

Resultatenrapport

WAT?

Zware metalen in mijn lijf ??



Humane biomonitoring omgeving Hoboken

*Opvolging van milieublootstelling en gezondheid van de bewoners van
Hoboken, Hemiksem en Kruibeke rond de Umicore site in Hoboken.*

PARTNERS

Deze studie gebeurde in opdracht van en in samenwerking met de Vlaamse overheid (Departement Zorg, Departement Omgeving, Vlaamse Milieumaatschappij), de stad Antwerpen, de provincie Antwerpen en Umicore.

De studie werd uitgevoerd door een onderzoeksgroep met volgende partners:

- Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH), verantwoordelijk voor de algemene coördinatie, studie design, veldwerk, data management, interpretatie, rapportering en communicatie (dr. E. Den Hond (woordvoerder), dr. C. Franken, Dr. V. Nelen, Ira Wolters, Iris Maldoy, Karlien Willems, Caroline Adriaensen, en collega's die het veldwerk ondersteunden);
- VITO, verantwoordelijk voor studie design, laboratorium analyses, milieumetingen, data management, statistische analyse, modellering, interpretatie en rapportering (dr. V. Verheyen, A. Colles, D. Ooms, dr. S. Remy, dr. B. Cox, dr. R. Van Den Heuvel, H. Willems, K. Touchant, A. Vanderbeke, dr. M. Van Holderbeke, dr. K. De Brouwere, dr. W. Lefebvre, dr. K. Tirez, dr. J. Peters, dr. P. Berghmans);
- Universiteit Hasselt (Centrum voor Milieukunde en Data Science Instituut) verantwoordelijk voor studie design, toxicologische analyses, data management, statistische analyse, interpretatie en rapportering (Prof. dr. M. Plusquin, dr. C. Cosemans, dr. L. Bruckers);
- Universiteit Antwerpen (Departement Sociologie), verantwoordelijk voor de contextanalyse, stakeholderparticipatie, risicoperceptie en sociale stratificatie (Prof. dr. I. Loots, D. Coertjens).

Met speciale dank aan alle deelnemers en hun ouders; de medisch milieukundigen (MMK's) van Logo Antwerpen, Logo Waasland en Logo Mechelen; de preventiewerker Hoboken; de studenten geneeskunde die ondersteunden bij de rekrutering; medewerkers van het district Hoboken; medewerkers van de gemeente Kruibeke; medewerkers van de gemeente Hemiksem; het Algemeen Medische Laboratorium (AML); de directie en het personeel van middelbare scholen in de regio; de leden van de klankbordgroep.

SAMENVATTING

DOEL

Waarom deze studie?

In Hoboken, Kruibekke en Hemiksem is er ongerustheid over de milieuvervuiling omwille van de nabijheid van de site van Umicore in Hoboken.

Doorheen de jaren werden door de overheid en het bedrijf maatregelen genomen om de uitstoot van metalen naar de omgeving te verminderen. Zowel op basis van de milieumetingen als via het halfjaarlijks bloedonderzoek bij kinderen werd in de voorbije jaren een dalende trend van de blootstelling aan metalen vastgesteld.

Toch waren er ook verontrustende signalen, zoals verschillende branden op de site of een piek van het lood in bloed bij kinderen tijdens de COVID-19 lockdown. Ook de verlaging van de toetsingswaarde voor lood in bloed door verschillende internationale instanties heeft geleid tot extra vragen en bezorgdheden over de gezondheid.

Omwonenden vragen reeds langer om een grondige inschatting te doen van het risico voor de gezondheid bij de bevolking, niet enkel voor wat betreft lood, maar ook voor andere milieuvervuilende stoffen waaraan bewoners rond de fabriek zijn blootgesteld. Deze studie wil daarop een antwoord bieden.

Wat is het hoofddoel van de studie?

Het **doel** van deze studie was om na te gaan in welke mate de industriële activiteit van site Umicore te Hoboken een invloed heeft op de blootstelling en de gezondheid van de omwonenden.

Om hierover een uitspraak te doen, rapporteren we volgende resultaten:

Blootstelling aan metalen

- We vergeleken de **gemiddelde blootstelling** in HBM Hoboken met die van een Vlaamse referentiegroep.
- We toetsten de blootstelling aan gezondheidskundige **toetsingswaarden**.

Determinanten van blootstelling

- We bestudeerden **welke factoren de blootstelling bepalen**.
- We onderzochten of er een verband was tussen de hoeveelheid metalen in **het milieu** en de interne blootstelling in het lichaam.

Effect van blootstelling op de gezondheid

- We onderzochten vroegtijdige gezondheidseffecten aan de hand van effectmerkers en vergeleken de **gemiddelde waarden** in HBM Hoboken met die van de Vlaamse referentiegroep.
- We toetsten de effectmerkers aan **toetsingswaarden**.
- We bestudeerden verbanden tussen blootstelling en gezondheid.

METHODE

Hoe gingen we te werk?



1. Humane biomonitoring = meten in de mens

Via metingen in bloed en urine van jongeren hebben we de **interne blootstelling** aan metalen (lood, cadmium en arseen), en aan roet gemeten. Metalen werden geselecteerd om de activiteiten van Umicore op te volgen. Roet werd gemeten om de verkeersgerelateerde luchtverontreiniging in het onderzoeksgebied in kaart te brengen. We verwijzen in deze tekst naar de studie als “HBM Hoboken” (humane biomonitoring in de omgeving van Hoboken).

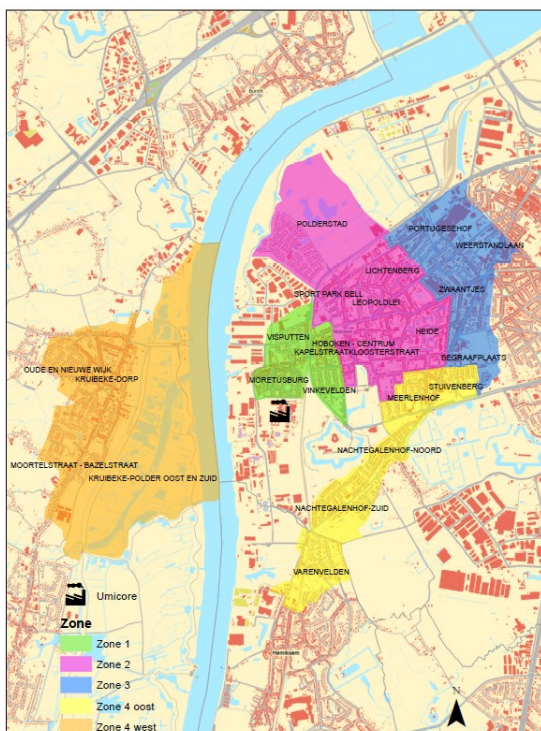
Daarnaast hebben we bij dezelfde deelnemers de **gezondheidseffecten** van de geselecteerde milieuvuulende stoffen gemeten, namelijk bloeddruk, polsslag, lengte, gewicht, ademtest, reactiesnelheid. In bloed en urine deden we metingen zoals schildklierhormonen, immuuncellen, nierfunctie. Via gestandaardiseerde vragenlijsten kregen we informatie over astma, allergie, infecties, puberteit, gedrag en welbevinden. We peilden ook naar de mening van de deelnemers over milieuproblemen.



2. Milieumetingen

Naast het humane biomonitoringsonderzoek werden ook de metalen lood, cadmium en arseen gemeten in verschillende **milieustalen**: omgevingslucht, neervallend stof in de huizen, neervallend stof buiten en eieren van eigen kweek.

Hoe werd het onderzoek uitgevoerd?



We bakenden een **onderzoekgebied** af op basis van beschikbare milieumetingen en vroegere onderzoeken in de regio. Het onderzoekgebied bestond uit wijken in Hoboken, Hemiksem en Kruibeke, en werd onderverdeeld in 4 zones.

Onze **doelgroep** waren jongeren van 13-17 jaar. Alle jongeren uit het gebied ontvingen een uitnodiging om deel te nemen.

Jongeren en hun ouders gaven toestemming voor het onderzoek. Ze vulden beiden een vragenlijst in. Daarna kwamen de jongeren naar het onderzoeksmoment voor een bloedstaal, urinestaal en andere testen.

De onderzoeken vonden plaats van februari 2023 tot januari 2024 in Kasteel Sorghvlied in Hoboken en de gemeentelijke basisschool in Kruibeke.

Sommige gezinnen deden mee aan het **extra milieuonderzoek**: ze verzamelden eieren van eigen kippen, en/of verzamelden stof via het plaatsen van stofpotjes in de slaapkamer en de woonkamer. Daarnaast plaatste VITO twee extra meetposten in het onderzoeksgebied, en verzamelde ook stofstalen buiten (terras, stoep, oprit) bij sommige deelnemers en bij publieke gebouwen.

Alle metingen in de stalen van bloed, urine en milieu gebeurden door erkende laboratoria.

RESULTATEN

Wie waren onze deelnemers?

In totaal namen **200 jongeren** deel aan het onderzoek, waarvan 167 jongeren uit Hoboken, 12 jongeren uit Hemiksem en 21 jongeren uit Kruikebeke. De onderzoeksgroep bestond uit een gelijk aantal meisjes (50%) en jongens (50%), maar een verschillend aantal over de 4 geboortejaren (2007-2010). De meerderheid van de jongeren had een gezinssituatie met als hoogste opleiding een diploma van hoger secundair onderwijs.

Blootstelling aan metalen via humane biomonitoring

Wat hebben we gemeten?

In bloed en urine hebben we de interne blootstelling aan de metalen lood (Pb), cadmium (Cd) en arseen (As) gemeten. Iedereen komt in contact met metalen, zowel via algemene bronnen als via lokale bronnen.

We meten de verschillende metalen in bloed of urine.

LOOD



Lood

- Lood in bloed weerspiegelt de blootstelling van de voorbije 1 tot 3 maanden.
- Let op: in deze studie worden waarden uitgedrukt in $\mu\text{g/l}$. In sommige andere studies gebruikt men $\mu\text{g/dl}$. Omrekening: $10 \mu\text{g/l} = 1 \mu\text{g/dl}$.

CADMIUM



Cadmium

- Cadmium in bloed weerspiegelt de blootstelling van de voorbije 2 tot 3 maanden.
- Cadmium in urine weerspiegelt de blootstelling van de voorbije 10 tot 40 jaar (= levenslange blootstelling bij jongeren).

ARSEEN



Arseen

- De anorganische vormen, As(III) en As(V), zijn toxisch.
- As(III) en As(V) worden in het lichaam omgezet naar MMA en DMA.
- MMA en DMA kunnen ook deels afkomstig zijn van vis en zeevruchten.
- De som van As(III), As(V), MMA en DMA noemen we **Toxisch Relevant Arseen (TRA)**.
- Alle vormen weerspiegelen de blootstelling van de voorbije dagen.

Hoe hoog is de interne blootstelling aan metalen in HBM Hoboken?

In onderstaande tabel wordt de beschrijvende statistiek gegeven van de gemeten biomerkers van blootstelling.

Biomerker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Lood in bloed (µg/l)	200	0	100	8,62 (8,06; 9,22)	4,29	5,25	6,19	8,15	11,07	15,19	20,45
Cadmium in bloed (µg/l)	200	0	100	0,15 (0,14; 0,16)	0,06	0,08	0,11	0,15	0,20	0,26	0,33
Cadmium in urine (µg/l)	196	4	98	0,21 (0,18; 0,23)	0,04	0,06	0,14	0,25	0,38	0,51	0,66
Arseen(III) in urine (µg/l)	196	4	32	0,34 (0,30; 0,39)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,58	0,90	1,31
MMA in urine (µg/l)	196	4	49	0,53 (0,46; 0,60)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,00	1,70	2,30
DMA in urine (µg/l)	196	4	98	3,30 (2,92; 3,72)	0,76	1,06	1,98	3,21	5,91	9,48	12,40
TRA in urine (µg/l)	196	4	nvt	4,76 (4,30; 5,27)	1,53	1,81	2,81	4,38	7,40	12,40	15,65

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen; nvt = niet van toepassing

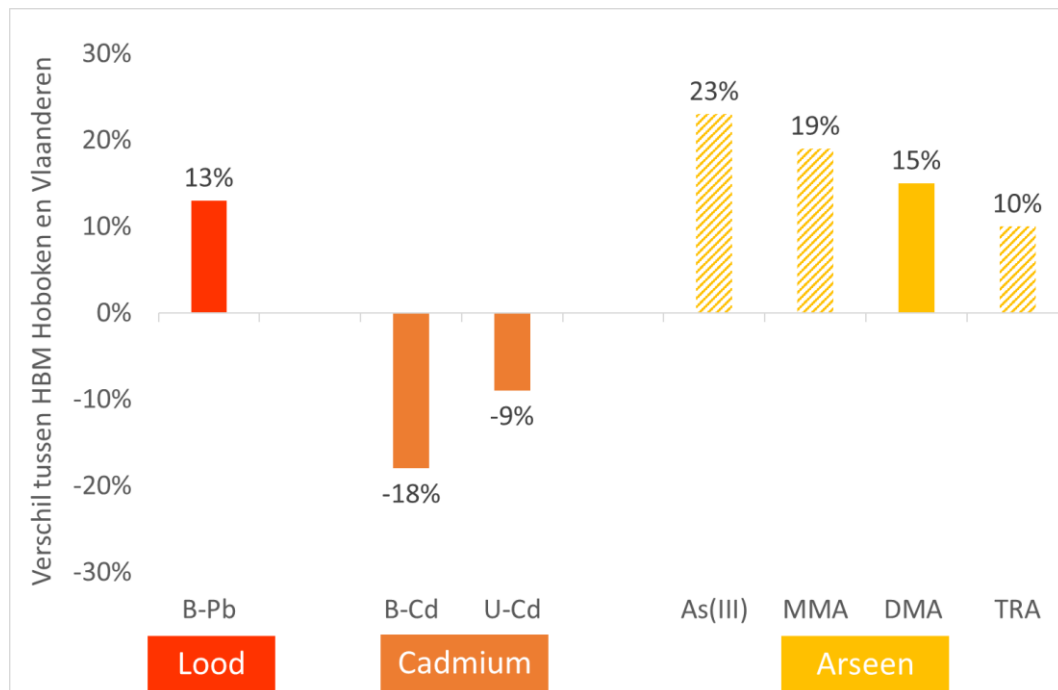
Bij alle deelnemers hebben we **lood** en **cadmium** in het lichaam gemeten. De **arseenvormen** in urine vertonen een gemengd beeld: zo kon DMA in bijna alle deelnemers worden gedetecteerd, MMA en arseen(III) in minder dan de helft van de jongeren. Arseen(V) werd slechts bij 3% van de deelnemers gemeten, waardoor er geen gemiddelde waarde berekend kon worden.

Hoe hoog is de interne blootstelling aan metalen in HBM Hoboken in vergelijking met Vlaanderen?

We vergeleken de resultaten van de 200 jongeren uit HBM Hoboken met een referentiegroep van 428 jongeren van 13 tot 16 jaar uit heel Vlaanderen die onderzocht werden in de periode 2017-2018. De blootstelling bij deze **'Vlaamse referentiegroep'** kunnen we beschouwen als de achtergrondblootstelling in Vlaanderen.

Niet enkel het gebied waar iemand woont heeft een invloed op de blootstelling. Ook andere factoren zoals de leeftijd, of de persoon rookt, wat de persoon eet, enz. spelen een rol. Met al deze gekende factoren werd rekening gehouden bij de vergelijking tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep door een statistische correctie uit te voeren. Op die manier bestudeerden we wat de mogelijke invloed is van wonen nabij de industrie in Hoboken, na correctie voor verschillende kenmerken tussen de twee groepen.

In de figuur wordt weergegeven hoeveel % hoger of lager de gemiddelde waarde in bloed of urine is in HBM Hoboken ten opzichte van de Vlaamse referentiegroep.



B-Pb: bloed lood; B-Cd: bloed cadmium; U-Cd: urinair cadmium; As(III): arseen (III), MMA: monomethylarseen; DMA: dimethylarseen; TRA: toxisch relevant arseen.

Volle balk: statistisch significant; gearceerde balk: niet statistisch significant

De gemiddelde waarde van **lood** was 13% hoger in HBM Hoboken dan in de Vlaamse referentiegroep; dit verschil was statistisch significant.

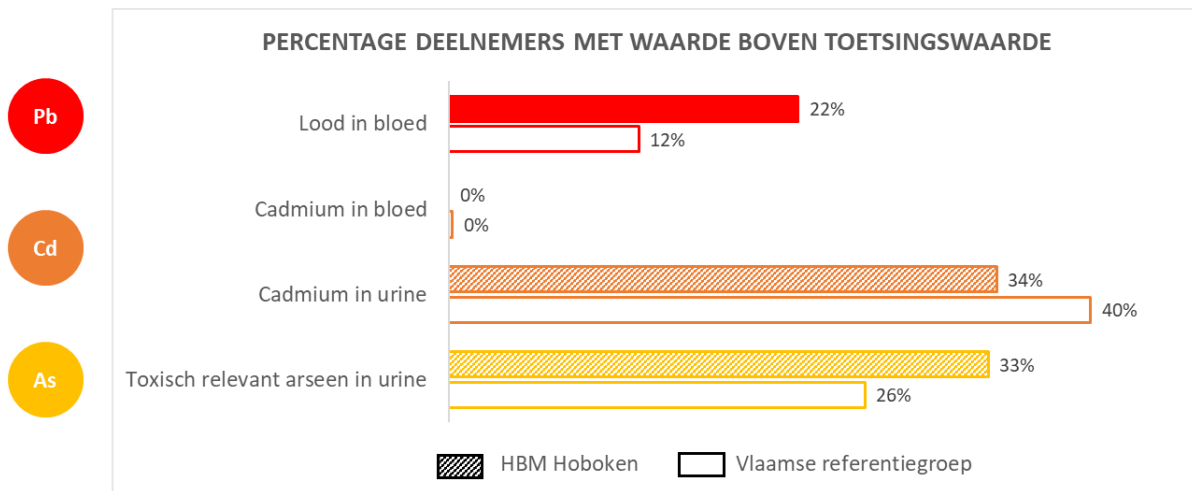
Voor **cadmium** stelden we statistisch significant lagere waarden vast in HBM Hoboken in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep. De gemiddelde waarde van cadmium in bloed lag 18% lager in HBM Hoboken dan in Vlaanderen; voor cadmium in urine was het gemiddelde 9% lager. Een factor die hierbij mogelijk een rol speelt is de hoge achtergrondblootstelling van cadmium in Vlaanderen; deze is hoog in vergelijking met andere Europese landen.

Voor de verschillende **arseen species** lag het gemiddelde 10% tot 23% hoger in HBM Hoboken dan in de Vlaamse referentiegroep. Voor DMA in urine was het resultaat statistisch significant. De overige arseen species (As(III), MMA en TRA) vertonen een gelijkaardige niet-significante trend.

Hoe interpreteren we deze blootstellingswaarden?

We vergeleken de blootstelling aan metalen in HBM Hoboken en Vlaanderen met gezondheidskundige toetsingswaarden. Dit zijn streefwaarden voor de gezondheid.

- Bij een waarde onder de streefwaarde verwachten we geen schadelijke effecten op de gezondheid;
- Bij een waarde boven de streefwaarde zijn schadelijke effecten niet uit te sluiten.



Volle balk: statistisch significant; gearceerde balk: niet statistisch significant

In HBM Hoboken werd de toetsingswaarde voor **lood** bij 1 op 5 jongeren overschreden. Dit is statistisch significant meer dan in de Vlaamse referentiegroep, waar slechts 1 op 10 jongeren de toetsingswaarde overschreed.

In HBM Hoboken werden de toetsingswaarden voor **cadmium** en **arseen** bij 1 op 3 jongeren overschreden. Dit is vergelijkbaar met Vlaanderen (niet significant).

Samenvatting blootstelling

Als we de jongeren die wonen in de buurt van de Umicore site in Hoboken vergelijken met een Vlaamse referentiegroep van dezelfde leeftijd, stellen we vast dat de gemiddelde blootstelling aan **lood** significant hoger is. Ook het percentage jongeren dat de gezondheidskundige toetsingswaarde voor lood overschrijdt is significant hoger in HBM Hoboken dan in de Vlaamse referentiegroep.

De gemiddelde blootstelling aan **cadmium** is significant lager dan in Vlaanderen, maar zowel in Vlaanderen als in HBM Hoboken overschrijdt 1 op 3 jongeren de toetsingswaarde.

Voor **arseen** wordt gemiddeld een significant verhoogde urinaire concentratie geobserveerd voor één vorm (DMA). De overige arseen species (As(III), MMA en TRA) vertonen een gelijkaardige niet-significante trend. Zowel in HBM Hoboken als in Vlaanderen heeft 1 op 3 jongeren een meetwaarde boven de toetsingswaarde.

Determinanten van blootstelling aan metalen

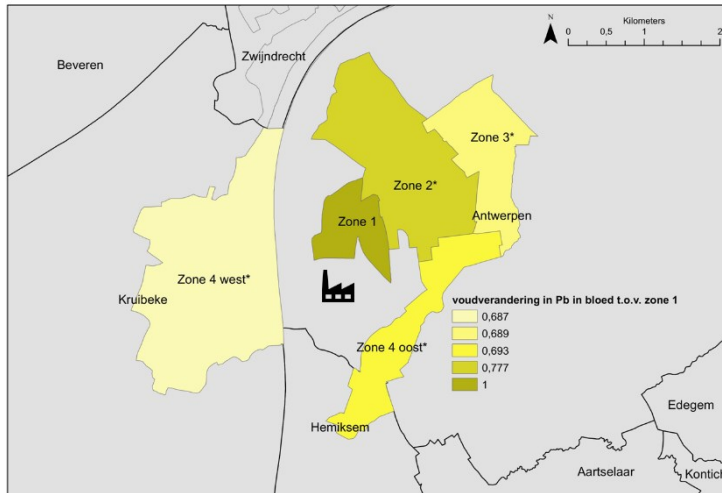
Welke factoren dragen bij tot een hogere blootstelling?

We onderzochten welke factoren bepalen of iemand hoge of lage waarden van metalen in het lichaam heeft. We gebruikten hiervoor geografische informatie en antwoorden uit de vragenlijsten over levensstijl, voeding, de binnenhuisomgeving, de buitenomgeving, enzovoort.

Geografische factoren



Jongeren die verder van de fabriek wonen in de overheersende windrichting hebben minder **lood** in hun bloed.



Als we de zones binnen het onderzoeksgebied vergelijken, zien we een daling van de gemiddelde lood in bloedwaarde van zone 1 over zone 2 naar zone 3. Jongeren uit Hemiksem en Kruikeke die dichterbij het bedrijf wonen maar in de minder overheersende windrichting hebben lagere waarden voor lood in bloed. De windrichting speelt dus duidelijk een rol.

Levensstijlfactoren en omgeving



Jongeren die vaker hun handen wassen of tanden poetsen hebben minder **lood** in hun bloed. Een goede persoonlijke hygiëne is dus belangrijk om blootstelling te verminderen.



Als jongeren vaak in contact komen met bodem of opwaaiend stof hebben ze meer **lood, cadmium of arseen** in het lichaam. Dit is bijvoorbeeld zo als er wegenwerken zijn in de straat, bij verbouwingen, als er vuur gestookt wordt in de buurt, of als ze een eigen tuin hebben.



In gezinnen waar de woning goed geventileerd of verlucht wordt, hebben jongeren minder **cadmium of arseen** in het lichaam.

Fe

Jongeren met een hoger ijzergehalte in hun bloed hebben minder **cadmium** in het lichaam. Een goede, gezonde voeding is dus belangrijk om het lichaam te beschermen tegen metalen.



Gehalten van **arsen** in het lichaam worden beïnvloed door het algemene voedingspatroon (o.a. het eten van vis of rijst).

Hoofdboodschap

We onderzochten welke factoren de blootstelling aan metalen bepalen. Zowel algemene factoren (zoals algemene voeding, algemene hygiëne) als lokale factoren (zoals afstand tot de industrie, windrichting, lokale voeding) spelen een rol.

Deze informatie kan een basis vormen om preventieve maatregelen op te stellen om blootstelling in de toekomst te vermijden.

Verbanden tussen milieustalen en interne blootstelling

Bij een subgroep van de deelnemers werden metingen van metalen uitgevoerd in huisstof, in buitenstof en in eieren van eigen kweek. Daarnaast werden in het onderzoeksgebied twee extra meetposten geplaatst om metalen in de lucht te meten.

Hoe hoog zijn de waarden van metalen in depositie binnen en buiten?

De waarden van lood, cadmium en arseen in buitenstof waren hoger dan in huisstof.

Hoe hoog zijn de waarden van metalen in de omgevingslucht?

De jaargemiddelde concentraties voor lood en cadmium lagen op alle locaties lager dan de EU-streefwaarde, EU-grenswaarde of WGO-advieswaarde. Voor arseen lag de jaargemiddelde concentratie boven de EU-streefwaarde op de 2 meetposten het dichtst bij de site van Umicore.

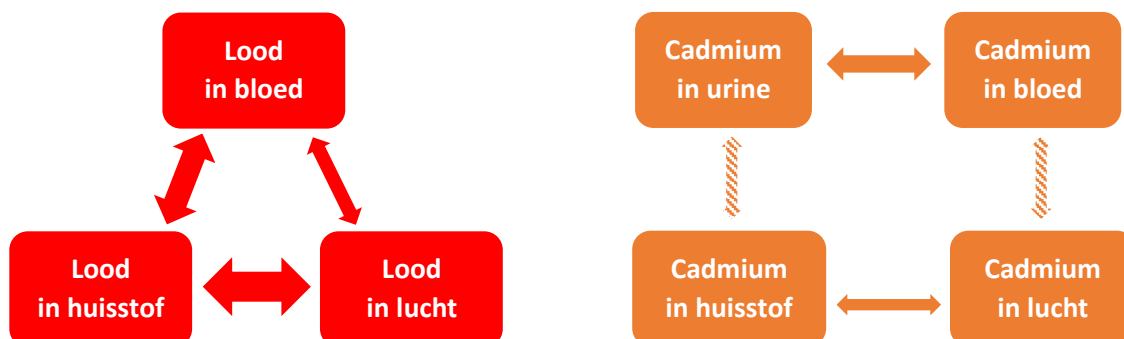
In HBM Hoboken werden hogere concentraties aan metalen (lood, cadmium en arseen) in omgevingslucht waargenomen in vergelijking met een landelijke locatie in Vlaanderen (Koksijde) en ten opzichte van de stedelijke achtergrondblootstelling (Borgerhout).

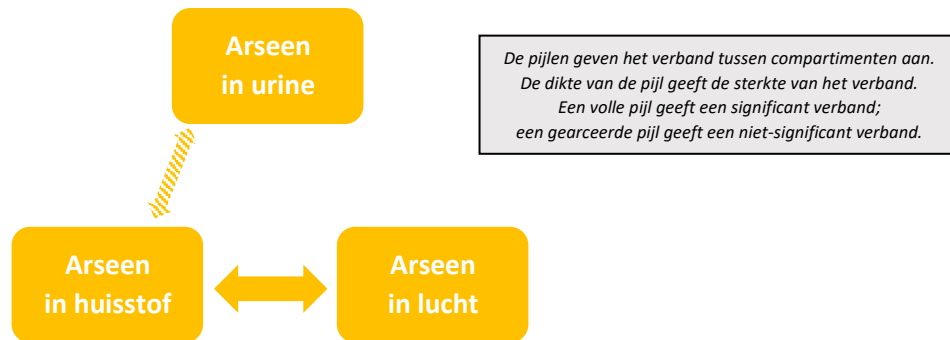
Er was voor alle metalen een daling van de concentratie in lucht volgens toenemende afstand van de site Umicore. Deze geografische trend was het meest uitgesproken voor lood en arseen (factor 10 tussen zone 1 en zone 3), maar ook aanwezig voor cadmium (factor 5 tussen zone 1 en zone 3).

Hoe hoog zijn de waarden van metalen in eieren van eigen kweek?

Een verkennende analyse toonde aan dat eieren van eigen kweek uit het studiegebied HBM Hoboken gelijkaardige gehalten aan metalen bevatten als eieren van eigen kweek in Vlaanderen. In Hoboken vinden we hogere waarden van lood en arseen in de eieren dan in Kruibeke; in geen enkel ei werd cadmium gemeten. Het aantal eieren in onze studie was beperkt, dus verder onderzoek is nodig.

Zijn er verbanden tussen de metalen in het lichaam en in het milieu?





We onderzochten de verbanden tussen de compartimenten onderling en met de interne blootstelling. Voor **lood** zijn er duidelijke verbanden tussen stof (binnen en buiten) en buitenlucht. Meer lood in huisstof of in omgevingslucht gaat samen met hogere concentraties in bloed.

Voor **arseen en cadmium** zijn de verbanden tussen gehalten in het milieu en in het lichaam veel minder sterk. Een significant verband werd enkel waargenomen in huisstof en in omgevingslucht.

Hoofdboodschap

We vonden verbanden tussen de waarde van lood in bloed en de concentratie van lood in huisstof en in buitenlucht.

Voor arseen en cadmium zijn deze verbanden zeer zwak.

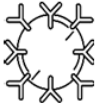



Effecten van metalen op de gezondheid

Welke gevolgen zijn er voor de gezondheid in HBM Hoboken?

Net als bij de blootstelling, vergelijken we de gezondheid van de 200 jongeren uit HBM Hoboken met dezelfde referentiegroep van 428 jongeren uit Vlaanderen.

Gezondheid wordt bepaald door heel wat factoren. Niet enkel door milieufactoren, maar ook door andere factoren zoals leeftijd, geslacht, familiale voorgeschiedenis, opleiding, roken, alcohol. Met al deze gekende factoren wordt rekening gehouden bij de vergelijking tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep door een statistische correctie uit te voeren. Op die manier bestuderen we wat de mogelijke invloed is van wonen nabij de industrie in Hoboken, na correctie voor verschillen tussen de twee groepen.

Als we de jongeren in HBM Hoboken vergelijken met de jongeren uit de Vlaamse referentiegroep observeren we significante verschillen voor immuunrespons (de afweer van het lichaam), longfunctie, de neurologische ontwikkeling (ontwikkeling van de hersenen), gedrag en welbevinden.

ORGAANSYSTEEM	EFFECT: vergelijking HBM Hoboken vs. Vlaanderen
 <p>IMMUUNRESPONS</p>	<p>Verschillen in de balans voor immuunrespons: verhouding neutrofielen/lymfocyten: -14%. De kans op luchtweginfecties in het voorbije jaar is 2,5 keer groter.</p>
 <p>LUCHTWEG-FUNCTIE</p>	<p>Meer ontsteking van de luchtwegen: uitgeademd NO boven de richtwaarde: 11% in HBM Hoboken vs. 6% in Vlaanderen</p>
<p>NEUROLOGISCHE FUNCTIE</p> 	<p>Langere reactietijd bij verschillende computertesten wijst op aandachtsproblemen en tragere visuele informatieverwerking.</p>
<p>WELBEVINDEN</p> 	<p>Score gedragsproblemen: +4,51 (op totaal van 40) Welbevinden: lagere vitaliteit: -3,75%</p>

We bestudeerden ook verbanden tussen blootstelling en effect. We konden vaststellen dat de verschillen in effect die we observeerden tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep in verband kunnen gebracht worden met stijgende blootstelling aan metalen. De blootstelling-effect relaties ondersteunen dus de resultaten van de gebiedsvergelijkingen.

Samenvatting gezondheid

In deze studie meten we vroegtijdige biologische effecten die nog omkeerbaar zijn. We gebruiken ze als 'early warning' systeem.

Bij jongeren in HBM Hoboken zien we vroege signalen van immuunverstoring en meer luchtwegproblemen, subtiele verschillen in neurologische ontwikkeling, meer gedragsproblemen en een lager welbevinden.

De verschillen in effectmerkers die we waarnemen tussen HBM Hoboken en Vlaanderen zijn in overeenstemming met wat we zouden verwachten bij een stijgende blootstelling aan lood en sommige arseenvormen.

De mening van jongeren over het milieu

Is er ongerustheid over metalen?

Iets minder dan de helft van de jongeren had vóór hun deelname aan dit onderzoek nog nooit over metalen gehoord. De jongeren die er al wel eens over hadden gehoord, kregen die informatie vooral via de school en hun ouders.

De jongeren willen graag extra informatie ontvangen over de mogelijke gevolgen van metalen voor hun gezondheid, want 1 op 8 jongeren maakt zich hierover zorgen. Ze vertrouwen vooral hun ouders, wetenschappers, de huisarts, familie en vrienden om hen te informeren over dit onderwerp.

Blootstelling en gezondheidseffecten van roet

Koolstofdeeltjes in bloed worden in deze studie onderzocht als milieuparameter voor verkeersblootstelling. Verkeersdruk is een algemeen stedelijk milieuprobleem en niet gelinkt aan de activiteiten van de industrie Umicore.

In (bijna) alle jongeren van HBM Hoboken werden gehalten koolstofdeeltjes gemeten in bloed. Gehalten koolstofdeeltjes in bloed vertonen associaties met zowel omgevings- als gedragsfactoren.

Er werden verbanden gevonden tussen blootstelling aan koolstofdeeltjes en vroegtijdige gezondheidseffecten. Stijgende gehalten koolstofdeeltjes in bloed zijn geassocieerd met:

- immuunactivatie en luchtweginflammatie. Dit sluit aan bij internationaal onderzoek naar de impact van luchtvervuiling, verder onderzoek is aangewezen;
- een vertraagde puberteitsontwikkeling in jongens;
- een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test in meisjes;
- meer gedragsproblemen bij meisjes.

ALGEMEEN BESLUIT

Heeft de industriële activiteit van site Umicore te Hoboken een invloed op de gezondheid van de omwonenden, meer bepaald bij jongeren van 13 tot 17 jaar?

Hoe hoog is de blootstelling aan metalen?

Jongeren die wonen in het onderzoeksgebied rond de site Umicore te Hoboken hebben significant hogere gehalten van lood in het bloed en één arseenvorm in de urine; de andere arseenvormen volgen eenzelfde niet-significante trend. Voor cadmium wordt gemiddeld minder cadmium in bloed en urine geobserveerd in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep.

Welke factoren bepalen de blootstelling aan metalen?

Het loodgehalte in bloed daalt in functie van de afstand tot het bedrijf.

Stof (binnen en buiten) en omgevingslucht zijn belangrijke bronnen voor lood, en in mindere mate voor arseen. Dit blijkt uit de milieumetingen, en ook uit de analyses van de leefgewoonten van de jongeren (voeding, omgeving, persoonlijke hygiëne, ...).

Wat is het effect van blootstelling aan metalen op de gezondheid?

Blootstelling aan lood, arseen en cadmium heeft een negatieve impact op de gezondheid. Dit geldt voor de studiegroep HBM Hoboken én ook voor algemeen Vlaanderen.

In vergelijking met de Vlaamse referentiegroep worden bij jongeren die wonen rond de site Umicore subtiele veranderingen in het lichaam opgemeten die in verband gebracht kunnen worden met hogere blootstelling aan lood en/of arseen. Aandachtspunten in HBM Hoboken zijn luchtweginfecties en luchtweginflammatie, neurologische ontwikkeling (reactiesnelheid en snelheid van informatieverwerking), gedrag (hyperactiviteit en sociaal gedrag) en welbevinden (vitaliteit).

Wat nu?

De resultaten geven een duidelijk signaal aan dat actie nodig is. De uitstoot van metalen naar de omgeving is doorheen de jaren met succes verminderd; die inspanningen moeten verdergezet worden. Daarnaast is het belangrijk om te bekijken of en waar er extra maatregelen nodig zijn. De Vlaamse en lokale overheden, Umicore en de lokale gezondheidswerkers zullen binnen de [werkgroep Milieu en Gezondheid](#) nu verder evalueren of deze resultaten aanleiding geven om de huidige maatregelen en adviezen bij te sturen met bijvoorbeeld blijvende aandacht voor de opvolging van metalen in de buitenlucht en medisch milieukundige opvolging. Daarnaast toont dit onderzoek opnieuw aan dat zaken zoals handen wassen, stof opnemen, ventileren en eetgewoontes de blootstelling kunnen verminderen. Het is belangrijk om de omwonenden hiervoor blijvend te sensibiliseren.

INHOUD

PARTNERS	1
SAMENVATTING	2
1 INLEIDING	17
2 DOEL VAN DE STUDIE	18
3 METHODE	19
3.1 STUDIEGEBIED.....	19
3.2 REKRUTERING VAN DE DOELGROEP.....	20
3.3 VERZAMELEN VAN STALEN EN GEGEVENS.....	21
3.3.1 Veldwerk humane biomonitoring.....	21
3.3.2 Veldwerk milieustalen.....	23
3.4 TOXICOLOGISCHE ANALYSES.....	25
3.4.1 Verwerking van de stalen.....	25
3.4.2 Overzicht van metingen.....	26
3.5 STATISTISCHE ANALYSE EN MODELLERING.....	31
3.5.1 Samenstellen van de databank.....	31
3.5.2 Gehalten onder de LOD/LOQ - imputatie.....	32
3.5.3 Beschrijvende statistiek.....	33
3.5.4 Identificeren van determinanten van blootstelling.....	34
3.5.5 Gebiedsvergelijking.....	35
3.5.6 Vergelijking met toetsings- of referentiewaarden.....	37
3.5.7 Blootstelling-effect associaties.....	37
3.5.8 Algemene gehanteerde principes:.....	40
3.5.9 Correlaties tussen milieu- en humane stalen.....	41
3.5.10 Modelberekening.....	41
4 BESCHRIJVING ONDERZOEKSGROEP	46
4.1 RESPONS.....	46
4.2 KARAKTERISTIEKEN ONDERZOEKSGROEP.....	47
5 RESULTATEN METALEN	49
5.1 BLOOTSTELLINGSMERKERS.....	49
5.1.1 Beschrijvende statistiek.....	49
5.1.2 Correlaties tussen metalen.....	55
5.1.3 Determinanten van blootstelling.....	56
5.1.4 Gebiedsvergelijking.....	72
5.1.5 Vergelijking met toetsingswaarden.....	78
5.2 EFFECTMERKERS.....	83

5.2.1	Beschrijvende statistiek.....	83
5.2.2	Gebiedsvergelijking	94
5.2.3	Vergelijking met klinische referentiewaarden	100
5.3	ASSOCIATIES TUSSEN METALEN EN EFFECT	103
5.3.1	Oxidatieve stress	103
5.3.2	Immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen	104
5.3.3	Luchtwegfunctie	109
5.3.4	Nierfunctie.....	110
5.3.5	Schildklierfunctie	111
5.3.6	Cardiometabole gezondheid	112
5.3.7	Puberteitsontwikkeling.....	115
5.3.8	Neurologische functie	117
5.3.9	Welbevinden	119
5.3.10	Samenvatting per blootstelling	122
6	RESULTATEN KOOLSTOFDEELTJES	125
6.1	BESCHRIJVENDE STATISTIEK	125
6.2	DETERMINANTEN	126
6.2.1	Geografische determinanten	126
6.2.2	Determinanten in de leefomgeving	128
6.3	GEBIEDSVERGELIJKING	130
6.4	VERGELIJKING MET TOETSINGSWAARDEN	130
6.5	ASSOCIATIES TUSSEN KOOLSTOFDEELTJES EN EFFECT	130
6.5.1	Oxidatieve stress	130
6.5.2	Immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen	130
6.5.3	Luchtwegfunctie	131
6.5.4	Nierfunctie.....	131
6.5.5	Schildklierfunctie	131
6.5.6	Cardiometabole gezondheid	131
6.5.7	Puberteitsontwikkeling.....	131
6.5.8	Neurologische functie	132
6.5.9	Welbevinden	132
6.5.10	Samenvatting per blootstelling	132
7	RESULTATEN PERCEPTIE DEELNEMERS	134
7.1	KENNIS OVER METALEN	134
7.2	ONGERUSTHEID OVER METALEN EN ANDERE MILIEUPROBLEMEN	136
7.2.1	Ongerustheid over metalen	136

7.2.2	Milieuattitude: bezorgdheid om het milieu	138
7.3	VERTROUWEN IN INFORMATIEBRONNEN EN INFORMATIENODEN	139
7.4	TEVREDENHEID OVER DE BUURT	141
7.5	GELOOF IN EEN OPLOSSING EN HANDELINGSBEREIDHEID	141
8	RESULTATEN MILIEU	143
8.1	BESCHRIJVENDE STATISTIEK	143
8.1.1	Metalen in huisstof.....	143
8.1.2	Metalen in eieren	145
8.1.3	Metalen in lucht	146
8.1.4	Metalen in depositiestof	152
8.2	CORRELATIES TUSSEN METALEN IN HET MILIEU EN IN DE MENS.....	153
9	RESULTATEN MODELBEREKENING	156
9.1	EXTERNE BLOOTSTELLING	156
9.2	INTERNE BLOOTSTELLING.....	159
9.3	BESLUIT MODELLEERING	161
10	BESLUIT EN AANBEVELINGEN	163
10.1	BESLUIT	163
10.2	AANBEVELINGEN	166
11	REFERENTIES.....	169
12	BIJLAGEN	182

1 INLEIDING

In Hoboken, in de wijk Moretusburg, ligt het bedrijf Umicore. De activiteiten van dit bedrijf zijn een bron van milieuvervuiling, vooral van metalen, in Hoboken, Hemiksem en Kruikeke. De opvolging van de milieu-impact en de gezondheid van de bewoners gebeurt/gebeurde op verschillende manieren, nl. 1) milieumetingen door de Vlaamse Milieumaatschappij (VMM) en volksgezondheidskundige interpretatie van die metingen door Departement Zorg; 2) halfjaarlijks bloedonderzoek bij kinderen van 1-12 jaar in de nabije invloedssfeer van Umicore; 3) blootstellingsonderzoek naar lood bij kleuters in de wijde omgeving van Hoboken; 4) 'Gezond uit eigen grond'-campagne van Departement Omgeving.

Doorheen de jaren werden door de overheid en het bedrijf maatregelen genomen om de uitstoot van metalen naar de omgeving te verminderen. Zowel op basis van de milieumetingen als via het halfjaarlijks bloedonderzoek bij kinderen werd in de voorbije decennia een dalende trend van de blootstelling aan metalen vastgesteld. Er zijn echter ook verontrustende signalen. In de periode 2018-2020 waren er verschillende branden in het bedrijf die tot veel ongerustheid hebben geleid in de buurt van de fabriek. In het voorjaar 2020 werd een piek in de loodblootstelling bij kinderen vastgesteld, vermoedelijk door een combinatie van uitstoot door het bedrijf, voorjaarsstormen en continue aanwezigheid van de kinderen in de wijk omwille van de COVID-19 lockdown. Ook de verlaging van de gezondheidskundige richtwaarden voor lood in bloed door verschillende internationale instanties (1) heeft bij een deel van de bevolking tot veel extra vragen en bezorgdheden geleid rond de impact van de milieuvervuiling op hun gezondheid.

Eén van de vragen die sterk naar voor komt is om een grondige en up-to-date inschatting te doen van het risico voor de bevolking, niet enkel voor wat betreft lood, maar ook voor andere milieupolluenten waaraan bewoners rond de fabriek zijn blootgesteld. Het blootstellingsonderzoek uit 2008 heeft waardevolle informatie opgeleverd, maar is ondertussen mogelijk gedateerd en was beperkt tot metingen van lood bij kleuters (2). Ook de wetenschappelijke vooruitgang (o.a. mogelijkheid voor het meten van speciatievormen van arseen) is een belangrijk argument voor een uitgebreider gezondheidsonderzoek.

In januari 2022 werd een bestek uitgeschreven voor het uitvoeren van een humaan biomonitoringsonderzoek in de ruimere omgeving van de Umicore site in Hoboken, met volgende opdracht: *'Via humane biomonitoring, namelijk door in de mens de interne blootstelling aan chemische stoffen te meten, wordt enerzijds een verband gelegd met levensstijl- en omgevingsfactoren om te bepalen of de blootstelling afkomstig is van de industriële site, en anderzijds wordt nagegaan of de interne blootstelling ook leidt tot schadelijke effecten op de gezondheid'*. De studie werd uitgeschreven en gefinancierd door een groep van opdrachtgevers, nl. het Departement Zorg en het Departement Omgeving van de Vlaamse overheid, de stad Antwerpen, de provincie Antwerpen en Umicore. De opdracht werd gegund aan een consortium van onderzoekers met het Provinciaal Instituut voor Hygiëne (PIH), de Vlaamse Instelling voor Technologisch Onderzoek (VITO), de Universiteit Hasselt (UHasselt) en de Universiteit Antwerpen (UA).

2 DOEL VAN DE STUDIE

Het **hoofddoel** van deze studie was om na te gaan in welke mate de industriële activiteit van site Umicore te Hoboken een invloed heeft op de gezondheid van de omwonenden, meer bepaald bij jongeren van 14 en 15 jaar.

Hiervoor werd een humane biomonitoringstudie (HBM) uitgevoerd waarin de interne blootstelling in de mens aan chemische stoffen werd gemeten. Als blootstellingsmerkers werden metalen (lood, cadmium, arseen) en roet opgenomen in het onderzoek. Metalen werden geselecteerd om de activiteiten van Umicore op te volgen, roet om de verkeersgerelateerde luchtverontreiniging in het studiegebied in kaart te brengen. De interne blootstelling aan deze chemische stoffen werd enerzijds in verband gebracht met levensstijl- en omgevingsfactoren om zodanig determinanten van blootstelling te identificeren. Door de koppeling van de interne blootstelling aan gehalten in o.m. lucht, depositiestof (binnen en buiten), voeding (groenten, eieren) en putwater konden mogelijke blootstellingsroutes geïdentificeerd worden, en lokale beleidsadviezen geformuleerd worden. Daarnaast werd de interne blootstelling bij jongeren in verband gebracht met relevante gezondheidseffecten via blootstelling-effect relaties. Zowel voor blootstelling als voor gezondheid werd de situatie in HBM Hoboken afgezet tegenover vergelijkbare referentiepopulaties en tegenover internationaal erkende gezondheidkundige toetsingswaarden. Op die manier kon de ernst van de situatie worden ingeschat.

In deze studie werden volgende **subvragen** beantwoord:

1. Is de blootstelling aan milieuvervuilende stoffen bij omwonende jongeren van de industriële site in Hoboken verschillend van een Vlaamse referentiegroep van dezelfde leeftijdsklasse?
2. Zijn gezondheidseffecten die verband houden met deze blootstelling bij omwonende jongeren van de industriële site in Hoboken verschillend ten opzichte van een Vlaamse referentiegroep van dezelfde leeftijdsklasse?
3. Worden er bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken gezondheidkundige toetsingswaarden voor blootstelling aan milieuvervuilende stoffen overschreden, en verschilt dit van algemeen Vlaanderen?
4. Worden er bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken klinische richtlijnen overschreden, en verschilt dit van algemeen Vlaanderen?
5. Is er een verband tussen blootstelling aan milieupolluenten en vroege biologische veranderingen en gezondheidseffecten (blootstelling-effect relaties)?
6. Is de blootstelling aan milieupolluenten bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken gerelateerd aan levensstijl, omgevingsfactoren en/of omgevingsmetingen?

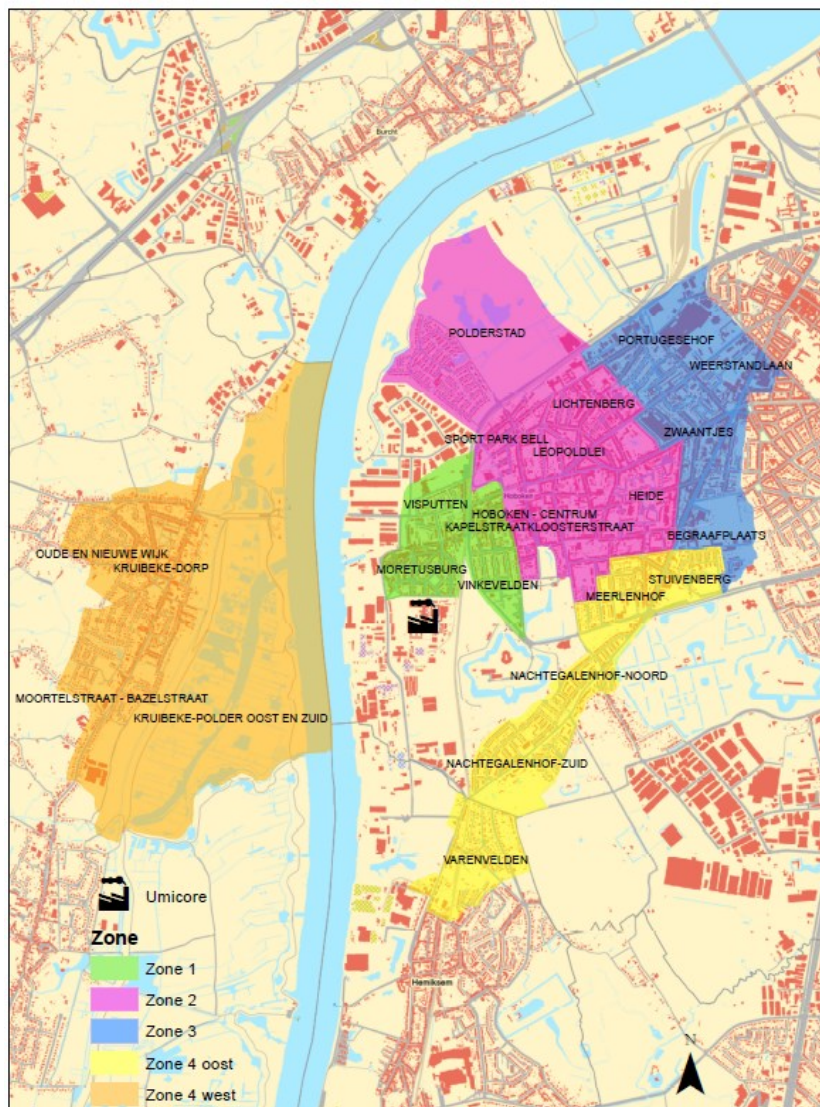
3 METHODE

3.1 STUDIEGEBIED

De selectie van het onderzoeksgebied was o.m. gebaseerd op risicokaarten voor lood in de bodem, die gebruikt werden om het studiegebied af te bakenen voor het bevolkingsonderzoek uit 2008 (3), waarbij drie zones werden gemarkeerd in een straal van 0,5 tot 3 km rond de Umicore site. Op basis van de modellering van de verspreiding van de stoffen in de omgeving van Umicore in het VMM-rapport van 2019 (4), bleek dat arseen de meest kritische stof is. Het gebied met overschrijdingen van 1-3 ng/m³ kwam goed overeen met de zone van 3 km die werd voorgesteld o.b.v. lood in de bodem.

Op basis van deze twee criteria werd voor het huidige onderzoek een onderzoeksgebied afgebakend. De wijken in Hoboken in een straal van 0 tot 3 km ten N/NO van de fabriek (= overheersende windrichting) werden geselecteerd als zone 1, zone 2 en zone 3; de wijken in Hoboken/Hemiksem/Kruiibeke in een straal van 1,5 km ten O/Z/W van de fabriek werden geselecteerd als zone 4. Deze laatstgenoemde zone werd verder onderverdeeld in zone 4 oost en zone 4 west (Figuur 1).

Figuur 1: Onderzoeksgebied Humane Biomonitoring 2022-2024



3.2 REKRUTERING VAN DE DOELGROEP

Alle jongeren geboren in 2007, 2008, 2009 of 2010 die in het studiegebied wonen, ontvingen een uitnodigingsbrief op het thuisadres. In een eerste fase werden uitsluitend de jongeren geboren in 2008-2009 uitgenodigd voor het onderzoek. Door een te lage respons werd de leeftijdsgroep uitgebreid naar jongeren met geboortejaren 2007 en 2010. De uitnodigingsbrieven werden door het PIH aan de betrokken gemeenten aangeleverd (nl. de stad Antwerpen voor het district Hoboken en de gemeenten Kruikeke en Hemiksem) zodat de gemeenten deze konden adresseren. Hiervoor selecteerden de bevolkingsdiensten van de gemeenten de jongeren met hun adresgegevens uit het bevolkingsregister.

De uitnodigingsbrief bevatte:

- een inleidende brief waarin het doel van de studie en het praktische verloop kort werd uitgelegd;
- een geïnformeerd toestemmingsformulier (Informed Consent Form, ICF) waarin een toelichting werd gegeven van de opzet en inhoud van het onderzoek;
- een flyer waarin de studie op een bevattelijke manier werd samengevat (Figuur 2).

In de brief werd gewezen op het feit dat:

- niet alle jongeren geselecteerd worden voor de studie: enkel deelname als voldaan is aan de inclusiecriteria en als het aantal deelnemers dat gerekruteerd werd nog onvoldoende is;
- privacy zal beschermd worden door het gebruik van codenummers;
- deelnemers het recht hebben op informatie omtrent procedures en het onderzoeksproject in zijn geheel;
- deelnemers het recht hebben op inzage, correctie en schrapping van de gegevens;
- deelnemers het recht hebben om zich op elk moment terug te trekken uit de studie;
- de reststalen van bloed en urine voor maximaal 30 jaar bewaard zullen blijven voor eventuele toekomstige analyses die passen in het kader van de onderzoeksvragen; een toezichtcommissie beslist over de toegang tot de stalen; alle nieuwe studies worden vooraf voorgelegd aan de ethische commissie van de universiteit Antwerpen;
- de centrale databank gedurende 30 jaar bewaard zal blijven voor bijkomende statistische analyses; een toezichtcommissie beslist over de toegang tot de data;
- er een beloning wordt voorzien voor de jongeren ter waarde van 20 EUR.

In het toestemmingsformulier werd via een korte vragenlijst gepeild naar de selectiecriteria (bijv. het aantal jaren dat de jongere op een adres in het gebied woont). Daarnaast werd toestemming gevraagd om onderzoekers buiten het PIH tijdelijk toegang te geven tot het thuisadres om geografische analyses uit te voeren (bijv. berekenen van afstand tot de Umicore site; berekenen van luchtkwaliteit ter hoogte van het thuisadres).

Jongeren werden in de studie geïncludeerd indien:

- zowel zij als hun ouders toestemming gaven;
- de jongere minstens 5 jaar in het onderzoeksgebied woonde;
- de jongere niet op internaat zat;

- zij en hun ouders over voldoende kennis van de Nederlandse taal beschikten om een uitgebreide vragenlijst in te kunnen vullen.

Jongeren die geselecteerd werden voor deelname werden door het PIH gecontacteerd om praktische afspraken te maken over het tijdstip van het onderzoek. Jongeren die niet werden geselecteerd, werden hiervan op de hoogte gebracht.

WAT?
Zware metalen in mijn lijf ??

As
Cd
Pb

Kruibeke
Hoboken
Hemiksem

Ook 13 en 16 jarigen kunnen nu deelnemen!

We zoeken tweehonderd **14-15** jarigen. Doe jij ook mee?
Jouw beloning is een **gezondere toekomst** en **20€!**

Humane biomonitoring omgeving Hoboken,
een wetenschappelijk onderzoek over zware metalen (lood, cadmium, arseen) en roet in de omgeving rond Umicore.

HOE?
Via Humane BioMonitoring (HBM) = meten in ons lichaam.

WIE?
Ben je geboren in 2007, 2008, 2009 of 2010 en woon je in het onderzoeksgebied rond Umicore? Dan ontvang je een uitnodiging via de post. 200 jongeren uit Hoboken, Kruibeke of Hemiksem kunnen deelnemen.

WANNEER?
De onderzoeken gebeuren in 2023. De resultaten worden verwacht tegen eind 2024.

WAT?
Je geeft bloed en urine en we doen bij jou enkele gezondheidsmetingen.
Je legt een computertest af.
Jij en je ouders vullen vragenlijsten in.
Sommige jongeren kunnen ook huisstof en kippeneieren laten analyseren.

Krijg 20 euro beloning! Help het milieu in de regio verbeteren!
En ontvang je eigen resultaten (als je zelf wil).

MEER WETEN?
Alle info vind je terug op www.provincieantwerpen.be > humane biomonitoring Hoboken of bel naar het gratis nummer **0800/20102**.

Provincie Antwerpen vito UHASSELT Universiteit Antwerpen Vlaamse overheid Provincie Antwerpen A umicore

Figuur 2: Flyer rekrutering

3.3 VERZAMELEN VAN STALEN EN GEGEVENS

3.3.1 Veldwerk humane biomonitoring

In de loop van het kalenderjaar 2023 werden doorheen twee schooljaren onderzoeksdagen georganiseerd. In overleg met de verschillende gemeenten werd gezocht naar centrale locaties die voor het onderzoek ter beschikking gesteld konden worden. Hier konden de onderzoeken doorgaan buiten de schooluren. 14 onderzoeksdagen werden gepland in de periode januari 2023 tot januari 2024 om rekening te houden met seizoensvariatie (Tabel 1).

Tabel 1: Overzicht onderzoeksdagen en -locaties

Onderzoeksdatum	Onderzoekslocatie
donderdag 23 februari 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
dinsdag 4 april 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
donderdag 6 april 2023	Gemeentelijke basisschool, Kruibeke
woensdag 26 april 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
woensdag 3 mei 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
woensdag 28 juni 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
donderdag 6 juli 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
donderdag 24 augustus 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
donderdag 31 augustus 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
maandag 30 oktober 2023	Gemeentelijke basisschool, Kruibeke (voormiddag) Kasteel Sorghvliedt, Hoboken (namiddag)
woensdag 22 november 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
woensdag 29 november 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
donderdag 21 december 2023	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken
woensdag 10 januari 2024	Kasteel Sorghvliedt, Hoboken

Deelnemers ontvingen twee weken voor de onderzoeksdag een e-mail met de datum van het onderzoek en digitale links naar de drie elektronische vragenlijsten. De drie vragenlijsten moesten voor de onderzoeksdag ingevuld worden door de deelnemers en ouders en bestonden uit:

- een algemene vragenlijst voor de jongere over gezondheid en levensstijl;
- een algemene vragenlijst voor de ouders over de thuisomgeving, de woning en factoren tijdens de zwangerschap;
- een vragenlijst over voeding die de jongere samen met zijn ouders diende in te vullen.

Indien de digitale vragenlijst de dag vóór de onderzoeksdag nog niet was ingevuld, werd een herinnering via mail gestuurd. Vragenlijsten die alsnog niet op voorhand werden ingevuld, werden op de onderzoeksdag zelf op papier of digitaal ingevuld of werden meegegeven.

Op de onderzoeksdag bestond het onderzoek uit:

- een bloedafname: 29 ml bloed;
- een urinestaal: tijdens het veldwerk werd aan de jongeren gevraagd om een urinestaal te leveren van minimum 7 ml in een aangeleverde polyethyleen urinecontainer, vrij van metalen en ftalaten;
- meting van de bloeddruk in rust met een automatische bloeddrukmeter: diastolische bloeddruk, systolische bloeddruk en hartslag werden vijf keer gemeten;
- meting van gewicht en lengte met een geijkte weegschaal en meetlat;
- meting van de buikomtrek en heupomtrek met een lintmeter volgens de internationale standaardmethode (5);
- meting van de luchtwegfunctie aan de hand van een FOT-test (*Forced Oscillation Technique*), afgenomen met de Resmon Pro (6);
- meting van de ontsteking van de luchtwegen aan de hand van een eNO-test (uitgeademd stikstofoxide), uitgevoerd met het NIOX Vero toestel (7);
- uitvoeren van neurologische testen, namelijk de NES3 (*Continuous Performance Test, Digit Symbol, Digit Span, Pattern Comparison Test*) en STROOP (selectieve aandacht) (8);

- invullen van een korte vragenlijst over recente blootstelling (o.a. roken, alcoholgebruik, medicatie, voeding van de laatste 3 dagen).

Alle onderzoeken werden uitgevoerd door een ervaren team van studieverpleegkundigen. Het onderzoek nam ongeveer 60 minuten in beslag. De beloning werd achteraf naar de jongeren overgeschreven. Hiervoor werd gekeken of het HBM-onderzoek door de jongere volledig werd afgerond en of alle vragenlijsten volledig werden ingevuld.

3.3.2 Veldwerk milieustalen

Aanvullend op de humane biomonitoring werden ook milieumetingen in de windafwaartse richting van Umicore (zone 1 t.e.m. 3) uitgevoerd om de blootstellingsroutes in kaart te brengen. Het gaat hierbij zowel om individuele metingen (huisstof, eieren) als om collectieve metingen (luchtmetingen, depositiestalen). De resultaten dienen als input voor de modelberekeningen en om de HBM-resultaten te onderbouwen.

De jongeren van zone 1, 2 en 3 ontvingen bijgevolg een ICF voor de HBM en de milieumetingen, en konden hierop aanduiden aan welke optionele milieumetingen ze wensten deel te nemen. In het ICF werd uitgelegd wat de studie praktisch inhoudt, nl.:

- het plaatsen van twee stofverzamelpotjes, nl. in de slaapkamer van de jongere én in de woonkamer gedurende 3 maanden;
- toestemming voor het collecteren van stofstaal buitenshuis in de buurt van de woning (door een staalnemer van het onderzoek);
- het collecteren van eieren van eigen kippen (lokale kweek) en die ter beschikking stellen voor het onderzoek;
- het invullen van bijkomende korte vragenlijsten i.v.m. de stofcollectie, met vragen over de woning en activiteiten, en eieren, met vragen over de kippen en kippenren.

Op vraag van de gemeente Kruikebeke (zone 4) werd het studieprotocol uitgebreid om ook in deze gemeente milieumetingen uit te voeren. Zo werd in samenspraak met de onderzoekers beslist om metingen van metalen (lood, cadmium en arseen) in depositiestof of huisstof binnen op 10 adressen en depositiestof buiten op 2 adressen uit te voeren. Een amendement hiervoor werd ingediend en goedgekeurd op 7 april 2023.

Ook voor het collecteren van eieren van eigen kippen gebeurden er enkele aanpassingen. Zo werd in mei 2023 beslist om het collecteren van eieren van eigen kippen uit te breiden naar jongeren van zone 4. Een goedgekeurd amendement werd verkregen op 3 juli 2023. Omwille van een laag aantal deelnemers met eigen kippen in de onderzoeksgroep werd in het veldwerkcomité van 7 september 2023 beslist om in een volgende fase ook burens of familieleden die in het onderzoeksgebied wonen eieren van eigen kippen te laten analyseren.

3.3.2.1 Collectie huisstof

Deelnemers ontvingen een bemonsteringspakket bestaande uit:

- twee gelabelde verzamelpotjes met een deksel en voorzien van unieke identificatiecodes;
- een instructiekaart met uitleg hoe de deelnemer de potten moest plaatsen en hoe de potten na afloop van de bemonsteringsperiode moesten worden opgeborgen;
- een calamiteitenblad om start- en einddatum van de bemonstering te noteren en om eventuele voorvallen of onregelmatigheden tijdens de bemonsteringsperiode te noteren;
- een zak om het geheel in te verpakken.

De deelnemers plaatsten in de woonkamer en in de slaapkamer van de deelnemer op een veilige plaats telkens een open pot (zonder deksel). De verzamelpotjes dienden gedurende 3 maanden onaangeroerd te blijven staan. Indien er toch iets misging (bijv. omstoten, afvegen, nat worden, ...) werd dit genoteerd als calamiteit. Wanneer de bemonsteringsperiode van 3 maanden verstreken was, werden de deelnemers gecontacteerd en gevraagd om hun pakket, bestaande uit de 2 gesloten verzamelpotjes, in te leveren op een centraal ophaalpunt.

3.3.2.2 Collectie eieren

Gespreid over twee weken werden door de deelnemers 4 eieren van eigen kippen verzameld voor analyse. De eieren werden door de deelnemers zelf verzameld in eierdozen en bewaard bij 4°C (koelkast) tot ze door de veldwerker van het PIH werden opgehaald. Daarna werden de eieren voor verdere verwerking en analyse overgemaakt aan het laboratorium. Deelnemers ontvingen meteen na ophaling een korte digitale vragenlijst, met vragen over de kippen en kippenren (type bodem, voedergedrag, ouderdom van de kippen, ...).

3.3.2.3 Luchtmetingen

Meting van metalen in PM₁₀ stof buiten gebeurde door VITO op 2 vaste plaatsen, dit continu gedurende 12 maanden (kalenderjaar 2023). De bemonsterde filters werden voor analyse gepoold per 6 dagen (pooling van 3 filters die elk 48u bemonsterd werden) ter bepaling van de 6-daagsgemiddelde concentraties (in ng/m³). Eén meetpost werd geplaatst in zone 2 (VCLB De Wissel - Antwerpen Campus Zuid), en één meetpost in zone 3 (Koninklijk Atheneum). Voor zone 1 werden metingen die reeds gebeuren door VMM en Umicore gebruikt. De luchtmetingen zijn zeer volledig voor beide meetlocaties (meetresultaat beschikbaar voor 97% van de tijd).

3.3.2.4 Depositiestof buiten

Metingen van depositiestof werden uitgevoerd met behulp van een stofzuiger op verharde oppervlakken in de buurt van de woningen van deelnemers. Een totaal van 12 monsters werden genomen in Hoboken, geografisch verspreid over het studiegebied. De verdeling van het aantal metingen per zone is de volgende: 2 in zone 1, 5 in zone 2, 1 in zone 3 en 4 in zone 4 (2 in zone 4 oost en 2 in zone 4 west).

Voor de staalname werd een strook op een verhard oppervlak afgebakend waarbinnen m.b.v. een stofzuiger het depositiestof werd gecollecteerd op een filter die ter hoogte van de stofzuigermond werd gemonteerd (dus niet in een stofzuigerzak). Er werd een samengesteld monster genomen van een strook voor (bv. oprit) en achter (bv. terras) de woning. Het gemiddelde bemonsterde oppervlak per adres is 9 m² (min. 8, max. 11 m²). Het monster werd geanalyseerd met ICP-MS ter bepaling van de concentratie aan metalen (lood, cadmium en arseen). De resultaten worden uitgedrukt in mg per kg droge stof (mg/kg ds).

Met deze metingen werd het depositiestof gecollecteerd op verharde oppervlakken. Met depositiestof wordt hier verwezen naar het stof dat zich op het oppervlak bevindt. Over hoe het stof op het oppervlak terecht komt bv. via atmosferische depositie of via betreding kan met deze analyses geen uitsluitel gegeven worden. De meting verschilt ook van een depositiemeting waar met behulp van depositiekruiken de atmosferische depositie wordt gemeten. Dergelijke depositiemetingen zijn flux-metingen, uitgedrukt in µg per m² per dag.

3.4 TOXICOLOGISCHE ANALYSES

3.4.1 Verwerking van de stalen

Tijdens het veldwerk werd een bloedstaal van 29 ml afgenomen. Achtereenvolgens werden 4 vacutainers gevuld: 1 metaalvrije vacutainer voor volbloed, 2 stolbus vacutainers voor serum en 1 volbloed biobankstaal in een Tempus vacutainer voor de extractie van RNA.

Daarnaast werd aan de jongere gevraagd om een urinestaal van minimaal 7 ml te leveren voor de geplande analyses, en indien mogelijk 37 ml. Indien er onvoldoende volume was, werd aan de jongere gevraagd om in de loop van de onderzoeksdag een staal binnen te brengen.

De primaire stalen werden ofwel ter plaatse verdeeld door de VITO-laborante, ofwel onverwerkt in een koelbox bij 4°C naar VITO getransporteerd. Sommige verdeelde stalen werden volgens de laboratorium vereisten opgehaald door het uitvoerend labo; andere stalen werden bij -20°C of -80°C bewaard voor latere analyse in batch. Indien de verwerking niet op de dag van het veldwerk gebeurde, werden de stalen tijdens de nacht koel bewaard (4°C).

Om contaminatie vanuit de omgeving te kennen, werd ook een 'veldwerk blanco' gevuld: een extra tube werd ter plekke gevuld met milliQ water en werd analoog aan de andere stalen bewaard. Een veldwerk blanco werd enkel geanalyseerd bij onverklaarbare resultaten van de eigenlijke stalen.

Alle primaire en secundaire bloed- en urinestalen werden geregistreerd in de biobank Biobank@VITO (Mol, België, ID:BB190064) conform de geldende Belgische regelgeving.

3.4.2 Overzicht van metingen

Op basis van de volksgezondheidskundige interpretatie van de milieumetingen in de buurt van de Umicore fabriek in Hoboken, is het relevant om de interne blootstelling aan volgende milieuvervuilende stoffen te bestuderen: lood, cadmium, arseen en roet. Voor deze milieuvervuilende stoffen is het relevant om volgende gezondheidseffecten op te volgen: oxidatieve stress, immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen, luchtweginflammatie en luchtwegfunctie, nierfunctie, schildklierfunctie, cardiometabole functie, puberteitsontwikkeling, neurologische functie en welbevinden. Een overzicht van de blootstellingsmerkers wordt gegeven in Tabel 2, een overzicht van de effectmerkers is terug te vinden in Tabel 3.

Tabel 2: Overzicht blootstellingsmerkers

Biomerker	Eenheid	Lab	Methode	LOD/LOQ
METALEN				
Lood (Pb) in bloed	µg/l ¹	VUB	HR-ICP-MS	LOD=0,03 µg/l
Cadmium (Cd) in bloed	µg/l	VUB	HR-ICP-MS	LOD=0,02 µg/l
Cadmium (Cd) in urine	µg/l	VUB	HR-ICP-MS	LOD=0,02 µg/l
Arseenspecies (As) in urine:				
Arseen(III) (As(III))	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
Arseen(V) (As(V))	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
Mono methyl arsenaat (MMA)	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
Dimethyl arsenaat (DMA)	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
Arsenobetaine	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
Toxisch relevant arseen (TRA) ²	µg/l	AML	UPLC-MS/MS	LOQ=0,5 µg/l
ROET				
Koolstofdeeltjes (C) in bloed	aantal/ml	UHasselt	Confocale microscopie	nvt

¹In het huidige rapport worden de resultaten van lood-in-bloed uitgedrukt in µg/l omdat dit de internationale standaard is, en omdat de resultaten in alle Vlaamse HBM campagnes op deze manier worden voorgesteld (FLEHS-1 tot FLEHS-5).

In het bevolkingsonderzoek in Hoboken (vingerprik) is er een lange, historische voorgeschiedenis en worden de resultaten van lood-in-bloed uitgedrukt in µg/dl om de continuïteit met het verleden te bewaren. In principe is dit een 'oudere' schrijfwijze. Ze is niet fout, op voorwaarde dat de eenheden steeds goed vermeld worden.

Bij vergelijking van de resultaten van lood-in-bloed van de huidige studie (HBM Hoboken) met de resultaten van het bevolkingsonderzoek (vingerprik), dient dus rekening te worden gehouden met een verschil in eenheid van een factor 10 (1 µg/dl = 10 µg/l).

²Toxisch relevant arseen (TRA) werd berekend door de som te nemen van arseen(III), arseen(V), DMA en MMA (zie sectie 3.5.2).

Afkortingen: nvt: niet van toepassing

Tabel 3: Overzicht effectmarkers

Biomerker	Eenheid	Methode	Betekenis
OXIDATIEVE STRESS			
8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)	µg/l	Analyse in urine	DNA-herstel van het lichaam
		Methode: ELISA, LOD=0,05 µg/l	
		Lab: VITO	
IMMUUNRESPONS EN IMMUUNGERELATEERDE AANDOENINGEN			
Immuuncellen			
Leukocyten totaal aantal	aantal/µl	Analyse in bloed Methode: Flowcytometrie Lab: AML	Beeld van de immuunrespons en inflammatie
Percentage neutrofielen	%		
Percentage lymfocyten	%		
Percentage monocytten	%		
Percentage basofielen	%		
Percentage eosinofielen	%		
Neutrofielen aantal	aantal/µl		
Lymfocyten aantal	aantal/µl		
Monocyten aantal	aantal/µl		
Basofielen aantal	aantal/µl		
Eosinofielen aantal	aantal/µl		
Verhouding neutrofielen en lymfocyten (NLR)	.		
Trombocyten (bloedplaatjes) aantal	aantal/µl	Analyse in bloed	
		Methode: Elektronische impedantie	
		Lab: AML	
Immuungerelateerde aandoeningen			
Astma laatste 12 maanden	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Astma, op basis van symptomen of medicatie
Astma ooit	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Astma, op basis van symptomen of medicatie
Rhinitis (bv. hooikoorts) ooit	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Rhinitis (bv. hooikoorts), op basis van symptomen of medicatie
Eczeem laatste 12 maanden	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Eczeem, op basis van medicatie

Biomerker	Eenheid	Methode	Betekenis
Allergie voor voeding, insecten of geneesmiddelen	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Allergie of huiduitslag na contact met voeding, insecten of geneesmiddelen
Allergie voor metaal of chemische producten	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Allergie of huiduitslag na contact met metaal, verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten
Luchtweginfecties laatste 12 maanden	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Infecties van de luchtwegen in de laatste 14 dagen en 12 maanden
Infecties (alle) laatste 12 maanden	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	Infecties in de laatste 12 maanden
LUCHTWEGINFLAMMATIE EN LUCHTWEGFUNCTIE			
Uitgeademd NO (eNO)	ppb	Analyse op ademlucht	Inflammatie (ontsteking) ter hoogte van de luchtwegen
		Methode: NIOX Vero	
		Meting tijdens veldwerk	
Luchtwegfunctie: resistentie (R) en soepelheid (X) van de luchtwegen	cmH ₂ O/(L/s)	Luchtwegmeting	Resistentie (weerstand, R) en reactantie (soepelheid, X) van de luchtwegen
		Methode: Forced Oscillatory Technique (FOT) met Resmon Pro	
		Meting tijdens veldwerk	
NIERFUNCTIE			
Alfa1-microglobuline	mg/l	Analyse in urine	Maat voor tubulaire nierfunctie
		Methode: Nefelometrie, LOD=5 mg/l	
		Lab: AML	
Cystatine-C	mg/l	Analyse in serum	Maat voor glomerulaire nierfunctie
		Methode: Nefelometrie, LOD=0,4 mg/l	
		Lab: AML	
SCHILDKLIERFUNCTIE			
Thyroid stimulerend hormoon (TSH)	μIU/ml	Analyse in serum	Maat voor schildklierfunctie
		Methode: ECLIA, LOD=0,005 μIU/ml	
		Lab: AML	
Vrij triiodothyronine (ft3)	ng/dl	Analyse in serum	Maat voor schildklierfunctie
		Methode: ECLIA, LOD=0,039 ng/dl	
		Lab: AML	

Biomerker	Eenheid	Methode	Betekenis
Vrij thyroxine (fT4)	ng/dl	Analyse in serum	Maat voor schildklierfunctie
		Methode: ECLIA, LOD=0,039 ng/dl	
		Lab: AML	
CARDIOMETABOLE FUNCTIE			
Systolische bloeddruk	mm Hg	Meting met automatische bloeddrukmeter (gemiddelde van 5 metingen)	Cardiovasculaire functie
Diastolische bloeddruk	mm Hg	Meting met automatische bloeddrukmeter (gemiddelde van 5 metingen)	Cardiovasculaire functie
Polsslag	#/minuut	Meting met automatische bloeddrukmeter (gemiddelde van 5 metingen)	Cardiovasculaire functie
Body Mass Index (BMI)	kg/m ²	Lichaamsmeting tijdens veldwerk	Gewichtsindicator
Abdominale obesitas	ja/nee	Buikomtrek/lengte verhouding > 0,5	Maat voor overmatige accumulatie van buikvet
PUBERTEITSONTWIKKELING			
Gezichtsbeharig jongens	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Stemverandering jongens	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Borstontwikkeling meisjes	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Eerste maandstonden (menarche)	ja/nee	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Groeispurt	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Huidverandering	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
Groei lichaamshaar	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	
NEUROLOGISCHE FUNCTIE			
Stroop Test: gemiddelde reactietijd	msec	Onderzoek tijdens veldwerk	Selectieve aandacht
Continuous Performance Test: gem. reactietijd	msec	Onderzoek tijdens veldwerk	Volgehouden aandacht
Digit Span Test forward	aantal	Onderzoek tijdens veldwerk	Kortetermijngeheugen
Digit Span Test backward	aantal	Onderzoek tijdens veldwerk	Kortetermijngeheugen
Digit Symbol Test	msec	Onderzoek tijdens veldwerk	Visuele informatieverwerking
Pattern Comparison Test	msec	Onderzoek tijdens veldwerk	Visuele informatieverwerking

Biomerker	Eenheid	Methode	Betekenis
WELBEVINDEN			
General Health Questionnaire (GHQ)	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	Geestelijke gezondheid
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	Geestelijke gezondheid: vaardigheden en problemen
Vitaliteitsscore	%	Vragenlijst (zelfrapportering)	Indicator van de positieve geestelijke gezondheid
Geluksperceptie	score	Vragenlijst (zelfrapportering)	Algemeen gevoel van gelukkig zijn
BIOMERKERS VAN INDIVIDUELE GEVOELIGHEID, CORRECTIE PARAMETERS			
Ferritine	µg/l	Analyse in serum	Maat voor ijzerstatus
		Methode: Turbidimetrie, LOD=1 µg/l	
		Lab: AML	
Soortelijk gewicht urine	nvt	Analyse in urine	Correctiefactor voor verdunningsgraad urine
		Methode: Refractometrie, LOD nvt	
		Lab: AML	
Creatinine in urine	mg/dl	Analyse in urine	Correctiefactor voor verdunningsgraad urine
		Methode: Spectrofotometrie, LOD=4 mg/dl	
		Lab: AML	

LOD: detectielimiet; nvt: niet van toepassing

De metingen werden uitgevoerd door erkende laboratoria, met relevante expertise. Een validatiedossier werd vooraf opgemaakt om alle technische kwaliteitsvoorwaarden te garanderen. Indien mogelijk werd deelgenomen aan internationale ringtesten; indien relevant werd accreditatie vereist.

Om de vergelijkbaarheid met de Vlaamse referentiegroep uit FLEHS-4 (zie kader hieronder) te garanderen werd voor de blootstellingsmerkers (metalen) een beperkte set blinde controlestalen (minimum 3 stalen) simultaan met de huidige analyses geanalyseerd. Hiervoor werd beroep gedaan op de biobankstalen van de jongerencampagne van FLEHS-4, en werd een selectie gedaan van één (of meerdere) lage, middelhoge en hoge waarde. De resultaten van deze blinde controlemetingen worden beschreven in Bijlage 1 en toonde een goede overeenkomst tussen de huidige meetwaarden en de metingen die werden uitgevoerd in FLEHS-4. Daarnaast is de vergelijkbaarheid van de metingen gegarandeerd door de deelname aan internationale ringtesten (G-EQUAS).

Voor de biomerkers van effect is geen blinde controle tussen studies mogelijk omdat de metingen in beide studies (HBM Hoboken, FLEHS-4) op verse stalen gebeurden en een vergelijking met ingevroren biobankstalen bijgevolg niet de correcte informatie zou opleveren (omdat invriezen potentieel een effect heeft op de meting). Het merendeel van de biomerkers van effect zijn klinische parameters, die in beide studies werden gemeten door éénzelfde routinelaboratorium met een grote stalen turnover en continue kwaliteitsbewaking. De overeenkomst tussen de verschillende perioden werd beoordeeld door vergelijking van de methode, de meetapparatuur, de LOD/LOQ en de klinische cut-off waarden. Op basis van deze beoordeling kon voor de oxidatieve stress merker 8-OHdG wegens mogelijk batch effect en voor de schildklierhormonen (TSH, fT3 en fT4) wegens analyse in twee verschillende laboratoria geen vergelijking tussen HBM Hoboken en FLEHS-4 worden gemaakt.

In dit onderzoek werden gegevens van twee andere HBM-studies gebruikt nl. van:

1. **FLEHS-4** dat gegevens bevat van in totaal 610 jongeren (14-15 jaar): 428 jongeren gerekruteerd als representatieve steekproef voor heel Vlaanderen en 182 jongeren uit 8 typeregio's in Vlaanderen. Wanneer we in dit rapport spreken over de '**Vlaamse referentiegroep**', doelen we op de 428 representatieve jongeren; over FLEHS-4 op de 610 jongeren (9).
2. **HBM 3M** dat gegevens bevat van in totaal 303 jongeren (12-17 jaar) die wonen binnen 5 km van de 3M-site (10).

3.5 STATISTISCHE ANALYSE EN MODELLERING

3.5.1 Samenstellen van de databank

Om een grondige analyse uit te kunnen voeren van de verschillende onderzoeksvragen in dit project, is het essentieel om alle beschikbare gegevens te controleren op kwaliteit en deze vervolgens samen te brengen in een databestand. De gegevens zijn afkomstig uit verschillende bronnen, zoals vragenlijsten die zijn ingevuld door ouders of jongeren, informatie die is verzameld tijdens het onderzoek, gehalten gemeten in humane en niet-humane stalen (milieustalen) en geografische locatiegegevens.

De vragenlijsten werden door de deelnemers online ingevuld. Door te werken met online vragenlijsten werd een kwaliteitsvolle databank bekomen: deelnemers kregen namelijk enkel vragen aangeboden die op hen van toepassing waren, en onmogelijke antwoorden konden direct gecorrigeerd worden.

Alle gegevens van de vragenlijsten en het veldwerk werden samengebracht in een centrale databank op basis van het unieke identificatienummer van de deelnemer. Op deze data werden verschillende kwaliteitscontroles uitgevoerd om de correctheid van de data na te gaan. Vervolgens werden op basis van de vragenlijsten indicatoren aangemaakt voor de statistische verwerkingen, zowel indicatoren voor gezondheidseffecten (bijv. astma), als verklarende variabelen (bijv. rookgedrag, opleiding, voeding).

Aan de centrale databank werden ook de analyseresultaten van de chemische metingen toegevoegd. Deze werden overgenomen uit de elektronische datasheets die door de uitvoerende laboratoria werden aangeleverd. Vooraleer dit gebeurde, werden de analyseresultaten onderworpen aan een strenge kwaliteitscontrole waarbij elke onvolledigheid of onduidelijkheid met het desbetreffende labo werd besproken. De koppeling van de vragenlijstgegevens en toxicologische gegevens gebeurde op basis van het unieke identificatienummer van de deelnemer.

Een gedetailleerd overzicht van de oorspronkelijke vragen uit de vragenlijsten en van de aangemaakte indicatoren is beschikbaar in een codeboek. Het codeboek bevat ook alle informatie met betrekking tot de chemische stoffen gemeten in de humane en niet-humane stalen. Dit codeboek werd opgesteld volgens de richtlijnen die binnen het Steunpunt Milieu en Gezondheid werden opgesteld, zodanig dat koppeling van de data aan de centrale databank van het Steunpunt M&G mogelijk is. Namen en adressen van deelnemers werden niet opgenomen in de onderzoeksdatabase.

3.5.2 Gehalten onder de LOD/LOQ - imputatie

Biomerker data zijn typisch links-gecensureerde data, namelijk als waarden onder de detectielimiet (LOD) of kwantificatielimiet (LOQ) liggen. Afhankelijk van het labo wordt de LOD of LOQ gehanteerd als limiet om waarden te rapporteren.

Er zijn verschillende methoden om met gecensureerde data om te gaan. Een benadering is om voor elke gecensureerde waarde een substitutiewaarde in te vullen. Hiervoor wordt er aangenomen dat de metingen een bepaalde verdeling volgen. In het geval van blootstellingsgegevens is het vaak zinvol om uit te gaan van een lognormale verdeling. De exacte gehalten van de niet-detecteerbare waarden zijn niet gekend, maar er wordt aangenomen dat ze de lognormale verdeling volgen. De metingen onder deze limiet worden eenmaal random geïmputeerd (*distribution based single imputation*): eerst wordt een gecensureerde lognormale verdeling door de geobserveerde waarden (de waarden boven de limiet) gefit. Dit resulteert in de schatting van het gemiddelde en de standaarddeviatie van de lognormale verdeling van alle metingen (onder en boven de limiet). Voor de metingen onder de limiet worden vervolgens willekeurig waarden geïmputeerd, getrokken tussen 0 en de limiet uit de lognormale verdeling. Voor metingen tussen de LOD en LOQ wordt een waarde getrokken tussen de LOD en LOQ uit de lognormale verdeling. De imputatie wordt enkel gedaan voor biomerkers met (1) minstens 30% van de metingen boven de LOD/LOQ en (2) tenminste 10 verschillende gemeten waarden (dus boven de LOD/LOQ).

Toxisch relevant arseen (TRA) werd berekend door de som te nemen van de *medium bound* geïmputeerde (waarden onder LOD/LOQ worden door $\frac{1}{2}$ LOD/LOQ vervangen) aparte merkers (arsen(III), arseen(V), DMA en MMA). Als algemene regel voor het berekenen van som parameters hanteren we dat minstens één van de merkers die deel uitmaken van de som minstens 60% van de metingen boven de LOD/LOQ heeft, hieraan werd voldaan.

3.5.3 Beschrijvende statistiek

3.5.3.1 Beschrijvende statistiek van de kenmerken van de onderzoeksgroep

Voor de kenmerken (binaire of categorische variabelen) werd de frequentieverdeling over de categorieën gegeven aan de hand van het aantal en het percentage deelnemers.

3.5.3.2 Beschrijvende statistiek van de blootstellings- en effectmerkers

Voor de continue biomerkers werden volgende gegevens gepresenteerd: steekproefgrootte (het aantal deelnemers waarvoor het biomarker gehalte bepaald werd), het percentage van deelnemers met een waarde boven de LOD/LOQ (LIM) (indien van toepassing), P5, P10, P25, mediaan, P75, P90 en P95, en het (geometrisch) gemiddelde met 95% betrouwbaarheidsinterval (95%CI). Het geometrisch gemiddelde werd berekend voor biomerkers met scheef verdeelde gegevens en werd verkregen na terugtransformatie van de gemiddelden van de natuurlijke logaritmische getransformeerde data. Voor de berekening van het (geometrisch) gemiddelde en percentielen werden de geïmputeerde waarden gebruikt. Het gemiddelde en betrouwbaarheidsinterval werden enkel gerapporteerd indien minstens 30% van de waarden boven de LOD/LOQ lag, en wanneer de groep minstens 30 personen bevatte.

Percentielen werden alleen weergegeven als de waarde boven de LOD/LOQ lag; anders werden ze aangegeven als <LIM. In het geval er meerdere limieten voor een merker waren (bv. bij batch specifieke limieten), werd het percentage van waarden onder de LOD of LOQ gebruikt om te beslissen of het percentiel gerapporteerd kon worden. Bijvoorbeeld, als 25% van de waarden onder de LOD/LOQ lag, onafhankelijk van het feit of er één of meerdere LOD's waren, dan lag de P25 onder de LOD (en werd dus als <LIM gerapporteerd). Hetzelfde geldt voor waarden tussen LOD en LOQ en onder LOQ.

De resultaten werden voorgesteld voor alle deelnemers en uitgesplitst (gestratificeerd) naar deelnemer kenmerken (geslacht, leeftijd en hoogste opleidingsniveau van het gezin).

Bij de beschrijvende statistiek werd rekening gehouden met de bescherming van persoonsgegevens volgens de principes gepubliceerd door het Research Data Centres of the Federal Statistical Office en de Statistical Offices of the Federal States in Duitsland (11). Hierin wordt bepaald welke percentielen kunnen worden weergegeven afhankelijk van de grootte van de onderzoeksgroep, zijnde:

- P50 bij $N \geq 6$
- P25 tot en met P75 bij $N \geq 12$
- P10 tot en met P90 bij $N \geq 30$
- P5 tot en met P95 bij $N \geq 60$

Voor de binaire biomerkers werden de steekproefgrootte, het aantal deelnemers met het effect/kenmerk en het percentage van voorkomen gepresenteerd.

3.5.4 Identificeren van determinanten van blootstelling

3.5.4.1 Regressiemodellen

Om de determinanten van blootstelling te onderzoeken, werden regressiemodellen gebruikt. Als de afhankelijke variabele een continue variabele is, werd een lineair regressiemodel gebruikt om te onderzoeken of het (geometrisch) gemiddelde verschilt afhankelijk van de verklarende variabele.

Als de afhankelijke variabele daarentegen een binaire variabele is, bijvoorbeeld biemerker concentraties boven of onder de kwantificatielimiet, werd gebruik gemaakt van een logistisch regressiemodel om te onderzoeken of het voorkomen (percentage) van de uitkomst varieert met de verklarende variabele.

De continue blootstellingmerkers werden getransformeerd volgens de natuurlijke logaritmische functie voordat ze als responsvariabelen (Y) in de regressiemodellen werden gebruikt. Dit werd gedaan omdat de oorspronkelijke gegevens vaak niet normaal verdeeld waren, wat kon leiden tot een niet-normale verdeling van de residuen van het model. De resulterende gemiddelden waren geometrische gemiddelden en het effect van de determinanten werd gekwantificeerd als een multiplicatief effect ten opzichte van het referentieniveau van de categorische verklarende variabele (bijvoorbeeld devoudverandering in gemeten concentraties voor rokers ten opzichte van niet-rokers).

In een logistische regressie werd de associatie tussen de binaire uitkomst en de categorische verklarende variabele gekwantificeerd door de odds ratio (OR) van een categorie ten opzichte van de referentiecategorie te berekenen. Bijvoorbeeld, de OR van het hebben van concentraties boven de kwantificatielimiet bij rokers versus niet-rokers.

Voor de analyse van de determinanten van blootstelling werden de te onderzoeken determinanten voor elke uitkomst vooraf vastgelegd in het statistisch analyseplan.

3.5.4.2 Enkelvoudige regressiemodellen

In eerste instantie werden enkelvoudige regressiemodellen gebruikt om variabelen te selecteren die verder meegenomen werden in de meervoudige modellen. Een enkelvoudig regressiemodel analyseert de relatie tussen een afhankelijke variabele en telkens één onafhankelijke variabele. Het is echter belangrijk om te benadrukken dat relaties die gevonden werden in een enkelvoudig regressiemodel mogelijk niet meer significant zijn wanneer er een correctie wordt uitgevoerd voor andere variabelen via een meervoudig regressiemodel. Omgekeerd kan het ook zijn dat bepaalde variabelen slechts significant worden na toevoeging van andere variabelen in het model. In deze eerste set van modellen werd er wel telkens gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht (als categorische variabelen), en voor soortelijk gewicht bij urinaire merkers en voor LN-getransformeerde arsenobetaine concentraties bij arseenmerkers (beiden als continue variabelen). De LN-transformatie van arsenobetaine concentraties werd toegepast omdat dit de rechtlijnigheid van de associatie

verbetert. Hoewel deze modellen dus eigenlijk niet enkelvoudig zijn, gebruiken we toch deze benaming in de rest van de tekst.

3.5.4.3 Meervoudige regressiemodellen

Om het effect van determinanten gecorrigeerd voor andere variabelen te evalueren, werd voor iedere biomerker een meervoudig regressiemodel opgesteld. Meervoudige regressietechnieken werden gebruikt om de afhankelijkheid van de merkers met twee of meer verklarende parameters gelijktijdig te onderzoeken. Variabelen die in de enkelvoudige modellen een p-waarde $<0,10$ hadden en die minstens 10 deelnemers hadden in elke categorie (bij categorische variabelen) werden meegenomen in de meervoudige modellen.

Er werd een onderscheid gemaakt tussen 3 soorten variabelen:

- **Vaste variabelen** die altijd meegenomen werden in de meervoudige modellen: leeftijd, geslacht, een variabele over actief en passief roken, en een variabele over het gebruik van elektronische sigaretten (categorische variabelen). In modellen voor urinaire merkers werd er bijkomend gecorrigeerd voor soortelijk gewicht, in modellen voor arseenmerkers voor LN-getransformeerde arsenobetaine concentraties en in modellen voor lood en cadmium voor LN-getransformeerde ferritine concentraties (allen als continue variabelen).
- **Basisvariabelen**, i.e. persoonskenmerken of algemene variabelen die niet lokaal gebonden zijn (bv. algemene voeding, SES, BMI, alcohol). Relevante basisvariabelen werden geselecteerd met behulp van een vorm van backward selectieprocedure. Vertrekkend van een model met alle vaste en alle basisvariabelen werden niet-significante ($p>0,05$) basisvariabelen één voor één verwijderd. Eerst werd de basisvariabele met de hoogste p-waarde (indien $p>0,05$) verwijderd, dan werd het model opnieuw gelopen en werd de volgende basisvariabele met de hoogste p-waarde (indien $p>0,05$) verwijderd, enz., tot het basismodel enkel de vaste (al dan niet significant) en significante basisvariabelen bevatte.
- **Determinanten**, i.e. de lokaal gebonden variabelen waarin we voornamelijk geïnteresseerd zijn. Deze werden één voor één toegevoegd (in aparte modellen) aan het geselecteerde basismodel.

3.5.5 Gebiedsvergelijking

Om te onderzoeken of de gemiddelde waarde van blootstellings- en effectmerkers, evenals het voorkomen van gezondheidseffecten, bij jongeren in de nabijheid van de industriële site in Hoboken verschilt van die van de Vlaamse referentiegroep, werden regressiemodellen gefit (zie Sectie 3.5.4) op de gepoolde data van de twee campagnes (HBM Hoboken, Vlaamse referentiegroep). Deze vergelijkingen noemen we **gebiedsvergelijkingen**.

Het is echter belangrijk op te merken dat de twee campagnes niet in dezelfde periode plaatsvonden. De Vlaamse referentiegroep werd gerekruteerd in het schooljaar 2017-2018. Hierdoor is het niet mogelijk om in de statistische analyses afzonderlijk te corrigeren voor zowel tijd als gebied, omdat deze

effecten verweven zijn. Dit betekent dat de verschillen tussen de gebieden ook kunnen worden beïnvloed door tijdseffecten.

De twee studiepopulaties kunnen ook verschillen in andere kenmerken, zoals de leeftijdsverdeling van de deelnemers. Daarom werden voor de gebiedsvergelijking de volgende (meervoudige) regressiemodellen gefit:

- **Model (1):** Een model met enkel gebied/campagne als verklarende variabele. Dit model vergelijkt de gemiddelde waarden van biomerkers van blootstelling en effect, of het voorkomen van gezondheidseffecten tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep, zonder te corrigeren voor eventuele verschillen in kenmerken van de deelnemers van deze twee campagnes.
- **Model (2):** Een model waarin de gebiedsvergelijking werd gecorrigeerd voor een set van vooraf vastgelegde variabelen (mogelijke confounders); leeftijd en geslacht van de deelnemer, en afhankelijk van de merker mogelijk ook voor (actief/passief) rookgedrag, soortelijk gewicht, arsenobetaine en ferritine. Leeftijd, geslacht en rookgedrag werden als categorische verklarende variabelen opgenomen. Soortelijk gewicht, arsenobetaine en ferritine als continue verklarende variabelen; arsenobetaine en ferritine werden eerst LN-getransformeerd om de rechtlijnigheid van de associatie te verbeteren.
- **Model (3):** Een model waarin naast deze vaste verklarende variabelen bijkomend werd gecorrigeerd. Hiervoor werd vertrokken van een set van variabelen met informatie over sociaaleconomische status, voedingsgewoonten, gebruik van producten, enz., die mogelijk een relatie hebben met de biomerker van blootstelling/effect, in beide campagnes vergelijkbaar werden bevraagd en niet te veel ontbrekende waarden hadden. Al deze verklarende variabelen zijn categorische variabelen.
Deze set werd eerst gereduceerd door alleen de variabelen mee te nemen die in een enkelvoudige regressieanalyse (één verklarende variabele) een significantieniveau van $p < 0,10$ hadden. Uit deze gereduceerde set werd vervolgens door een stapsgewijze selectieprocedure een parsimonious regressiemodel geselecteerd, waarbij in het uiteindelijke model alleen variabelen met $p < 0,05$ werden opgenomen. De vaste covariaten uit model (2) werden tijdens de stapsgewijze selectieprocedure steeds in het model geforceerd. Tenslotte werd aan het bekomen regressiemodel ook gebied als verklarende variabele opgenomen, om zo een gecorrigeerde vergelijking tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep te kunnen maken.

Voor de continue blootstellingsmerkers werden de regressiemodellen gefit voor de LN-getransformeerde waarden. Op basis van deze modellen werd het gebiedseffect bepaald als de verhouding van geometrische gemiddelden van HBM Hoboken ten opzichte van de Vlaamse referentiegroep, al dan niet gecorrigeerd voor eventuele verschillen tussen de studiepopulaties (leeftijd, geslacht, etc.). Deze **geometrische mean ratio (GMR) of voudverandering** wordt weergegeven met een 95% betrouwbaarheidsinterval. Het gebiedseffect is dus als een multiplicatief effect te interpreteren. Met andere woorden, een voudverandering van 1,25 betekent dat het geometrisch gemiddelde van HBM Hoboken 1,25 keer dat van de Vlaamse referentiegroep is, of 25%

hoger. Ter illustratie van de gemeten concentraties werden ook de geometrische gemiddelden voor HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep gepresenteerd (zonder correctie voor verklarende variabelen).

Voor continue effectmerkers die niet LN-getransformeerd werden, resulteerden de regressiemodellen in een **gemiddeld verschil** tussen de twee studiegebieden. Dit verschil wordt samen met het 95% betrouwbaarheidsinterval weergegeven. Het gebiedseffect is hier dus als een additief effect te interpreteren. Bijvoorbeeld, een verschil van 10 eenheden betekent dat het gemiddelde in HBM Hoboken 10 eenheden hoger is dan het gemiddelde in de Vlaamse referentiegroep. Ter illustratie worden ook de gemiddelden voor HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep gegeven (zonder correctie voor verklarende variabelen).

Voor binaire blootstellings- en effectmerkers kwantificeerde het logistisch regressiemodel het gebiedseffect als een **odds-ratio (OR)**. De odds-ratio wordt samen met het 95% betrouwbaarheidsinterval weergegeven. Een OR groter dan 1 geeft aan dat de kans op het voorkomen van de merker in HBM Hoboken hoger is dan in de Vlaamse referentiegroep, terwijl een OR kleiner dan 1 het tegenovergestelde betekent. Het is echter belangrijk op te merken dat een OR van 1,2 niet betekent dat de kans op voorkomen in HBM Hoboken 1,2 keer de kans in de Vlaamse referentiegroep is. De OR benadert het relatieve risico alleen als het voorkomen van de merker klein is (minder dan 10%).

3.5.6 Vergelijking met toetsings- of referentiewaarden

Voor een aantal continue merkers werden gezondheidskundige richtlijnen geformuleerd door internationale commissies. Waarden boven deze richtlijnen duiden op een verhoogd risico voor de gezondheid. Voor deze merkers werd de proportie deelnemers berekend boven de gezondheidskundige richtlijn.

Door middel van een Chi-kwadraat toets of Fisher's exact test werd nagegaan of deze proportie verschillend was voor HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. Er werd gebruik gemaakt van een tweezijdige test met een significantieniveau van 0,05. Indien er voldoende deelnemers waren met een waarde boven de gezondheidskundige richtlijn, werden de proporties als sensitiviteitsanalyse ook vergeleken via een logistische regressie, waarbij een correctie voor leeftijd werd meegenomen, omdat de leeftijdsrange in HBM Hoboken breder is dan die in de Vlaamse referentiegroep.

In de resultatentabellen worden uitsluitend de p-waarden van de Fisher's exact test weergegeven, maar dezelfde statistisch significante verschillen werden ook gedetecteerd met de Chi-kwadraattoets of logistische regressie.

3.5.7 Blootstelling-effect associaties

Voor de blootstelling-effect associaties werden, indien beschikbaar, gegevens van HBM Hoboken gepoold met gegevens van twee andere HBM-studies: FLEHS-4 en HBM 3M. Een overzicht van de beschikbare biomerkers over de drie studies wordt weergegeven in Tabel 4.

Volgende blootstellingsparameters werden beschouwd: lood in bloed (Pb (b)), cadmium in bloed (Cd (b)), cadmium in urine (Cd (u)), toxisch relevant arseen in urine (TRA (u)) en koolstofdeeltjes in bloed

(C (b)). Voor arseen werd niet met de aparte arseenspecies gewerkt, omwille van hoge percentages deelnemers met een waarde <LOQ.

Als de afhankelijke variabele (effectmerker) een continue variabele is, zoals de concentratie van een hormoon, werd een lineair regressiemodel gebruikt om te onderzoeken of het (geometrisch) gemiddelde verschilt afhankelijk van de verklarende variabele.

Als de afhankelijke variabele daarentegen een binaire variabele is, zoals het hebben van een allergie, werd er gebruik gemaakt van een logistisch regressiemodel om te onderzoeken of het voorkomen (percentage) van de uitkomst varieerde met de verklarende variabele.

Voor ordinale gegevens, zoals bijvoorbeeld puberteitsontwikkeling gescoord in 3 categorieën, werd ten slotte gebruik gemaakt van een proportional-odds model om associaties met de verklarende variabele te bestuderen.

Voor effectmerkers die bepaald werden in beide geslachten, werd onderzocht of de associatie tussen interne blootstelling en effectmerker verschillend is voor beide geslachten (effect modificatie door geslacht). Dit werd onderzocht door het includeren van de interactieterm tussen interne blootstelling en geslacht. P-waarde $\leq 0,2$ werd gehanteerd als indicatie voor effectmodificatie.

Parameters van interne blootstelling werden LN-getransformeerd voorafgaand aan de analyse. De verandering in effect wordt gepresenteerd voor een P75/P25 voudverandering in interne blootstelling. Voor binaire effecten wordt de OR (odds ratio) weergegeven; voor ordinale effecten de proportionele OR; voor continue effect parameters die niet getransformeerd werden de verandering in effect; en voor continue effect parameters die LN-getransformeerd werden de voudverandering in effect.

Voor de analyse van de blootstelling-effect associaties werden de te onderzoeken covariaten voor elke uitkomst vooraf vastgelegd in het statistisch analyseplan. Een overzicht van de confounders en covariaten en van de exclusieparameters die werden opgenomen is per effectgroep weergegeven in Bijlage 2.

Tabel 4: Overzicht van blootstellings- en effectmarkers in de 3 studies

Biomarker	HBM Hoboken	FLEHS-4	HBM 3M
BLOOTSTELLINGSMERKERS			
METALEN			
Lood in bloed	X	X	X
Cadmium in bloed	X	X	X
Cadmium in urine	X	X	X
Arseenspecies in urine	X	X	X
ROET			
Koolstofdeeltjes in bloed	X	-	-
EFFECTMERKERS			
OXIDATIEVE STRESS			
8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG)	X	X	X
IMMUUNRESPONS EN IMMUUNGERELATEERDE AANDOENINGEN			
Leukocyten in bloed	X	X	X
Trombocyten in bloed	X	-	X
Immuungerelateerde aandoeningen	X	X	X
LUCHTWEGINFLAMMATIE EN LUCHTWEGFUNCTIE			
Uitgeademd NO (eNO)	X	X	-
Resistentie en soepelheid	X	-	-
NIERFUNCTIE			
Alfa1-microglobuline	X	-	X
Cystatine-C	X	-	X
SCHILDKLIERFUNCTIE			
Schildklierhormonen (TSH, ft3 en ft4)	X	X	X
CARDIOMETABOLE FUNCTIE			
Bloeddruk en polsslag	X	X	X
BMI	X	X	X
Abdominale obesitas	X	X	X
PUBERTEITSONTWIKKELING			
Gezichtsbehang jongens	X	-	X
Stemverandering jongens	X	-	X
Borstontwikkeling meisjes	X	-	X
Eerste maandstonden (menarche)	X	-	X
Groeispurt	X	-	X
Huidverandering	X	-	X
Groei lichaamshaar	X	-	X
NEUROLOGISCHE FUNCTIE			
Stroop Test	X	X	-
Continuous Performance Test	X	X	-
Digit Span Test	X	X	-
Digit Symbol Test	X	X	-
Pattern Comparison Test	X	X	-

Biomerker	HBM Hoboken	FLEHS-4	HBM 3M
WELBEVINDEN			
General Health Questionnaire (GHQ)	X	X	-
Strengths and Difficulties Questionnaire (SDQ)	X	X	-
Vitaliteitsscore	X	X	-
Geluksperceptie	X	X	-

3.5.8 Algemene gehanteerde principes:

- 1) Voor de leesbaarheid van het rapport wordt verwezen naar **statistisch** significante resultaten als "significante verschillen", "significante associaties" en "significante determinanten". Maar een statistisch significant resultaat impliceert niet automatisch dat de bevinding klinisch relevant is.
- 2) Statistische significantie wordt in dit onderzoek vastgesteld op basis van een significantieniveau van 0,05. Er werden geen correcties voor meervoudig testen uitgevoerd, wat betekent dat de kans op een vals-positief resultaat groter kan zijn dan 5%. Dit houdt in dat sommige bevindingen, hoewel statistisch significant, mogelijk op toeval berusten en voorzichtig geïnterpreteerd moeten worden. Het is daarom belangrijk om deze resultaten te repliceren en te verifiëren in andere studies, om de validiteit van de bevindingen te waarborgen en de mogelijkheid van toevallige bevindingen uit te sluiten.
- 3) In de HBM Hoboken studie konden meerdere kinderen uit hetzelfde gezin deelnemen (aantal: 14 gezinnen met 2 kinderen; 28 broers en/of zussen). Hierdoor wordt niet voldaan aan de aanname van onafhankelijke observaties in de gebruikte statistische methoden. Om het effect van de correlatie tussen metingen bij kinderen uit hetzelfde gezin te onderzoeken, zijn voor een aantal regressiemodellen (zoals gebruikt voor de gebiedsvergelijkingen, determinanten van blootstelling en dosis-effectrelaties) *Generalized Estimating Equations* (GEE)-modellen met een '*independence working correlation*'-structuur toegepast als sensitiviteitsanalyse. De invloed van het meenemen van deze correlaties bleek echter minimaal. Voor binaire uitkomsten konden de GEE-modellen soms niet worden gefit vanwege het beperkte aantal gezinnen met meerdere deelnemende kinderen, vooral in de gecombineerde dataset van de HBM Hoboken-studie en de Vlaamse referentiegroep.
- 4) In de vierde cyclus van het Vlaams Humaan Biomonitoringsprogramma (FLEHS-4, 2016-2020) werden 610 jongeren uit het derde jaar van het secundair onderwijs (14 en 15 jaar oud) gerekruteerd tijdens het schooljaar 2017-2018. Deze onderzoekspopulatie bestond uit twee subgroepen: een representatieve steekproef van 428 Vlaamse jongeren, die werd gebruikt om referentiewaarden te berekenen, en een aanvullende groep van 182 jongeren die reeds aan de eerste biomonitoringscampagne (FLEHS-1, 2001-2006) hadden deelgenomen. Voor de beantwoording van onderzoeksvragen 1 tot en met 4, namelijk het vergelijken van de gemiddelde blootstelling, het voorkomen van gezondheidseffecten en de overschrijding van gezondheidskundige toetsingswaarden in HBM Hoboken met de Vlaamse referentiegroep, wordt uitsluitend gebruik gemaakt van de representatieve groep van 428 Vlaamse jongeren.

Deze groep wordt in dit rapport aangeduid als de "Vlaamse referentiegroep". Voor onderzoeksvraag 5, waarbij de relatie tussen blootstelling aan milieupolluenten en vroege biologische veranderingen en gezondheidseffecten wordt onderzocht, worden alle 610 jongeren uit FLEHS-4 opgenomen in de statistische analyse. Dit werd gedaan om een zo breed mogelijke range van blootstellingen te hebben. Arseen werd niet bij elke deelnemer bepaald, maar enkel bij 200 jongeren van de referentiegroep.

3.5.9 Correlaties tussen milieu- en humane stalen

Associaties tussen de verschillende blootstellingsmerkers gemeten in de mens, en tussen metalen gemeten in het milieu en in de mens, werden geëxploreerd aan de hand van correlaties. Voor correlaties tussen continue variabelen werd er gebruik gemaakt van Pearson correlaties berekend op de LN-getransformeerde biomarker concentraties. Voor correlaties tussen continue (LN-getransformeerde) variabelen en binaire variabelen werden biserial correlaties gebruikt, en voor correlaties tussen binaire variabelen onderling de Phi-coëfficiënt.

3.5.10 Modelberekening

Het doel van de blootstellingsmodellering was om met de beschikbare gegevens in deze HBM-studie de belangrijkste blootstellingsroutes voor arseen (As) in kaart te brengen. Er werd enkel op As gefocust, en niet op de andere metalen Pb en Cd, gezien voor deze stof de grootste kennishiaten i.v.m. blootstellingsroutes bestaan. Deze keuze werd gemaakt in overleg met de Stuurgroep. De doelstelling werd opgesplitst in twee deelaspecten:

1. het voorspellen van de **externe blootstelling** op basis van bodem- en stofingestie, de consumptie van lokaal geteelde groenten en eieren, inhalatie van buiten- en binnenlucht en consumptie van commerciële voeding.
2. het voorspellen van de **interne blootstelling** (= gehalten in urine) op basis van de externe blootstelling om zo een vergelijking met de HBM-resultaten mogelijk te maken.

3.5.10.1 Externe blootstellingsberekeningen

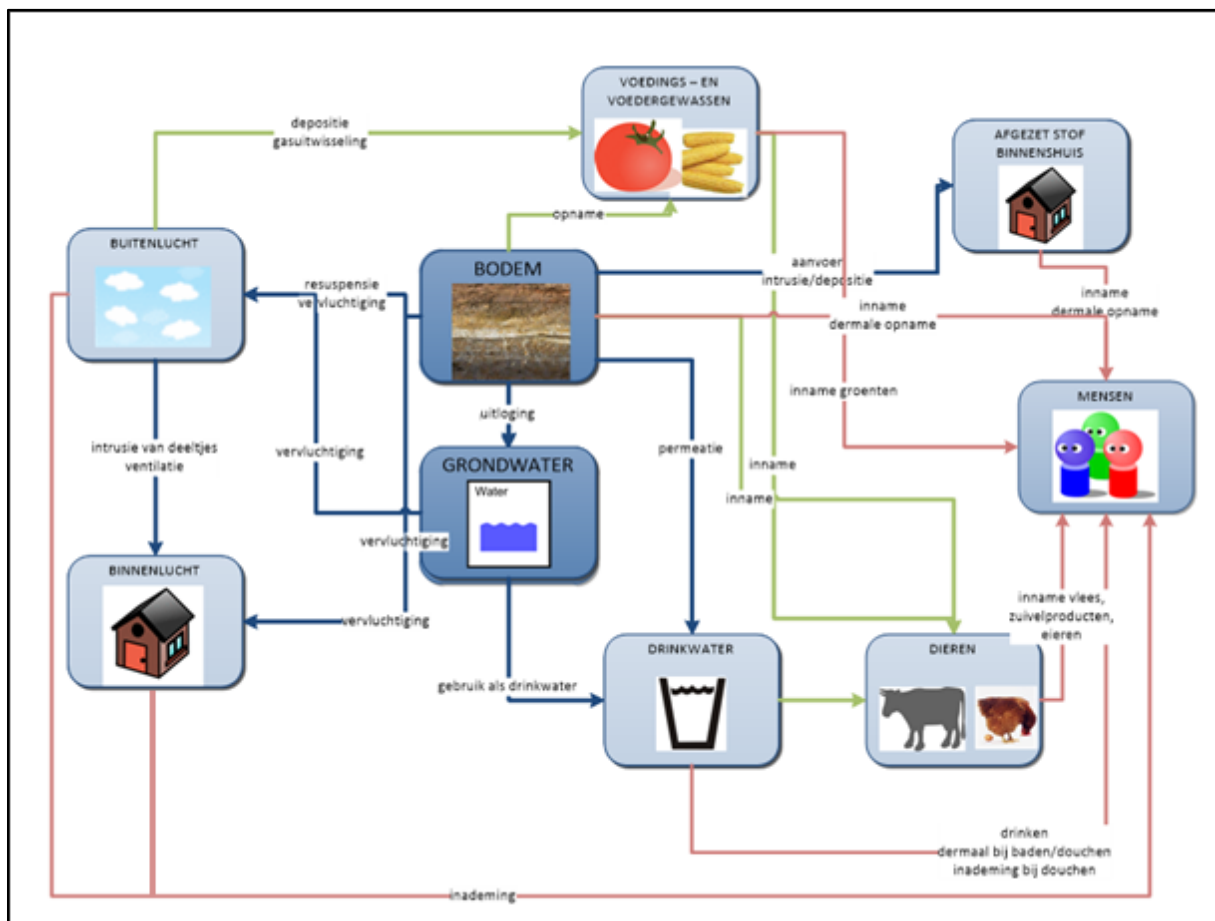
Het doel van de externe blootstellingsberekeningen in deze HBM-studie was om na te gaan in welke mate de verschillende blootstellingsroutes bijdragen aan de totale externe orale en inhalatoire blootstelling. Vermits arseen voorkomt onder verschillende chemische vormen (speciaties) werd op basis van toxiciteit en beschikbare data gekozen om de externe blootstellingsmodellering uit te voeren voor de meer **toxische anorganische arseenverbindingen**.

De externe blootstellingsberekeningen werden uitgevoerd met S-Risk. S-Risk (www.s-risk.be; Figuur 3) is het *state-of-the-art* model voor het inschatten van blootstelling en humane risico's ter hoogte van verontreinigde sites. Het model is gestoffeerd voor een reeks chemische stoffen, waaronder arseen.

Daar de data voor de achtergrondblootstelling via voeding en de concentraties in de verschillende milieucompartimenten zoals lucht in de huidige S-Risk versie niet meer actueel zijn, werden deze geactualiseerd. Ook de relatieve biobeschikbaarheid van arseen voor bodem en stof werd aangepast. Tenslotte werden concentraties in lokale milieucompartimenten gemeten, berekend of opgezocht in

de literatuur. Belangrijk hierbij is dat de blootstelling door het consumeren van lokale groenten en eieren niet gebaseerd is op metingen, maar op basis van gemodelleerde concentraties in groenten en eieren. Deze concentraties werden gemodelleerd vertrekkend van bodemconcentraties uit voorgaande studies in het studiegebied, omdat in deze studie geen bodemconcentraties gemeten zijn. De stoffenlicha met de verschillende S-Risk parameters, alsook meer detailinformatie over de modelberekeningen worden weergegeven in Bijlage 3.

In het kader van de blootstellingsberekeningen werden 5 woonzones afgebakend op basis van hun afstand en de windrichting tot de Umicore site (Figuur 1). Op basis van de meetwaarden binnen deze woonzones werd in eerste instantie nagegaan of er zones voorkomen met gelijkaardige belasting ondanks een verschil in oriëntatie en afstand t.o.v. Umicore. Op basis van deze analyse werd beslist om berekeningen uit te voeren voor de meest gecontamineerde zone (zone 1) en voor een zone representatief voor alle andere zones van het studiegebied, nl. zone 2.



Figuur 3: Overzicht van de verschillende blootstellingsbronnen en -routes in S-Risk.

Blauw: verspreiding bodem – water – lucht; groen: opname door planten/dieren en rood: humane blootstelling.

Voor beide woonzones (zones 1 en 2) werden 4 blootstellingsscenario's doorgerekend, vertrekkende van het standaard scenario 'wonen met moestuin' in S-Risk:

- | | |
|----------------------------|---|
| 1) Siertuin (of geen tuin) | Wonen zonder moestuin en zonder kippenren |
| 2) Moestuin | Wonen met moestuin en zonder kippenren |
| 3) Kippenren | Wonen zonder moestuin en met kippenren |
| 4) Moestuin en kippenren | Wonen met moestuin én kippenren |

Tabel 5: Blootstellingsroutes die meegenomen worden per scenario

	Bodem/Buiten- en binnenlucht/Huisstof/leidingwater	Groenten	Eieren
Siertuin	✓		
Moestuin	✓	✓	
Kippenren	✓		✓
Moestuin en kippenren	✓	✓	✓

Bij het berekenen van de achtergrondblootstelling via voeding, werden de gegevens van zowel het *upper bound* als het *lower bound* scenario (12) doorgerekend. Voor zowel bodem als lucht werden extra scenario's doorgerekend met de P25 en P75 concentraties per zone.

De resultaten van de externe blootstellingsmodellering werden gerapporteerd en besproken per zone en per scenario (visuele weergave) en dit op basis van de blootstellingsberekeningen voor adolescenten (10-15 jarigen) in S-Risk.

3.5.10.2 Interne blootstellingsberekeningen

S-Risk bevat geen formules om externe blootstelling om te rekenen naar interne urineconcentraties. Daarom werd geopteerd om in samenwerking met ANSES een R-gebaseerd PBK-model (Physiologically based pharmacokinetic - Fysiologisch gebaseerde farmacokinetisch) voor arseen te gebruiken. Dit model is gebaseerd op het model van El-Masri en Kenyon (13), in combinatie met vergelijkingen die de evolutie van het lichaam doorheen de levensduur modelleren. Deze vergelijkingen kunnen we laten variëren om zo een virtuele populatie te modelleren om een distributie van urineconcentraties te krijgen in plaats van één enkele waarde. Dit verbeterde model werd opgesteld door Thomas Gastellu, doctoraatsstudent bij Oniris en ANSES. Deze samenwerking is mogelijk gemaakt door co-financiering vanuit PARC¹.

Het PBK-model maakt voor de anorganische As-verbindingen een onderscheid tussen As(III) en As(V). Voor de verschillende orale en inhalatoire (externe) blootstellingsroutes werd om deze reden een

¹This work was carried out in the framework of the European Partnership for the Assessment of Risks from Chemicals (PARC) and has received funding from the European Union's Horizon Europe research and innovation programme under Grant Agreement No 101057014. Views and opinions expressed are however those of the author(s) only and do not necessarily reflect those of the European Union or the Health and Digital Executive Agency. Neither the European Union nor the granting authority can be held responsible for them.



**Gefinancierd door
de Europese Unie**

verdeelfactor As(III)/As(V) toegepast alvorens de interne blootstelling door te rekenen. Gegevens over de verdeling van deze twee verbindingen zijn slechts voor een beperkt aantal matrices beschikbaar, zie ook hieronder bij 'Speciatie van anorganisch arseen'.

Het PBK-model houdt rekening met metabolisatie van de verschillende arseenspeciëaties. Hierdoor konden de concentraties As(III), As(V), DMA, MMA en TRA (toxisch relevant arseen; som van de voorgaande speciëaties) in urine voorspeld worden gedurende de levensduur. Deze voorspelde urineconcentraties werden vervolgens vergeleken met de meetwaarden uit deze studie.

Dermale blootstelling werd niet meegenomen in het PBK-model vermits uit de externe blootstellingsberekeningen blijkt dat deze route verwaarloosbaar is.

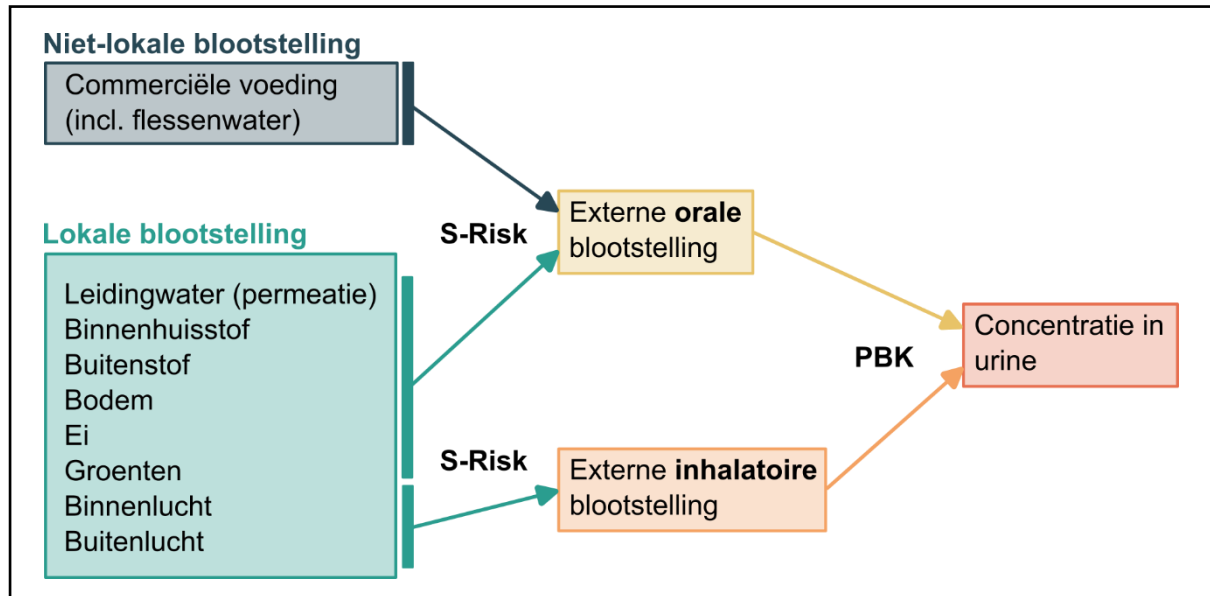
Speciatie van anorganisch arseen

Op basis van de externe blootstelling aan anorganisch arseen werden met behulp van het PBK-model arseengehalten in urine berekend. Hiervoor moesten de verschillende externe blootstellingsdosissen anorganisch arseen uitgedrukt worden in As(III) en As(V). Er zijn geen meetgegevens voor As(III) en As(V) beschikbaar in de milieustalen bemonsterd in HBM Hoboken of commerciële voeding en de speciatie van anorganisch arseen is – afhankelijk van de matrix – analytisch niet altijd eenvoudig. Om deze reden werd op basis van een literatuurstudie voor de verschillende externe dosissen een inschatting gemaakt van de aandelen As(III) en As(V). Tabel 6 geeft een overzicht van het aandeel As(III) en As(V) per matrix met de bijbehorende referenties. Gedetailleerde uitleg over de keuzes gebaseerd op de literatuur staan in Bijlage 3.

Tabel 6: Aandeel As(III) en As(V) in verschillende matrices

Matrix		As(III) (%)	As(V) (%)	Referentie
Bodem (ingestie)	As(V) > As(III)	5	95	Jinadasa <i>et al.</i> (2024) (14) Migoni <i>et al.</i> (2021) (15) Rahman <i>et al.</i> (2009) (16) Yuan <i>et al.</i> (2007) (17) Garcia-Manyes <i>et al.</i> (2002) (18) Casiot <i>et al.</i> (2002) (19) Van Holderbeke <i>et al.</i> (1999) (20) Chappell <i>et al.</i> (1995) (21)
Stof (ingestie)		50	50	Tirez <i>et al.</i> (2015) (22) Huang <i>et al.</i> (2014) (23)
Lucht (inhalatie)	As(V) > As(III)	30	70	Van Holderbeke <i>et al.</i> (2008) (2)
Groenten (eigen teelt)	As(V) > As(III)	40	60	Lynch <i>et al.</i> (2014) (24)
Eieren (eigen kweek)	As(V) > As(III)	0	100	Lynch <i>et al.</i> (2014) (24)
Leidingwater	As(V) > As(III)	0	100	Ronkart <i>et al.</i> (2007) (25) bronwater, flessenwater

Matrix		As(III) (%)	As(V) (%)	Referentie
Voeding (achtergrond)	Rijst, graanproducten: As(III) > As(V) Flessenwater: As(V) > As(III)	50	50	Ruttens et al. (2018) (26) Lynch et al. (2014) (24) Ronkart et al. (2007) (25)



Figuur 4: Overzicht van de verschillende blootstellingsroutes. De lokale en niet-lokale blootstelling worden samen in rekening gebracht in S-Risk om de totale externe orale blootstellingsdosis te berekenen, waarna die blootstellingsdosis in het PBK-model gebruikt wordt om de concentratie in urine (interne blootstelling) te voorspellen.

4 BESCHRIJVING ONDERZOEKSGROEP

4.1 RESPONS

In totaal werden 2720 uitnodigingen verstuurd naar jongeren geboren in 2007 tot en met 2010 die in het studiegebied wonen: 1489 uitnodigingsbrieven werden bezorgd aan jongeren geboren in 2008 en 2009; 1231 uitnodigingsbrieven aan jongeren geboren in 2007 en 2010. Voor de jongeren geboren in 2008 en 2009 werd enkele weken na de eerste mailing een rappel gestuurd.

Er werden 260 ingestuurde toestemmingen ontvangen, waarvan 236 jongeren voldeden aan de inclusiecriteria, namelijk toestemming geven voor het HBM-onderzoek, minstens 5 jaar in het studiegebied wonen, en niet op internaat verblijven. Uiteindelijk werden 200 jongeren onderzocht op één van de 14 onderzoeksdagen die plaatsvonden tussen eind februari 2023 en begin januari 2024 op centrale onderzoekslocaties in de gemeenten:

- 167 deelnemers uit Hoboken (respons: 6,6%);
- 21 deelnemers uit Kruikebeke (respons: 14,2%);
- 12 deelnemers uit Hemiksem (respons: 35,3%).

De overige potentiële deelnemers die aan de inclusiecriteria voldeden maar ten slotte niet werden onderzocht, hadden hiervoor verschillende redenen o.a. niet meer beschikbaar of ziek op de onderzoeksdag, uiteindelijk niet komen opdagen, niet bereikbaar om een afspraak te maken, etc.

De deelnemersgroep omvat een gelijk aantal jongens (50%) en meisjes (50%) en een ongelijkmatige spreiding over de vier geboortejaren:

- 2007: 37 (18,5%);
- 2008: 66 (33,0%);
- 2009: 72 (36,0%);
- 2010: 25 (12,5%).

Dit komt omdat er gestart werd met jongeren die geboren zijn in 2008 en 2009. Ondanks de extra inspanningen om de rekrutering te promoten, bleef de respons onvoldoende. De extra inspanningen werden besproken met lokale actoren (gezondheidswerkers, onderwijspersoneel, geïnteresseerde burgers, districts- en stadsmedewerkers, logo) op 19 april 2023 en resulteerden in een aantal concrete acties zoals: het organiseren van een extra infoavond in Kruikebeke; contact met een imam in Hoboken om de studie meer bekend te maken; inschakelen van studenten geneeskunde uit de buurt om de studie uit te leggen op buurtpleintjes en tijdens huis-aan-huis bezoeken; uitdelen van flyers tijdens zomerevents die specifiek gericht waren op jongeren; verspreiden van nieuwsberichten via lokale jeugd- en sportverenigingen; betrekken van deelnemende jongeren als ambassadeurs van de studie (o.m. via het verloten van een extra prijs voor het aanbrengen van een nieuwe deelnemer).

Omdat de respons na de zomer nog steeds onvoldoende was, werd in het najaar 2023 beslist om de groep uit te breiden met jongeren geboren in 2007 en 2010.

4.2 KARAKTERISTIEKEN ONDERZOEKSGROEP

De vragenlijstgegevens laten toe om de kenmerken van de onderzoeksgroep in kaart te brengen. De totale onderzoeksgroep bestaat uit 200 deelnemers. Een volledig overzicht van deze kenmerken is terug te vinden in Bijlage 4. In Tabel 7 worden de voornaamste kenmerken weergegeven, dit van zowel de huidige studie HBM Hoboken als van de twee studies die gebruikt worden in de gebiedsvergelijking en in de blootstelling-effect associaties (Vlaamse referentiegroep en HBM 3M).

De onderzoeksgroep van HBM Hoboken omvat een gelijk aantal meisjes (50%) en jongens (50%). De meerderheid van de jongeren behoort tot de leeftijdsgroep van 13,5 – 14,5 jaar (52%) en heeft een gezinssituatie met als hoogste opleiding een diploma van hoger secundair onderwijs (59%). 81% van de jongeren rookt niet actief en/of passief. Het merendeel van de onderzoeksgroep heeft ook een normaal gewicht (72%). De deelnemers werden gespreid over de 4 seizoenen onderzocht.

De voornaamste verschillen met de twee andere HBM-studies Vlaamse referentiegroep en HBM 3M worden geobserveerd in leeftijd, hoogste opleiding van het gezin en seizoen van staalafname. Zo behoort de meerderheid van de jongeren van de Vlaamse referentiegroep tot de leeftijdsgroep 14,5 – 15,5 jaar (65%) en hebben de meeste jongeren van zowel de Vlaamse referentiegroep als HBM 3M een gezinssituatie met als hoogste opleiding een diploma van hoger onderwijs (Vlaamse referentiegroep: 60%; HBM 3M: 80%). Een minder gelijke verdeling van staalafname over de seizoenen zien we zowel in de Vlaamse referentiegroep (geen staalafname in de zomer) als HBM 3M (enkel staalafname in de zomer). Extra informatie over de twee andere HBM-studies kan teruggevonden worden in de onderzoeksrapporten van FLESH-4 en HBM 3M (9,10).

Tabel 7: Beschrijving van de onderzoeksgroep in de 3 studies

Kenmerk	HBM Hoboken	Vlaamse referentiegroep	HBM 3M
Geslacht			
Jongens	99 (50%)	199 (47%)	148 (49%)
Meisjes	101 (50%)	229 (54%)	155 (51%)
Leeftijd			
13,5 – 14,5 jaar	103 (52%)	117 (27%)	125 (41%)
14,5 – 15,5 jaar	60 (30%)	277 (65%)	106 (35%)
15,5 – 17 jaar	37 (18%)	34 (8%)	72 (24%)
Hoogste opleiding gezin (ISCED)			
Lager secundair	14 (7%)	26 (6%)	9 (3%)
Hoger secundair	115 (59%)	140 (33%)	52 (17%)
Hoger onderwijs	67 (34%)	254 (60%)	241 (80%)
BMI			
Ondergewicht	15 (8%)	35 (8%)	27 (9%)
Normaal gewicht	144 (72%)	308 (72%)	229 (76%)
Overgewicht	41 (20%)	85 (20%)	46 (15%)
Roken (zelf roken (tabak) en/of passief roken thuis en/of elders)			
Nee	158 (81%)	289 (69%)	246 (81%)
Ja	37 (19%)	128 (31%)	57 (19%)
Seizoen van staalname			
Winter	45 (22%)	138 (32%)	0 (0%)
Lente	49 (24%)	190 (44%)	0 (0%)
Zomer	63 (32%)	0 (0%)	303 (100%)
Herfst	43 (22%)	100 (23%)	0 (0%)

5 RESULTATEN METALEN

5.1 BLOOTSTELLINGSMERKERS

5.1.1 Beschrijvende statistiek

De tabellen hieronder geven per blootstellingsmerker een overzicht van de spreiding in gehalten in de volledige onderzoeksgroep, alsook opgedeeld per geslacht, leeftijdsgroep en hoogste opleidingsniveau van het gezin. Voor de urinaire blootstellingsmerkers worden de gehalten in een extra tabel ook gecorrigeerd voor soortelijk gewicht.

Lood (Pb)

Het metaal lood (Pb) is historisch aanwezig in de omgeving van de non-ferro industrie en dichtbij drukke verkeerassen, in oude verflagen, oude loden waterleidingen en is van nature in heel lage concentraties in de bodem aanwezig. Door voortdurende circulatie van stof en water blijft Pb aanwezig in de leefomgeving. Humane Pb-blootstelling verloopt via voeding, drinkwater (bij loden binnenleidingen), inname bodem- en stofdeeltjes en inademing van stofdeeltjes (lucht, bodem). Pb bioaccumuleert in het menselijk lichaam en wordt gemeten in bloed (27). Pb als totale groep wordt door het International Agency for Research on Cancer (IARC) geklasseerd als mogelijk kankerverwekkend (groep 2B), anorganisch Pb wordt geklasseerd als waarschijnlijk kankerverwekkend (groep 2A), organisch Pb is niet te klasseren (groep 3) (28). Chronische Pb-blootstelling kan leiden tot neurotoxiciteit, immuun- en hormoonverstoring, bloedarmoede en nierfunctiestoornissen (28–30).

Cadmium (Cd)

Cadmium (Cd) is een metaal dat in de industrie en metaalnijverheid gebruikt wordt, maar ook van nature in heel lage concentraties in de bodem aanwezig is. Naast industrie zijn meststoffen een belangrijke bron van Cd in de leefomgeving. Blootstelling van de mens aan Cd verloopt via voeding (o.a. schaaldieren en orgaanvlees) en drinkwater en via het inademen van tabaksrook. Cd bioaccumuleert in verschillende organen en weefsels en stapelt dus op in het lichaam (31,32). Cd wordt gemeten in bloed en urine. De meting in bloed geeft de recente Cd-blootstelling (2 tot 3 maanden) weer en de meting in urine geeft een idee over de levenslange blootstelling. Cd wordt door IARC geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens (groep 1). Cd-blootstelling wordt ook geassocieerd met hormoon- en immuunverstoring, verstoorde nierwerking en verhoogde bloeddruk (33–35).

Arseen (As)

In Vlaanderen is historische vervuiling een belangrijke oorzaak van te hoge concentraties van arseen (As) in de leefomgeving. Vroeger werd As gebruikt in de geneeskunde, als houtbeschermingsmiddel, in pesticiden en als kleurstof in voedingsmiddelen. Tegenwoordig wordt As nog gebruikt in halfgeleiders (galliumarsenide) met toepassingen in led's en zonnecellen en als lichtgevoelige laag in kopieermachines, faxen en laserprinters en in legeringen voor lood-zuur batterijen van voertuigen. Belangrijke blootstellingwegen voor de mens voor anorganische As-species (As(III), As(V)), de meest toxische vormen, zijn voeding (rijst, granen, vlees, vis en gevogelte), fruitsappen, drinkwater, en ook in mindere mate inademing o.a. van stofdeeltjes (bodem, lucht). De minder toxische organische vorm arsenobetaine is voornamelijk afkomstig van visconsumptie. Anorganisch arseen wordt in het lichaam omgezet tot organische verbindingen, waaronder monomethyl arseen (MMA) en dimethyl arseen

(DMA). Voeding zorgt ook voor rechtstreekse blootstelling aan MMA en DMA. De som van As(III), As(V), MMA en DMA in urine is een maat voor blootstelling aan toxisch relevant arseen (TRA) van de voorbije 1-2 dagen. Anorganisch As wordt geklasseerd als kankerverwekkend voor de mens door IARC (groep 1). Chronische blootstelling via voeding en drinkwater wordt geassocieerd met gastro-intestinale effecten, perifere neuropathie, cardiovasculaire ziekten, hypertensieve aandoeningen tijdens de zwangerschap en diabetes (36).

Tabel 8 tot en met Tabel 21 geven de beschrijvende gegevens van de metalen in bloed en urine weer. Voor alle tabellen geldt:

- P5 en P95 worden niet weergegeven wanneer de groep uit minder dan 60 personen bestaat;
- P10 en P90 worden niet weergegeven wanneer de groep uit minder dan 30 personen bestaat;
- voor enkele deelnemers ontbreekt de informatie over opleidingsniveau (missende informatie uit de vragenlijsten).

Arseenspecie arsenobetaine werd in deze studie geanalyseerd en gebruikt als correctiefactor voor visconsumptie in de statistische modellen.

Gehalten van lood en cadmium in bloed konden in alle deelnemers boven de kwantificatielimiet worden waargenomen. Ook bij bijna alle deelnemers (98%) konden gehalten van cadmium in urine en arseenspecie DMA worden waargenomen. De arseenspecies MMA en arseen(III) werden bij respectievelijk 49% en 32% van de deelnemers gedetecteerd. Bij een beperkt aantal deelnemers werden kwantificeerbare gehalten van arseen(V) (3%) aangetroffen. Daarom werden de beschrijvende gegevens van arseen(V) niet in een van onderstaande tabellen opgenomen. Een waarde onder de kwantificatielimiet betekent niet dat de waarde gelijk is aan 'nul', maar wel dat ze niet kwantificeerbaar is met de huidige methode.

Tabel 8: Beschrijvende gegevens van lood in bloed

Lood in bloed (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	200	0	100	8,62 (8,06; 9,22)	4,29	5,25	6,19	8,15	11,07	15,19	20,45
Jongens	99	0	100	9,95 (9,12; 10,85)	5,10	5,90	7,59	9,73	13,00	18,56	21,39
Meisjes	101	0	100	7,49 (6,81; 8,24)	4,07	4,69	5,59	6,86	8,80	12,31	15,56
13,5 – 14,5 jaar	103	0	100	8,71 (7,94; 9,56)	4,12	5,05	5,98	8,48	12,00	13,95	20,18
14,5 – 15,5 jaar	60	0	100	8,92 (7,72; 10,30)	4,66	5,33	6,24	7,87	11,30	17,56	23,36
15.5 – 17 jaar	37	0	100	7,93 (7,11; 8,84)	-	5,54	6,51	7,82	9,01	12,62	-
Lager secundair	14	0	100		-	-	6,86	8,55	11,04	-	-
Hoger secundair	115	0	100	8,62 (7,88; 9,44)	4,88	5,34	6,15	7,94	10,73	15,25	20,73
Hoger onderwijs	67	0	100	8,65 (7,65; 9,78)	4,08	4,54	5,91	8,45	11,70	16,54	21,39

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 9: Beschrijvende gegevens van cadmium in bloed

Cadmium in bloed (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	200	0	100	0,15 (0,14; 0,16)	0,06	0,08	0,11	0,15	0,20	0,26	0,33
Jongens	99	0	100	0,15 (0,13; 0,16)	0,05	0,08	0,10	0,14	0,21	0,26	0,33
Meisjes	101	0	100	0,15 (0,13; 0,16)	0,06	0,08	0,11	0,15	0,19	0,26	0,33
13,5 – 14,5 jaar	103	0	100	0,14 (0,12; 0,15)	0,05	0,08	0,10	0,14	0,20	0,26	0,33
14,5 – 15,5 jaar	60	0	100	0,16 (0,14; 0,18)	0,07	0,09	0,12	0,16	0,21	0,27	0,32
15.5 – 17 jaar	37	0	100	0,15 (0,13; 0,18)	-	0,07	0,12	0,14	0,20	0,26	-
Lager secundair	14	0	100		-	-	0,12	0,16	0,24	-	-
Hoger secundair	115	0	100	0,14 (0,12; 0,15)	0,05	0,07	0,10	0,14	0,18	0,28	0,38
Hoger onderwijs	67	0	100	0,16 (0,14; 0,17)	0,08	0,10	0,12	0,16	0,20	0,24	0,29

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 10: Beschrijvende gegevens van cadmium in urine

Cadmium in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4	98	0,21 (0,18; 0,23)	0,04	0,06	0,14	0,25	0,38	0,51	0,66
Jongens	98	1	100	0,22 (0,19; 0,26)	0,05	0,07	0,14	0,24	0,38	0,54	0,73
Meisjes	98	3	97	0,19 (0,16; 0,23)	0,03	0,05	0,13	0,25	0,37	0,47	0,55
13,5 – 14,5 jaar	100	3	97	0,22 (0,18; 0,26)	0,04	0,06	0,14	0,26	0,42	0,53	0,67
14,5 – 15,5 jaar	59	1	100	0,18 (0,15; 0,22)	-	0,05	0,11	0,22	0,29	0,42	-
15.5 – 17 jaar	37	0	100	0,23 (0,17; 0,30)	-	0,05	0,16	0,26	0,39	0,61	-
Lager secundair	14	0	100		-	-	0,21	0,30	0,42	-	-
Hoger secundair	113	2	98	0,20 (0,17; 0,23)	0,03	0,06	0,13	0,25	0,35	0,51	0,67
Hoger onderwijs	65	2	98	0,20 (0,16; 0,24)	0,04	0,05	0,14	0,24	0,36	0,47	0,52

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 11: Beschrijvende gegevens van cadmium in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

Cadmium in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6	98	0,28 (0,26; 0,30)	0,12	0,15	0,20	0,28	0,40	0,56	0,62
Jongens	97	2	100	0,29 (0,26; 0,33)	0,12	0,16	0,20	0,28	0,43	0,58	0,70
Meisjes	97	4	97	0,27 (0,24; 0,30)	0,10	0,12	0,20	0,28	0,38	0,55	0,60
13,5 – 14,5 jaar	99	4	97	0,29 (0,26; 0,33)	0,10	0,14	0,23	0,30	0,42	0,60	0,65
14,5 – 15,5 jaar	58	2	100	0,24 (0,21; 0,27)	-	0,12	0,18	0,22	0,32	0,47	-
15.5 – 17 jaar	37	0	100	0,32 (0,27; 0,38)	-	0,17	0,25	0,32	0,45	0,57	-
Lager secundair	13	1	100		-	-	0,26	0,35	0,39	-	-
Hoger secundair	113	2	98	0,27 (0,24; 0,30)	0,11	0,12	0,20	0,27	0,42	0,56	0,62
Hoger onderwijs	64	3	98	0,28 (0,25; 0,32)	0,13	0,15	0,20	0,29	0,39	0,56	0,58

SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 12: Beschrijvende gegevens van arseen(III) in urine

Arseen(III) in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4	32	0,34 (0,30; 0,39)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,58	0,90	1,31
Jongens	98	1	32	0,33 (0,27; 0,39)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,58	0,94	1,50
Meisjes	98	3	32	0,36 (0,31; 0,42)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,59	0,87	1,14
13,5 – 14,5 jaar	100	3	27	0,33 (0,28; 0,39)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,54	0,84	1,31
14,5 – 15,5 jaar	59	1	34	0,31 (0,25; 0,39)	-	<LIM	<LIM	<LIM	0,59	0,94	-
15.5 – 17 jaar	37	0	41	0,45 (0,36; 0,57)	-	<LIM	<LIM	<LIM	0,65	1,02	-
Lager secundair	14	0	21		-	-	<LIM	<LIM	<LIM	-	-
Hoger secundair	113	2	33	0,34 (0,30; 0,39)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,59	0,89	1,13
Hoger onderwijs	65	2	29	0,36 (0,29; 0,45)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	0,53	1,24	1,45

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 13: Beschrijvende gegevens van arseen(III) in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

Arseen(III) in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6	31	0,46 (0,40; 0,52)	0,10	0,15	0,26	0,46	0,80	1,34	1,72
Jongens	97	2	31	0,43 (0,35; 0,52)	0,07	0,12	0,24	0,45	0,80	1,24	1,84
Meisjes	97	4	31	0,49 (0,42; 0,59)	0,12	0,17	0,28	0,48	0,81	1,37	1,72
13,5 – 14,5 jaar	99	4	26	0,44 (0,37; 0,53)	0,12	0,17	0,26	0,39	0,79	1,28	1,60
14,5 – 15,5 jaar	58	2	33	0,41 (0,32; 0,52)	-	0,10	0,22	0,45	0,81	1,42	-
15.5 – 17 jaar	37	0	41	0,63 (0,50; 0,79)	-	0,24	0,44	0,69	0,94	1,63	-
Lager secundair	13	1	15		-	-	0,17	0,24	0,48	-	-
Hoger secundair	113	2	33	0,46 (0,40; 0,53)	0,12	0,16	0,27	0,46	0,80	1,24	1,72
Hoger onderwijs	64	3	28	0,51 (0,39; 0,66)	0,10	0,16	0,29	0,50	0,96	1,59	2,48

SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 14: Beschrijvende gegevens van mono methyl arsenaat (MMA) in urine

MMA in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4	49	0,53 (0,46; 0,60)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,00	1,70	2,30
Jongens	98	1	43	0,49 (0,42; 0,59)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,00	1,60	2,00
Meisjes	98	3	55	0,56 (0,46; 0,67)	<LIM	<LIM	<LIM	0,60	1,00	1,70	2,30
13,5 – 14,5 jaar	100	3	44	0,54 (0,45; 0,64)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,05	1,70	2,30
14,5 – 15,5 jaar	59	1	59	0,57 (0,46; 0,70)	-	<LIM	<LIM	0,70	1,00	1,50	-
15.5 – 17 jaar	37	0	46	0,44 (0,32; 0,62)	-	<LIM	<LIM	<LIM	0,90	1,70	-
Lager secundair	14	0	64		-	-	<LIM	0,60	0,80	-	-
Hoger secundair	113	2	48	0,50 (0,42; 0,60)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,00	1,60	2,30
Hoger onderwijs	65	2	45	0,53 (0,42; 0,67)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	1,00	1,80	2,00

MMA = mono methyl arsenaat; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 15: Beschrijvende gegevens van mono methyl arsenaat (MMA) in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

MMA in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6	48	0,71 (0,63; 0,79)	0,16	0,25	0,37	0,76	1,25	1,84	2,24
Jongens	97	2	42	0,65 (0,56; 0,77)	0,16	0,21	0,32	0,72	1,23	1,76	2,19
Meisjes	97	4	55	0,77 (0,66; 0,90)	0,16	0,30	0,50	0,83	1,28	1,85	2,40
13,5 – 14,5 jaar	99	4	43	0,72 (0,61; 0,85)	0,16	0,24	0,37	0,82	1,29	1,92	2,40
14,5 – 15,5 jaar	58	2	59	0,75 (0,62; 0,91)	-	0,28	0,53	0,74	1,25	1,71	-
15.5 – 17 jaar	37	0	46	0,62 (0,48; 0,81)	-	0,20	0,32	0,71	1,20	1,76	-
Lager secundair	13	1	62		-	-	0,34	0,67	0,86	-	-
Hoger secundair	113	2	48	0,68 (0,59; 0,79)	0,16	0,23	0,38	0,72	1,20	1,84	2,19
Hoger onderwijs	64	3	44	0,76 (0,62; 0,94)	0,16	0,26	0,35	0,88	1,56	1,90	2,32

MMA = mono methyl arsenaat; SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 16: Beschrijvende gegevens van dimethyl arsenaat (DMA) in urine

DMA in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4	98	3,30 (2,92; 3,72)	0,76	1,06	1,98	3,21	5,91	9,48	12,40
Jongens	98	1	100	3,36 (2,83; 3,98)	0,73	1,14	1,92	3,27	5,70	9,61	10,99
Meisjes	98	3	97	3,24 (2,72; 3,85)	0,76	1,00	2,02	3,16	6,62	8,80	13,02
13,5 – 14,5 jaar	100	3	99	3,40 (2,88; 4,01)	0,79	1,10	2,04	3,40	5,91	9,17	11,61
14,5 – 15,5 jaar	59	1	97	3,27 (2,59; 4,12)	-	0,92	2,18	3,24	5,07	9,89	-
15.5 – 17 jaar	37	0	100	3,08 (2,32; 4,09)	-	0,86	1,90	2,97	6,83	10,00	-
Lager secundair	14	0	100		-	-	2,34	4,09	5,69	-	-
Hoger secundair	113	2	98	3,29 (2,80; 3,87)	0,78	1,22	1,95	3,08	6,00	9,69	13,02
Hoger onderwijs	65	2	98	3,13 (2,52; 3,90)	0,71	0,86	1,92	3,19	5,82	9,48	10,81

DMA = dimethyl arsenaat; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 17: Beschrijvende gegevens van dimethyl arsenaat (DMA) in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

DMA in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6	98	4,47 (4,09; 4,88)	2,00	2,28	2,86	4,11	6,58	9,20	12,16
Jongens	97	2	100	4,49 (3,94; 5,11)	2,01	2,28	2,85	4,18	7,20	9,10	11,04
Meisjes	97	4	97	4,45 (3,94; 5,02)	1,85	2,26	2,91	4,09	6,19	9,92	18,26
13,5 – 14,5 jaar	99	4	99	4,61 (4,12; 5,16)	2,12	2,25	3,06	4,49	6,62	8,95	11,79
14,5 – 15,5 jaar	58	2	97	4,33 (3,62; 5,17)	-	2,34	2,81	3,66	5,69	10,14	-
15.5 – 17 jaar	37	0	100	4,32 (3,48; 5,36)	-	1,80	2,85	3,66	7,28	10,00	-
Lager secundair	13	1	100		-	-	3,06	4,09	4,71	-	-
Hoger secundair	113	2	98	4,46 (3,94; 5,06)	1,85	2,30	2,76	3,77	6,19	8,87	18,26
Hoger onderwijs	64	3	98	4,47 (3,88; 5,16)	2,01	2,16	2,92	4,44	7,39	9,20	11,04

SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 18: Beschrijvende gegevens van toxisch relevant arseen (TRA) in urine

TRA in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4		4,76 (4,30; 5,27)	1,53	1,81	2,81	4,38	7,40	12,40	15,65
Jongens	98	1		4,76 (4,11; 5,51)	1,48	1,90	2,78	4,30	7,24	12,53	15,04
Meisjes	98	3		4,76 (4,13; 5,49)	1,60	1,81	2,83	4,56	8,26	12,40	15,73
13,5 – 14,5 jaar	100	3		4,84 (4,21; 5,56)	1,68	1,99	2,92	4,39	7,49	12,04	16,84
14,5 – 15,5 jaar	59	1		4,77 (3,93; 5,79)	-	1,67	2,99	4,70	6,84	12,40	-
15.5 – 17 jaar	37	0		4,54 (3,55; 5,79)	-	1,61	2,67	4,25	8,43	14,03	-
Lager secundair	14	0			-	-	3,44	5,36	7,15	-	-
Hoger secundair	113	2		4,70 (4,08; 5,40)	1,53	1,97	2,77	4,35	7,40	12,40	15,65
Hoger onderwijs	65	2		4,67 (3,91; 5,58)	1,58	1,81	2,69	4,24	7,12	13,54	15,04

TRA = toxisch relevant arseen; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 19: Beschrijvende gegevens van toxisch relevant arseen (TRA) in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

TRA in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6		6,44 (5,95; 6,97)	2,99	3,45	4,29	5,90	9,15	12,82	20,19
Jongens	97	2		6,33 (5,64; 7,12)	2,88	3,34	4,55	5,84	9,15	12,53	14,64
Meisjes	97	4		6,55 (5,88; 7,30)	3,26	3,48	4,08	6,12	9,14	13,48	20,90
13,5 – 14,5 jaar	99	4		6,54 (5,88; 7,28)	2,99	3,34	4,49	6,12	9,45	12,97	20,19
14,5 – 15,5 jaar	58	2		6,33 (5,41; 7,39)	-	3,48	4,17	5,53	8,00	12,54	-
15.5 – 17 jaar	37	0		6,37 (5,31; 7,63)	-	2,88	4,29	5,93	9,76	12,95	-
Lager secundair	13	1			-	-	4,10	5,74	6,36	-	-
Hoger secundair	113	2		6,36 (5,69; 7,11)	2,99	3,42	4,20	5,86	8,92	12,53	20,88
Hoger onderwijs	64	3		6,68 (5,87; 7,62)	2,94	3,55	4,52	6,10	10,02	13,54	15,36

TRA = toxisch relevant arseen; SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 20: Beschrijvende gegevens van arsenobetaine in urine

Arsenobetaine in urine (µg/l)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	196	4	70	2,09 (1,55; 2,82)	<LIM	<LIM	<LIM	2,06	10,39	36,49	55,30
Jongens	98	1	70	2,50 (1,61; 3,89)	<LIM	<LIM	<LIM	2,27	14,77	51,43	102
Meisjes	98	3	69	1,75 (1,17; 2,61)	<LIM	<LIM	<LIM	1,88	8,84	26,87	42,12
13,5 – 14,5 jaar	100	3	67	2,10 (1,42; 3,10)	<LIM	<LIM	<LIM	1,95	10,16	25,19	54,36
14,5 – 15,5 jaar	59	1	73	2,29 (1,29; 4,08)	-	<LIM	<LIM	2,42	22,42	46,76	-
15.5 – 17 jaar	37	0	73	1,80 (0,86; 3,77)	-	<LIM	<LIM	2,01	8,56	40,53	-
Lager secundair	14	0	79		-	-	0,81	6,30	21,25	-	-
Hoger secundair	113	2	68	1,72 (1,16; 2,56)	<LIM	<LIM	<LIM	2,06	8,30	28,73	46,76
Hoger onderwijs	65	2	71	2,51 (1,51; 4,18)	<LIM	<LIM	<LIM	1,93	12,46	53,49	102

DMA = dimethyl arsenaat; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 21: Beschrijvende gegevens van arsenobetaine in urine, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht

Arsenobetaine in urine (µg/l gecor. SG)	N	Missing (N)	% ≥ LIM	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	194	6	70	2,82 (2,10; 3,77)	0,08	0,18	0,57	3,14	14,46	42,24	63,20
Jongens	97	2	70	3,35 (2,18; 5,14)	0,11	0,19	0,60	4,44	16,45	62,50	97,66
Meisjes	97	4	69	2,37 (1,59; 3,53)	0,07	0,12	0,57	2,42	12,26	32,41	42,24
13,5 – 14,5 jaar	99	4	67	2,85 (1,94; 4,20)	0,11	0,23	0,48	3,26	13,12	42,24	62,50
14,5 – 15,5 jaar	58	2	72	2,96 (1,68; 5,22)	-	0,14	0,52	2,79	21,34	58,38	-
15,5 – 17 jaar	37	0	73	2,53 (1,23; 5,18)	-	0,06	0,83	4,49	9,37	37,93	-
Lager secundair	13	1	77	-	-	-	1,79	8,02	16,64	-	-
Hoger secundair	113	2	68	2,33 (1,58; 3,43)	0,05	0,14	0,47	3,00	12,59	34,74	55,00
Hoger onderwijs	64	3	70	3,53 (2,14; 5,80)	0,16	0,29	0,68	2,83	16,34	62,50	97,66

SG = soortelijk gewicht; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

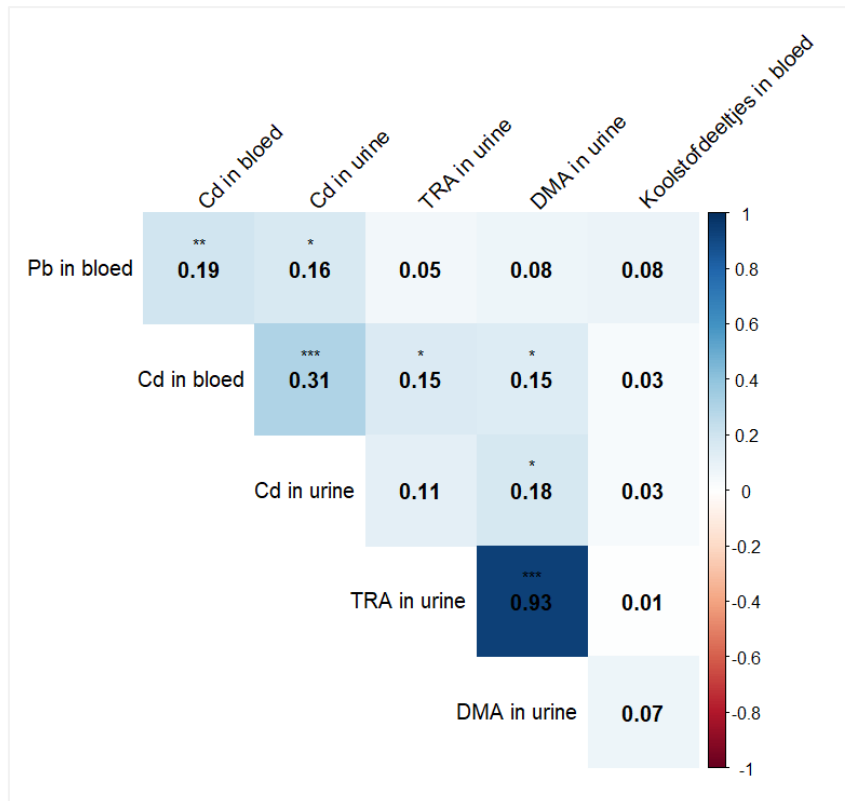
Hoofdboodschap

In (bijna) alle jongeren van HBM Hoboken werden gehalten van lood en cadmium gemeten in bloed of urine. De arseenspecies gaven een gemengd beeld: zo kon DMA in bijna alle deelnemers worden gedetecteerd, MMA en arseen(III) in minder dan de helft van de jongeren en arseen(V) in slechts een heel beperkt aantal deelnemers.

5.1.2 Correlaties tussen metalen

Verbanden tussen de metalen lood, cadmium en arseen, gemeten in het lichaam, werden onderzocht aan de hand van correlaties (Figuur 5). De correlaties worden hieronder besproken:

- De concentratie lood-in-bloed correleert significant zwak met de waarden voor cadmium in bloed (n = 200, r = 0,19).
- Cadmium in bloed en cadmium in urine zijn significant matig gecorreleerd (n = 194, r = 0,31).
- Een significant sterke correlatie werd waargenomen tussen de DMA en TRA (n = 194, r = 0,93). Dit is een te verwachten resultaat aangezien DMA in absolute cijfers het meest bijdraagt tot de som TRA.



Figuur 5: Correlatiematrix tussen metalen in bloed en urine

Nota bij de figuur: in de correlatiematrix wordt ook de biomerker ‘koolstofdeeltjes in bloed’ opgenomen. Er wordt geen associatie gevonden tussen metalen en koolstofdeeltjes. De bespreking van koolstof in bloed volgt in Hoofdstuk 6.

5.1.3 Determinanten van blootstelling

Dit onderdeel heeft als doel determinanten of factoren te identificeren die bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten bieden om lokale blootstelling te beperken.

5.1.3.1 Geografische determinanten

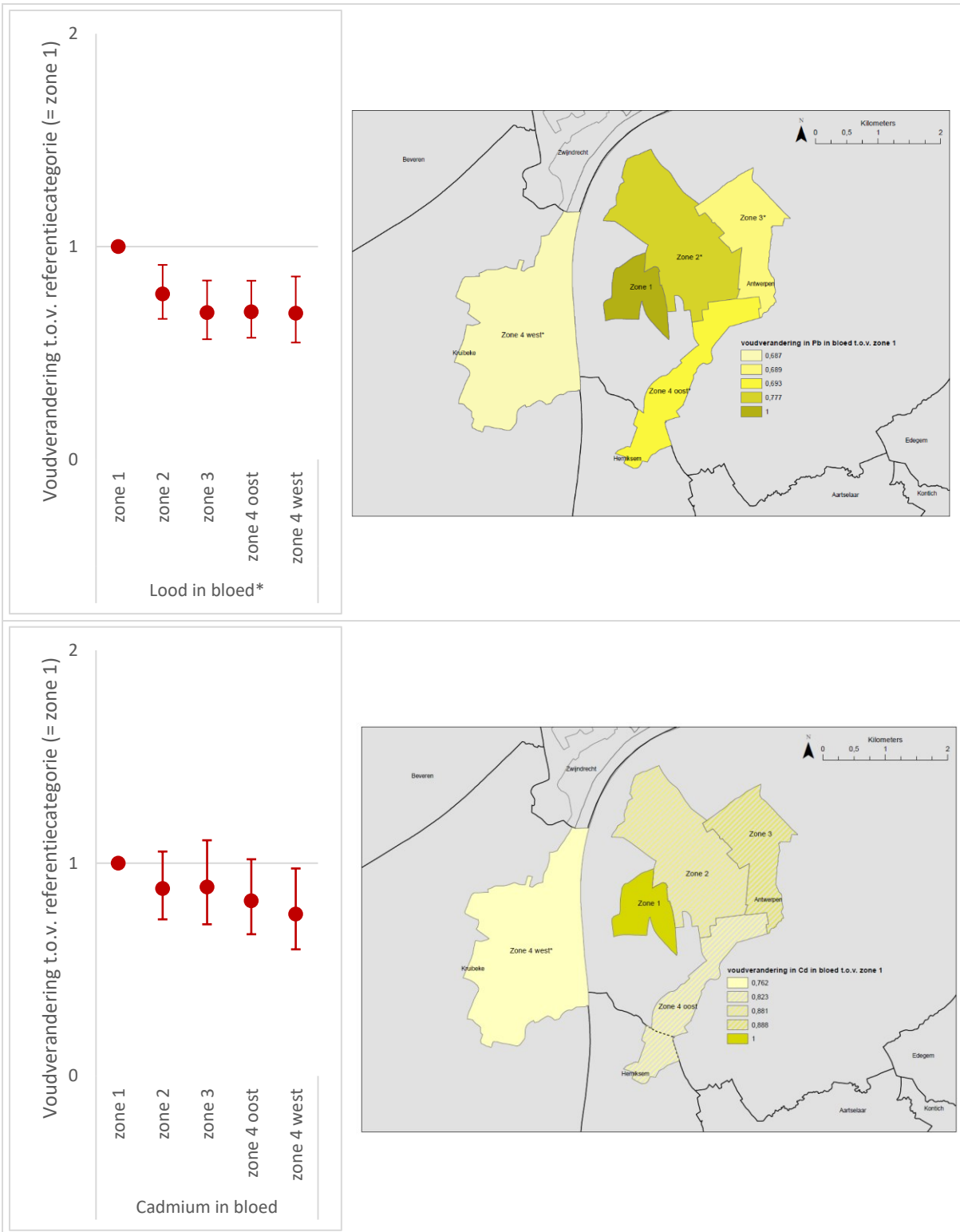
Op basis van de adresgegevens van de deelnemers wordt informatie verkregen over de afstand en de oriëntatie van het woonadres tot het bedrijf, alsook over de situering van het woonadres in één van de 5 zones van het studiegebied. Deze woonzone combineert de afstand en de oriëntatie van het adres van de deelnemers tot het bedrijfsterrein (Figuur 1). Zone 1, zone 2 en zone 3 situeren zich in het noordoosten ten opzichte van het bedrijf, met zone 1 het dichtst en zone 3 het verst van het bedrijf gelegen. Zone 4 oost situeert zich ten zuidoosten en zone 4 west ten zuidwesten ten opzichte van het bedrijf. De verdeling van de deelnemers over de verschillende categorieën in deze determinanten is weergegeven in Tabel 22.

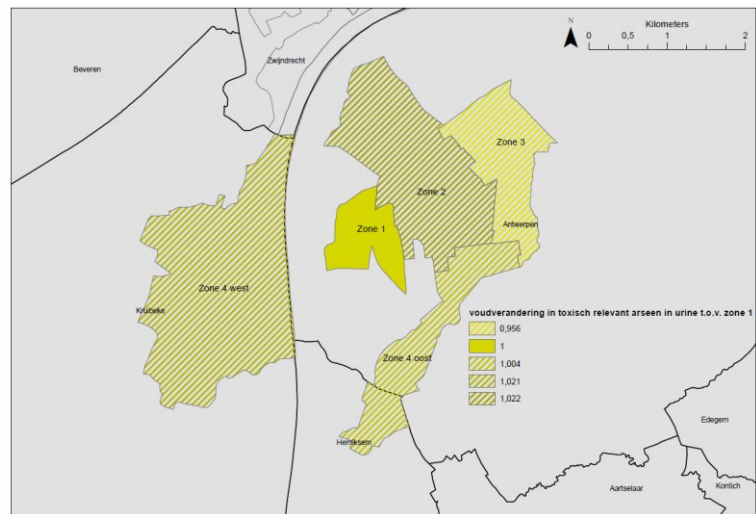
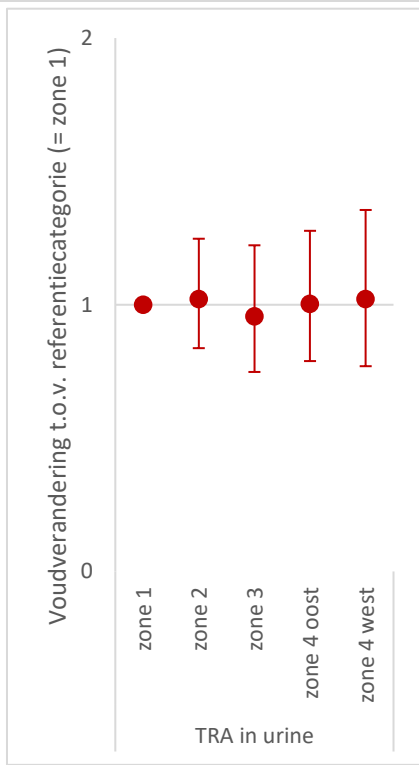
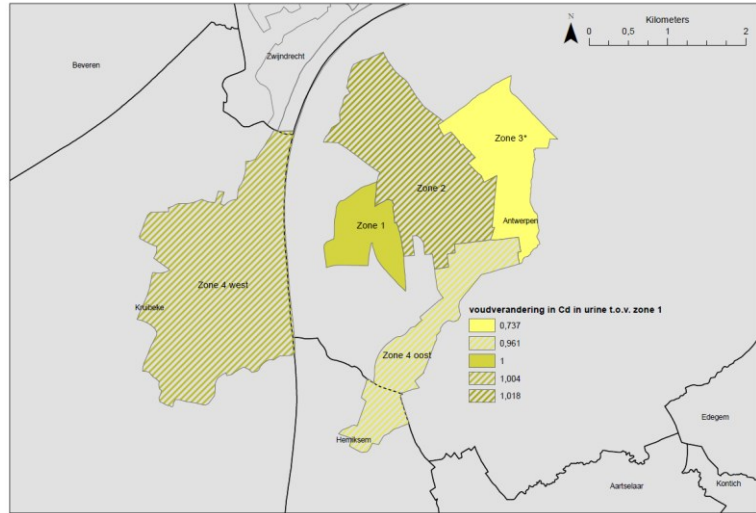
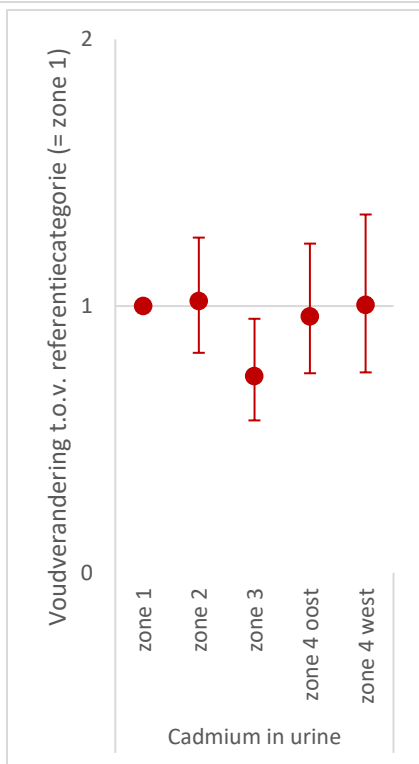
Tabel 22: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de geografische determinanten.

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Oriëntatie woonadres t.o.v. bedrijf	
NO	159 (80%)
ZO	20 (10%)
ZW	20 (10%)
Woonzone	
Zone 1	42 (21%)
Zone 2	74 (37%)
Zone 3	30 (15%)
Zone 4 oost	33 (16%)
Zone 4 west	21 (10%)

Figuur 6 geeft de voutverandering voor de gemeten blootstellingsmerkers in bloed en urine volgens woonzone van de deelnemers. Dezelfde resultaten worden nog eens voorgesteld aan de hand van kleuren. Merk op dat het hier gaat om verschillen binnen het onderzoeksgebied (zonder rekening te houden met de Vlaamse referentiegroep). Zo geven de kaartjes in kleuren de verschillen weer van de verschillende zones ten opzichte van zone 1 in het onderzoeksgebied, en dus niet t.o.v. de Vlaamse referentiegroep.

De resultaten tonen een significant dalende trend voor lood in bloed ($p < 0,001$) in de verschillende woonzones t.o.v. zone 1, het dichtst bij het bedrijf, na correctie voor de andere covariaten. Ook na exclusie van rokers en passief rokers blijft deze associatie significant ($p < 0,001$). Een gelijkaardige trend wordt waargenomen voor cadmium in bloed, maar deze is niet statistisch significant ($p = 0,240$). Voor cadmium in urine ($p = 0,093$) worden gemiddeld de laagste waarden geobserveerd in zone 3, gelegen het verst van het bedrijf in het noordoosten. Voor toxisch relevant arseen worden geen duidelijke verschillen in de woonzones onderscheiden ($p = 0,986$).





Figuur 6: Voudverandering en 95% confidentie-interval in gehalten lood en cadmium in bloed, in cadmium in urine en toxisch relevant arseen (TRA) in urine volgens woonzone van de deelnemers, na correctie voor andere variabelen. Verschillen worden getoond t.o.v. zone 1: een donkerdere kleur dan zone 1 betekent een hogere gemiddelde waarde dan zone 1; een lichtere kleur dan zone 1 betekent een lagere gemiddelde waarde dan zone 1 (hoe lichter de kleur, hoe meer verschil met zone 1). Significante verschillen worden vol ingekleurd; niet-significante verschillen worden gearceerd.

* $p < 0,05$. Lood in bloed: gecorrigeerd voor ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten, consumptie van algen en wild en gebruik van keramische kookpotten. Cadmium in bloed: gecorrigeerd voor ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten. Cadmium in urine: gecorrigeerd voor ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten, soortelijk gewicht van de urine, consumptie van fruit, schelpdieren en vis uit blik en voor eigenaarschap van de woning. TRA in urine: gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, passief roken tijdens 3 dagen voor de onderzoeksdag, soortelijk gewicht van de urine, arsenobetaine, consumptie van aardappelen, bladgroenten, algen, noten en zaden, consumptie van rijst tijdens de 3 dagen voor de onderzoeksdag.

Tabel 23 geeft de resultaten van interacties tussen de afstand van het woonadres van de deelnemers tot het bedrijf en de oriëntatie van het woonadres t.o.v. het bedrijf in de lineaire regressiemodellen, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht van de deelnemers en soortelijk gewicht (verdunningsgraad) van de urine bij urinaire merkers. Deze analyse toont een significante daling van bloedloodgehalten bij toenemende afstand tot het bedrijf bij de deelnemers in het noordoosten t.o.v. het bedrijf. Eenzelfde trend, maar randsignificant, wordt waargenomen voor cadmiumgehalten in urine. In beide gevallen is 100 m toename in de afstand tot het bedrijf geassocieerd met een daling in de blootstellingsmerkers (2,2% voor lood in bloed en 1,3% voor cadmium in urine). Voor de overige blootstellingsmerkers worden in deze statistische test geen significante resultaten waargenomen. Gelijkaardige resultaten worden bekomen indien in de regressiemodellen voor afstand tot het bedrijf enkel de deelnemers die ten noordoosten van het bedrijf wonen, worden opgenomen.

Tabel 23: Resultaten voor de interactie tussen de afstand van het woonadres tot het bedrijf en de oriëntatie van het woonadres tot het bedrijf in de regressiemodellen met alle deelnemers, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht van de deelnemers en soortelijk gewicht van de urine voor de urinaire merkers.

Blootstellingsmerker	Oriëntatie t.o.v. het bedrijf	Schatting voor afstand tot het bedrijf	Onderste 95% CI	Bovenste 95% CI	p-waarde schatting	p-waarde interactie
Lood in bloed N = 200	NO	0,978	0,967	0,989	<0,001	0,378
	ZO	1,018	0,924	1,121	0,724	
	NW	1,043	0,937	1,161	0,443	
Cadmium in bloed N = 200	NO	0,996	0,984	1,009	0,537	0,116
	ZO	1,090	0,980	1,212	0,113	
	NW	1,079	0,959	1,214	0,230	
Cadmium in urine N = 194	NO	0,987	0,973	1,001	0,068	0,517
	ZO	1,052	0,931	1,189	0,418	
	NW	1,024	0,897	1,170	0,722	
Toxisch relevant arseen in urine N = 194	NO	0,999	0,985	1,014	0,939	0,291
	ZO	1,091	0,962	1,237	0,176	
	NW	0,946	0,825	1,085	0,427	

Uit deze analyses kunnen we **besluiten** dat in de humane stalen een significante dalende trend waarneembaar is voor lood in bloed in functie van toenemende afstand tot het bedrijf, die zich

uitgesproken manifesteert bij deelnemers ten noordoosten van het bedrijf (dus volgens de overheersende windrichting). Dit is in overeenstemming met eerdere resultaten bij kleuters (3) waar lagere gehalten aan lood in bloed gerapporteerd werden bij enerzijds grotere afstand tot het bedrijf, zowel voor het thuisadres als voor het schooladres, en anderzijds bij grotere hoek t.o.v. de overheersende windrichting.

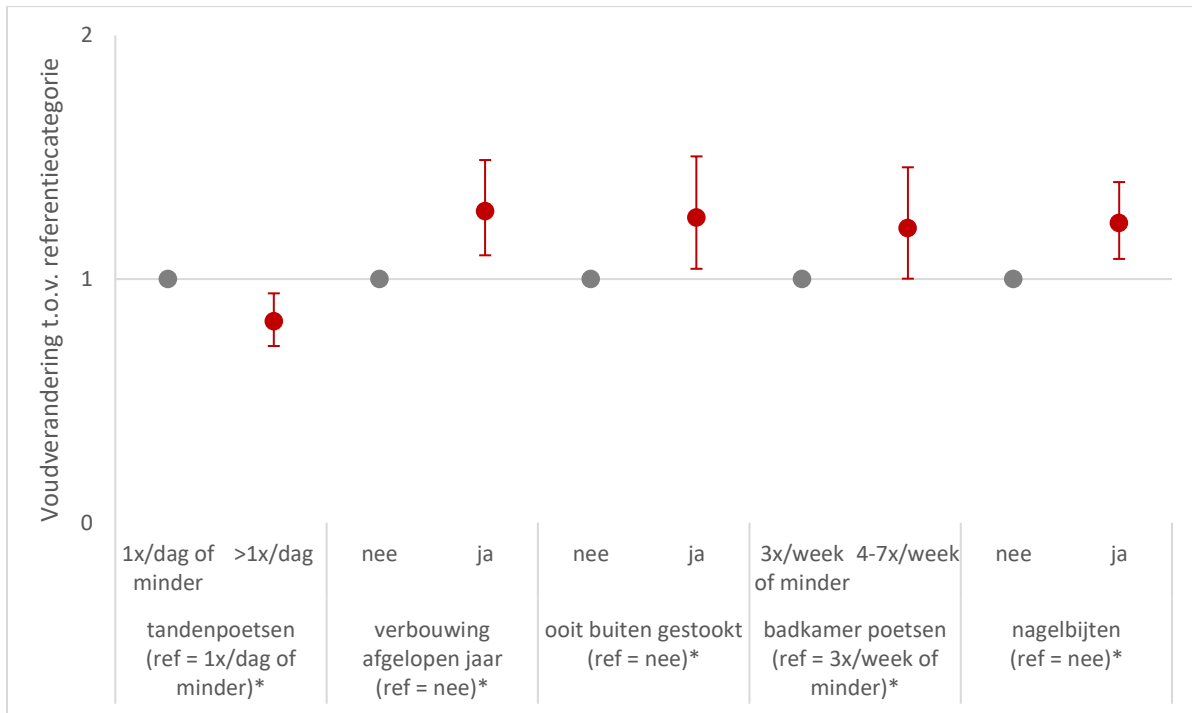
5.1.3.2 Determinanten voor lood in bloed

Het basisregressiemodel voor loodgehalten in bloed bestaat uit de vaste covariaten leeftijd en geslacht van de deelnemer, roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten. Meisjes hebben gemiddeld 26% (95% CI: -35%, -16%; $p < 0,001$) lagere gehalten dan jongens en deelnemers die elektronische sigaretten roken hebben gemiddeld 28% (95% CI: -2%, +66%; $p = 0,069$) hogere gehalten dan deelnemers die geen elektronische sigaretten roken. Voor leeftijd en roken/passief roken van tabak worden geen significante resultaten bekomen. Het basismodel wordt verder aangevuld met consumptie van algen (+31%; 95% CI: +3%, +67%; $p = 0,028$), consumptie van wild (+30%; 95% CI: +10%, +55%; $p = 0,003$) en gebruik van keramische kookpotten (+27%; 95% CI: +10%, +47%; $p = 0,001$).

Aan het basismodel is telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p < 0,05$ worden weergegeven in Figuur 7. De spreiding van de deelnemers over de categorieën in deze determinanten is gegeven in Tabel 24.

Tabel 24: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de significante ($p < 0,05$) determinanten van lood in bloed

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Tandenpoetsen	
1x per dag of minder	65 (33%)
meer dan 1x per dag	130 (67%)
Verbouwingen uitgevoerd in de woning het afgelopen jaar	
nee	155 (79%)
ja	41 (21%)
Buiten stoken	
nooit of zelden	169 (86%)
meerdere keren per jaar	27 (14%)
Badkamer poetsen	
3x per week of minder	170 (87%)
4-7 x per week	26 (13%)
Nagelbijten	
nee	117 (61%)
ja	74 (39%)



Figuur 7: Voudverandering en 95% confidentie-interval in loodgehalten in bloed volgens frequentie van tandenpoetsen, verbouwing van de woning, buiten stoken, frequentie van badkamer poetsen en nagelbijten, na correctie voor ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten, consumptie van algen en wild en gebruik van keramische kookpotten. * $p < 0.05$

Deze meervoudige lineaire regressiemodellen geven aan dat hogere gehalten van lood in bloed geassocieerd zijn met verbouwingen van de woning tijdens het afgelopen jaar (+26%; 95% CI: +9%, +46%; $p=0,002$), met buiten stoken (+25%; 95% CI: +4%, +50%; $p=0,017$), met nagelbijten (+23%; 95% CI: 8%,39%, $p=0,002$) en met vaker de badkamer poetsen (+21%; 95% CI: +0,1%, +46%; $p=0,049$). Ook na exclusie van rokers en van passief rokers blijven deze associaties significant, behalve voor het poetsen van de badkamer. De reden hiervoor is niet helemaal duidelijk; we nemen aan dat de bevinding eerder is toe te schrijven aan toeval of aan een ongekende derde factor die we niet hebben onderzocht. Hogere loodgehalten in bloed bij deelnemers die nagelbijten werd ook vastgesteld in het bloedonderzoek bij kleuters in 2008 (3). Dit wijst op de relevantie van hand-mond-gedrag in de blootstelling aan lood, ook bij tieners.

Lagere gehalten van lood in bloed zijn significant geassocieerd met meer dan 1 keer per dag tandenpoetsen (-17%; 95%CI: -27%, -6%; $p=0,005$). Ook dit resultaat is in overeenstemming met eerdere bevindingen bij kleuters waar minder vaak handenwassen, tandenpoetsen en douche of bad nemen geassocieerd was met hogere bloedloodgehalten (3). Bij de groep kleuters is er vooral een verschil in loodgehalten tussen de groep die minder dan dagelijks handen wast, tanden poetst en een douche of bad neemt en de groepen die dit dagelijks of meerdere keren per dag doen. In de huidige studie bij de jongeren is de groep jongeren die minder dan dagelijks deze gedragingen stelt te klein waardoor de groepering van de deelnemers anders is dan bij de kleuters, namelijk: een groep dagelijks of minder en een groep meermaals per dag.

Deze resultaten zijn alvast aanwijzingen dat een goede algemene lichaamshygiëne kan helpen om de blootstelling aan looddeeltjes uit de omgeving te verminderen. Activiteiten die stofdeeltjes

produceren of laten heropwaaien, zoals stoken of verbouwingen, kunnen bijdragen aan blootstelling aan lood waarbij de stofdeeltjes als drager kunnen functioneren.

5.1.3.3 Determinanten voor cadmium in bloed en in urine

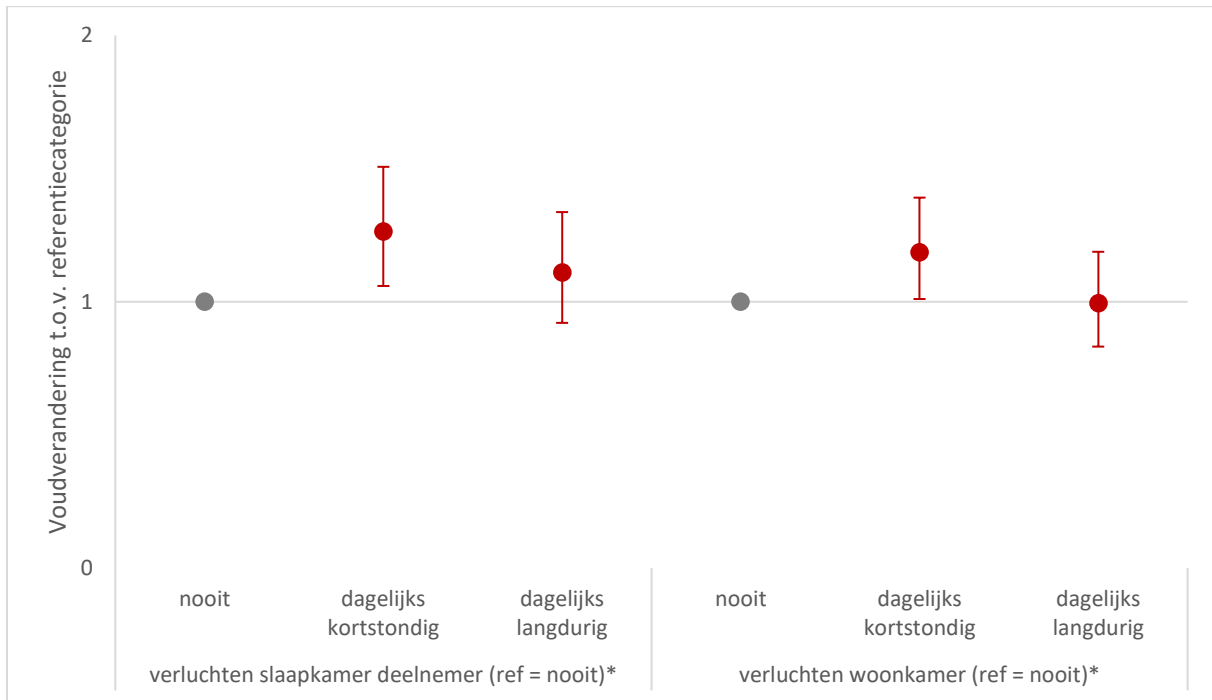
Cadmium in bloed

Het basisregressiemodel voor cadmiumgehalten in bloed bestaat enkel uit de vaste covariaten serum ferritine, leeftijd en geslacht van de deelnemer, roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten. Enkel voor serum ferritine wordt een significante associatie waargenomen ($p < 0,001$), met lagere gehalten aan cadmium in het bloed bij toenemende ferritinegehalten. Geen enkele van de andere covariaten is significant met een p-waarde onder 0,05. Er worden ook geen andere basisvariabelen met $p < 0,05$ geïdentificeerd. De associatie met ferritine is goed gekend in de wetenschappelijke literatuur (37). Het negatieve verband tussen serum ferritine en bloed cadmium wordt toegeschreven aan een efficiëntere absorptie van cadmium bij personen met een ijzertekort via een 'up-regulatie' van receptoren in het duodenum (deel van dunne darm) waardoor ijzer, maar ook andere tweewaardige metalen, efficiënter worden opgenomen. Dit mechanisme is aangetoond in proefdieronderzoek en wordt bevestigd door gegevens uit humaan onderzoek (38). Dit betekent dus dat personen met een lage ijzerstatus niet noodzakelijk meer zijn blootgesteld, maar wel dat ze cadmium efficiënter opnemen. Daarom is het belangrijk om in de verdere statistische analyses (gebiedsvergelijking, blootstelling-effect) ijzerstatus mee te nemen als correctiefactor.

Aan het basismodel is telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p < 0,05$ worden weergegeven in Figuur 8. De spreiding van de deelnemers over de categorieën in deze determinanten is gegeven in Tabel 25.

Tabel 25: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de significante ($p < 0,05$) determinanten van cadmium in bloed

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Verluchten van de woonkamer	
nooit of minder dan dagelijks	51 (26%)
dagelijks kortstondig	93 (47%)
dagelijks langdurig	52 (27%)
Verluchten van de slaapkamer van de deelnemer	
nooit of minder dan dagelijks	36 (18%)
dagelijks kortstondig	91 (46%)
dagelijks langdurig	69 (35%)



Figuur 8: Voudverandering en 95% confidentie-interval in gehalten cadmium in bloed volgens verluchten van de slaapkamer en van de woonkamer, na correctie voor ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten. * $p < 0.05$

Deze meervoudige lineaire regressiemodellen geven aan dat hogere gehalten van cadmium in bloed geassocieerd zijn met verluchten van de slaapkamer van de deelnemer ($p=0,024$) en de woonkamer ($p=0,035$). Na exclusie van rokers en passief rokers blijft de associatie met verluchten van de slaapkamer van de deelnemer significant, voor verluchten van de woonkamer is de associatie niet meer significant. Deze resultaten zijn echter niet eenduidig te interpreteren. Dagelijks kortstondig verluchten is geassocieerd met significant hogere cadmiumgehalten in bloed vergeleken met deelnemers die beide kamers niet verluchten: +26% (95%CI: +6%, +51%; $p=0,010$) voor kortstondig verluchten van de slaapkamer van de deelnemer en +19% (95% CI: +1%, +39%; $p=0,038$) voor kortstondig verluchten van de woonkamer. De cadmiumgehalten in bloed zijn bij langdurig verluchten voor beide ruimtes niet significant verschillend van deze bij deelnemers die niet verluchten.

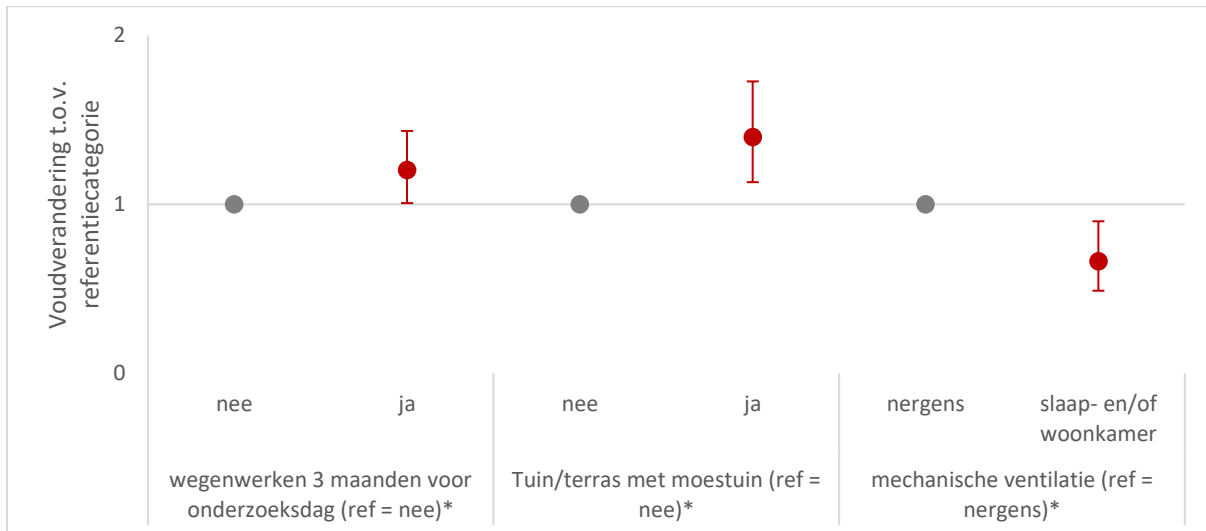
Cadmium in urine

Het basisregressiemodel voor cadmiumgehalten in urine bestaat uit de vaste covariaten soortelijk gewicht van de urine, serum ferritine, leeftijd en geslacht van de deelnemer, roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten. Bij deelnemers met een hoger soortelijk gewicht van de urine (= minder verdund) worden gemiddeld hogere urinaire cadmiumgehalten waargenomen ($p=0,009$). De leeftijd van de deelnemers (in drie leeftijdsgroepen) is ook significant geassocieerd met de urinaire cadmiumgehalten ($p=0,015$), maar er is geen consistente stijging of daling in gehalten overheen de leeftijdsgroepen. Voor geslacht van de deelnemers, roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten worden geen significante associaties waargenomen. Het basismodel bestaat verder uit consumptie van fruit ($p=0,046$) en vis uit blik ($p=0,011$) die beiden geassocieerd zijn met hogere urinaire cadmiumgehalten, en met consumptie van schelpdieren ($p=0,017$) dat geassocieerd is met lagere urinaire cadmiumgehalten. Associaties tussen consumptie van voeding en cadmiumgehalten in het lichaam zijn eerder al aangetoond in verschillende studies (39). De associatie met voedingsgewoonten is echter ook zeer complex en afhankelijk van de samenstelling van het dieet (40). IJzerhoudende voeding draagt ook bij tot een betere ijzerstatus in het lichaam, wat ook kan zorgen voor minder opname van andere tweewaardige metalen zoals cadmium.

Aan het basismodel is telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p<0,05$ worden weergegeven in Figuur 9. De spreiding van de deelnemers over de categorieën in deze determinanten is gegeven in Tabel 26.

Tabel 26: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de significante ($p<0,05$) determinanten van cadmium in urine

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Wegenwerken tijdens de voorbije 3 maanden	
nee	123 (67%)
ja	61 (33%)
Tuin of terras met moestuin	
nee	164 (86%)
ja	26 (14%)
Mechanische ventilatie	
geen van beide kamers	177 (93%)
slaapkamer deelnemer en/of woonkamer	13 (7%)



Figuur 9: Voudverandering en 95% confidentie-interval in cadmiumgehalten in urine volgens aanwezigheid van wegenwerken tijdens de 3 maanden voor de onderzoeksdag, aanwezigheid van een tuin of terras met moestuin, mechanische ventilatie van de woon- en/of slaapkamer, na correctie voor soortelijk gewicht van de urine, serum ferritine, leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten, consumptie van fruit, schelpdieren en vis uit blik. * $p < 0.05$

De meervoudige lineaire regressiemodellen geven aan dat hogere gehalten urinair cadmium geassocieerd zijn met de aanwezigheid van wegenwerken 3 maanden voor de urineafname (+20% met 95% CI: +1%, +43%; $p=0,043$ t.o.v. deelnemers zonder wegenwerken) en met de aanwezigheid van een tuin of terras met een moestuin (+40% met 95% CI: +13%, +73%; $p=0,002$ t.o.v. deelnemers zonder tuin of terras met moestuin). Na exclusie van de rokers blijven beide associaties significant. Na bijkomende exclusie van passief rokers blijft enkel de associatie met aanwezigheid van tuin/terras met moestuin nog significant. Lagere gehalten aan urinair cadmium zijn geassocieerd met de aanwezigheid van mechanische ventilatie in de woon- en/of slaapkamer (-34% met 95% CI: -51%, -10%; $p=0,009$ t.o.v. deelnemers zonder mechanische ventilatie). De associatie is niet meer significant na exclusie van rokers.

Uit de resultaten voor cadmiumgehalten in bloed en in urine kunnen we **besluiten** dat er meer significante associaties worden waargenomen voor cadmium in urine (die levenslange blootstelling weerspiegelt) dan voor cadmium in bloed (die blootstelling van de voorbije maanden weerspiegelt). De significante associatie tussen serum ferritine en cadmiumgehalten in bloed geeft aan dat een evenwichtig voedingspatroon dat zorgt voor een goede ijzerstatus in het lichaam kan helpen om inwendige blootstelling aan cadmium te beperken. De resultaten voor cadmium in urine geven aan dat contact met bodemdeeltjes (vb. via de tuin of via wegenwerken) kan bijdragen aan een hogere inwendige cadmiumblootstelling.

5.1.3.4 Determinanten voor arseen in urine

Toxisch relevant arseen (TRA)

Het basisregressiemodel voor gehalten toxisch relevant arseen (TRA) in urine bestaat uit de vaste covariaten soortelijk gewicht van de urine, gehalte arsenobetaine in urine, leeftijd en geslacht van de deelnemer en passief roken van tabak drie dagen voor de urinestaalafname. Bij deelnemers met hoger soortelijk gewicht van de urine (= minder verdund) worden gemiddeld hogere urinaire TRA-gehalten

waargenomen ($p=0,004$). Ook zijn hogere gehalten aan arsenobetaine in urine van de deelnemers geassocieerd met hogere gehalten aan TRA in de urine. Arsenobetaine is een niet-schadelijke organische vorm van arseen die voornamelijk aanwezig is in voeding. DMA is één van de samenstellende componenten van TRA en is zowel afkomstig van schadelijke anorganische arseenvormen als van arsenobetaine. Leeftijd en geslacht van de deelnemers en passief roken drie dagen voor de staalafname zijn niet significant geassocieerd met urinaire TRA-gehalten.

Het basismodel bestaat verder uit variabelen van het algemene voedingspatroon. Consumptie van rijst drie dagen voor de urinestaalafname (vs. geen rijstconsumptie in die periode, $p=0,032$), consumptie van zaden en noten (minder dan wekelijks versus nooit, $p=0,021$) en van algen (versus geen consumptie, $p=0,040$) zijn geassocieerd met gemiddeld hogere gehalten aan TRA in urine. Consumptie van aardappelen 4 keer per week of meer (versus 3 keer per week of minder, $p=0,043$) en consumptie van bladgroenten 1 tot 3 keer per week (versus 3 keer per maand of minder, $p=0,007$) zijn geassocieerd met gemiddeld lagere gehalten aan TRA in de urine.

Aan het basismodel is telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. Geen van de onderzochte determinanten heeft in de meervoudige lineaire regressiemodellen een p-waarde kleiner dan 0,05. Er wordt enkel een trend tot hogere TRA-gehalten waargenomen bij deelnemers met verbouwingen aan de woning het afgelopen jaar (vs. geen verbouwingen in die periode, $p=0,062$ bij exclusie van rokers) en een trend tot lagere urinaire TRA-gehalten bij deelnemers met gras in de tuin (vs. geen gras, $p=0,064$).

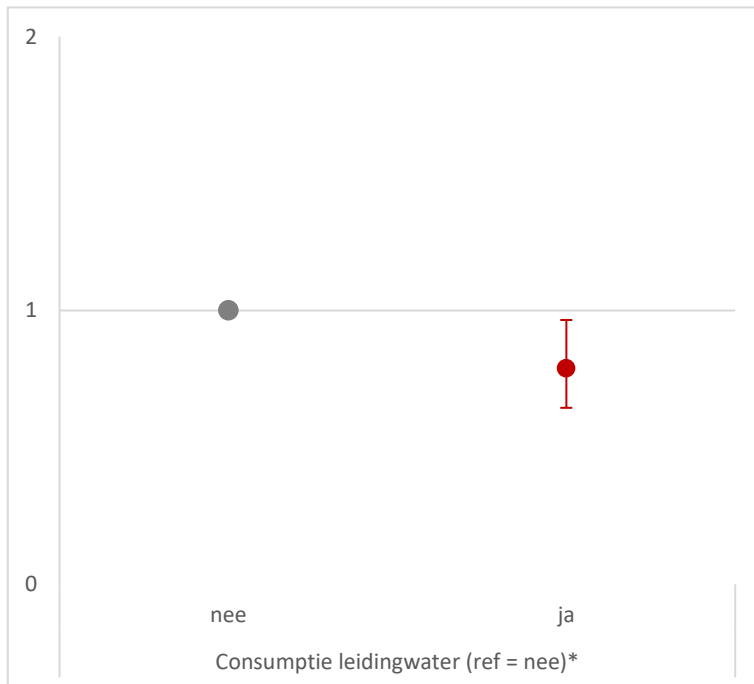
Dimethylarsenaat (DMA)

Het basisregressiemodel voor gehalten DMA in urine bestaat uit de vaste covariaten soortelijk gewicht van de urine, gehalte arsenobetaine in urine, leeftijd en geslacht van de deelnemer en passief roken van tabak drie dagen voor de urinestaalafname. Enkel voor arsenobetaine wordt een significante associatie waargenomen waarbij hogere gehalten aan arsenobetaine geassocieerd zijn met hogere gehalten aan DMA. In het lichaam worden zowel de schadelijke anorganische arseencomponenten (arsen(III) en arseen(V)) als de niet-schadelijke organische arseencomponenten omgezet tot DMA (41).

Het basismodel bestaat verder uit voedingsvariabelen: consumptie van eieren wekelijks of vaker (+20% met 95% CI: +2%, +43%, $p=0,034$, t.o.v. minder dan wekelijks), van vis uit blik (+20% met 95% CI: +2%, +43%, $p=0,032$, t.o.v. geen vis uit blik) en van rijst tijdens drie dagen voor de onderzoeksdag (+22% met 95% CI: +4%, +44%, $p=0,018$, ja versus nee) zijn geassocieerd met hogere gehalten aan DMA, consumptie van melkproducten met lagere DMA-gehalten (-10% met 95% CI: -30%, +14%, $p=0,356$ voor minstens wekelijks en -24% met 95% CI: -41%, -3%, $p=0,026$ voor één of meermaals per dag, t.o.v. minder dan wekelijks). De associatie met consumptie van bladgroenten is significant ($p=0,029$), maar niet eenduidig.

Aan het basismodel is telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p<0,05$ worden weergegeven in Figuur 10. De enige determinant die met $p<0,05$ weerhouden wordt in de meervoudige lineaire regressiemodellen is consumptie van leidingwater dat

geassocieerd is met lagere urinaire DMA-gehalten (-21% met 95% CI: -36%, -3%, $p=0,023$, ja (n=146) versus nee (n=41)).



Figuur 10: Voudverandering met 95% confidentie-interval in DMA-gehalten in urine volgens consumptie van leidingwater, gecorrigeerd voor soortelijk gewicht van de urine, arsenobetaine, leeftijd, geslacht, passief roken van tabak drie dagen voor de onderzoeksdatum, consumptie van eieren, melk, vis uit blik, bladgroenten en consumptie van rijst drie dagen voor de onderzoeksdag. * $p<0,05$

Mono methyl arsenaat (MMA)

Het basisregressiemodel voor gehalten MMA in urine bestaat uit de vaste covariaten soortelijk gewicht van de urine, gehalte arsenobetaine in urine, leeftijd en geslacht van de deelnemer, en passief roken van tabak drie dagen voor de urinestaalafname. Een hogere kans op waarneembare MMA-gehalten wordt waargenomen bij deelnemers met hoger soortelijk gewicht van de urine (= minder verdund) ($p<0,001$), een hoger gehalte arsenobetaine ($p=0,009$) en bij meisjes ($p=0,012$). Ook wordt er een significant hogere kans op waarneembare urinaire MMA-gehalten waargenomen volgens leeftijd van de deelnemers ($p=0,018$), maar zonder duidelijke trend (14,5-15,5 jaar: OR = 1,90 met $p=0,029$ en >15,5 jaar: OR = 1,01 met $p=0,976$, t.o.v. 13,5-14,5 jaar).

Het basismodel bevat verder ook consumptie van orgaanvlees ($p=0,017$) en consumptie van rijst drie dagen voor de onderzoeksdag ($p=0,039$), beiden geassocieerd met een hogere kans op waarneembare MMA-gehalten, en uit consumptie van flessenwater ($p=0,019$) dat geassocieerd is met een lagere kans op waarneembare MMA-gehalten.

Aan het basismodel wordt telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p<0,05$ worden weergegeven in Figuur 11. De enige determinant die met $p<0,05$ weerhouden blijft in de meervoudige logistische regressiemodellen is in aanwezigheid zijn van een brandende kachel tijdens drie dagen voor de onderzoeksdatum. Deelnemers bij wie dit het geval was hebben gemiddeld 62% minder kans op waarneembare MMA-gehalten (95% CI: -83%, -12%; $p=0,023$), vergeleken met deelnemers die niet in de nabijheid van een brandende kachel zijn geweest. De betekenis hiervan is nog onduidelijk. De rook kan mogelijk zorgen voor een verminderde methylatie-

activiteit in het lichaam, waardoor MMA minder snel wordt omgezet in DMA. Dit is een hypothese die in de literatuur al vermeld is voor waargenomen associaties met roken (42).



Figuur 11: Odds ratio en 95% confidentie-interval voor gehalten MMA in urine >LOQ volgens bij een brandende kachel geweest tijdens 3 dagen voor de onderzoeksdatum, na correctie voor soortelijk gewicht van de urine, leeftijd, geslacht passief roken 3 dagen voor de onderzoeksdatum, consumptie van orgaanvlees, flessenwater, consumptie van rijst tijdens de 3 dagen voor de onderzoeksdatum. * $p < 0.05$

Arseen(III)

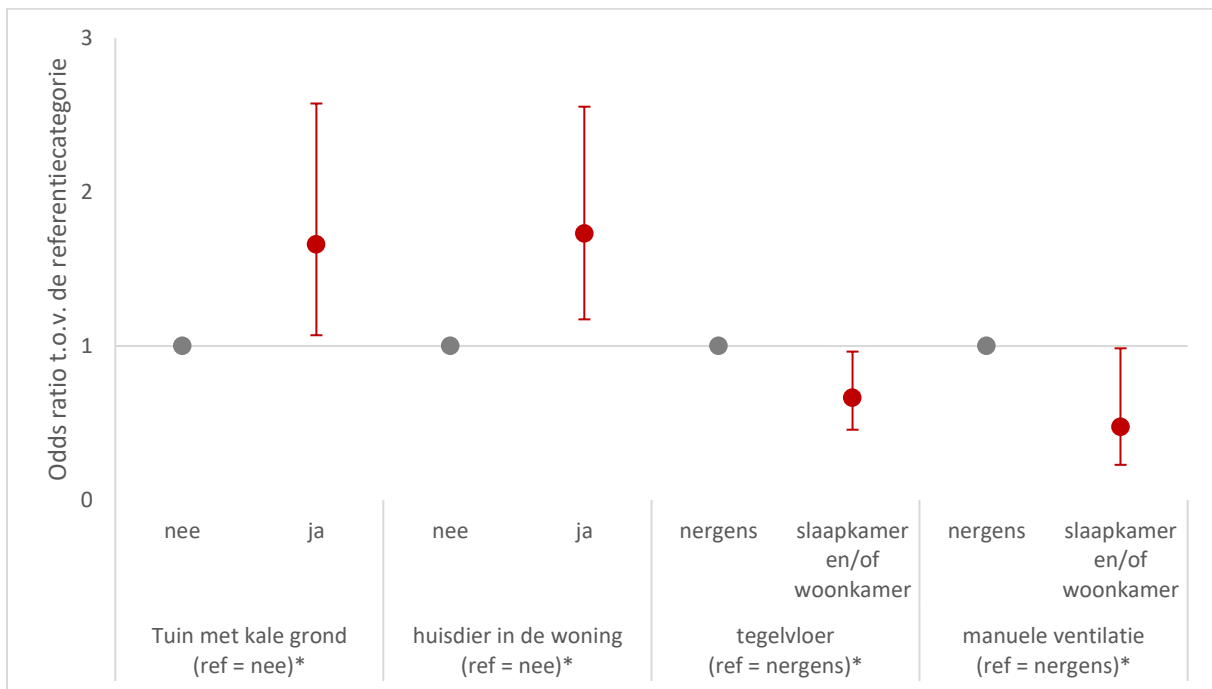
Het basisregressiemodel voor gehalten arseen(III) in urine bestaat uit de vaste covariaten soortelijk gewicht van de urine, gehalte arsenobetaine in urine, leeftijd en geslacht van de deelnemer, en passief roken van tabak drie dagen voor de urinestaalafname. Een hogere kans op waarneembare arseen(III)-gehalten wordt waargenomen bij deelnemers met hoger soortelijk gewicht van de urine (= minder verdund) ($p < 0,001$) en bij toenemende leeftijd van de deelnemers ($p = 0,034$). Voor geslacht van de deelnemers, blootstelling aan passief roken drie dagen voor de staalafname en de gehalten aan arsenobetaine in de urine worden geen significante associaties met arseen(III)-gehalten in urine waargenomen.

Het basismodel bestaat verder uit consumptie van orgaanvlees (+110% met 95% CI: +15%, +284%; $p = 0,015$ t.o.v. deelnemers die geen orgaanvlees eten) en consumptie van rijst tijdens de drie dagen voorafgaand aan de staalafname (+63% met 95% CI: +14%, +135% en $p = 0,008$, t.o.v. deelnemers die geen rijst aten in die periode).

Aan het basismodel wordt telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p < 0,05$ worden weergegeven in Figuur 12. De spreiding van de deelnemers over de categorieën in deze determinanten is gegeven in Tabel 27.

Tabel 27: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de significante ($p < 0,05$) determinanten van gehalten arseen(III) in urine

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Tuin of terras met kale grond	
nee	155 (81%)
ja	36 (19%)
Huisdieren in de woning	
nee	85 (43%)
ja	111 (57%)
Tegels op de vloer	
geen van beide kamers	107 (56%)
slaapkamer deelnemer en/of woonkamer	85 (44%)
Manuele ventilatie via openen ramen en deuren	
geen van beide kamers	12 (6%)
slaapkamer deelnemer en/of woonkamer	184 (94%)



Figuur 12: Odds ratio en 95% confidence-interval voor gehalten aan arseen(III) in urine \geq LOQ volgens aanwezigheid van kale grond in de tuin, huisdieren in de woning, tegelvloer in woon- en/of slaapkamer, manuele ventilatie in woon- en/of slaapkamer, na correctie voor soortelijk gewicht van de urine, leeftijd, geslacht passief roken 3 dagen voor de onderzoeksdatum, consumptie van orgaanvlees, consumptie van rijst tijdens de 3 dagen voor de onderzoeksdatum. * $p < 0,05$

Deze meervoudige logistische regressiemodellen geven aan dat een hogere kans op meetbare gehalten aan urinair arseen(III) geassocieerd is met aanwezigheid van kale grond in de tuin (+66% met 95% CI: +7%, +157% en $p = 0,024$ t.o.v. deelnemers zonder kale grond in de tuin) en aanwezigheid van huisdieren in de woning (+73% met 95%CI: +17%, +155% en $p = 0,006$ t.o.v. deelnemers zonder huisdieren in de woning). Beide associaties blijven significant bij exclusie van rokers. Na bijkomende exclusie van deelnemers die blootgesteld worden aan passief roken is enkel de associatie met aanwezigheid van huisdieren nog significant met $p < 0,05$. Een significant lagere kans op meetbare

gehalten arseen(III) in de urine wordt waargenomen bij deelnemers met een tegelvloer in de woon- en/of slaapkamer (-34% met 95 CI: -54%, -4% en $p=0,031$ vs. deelnemers zonder tegelvloer) en die manueel ventileren in de woon- en/of slaapkamer (-53% met 95% CI: -77%, -2% en $p=0,045$ vs. deelnemers zonder manueel ventileren in deze ruimtes). Na exclusie van de rokers blijft enkel de associatie met manueel ventileren significant en is de associatie met aanwezigheid van een tegelvloer randsignificant ($p=0,058$).

Op basis van de resultaten voor toxisch relevant arseen (TRA), dimethyl arsenaat (DMA), monomethyl arsenaat (MMA) en driewaardig anorganisch arseen (arsen(III)) kunnen we **besluiten** dat in deze studiepopulatie gehalten aan TRA, DMA en MMA vooral geassocieerd zijn met factoren uit het algemene voedingspatroon zoals rijst en vis. Dit zijn goed gekende bronnen van arseen in de algemene populatie, die ook bij de jongeren van HBM Hoboken bevestigd worden. Voor de meest toxische arseencomponent arseen(III) worden bijkomende associaties waargenomen met lokale bronnen, nl. met stof- of bodem-gerelateerde activiteiten. Bij aanwezigheid van kale grond in de tuin of van huisdieren in de woning, waarbij contact met bodemdeeltjes mogelijk is, is er een hogere kans op waarneembare gehalten arseen(III) in de urine. Bij aanwezigheid van een tegelvloer (makkelijker te poetsen?) en bij manueel verluchten van de woonkamer en/of slaapkamer (verwijderen van stof uit de binnenlucht) van de deelnemer wordt een lagere kans op waarneembare gehalten arseen(III) in urine vastgesteld.

Hoofdboodschap

Binnen de onderzoeksgroep werd onderzocht welke factoren de blootstelling aan metalen bepalen. Zowel algemene factoren als lokale factoren spelen een rol.

- Bij een toenemende afstand tot het bedrijf in de overheersende windrichting worden dalende loodgehalten in bloed waargenomen. Daarnaast kunnen persoonlijke hygiënemaatregelen zoals handen wassen en tanden poetsen bijdragen om loodblootstelling te beperken. Met de huidige studie worden eerdere bevindingen in studies bij kleuters bevestigd.
- Activiteiten die kunnen zorgen voor meer contact met bodem- of stofdeeltjes zijn geassocieerd met stijgende gehalten aan lood, cadmium en arseen in het lichaam. Voorbeelden zijn wegenwerken, verbouwingen, stoken, en de aanwezigheid van een tuin.
- Een goede ijzerstatus in het lichaam is geassocieerd met een dalende inwendige blootstelling aan cadmium.
- De arseencomponenten vertonen ook associaties met het algemene voedingspatroon, o.m. met rijst en vis.

5.1.4 Gebiedsvergelijking

De waarden van metalen in bloed en urine bij deelnemers uit HBM Hoboken werden vergeleken met deelnemers uit de Vlaamse referentiegroep.

De niet-gecorrigeerde vergelijkingen geven een globaal overzicht van de verschillen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. Deze verschillen kunnen mogelijk te wijten zijn aan lokale milieuvervuiling, maar kunnen ook het gevolg zijn van verschillen in persoonskenmerken (bv. geslacht, leeftijd, enz.) of levensstijl van de deelnemers (bv. rookgewoonten, voeding enz.) tussen de twee HBM-studies. Met behulp van een meervoudig regressiemodel kan een gecorrigeerde vergelijking tussen de gebieden worden gemaakt, waarbij de genoemde kenmerken als verklarende variabelen worden meegenomen (zie Sectie 3.5.5). Dit model corrigeert dus voor verschillen in de samenstelling van de studiegroepen. In Tabel 28 worden voudveranderingen – met en zonder correctie voor beïnvloedende factoren – gepresenteerd voor de continue blootstellingsmerkers. Voor de binaire blootstellingsmerkers worden de odds ratios (OR) gegeven in Tabel 29.

Wat betreft de metalen is wonen in het studiegebied HBM Hoboken geassocieerd met een hogere blootstelling aan lood (13% hoger in bloed), een hogere blootstelling aan arseen (DMA 15% hoger in urine), en een lagere blootstelling aan cadmium zowel in bloed (18% lager) als in urine (9% lager); dit na correctie voor beïnvloedende factoren. Voor TRA in urine zien we na correctie voor de vaste set van variabelen (model (2) in Sectie 3.5.5) een statistisch significante hogere blootstelling (15%) in HBM Hoboken in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep. Na correctie voor bijkomende beïnvloedende factoren (model (3) in Sectie 3.5.5) is dit verschil niet langer statistisch significant op een 5% significantieniveau ($p=0,090$). Voor arseenspecies MMA en arseen(III) werden er geen statistisch significante verschillen in het voorkomen van waarden boven $0,5 \mu\text{g/l}$ waargenomen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. Door een te laag aantal gedetecteerde waarden kon voor arseen(V) geen gebiedsvergelijking worden uitgevoerd.

Tabel 28: Vergelijking van metalen (continue blootstellingsmerkers) tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep

	Correctiefactor	GM (95% CI) HBM Hoboken	GM (95% CI) Vlaamse referentiegroep	voudverandering (95% CI)	p-waarde
Lood in bloed (µg/l)	-	8,62 (8,06; 9,22)	7,69 (7,38; 8,00)	1,12 (1,04; 1,21)	0,002
	geslacht, leeftijd, roken, ferritine			1,12 (1,04; 1,21)	0,002
	geslacht, leeftijd, roken, ferritine, alcohol, noten en zaden, kaas			1,13 (1,05; 1,22)	0,001
Cadmium in bloed (µg/l)	-	0,15 (0,14; 0,16)	0,19 (0,18; 0,20)	0,78 (0,72; 0,84)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, ferritine			0,81 (0,74; 0,87)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, ferritine, hoogste opleiding gezin, alcohol, drug			0,82 (0,76; 0,89)	<0,001
Cadmium in urine (µg/l, gecorrigeerd voor SG)	-	0,28 (0,26; 0,30)	0,30 (0,29; 0,31)	0,94 (0,86; 1,02)	0,111
	SG, geslacht, leeftijd, roken, ferritine			0,89 (0,82; 0,98)	0,015
	SG, geslacht, leeftijd, roken, ferritine, hoogste opleiding gezin, ei			0,91 (0,82; 1,00)	0,040
DMA in urine (µg/l, gecorrigeerd voor SG)	-	4,47 (4,09; 4,88)	3,59 (3,29; 3,91)	1,25 (1,10; 1,41)	0,001
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine			1,15 (1,02; 1,31)	0,027
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine, melk, charcuterie, rijst drie dagen voor onderzoek, vis drie dagen voor onderzoek			1,15 (1,01; 1,30)	0,029
TRA in urine (µg/l, gecorrigeerd voor SG)	-	6,44 (5,95; 6,97)	5,11 (4,74; 5,52)	1,26 (1,13; 1,40)	<0,001
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine			1,15 (1,03; 1,29)	0,012
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine, aardappel, charcuterie, tofu, rijst drie dagen voor onderzoek			1,10 (0,98; 1,24)	0,090

GM: geometrisch gemiddelde; 95% CI: 95% confidentie-interval; SG: soortelijk gewicht.

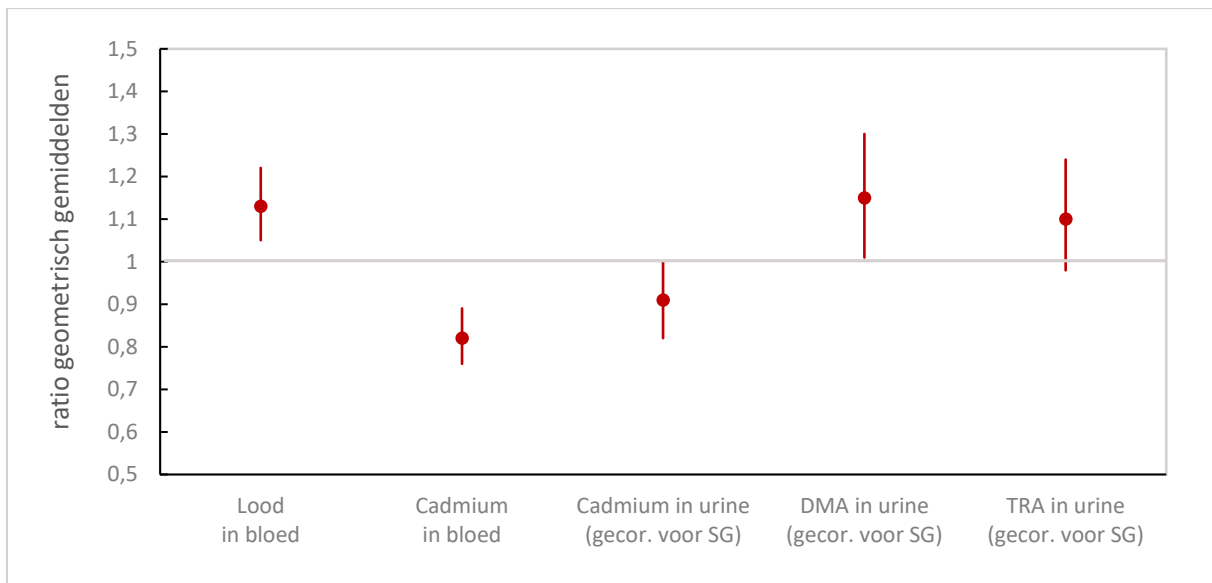
Per merker werden modellen (1)-(3), zoals beschreven in Sectie 3.5.5 gefit: (rij 1) model 1 - geen correctie; (rij 2) model 2 - correctie voor vooraf gedefinieerde confounders; (rij 3) model 3 - correctie voor vooraf gedefinieerde confounders en covariaten.

Tabel 29: Vergelijking van metalen (binaire blootstellingsmerkers) tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep

Biomerker	Correctiefactor	OR (95% CI)	p-waarde
Arseen(III) in urine (gecorr. voor SG)	-	1,18 (0,77; 1,82)	0,449
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine	1,20 (0,72; 2,00)	0,494
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine, rijst drie dagen voor onderzoek	1,23 (0,73; 2,08)	0,433
MMA in urine (gecorr. voor SG)	-	0,79 (0,53; 1,18)	0,249
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine	1,09 (0,65; 1,83)	0,736
	SG, geslacht, leeftijd, roken, arsenobetaine, rijst drie dagen voor onderzoek, gebruik insecticide binnenshuis	1,19 (0,69; 2,06)	0,523

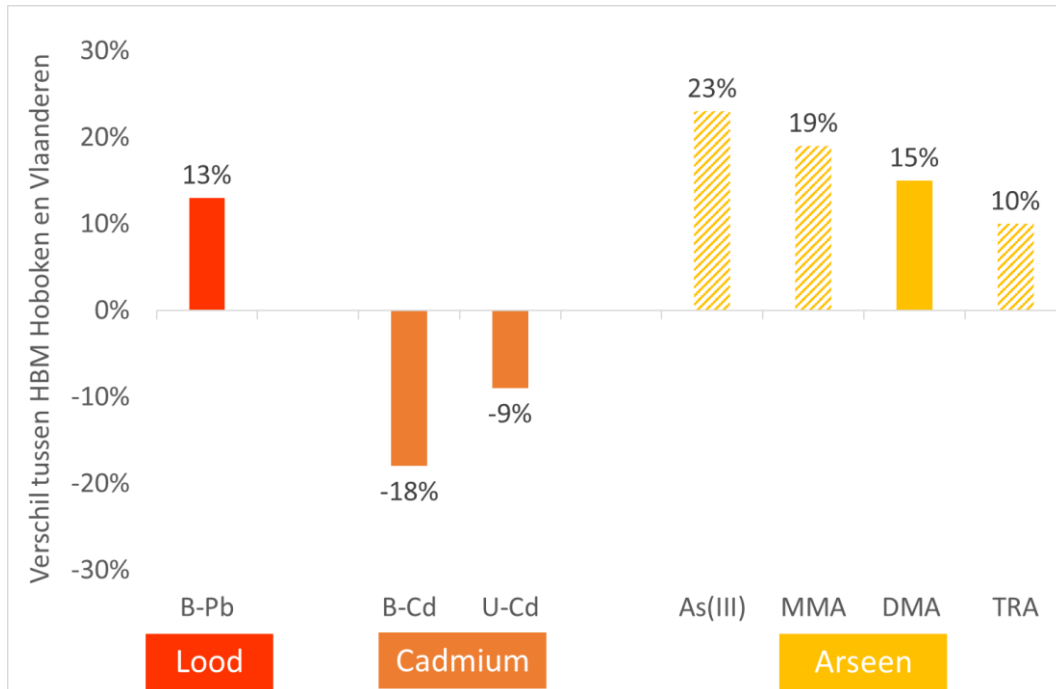
OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidentie-interval; SG: soortelijk gewicht.

De gebiedsverschillen voor metalen (continue blootstellingsmerkers) worden samengevat in Figuur 13. Deze figuur geeft de ratio van de geometrische gemiddelden weer tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep, na correctie voor confounders en significante covariaten. Een ratio groter dan 1 (en een 95% CI dat 1 niet omvat) weerspiegelt een hogere blootstelling in HBM Hoboken in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep (voor lood in bloed en DMA in urine); een ratio kleiner dan 1 (en een 95% CI dat 1 niet omvat) weerspiegelt een lagere blootstelling in HBM Hoboken in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep (voor cadmium in bloed en urine).



Figuur 13: Overzicht van de gebiedsverschillen voor metalen (continue blootstellingsmerkers). De figuur geeft de ratio tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep, na correctie voor confounders en significante covariaten (zie Tabel 28).

Een visuele samenvatting van de gebiedsverschillen van zowel de continue als de binaire blootstellingsmerkers wordt gegeven in Figuur 14. In deze figuur wordt weergegeven hoeveel % hoger of lager de waarde is in HBM Hoboken ten opzichte van de Vlaamse referentiegroep.

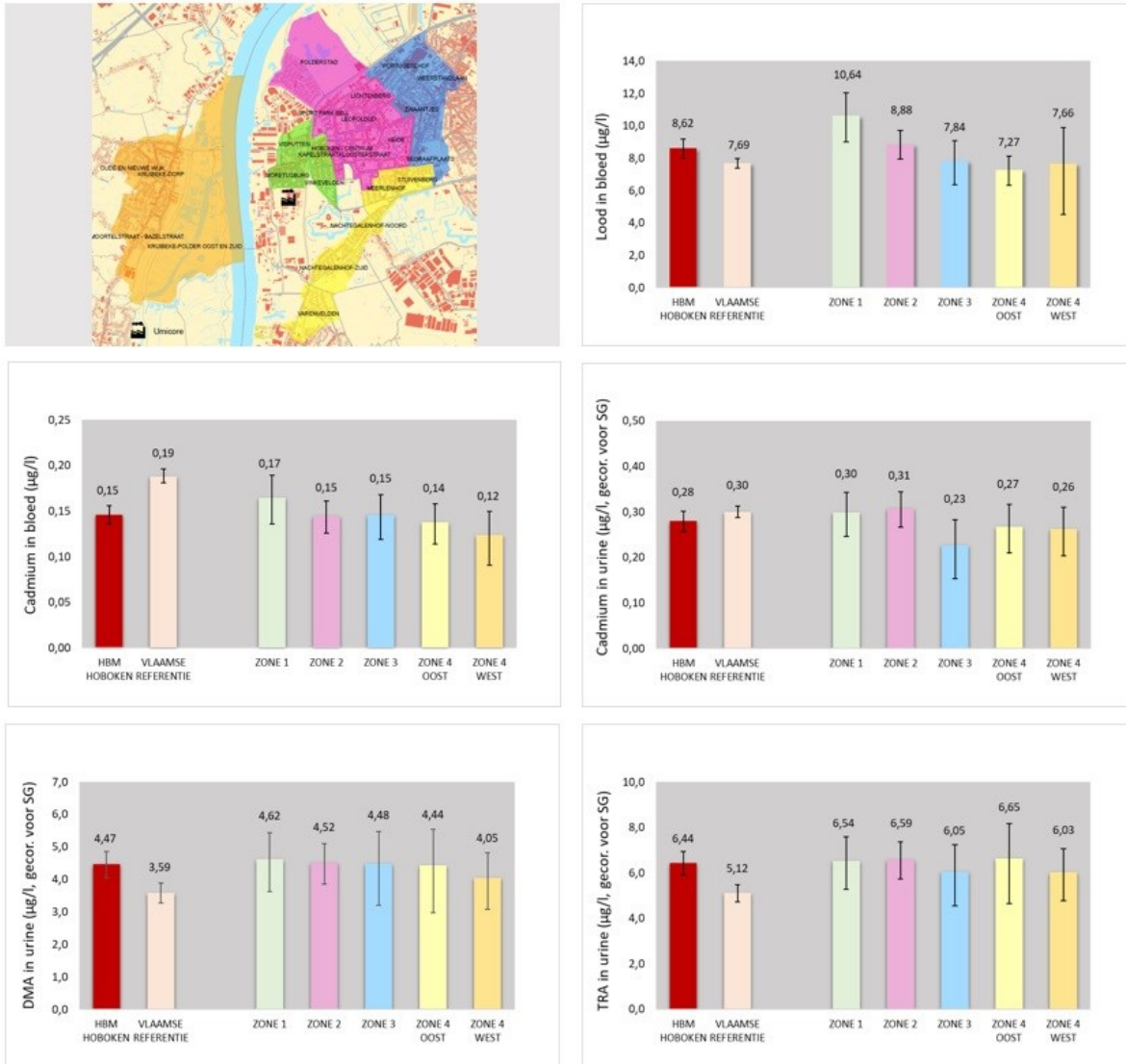


Figuur 14: Overzicht van gebiedsverschillen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep

De cijfers geven het procentueel verschil in HBM Hoboken ten opzichte van de Vlaamse referentiegroep. Significante verschillen worden weergegeven door een volle balk. Niet-significante verschillen worden weergegeven door een gearceerde balk.

Wanneer we voor de continue blootstellingsmerkers verder inzoomen en kijken per zone, worden in Figuur 15 de geometrische gemiddelden van de ruwe gegevens per zone weergegeven. Een aandachtspunt is dat het hier over niet gecorrigeerde gegevens gaat waarbij er dus geen rekening gehouden wordt met verschillen in bijv. persoonskenmerken of levensstijl tussen de verschillende zones.

Als we naar de ruwe gegevens kijken is een dalende trend zichtbaar naarmate de afstand tot de fabriek toeneemt voor lood in bloed, cadmium in bloed en DMA in urine. De positie van de afzonderlijke zones ten opzichte van de Vlaamse referentiegroep is als volgt: voor lood in bloed worden hogere waarden geobserveerd in zone 1 t.e.m. 3; voor cadmium in bloed ligt zone 1 in de buurt van de Vlaamse referentie, met een graduele afname voor de volgende zones; voor cadmium in urine liggen alle zones in de buurt van de Vlaamse referentiegroep, met een beduidend lager gemiddelde in zone 3; voor de arseenspecies (DMA en TRA) liggen alle zones hoger dan het gemiddelde van de Vlaamse referentiegroep. Deze bevindingen geven een trend van de blootstelling binnen het onderzoeksgebied, maar moeten met voorzichtigheid worden geïnterpreteerd omwille van de kleine aantallen en omdat het gaat om ruwe gegevens (zonder correctie voor kenmerken of levensstijlfactoren van de deelnemers).



Figuur 15: Blootstellingsmerkers per zone in HBM Hoboken: vergelijking met Vlaamse referentiegroep, niet gecorrigeerde gegevens

Bespreking gebiedsvergelijking blootstellingsmerkers

De resultaten van de jongeren in HBM Hoboken worden vergeleken met die van jongeren uit de Vlaamse referentiegroep. Bij de opmaak van de studiedesign en het uitvoeren van de studie in HBM Hoboken werd bijzondere aandacht besteed aan het **harmoniseren** van beide studies, zodanig dat de vergelijking optimaal kon gebeuren. Er werd gekozen voor dezelfde leeftijdsgroep; de onderzoeken werden uitgevoerd door dezelfde onderzoeksgroep met dezelfde materialen en meetapparatuur; de metingen werden uitgevoerd door dezelfde laboratoria met een geslaagde interne validatie. De bevraging van de covariaten en confounders gebeurde op identieke manier. De individuele gegevens uit FLEHS-4 waren beschikbaar voor het onderzoeksteam (na toestemming van de nodige commissies) en de aanmaak van indicatoren en statistische bewerkingen (o.m. beslissingen over waarden <LOQ/LOQ) werd op dezelfde manier uitgevoerd.

Een aandachtspunt in de vergelijking tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep is het **tijdsverschil** tussen beiden studies. De Vlaamse jongeren werden gerekruteerd in 2017-2018; de jongeren in HBM Hoboken in 2022-2023. Dit tijdsverschil van 5 jaar kan een invloed hebben op de vergelijkbaarheid (9). Voor bloed lood ziet men in de opeenvolgende cycli van het Vlaams humaan biomonitoringsprogramma een duidelijke dalende trend in de algemene bevolking over een periode van 15 jaar. Tussen 2003 (FLEHS-1) en 2018 (FLEHS-4) is de bloed loodconcentratie bij jongeren van 14-15 jaar gedaald met 65%, volgens een lineaire trend. We kunnen speculeren dat een vergelijking met een meer recente referentiegroep zou kunnen leiden tot meer uitgesproken verschillen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep, en dat de huidige conclusie dus eerder versterkt dan ontkracht zou worden als er meer recente referentiewaarden beschikbaar zouden zijn. Voor cadmium en TRA wordt in de Vlaamse humane biomonitoring in de laatste 10 jaar (FLEHS-2 tot FLEHS-4) geen duidelijke tijdstrend geobserveerd. In FLEHS-1 (2002-2003) lag cadmium significant hoger; urinaire arseenspecies werden toen nog niet gemeten. Op basis van de stabiele tijdstrend over de voorbije 10 jaar, kunnen we dus speculeren dat het tijdsverschil van 5 jaar tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentie weinig invloed heeft op de gebiedsvergelijking van cadmium en arseen tussen beide studies.

De gemiddelde concentratie van **cadmium** (bloed en urine) in HBM Hoboken is significant lager dan de Vlaamse referentiegroep, zowel voor als na correctie van verklarende factoren. Deze vaststelling is verrassend, en we hebben hiervoor op dit moment geen duidelijke verklaring. Over het algemeen is de achtergrondblootstelling aan cadmium in Vlaanderen hoog in vergelijking met andere internationale studies (9), dus de vergelijking gebeurt met een hoge referentiewaarde.

De gebiedsvergelijking van de urinaire **arseenspecies** vertoont een consistente verhoging in HBM Hoboken in vergelijking met Vlaanderen. We observeren enkel een statistisch significant verschil voor DMA, maar ook de andere arseenspecies (As(III), MMA en TRA) vertonen een gelijkaardige maar niet-statistisch-significante trend. De analyse van binaire merkers vertoont een lagere power, zoals al werd aangegeven bij het opstellen van het studieprotocol (43). Op basis van de power berekeningen bleek dat er voor de binaire merkers zoals As(III) en MMA meer dan 1000 deelnemers nodig zouden zijn om een verschil van 20% te detecteren met een power van 80%. Dit is een beperking van de huidige studie. Voor continue merkers, zoals DMA was het te verwachten aantal 234. De verhoogde resultaten van As(III) en MMA zijn dus mogelijks niet significant omwille van een lage power, maar zijn toch betekenisvol omdat ze consistent zijn met de bevindingen van DMA. Een belangrijke verstoring factor bij de analyse van de arseenspecies is het **algemene voedingspatroon**. Zowel vis als rijst kunnen een bron van arseen zijn. Omdat we in deze studie willen weten of er een verhoogde lokale blootstelling is aan arseen, is het belangrijk om te corrigeren voor de bronnen uit een algemeen voedingspatroon. De verschillen in voedingsgewoonten tussen de twee populaties waren beperkt, nl. 38% van de deelnemers in HBM Hoboken had in de voorbije 3 dagen vis gegeten, tegenover 40% in de Vlaamse referentiegroep; voor het eten van rijst in de voorbije 3 dagen waren de respectievelijke cijfers 37% en 35%. In de modellen van de gebiedsvergelijking werd op verschillende manieren gecorrigeerd voor voedingsfactoren. Voor alle arseenspecies werd urinair arsenobetaine gebruikt als correctiefactor. Deze metaboliet is enkel afkomstig van vis en wordt simultaan gemeten met de andere arseenspecies en reflecteert dezelfde periode van blootstelling. Daarnaast werd per merker getest of een bijkomende correctie voor voedingsfactoren (rijst, vis) nodig is op basis van de informatie uit de

vragenlijsten. De consumptie van rijst in de voorbije 3 dagen werd in het model opgenomen voor alle metabolieten (As (III), MMA, DMA en TRA). Bijkomende correctie voor de consumptie van vis in de voorbije 3 dagen was enkel vereist voor DMA. Dit is in overeenkomst met de literatuur: vooral DMA kan ook afkomstig zijn van niet-toxische arseenspecies uit vis (44). We kunnen dus besluiten dat na grondige correctie voor algemene voedingsbronnen van arseen, een significant hogere blootstelling aan arseen wordt geobserveerd in HBM Hoboken dan in de Vlaamse referentiegroep; dit verschil is significant voor DMA en niet significant maar wel consistent voor de andere arseenspecies (As(III), MMA en TRA).

Hoofdboodschap

Jongeren die in het studiegebied van HBM Hoboken wonen hebben gemiddeld een hogere interne blootstelling aan lood en arseen in vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen. Lood in bloed en DMA in urine zijn significant hoger in het studiegebied in vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen; de overige arseenspecies (As(III), MMA en TRA) vertonen een gelijkaardige niet-significante trend.

Zowel cadmium in bloed als cadmium in urine liggen gemiddeld lager in het studiegebied dan in de referentiegroep Vlaanderen.

5.1.5 Vergelijking met toetsingswaarden

Voor een aantal blootstellingsmerkers werden door internationale instanties gezondheidkundige toetsingswaarden (GTW) voor gehalten in urine of bloed afgeleid waarmee onze resultaten vergeleken kunnen worden. De meeste van de gebruikte toetsingswaarden behoren tot volgende types:

- **Biomonitoringsequivalent of BE-waarde:**

Een BE-waarde is een interne concentratie van een stof of metaboliet die overeenkomt met een limietwaarde voor externe blootstelling. Bij meetwaarden onder deze waarde worden op basis van de huidige kennis geen nadelige gezondheidseffecten verwacht. De BE-waarde wordt afgeleid door stof specifieke farmacokinetische gegevens te combineren met epidemiologische gegevens of gegevens van proefdieren afkomstig van studies die de basis vormen voor de risico-inschatting. BE's zijn bedoeld om te gebruiken op populatieniveau om chemische stoffen in te delen in lage, medium of hoge prioriteit voor verder onderzoek naar gezondheidsrisico's van de huidige blootstelling.

- **HBM-I en HBM-II waarden:**

Deze toetsingswaarden werden afgeleid door de Duitse HBM-commissie op basis van epidemiologische en toxicologische gegevens, waarbij een onderscheid wordt gemaakt tussen HBM-I en HBM-II waarden. De HBM-I-waarde geeft de concentratie van een chemische stof in menselijk biologisch materiaal weer waar beneden – naar het weten en oordeel van de Commissie – geen risico bestaat op nadelige gezondheidseffecten en er dus geen actie nodig is. De HBM-I waarde moet gezien worden als een verificatiewaarde of een controlewaarde. Bij gehalten hoger dan de HBM-I-waarde, maar onder de HBM-II-waarde, zijn nadelige gezondheidseffecten volgens de huidige kennis niet uit te sluiten. Verhoogde voorzorgsmaatregelen zijn dan wenselijk om de blootstelling in de mate van het mogelijke in te perken. De HBM-II-waarde weerspiegelt de concentratie van een chemische stof in menselijk biologisch materiaal waarboven – naar het inzicht en oordeel van de Commissie HBM – een

verhoogd risico bestaat op nadelige gezondheidseffecten en bijgevolg een acute noodzaak tot vermindering van de blootstelling maatregelen en het verstrekken van biomedisch advies. De HBM-II-waarde moet dus gezien worden als een interventie- of actieniveau.

Tabel 30: Overzicht van de gebruikte toetsingswaarden

Biomerker	Toetsingswaarde	Betekenis
Lood in bloed	BMDL01-waarde = 12 µg/l	Deze benchmark dose limit is de benedengrens van de waarde waarbij er 1% extra risico is op gezondheidsklachten (lagere IQ-score bij kinderen) (45).
Cadmium in bloed	BE-waarde = 1,7 µg/l	De berekening van de BE-waarde voor cadmium in bloed is gebaseerd op humane gegevens over de invloed op de nierwerking, met een No-Observed-Effect-Level (NOEL) voor eiwitten in de urine (46). Overschrijding van de BE-waarde is een signaal voor een prioritaire opvolging van de gezondheidsrisico's.
Cadmium in urine	HBM-HBGV _{GenPop} = 0,2 µg/g crt	In het Europese humane-biomonitoring-initiatief HBM4EU werd voor cadmium in urine een gezondheidskundige toetsingswaarde afgeleid voor de leeftijdsgroep 11-20 jaar in de algemene bevolking (HBM HBGV _{GenPop}) van 0,2 µg/g creatinine. Op basis van de huidige kennis kan men stellen dat er beneden deze waarde geen reden is tot ongerustheid. Vanaf deze waarde kan er mogelijk een risico zijn voor nierschade.
	HBM-I-waarde = 0,5 µg/l	Deze HBM-I-waarde voor cadmium in urine werd afgeleid voor kinderen en jongeren door de Duitse HBM Commissie (47), op basis van effecten op de nieren en botdensiteit. Bij overschrijding van de HBM-I waarde is er momenteel nog geen verhoogd risico, maar als de blootstelling blijft aanhouden, is er op latere leeftijd wel een risico op cadmium-gerelateerde nierstoornissen.
	HBM-II waarde = 2 µg/l	Door de Duitse humane-biomonitoringscommissie werd een HBM-II waarde afgeleid voor kinderen en jongeren van 2 µg/l (48). Ook deze waarde is gebaseerd op risico op nierschade en wordt beschouwd als een actiedrempel: vanaf deze waarde is het noodzakelijk om actie te ondernemen om de blootstelling te verminderen.
Toxisch relevant arseen in urine	BE-waarde = 6,4 µg/l	Geldig voor de algemene bevolking vanaf een leeftijd van 6 jaar (44). Deze komt overeen met een externe blootstellingslimiet van 0,8 µg/kg-d die gebruikt wordt door de US-EPA als toxicologische referentiedosis (RfD) en door het Amerikaanse ATSDR als chronische MRL (minimal risk level). Deze gehalten zijn gebaseerd op epidemiologisch onderzoek met hyperpigmentatie en vasculaire effecten als kritische eindpunten. Onder deze waarde worden volgens de huidige kennis geen nadelige gezondheidseffecten verwacht.

In Tabel 30 wordt een overzicht gegeven van de internationale gezondheidskundige toetsingswaarden voor de biomerkers van blootstelling uit deze studie. Voor de selectie van de toetsingswaarde per biomerker werd de keuze van het Vlaamse humaan biomonitoringsprogramma overgenomen. De

selectie van deze toetsingswaarden werd uitgevoerd door een multidisciplinair team van experts van het toenmalige Steunpunt Milieu en Gezondheid en was in overeenstemming met de richtlijnen van de Europese HBM (HBM4EU, www.HBM4EU.eu).

Zowel binnen HBM Hoboken als in de Vlaamse referentiegroep werd nagekeken hoeveel % van de deelnemers een meetwaarde boven de toetsingswaarde heeft (Tabel 31). In HBM Hoboken heeft 21,5% van de deelnemers een loodwaarde hoger dan de toetsingswaarde. Dit percentage ligt significant hoger ($p=0,002$) dan de 11,7% in de Vlaamse referentiegroep.

Voor cadmium in bloed heeft niemand in HBM Hoboken een waarde boven de toetsingswaarde. In de Vlaamse referentiegroep is dit voor 1 deelnemer het geval (0,2%). Voor urinair cadmium is het beeld complexer. Hier beschikken we over 3 toetsingswaarden; maar voor geen enkele toetsingswaarde is het verschil in percentage deelnemers met een waarde boven de toetsingswaarde statistisch significant ($p>0,05$). Voor de toetsingswaarde afgeleid door HBM4EU (HBM-HBGV_{GenPop}) hebben minder deelnemers in HBM Hoboken een waarde boven de toetsingswaarde (nl. 33,7% in HBM Hoboken vs. 39,5% in de Vlaamse referentiegroep). Wanneer naar de HBM-I waarde gekeken wordt, hebben meer deelnemers in HBM Hoboken een waarde boven de toetsingswaarde in vergelijking met de Vlaamse referentiegroep (respectievelijk 10,2% vs. 7,5%). Noch in HBM Hoboken, noch in de Vlaamse referentiegroep heeft iemand een urinaire cadmiumwaarde boven de HBM-II waarde. Voor toxisch relevant arseen heeft 1 op 3 jongeren (33,2%) een waarde boven de BE van 6,4 $\mu\text{g/l}$, tegenover 1 op 4 (25,6%) in de Vlaamse referentiegroep. Dit verschil is niet statistisch significant ($p=0,122$) (Tabel 31).

Tabel 31: Percentage deelnemers boven de toetsingswaarden voor de blootstellingsmerkers

Biomerker	Toetsingswaarde	Percentage (%) deelnemers boven toetsingswaarde		p-waarde
		HBM Hoboken	Vlaamse referentiegroep	
Lood in bloed	BMDL01-waarde = 12 $\mu\text{g/l}$	21,5%	11,7%	0,002
Cadmium in bloed	BE-waarde = 1,7 $\mu\text{g/l}$	0,0%	0,2%	1,000
Cadmium in urine	HBM-HBGV _{GenPop} = 0,2 $\mu\text{g/g crt}$	33,7%	39,5%	0,182
	HBM-I-waarde = 0,5 $\mu\text{g/l}$	10,2%	7,5%	0,277
	HBM-II waarde = 2 $\mu\text{g/l}$	0,0%	0,0%	-
Toxisch relevant arseen in urine	BE-waarde = 6,4 $\mu\text{g/l}$	33,2%	25,6%	0,122

Bij de keuze van de toetsingswaarden zijn er enkele belangrijke randbemerkingen, die kunnen verklaren waarom in andere studies gewerkt wordt met andere toetsingswaarden, nl. de keuze van de leeftijdsgroep (kinderen vs. jongeren); de beschikbaarheid van de toetsingswaarden, die kan evolueren over de tijd; de concrete toepassing, bijv. groepsresultaten vs. individuele resultaten. Zo worden er voor lood in bloed in het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek in Hoboken (vingerprik) andere toetsingswaarden gehanteerd. In onderstaande tekst box worden de voornaamste verschillen tussen de selectie van de toetsingswaarden in HBM Hoboken bij jongeren en in het halfjaarlijks bloedonderzoek bij kinderen gekaderd. Meer gedetailleerde achtergrondinformatie wordt gegeven in Bijlage 5.

In het huidige rapport bij jongeren hanteren we voor lood in bloed een gezondheidkundige toetsingswaarde van 12 µg/dl. Jongeren met een waarde boven 12 µg/dl hebben een risico op gezondheidsschade. Dit wil niet zeggen dat ze ziek zullen worden. Er wordt wel aangeraden om de blootstelling te verminderen om op langere termijn te vermijden dat de gezondheid wordt geschaad.

De Europese voedselautoriteit (EFSA, European Food Safety Authority) hanteert een waarde van 12 µg/l voor lood in bloed. EFSA baseerde zich op studies waarbij werd onderzocht hoe groot het verlies aan IQ punten is bij verschillende waarden van lood in bloed. Bij een waarde van 12 µg/l is er een verlies van 1 IQ-punt. Dit beschouwen de onderzoekers als een 'aanvaardbaar' risico. EFSA adviseert daarom een gezondheidkundige toetsingswaarde van 12 µg/l voor lood in bloed.

In het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek bij kinderen van 1 tot 12 jaar (de vingerprik) worden momenteel andere toetsingswaarden gehanteerd. In het verleden werd in het rapport van de vingerprik het advies van de WHO (World Health Organisation) gevolgd, nl. de aanbeveling om te streven naar een waarde onder 50 µg/l (= 5 µg/dl). In 2019 heeft de WHO beslist om deze aanbeveling te schrappen. Ze stelde dat er geen veilige drempel is voor lood in bloed, en besliste daarom om geen toetsingswaarde meer te publiceren.

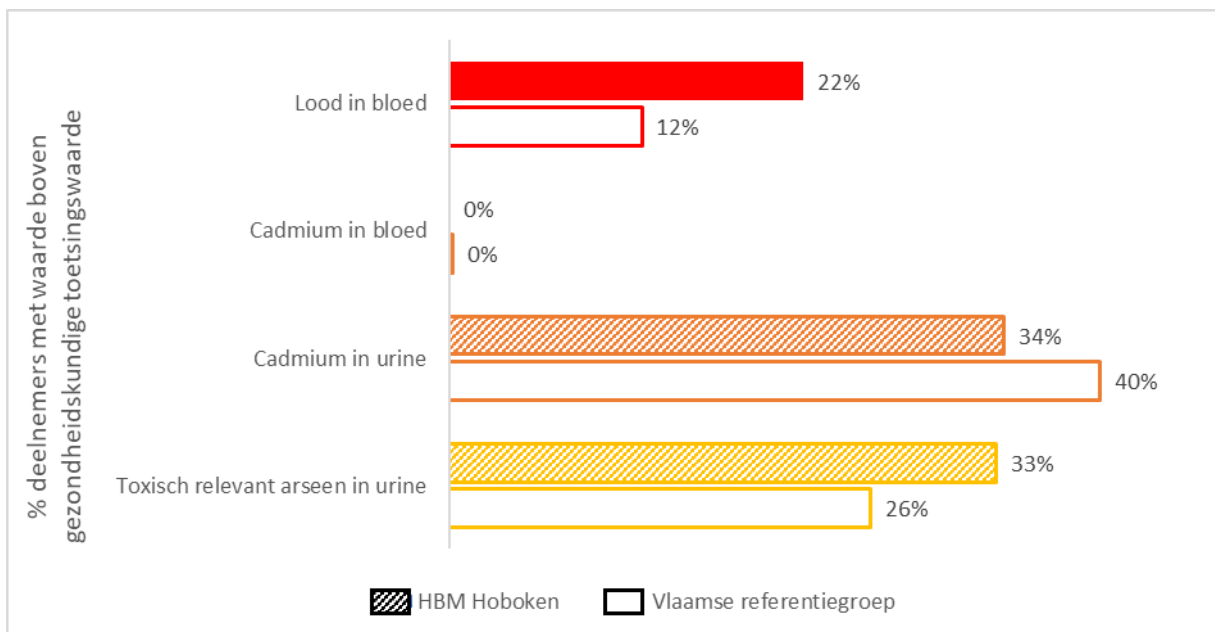
Voor de resultaten van de vingerprik werd daarom vanaf voorjaar 2021 gekozen voor een trapsgewijze aanpak. Op die manier worden haalbare stappen gedefinieerd, die wetenschappelijk onderbouwd zijn en die relevant zijn voor de bescherming van de gezondheid. Dankzij de stapsgewijze daling van de toetsingswaarde, kan de situatie correct opgevolgd worden zonder onnodige ongerustheid te creëren bij individuele deelnemers.

Er zijn 2 types van toetsingswaarden: 1) een monitoringsreferentiewaarde; 2) een gezondheidkundige toetsingswaarde. Een monitoringsreferentiewaarde reflecteert de achtergrondblootstelling in een bevolkingsgroep. Een gezondheidkundige toetsingswaarde geeft het niveau aan dat op basis van wetenschappelijke onderzoek bereikt moet worden om de gezondheid op groepsniveau te beschermen.

In het bevolkingsonderzoek van Hoboken (vingerprik) wordt volgende trapsgewijze aanpak gehanteerd:

- Er wordt in de eerste plaats gestreefd naar een waarde lager dan 40 µg/l (= 4 µg/dl). Daarmee streven we naar een blootstelling die vergelijkbaar is met de blootstelling bij kinderen uit het stedelijke controlegebied van het bevolkingsonderzoek.
- In een volgende stap streven we naar een waarde lager dan 20 µg/l (= 2 µg/dl). Dit is de achtergrondblootstelling bij kinderen en jongeren uit de algemene bevolking (Vlaanderen en Europa).
- Op langere termijn streven we naar de EFSA waarde van 12 µg/l (= 1,2 µg/dl). Dit is de toetsingswaarde die we hanteren vanuit gezondheidsperspectief. Omdat deze waarde voor peuters en kleuters in Hoboken nog veraf is, wordt deze waarde momenteel nog niet sterk naar voor geschoven.

De conclusies van de vergelijking met de toetsingswaarden worden samengevat in Figuur 16.



Figuur 16: Percentage deelnemers met een waarde boven de gezondheidkundige toetsingswaarde bij deelnemers uit HBM Hoboken en uit de Vlaamse referentiegroep.

Nota: Statistisch significante verschillen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep worden weergegeven door een volle gekleurde balk. Resultaten die niet statistisch significant zijn worden weergegeven door een gearceerde balk.

Hoofdboodschap

In HBM Hoboken heeft 1 op 5 jongeren een lood-in-bloedwaarde boven de toetsingswaarde; dit is significant meer dan de Vlaamse referentiegroep. Voor cadmium en arseen hebben ongeveer 1 op 3 jongeren in HBM Hoboken een waarde boven de toetsingswaarde; dit is niet significant verschillend van de Vlaamse referentiegroep.

5.2 EFFECTMERKERS

De gezondheidsparameters of effectmerkers die hier worden beschreven, werden geselecteerd omdat ze geassocieerd kunnen zijn met de blootstelling aan metalen en roet, en dus van belang zijn in het bestuderen van blootstelling-effect associaties.

5.2.1 Beschrijvende statistiek

In dit onderdeel wordt de beschrijvende statistiek van de effectmerkers voor de volledige onderzoeksgroep gegeven. De beschrijvende statistiek van de effectmerkers opgedeeld per geslacht, leeftijdsgroep en hoogste opleidingsniveau van het gezin wordt weergegeven in Bijlage 6.

5.2.1.1 Oxidatieve stress

Blootstelling aan chemische stoffen en verstoring van de immuunrespons kunnen bijdragen aan een toename van oxidatieve stress (49). De oxidatieve schade wordt hersteld door intracellulaire mechanismen. Dit resulteert in wateroplosbare 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) moleculen die via de urine uit het lichaam verwijderd worden. De concentratie van deze biomerker in urine blijkt een gevoelige maat te zijn voor de graad van oxidatieve beschadiging van het DNA, die het risico op mutaties verhoogt (50).

Tabel 32: Beschrijvende gegevens van 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) in urine

Merker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
8-OHdG (µg/l)	195	5	98	11,90 (10,81; 12,98)	1,40	2,30	6,20	11,10	16,40	21,80	24,10
8-OHdG (µg/l), gecor. voor SG	193	7	98	13,37 (12,53; 14,21)	5,20	7,10	9,40	12,70	16,30	19,40	24,90

8-OHdG = 8-hydroxydeoxyguanosine; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen; SG = soortelijk gewicht.

5.2.1.2 Immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen

Het immuunsysteem is het geheel van afweermechanismen die het lichaam gebruikt om zich te beschermen tegen schadelijke invloeden vanuit de omgeving zoals ziekteverwekkers (virussen, bacteriën, schimmels, wormen, parasieten), maar ook lichaamsvreemde stoffen zoals chemische stoffen. Daarnaast ruikt het immuunsysteem lichaamseigen cellen met een afwijking op, waaronder tumorcellen. Op functioneel vlak bestaat het immuunsysteem uit de aangeboren immuniteit en de adaptieve (verworven) immuniteit. De aangeboren immuniteit, het afweersysteem waarmee we geboren worden, vormt de eerste, snelle, verdedigingslinie in de afweer tegen pathogenen of ongewenste cellen. Daarnaast signaleert het aangeboren immuunsysteem dat er een potentieel gevaar dreigt, waarna het adaptief immuunsysteem in actie komt. Die adaptieve immuunrespons ontwikkelt zich na contact met een specifiek antigen (een pathogeen of lichaamsvreemde stof) en zorgt ook voor het immuungeheugen, waardoor een snelle en krachtige immuunreactie kan optreden bij een tweede contact met het antigen. Een efficiënte immuunrespons bestaat dus uit gecoördineerde en gebalanceerde acties van het aangeboren en adaptief immuunsysteem (51). Een onderdrukt of

minder actief immuunsysteem, zoals bij immuunsuppressie het geval is, kan leiden tot meer en ernstigere infecties. Wanneer het immuunsysteem niet gebalanceerd of te sterk werkt kan dit leiden tot ziekten zoals allergische aandoeningen en auto-immuunaandoeningen.

Immuuncellen in bloed

In deze studie werden, zoals beschreven in Tabel 33, de immuuncellen in bloed bestudeerd om een beeld te geven van de druk van chemische stoffen op het immuunsysteem (52,53). In bloed zijn verschillende celtypes aanwezig: rode bloedcellen, leukocyten (witte bloedcellen) en bloedplaatjes (trombocyten), met ieder een specifieke functie. Rode bloedcellen zorgen voor zuurstoftransport naar organen en weefsels. Bloedplaatjes spelen een rol bij de bloedstolling. **Leukocyten** (51) (witte bloedcellen) zijn een essentieel onderdeel van het immuunsysteem in de bescherming tegen infecties en ontwikkeling van kanker. Er bestaan verschillende subtypes witte bloedcellen, elk met een eigen rol in het immuunsysteem:

- **Neutrofielen** zijn de grootste fractie leukocyten en spelen, samen met **monocyten**, een belangrijke rol in de aangeboren afweer bij infecties (54). Neutrofielen en monocyten kunnen pathogenen snel elimineren, hoge aantallen kunnen echter een ontstekingsreactie bevorderen en weefselschade veroorzaken.
- **Lymfocyten** zijn de 2^{de} grootste celpopulatie binnen de leukocyten, ze nemen zowel aan de aangeboren als aan de adaptieve immuunrespons deel.
- **Eosinofielen** en **basofielen** zijn kleinere celpopulaties en maken eveneens deel uit van de aangeboren afweer (55,56). Eosinofielen zijn van belang in de afweer tegen parasieten maar kunnen ook een rol spelen in allergische reacties en astma. Basofielen komen in nog kleinere aantallen voor dan eosinofielen, ze spelen evenwel een belangrijke rol bij het aansturen van lymfocyten en in allergische reacties.

Veranderingen in het totaal aantal leukocyten, in de percentages en aantallen per subtype zijn veelgebruikte vroege signalen voor immuunverstoring, waarbij de aantallen meer informatie geven dan de percentages. Daarom worden in de blootstelling-effect associaties enkel de aantallen meegenomen. Lagere aantallen leukocyten zijn een vroeg signaal voor immuunsuppressie of immuunonderdrukking. Dit wordt door het Amerikaanse National Toxicology Program (NTP) gedefinieerd als “een verminderd vermogen van het immuunsysteem om te reageren op een uitdaging, ongeacht of ook klinische ziekte aanwezig is”. De gevolgen van immuunsuppressie voor de algemene gezondheid kunnen mild zijn, zoals een licht verminderde reactie op vaccinaties wat geen invloed heeft op de weerstand tegen ziekten, tot ernstig, zoals een sterk verhoogde vatbaarheid voor ziekteverwekkers en bepaalde vormen van kanker. Verhoogde aantallen leukocyten en trombocyten (bloedplaatjes) kunnen een signaal zijn van ontstekingsreacties, de aanwezigheid van een infectie of weefselschade.

Tabel 33: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor immuunrespons (immuuncellen in bloed)

Merker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	Gemiddelde* (95% CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Leukocyten totaal aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	6856 (6583; 7129)	4335	4890	5555	6600	7755	9215	10015
Percentage neutrofielen (%)	200	0	100	49,78 (48,40; 51,16)	33,75	37,90	42,55	49,25	56,55	62,70	65,80
Percentage lymfocyten (%)	200	0	100	37,70 (36,47; 38,94)	22,90	26,10	31,45	38,10	43,30	49,15	52,30
Percentage monocyten (%)	200	0	100	8,41 (8,12; 8,69)	5,40	6,30	6,95	8,20	9,50	11,10	11,90
Percentage basofielen (%)	200	0	100	0,68 (0,64; 0,72)	0,25	0,40	0,50	0,70	0,80	1,00	1,20
Percentage eosinofielen (%)	200	0	100	3,42 (2,88; 3,97)	0,60	0,80	1,30	2,15	3,95	6,95	9,35
Neutrofielen aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	3497 (3291; 3703)	1621	1986	2422	3182	4206	5216	5884
Lymfocyten aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	2501 (2410; 2591)	1648	1810	2010	2415	2892	3378	3860
Monocyten aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	563 (540; 586)	345	369	440	530	649	802	884
Basofielen aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	45,33 (42,53; 48,12)	18,50	22,00	30,50	42,00	58,00	69,00	81,50
Eosinofielen aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	250 (187; 313)	41,50	51,00	80,50	139	286	499	680
Verhouding neutrofielen en lymfocyten (NLR)*	200	0	100	1,33 (1,25; 1,42)	0,64	0,78	1,00	1,29	1,79	2,39	2,72
Trombocyten (bloedplaatjes) aantal (aantal/ μ l)	200	0	100	280340 (271887; 288793)	187000	203500	238000	279000	324000	362000	387000

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimit; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

*Voor de verhouding neutrofielen en lymfocyten (NLR) wordt het geometrisch gemiddelde met 95%CI weergegeven.

Immuungerelateerde aandoeningen

Immuungerelateerde aandoeningen, zoals astma, allergie en eczeem, zijn aandoeningen die gekarakteriseerd worden door een te sterke reactie van het immuunsysteem op een antigen, ook een allergeen genoemd (vb. pollen van bomen, huidschilfers van huisdieren, voeding, metalen, etc.). Deze immuunreactie kan leiden tot allergieën, rhinitis (bv. hooikoorts), allergisch eczeem en allergische astma. Astma kan ook van niet-allergische oorsprong zijn, evenals eczeem. Bij niet allergische astma reageren de onderste luchtwegen op prikkels zoals koude, inspanning, en niet op een allergeen. Bij contacteczeem volgt een abnormale huidreactie na contact met een lichaamsvreemde stof. In deze studie kunnen we geen onderscheid maken tussen allergische en niet-allergische astma en eczeem. Omdat we geen onderscheid kunnen maken worden beide aandoeningen vermeld als astma en eczeem.

Symptomen bij allergie kunnen gaan van tintelingen in de mond, zwellingen tot anafylactische shock. Rhinitis (bv. hooikoorts) gaat gepaard met neussymptomen (jeuk, lopende neus) en jeukende en tranende ogen. Eczeem is gekenmerkt door uitslag op de huid, die vaak jeukt en pijnlijk is. Astma is een chronische ontsteking van de onderste luchtwegen. Astmatische symptomen zijn een benauwd gevoel, hoesten, slijm, piepende ademhaling. Bij allergische astma doen deze symptomen zich meestal voor na blootstelling aan een allergeen die een astmatische aanval uitlokt.

Op basis van de gegevens die werden verzameld in de vragenlijsten, werden verschillende merkers voor astma, allergische ziekten en infecties berekend om het voorkomen van deze aandoeningen in de onderzoeksgroep in kaart te brengen. Een overzicht van de merkers die betrekking hebben tot immuungerelateerde aandoeningen wordt weergegeven in Tabel 34.

Tabel 34: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor immuungerelateerde aandoeningen

Merker	N	Missing (N)	Categorie	N (%)
Astma laatste 12 maanden	195	5	Neen	166 (85%)
			Ja	29 (15%)
Astma ooit	195	5	Neen	153 (78%)
			Ja	42 (22%)
Rhinitis (bv. hooikoorts)	195	5	Neen	132 (68%)
			Ja	63 (32%)
Gebruik van medicatie voor eczeem laatste 12 maanden	195	5	Neen	177 (91%)
			Ja	18 (9%)
Allergie voor voeding, insecten of geneesmiddelen laatste 5 jaar	160	40	Neen	110 (69%)
			Ja	50 (31%)
Allergie voor metaal of chemische producten laatste 5 jaar	179	21	Neen	133 (74%)
			Ja	46 (26%)
Luchtweginfecties laatste 12 maanden	187	13	Neen	137 (73%)
			Ja	50 (27%)
Infecties (alle) laatste 12 maanden	188	12	Neen	47 (25%)
			Ja	141 (75%)

N = aantal deelnemers

5.2.1.3 Luchtweginflammatie en luchtwegfunctie

Tijdens het veldwerk bij de jongeren werd uitgeademd stikstofmonoxide (NO) gemeten. NO is een gas dat in erg lage hoeveelheden voorkomt in ons lichaam. Het zorgt voor ontspanning (dilatatie) van de spieren in de bloedvaten (vaso-dilatatie) en in de luchtwegen (broncho-dilatatie). Uitgeademd NO (exhaled NO of eNO) is een maat voor ontsteking van de luchtwegen door allergisch astma (57,58). Allergisch astma is een chronische ontsteking van de luchtwegslijmvliezen. Dit gebeurt door contact met stoffen die een allergische reactie uitlokken (vb. pollen, huisstof, vervuilende stoffen). Ook andere prikkels (vochtigheid, warmte, inspanning) kunnen een astma-aanval uitlokken.

Weerstand en soepelheid (reactantie) van de luchtwegen werd nagegaan met behulp van de forced oscillation technique (FOT). Aan de hand van geluidsgolven op verschillende frequenties worden de weerstand (Rrs) en de reactantie (Xrs) van de luchtwegen van de jongeren bepaald. De laagste frequentie (5 Hz) van de geluidsgolven legt de grootste afstand af in de luchtwegen, en laat op die manier ook de kleinste luchtwegen mee oscilleren. Deze frequentie laat toe de totale luchtwegweerstand te bepalen. De hoogste frequentie (19 Hz) legt de kortste afstand af in de luchtwegen, en laat toe de weerstand in de bovenste luchtwegen te bepalen (6). Een overzicht van de

beschrijvende gegevens van de biomerkers voor luchtweginflammatie en -functie wordt weergegeven in Tabel 35.

Tabel 35: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor luchtweginflammatie en -functie

Merker	N	Missing (N)	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
eNO in ademlucht (ppb)	198	2	23,74 (20,37; 27,10)	6,00	7,00	11,00	15,00	23,00	61,00	82,00
Gemiddelde totale weerstand bij 5 Hz (cmH ₂ O/(L/s))	199	1	4,23 (4,05; 4,40)	2,76	2,98	3,41	3,92	4,68	5,85	6,98
Gemiddelde totale weerstand bij 19 Hz (cmH ₂ O/(L/s))	199	1	4,22 (4,08; 4,37)	2,78	3,14	3,59	4,08	4,70	5,69	6,19
Vershil gemiddelde totale weerstand tussen 5 Hz en 19 Hz (cmH ₂ O/(L/s))	199	1	0,05 (-0,02; 0,11)	-0,53	-0,41	-0,25	-0,06	0,24	0,49	0,93
Reactantie (soepelheid) van de luchtwegen (cmH ₂ O/(L/s))	199	1	-0,87 (-0,93; -0,81)	-1,92	-1,41	-1,04	-0,80	-0,56	-0,38	-0,31

eNO = uitgeademd NO; Hz = hertz; N = aantal deelnemers; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

5.2.1.4 Nierfunctie

Nieren zijn boonvormige organen die het bloed filteren, een rol hebben bij het reguleren van de bloeddruk en de vochtbalans. Bloed stroomt door de nieren, nuttige stoffen (bijv. vitamines, transporteiwitten) worden hier terug opgenomen in het lichaam terwijl afvalstoffen worden weggefilterd en via de urine uit het lichaam worden verwijderd. Deze filtering gebeurt in verschillende stappen. In het eerste deel van de nier (de glomerulus) wordt een eerste ‘grove’ filtering gedaan. Dit noemt men de glomerulaire nierfunctie. In het tweede deel van de nier (de tubulus) wordt een ‘fijne’ filtering gedaan. Hier gebeurt vooral terugopname van kleinere stoffen die door de grove filter gingen, en toch terug moeten worden opgenomen. Dit noemt men de tubulaire nierfunctie. Er is sprake van nierschade als de nier het bloed niet goed meer filtert.

Als biomarker voor de nierfunctie werden alfa1-microglobuline gemeten in urine en cystatine-C in serum, merkers voor respectievelijk tubulaire en glomerulaire nierschade (59).

- **Alfa1-microglobuline** is een klein lichaamseigen eiwit. Door zijn klein moleculair gewicht (11,8 kDa) kan het vrij gefilterd worden door de glomerulus van de nier tot in de primaire urine, waarna het proteïne volledig gereabsorbeerd wordt in de cellen van de proximale tubulus. Een stijging in het alfa1-microglobuline niveau in de urine kan bijgevolg een indicatie zijn van een verstoring van ‘fijne’ filtering, de tubulaire nierfunctie.
- **Cystatine-C** is een lichaamseigen eiwit dat in bijna alle weefsels voorkomt en aan een constant tempo wordt vrijgezet in de bloedstroom. Cystatine-C wordt verwijderd uit de bloedstroom door filtratie in de glomeruli van de nieren. Als deze filtratiesnelheid wijzigt, wijzigt ook het gehalte van cystatine-C in het bloed, wat een indicatie kan zijn voor een verstoorde ‘grove’ filtering, de glomerulaire nierfunctie.

De gemeten waarden voor de biomerkers van nierfunctie in deze studiepopulatie worden beschreven in Tabel 36.

Tabel 36: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor nierfunctie

Merker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
alfa1-microglobuline (mg/l)	196	4	11		<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	6,00	9,00
alfa1-microglobuline (mg/l), gecor. voor SG	194	6	10	4,82 (4,29; 5,35)	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	<LIM	10,00	12,00
Cystatine-C (mg/l)	200	0	100	0,74 (0,73; 0,76)	0,58	0,60	0,66	0,73	0,81	0,90	0,96

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen; SG = soortelijk gewicht. Het gemiddelde wordt voor alfa1-microglobuline niet weergegeven; dit komt omdat minder dan 30% van de deelnemers een waarde heeft boven de kwantificatielimiet.

5.2.1.5 Schildklierfunctie

De schildklier is een orgaan aan weerszijde van het strottenhoofd dat schildklierhormonen produceert. De schildklierhormonen triiodothyronine (T3) en thyroxine (T4) zijn belangrijk voor fysiologische processen zoals groei, ontwikkeling en de stofwisseling (metabolisme). Hun productie staat onder invloed van het thyroid stimulerend hormoon (TSH) dat door de hypofyse aangemaakt wordt. T3 ontstaat uit T4 door verwijdering van één jodium atoom. De schildklierhormonen worden in het bloed gebonden aan eiwitten getransporteerd, enkel wanneer ze vrij zijn (vrije hormonen fT3 en fT4), zijn ze in staat om een hormonale werking uit te oefenen.

Het lichaam heeft een terugkoppelingssysteem dat de productie van schildklierhormonen kan reguleren. Zodra de concentratie schildklierhormoon (T4 of T3) in het bloed daalt, wordt er door de hypofyse TSH geproduceerd, dat de schildklier aanzet tot de productie en/of afgifte van opgeslagen T4. Als de concentratie schildklierhormoon in het bloed weer stijgt, dan daalt de TSH-productie weer.

Bij bepaalde aandoeningen worden er te veel (hyperthyreoïdie) of te weinig (hypothyreoïdie) hormonen door de schildklier geproduceerd. Een overactieve schildklier, en dus een overmaat, gaat gepaard met een verhoogde stofwisseling, met als gevolg een verhoogde hartslag, nervositeit, gewichtsverlies, moeilijk slapen, trillende handen en kenmerkende uitpuilende ogen. Bij vrouwen kan het ook lijden tot een onregelmatige menstruatiecyclus. Een te langzaam werkende schildklier, en dus een te lage hormoonproductie, kan leiden tot gewichtstoename, droge huid, gevoel van koude, moeheid en bij vrouwen tot zware menstruaties (60).

Een overzicht van de beschrijvende gegevens van schildklierhormonen wordt weergegeven in Tabel 37.

Tabel 37: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor schildklierfunctie

Merker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
TSH (mIU/l)	200	0	100	1,89 (1,72; 2,05)	0,76	0,90	1,26	1,71	2,25	2,97	3,28
fT3 (ng/dl)	200	0	100	0,39 (0,38; 0,40)	0,30	0,32	0,34	0,38	0,42	0,47	0,49
fT4 (ng/dl)	200	0	100	1,21 (1,19; 1,24)	0,96	1,04	1,11	1,21	1,30	1,40	1,54

TSH = thyroid stimulerend hormoon; fT3 = vrij triiodothyronine; fT4 = vrij thyroxine; N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

5.2.1.6 Cardiometabole gezondheid

Cardiometabole merkers zijn biomerkers die beschouwd worden als vroege signalen voor de goede of minder goede werking van het cardiovasculair systeem (hart, bloedvaten en bloed) en het metabolisme (de stofwisseling). Cardiometabole risicofactoren, zoals een hoge bloeddruk, een te hoge body mass index (BMI) en hoge buikomtrek dragen bij aan een hoger risico op cardiovasculaire ziekten. Wetenschappelijk onderzoek toonde aan dat de kans op hart- en vaatziekten sterk vergroot als meerdere van deze risicofactoren samen voorkomen. Deze risicofactoren kunnen reeds bij jongeren aanwezig zijn, en kunnen in het latere leven tot hart- en vaataandoeningen leiden (61,62).

Bij een meting van de **bloeddruk** wordt eerst de bovendruk of systolische bloeddruk bepaald: dit is de hoogste druk in de slagaders, op het moment dat het hart samentrekt. Daarna wordt de onderdruk of diastolische bloeddruk gemeten: dit is de laagste druk in de slagaders, op het moment dat het hart zich ontspant. Een te hoge bloeddruk, ook 'hypertensie' genoemd, verhoogt het risico op hart- en vaatziekten.

De hartslag is de pompbeweging van het hart, en wordt uitgedrukt in het aantal slagen per minuut. Als de hartslag wordt gemeten ter hoogte van de pols spreekt men van de **polsslag**.

Een teveel aan opgeslagen vet in het lichaam, zeker ter hoogte van de taille en de buik, is een risicofactor voor het ontwikkelen van hart- en vaatziekten. Er bestaan verschillende methoden om het vetgehalte te bepalen, een veelgebruikte methode is de **body mass index (BMI)**. De BMI wordt berekend uit de lichaamslengte (in m) en het gewicht (in kg) volgens de volgende formule: gewicht/(lengte x lengte).

De verhouding van de buikomtrek op lengte is een goede bijkomende indicator om een teveel aan vet in het lichaam in te schatten. Dit is daarom ook een goede maat om het risico op **abdominale obesitas** (buikomtrek/lengte verhouding > 0,5) en bijgevolg het risico op hart- en vaatziekten in te schatten.

Tabel 38 en Tabel 39 geven een overzicht van de vroege cardiometabole merkers die gemeten werden in de onderzoeksgroep.

Tabel 38: Beschrijvende gegevens van de continue biomerkers voor de cardiometabole gezondheid

Merker	N	Missing (N)	% ≥ LIM	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Systolische bloeddruk (mm Hg)	200	0	100	106,44 (104,93; 107,95)	91,37	93,60	98,55	106,50	112,65	120,84	124,63
Diastolische bloeddruk (mm Hg)	200	0	100	64,72 (63,75; 65,69)	54,57	56,36	59,55	64,10	69,65	73,62	75,60
Polsslag (#/minuut)	200	0	100	81,69 (80,10; 83,28)	61,19	68,40	74,55	82,10	88,80	96,40	98,68

N = aantal deelnemers; LIM = kwantificatielimiet; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 39: Beschrijvende gegevens van de categorische biomerkers voor de cardiometabole gezondheid

Merker	N	Missing (N)	Categorie	N (%)
Risico op abdominale obesitas	200	0	Neen	166 (83%)
			Ja	34 (17%)
BMI	200	0	Ondergewicht	15 (8%)
			Normaal gewicht	144 (72%)
			Overgewicht	41 (20%)

N = aantal deelnemers

5.2.1.7 Puberteitsontwikkeling

De puberteit is een periode tijdens de tienerjaren ($\pm 10-16$ jaar) waarbij er grote veranderingen van het lichaam plaatsvinden, van kind naar volwassene. De geslachtsorganen gaan zich ontwikkelen, lichaamsbehaarung gaat groeien, botgroei wordt bevorderd (groei-spurt), er vindt psychosociale maturiteit plaats, enzovoort. Het lichaam wordt als het ware 'klaar gemaakt' om zich te kunnen voortplanten. De puberteitsontwikkeling kan verstoord worden door o.a. (chemische) omgevingspolluenten die hormoonverstorend werken, met als gevolg vervroegde of vertraagde puberteit (63).

De puberteitsontwikkeling werd ingeschat aan de hand van een gestandaardiseerde vragenlijst (64) waarin deelnemers zelf hun ontwikkelingsstadium beoordelen voor:

- Groei-spurt
- Huidveranderingen
- Lichaamsbehaarung
- Stemveranderingen bij de jongens
- Gezichtsbehaarung bij de jongens
- Borstontwikkeling bij de meisjes
- Late eerste maandstonden (menarche)

Tabel 40: Beschrijvende gegevens van de categorische biomerkers voor puberteitsontwikkeling

Merker	N	Missing (N)	Categorie of stadium	N (%)
Puberteitsontwikkeling jongens				
Gezichtsbehaarung	95	4	Nog niet of juist begonnen	71 (75%)
			Volop bezig of achter de rug	24 (25%)
Stemverandering	91	8	Nog niet of juist begonnen	36 (40%)
			Volop bezig	36 (40%)
			Achter de rug	19 (21%)
Puberteitsontwikkeling meisjes				
Late eerste maandstonden	73	28	Neen	54 (74%)
			Ja	19 (26%)
Borstontwikkeling meisjes	91	10	Nog niet of juist begonnen	11 (12%)
			Volop bezig	60 (66%)
			Achter de rug	20 (22%)

Merker	N	Missing (N)	Categorie of stadium	N (%)
Puberteitsontwikkeling				
Lengtegroei deelnemer – groeispuurt	161	39	Nog niet of juist begonnen	41 (25%)
			Volop bezig	62 (39%)
			Achter de rug	58 (36%)
Huidverandering deelnemer	170	30	Nog niet of juist begonnen	58 (34%)
			Volop bezig	99 (58%)
			Achter de rug	13 (8%)
Groeï lichaamshaar deelnemer (behalve op hoofd)	185	15	Nog niet of juist begonnen	37 (20%)
			Volop bezig	95 (51%)
			Achter de rug	53 (29%)
Puberteitscore				
Pubertal development scale: twee categorieën (level 4 of 5 bereikt)				
Jongens	88	11	Prepuberteit of midden puberteit	60 (68%)
			Late puberteit	28 (32%)
Meisjes	86	15	Prepuberteit of midden puberteit	7 (8%)
			Late puberteit	79 (92%)
Pubertal development scale in relatie met leeftijd: twee categorieën				
Jongens	88	11	Nog niet in het minimaal puberteitsstadium dat verwacht wordt volgens de leeftijd	65 (74%)
			Wel in het minimaal puberteitsstadium dat verwacht wordt volgens de leeftijd	23 (26%)
Meisjes	86	15	Nog niet in het minimaal puberteitsstadium dat verwacht wordt volgens de leeftijd	31 (36%)
			Wel in het minimaal puberteitsstadium dat verwacht wordt volgens de leeftijd	55 (64%)

5.2.1.8 Neurologische functie

Blootstelling aan metalen kan schadelijke neurologische effecten veroorzaken. Daarom werden in deze studie verschillende neurocognitieve testen afgenomen (65):

- De **Stroop Test** bestudeert de aandacht van de jongeren door kleuren en de schrijfwijze van kleuren te verwisselen, waarbij de reactiesnelheid niet enkel een maat is voor snelheid van cognitief reageren maar ook een maat is voor selectieve en gecontroleerde aandacht.
- De **Continuous Performance Test (CPT)** meet de volgehouden aandacht – het vermogen om langdurig geconcentreerd te blijven op een taak. Tijdens deze test verschijnt er gedurende 200 msec een letter op het scherm. De taak bestaat erin om zo snel mogelijk te reageren op de letter “S” door op de spatietoets te duwen. Om de 1000msec wordt er een nieuwe letter getoond. Deze test meet de gemiddelde reactietijd wat de gemiddelde tijd weergeeft die verstrijkt vanaf het verschijnen van de letter “S” tot het moment waarop hierop wordt gereageerd.
- De **Digit Span Test** meet het kortetermijngeheugen en bestaat uit twee delen waaronder de forward en de backward span. De forward span is het maximaal aantal cijfers dat de deelnemer in het eerste deel van de test kan reproduceren na de instructie. De backward

span is het maximaal aantal cijfers dat in de omgekeerde volgorde gereproduceerd werd. Het eerste deel van de test bestudeert het werkgeheugen. Voor een goede score in het tweede deel van de test is zowel het vermogen om de gegevens te onthouden én te manipuleren noodzakelijk.

- De **Digit-Symbol Test** meet de snelheid van de visuele informatieverwerking. Tijdens deze test verschijnt er bovenaan het scherm een rij van negen symbolen gepaard met negen cijfers. Dezelfde negen symbolen worden getoond aan de onderkant van het scherm maar in een verschillende volgorde. Tijdens de test verschijnen 27 cijfers achter elkaar op het scherm. Wanneer een cijfer wordt weergegeven, is het de taak om zo snel mogelijk het symbool aan te geven dat aan dit cijfer is gekoppeld in de rij symbolen onderaan het scherm. Een nieuw cijfer verschijnt pas nadat het juiste symbool is aangegeven.
- In de **Pattern Comparison Test** wordt ook de snelheid van de visuele informatieverwerking gemeten op een andere manier dan via de Digit-Symbol Test. Op het scherm worden er in totaal drie matrices van 10x10 blokjes getoond. Twee van deze matrices zijn identiek aan elkaar. De opdracht is om het patroon dat verschilt van de andere twee patronen aan te duiden.

Afhankelijk van de test worden verschillende prestatie parameters gebruikt: de gemiddelde reactiesnelheid in de Continuous Performance Test en de Stroop Test, het maximale aantal cijfers in de juiste volgorde en in de omgekeerde volgorde in de Digit Span Test en de totale tijd of de gemiddelde tijd in de Digit-Symbol Test en de Pattern Comparison Test. De beschrijvende gegevens van deze neurologische prestatie parameters worden samengevat in Tabel 41.

Tabel 41: Beschrijvende gegevens van de biomerkers voor neurologische functie

Merker	N	Missing (N)	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
STROOP: gemiddelde reactietijd (msec)	195	5	1243,05 (1187,66; 1298,44)	894,00	959,20	1021,50	1182,00	1355,00	1562,20	1709,90
CPT: gemiddelde reactietijd (msec)	197	3	479,38 (472,81; 485,96)	407,83	421,72	444,94	475,53	507,17	540,45	558,39
Digit Span Test forward: aantal	198	2	5,44 (5,31; 5,58)	4,00	4,00	5,00	5,00	6,00	7,00	7,00
Digit Span Test backward: aantal	198	2	4,43 (4,29; 4,56)	3,00	3,00	4,00	4,00	5,00	6,00	6,00
Digit Symbol Test: msec	198	2	101,44 (99,06; 103,82)	80,53	82,92	90,49	97,97	109,67	122,48	131,10
Pattern Comparison Test: msec	198	2	3,74 (3,62; 3,85)	2,64	2,77	3,07	3,63	4,31	4,91	5,17

CPT = continuous performance test; N = aantal deelnemers; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

5.2.1.9 Welbevinden

Welbevinden staat voor de mate waarin iemand zich lichamelijk, geestelijk en sociaal goed voelt. De indicatoren van welbevinden geven een beeld van het welbevinden tijdens de afgelopen 4 weken tot 6 maanden. Welbevinden maakt integraal deel uit van de gezondheid in de ruime zin van het woord.

De **General Health Questionnaire (GHQ)** geeft een score op basis van een set van 8 vragen. De GHQ schat het algemeen psychisch welbevinden of onwelbevinden in. Een hoge score duidt op een grotere waarschijnlijkheid van psychische klachten.

De **Strenghts and Difficulties Questionnaire (SDQ)** meet de sterke kanten van de jongere, de aanwezigheid van psychosociale problemen en de invloed van psychosociale problemen op het dagelijks functioneren. De SDQ vragenlijst bestaat uit 25 items om het gedrag van de jongere over de afgelopen zes maanden te beoordelen. De items worden gescoord met 0 (niet waar), 1 (enigszins waar) of 2 (zeker waar). Deze items kunnen worden onderverdeeld in vijf subschalen met elk vijf items om een score te verkrijgen tussen 0 en 10:

- Hyperactiviteit/aandachtstekort
- Emotionele problemen
- Problemen met leeftijdsgenoten
- Gedragsproblemen
- Prosociaal gedrag

Voor de eerste vier subschalen duidt een hogere score op meer moeilijkheden, terwijl voor sociaal gedrag lagere scores duiden op meer moeilijkheden. De totaalscore voor moeilijkheden (variërend van 0 tot 40) is een optelling van de eerste vier subschalen (dus exclusief de sociale schaal) en geeft een beeld over algemene gedragsproblemen.

Vitaliteit is een indicator van positieve geestelijke gezondheid, uitgedrukt als een percentage tussen 0-100%. Hoge waarden voor vitaliteit komen overeen met meer 'levensenergie'. Daarnaast werd gevraagd aan de jongeren of zij alles bij elkaar genomen gelukkig waren.

Tabel 42: Beschrijvende gegevens van de continue biomerkers voor welbevinden

Merker	N	Missing (N)	Gemiddelde (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Totale score GHQ (range 0-8)	195	5	1,97 (1,67; 2,28)	0,00	0,00	0,00	1,00	3,00	5,00	6,00
Hyperactiviteit score SDQ (range 0-10)	195	5	5,37 (5,16; 5,59)	3,00	3,00	4,00	5,00	6,00	7,00	8,00
Emotionele score SDQ (range 0-10)	195	5	3,20 (2,87; 3,53)	0,00	0,00	1,00	3,00	5,00	6,00	8,00
Problemen leeftijdsgenoten score SDQ (range 0-10)	195	5	5,02 (4,84; 5,20)	3,00	4,00	4,00	5,00	6,00	7,00	7,00
Gedragsproblemen score SDQ (range 0-10)	195	5	2,53 (2,35; 2,71)	1,00	1,00	2,00	2,00	3,00	4,00	5,00
Prosociale score SDQ (range 0-10)	195	5	7,79 (7,53; 8,05)	5,00	6,00	7,00	8,00	9,00	10,00	10,00
Totale score SDQ (range 0-40)	195	5	16,16 (15,52; 16,74)	10,00	12,00	13,00	15,00	19,00	22,00	23,00
Vitaliteit %	195	5	58,17 (55,78; 60,56)	31,25	37,50	43,75	56,25	68,75	81,25	87,50

GHQ = general health questionnaire; SDQ = strenghts and difficulties questionnaire; N = aantal deelnemers; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

Tabel 43: Beschrijvende gegevens van de categorische biomerkers voor welbevinden

Merker	N	Missing (N)	Categorie	N (%)
Algemeen gelukkig	195	5	Niet erg tot helemaal niet gelukkig	9 (5%)
			Nogal tot heel gelukkig	186 (95%)

N = aantal deelnemers

5.2.2 Gebiedsvergelijking

De waarden van de effectmerkers bij deelnemers uit HBM Hoboken werden vergeleken met deelnemers uit de Vlaamse referentiegroep, zie Tabel 44 en Tabel 45. In beide tabellen wordt er enkel gefocust op de effectmerkers die significant verschillen tussen de twee studiegroepen, de overige resultaten worden opgenomen in Bijlage 7.

In Tabel 44 wordt het gemiddeld verschil – met en zonder correctie voor beïnvloedende factoren – gepresenteerd voor de continue effectmerkers. Voor de binaire effectmerkers werd het gebiedseffect gekwantificeerd als een odds-ratio (OR) en worden de resultaten weergegeven in Tabel 45. De niet-gecorrigeerde vergelijkingen geven een globaal overzicht van de verschillen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. De gecorrigeerde vergelijkingen houden rekening met verschillen in de samenstelling van de studiegroepen (zie Sectie 3.5.5). De hier beschreven resultaten zijn gebaseerd op de gecorrigeerde analyses volgens model 3, zoals uiteengezet in Sectie 3.5.5.

- Er zijn significante verschillen in de **immuuncellen in bloed** tussen het studiegebied HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. Zo werd er bij de deelnemers in het studiegebied HBM Hoboken een significant hoger percentage lymfocyten (3,17% hoger; $p < 0,001$) en basofielen (0,21% hoger; $p < 0,001$) vastgesteld, terwijl het percentage neutrofielen significant lager was (3,26% lager; $p < 0,001$). Dit resulteerde ook in een significant verschil tussen beide groepen voor neutrofielen/lymfocyten – verhouding in bloed (14% lager in HBM Hoboken $p < 0,001$). Voor de **immuungerelateerde aandoeningen** werd er alleen voor het voorkomen van luchtweginfecties in de afgelopen 12 maanden een significant verschil waargenomen tussen HBM Hoboken en de Vlaamse referentiegroep. Luchtweginfecties kwamen vaker voor bij deelnemers uit HBM Hoboken dan bij die uit Vlaanderen (OR=2,53; $p < 0,001$).
- Van de parameters die **luchtweginflammatie en luchtweginfectie** meten, kan alleen uitgedemd stikstofmonoxide (eNO) tussen de twee studiegebieden worden vergeleken. Deelnemers uit HBM Hoboken hadden gemiddeld meer NO in uitgedemde lucht (gemiddeld 4,00 ppb meer, $p = 0,048$).
- Wat betreft de invloed van wonen in het studiegebied HBM Hoboken op de **cardiometabole gezondheid**, is er enkel een significant effect op de polsslag. Deelnemers uit HBM Hoboken hebben gemiddeld een hogere polsslag (2,4 slagen per minuut meer, $p = 0,028$) vergeleken met deelnemers uit Vlaanderen. Voor de andere cardiometabole merkers werd geen significant verschil tussen de twee studiegebieden gevonden.
- Het **neurologisch functioneren** van deelnemers uit HBM Hoboken is minder goed in vergelijking met dat van de Vlaamse referentiegroep. De reactietijden voor de STROOP-test, de Digit Symbol test en de Pattern Comparison test zijn gemiddeld langer bij jongeren uit HBM Hoboken, wat wijst op minder selectieve aandacht (STROOP-test: reactietijd +70,84 msec, $p = 0,017$) en een tragere visuele informatieverwerking (Digit Symbol-test: reactietijd +4,97 msec, $p < 0,001$; Pattern Comparison-test: +0,22 msec, $p < 0,001$). Voor de Continuous Performance Test en de Digit Span Test werden geen significante verschillen gevonden tussen de groepen.

- Jongeren in HBM Hoboken hebben minder gunstige scores op verschillende indicatoren voor **welbevinden**. Zo scoren zij lager op vitaliteit (3,75% lager; $p=0,014$) en hebben ze gemiddeld een hogere totaalscore op de SDQ-vragenlijst (4,51 eenheden hoger, $p<0.001$), wat duidt op meer algemene gedragsproblemen. Dit laatste is toe te schrijven aan hogere scores op drie SDQ-subschalen: gedragsproblemen (0,60 eenheden hoger, $p<0,001$), hyperactiviteit/aandachtstekort (0,74 eenheden hoger, $p<0,001$) en problemen met leeftijdsgenoten (3,30 eenheden hoger, $p<0,001$).

Tabel 44: Vergelijking van de continue effectmerkers die significant verschillen tussen HBM Hoboken en Vlaanderen

Effectmerker		Gemiddelde (95% CI) HBM Hoboken	Gemiddelde (95% CI) Vlaamse referentiegroep	Gemiddeld verschil (95% CI)	p-waarde
IMMUUNCELLEN IN BLOED					
Percentage neutrofielen	-	49,78 (48,40;51,16)	53,28 (52,32;54,24)	-3,50 (-5,18; -1,82)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken			-3,34 (-5,06; -1,63)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, alcohol, vitamine 14 dagen voor onderzoek, roken en alcohol tijdens zwangerschap			-3,26 (-5,01; -1,51)	<0,001
Percentage lymfocyten	-	37,70 (36,47;38,94)	34,50 (33,68;35,32)	3,20 (1,76;4,64)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken			3,22 (1,71;4,73)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, alcohol, vitamine 14 dagen voor onderzoek, roken en alcohol tijdens zwangerschap			3,17 (1,62;4,72)	<0,001
Percentage basofielen	-	0,68 (0,64;0,72)	0,45 (0,42;0,48)	0,23 (0,18;0,28)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken			0,24 (0,18;0,29)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, hoogste opleiding gezin, kachel, familiale astma			0,21 (0,15;0,27)	<0,001
Verhouding neutrofielen en lymfocyten (NLR)*	-	1,33 (1,25;1,42)	1,57 (1,50;1,63)	0,85 (0,79;0,92)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken			0,85 (0,79;0,92)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, alcohol, vitamine 14 dagen voor onderzoek, roken en alcohol tijdens zwangerschap			0,86 (0,79;0,93)	<0,001
LUCHTWEGINFLAMMATIE EN LUCHTWEGFUNCTIE					
eNO (ppb)	-	23,74 (20,37;27,10)	18,04 (15,94; 20,14)	5,70 (1,97;9,42)	0,003
	geslacht, leeftijd, roken			4,69 (0,72;8,67)	0,021
	geslacht, leeftijd, roken, astma huidig, familiale hooikoorts			4,00 (0,03;7,97)	0,048
CARDIOMETABOLE FUNCTIE					
Polsslag (#/minuut)	-	81,69 (80,10;83,28)	78,52 (77,40;79,65)	3,17 (1,18;5,16)	0,002
	geslacht, leeftijd, roken, BMI			2,68 (0,60;4,76)	0,012
	geslacht, leeftijd, roken, BMI, sporten, type kachel, groenten			2,40 (0,26;4,54)	0,028

Effectmerker		Gemiddelde (95% CI) HBM Hoboken	Gemiddelde (95% CI) Vlaamse referentiegroep	Gemiddeld verschil (95% CI)	p-waarde
NEUROLOGISCHE FUNCTIE					
STROOP: gemiddelde reactietijd (msec)	-	1243,05 (1187,66;1295,44)	1161,36 (1136,32;1186,40)	81,69 (28,80;134,58)	0,003
	geslacht, leeftijd			79,13 (23,28;134,98)	0,006
	geslacht, leeftijd, hoogste opleiding gezin, roken 3 dagen voor het onderzoek			70,84 (12,90;128,77)	0,017
Digit Symbol Test (msec)	-	101,44 (99,06;103,82)	95,67 (94,31;97,03)	5,77 (3,20;8,34)	<0,001
	geslacht, leeftijd			6,08 (3,37;8,78)	<0,001
	geslacht, leeftijd, hoogste opleiding gezin			4,97 (2,19;7,75)	<0,001
Pattern Comparison Test (msec)	-	3,74 (3,62;3,85)	3,48 (3,41;3,56)	0,25 (0,12;0,39)	<0,001
	geslacht, leeftijd			0,27 (0,13;0,41)	<0,001
	geslacht, leeftijd, hoogste opleiding gezin			0,22 (0,07;0,36)	0,003
WELBEVINDEN					
SDQ subschaal: hyperactiviteit/ andachtstekort range 0-10	-	5,37 (5,16;5,59)	4,63 (4,43;4,84)	0,74 (0,38;1,10)	<0,001
	geslacht, leeftijd			0,69 (0,31;1,07)	<0,001
	geslacht, leeftijd, hoogste opleiding gezin, alcohol drug			0,74 (0,35;1,14)	<0,001
SDQ subschaal: problemen met leeftijdsgenoten range 0-10	-	5,02 (4,84;5,20)	1,69 (1,55;1,84)	3,33 (3,07;3,59)	<0,001
	geslacht, leeftijd			3,30 (3,03;3,57)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, passief roken 3 dagen voor onderzoek, hoogste opleiding gezin, alcohol			3,30 (3,01;3,60)	<0,001
SDQ subschaal: gedragsproblemen range 0-10	-	2,53 (2,35;2,71)	1,82 (1,68;1,96)	0,71 (0,46;0,96)	<0,001
	geslacht, leeftijd			0,64 (0,38;0,90)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, hoogste opleiding gezin, alcohol, licht geboortegewicht			0,60 (0,33;0,87)	<0,001

Effectmerker		Gemiddelde (95% CI) HBM Hoboken	Gemiddelde (95% CI) Vlaamse referentiegroep	Gemiddeld verschil (95% CI)	p-waarde
Totale score SDQ range 0-40	-	16,16 (15,52;16,74)	11,19 (10,71;11,68)	4,94 (4,07;5,80)	<0,001
	geslacht, leeftijd			4,79 (3,90;5,68)	<0,001
	geslacht, leeftijd, roken, hoogste opleiding gezin			4,51 (3,62;5,41)	<0,001
Vitaliteit %	-	58,17 (55,78;60,56)	60,43 (58,81;62,05)	-2,26 (-5,15;0,63)	0,125
	geslacht, leeftijd			-2,33 (-5,28;0,62)	0,121
	geslacht, leeftijd, roken, roken tijdens zwangerschap, sporten			-3,75 (-6,73;-0,77)	0,014

*Voor de verhouding neutrofielen en lymfocyten (NLR) wordt het geometrisch gemiddelde met 95%CI weergegeven, en devoudverandering met 95%CI.

Tabel 45: Vergelijking van de binaire effectmerkers tussen HBM Hoboken en Vlaanderen

Biomarker	Correctiefactor	OR (95% CI)	p-waarde
IMMUUNGERELATEERDE AANDOENINGEN			
Luchtweginfecties laatste 12 maanden	-	2,74 (1,76;4,27)	<0,001
	geslacht, leeftijd	2,65 (1,65;4,28)	<0,001
	geslacht, leeftijd, schimmel	2,53 (1,56;4,10)	<0,001
Infecties (alle) laatste 12 maanden	-	2,06 (1,40;3,02)	<0,001
	geslacht, leeftijd	1,96 (1,31;2,93)	0,001
	geslacht, leeftijd, rondkomen, familiale hooikoorts, gebruik van javel, schimmel	1,82 (1,19;2,78)	0,006

OR: odds ratio; 95% CI: 95% confidentie-interval

Bespreking gebiedsverschillen effectmerkers

Voor verschillende immuungerelateerde eindpunten, zoals de aantallen immuuncellen, inflammatie in de longen en de kans op infecties, is er een significant verschil in gemiddelden tussen de referentiegroep Vlaanderen en HBM Hoboken. De bevindingen op niveau van de immuuncellen, longen en immuungerelateerde aandoeningen sluiten op elkaar aan. Op het niveau van de immuuncellen is er een significant lager aantal neutrofielen en hoger aantal lymfocyten. Er is bijgevolg een significant verschil in de balans tussen de verschillende immuunceltypes. Een evenwichtige immuunrespons is van groot belang in de afweer tegen infecties, een verstoring van de balans kan bijdragen aan een hogere kans op infecties. Bijkomend wordt er een significant hogere mate van inflammatie in de longen vastgesteld in HBM Hoboken, wat ook kan bijdragen aan de significant hogere kans op infecties.

Jongeren in HBM Hoboken vertonen een significant hogere polsslag vergeleken met de referentiepopulatie in Vlaanderen. Dit verschil wordt echter niet ondersteund door de andere cardiovasculaire indicatoren, waardoor deze bevinding mogelijk van beperkte klinische relevantie is.

Er werden eveneens verschillen aangetoond voor neurologische functie, waarbij jongeren in HBM Hoboken significant hogere reactietijden vertoonden (dus trager reageerden) op verschillende testen vergeleken met de referentiepopulatie Vlaanderen. Zowel de Stroop test, Digit Symbol test en Pattern Comparison test zijn ontworpen om subtiele veranderingen in neurologische functie op te pikken en worden in epidemiologische studies gebruikt om associaties tussen milieublootstellingen en neurologische functie te onderzoeken (66,67). Omdat de socio-economische status een belangrijke rol speelt in neurologische ontwikkeling (68), werd er voor de hoogste opleiding van het gezin gecorrigeerd in de statistische analyse.

Onze bevindingen tonen aan dat jongeren in HBM Hoboken een hogere score vertonen op verschillende aspecten van de SDQ. Dit is een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst die gebruikt wordt in epidemiologische studies die de associatie tussen chemische blootstelling (bijv. metalen, PCBs, POPs) en gedragsproblemen bestuderen (69). In de statistische modellen werd er gecorrigeerd voor de hoogste opleiding van het gezin, omdat de literatuur een duidelijke link beschrijft tussen socio-economische status en gedragsproblemen bij kinderen (70). De vitaliteitscore is significant lager bij jongeren uit HBM Hoboken vergeleken met de referentiepopulatie Vlaanderen.

Deze score, een indicator voor de positieve geestelijke gezondheid, wordt bepaald aan de hand van de GHQ, een gestandaardiseerde en gevalideerde vragenlijst geschikt voor jongeren. Een aandachtspunt hier is dat de vragenlijsten in de referentiepopulatie Vlaanderen afgenomen zijn voor de COVID-19 pandemie, vergeleken met de recente afname bij jongeren in HBM Hoboken. Verschillende studies hebben aangetoond dat de pandemie een grote invloed had op het welbevinden bij kinderen en jongeren en dat deze fluctueerde naargelang de fase van de pandemie (71,72). Maar omdat zowel de SDQ als GHQ polsen naar het welbevinden van de jongeren van de afgelopen 6 maanden, gaat de impact eerder beperkt zijn.

Hoofdboodschap

Wonen in het studiegebied HBM Hoboken heeft, in vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen, een invloed op de balans van het immuunsysteem (meer verstoord), op het voorkomen van (luchtweg)infecties en luchtweginflammatie (meer in vergelijking met Vlaanderen), op het neurologisch functioneren (minder goed in vergelijking met Vlaanderen door minder selectieve aandacht en een tragere visuele informatieverwerking), op het welbevinden (lagere vitaliteit) en op het gedrag (meer gedragsproblemen in vergelijking met Vlaanderen).

5.2.3 Vergelijking met klinische referentiewaarden

Voor een aantal effectmerkers zijn er richtwaarden (referentiewaarden) beschikbaar, afkomstig van het analyserend klinisch laboratorium of gebaseerd op internationale gestandaardiseerde klinische richtwaarden. Deze klinische richtwaarden (bv. voor bloedvetten, bloeddruk) geven een indicatie van een mogelijk gezondheidsrisico.

Laboratorium richtwaarden beschrijven wat typische waarden zijn voor een bepaalde groep mensen, afhankelijk van leeftijd, geslacht en andere kenmerken. In deze studie, weerspiegelen de laboratorium richtwaarden de meetwaarden bij gezonde jongeren in de algemene Vlaamse bevolking. Hierbij dient vermeld te worden dat de richtwaarden kunnen verschillen volgens klinisch laboratorium, afhankelijk van de gebruikte meetmethode. Bovendien is het belangrijk om te weten dat gezonde mensen soms resultaten buiten de richtwaarden hebben, en mensen met gezondheidsproblemen resultaten binnen het normale bereik kunnen hebben. Indien meetwaarden buiten het normale bereik van de richtwaarden liggen is dit een mogelijk aandachtspunt. De relevantie ervan voor de gezondheid wordt door artsen ingeschat op basis van de grootte van de afwijking, het samengaan met andere afwijkende waarden en gezondheidsklachten.

Het percentage deelnemers met waarden boven een bepaalde richtwaarde of buiten de richtwaardenrange, die gelden voor jongeren uit de algemene bevolking, werd berekend voor zowel de deelnemers uit HBM Hoboken als voor de Vlaamse referentiegroep. In deze sectie worden de percentages gepresenteerd en vergeleken tussen de twee gebieden (Tabel 46).

Er kan geconcludeerd worden dat voor de meerderheid van de effectmerkers een gelijkaardig (niet statistisch verschillend) percentage deelnemers uit zowel HBM Hoboken als de Vlaamse referentiegroep een waarde heeft onder of boven de klinische richtwaarden. Enkel voor eNO in

ademlucht ($p=0,036$) werd er een significant verschil gedetecteerd in het aantal deelnemers met een waarde boven de klinische richtwaarden. Zo heeft 11,11% van de deelnemers van HBM Hoboken een waarde boven de klinische richtwaarde voor eNO terwijl in de Vlaamse referentiegroep slechts 6,13%.

Hoofdboodschap

In vergelijking met Vlaanderen hebben meer jongeren in HBM Hoboken een eNO-waarde (luchtweginflammatie) boven de klinische richtwaarde. Voor de andere effectmerkers is er geen significant verschil met Vlaanderen.

Tabel 46: Percentage deelnemers boven en onder de richtwaarden voor de effectmarkers

Biomarker	Eenheid	Klinische richtwaarden	Percentage (%) deelnemers buiten klinische richtwaarden			p-waarde
				HBM Hoboken	Vlaamse referentiegroep	
IMMUUNRESPONS EN IMMUUNGERELATEERDE AANDOENINGEN						
Leukocyten	/μl	12-15 jaar: 4000 - 13000 16 jaar: 3700 - 11000	Onder richtwaarden	1,50%	1,43%	0,402
			Boven richtwaarden	2,00%	0,72%	
Neutrofielen	%	12-14 jaar: 34 - 74 15-16 jaar: 40 - 75	Onder richtwaarden	6,50%	4,56%	0,475
			Boven richtwaarden	1,00%	1,92%	
Lymfocyten	%	12-14 jaar: 18 - 55 15-16 jaar: 18 - 50	Onder richtwaarden	1,50%	2,40%	0,389
			Boven richtwaarden	2,50%	1,20%	
Monocyten	%	<12	Boven richtwaarden	4,50%	7,43%	0,221
Basofielen	%	<2	Boven richtwaarden	0,00%	0,24%	1,000
Eosinofielen	%	<5	Boven richtwaarden	20,00%	15,59%	0,172
LUCHTWEGINFLAMMATIE EN LUCHTWEGFUNCTIE						
Uitgeademd NO (eNO)	Ppb	< 12 jaar: <35 > 12 jaar: <50	Boven richtwaarden	11,11%	6,13%	0,036
NIERFUNCTIE						
Alfa1-microglobuline in urine	mg/l	HBM Hoboken: <12 Vlaamse referentiegroep ^a : <12	Boven richtwaarden	2,04%	0,97%	0,438
Cystatine-C in serum	mg/l	HBM Hoboken: 0,56 - 0,99 Vlaamse referentiegroep ^a : 0,62-1,11	Onder richtwaarden	3,00%	1,94%	0,183
			Boven richtwaarden	3,50%	0,97%	
CARDIOMETABOLE FUNCTIE						
Systolische bloeddruk	mm Hg	<140	Boven richtwaarden	0,50%	0,23%	0,536
Diastolische bloeddruk	mm Hg	<90	Boven richtwaarden	0,00%	0,23%	1,000

^aVoor de nierfunctieparameters werd door de afwezigheid van beschikbare data in FLEHS-4 gebruik gemaakt van data van het 3de Steunpunt Milieu en Gezondheid (FLEHS-3).

5.3 ASSOCIATIES TUSSEN METALEN EN EFFECT

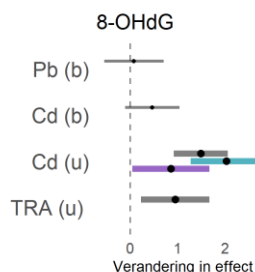
Waar beschikbaar werden data van de studie populatie HBM Hoboken samengevoegd met data van FLEHS-4 en HBM 3M om de associaties tussen blootstelling aan metalen en effect te analyseren (Tabel 4). Daarnaast werden de associaties in HBM Hoboken specifiek bestudeerd. De figuren opgenomen in de hoofdtekst van dit rapport bevatten de gepoolde resultaten voor lood (Pb), cadmium (Cd), en toxisch relevant arseen (TRA). De figuren van HBM Hoboken specifiek voor alle metalen kunnen teruggevonden worden in Bijlage 8.

In de figuren wordt de effect estimate weergegeven met een gevulde zwarte cirkel en het 95% betrouwbaarheidsinterval op de effect estimate met een volle lijn. De associatie in de volledige studiegroep wordt weergegeven in het grijs. Wanneer er indicatie is voor effect modificatie met geslacht (p-waarde interactieterm $\leq 0,2$), wordt ook de geslacht specifieke associatie weergegeven (in paars voor jongens, in blauw voor meisjes). Bepaalde parameters werden enkel gemeten in 1 van de geslachten. In dat geval wordt enkel de associatie binnen dat geslacht gegeven. Significante associaties worden weergegeven door een dikkere lijn. De geschatte effectgrootte wordt weergegeven voor een P75/P25 voudverandering in interne blootstelling. Voor binaire en ordinale effecten wordt de OR (odds ratio) weergegeven; voor continue effect parameters die niet getransformeerd werden de verandering in effect; en voor continue effect parameters die LN-getransformeerd werden de voudverandering in effect. Het overzicht van de exclusieparameters, de covariaten, en de beschouwde parameters in sensitiviteitsanalyses wordt gegeven in Bijlage 2.

5.3.1 Oxidatieve stress

Gepoolde analyses

- Er is geen significant verband tussen Pb-gehalten in bloed (Pb(b)) en 8-hydroxydeoxyguanosine (8-OHdG) concentraties in urine.
- Er is geen significant verband tussen Cd in bloed (Cd(b)) en 8-OHdG.
- Hogere gehalten urinair Cd (Cd(u)) zijn significant geassocieerd met hogere 8-OHdG-concentraties, met een indicatie voor een sterker verband bij meisjes.
- Hogere gehalten toxisch relevant arseen in urine (TRA(u)) zijn significant geassocieerd met hogere 8-OHdG-concentraties.



Figuur 17: Verandering en 95% confidentie-interval in gehalten 8-OHdG voor een P75/P25 voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Hogere TRA-gehalten zijn significant geassocieerd met hogere 8-OHdG-concentraties.

De sensitiviteitsanalyses tonen dat de resultaten robuust zijn.

De gepoolde analyses en de analyses in FLEHS-4 (73) tonen een significant verband tussen hogere concentraties Cd (u) en TRA en hogere gehalten 8-OHdG als biomerker van oxidatieve stress. Wanneer enkel deelnemers van HBM Hoboken meegenomen worden in de analyse, gaan enkel hogere TRA-concentraties samen met meer oxidatieve stress. De bevindingen sluiten aan bij de internationale literatuur. As en Cd worden in zowel experimentele als in epidemiologische studies gelinkt aan het genereren van cellulaire oxidatieve stress (36,74–77). Oxidatieve stress wordt veroorzaakt door een overmaat aan reactieve zuurstofspecies (ROS) in de cel. ROS kunnen cellulaire structuren beschadigen, waaronder ook het DNA. Oxidatieve schade kan door intracellulaire mechanismen hersteld worden. De concentratie 8-OHdG in urine weerspiegelt de graad van oxidatieve DNA-schade en van daaropvolgend DNA-herstel, en is dus een vroege merker voor cellulaire oxidatieve stress. Langdurige oxidatieve stress kan bijdragen aan cellulaire veroudering en celschade, een verstoring van de immuunrespons en de ontwikkeling van chronische aandoeningen van de nieren, longen, het maagdarmsstelsel en het cardiovasculair stelsel (78).

Hoofdboodschap

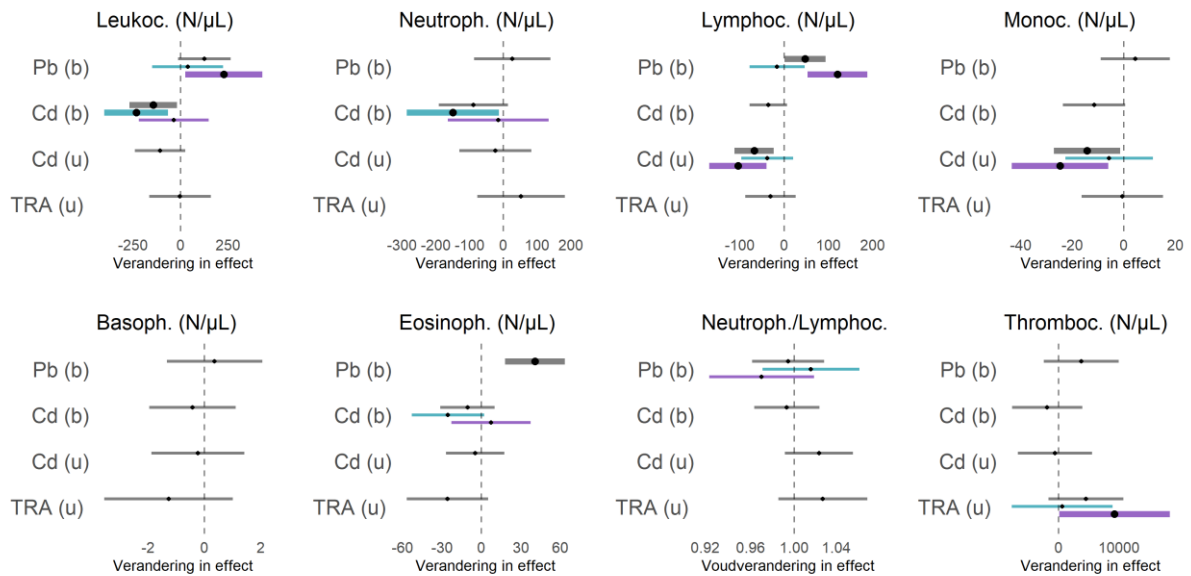
De resultaten in deze studie zijn een indicatie voor **verhoogde oxidatieve stress** bij jongeren in relatie tot **blootstelling aan cadmium en arseen**, ze zijn geen indicatie voor de aanwezigheid van een klinische ziekte. De bevindingen in Vlaamse HBM-studies zijn consistent en sluiten aan bij de internationale literatuur.

5.3.2 Immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen

Associaties tussen blootstellingsmerkers en immuuncellen

Gepoolde analyses

- Hogere concentraties Pb (b) zijn significant geassocieerd met een hoger aantal eosinofielen, en een hoger aantal lymfocyten (voornamelijk gedreven door een sterker verband bij jongens). Enkel bij jongens is er ook een significant verband met een hoger totaal aantal leukocyten.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een lager totaal aantal leukocyten, met een indicatie voor een sterker verband bij meisjes. Enkel bij meisjes zijn hogere Cd (b) gehalten ook geassocieerd met minder neutrofielen.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met minder monocyten en lymfocyten, met een indicatie dat beide verbanden sterker zijn bij jongens.
- Er is geen significant verband tussen TRA en het aantal leukocyten. Hogere gehalten TRA zijn enkel bij jongens significant geassocieerd met meer trombocyten (bloedplaatjes).



Figuur 18: (Voud)verandering en 95% confidentie-interval in het aantal immuuncellen in bloed voor een P75/P25 vouderandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Hogere gehalten Pb (b) is significant geassocieerd met meer neutrofielen, en enkel bij meisjes wordt een hogere neutrofielen en lymfocyten ratio (NLR) geobserveerd.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met minder monocytten, en bij meisjes ook met een lager totaal aantal leukocyten.
- Er is geen significant verband tussen TRA en het aantal leukocyten. Hogere gehalten TRA zijn significant geassocieerd met hogere aantallen trombocyten (bloedplaatjes) bij jongens.

Bijkomende sensitiviteitsanalyses tonen dat de resultaten in de hoofdanalyse robuust zijn.

Een toename in Pb (b) gaat in de gepoolde analyses samen met een significante toename in het aantal immuuncellen, waaronder eosinofielen en lymfocyten. Een toename in Cd (b,u) is daarentegen significant geassocieerd met een lager aantal immuuncellen, waargenomen als een lager totaal aantal leukocyten, neutrofielen en monocytten. Er zijn significante verschillen in de verbanden volgens geslacht. De bevindingen in de onderzoeksgroep HBM Hoboken liggen in lijn met deze resultaten. Bij analyses in FLEHS-4 werd eveneens een significante toename van immuuncellen (eosinofielen) vastgesteld bij hogere gehalten aan Pb in bloed en een significante afname van het aantal immuuncellen (lymfocyten) bij een toename van de urinaire Cd concentratie.

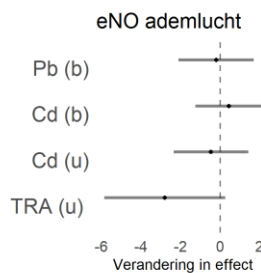
Significante associaties tussen deze metalen en het aantal immuuncellen werden in verschillende epidemiologische studies gerapporteerd, met resultaten die aansluiten bij de bevindingen in deze studie (79–81). Ook in internationaal onderzoek werd een toename in het aantal eosinofielen en leukocyten vastgesteld in relatie tot Pb, wat kan wijzen op inflammatie en activatie van de immuunrespons (82,83). Voor Cd suggereert de literatuur een onderdrukking van de immuunrespons en een afname van het aantal immuuncellen in relatie tot hogere Cd gehalten (81,84). Epidemiologisch onderzoek in de algemene bevolking in het kader van de *National Health and Nutrition Examination Survey* (NHANES, 2003-2010, n = 6344) stelde ook een negatief verband vast tussen urinaire Cd en het

totaal aantal leukocyten (84). Zowel deze studie als internationaal epidemiologisch onderzoek wijzen op verschillen in verbanden tussen metalen en immuunrespons volgens geslacht. Het immuunsysteem werkt verschillend bij jongens en meisjes (85), wat kan leiden tot verschillen in hoe het lichaam reageert op blootstelling aan immunotoxische metalen. Pb, Cd en As zijn bovendien ook gekende hormoonverstoorders (86). Die hormonale veranderingen kunnen de immuunrespons van jongens en meisjes verschillend beïnvloeden. Het aantal leukocyten en leukocyten subtypes, cellen die een belangrijke rol spelen in het immuunsysteem, zijn een vroege indicator van de immuunrespons.

Associaties tussen blootstellingsmerkers en luchtweginflammatie

Gepoolde analyses

Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Cd, Pb, TRA en uitgedemd NO (eNO).



Figuur 19: Verandering en 95% confidentie-interval in uitgedemd NO (eNO) in bloed voor een P75/P25 vouderandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA) en koolstofdeeltjes in bloed

HBM Hoboken

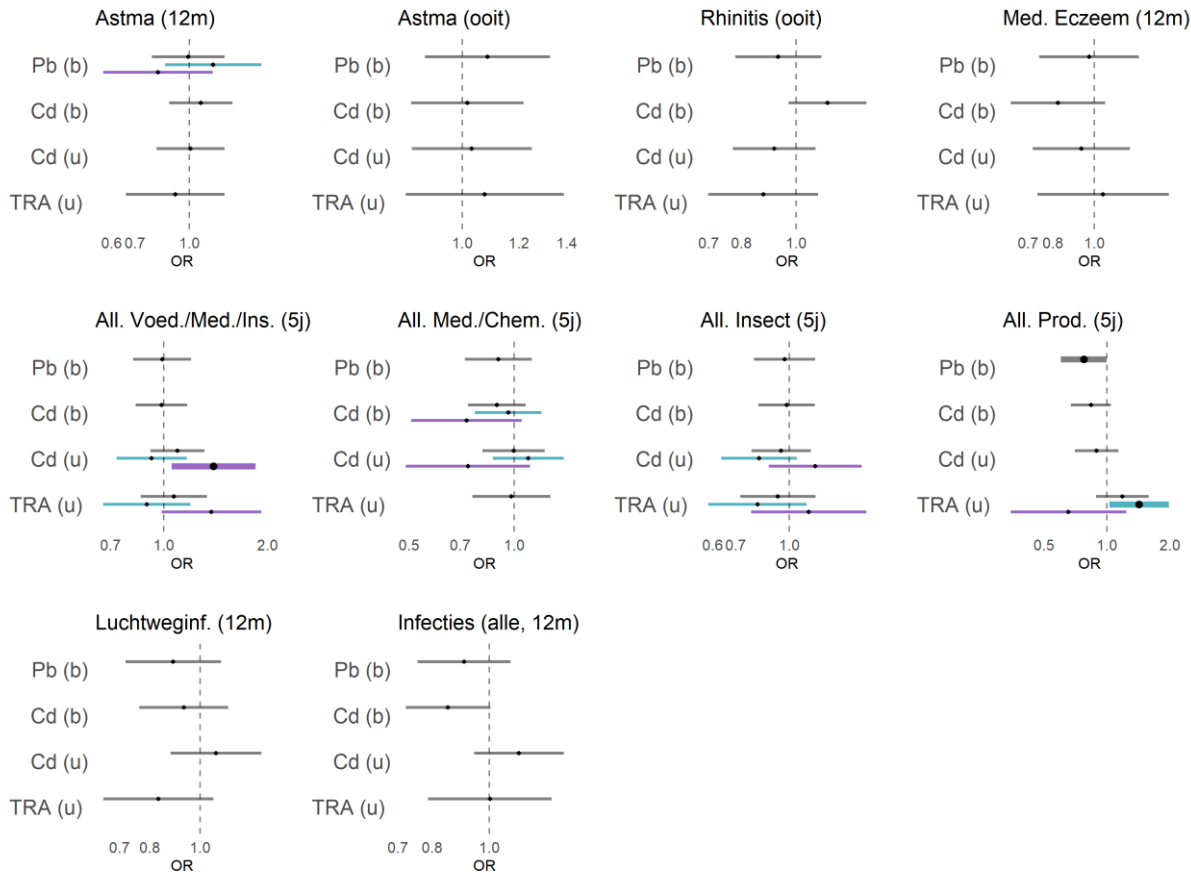
- Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Cd, Pb, TRA en eNO.

Dit resultaat is robuust bij de sensitiviteitsanalyse.

Associaties tussen blootstellingsmerkers en de kans op immuungerelateerde aandoeningen (astma, rhinitis (bv. hooikoorts), eczeem, allergie en infecties)

Gepoolde analyses

- Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Pb, Cd, As en indicatoren voor astma, rhinitis (bv. hooikoorts), eczeem of het doormaken van infecties.
- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een lagere kans op allergie voor verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn bij jongens significant geassocieerd met een hogere kans op allergie voor voeding, medicatie en insecten.
- Hogere gehalten TRA (u) gaan enkel bij meisjes samen met een hogere kans op allergie voor verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten.



Figuur 20: Odds ratio en 95% confidence-interval in immuungerelateerde aandoeningen (astma, rhinitis, eczeem, allergie en infecties) voor een P75/P25 vouderandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Pb, Cd, As en indicatoren voor astma, rhinitis (bv. hooikoorts), eczeem of het doormaken van infecties in het afgelopen jaar.
- Hogere gehalten Cd (b) gaan samen met een lagere kans op allergie voor verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten.
- Hogere gehalten TRA (u) gaan samen met een lagere kans op allergie algemeen, en allergie voor insectenbeten met een indicatie voor een sterkere associatie bij jongens.

Bijkomende sensitiviteitsanalyses tonen dat de resultaten robuust zijn.

Cd, Pb en As worden in de internationale literatuur als immuunverstoring beschouwd. Blootstelling aan deze metalen kan mogelijk het immuunsysteem zodanig veranderen dat ook het risico verandert dat jongeren allergie en/of astma ontwikkelen (87). De resultaten in de gepoolde analyses tonen dat hogere Pb gehalten bij jongeren samengaan met een lagere kans op allergie voor verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten. Dit verband wordt in de beperktere analyse van HBM Hoboken niet waargenomen. De resultaten voor immuungerelateerde aandoeningen zoals allergie en astma dienen steeds met de nodige voorzichtigheid geïnterpreteerd te worden. De literatuur is niet éénvoudig. Zowel allergie als astma zijn complexe aandoeningen, waarbij interacties tussen genetische factoren en blootstelling aan levensstijl en/of omgeving een rol spelen. Dit maakt epidemiologisch onderzoek naar deze aandoeningen moeilijk (88). Bovendien zijn veel studies naar de impact van

metalen op astma en allergie, net als deze studie, cross-sectioneel van opzet. Dit betekent dat gegevens van blootstelling en effect op hetzelfde tijdstip verzameld worden. Astma en allergie kennen echter een ontstaan en verloop doorheen de tijd en er is dus mogelijk een verschil tussen de timing van blootstelling en het ontstaan van de ziekte. Niettegenstaande sluiten de bevindingen uit internationaal cross-sectioneel en ook longitudinaal onderzoek grotendeels aan bij de resultaten in dit onderzoek. Verschillende studies bij volwassenen en experimentele modellen suggereren dat blootstelling aan Pb veranderingen in de immunofunctie kan induceren die kunnen bijdragen aan atopische ziekten (89,90). In de longitudinale Zweedse geboortecohort studie NICE (*Nutritional Impact on the Immunological Maturation during Childhood in relation to the Environment*, n = 655) bleek foetale blootstelling aan Pb echter ook samen te hangen met een verminderde kans op atopisch eczeem, en hogere blootstelling van zuigelingen aan Pb met een verminderde kans op zowel atopisch eczeem als voedselallergie (87). In de gepoolde analyses zijn hogere gehalten urinair Cd significant geassocieerd met een hogere kans op allergie voor voeding, medicatie en insecten. Dit verband wordt voornamelijk gedreven door de significante resultaten bij jongens. Zowel cross-sectionele als longitudinale studies bij kinderen en jongeren wijzen op een verband tussen hogere blootstelling aan Cd en de kans op astma, allergie bij kinderen en jongeren, dit is in lijn met de resultaten van dit onderzoek (87,91,92). Ook bij volwassenen waren hogere gehalten Cd in bloed geassocieerd met een hogere kans op zelfgerapporteerde astma (88). Bij meisjes gaan hogere gehalten TRA in de gepoolde analyses samen met meer kans op allergie voor verzorgings-, huishoud- of onderhoudsproducten. De literatuur rond astma, allergie en TRA is niet éénduidig (88,93). Verschillende studies tonen echter, in lijn met de bevindingen in deze studie, een toename van allergie en auto-immuunziekten bij hogere TRA-blootstelling.

Het immuunsysteem werkt verschillend bij jongens en meisjes, wat kan leiden tot verschillen in hoe het lichaam reageert op blootstelling aan immunotoxische metalen (85). Dit kan ook bijdragen aan de verschillende bevindingen in het voorkomen en de ernst van astma en allergie tussen jongens en meisjes. Pb, Cd en As zijn bovendien gekende hormoonverstoorders (86). Hormonale veranderingen kunnen het immuunsysteem van jongens en meisjes verschillend beïnvloeden, wat ook de ontwikkeling van immuungerelateerde aandoeningen kan beïnvloeden.

Hoofdboodschap

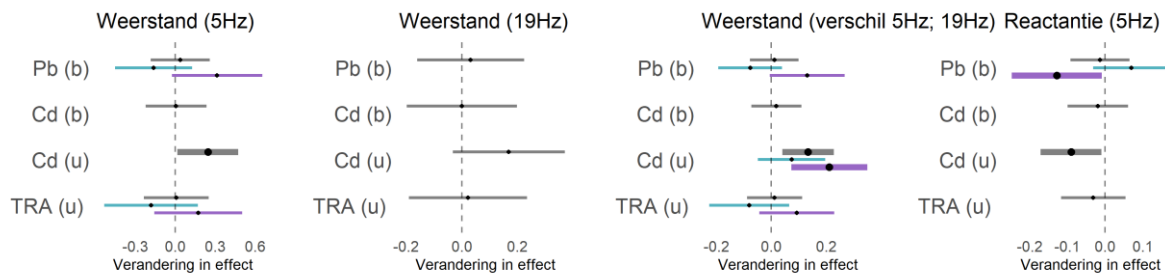
Deze studie toont een **verstoring van de immuunrespons** bij jongeren in relatie tot blootstelling aan **lood (immuunactivatie)** en **cadmium (immuunonderdrukking)**, met verschillen in verbanden volgens geslacht. Deze bevindingen zijn consistent doorheen Vlaamse HBM-studies, en sluiten aan bij de internationale literatuur. Voor een beter inzicht in de klinische relevantie van deze verbanden, is longitudinaal onderzoek aangewezen.

5.3.3 Luchtwegfunctie

HBM Hoboken

- Er is bij jongens een significant verband tussen hogere Pb (b) gehalten en een verminderde soepelheid van de luchtwegen, gemeten bij 5Hz.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een hogere luchtwegweerstand en een verminderde soepelheid van de luchtwegen, gemeten bij 5Hz. Ook het verschil in weerstand gemeten bij 5Hz en 19Hz is significant hoger bij hogere gehalten Cd in urine, met een indicatie voor een sterker verband bij jongens.
- Er is geen significant verband tussen TRA in urine en de luchtwegfunctie.

Na exclusie van rokers in een sensitiviteitsanalyse blijft het verband bij jongens tussen hogere Pb (b) gehalten en een verminderde soepelheid van de luchtwegen behouden. Voor Cd in urine blijft enkel het verband met het verschil in weerstand gemeten bij 5Hz en 19Hz significant. Roken is een belangrijke bron van blootstelling aan Cd.



Figuur 21: Verandering en 95% confidentie-interval in weerstand en soepelheid van de luchtwegen voor een P75/P25 vouwverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

Bij deelnemers van HBM Hoboken gaan hogere concentraties Cd (u) en Pb (b) samen met indicaties voor een verminderde luchtwegfunctie. Uit een groot aantal experimentele en epidemiologische studies blijkt dat de luchtwegen een belangrijk doelwit zijn voor Cd en Pb toxiciteit. Epidemiologische onderzoeksresultaten geven aan dat er een verband is tussen zowel beroepsmatige als omgevingsblootstellingsniveaus aan Cd en een verminderde luchtwegfunctie (94,95). Onderzoek bij volwassenen in het kader van NHANES (n = 13888, 2007-2012) toonde dat blootstelling aan Cd in de algemene bevolking schadelijke (subklinische) effecten kan hebben op de longfunctie bij niet-rokers. Daarnaast werd vastgesteld dat hogere Cd blootstelling samengaan met luchtwegschade bij patiënten met chronisch obstructief longlijden (96,97). In proefdierstudies leidt blootstelling aan Cd via de luchtwegen tot schade aan de alveolaire structuur, oxidatieve stress, celapoptose en ontsteking in muizenlongen (98–100). Ook Pb wordt in de literatuur zowel bij beroepsblootstelling als bij blootstelling van kinderen en jongeren uit de algemene bevolking (NHANES 2011-2012, n = 2206, 6-17 jaar) geassocieerd met nadelige effecten op het ademhalingsstelsel, zoals chronische obstructieve longziekte (COPD) (101,102).

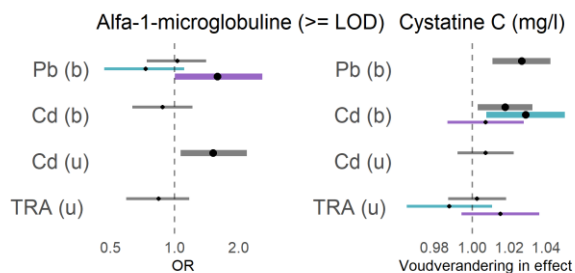
Hoofdboodschap

De resultaten in deze studie tonen een vroege indicatie voor een **verminderde luchtwegfunctie** bij jongeren in relatie tot stijgende blootstelling aan **cadmium en lood**. Verder onderzoek naar de klinische relevantie van deze bevindingen is aangewezen.

5.3.4 Nierfunctie

Gepoolde analyses

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine en met detecteerbare gehalten alfa1-microglobuline in urine in jongens.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine in meisjes.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met detecteerbare gehalten alfa1-microglobuline in urine.
- Er is geen significante associatie tussen TRA (u) gehalten en indicatoren van nierfunctie.



Figuur 22: OR en 95% confidentie-interval in alfa1-microglobuline en voudverandering en 95% confidentie-interval in cystatine C voor een P75/P25 voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Er is geen significante associatie tussen Pb (b) gehalten en indicatoren van nierfunctie.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine in meisjes.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met detecteerbare gehalten alfa1-microglobuline in urine in jongens.
- Er is geen significante associatie tussen TRA (u) gehalten en indicatoren van nierfunctie.

Na de exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse voor de gepoolde analyse, zijn hogere gehalten Cd in bloed significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine, maar is er geen verschil meer tussen jongens en meisjes. Na de exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse voor HBM Hoboken, was er geen significant verband meer tussen Cd in urine en indicatoren van nierfunctie.

We zien consistente resultaten voor Cd (in bloed en urine) en nierfunctie, evenals de afwezigheid van associaties met urinair TRA in de gepoolde analyse en HBM Hoboken. Een verschil tussen beide analyses betreft de invloed van Pb in bloed op de nierfunctie, waarbij we wel een associatie vinden in de gepoolde analyse, maar niet in HBM Hoboken.

Verscheidende studies hebben reeds aangetoond dat metalen een negatieve invloed hebben op de nierfunctie. Pb en Cd spelen hierbij een grote rol. Hogere gehalten Pb (bloed) en Cd (bloed en urine) werden geassocieerd met glomerulaire en tubulaire nierschade en chronische nierziekte (103). In onze analyse zijn hogere gehalten Pb in bloed significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine, een merker voor glomerulaire nierschade, en met detecteerbare gehalten alfa1-microglobuline in urine, een merker voor tubulaire nierschade, in jongens. Een gelijkaardig onderzoek werd uitgevoerd in 1999 bij adolescenten in de regio's Hoboken en Wilrijk, waarbij serum cystatine C gehalten gecorreleerd waren met Pb gehalten in bloed (104). Ook in Amerikaanse adolescenten werd een link gerapporteerd tussen Pb gehalten in bloed en glomerulaire nierschade (105). In een 16-jarige opvolgstudie bij volwassenen in Zweden werden hogere Pb gehalten in bloed eveneens geassocieerd met glomerulaire nierschade (106). Blootstelling aan Cd veroorzaakt tubulaire nierschade, wat kan leiden tot verhoogde gehalten alfa1-microglobuline in urine (107), wat overeenkomt met onze bevindingen. Ook in FLEHS-2 (2007–2011) werd er een significant positieve associatie gevonden tussen gehalten Cd in urine en alfa1-microglobuline in urine, terwijl er in FLEHS-3 (2011–2015) geen significante verbanden gelegd werden tussen Pb en Cd blootstelling en serum cystatine C en urinair alfa1-microglobuline.

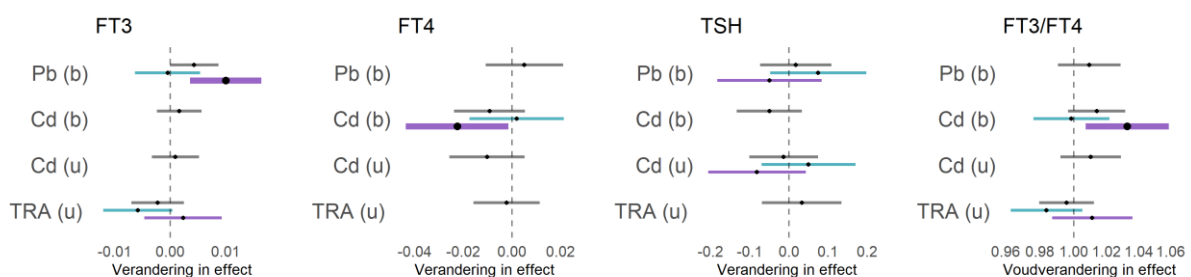
Hoofdboodschap

Hogere gehalten lood in bloed zijn geassocieerd met een verstoring van vroegtijdige nierfunctieparameters bij jongens in de gepoolde analyse, maar dit is niet consistent in HBM Hoboken. **Hogere gehalten van cadmium** in bloed en urine zijn geassocieerd met verstoring van vroegtijdige nierfunctieparameters. Er is geen significante associatie tussen arseen gehalten in urine en indicatoren van nierfunctie.

5.3.5 Schildklierfunctie

Gepoolde analyses

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met hogere ft3 concentraties bij jongens.
- Meer Cd (b) gaat bij jongens samen met lagere ft4 concentraties en een hogere ft3/ft4 ratio.



Figuur 23: Verandering en 95% confidence-interval in schildklierhormonen (ft3, ft4 en TSH) voor een P75/P25voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Cd, Pb, TRA en TSH.
- Hogere concentraties Pb (b) en Cd (b) zijn significant geassocieerd met een hogere fT3/fT4 ratio bij jongens.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met lagere concentraties fT4, met indicatie voor een sterker verband bij meisjes.

De sensitiviteitsanalyses tonen aan dat de significante associaties vastgesteld tussen metalen en schildklierhormonen robuust zijn.

Een verhoogde fT3/fT4 ratio in relatie tot Pb bij jongeren uit HBM Hoboken kan wijzen op een toename in omzetting van T4 naar het biologisch meer actieve T3. Zowel verstoring van de synthese en de omzetting van schildklierhormonen kan leiden tot klinische of subklinische schildklierandoeningen (108,109). De bevindingen voor associaties tussen Pb en schildklierhormonen in de literatuur zijn niet consistent, zowel verbanden met hogere gehalten als lagere gehalten schildklierhormonen worden in epidemiologische studies gerapporteerd (108–110). Van Cd heeft experimenteel en epidemiologisch onderzoek aangetoond dat het de schildklierwerking kan verstoren (111). Ook verschillen in associaties tussen Cd en schildklierhormonen volgens geslacht worden in de literatuur gerapporteerd (112). De geobserveerde epidemiologische bevindingen zijn echter vaak tegenstrijdig, waarschijnlijk door de verschillen in duur en niveau van blootstelling aan Cd. De resultaten zouden ook beïnvloed kunnen worden door het feit dat de onderzochte studiegroepen een mengeling zijn van mensen met een normale schildklierfunctie en mensen met mogelijk niet-gediagnosticeerde of subklinische schildklierandoeningen. Studies bij proefdieren toonden effecten aan van Cd op het schildkliergewicht en de concentraties schildklierhormonen. Afhankelijk van het Cd-niveau en de blootstellingsduur werden verschillende richtingen van veranderingen in de klier- en hormoonspiegels gerapporteerd, evenals het uitblijven van veranderingen. De vroege veranderingen in schildklierhormonen die in deze studie geobserveerd worden, zijn geen indicatie voor een klinische schildklierandoening.

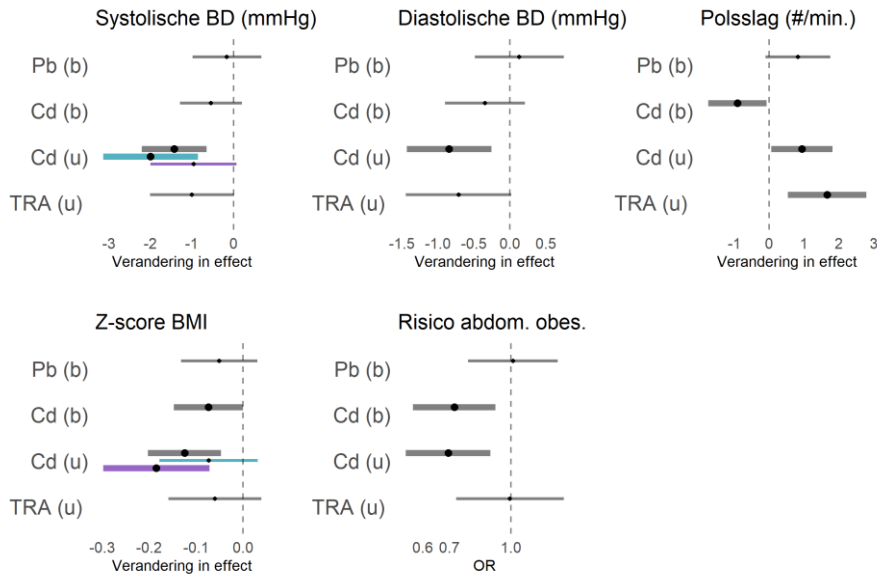
Hoofdboodschap

Deze studie toont een **verstoring van de balans tussen schildklierhormonen** in relatie tot **stijgende blootstelling aan lood en cadmium**, zoals ook in de internationale literatuur wordt beschreven. De vroege veranderingen in schildklierhormonen die in deze studie geobserveerd worden, zijn geen indicatie voor een klinische schildklierandoening.

5.3.6 Cardiometabole gezondheid

Gepoolde analyses

- Er is geen significant verband tussen blootstelling aan Pb (b) en cardiometabole parameters.
- Hogere gehalten Cd (b, u) zijn significant geassocieerd met een lagere kans op abdominale obesitas en een lagere BMI-score, dit verband is sterker bij jongens.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een lagere polsslag.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een hogere polsslag en een lagere diastolische bloeddruk, en met een lagere systolische bloeddruk in meisjes.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met een hogere polsslag.



Figuur 24: Verandering en 95% confidence-interval in de cardiometabole parameters voor een P75/P25 vouderverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA). Uitgezonderd voor risico op abdominale obesitas wordt de odds ratio en 95% confidence-interval weergegeven.

HBM Hoboken

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een hogere polsslag bij meisjes.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een lagere systolische bloeddruk.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een lagere BMI-score (met indicatie voor een sterker verband bij jongens), met een hogere polsslag en met een lagere systolische bloeddruk bij meisjes.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met een lagere diastolische bloeddruk en een lagere polsslag bij meisjes.

Na het extra corrigeren voor BMI-klasse in de sensitiviteitsanalyse voor de gepoolde analyse, is er een significant verband tussen Cd gehalten in urine en systolische bloeddruk, maar is er geen verschil meer tussen jongens en meisjes. Verder is er geen verband meer tussen Cd gehalten in urine en polsslag. Na exclusie van rokers is er eveneens geen verband meer tussen Cd gehalten in urine en polsslag.

Na de exclusie van rokers in sensitiviteitsanalyse voor HBM Hoboken, is er geen significant verband meer tussen Cd in bloed en indicatoren voor cardiovasculaire functie. Na de exclusie van rokers en na het extra corrigeren voor BMI klasse in sensitiviteitsanalyse voor HBM Hoboken, is er geen significant verband meer tussen Cd in urine en polsslag.

De bevindingen voor Cd in relatie tot metabole merkers zijn in lijn met eerder onderzoek bij Vlaamse jongeren en met de internationale literatuur (113,114). In FLEHS-1 (2001–2006) was de urineconcentratie van Cd bij jongens en meisjes eveneens geassocieerd met een lagere BMI-score. Een omgekeerd verband tussen Cd-blootstelling en BMI en heupomtrek werd tevens ook vastgesteld bij kinderen en jongeren uit de algemene bevolking in Spanje en de Verenigde Staten en bij hoog blootgestelde jongeren uit Bangladesh (115–117). Het is nog niet helemaal duidelijk wat de onderliggende biologische mechanismen zijn voor het omgekeerd verband tussen Cd blootstelling en metabole parameters. Mogelijk spelen verschillende mechanismen een rol, zoals de negatieve impact

van Cd op de darmflora en het maagdarmkanaal, en de xeno-oestrogene activiteit van Cd met de bijhorende stimulatie van lipolyse (114,118). Bij kinderen en jongeren is een verstoring van groei en metabole processen een belangrijk aandachtspunt, omdat een beperking in deze processen tijdens de ontwikkelingsfase het risico op diabetes mellitus type 2, hart- en vaatziekten, obesitas en bepaalde vormen van kanker verhoogt (115,119,120). Bijkomend epidemiologisch onderzoek, bij voorkeur prospectief onderzoek is aangewezen om een beter inzicht te krijgen in de impact van Cd blootstelling op metabole parameters tijdens de adolescentie en later in het leven.

We zien consistente resultaten voor Cd in urine en cardiovasculaire functie in de gepoolde analyse en HBM Hoboken. Een verschil tussen beide analyses betreft de invloed van Pb in bloed op de cardiovasculaire functie, waarbij er enkel een significant verband gevonden wordt tussen hogere Pb gehalten in bloed en een hogere polsslag in meisjes. Verder zien we in de gepoolde analyse dat hogere TRA gehalten in urine geassocieerd worden met een hogere polsslag, terwijl in HBM Hoboken dit geassocieerd wordt met een lagere polsslag (enkel in meisjes).

Volgens een rapport van de *American Heart Association* wordt chronische blootstelling aan lage niveaus van Pb, Cd en As via veelgebruikte huishoudelijke artikelen, lucht, water, bodem en voedsel in verband gebracht met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (121). In HBM Hoboken is een toename van Pb in bloed significant geassocieerd met een hogere polsslag in meisjes. Er werd reeds eerder een verschil tussen de geslachten aangetoond. Een studie die deel uitmaakt van de *China Jintan Cohort Study*, waarbij de concentratie Pb in bloed in 532 adolescenten van 12 jaar bepaald werd, rapporteerde een significant verband tussen Pb gehalten in bloed en een lagere polsslag in rust in jongens (122). In de gepoolde analyse is er een significant verband met hogere gehalten Cd (in bloed en urine) en verlaagde bloeddruk en polsslag. Hogere gehalten Cd in urine werden eerder al gelinkt aan andere cardiovasculaire parameters die gunstig zijn voor de cardiovasculaire functie (123). In tegenstelling met deze resultaten toonde een recente meta-analyse aan dat blootstelling aan Cd, gemeten in urine of volbloed, geassocieerd is met een verhoogd risico op hart- en vaatziekten (124). Een andere meta-analyse van ongeveer 350000 personen uit 37 landen toonde aan dat blootstelling aan As, Pb en Cd rechtstreeks verband hield met een verhoogd risico op incidentie en sterfte door hart- en vaatziekten (125). Epidemiologisch onderzoek in volwassenen in het kader van NHANES (1999 - 2006, n = 12049) toonde een positieve associatie aan tussen Cd in bloed en urine en de kans op een beroerte, die sterker was in vrouwen, en met een hogere kans op hartfalen (126). In een onderzoek van de *Strong Heart Family Study* (USA, n = 1910) werden hogere gehalten TRA in urine geassocieerd met hogere systolische en diastolische bloeddruk (127), in tegenstelling tot de resultaten van HBM Hoboken.

De meeste studies kijken in volwassenen en veel minder in kinderen en adolescenten. Volwassenen kunnen op een langere termijn blootgesteld worden aan metalen, wat kan zorgen voor cardiovasculaire dysfunctie. In deze huidige studie in adolescenten, kunnen de tegenstrijdige resultaten mogelijks verklaard worden door een acuut effect op het autonome zenuwstelsel, wat verantwoordelijk is voor het reguleren van de polsslag en bloeddruk (127). Dit zou in vervolgstudies onderzocht kunnen worden door te kijken naar bv. de hartvariabiliteit (HRV). Dit meet de variatie in tijd tussen opeenvolgende hartslagen, wat een indicator is voor het autonoom zenuwstelsel (128). Het lichaam kan eveneens proberen te compenseren voor de mogelijke schade veroorzaakt door blootstelling aan metalen.

Hoofdboodschap

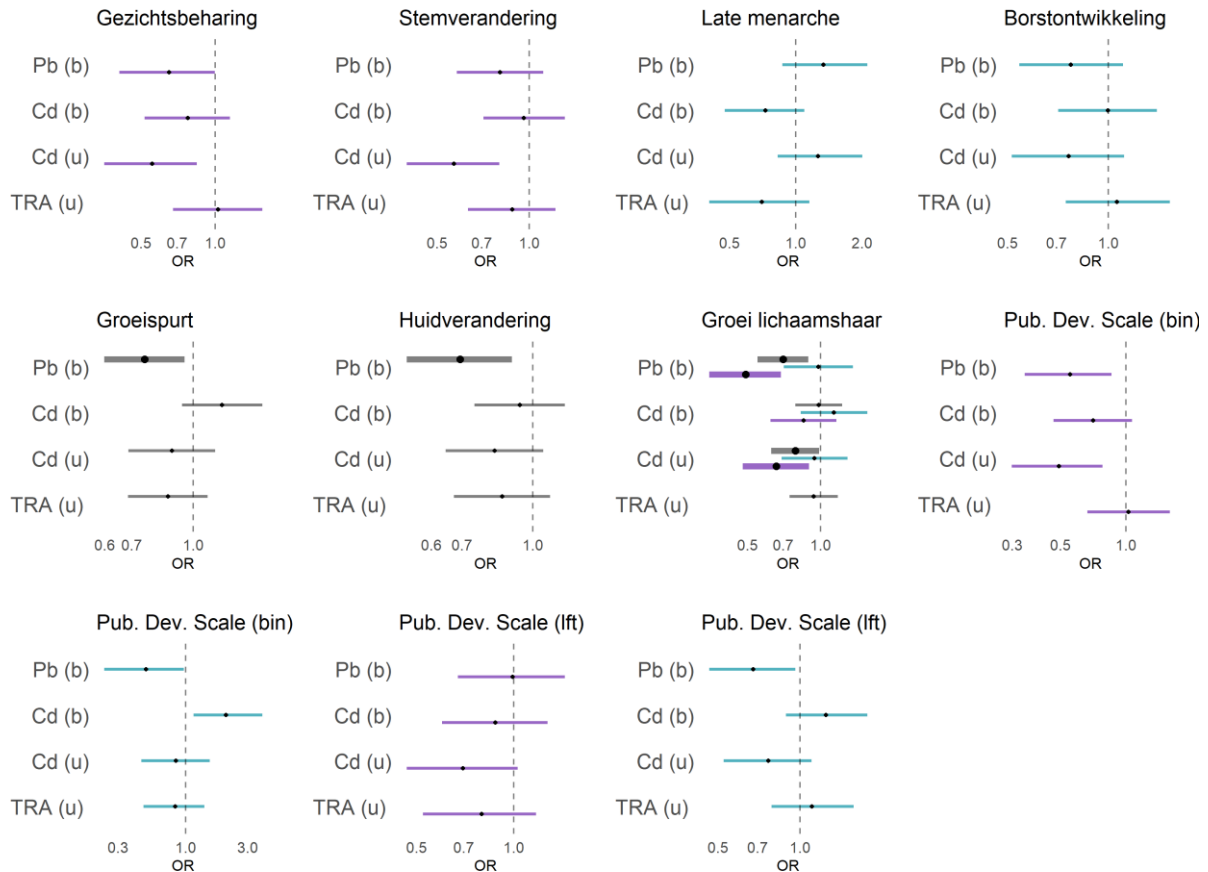
In beide analyses zijn **stijgende gehalten cadmium** in urine geassocieerd met een lagere systolische bloeddruk. In de gepoolde analyse zijn hogere gehalten cadmium in bloed gelinkt met een lagere polsslag, terwijl **stijgende arseengehaltes** in urine geassocieerd zijn met een hogere polsslag.

Stijgende gehalten cadmium gaan samen met een lagere BMI-score, dit verband is sterker bij jongens en wordt eveneens in de literatuur beschreven. Verder (longitudinaal) onderzoek is aangewezen om de klinische betekenis van dit verband op te volgen.

5.3.7 Puberteitsontwikkeling

Gepoolde analyses

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling en met meer kans om in een vroegere fase van de groeispuurt, huidverandering en lichaamsbehaarung (jongens) te zitten, alsook met een vertraagde puberteitsontwikkeling bij meisjes, waarbij ze meer kans hebben om het verwachte stadium van puberteit, passend bij hun leeftijd, niet te hebben bereikt.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een versnelde puberteitsontwikkeling bij meisjes.
- Hogere gehalten Cd (u) bij jongens zijn significant geassocieerd met een vertraagde ontwikkeling van gezichtsbehaarung, met meer kans om in een vroegere fase van stemverandering en lichaamsbehaarung te zitten en met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling. Ze hebben eveneens meer kans om het verwachte stadium van puberteit, passend bij hun leeftijd, niet te hebben bereikt.
- Er is geen significante associatie tussen TRA gehalten in urine en indicatoren van puberteitsontwikkeling.



Figuur 25: Odds ratios en 95% confidence-interval in de parameters voor puberteitsontwikkeling voor een P75/P25 voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Hogere gehalten Pb (b) bij meisjes zijn significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van de groeisput te zitten en met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling. Hogere gehalten Pb (b) bij jongens zijn significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van lichaamsbehaaring te zitten.
- Er is geen significante associatie tussen Cd (b) en indicatoren van puberteitsontwikkeling.
- Hogere gehalten Cd (u) bij jongens zijn significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van de groeisput te zitten en met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling, alsook met meer kans om in een vroegere fase van lichaamsbehaaring (jongens en meisjes) te zitten.
- Er is geen significante associatie tussen TRA in urine en indicatoren van puberteitsontwikkeling.

Na exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse voor de gepoolde analyses, is er geen significante associatie tussen Pb in bloed en de groeisput in beide geslachten en een vertraagde puberteitsontwikkeling bij meisjes. Na de exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse voor HBM Hoboken, is er geen significante associatie meer tussen Cd gehalten in urine en groeisput bij jongens.

We zien consistente resultaten in de gepoolde analyse en HBM Hoboken voor hogere gehalten Pb in bloed en een vertraagde puberteitsontwikkeling. In beide analyses zijn hogere gehalten Cd in urine

geassocieerd met een vertraagde puberteitsontwikkeling in jongens. Een verschil tussen beide analyses betreft de invloed van Cd gehalten in bloed, waarbij enkel in de gepoolde analyse een link is met versnelde puberteitsontwikkeling in meisjes.

Veranderingen in de puberteitsontwikkeling bij meisjes, die wordt beïnvloed door vele factoren zoals voeding, stress en andere sociale determinanten, kan deels te wijten zijn aan blootstelling aan oestrogene hormoonverstorende stoffen (129). Zowel Pb als Cd blootstelling worden gelinkt aan veranderingen in geslachtshormonen doordat ze de werking van oestrogeen kunnen nabootsen. Een studie van NHANES in vrouwen (2013 - 2016, n = 5983) toonde aan dat Pb blootstelling gelinkt was met een lager oestrogeengehalte, terwijl Cd blootstelling geassocieerd was met een hoger oestrogeengehalte (130). Aangezien hogere oestrogeengehalten worden gelinkt met versnelde puberteitsontwikkeling bij meisjes, zijn deze bevindingen in lijn met onze resultaten. Eveneens consistent met onze bevindingen, toonde een recent rapport van *Endocrine Society* en *International Pollutants Elimination Network* (IPEN) aan dat Pb blootstelling geassocieerd was met een vertraagde start van de puberteit (131). In FLEHS-2 (2007–2011) werden gehalten Pb in bloed in verband gebracht met een vroeger stadium van genitale ontwikkeling in jongens, een indicatie voor vertraagde puberteitsontwikkeling.

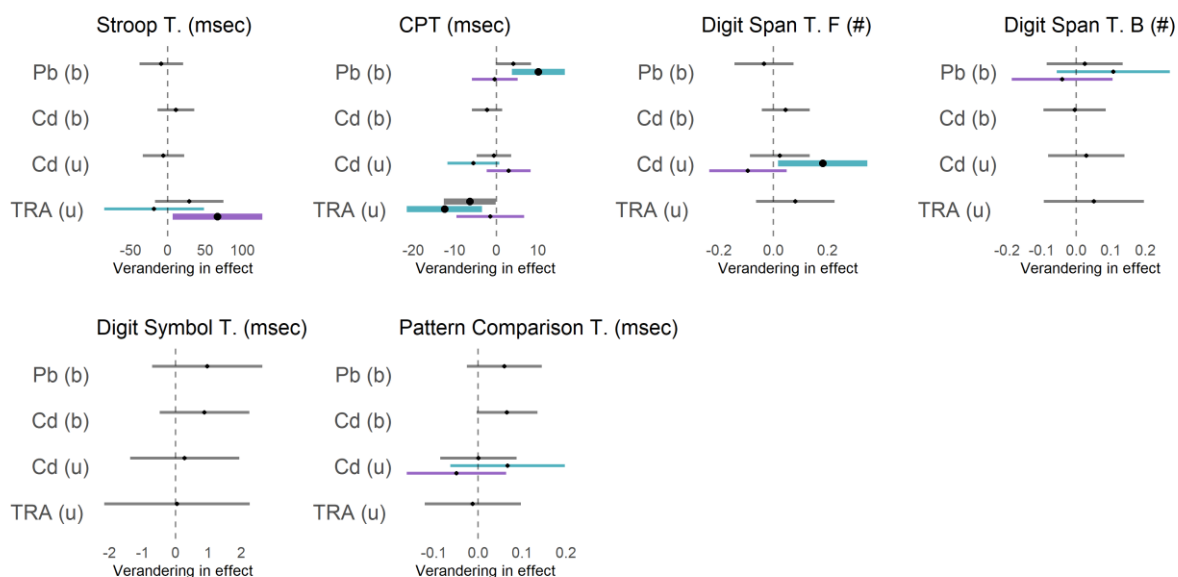
Hoofdboodschap

Stijgende gehalten lood in bloed zijn geassocieerd met een vertraagde puberteitsontwikkeling in zowel jongens als meisjes. De invloed van **cadmium blootstelling** is geslachtsafhankelijk, waarbij stijgende gehalten in bloed gelinkt zijn met een versnelde puberteitsontwikkeling in meisjes, maar cadmium in urine met een vertraagde puberteitsontwikkeling bij jongens. Er is geen significante associatie tussen arseen in urine en indicatoren van puberteitsontwikkeling.

5.3.8 Neurologische functie

Gepoolde analyses

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht) bij meisjes.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Pattern Comparison Test (visuele informatieverwerking) bij meisjes.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een betere score op de Digit Span Test Forward (kortetermijngeheugen) bij meisjes.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Stroop test (selectieve aandacht) bij jongens en met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht) bij meisjes.



Figuur 26: Verandering en 95% confidence-interval in neurologische parameters voor een P75/P25 voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA)

HBM Hoboken

- Er is geen significant verband tussen Pb (b) en indicatoren voor neurologische functie.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Stroop test (selectieve aandacht) bij jongens.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Pattern Comparison Test (visuele informatieverwerking) bij meisjes.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Stroop test (selectieve aandacht) bij jongens en met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht) bij meisjes.

Na exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse voor de gepoolde analyses, is er geen significante associatie tussen TRA gehalten in urine en de Stroop Test bij jongens, alsook niet tussen Cd gehalten in urine en de Pattern Comparison Test bij meisjes. Na exclusie van rokers in sensitiviteitsanalyse bij HBM Hoboken is er geen significante associatie tussen Cd gehalten in bloed en TRA in urine en de Stroop test bij jongens, alsook geen significante associatie tussen Cd gehalten in urine en de Pattern Comparison Test bij meisjes.

We zien consistente resultaten in de gepoolde analyse en HBM Hoboken voor hogere gehalten TRA in urine en tragere reactietijden op de Continuous Performance Test in meisjes, wat de volgehouden aandacht meet. Beide analyses tonen vooral significante resultaten in meisjes. Een verschil tussen beide analyses betreft de invloed van Pb en Cd in bloed, waarbij enkel robuuste significante associaties gevonden worden met neurologische indicatoren in de gepoolde analyse. In onze bevindingen worden enkel robuuste associaties gevonden tussen de verschillende blootstellingen en neurologische indicatoren in meisjes. Verschillen tussen de geslachten werden reeds eerder gerapporteerd (132). In FLEHS-2 (2007-2011) werden geen significante associaties tussen Pb, Cd en TRA blootstelling en volgehouden aandacht en kortetermijngeheugen in adolescenten aangetoond, in tegenstelling met onze bevindingen, maar ook hier werd gesuggereerd dat vooral meisjes gevoelig zijn voor

neurotoxische effecten na blootstelling aan een ander zwaar metaal (koper; niet opgenomen in de huidige studie) (133). In FLEHS-3 (2011–2015) werd wel een significant verband gevonden tussen hogere gehalten Pb in bloed en een daling van de volgehouden aandacht. In een cross-sectionele studie in kinderen van 9-11 jaar werd onderzocht of het leven in een sterk geïndustrialiseerd gebied (met hogere metaalblootstelling) gelinkt was met neurologische indicatoren. Deze studie vond dat kinderen die op minder dan 1 km afstand woonden een lagere score hadden op de Continuous Performance Test (134). In een studie van NHANES (n = 5662) werd aangetoond dat hogere cumulatieve cadmiumblootstelling bij volwassenen mogelijk verband houdt met subtiel verminderde prestaties bij taken die aandacht en waarneming vereisen, met name bij volwassenen waarvan de cadmiumblootstelling voornamelijk via de voeding plaatsvindt (geen blootstelling door roken of werk) (135). Consistent met onze bevindingen werden in 6-9 jarige kinderen hogere gehalten Pb in bloed geassocieerd met lagere scores betreffende aandacht, terwijl hogere As-gehalten in urine werden gerelateerd aan een slechtere langetermijngeheugen (136).

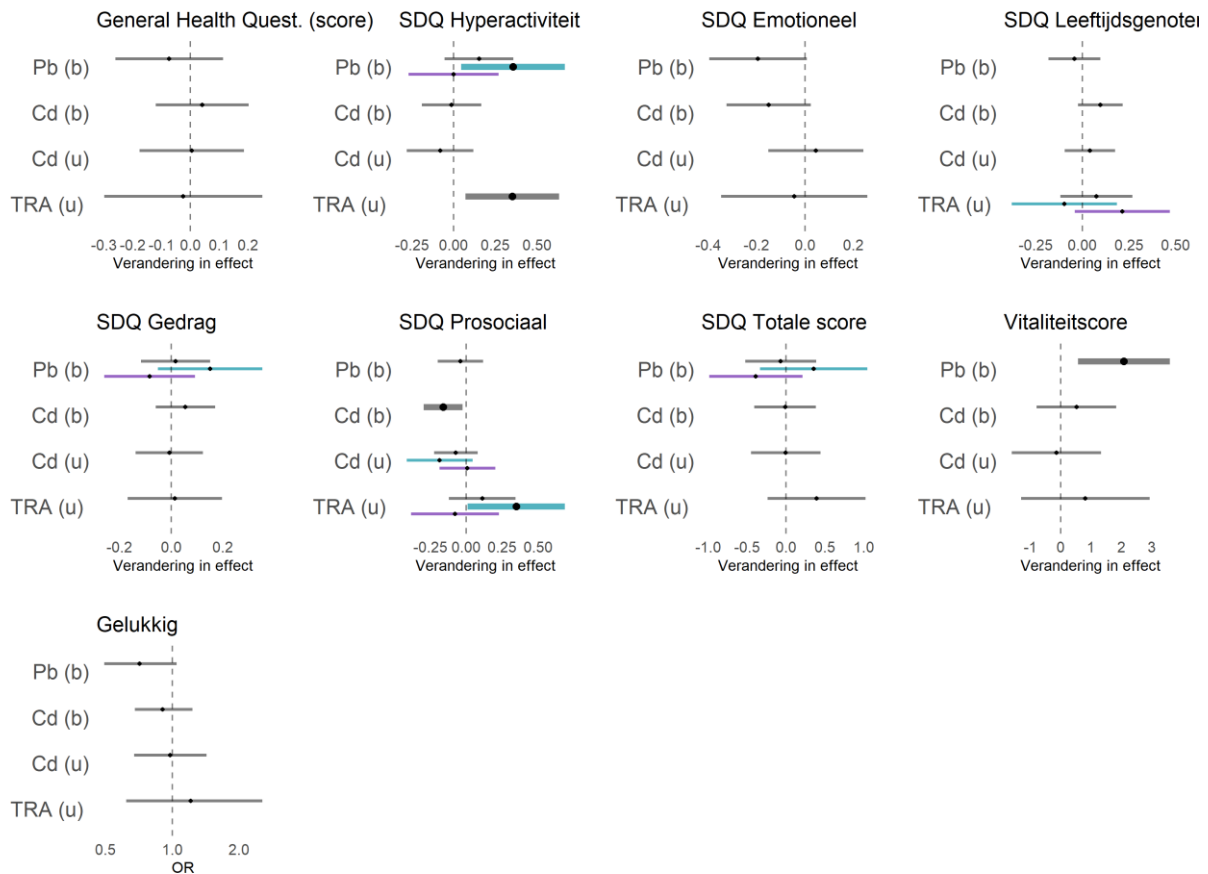
Hoofdboodschap

Stijgende gehalten lood en urinair **arseen** zijn geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test in meisjes. Stijgende gehalten cadmium in bloed zijn gelinkt met een tragere reactietijd op de Pattern Comparison Test in meisjes. Er worden enkel robuuste associaties gevonden tussen de verschillende blootstellingen en neurologische indicatoren in meisjes.

5.3.9 Welbevinden

Gepoolde analyses

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met een hogere vitaliteitscore, alsook het hebben van meer problemen met hyperactiviteit en aandachtstekort bij meisjes.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met het hebben van meer prosociale problemen.
- Er is geen significant verband tussen Cd (u) en indicatoren voor welbevinden.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met het hebben van meer problemen met hyperactiviteit en aandachtstekort en met minder prosociale problemen bij meisjes.



Figuur 27: Verandering en 95% confidentie-interval in parameters voor welbevinden voor een P75/P25voudverandering in blootstelling aan metalen (Pb, Cd, TRA). Uitgezonderd voor 'zich gelukkig voelen' wordt de odds ratio en 95% confidentie-interval gegeven.

HBM Hoboken

- Hogere gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met minder emotionele en meer prosociale problemen.
- Hogere gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met meer prosociale problemen.
- Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met minder problemen met hyperactiviteit en aandachtstekort, met minder gedragsproblemen in het algemeen en met een hogere kans om zich gelukkig te voelen.
- Hogere gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met meer problemen met leeftijdsgenoten bij jongens.

Na exclusie van rokers in de sensitiviteitsanalyse bij HBM Hoboken, is er geen significante associatie meer tussen hogere gehalten Cd in urine en algemene gedragsproblemen en geluksperceptie.

We zien consistente resultaten in de gepoolde analyse en HBM Hoboken voor hogere gehalten Cd in bloed en een hogere kans op het ervaren van prosociale problemen. Deze problemen wijzen op een gebrek aan positief, sociaal gedrag dat normaal gesproken bijdraagt aan goede relaties met anderen. Een verschil tussen beide analyses betreft de invloed van blootstellingen op het type gedrag. De SDQ subschalen kunnen onderverdeeld worden in internaliserend en externaliserend gedrag. Bij internaliserend gedrag (subschalen problemen met leeftijdsgenoten en emotionele problemen) gaan

adolescenten emoties naar binnen richten en zich vaak stil en teruggetrokken opstellen. Bij externaliserend gedrag (subschalen gedragsproblemen en hyperactiviteit/aandachtstekort) gaan adolescenten emoties naar buiten richten en zich vaak opvallend of storend opstellen (137). In de gepoolde analyse valt op dat er geen significante associaties waargenomen worden tussen hogere blootstellingen en internaliserend gedrag. Dit in tegenstelling met HBM Hoboken, waar hogere blootstellingen gelinkt worden met zowel internaliserend als externaliserend gedrag.

In 7-16 jarige Chinese kinderen werden Pb en Cd gehalten in het haar gerelateerd met angstig/depressief gedrag, teruggetrokkenheid, lichamelijke klachten, sociale problemen, denkproblemen, aandachtsproblemen en agressief gedrag (138). Hoewel voor deze studie een andere tool gebruikt werd om gedragsproblemen te beoordelen, zien we wel overeenkomsten met onze onderzoeksresultaten. In de gepoolde analyse zijn hogere gehalten Pb in bloed geassocieerd met een hoger risico op het hebben van problemen met hyperactiviteit/aandachtstekort in meisjes. In adolescenten en jongvolwassenen werden eveneens geslachtsspecifieke associaties aangetoond tussen blootstelling aan een mix van metalen (waaronder Pb) en gedrag, waarbij in jongens meer externaliserende problemen werden waargenomen (139). In een studie in Taiwan met 977 kinderen van 5-6 jaar werden Pb gehalten in urine bepaald en gelinkt met het hebben van problemen met hyperactiviteit/aandachtstekort. Deze studie onderzocht eveneens het verband tussen gemengde blootstelling aan zes metalen (Cd, Mn, As, Cr, Pb en Ni) en vond dat 32% van het totale effect op hyperactiviteit/aandachtstekort problemen veroorzaakt werd door Pb blootstelling en 20% door As blootstelling (140). Deze resultaten komen gedeeltelijk overeen met onze bevindingen. De tegenstrijdige bevindingen in onze resultaten kunnen mogelijks verklaard worden door het feit dat er een niet-lineair verband is tussen de blootstellingen en indicatoren voor welbevinden. Sommige polluenten kunnen op lage of gematigde niveaus andere effecten veroorzaken dan op hoge niveaus. Een studie van het Spaanse INMA-cohort vond een niet-lineair verband tussen Cd- en As-gehalten in urine en gedragsproblemen in adolescentie jongens. Ze toonden aan dat Cd-blootstelling gelinkt werd met externaliserende problemen, zoals sociale en aandachtsproblemen en agressief gedrag, terwijl As-blootstelling in verband gebracht werd met meer internaliserende problemen, zoals angst, lichamelijke klachten en denkproblemen (141). Ook in de literatuur worden er tegenstrijdige resultaten gerapporteerd. Enerzijds hebben twee systematische reviews geen associatie gevonden tussen As-blootstelling en gedragsuitkomsten bij kinderen van 5 tot 15 jaar (142,143). Anderzijds rapporteerden twee epidemiologische studies bij kinderen van 6 tot 12 jaar dat urinaire concentraties As geassocieerd werden met mindere aandacht (144) en met depressieve problemen (145). Verder prospectief epidemiologisch onderzoek in grote studiepopulaties is noodzakelijk om het verband tussen blootstelling en welbevinden helder in kaart te brengen.

Hoofdboodschap

Stijgende gehalten cadmium in bloed zijn geassocieerd met een hoger risico op het ervaren van prosociale problemen. **Stijgende gehalten lood** in bloed en **arseen** in urine zijn gelinkt aan een hoger risico op problemen met hyperactiviteit/aandachtstekort. Stijgende **arseengehaltes** in urine worden gelinkt aan meer problemen met leeftijdsgenoten bij jongens.

5.3.10 Samenvatting per blootstelling

Hieronder worden de significante blootstelling-effect associaties samengevat per pollutant. De effecten van lood, cadmium en toxisch relevant arseen werden uitgebreid bestudeerd op basis van toxicologische kennis uit de literatuur. De blootstelling-effect associaties werden bij voorkeur bestudeerd op een gepoolde dataset met gegevens van HBM Hoboken, FLEHS-4 en eventueel ook HBM 3M. De resultaten gelden dus voor het onderzoeksgebied HBM Hoboken én de algemene Vlaamse bevolking. Daarnaast werd de analyse herhaald voor HBM Hoboken apart. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat de statistische power mogelijk beperkt is.

In het overzicht worden de significante blootstelling-effect associaties samengevat. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen consistente resultaten en resultaten met meer onzekerheid. De consistente resultaten zijn bevindingen die in overeenstemming zijn met onderliggende mechanismen en met de literatuur en waarbij meerdere merkers in deze studie (bv. verschillende bloedcellen of verschillende puberteitskenmerken) in dezelfde richting gaan. Daarnaast wordt ook meegenomen of de gegevens in de gepoolde dataset en in HBM Hoboken elkaar bevestigen. De resultaten met meer onzekerheid zijn bevindingen die eveneens significant zijn, en dus betekenisvol, maar waarbij nog onduidelijkheid is over de interpretatie, bv. omdat vergelijkbare merkers verschillende uitkomsten geven of omdat de resultaten in de gepoolde dataset en in HBM Hoboken in tegengestelde richting gaan. Voor deze resultaten is nog verdere bevestiging nodig in bijkomend onderzoek vooraleer er beleidsconclusies mogelijk zijn.

Lood

Consistente bevindingen:

- Stijgende gehalten Pb (b) gaan samen met een gewijzigde balans van het immuunsysteem, meer voorkomen van luchtweginfecties en luchtweginflammatie.
- Stijgende concentraties Pb (b) zijn significant geassocieerd met een hogere ft3/ft4 ratio bij jongens, een indicatie voor een verstoorde schildklierhormoonbalans.
- Stijgende gehalten Pb (b) zijn bij jongens significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van huidverandering te zitten (indicatie prepuberteit); meer kans om in een vroegere fase van lichaamsbeharing te zitten en met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling. Bij meisjes zijn Stijgende gehalten Pb (b) gelinkt met meer kans om het verwachte stadium van puberteit, passend bij hun leeftijd, niet te hebben bereikt; dus ook met een vertraagde puberteit.
- Stijgende gehalten Pb (b) zijn geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht) in meisjes.
- Stijgende gehalten Pb (b) zijn geassocieerd met het hebben van meer problemen met hyperactiviteit en aandachtstekort, en met een hogere vitaliteitscore (indicatie geestelijke gezondheid).

Resultaten die verdere bevestiging vereisen:

- Stijgende gehalten Pb (b) zijn significant geassocieerd met hogere aantallen immuuncellen, dit is een indicatie voor immuunactivatie. Er wordt eveneens een lagere kans op allergie gedetecteerd, maar dit is niet in lijn met de piste van immuunactivatie.
- Bij jongens is er een zwak verband tussen stijgende gehalten Pb (b) en verminderde nierfunctie.
- De verbanden tussen Pb (b) en cardiovasculaire indicatoren (bloeddruk en polsslag) zijn onduidelijk en vereisen meer onderzoek.

Cadmium

Consistente bevindingen:

- Stijgende gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met meer oxidatieve stress, een indicatie voor verhoogde DNA-schade en -herstel.
- Stijgende gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een verminderde luchtwegfunctie.
- Stijgende gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine (indicatie verminderde nierfunctie). Stijgende gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met detecteerbare gehalten alfa-1-microglobuline in urine (indicatie verminderde nierfunctie).
- Bij jongens zijn stijgende gehalten Cd (u) significant geassocieerd met een vertraagde ontwikkeling van gezichtsbehaving, met meer kans om in een vroegere fase van stemverandering en lichaamsbehaving te zitten en met een algemeen vertraagde puberteitsontwikkeling. Ze hebben eveneens meer kans om het verwachte stadium van puberteit, passend bij hun leeftijd, niet te hebben bereikt. Bij meisjes zijn stijgende gehalten Cd (b) significant geassocieerd met een versnelde puberteitsontwikkeling.
- Bij meisjes zijn stijgende gehalten Cd (b) significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Pattern Comparison Test (visuele informatieverwerking).
- Stijgende gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met het hebben van meer prosociale problemen.

Resultaten die verdere bevestiging vereisen:

- Meer cadmium (b, u) gaat samen met een lager aantal immuuncellen, een indicatie voor immuunonderdrukking. Bij jongens wordt meer kans op allergie geobserveerd, maar dit is niet in lijn met de hypothese van immuunonderdrukking.
- Stijgende concentraties Cd (b, u) gaan samen met een verstoorde balans van de schildklierhormonen, met verschillen volgens geslacht.
- Stijgende gehalten Cd (b, u) zijn bij jongens significant geassocieerd met een lagere BMI-score, een mogelijke indicatie voor verstoring van de groei en ontwikkeling en daarop aansluitend een lagere kans op abdominale obesitas.
- Stijgende gehalten Cd (b) zijn significant geassocieerd met een lagere polsslag. Hogere gehalten Cd (u) zijn significant geassocieerd met een lagere systolische en diastolische bloeddruk.

Toxisch relevant arseen

Consistente bevindingen:

- Stijgende gehalten TRA (u) zijn significant geassocieerd met meer oxidatieve stress en een hoger aantal bloedplaatjes bij jongens, een indicatie voor inflammatie. Bij meisjes gaat meer TRA ook samen met meer kans op allergie.
- Stijgende gehaltenes TRA (u) zijn significant geassocieerd met een hogere polsslag.
- Bij meisjes zijn stijgende gehaltenes TRA (u) significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht).
- Stijgende gehaltenes TRA (u) zijn significant geassocieerd met een hoger risico op het hebben van problemen met hyperactiviteit en aandachtstekort.

Resultaten die verdere bevestiging vereisen:

- Bij meisjes zijn stijgende gehaltenes TRA (u) significant geassocieerd met een lager risico op prosociale problemen.

6 RESULTATEN KOOLSTOFDEELTJES

Verkeersblootstelling is een typisch probleem voor een stedelijke omgeving. Omdat er op dit moment geen aanwijzingen zijn dat de situatie in Hoboken ernstiger is dan in andere ge-urbaniseerde regio's werd in deze studie ook de blootstelling aan roet in kaart gebracht. Hiervoor werden koolstofdeeltjes in bloed gemeten. De meting van koolstof in bloed is een nieuw ontwikkelde (en gevalideerde) merker, die vooral in een regio met een gecombineerde blootstelling van metalen en verkeerspolluenten een belangrijke toegevoegde waarde kan hebben voor toekomstig onderzoek. Net als in de rest van Vlaanderen worden in Hoboken de luchtkwaliteitsnormen immers overschreden (PM₁₀, PM_{2.5}) (146). Dit is voornamelijk een algemeen stedelijk probleem. Meerdere publicaties toonden reeds aan dat het aantal koolstofdeeltjes in bloed of urine gecorreleerd is met gemodelleerde luchtmetingen of de nabijheid van drukke wegen (147–149).

6.1 BESCHRIJVENDE STATISTIEK

Roetdeeltjes worden geproduceerd tijdens de onvolledige verbranding van brandstoffen en biomassa (150). Hierdoor zijn deze deeltjes overal aanwezig in de lucht die we inademen, wat bijdraagt aan de last van niet-overdraagbare ziekten (151). Vermoedelijk zijn roetdeeltjes een van de meest schadelijke componenten die verantwoordelijk zijn voor de waargenomen gezondheidseffecten van blootstelling aan verkeersgerelateerde luchtvervuiling (152). Roetdeeltjes maken deel uit van fijn stof, dat door IARC geklasseerd wordt als kankerverwekkend voor mensen (groep 1) (153). Het aantal koolstofdeeltjes in bloed wordt gebruikt als interne merker van blootstelling aan verkeersgerelateerde luchtvervuiling.

Tabel 47 geeft een overzicht van de spreiding van het aantal koolstofdeeltjes in bloed, in de volledige onderzoeksgroep, alsook opgedeeld per geslacht, leeftijdsgroep en hoogste opleidingsniveau van het gezin. Uitgezonderd voor 1 deelnemer kon bij iedereen het aantal koolstofdeeltjes per ml bloed bepaald worden.

Tabel 47: Beschrijvende gegevens van koolstofdeeltjes in bloed

Koolstofdeeltjes in bloed (aantal/ml)	N*	Missing (N)	GM (95%CI)	P5	P10	P25	P50	P75	P90	P95
Alle deelnemers	199	1	211465 (189497; 235979)	61043	79144	123114	203983	351753	608794	800239
Jongens	99	0	237867 (203228; 278409)	61043	83448	147587	244171	378465	682588	800239
Meisjes	100	1	188215 (161970; 218712)	57544	73251	104701	184483	297626	511604	730814
13,5 – 14,5 jaar	103	0	229620 (197786; 266578)	72713	83101	140398	228640	378190	677575	787452
14,5 – 15,5 jaar	59	1	204215 (164429; 253627)	.. ^(a)	73251	114264	197365	325372	799661	.. ^(a)
15.5 – 17 jaar	37	0	177753 (140855; 224317)	.. ^(a)	64904	122086	176167	280797	500686	.. ^(a)
Lager secundair	14	0		.. ^(a)	.. ^(b)	85460	166465	270079	.. ^(b)	.. ^(a)
Hoger secundair	115	0	214083 (185263; 247387)	62326	83448	123114	197365	347944	571898	896971
Hoger onderwijs	66	1	217164 (178523; 264169)	61043	79144	129808	225528	404516	641950	682588

N = aantal deelnemers; GM = geometrisch gemiddelde; 95%CI = 95% confidentie-interval; P = percentielen.

*Voor enkele deelnemers ontbreekt de informatie over opleidingsniveau (missende informatie uit de vragenlijsten).

^(a) P5 en P95 niet weergegeven voor deze groep omdat deze groep bestaat uit minder dan 60 personen.

^(b) P10 en P90 niet weergegeven voor deze groep omdat deze groep bestaat uit minder dan 30 personen.

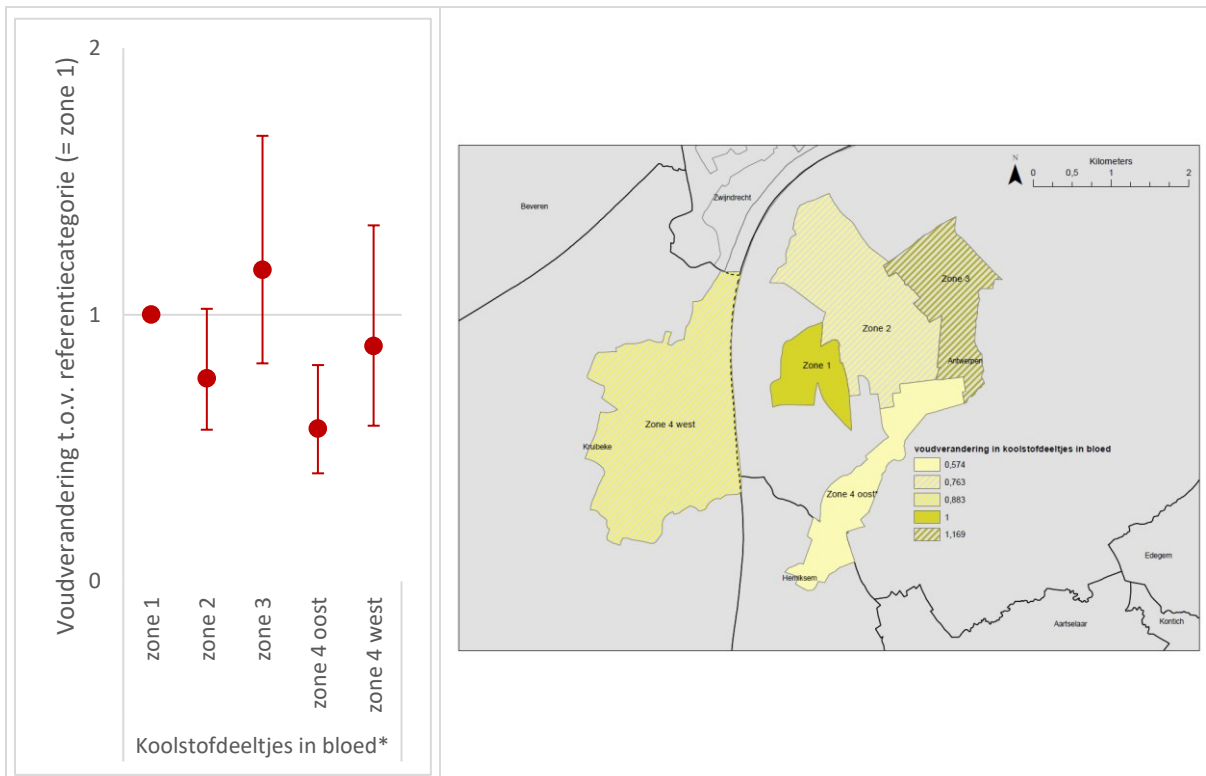
Er werden geen significante correlaties teruggevonden tussen koolstofdeeltjes in bloed en de andere blootstellingsmerkers (metalen in bloed en urine) gemeten in deze studie (Figuur 5).

6.2 DETERMINANTEN

Dit onderdeel heeft als doel determinanten of factoren te identificeren die bijdragen aan de lokale blootstelling van koolstofdeeltjes in bloed of die handvaten bieden om lokale blootstelling hieraan te beperken.

6.2.1 Geografische determinanten

Op basis van de adresgegevens van de deelnemers wordt informatie verkregen over de afstand en de oriëntatie van het woonadres tot het bedrijf, alsook over de situering van het woonadres in één van de 5 zones van het studiegebied. Deze woonzone combineert de afstand en de oriëntatie van het adres van de deelnemers tot het bedrijfsterrein (Figuur 1). Zone 1, zone 2 en zone 3 situeren zich in het noordoosten ten opzichte van het bedrijf, met zone 1 het dichtst en zone 3 het verst van het bedrijf gelegen. Zone 4 oost situeert zich ten zuidoosten en zone 4 west ten zuidwesten ten opzichte van het bedrijf. De verdeling van de deelnemers over de verschillende categorieën in deze determinanten is weergegeven in Figuur 28 geeft de voudverandering voor koolstofdeeltjes in bloed volgens woonzone van de deelnemers. Hetzelfde resultaat wordt nog eens voorgesteld aan de hand van kleuren. Zo geeft het kaartje in kleuren de verschillen weer van de verschillende zones ten opzichte van zone 1 in het onderzoeksgebied, en dus niet t.o.v. de Vlaamse referentiegroep. Een significante associatie ($p=0,002$) met de woonzone van de deelnemers wordt waargenomen. De associatie geeft een gemengd beeld en wordt vooral gedreven door gemiddeld significant lagere gehalten in zone 4 oost vergeleken met zone 1. De associatie blijft significant ook na exclusie van rokers en passief rokers.



Figuur 28: Voudverandering en 95% confidentie-interval in gehalten koolstofdeeltjes in bloed volgens woonzone van de deelnemers, na correctie voor andere variabelen. Verschillen worden getoond t.o.v. zone 1: een donkerdere kleur dan zone 1 betekent een hogere gemiddelde waarde dan zone 1; een lichtere kleur dan zone 1 betekent een lagere gemiddelde waarde dan zone 1 (hoe lichter de kleur, hoe meer verschil met zone 1). Significante verschillen worden vol ingekleurd; niet-significante verschillen worden gearceerd. * $p < 0,05$. Gecorrigeerd voor leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten, consumptie van water uit flessen.

Tabel 48 geeft de resultaten van interacties tussen de afstand van het woonadres van de deelnemers tot het bedrijf en de oriëntatie van het woonadres t.o.v. het bedrijf in de lineaire regressiemodellen, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht van de deelnemers. Voor koolstofdeeltjes in bloed worden in deze statistische test geen significante resultaten waargenomen.

Tabel 48: Resultaten voor de interactie tussen de afstand van het woonadres tot het bedrijf en de oriëntatie van het woonadres tot het bedrijf in de regressiemodellen met alle deelnemers, gecorrigeerd voor leeftijd en geslacht van de deelnemers.

Blootstellingsmerker	Oriëntatie t.o.v. het bedrijf	Schatting voor afstand tot het bedrijf	Onderste 95% CI	Bovenste 95% CI	p-waarde schatting	p-waarde interactie
Koolstofdeeltjes in bloed N = 199	NO	0,999	0,979	1,019	0,928	0,165
	ZO	1,150	0,966	1,369	0,118	
	NW	0,902	0,747	1,089	0,284	

Uit deze analyse kunnen we **besluiten** dat voor koolstofdeeltjes in bloed er wel significante verschillen zijn tussen de verschillende woonzones of deelgebieden, maar er geen duidelijk patroon is met de afstand tot het bedrijf Umicore.

6.2.2 Determinanten in de leefomgeving

Het basisregressiemodel voor gehalten koolstofdeeltjes in bloed bestaat uit leeftijd en geslacht van de deelnemer, roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten. Het geslacht van de deelnemer is significant geassocieerd met het koolstofgehalte in bloed ($p=0,040$), waarbij meisjes gemiddeld 21% (95% CI: -37%, -1%) lagere gehalten koolstofdeeltjes in bloed hebben. Voor de leeftijd van de deelnemers (in drie leeftijdsgroepen), het roken en passief roken van tabak en roken van elektronische sigaretten werden geen significante associaties waargenomen.

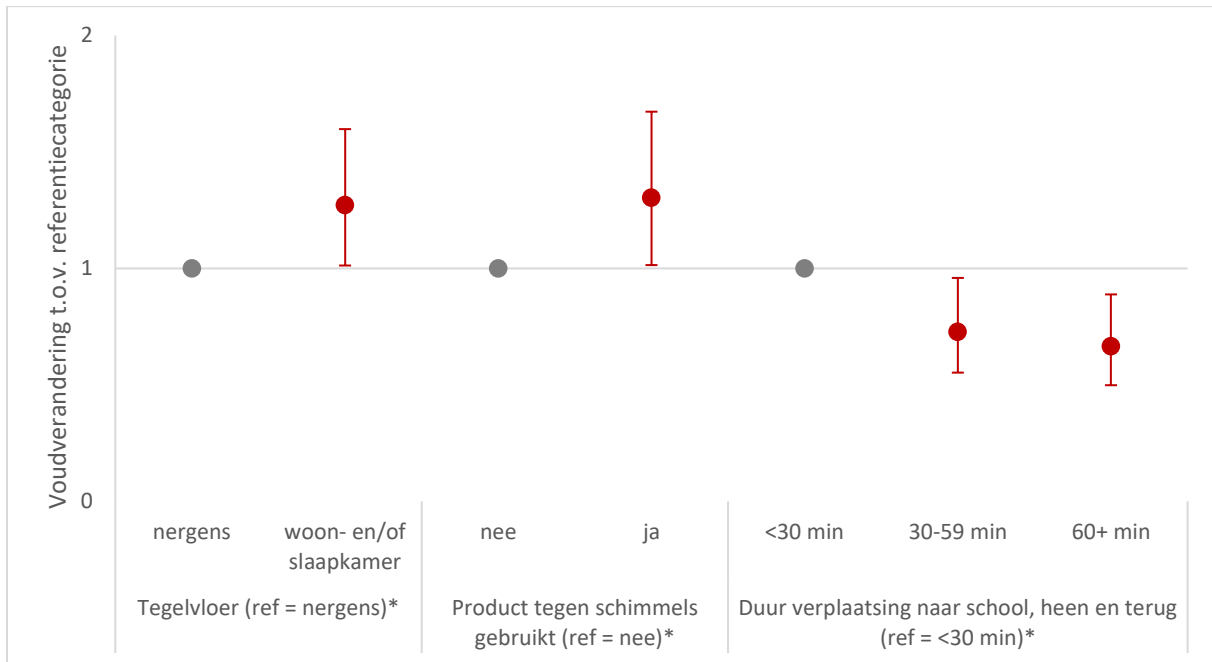
Het basismodel bestaat verder uit het drinken van water uit flessen ($p=0,017$), wat geassocieerd is met lagere gehalten koolstofdeeltjes in bloed (-24%, 95% CI: -39%, -5%).

Aan het basismodel wordt telkens één determinant toegevoegd die kan bijdragen aan de lokale blootstelling of die handvaten kan bieden om lokale blootstelling te beperken. De significante determinanten bij $p<0,05$ worden weergegeven in Figuur 29. De spreiding van de deelnemers over de categorieën in deze determinanten is gegeven

Tabel 49.

Tabel 49: Aantal deelnemers en overeenstemmend percentage voor de significante ($p<0,05$) determinanten van koolstofgehalten in bloed van de deelnemers.

Determinant	Aantal deelnemers (%)
Tegels op de vloer	
geen van beide kamers	104 (56%)
slaapkamer deelnemer en/of woonkamer	82 (44%)
Gebruik van product tegen schimmels	
nee	140 (74%)
ja	50 (26%)
Duur verplaatsing naar school (heen en terug)	
<30 min	50 (26%)
30-59 min	75 (40%)
60+ min	65 (34%)



Figuur 29: Voudverandering met 95% confidentie-interval in gehalten koolstofdeeltjes in bloed volgens de aanwezigheid van een tegelvloer in woon- en/of slaapkamer, gebruik van producten tegen schimmel en de duur van de verplaatsing naar school (heen en terug), na correctie voor leeftijd, geslacht, roken en passief roken, roken van elektronische sigaretten en drinken van water uit flessen. * $p < 0.05$

Deze meervoudige lineaire regressiemodellen geven aan dat hogere gehalten koolstofdeeltjes in bloed geassocieerd zijn met het hebben van tegelvloer in woon- en/of slaapkamer (27%, 95% CI: 1%, 60%, $p=0,040$). Na exclusie van rokers en rokers + passief rokers blijft deze associatie significant. Wanneer we extra corrigeren voor het hebben van een los tapijt, valt de significantie van tegelvloer in woon- en/of slaapkamer weg, waardoor er spraken kan zijn van *residual confounding*.

Verder worden hogere gehalten koolstofdeeltjes in bloed geassocieerd met het gebruik van producten tegen schimmels (30%, 95% CI: 1%, 67%, $p = 0,040$). Na exclusie van rokers blijven deze associaties significant. Na exclusie van rokers + passief rokers vervalt de significantie. Een mogelijke verklaring kan zijn dat de aanwezigheid van schimmel kan duiden op luchtkwaliteitsproblemen in het algemeen (bv. slechte ventilatie), die kunnen bijdragen aan een verhoogde blootstelling aan roetdeeltjes.

Een lager koolstofgehalte in het bloed is significant geassocieerd met een langere reistijd van en naar school ($p=0,018$). Jongeren die een reistijd van 30-59 min en 60+ min hebben van en naar school hebben respectievelijk een 27% (95% CI: -45%, -4%) en 33% (95% CI: -50%, -11%) lager koolstofgehalte in bloed t.o.v. jongeren die <30 min onderweg zijn. Na exclusie van rokers en rokers + passief rokers blijft deze associatie significant. Een langere reistijd hoeft niet per se te betekenen dat jongeren zich langere tijd in vervuilde gebieden bevinden (bv. minder blootstelling aan verkeersgerelateerde vervuiling door het kiezen van langere, maar minder drukke routes). Aangezien verkeer een grote bron is van koolstofdeeltjes, is het aangewezen om in vervolgstudies te kijken naar de woonafstand tot een grote weg of verkeersassen.

6.3 GEBIEDSVERGELIJKING

Doordat de analysemethode om koolstofdeeltjes in bloed te meten recent werd aangepast, kunnen de metingen van HBM Hoboken niet vergeleken worden met deze van de Vlaamse referentiegroep.

6.4 VERGELIJKING MET TOETSINGSWAARDEN

Voor koolstofdeeltjes in bloed werd er geen gezondheidkundige richtwaarde of toetsingswaarde afgeleid waarmee onze resultaten vergeleken kunnen worden.

6.5 ASSOCIATIES TUSSEN KOOLSTOFDEELTJES EN EFFECT

Gelijkaardig aan de metalen werden er ook voor koolstofdeeltjes in bloed associaties bestudeerd met effectparameters. Omdat de data van koolstofdeeltjes in bloed enkel beschikbaar zijn in HBM Hoboken, werden er geen data samengevoegd met data van FLEHS-4 en HBM 3M. De associaties tussen blootstelling aan koolstofdeeltjes en effect werden enkel en alleen geanalyseerd voor de studiepopulatie HBM Hoboken (geen gepoolde analyses). De figuren van deze associaties werden opgenomen in Bijlage 8.

6.5.1 Oxidatieve stress

In HBM Hoboken is er geen significant verband tussen koolstofdeeltjes in bloed (C (b)) en 8-OHdG.

6.5.2 Immunrespons en immuungerelateerde aandoeningen

Associaties tussen blootstellingsmerkers en immuuncellen

In HBM Hoboken is meer C (b) significant geassocieerd met meer eosinofielen.

Zowel experimenteel als epidemiologisch onderzoek hebben reeds aangetoond dat immuuncellen zoals eosinofielen een belangrijke rol spelen in de toxiciteit van roet en verkeersgerelateerde luchtvervuiling (154–156). Verhoogde aantallen eosinofielen in de bloedbaan kunnen ook bijdragen aan inflammatie van de luchtwegen (157).

Associaties tussen blootstellingsmerkers en luchtweginflammatie

In HBM Hoboken is meer C (b) significant geassocieerd met hogere gehalten eNO.

Aangezien luchtvervuiling kan bijdragen aan inflammatie in de luchtwegen en longen, onderzochten verschillende studies de relatie tussen blootstelling aan luchtvervuiling en uitgeademd NO (eNO) als vroege merker van luchtweginflammatie (158). In epidemiologisch onderzoek bij volwassenen en kinderen ging zowel kortdurende als langdurige blootstelling aan luchtvervuiling en aan verkeer samen met significant verhoogde eNO-waarden (159,160). In een experimenteel onderzoek was een twee uur durende blootstelling aan gegenereerde roetdeeltjes bij jonge en gezonde proefpersonen gerelateerd aan significante verhogingen van eNO (161).

Associaties tussen blootstellingsmerkers en de kans op immuungerelateerde aandoeningen (astma, rhinitis (bv. hooikoorts), eczeem, allergie en infecties)

In HBM Hoboken is er geen significant verband tussen blootstelling aan koolstofdeeltjes in bloed en indicatoren voor astma, rhinitis (bv. hooikoorts), eczeem, allergie en infecties.

6.5.3 Luchtwegfunctie

In HBM Hoboken is er is geen significant verband tussen C (b) en de luchtwegfunctie.

6.5.4 Nierfunctie

In HBM Hoboken zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een lager gehalte cystatine C in urine bij meisjes en met een hoger gehalte bij jongens.

Voor hogere gehalten koolstofdeeltjes in bloed vinden we tegenstrijdige resultaten in jongens en meisjes. Dit kan mogelijk verklaard worden door de kleinere studiepopulatie in HBM Hoboken. Het is aangetoond dat koolstofdeeltjes zich kunnen opstapelen in de nieren en dat wonen in nabijheid van een drukke verkeersweg (een bron van koolstofdeeltjes) geassocieerd is met hogere gehalten cystatine C in urine (162). Bijkomend epidemiologisch onderzoek is aangewezen om een beter inzicht te krijgen in de mogelijke verschillen tussen beide geslachten.

6.5.5 Schildklierfunctie

In HBM Hoboken is er geen significant verband tussen C (b) en schildklierhormonen.

6.5.6 Cardiometabole gezondheid

In HBM Hoboken zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een lagere diastolische bloeddruk bij jongens.

Deze bevinding is niet robuust na sensitiviteitsanalyse. Meerdere studies tonen aan dat blootstelling aan fijnstof geassocieerd is met een groter risico op een hogere bloeddruk (163–165). Koolstof, een onderdeel van fijnstof, had hierbij de sterkste associatie (163). In FLEHS-3 (2011–2015) werden geen significante verbanden gevonden tussen blootstelling aan fijnstof en cardiovasculaire parameters.

6.5.7 Puberteitsontwikkeling

In HBM Hoboken zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van de groeispurt te zitten en om in een vroegere fase van lichaamsbehaving (jongens) te zitten. Na exclusie van rokers is er geen significante associatie meer tussen gehalten koolstofdeeltjes in bloed en lichaamsbehaving bij jongens. Een 10-jarige opvolgstudie in 1945 kinderen van de Duitse GINIplus en LISA geboortecohorten vond geen statistisch significante associaties tussen blootstelling aan fijnstof en geslacht specifieke hormonen (166). Een studie in Amerikaanse meisjes vond een associatie tussen

de woonafstand tot verkeer (gebruikt als merker voor blootstelling aan verkeersgerelateerd fijnstof) en puberteitsontwikkeling, waarbij meisjes met mogelijk hogere blootstelling een versnelde puberteitsontwikkeling vertoonden (167). Deze bevindingen zijn niet in lijn met onze resultaten, waarbij we een associatie vinden tussen hogere gehalten koolstofdeeltjes in bloed en versnelde puberteitsontwikkeling bij jongens. Dit kan mogelijk verklaard worden door de beperkte steekproefgrootte in HBM Hoboken (n = 86).

6.5.8 Neurologische functie

In HBM Hoboken zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht) bij meisjes, wat de volgehouden aandacht meet.

Dit komt overeen met een onderzoek in 310 Vlaamse kinderen uit de basisschool, waarbij chronische blootstelling aan fijnstof in verband gebracht werd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (168). In FLEHS-2 (2007–2011) werd een toename van de blootstelling aan verkeer in verband gebracht met een afname van volgehouden aandacht (133), in lijn met onze bevindingen.

6.5.9 Welbevinden

In HBM Hoboken zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met meer gedragsproblemen in het algemeen bij meisjes.

Hoewel er tot op heden weinig specifiek onderzoek gedaan is naar het verband tussen koolstofdeeltjes in bloed en welbevinden, heeft een recente studie aangetoond dat blootstelling tijdens de zwangerschap aan fijn stof, waar koolstofdeeltjes een onderdeel van zijn, significant geassocieerd was met een hoger risico op problemen met leeftijdsgenoten en abnormaal pro sociaal gedrag bij vier- tot zesjarige kinderen (169). Dit lijkt dus aan te sluiten met onze bevindingen omtrent koolstofdeeltjes in bloed en algemene gedragsproblemen. In een cross-sectionele studie (n = 15344) werd passief roken (een mogelijke bron van koolstofdeeltjes) in verband gebracht met meer algemene gedragsproblemen in kinderen tussen 6-13 jaar oud (170). Verder onderzoek in grotere studiepopulaties is aangewezen om onderliggende mechanismen in kaart te brengen.

6.5.10 Samenvatting per blootstelling

Hieronder worden de significante blootstelling-effect associaties samengevat voor koolstofdeeltjes in bloed. Aangezien koolstofdeeltjes enkel gemeten zijn in HBM Hoboken, werden de dosis-effect associaties enkel bestudeerd in deze aparte groep. Een belangrijke kanttekening hierbij is dat de statistische power mogelijk beperkt is.

In het overzicht worden de significante blootstelling-effect associaties samengevat. Er wordt een onderscheid gemaakt tussen consistente resultaten en resultaten met meer onzekerheid. De consistente resultaten zijn bevindingen die in overeenstemming zijn met onderliggende mechanismen en met de literatuur en waarbij meerdere merkers in deze studie (bv. verschillende bloedcellen of verschillende puberteitskenmerken) in dezelfde richting gaan. De resultaten met meer onzekerheid

zijn bevindingen die eveneens significant zijn, en dus betekenisvol, maar waarbij nog onduidelijkheid is over de interpretatie. Voor deze resultaten is nog verdere bevestiging nodig in bijkomend onderzoek vooraleer er beleidsconclusies mogelijk zijn.

Consistente bevindingen:

- Meer C (b) gaat samen met hogere aantallen immuuncellen, een indicatie voor immuunactivatie, en met hogere waarden voor luchtweginflammatie.
- Hogere gehalten C (b) zijn significant geassocieerd met meer kans om in een vroegere fase van de groeispuurt (indicatie prepuberteit) te zitten.
- Bij meisjes zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test (volgehouden aandacht).
- Bij meisjes zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met meer gedragsproblemen in het algemeen.

Resultaten die verdere bevestiging vereisen:

- Bij jongens zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een hoger gehalte cystatine C in urine (indicatie verminderde nierfunctie). Bij meisjes zijn hogere gehalten C (b) significant geassocieerd met een lager gehalte cystatine C in urine (indicatie verbeterde nierfunctie).

Hoofdboodschappen

Koolstofdeeltjes in bloed worden in deze studie onderzocht als milieuparameter voor verkeersblootstelling. Verkeersdruk is een algemeen stedelijk milieuprobleem. Het is niet specifiek gelinkt aan de industriële activiteiten van het bedrijf Umicore.

- In (bijna) alle jongeren van HBM Hoboken werden gehalten koolstofdeeltjes gemeten in bloed.
- Gehalten koolstofdeeltjes in bloed vertonen associaties met zowel omgevings- als gedragsfactoren.
- Hogere gehalten koolstofdeeltjes in bloed zijn geassocieerd met:
 - immuunactivatie en luchtweginflammatie. Dit sluit aan bij internationaal onderzoek naar de impact van luchtvervuiling, verder onderzoek is aangewezen;
 - een vertraagde puberteitsontwikkeling in jongens;
 - een tragere reactietijd op de Continuous Performance Test in meisjes;
 - meer gedragsproblemen bij meisjes.

7 RESULTATEN PERCEPTIE DEELNEMERS

Het onderzoek omvatte ook een perceptievragenlijst, die werd afgenomen bij alle jongeren die hebben deelgenomen aan de humane biomonitoring. De vragenlijst was een onderdeel van de algemene vragenlijst en werd ingevuld door 195 van de 200 jongeren. Met deze perceptievragenlijst peilden we naar de eigen mening en perceptie van de jongeren. Volgende onderwerpen kwamen daarbij aan bod:

1. Kennis over metalen
2. Ongerstheid over metalen en over andere milieuproblemen
3. Milieuattitude: bezorgdheid om het milieu
4. Vertrouwen in informatiebronnen en informatienoden
5. Tevredenheid over de buurt
6. Geloof in een oplossing en handelingsbereidheid

In dit hoofdstuk vatten we de perceptieresultaten samen. Voor elke vraag werd ook nagegaan of er significante verschillen zijn tussen de antwoorden van jongens en meisjes, tussen jongeren die les volgen in de drie onderwijsfinaliteiten (doorstroom-, dubbele en arbeidsmarktgerichte finaliteit), tussen jongeren met een Belgische of niet-Belgische herkomst¹ en tussen jongeren uit de verschillende zones in het onderzoeksgebied (Figuur 1). Enkel waar statistisch significant ($p < 0,05$) worden deze verschillen besproken. Voor de meeste vragen werden geen significante verschillen vastgesteld.

Waar relevant worden de resultaten vergeleken met andere studies, waaronder eerdere perceptiebevragingen door het Steunpunt Milieu en Gezondheid, de survey Sociaal-Culturele Verschuivingen in Vlaanderen (SCV), Eurobarometer en de Gemeentemonitor.

7.1 KENNIS OVER METALEN

In een eerste vraag vroegen we of de jongeren vóór hun deelname aan het onderzoek al eens gehoord hadden over lood of andere metalen zoals arseen of cadmium: 61% van de jongeren zegt hier eerder over gehoord te hebben. De meeste van deze jongeren hoorden ervan via de school (72 jongeren), familie en vrienden (66 jongeren) en via de media (40 jongeren). In mindere mate ook via sociale media (20 jongeren), de gemeente (20 jongeren) en wetenschappers (13 jongeren).

¹Voor herkomst kijken we zowel naar de huidige nationaliteit en geboortenationaliteit van de jongere als naar de geboortenationaliteit van de ouders. Indien de jongere of één van de ouders een buitenlandse (geboorte)nationaliteit heeft, beschouwen we de herkomst van de jongeren als niet-Belgisch. Binnen die groep maken we verder onderscheid tussen jongeren met een herkomstnationaliteit uit een ander EU-land versus een land buiten de EU.

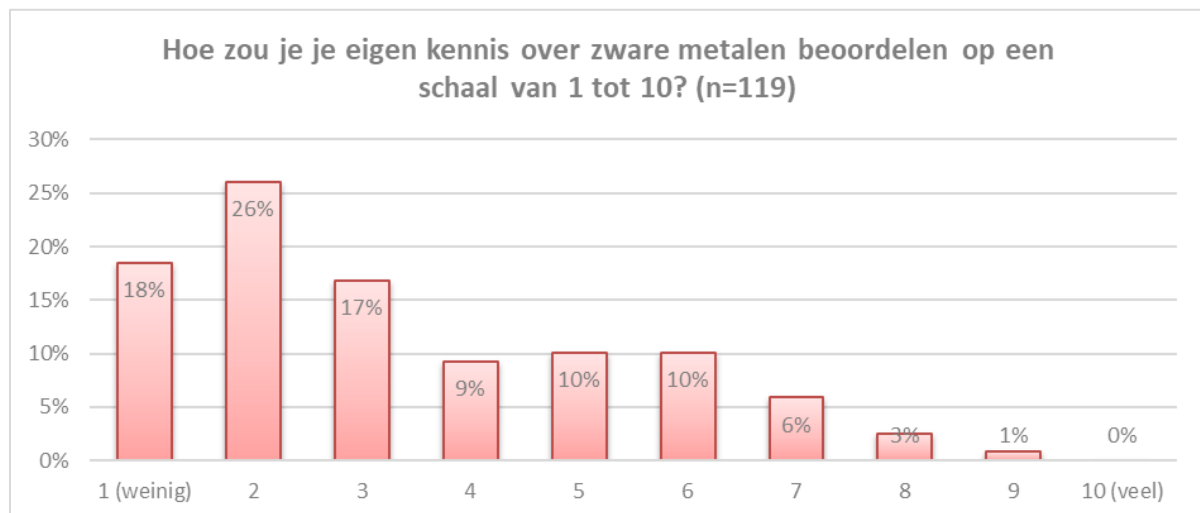


Figuur 30: Had je voor je deelname aan dit onderzoek al eens gehoord over lood of andere metalen zoals cadmium of arseen?

Jongeren die les volgen in de doorstroom- en dubbele finaliteit geven vaker aan dat ze al eens over metalen gehoord hadden dan jongeren in de arbeidsmarktgerichte finaliteit (respectievelijk 69% en 60% t.o.v. 38%, $p=0,012$). Jongeren die in zone 3 en zone 4 west wonen geven minder vaak aan dat ze al eerder over metalen hoorden (respectievelijk 45% en 48%, t.o.v. 66%, 69% en 61% in zone 1, 2 en 4 oost, met een p-waarde van 0,131 is dit verschil echter niet statistisch significant).

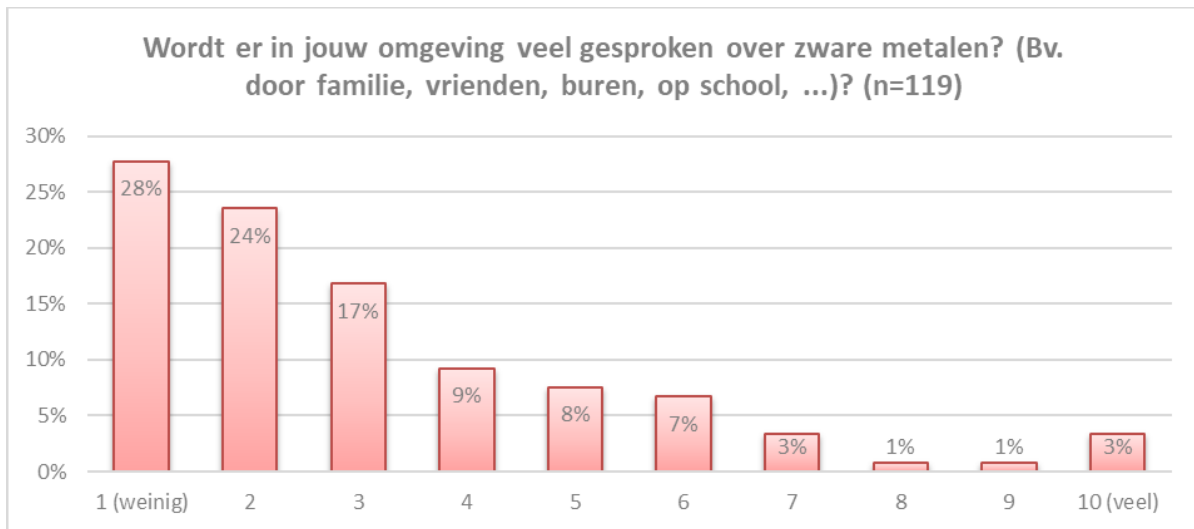
We vroegen ook of de jongeren reeds eerder een bloedstaal lieten analyseren of iemand kennen in de familie of vriendenkring die dit reeds eerder liet doen: 17% van de deelnemers liet reeds eerder een bloedstaal testen op de aanwezigheid van lood of andere metalen en 39% van de deelnemers kent iemand uit de familie of vriendenkring die dit eerder liet doen. Vooral in zone 1 van het onderzoeksgebied lieten de jongeren reeds eerder hun bloed testen (46% van de deelnemende jongeren in zone 1 t.o.v. 13% in zone 2, 7% in zone 3, 6% in zone 4 oost en 5% in zone 4 west, $p<0,001$).

Gevraagd om hun kennis over metalen te beoordelen op een schaal van 1 tot 10 geven de meeste jongeren een lage of gemiddelde score. 20% van de jongeren geeft zichzelf een score boven 5 op 10.



Figuur 31: Hoe zou je je eigen kennis over metalen beoordelen?

De meeste jongeren geven aan dat er in hun omgeving weinig over metalen gesproken wordt (bv. door familie, vrienden, burens, op school, ...). Op een schaal van 1 tot 10 beoordeelt slechts 15% van de jongeren deze vraag met een score boven 5 op 10.

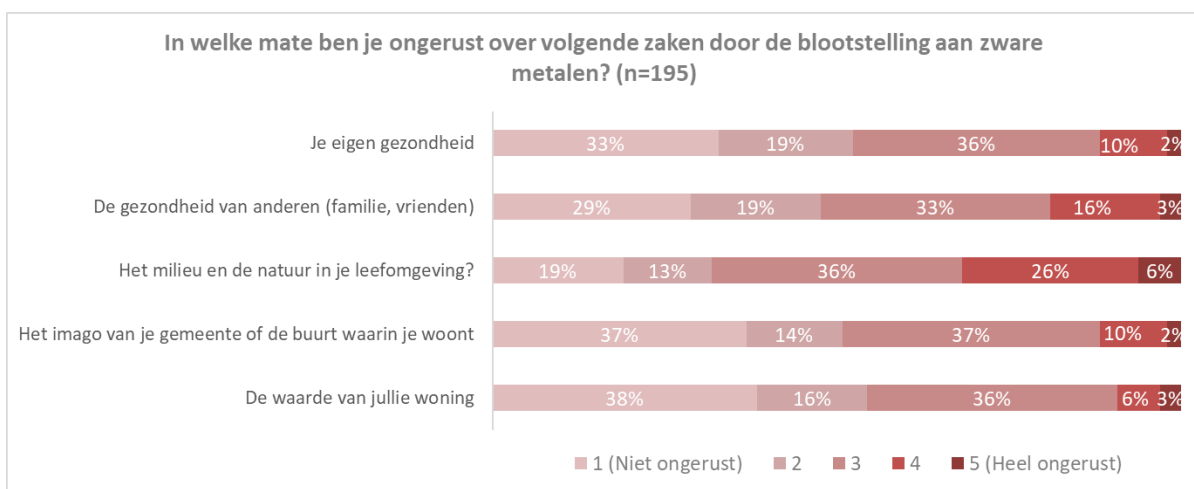


Figuur 32: Wordt er in jouw omgeving veel gesproken over metalen?

7.2 ONGERUSTHEID OVER METALEN EN ANDERE MILIEUPROBLEMEN

7.2.1 Ongerustheid over metalen

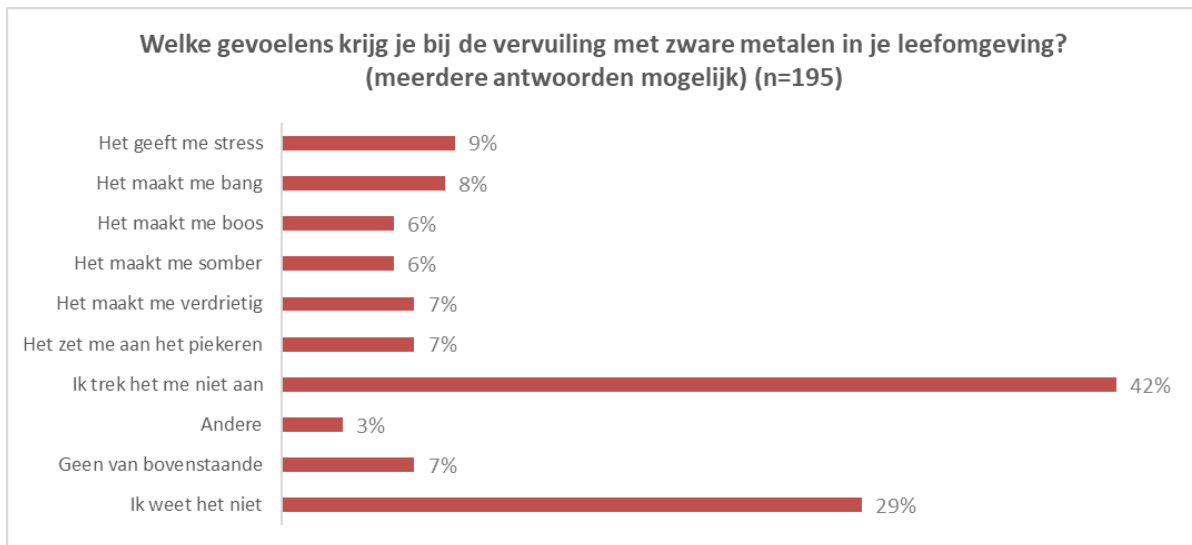
In een volgend onderdeel vroegen we in elke mate de jongeren ongerust zijn over de blootstelling aan metalen. De ongerustheid werd niet algemeen bevraagd, maar voor vijf deelaspecten. Daarbij valt op dat de jongeren zich vooral zorgen maken over het milieu en de natuur in hun leefomgeving (32% van de jongeren zegt ongerust of heel ongerust te zijn) en slechts in mindere mate over de eigen gezondheid (12%), de gezondheid van anderen zoals familie en vrienden (19%), het imago van de gemeente of buurt (12%) en de waarde van hun woning (9%).



Figuur 33: Ongerustheid over blootstelling aan metalen?

Jongeren met een niet-Belgische nationaliteit zijn vaker ongerust over de eigen gezondheid of gezondheid van anderen (28% t.o.v. 14%, $p=0,035$) en jongeren die les volgen in de doorstroom- of dubbele finaliteit zijn vaker ongerust over het milieu en de natuur (33% en 37% t.o.v. 13%, $p=0,021$). Verder zien we geen significante verschillen voor de zones in het onderzoeksgebied.

We polsten ook naar de gevoelens die jongeren krijgen bij de vervuiling met metalen in hun leefomgeving. De gevoelens die het meest worden aangevinkt zijn 'het geeft me stress' (9% van de jongeren) en 'het maakt me bang' (door 8% van de jongeren). Een groter deel van de jongeren zegt echter het zich 'niet aan te trekken' (42% van de jongeren) of het 'niet te weten' (29% van de jongeren).



Figuur 34: Welke gevoelens krijg je bij de vervuiling met metalen in je leefomgeving?

11 jongeren (6% van de deelnemers) rapporteert gezondheidsklachten bij zichzelf of bij leden van hun gezin waarvan ze zich afvragen of die iets met metalen te maken hebben. Het gaat hier dus over subjectieve beleving, en niet noodzakelijk over vastgestelde gezondheidsklachten. 30% van de jongeren zegt het niet te weten.



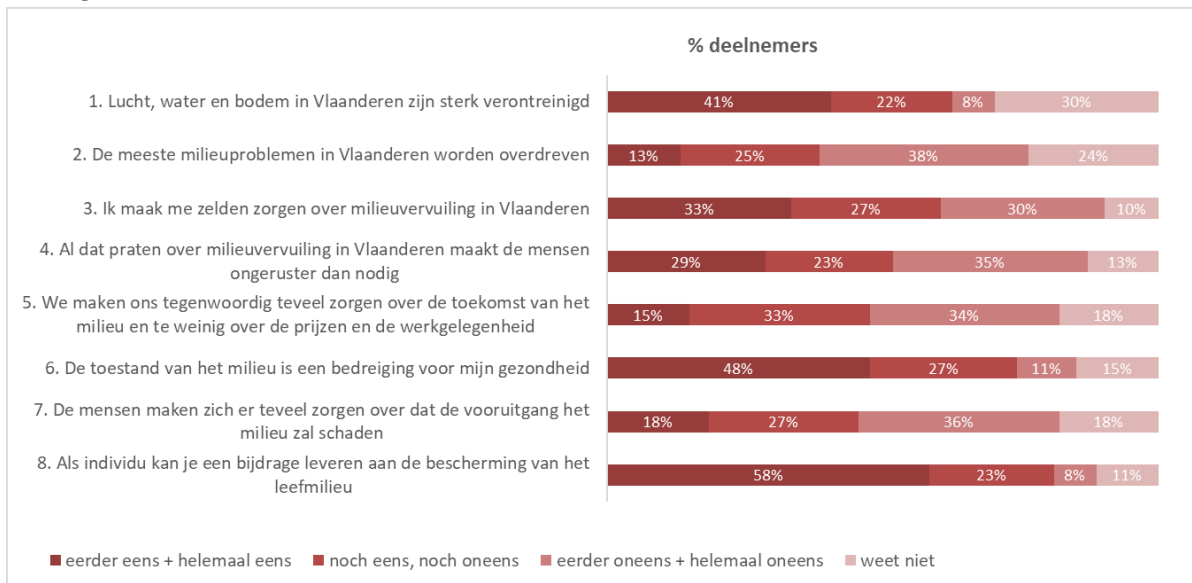
De 11 jongeren die 'ja' antwoorden, noemen o.a. vermoeidheid (3 deelnemers), astma (2 deelnemers), huiduitslag (2 deelnemers), en concentratieproblemen (2 deelnemers). Verder worden ook ADHD en dyscalculie, autisme, hoofdpijn, depressie, groei, longproblemen en krachtverlies telkens een enkele keer genoemd.

Figuur 35: Heb jij of hebben leden van je gezin gezondheidsklachten waarvan je je afvraagt of die met metalen te maken hebben?

7.2.2 Milieuattitude: bezorgdheid om het milieu

Aan de hand van acht stellingen, te beantwoorden op een vijfpuntenschaal, werd gepeild naar de algemene bezorgdheid van de deelnemers over het milieu in Vlaanderen. Deze stellingen werden overgenomen uit de milieumodule van de SCV-survey (171) en werden ook bevraagd in eerdere perceptieonderzoek door het Steunpunt Milieu en Gezondheid. Deze studies vormen een interessante vergelijkingsbasis.

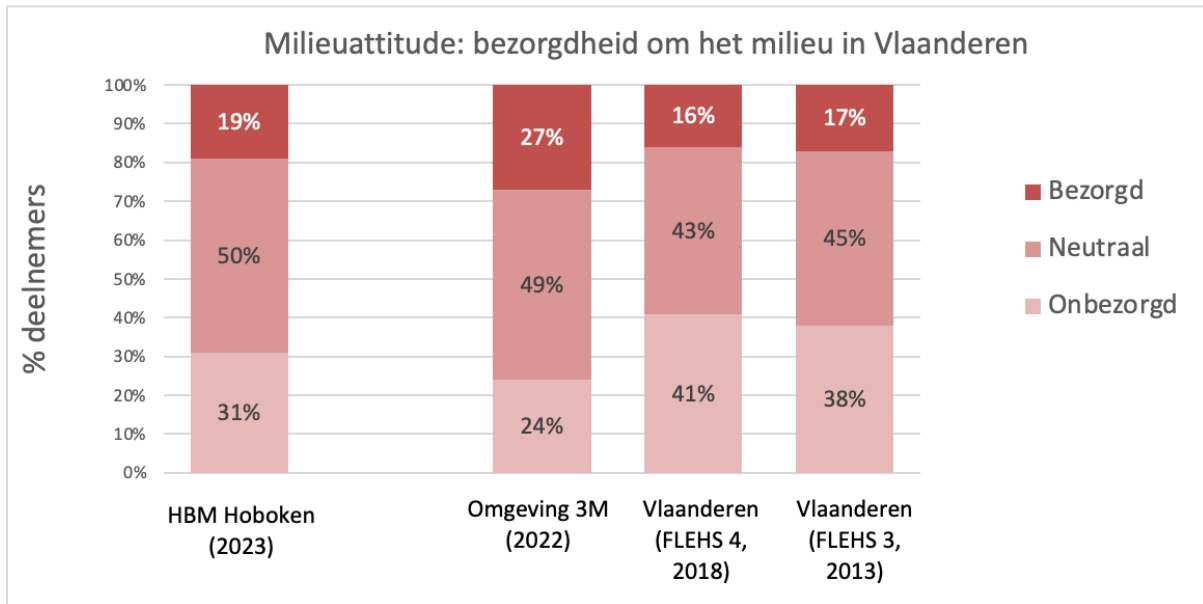
Over het algemeen zien we dat de antwoordcategorieën die blijk geven van een bezorgdheid over het milieu vaker worden aangevinkt dan de antwoorden die onbezorgdheid aangeven. Zo zien we bijvoorbeeld dat 48% van de deelnemers het eens is met de stelling dat ‘de toestand van het milieu een bedreiging vormt voor de gezondheid’ (stelling 6), terwijl 11% het niet eens is met deze stelling. Of dat 38% van de deelnemers het oneens is met de stelling dat ‘de meeste milieuproblemen in Vlaanderen worden overdreven’ (stelling 2), terwijl 13% het eens is met deze stelling. Toch is deze tendens in deze steekproef minder uitgesproken dan in eerder onderzoek in andere gebieden. We zien ook dat een aanzienlijk percentage van de deelnemers ‘ik weet het niet’ aanduidt voor de verschillende stellingen.



Figuur 36: Bezorgdheid om het milieu in Vlaanderen

Statistiek Vlaanderen ontwikkelde een methode om op basis van (enkele van) deze stellingen één algemene indicator te berekenen voor milieuattitude, om een vergelijking doorheen de tijd en van verschillende subgroepen te vereenvoudigen (171). Uit een factoranalyse bleek dat de stellingen die wijzen op milieuoptimisme de beste samenhang vertonen voor een dergelijke schaal. Voor elke deelnemer worden de scores van de milieu-optimistische stellingen opgeteld (met name stellingen 2, 3, 4, 5 en 7 in bovenstaande figuur), en heringedeeld in een driepuntenschaal: bezorgd, neutraal of onbezorgd.

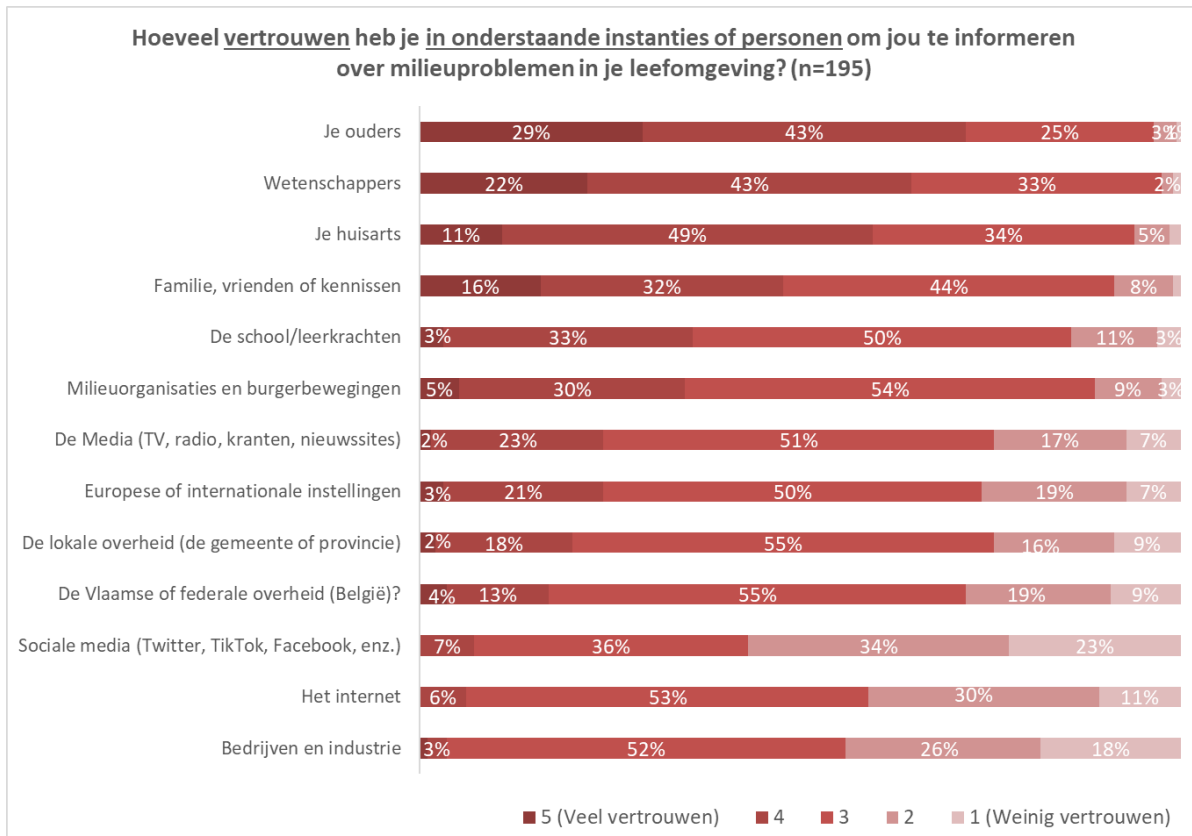
Als we deze rekenwijze toepassen op de resultaten van de humane biomonitoring in omgeving Hoboken, zien we dat 19% van de deelnemende jongeren in de categorie ‘bezorgd’ valt. Dit is een percentage dat iets hoger ligt dan het percentage in eerdere bevestigingen door het Steunpunt Milieu en Gezondheid in algemeen Vlaanderen (2013 en 2018), maar lager dan een bevestiging in de omgeving rond 3M in 2022 (zie figuur).



Figuur 37: Milieuattitude

7.3 VERTROUWEN IN INFORMATIEBRONNEN EN INFORMATIENODEN

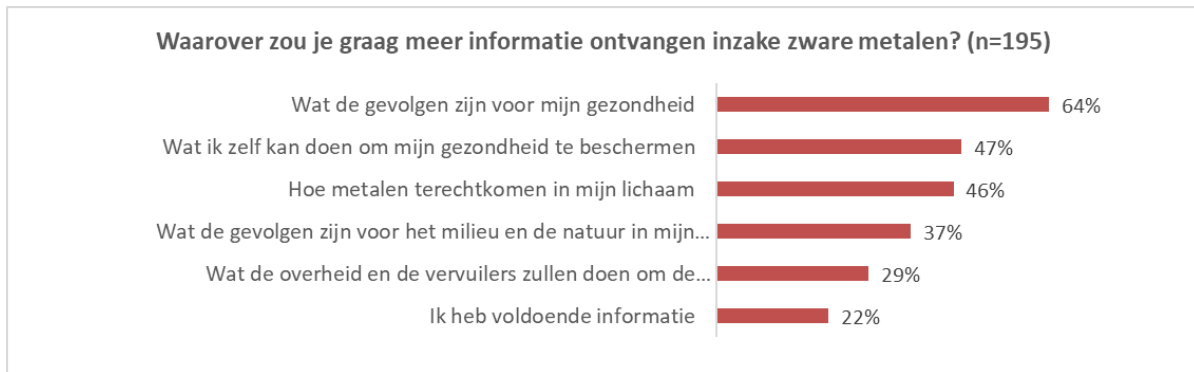
In een volgend onderdeel peilden we naar het vertrouwen dat jongeren stellen in diverse instanties of andere informatiebronnen om hen te informeren over milieuproblemen in hun leefomgeving. Hieruit blijkt dat de jongeren vooral vertrouwen hebben in hun ouders, wetenschappers, de huisarts, familie, vrienden of kennissen. Jongeren hebben inzake informatie over milieuproblemen minder vaak vertrouwen in bedrijven en industrie, het internet en sociale media. De verschillende overheden eindigen in de middenmoot.



Figuur 38: Vertrouwen in informatiebronnen

We kunnen deze cijfers vergelijken met de resultaten van een eerdere perceptiebevraging door het Steunpunt Milieu en Gezondheid bij Vlaamse jongeren FLEHS-4 (9) en met de PFAS-jongerenstudie rond 3M. De rangschikking in deze studies is grotendeels identiek.

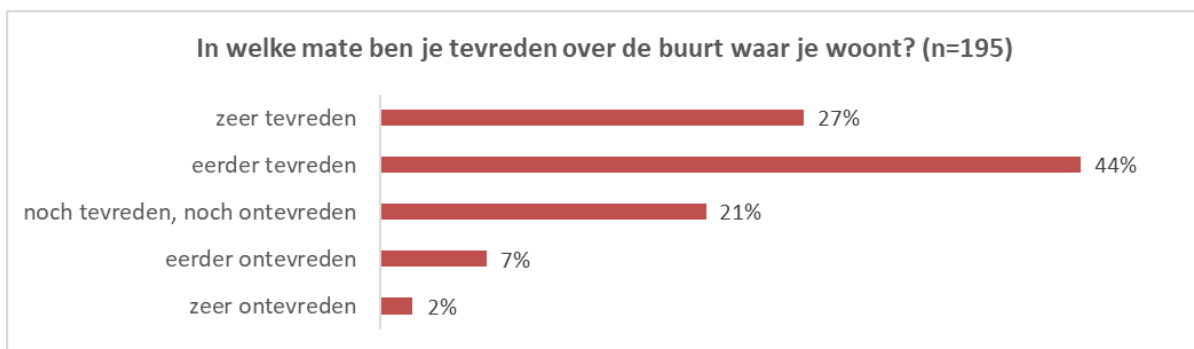
We vroegen ook aan de jongeren waarover zij graag meer informatie zouden ontvangen inzake metalen. Maar liefst 64% van de jongeren geeft aan dat ze graag meer informatie zouden ontvangen over de mogelijke gevolgen voor hun gezondheid. Verder is er ook interesse in informatie over wat je zelf kan doen om je gezondheid te beschermen, hoe metalen terechtkomen in ons lichaam en wat de gevolgen zijn voor het milieu en de natuur en wat de overheid en de vervuilers doen om de situatie te verbeteren. 22% van de jongeren zegt over voldoende informatie te beschikken. In de persoonlijke communicatie met de deelnemers wordt daarom verwezen naar tips om de blootstelling te verminderen, o.m. via de informatiefolders van Logo Antwerpen (172) en factsheets van het Steunpunt Omgeving en Gezondheid (173).



Figuur 39: Waarover zou je graag meer informatie ontvangen inzake metalen?

7.4 TEVREDENHEID OVER DE BUURT

71% van de jongeren is eerder tevreden of zeer tevreden over de buurt waarin ze wonen.



Figuur 40: Tevredenheid over de buurt

Deze vraag wordt ook gesteld in de Gemeentemonitor van het Agentschap Binnenlands Bestuur, die sinds 2017 om de drie jaar wordt afgenomen in elke Vlaamse gemeente (174). In 2020 was 80% van de Vlamingen eerder tot zeer tevreden over de buurt waarin ze wonen. In de stad Antwerpen was dat 81% (175). De tevredenheidscijfers liggen dus iets lager bij de jongeren in HBM Hoboken. Ook in vergelijking met de jongeren in de PFAS-jongerenstudie rond 3M (2022) zien we een lager percentage. In de PFAS-jongerenstudie gaf 88% van de jongeren aan eerder tevreden of zeer tevreden te zijn.

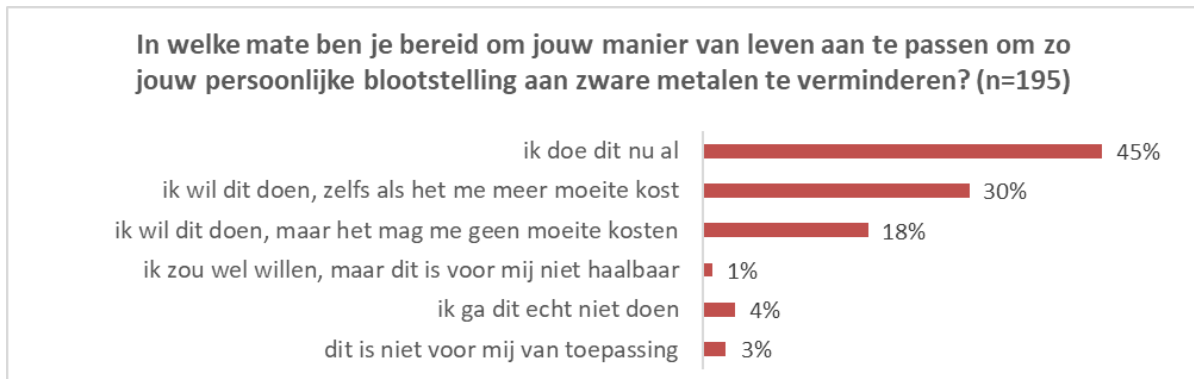
7.5 GELOOF IN EEN OPLOSSING EN HANDELINGSBEREIDHEID

Een grote meerderheid van de jongeren gelooft dat het mogelijk moet zijn om de metalen vervuiling in hun leefomgeving op te lossen. 50% denkt dat dit min of meer mogelijk moet zijn en 34% denkt dat het best tot zeer goed mogelijk moet zijn. Deze cijfers zijn vergelijkbaar met de PFAS-jongerenstudie in de omgeving van 3M.



Figuur 41: *Geloof in een oplossing*

Een grote meerderheid van de jongeren is ook bereid om zijn of haar manier van leven aan te passen om zo hun persoonlijke blootstelling aan metalen te verminderen (zoals bv. handen wassen na het buiten spelen en schoenen uitdoen bij het binnengaan van de woning). 45% van de jongeren zegt dit nu al te doen. We zien voor deze vraag geen significante verschillen voor de verschillende zones in het onderzoeksgebied of voor de andere subgroepen.



Figuur 42: *Handelingsbereidheid*

Hoofdboodschap

39% van de deelnemende jongeren had vóór deelname aan dit onderzoek nog nooit over metalen **gehoord**. De jongeren die al wel over metalen hadden gehoord, kregen die informatie vooral via de school en hun ouders.

12% van de jongeren is **ongerust** over de gevolgen van blootstelling aan metalen voor de eigen gezondheid en 32% maakt zich zorgen over de gevolgen voor de natuur en het milieu in hun leefomgeving.

64% van de deelnemende jongeren zou graag meer **informatie** ontvangen over de mogelijke gevolgen van metalen voor hun gezondheid. Ze vertrouwen vooral hun ouders, wetenschappers, de huisarts en familie en vrienden om hen te informeren over het onderwerp.

8 RESULTATEN MILIEU

8.1 BESCHRIJVENDE STATISTIEK

8.1.1 Metalen in huisstof

Er werd een dataset gevalideerd met depositiemetingen van Pb, As en Cd op 63 adressen (Tabel 50). De depositiemetingen zijn voor deze records samengesteld uit simultaan bemonsterde deposities in de slaapkamer en in de woonkamer van de deelnemer. De meeste metingen werden uitgevoerd in zone 4 (29) van het studiegebied, gevolgd door zone 2 (23) en zone 1 (17). In zone 3 werden 4 metingen gedaan, metingen uit deze zone zijn ondervertegenwoordigd in de dataset. De bemonsteringsduur was gemiddeld 102 dagen (1^{ste} kwartiel 92 dagen, 3^{de} kwartiel 104 dagen). De meetwaarden zijn gemiddelde deposities per dag en per oppervlakte-eenheid, uitgemiddeld over de bemonsteringsperiode.

De gemiddelde deposities in de binnenomgeving zijn 1,624 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor Pb, 0,096 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor As en 0,033 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor Cd. Er worden grote verschillen in deposities tussen adressen gemeten (vergelijk minimum en maximum in Tabel 50).

Er bestaat geen normenkader voor depositie van metalen in de binnenomgeving. Voor metalen in deposities buiten (met name Pb en Cd, niet voor As) zijn er wel grens- en richtwaarden in Vlarem, maar daar kunnen de deposities in de binnenomgeving niet aan afgetoetst worden.

Om de gemeten deposities in de woningen te situeren kan er wel een vergelijking gemaakt worden met de jaargemiddelde depositie van metalen in de buitenomgeving. In vergelijking met de jaargemiddelde depositie in de buitenomgeving in Hoboken (268 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ (Pb), 18 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ (As) en 2,2 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ (Cd), gegevens van 2023) ligt de gemiddelde depositie binnen in de woningen ongeveer twee grootteordes lager; de hoogst gemeten deposities binnen liggen ongeveer een grootteorde lager dan de jaargemiddelde deposities buiten in Hoboken. De gemiddelde deposities in de woningen in Hoboken zijn ook lager dan de jaargemiddelde deposities die op de landelijke achtergrondlocatie voor metalen in Koksijde gemeten werden in 2023: 3 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor Pb, 0,3 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor As en 0,1 $\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$ voor Cd. De hoogst gemeten concentraties in Hoboken liggen wel boven de jaargemiddelden van Koksijde (zie maxima in Tabel 50).

Tabel 50: Minimum, gemiddelde en maximum depositie van Pb, As en Cd in de binnenomgeving

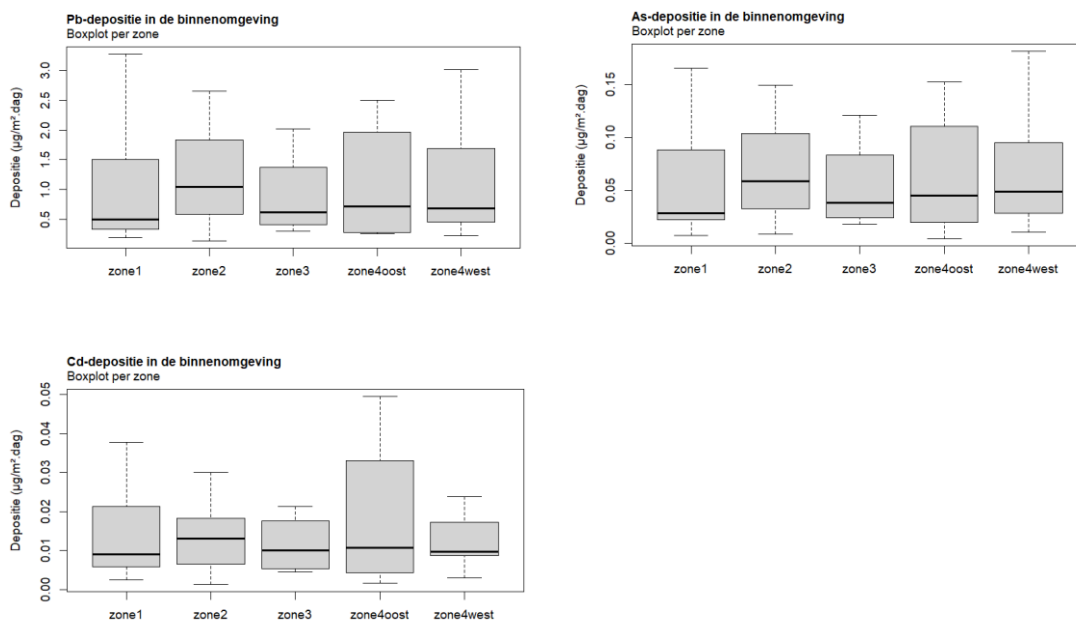
	Pb ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)	As ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)	Cd ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)
Aantal metingen	63	63	63
Minimum	0,136	0,004	0,001
Mediaan	0,726	0,046	0,010
Gemiddelde	1,624	0,096	0,033
Maximum	18,671	0,948	0,988

De gemiddelde deposities in de binnenomgeving per zone liggen in dezelfde grootteorde (Tabel 51) en zijn veel lager dan de deposities die buiten gemeten worden. Er is een aanzienlijke spreiding op de metingen binnen eenzelfde zone (Figuur 43) en de spreiding is vergelijkbaar tussen de zones. Er is geen

indicatie dat de stofdeposities binnen in een bepaalde zone significant hoger zouden zijn dan in een andere zone.

Tabel 51: Gemiddelde Pb, As, en Cd depositie in de binnenomgeving per zone.

	Aantal	Pb ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)	As ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)	Cd ($\mu\text{g}/\text{m}^2\cdot\text{dag}$)
Zone 1	17	1,640	0,107	0,018
Zone 2	23	1,459	0,086	0,058
Zone 3	4	0,889	0,054	0,012
Zone 4 Oost	12	2,429	0,129	0,023
Zone 4 West	7	1,172	0,07	0,015



Figuur 43: Boxplots van de Pb, As en Cd-depositie in de binnenomgeving van woningen uit de verschillende zones van het studiegebied (extreme datapunten zijn niet weergegeven voor de leesbaarheid, maximale meetwaarden zijn gegeven in Tabel 50).

Op een aantal adressen werden de depositie monsters uit de slaap- en de woonkamer apart geanalyseerd. Per analysepaar van hetzelfde adres werd het absoluut verschil berekend, en gedeeld door de gemiddelde depositie van woon- en slaapkamer (procentueel uitgedrukt). Dit geeft een idee van de spreiding tussen de depositie in de woon- en slaapkamer, genormaliseerd voor de gemiddelde depositie. Gemiddeld genomen bedraagt deze ratio ongeveer 60% voor Pb, As en Cd. Het verschil tussen de depositie in woon- en slaapkamer is ongeveer 60% van de gemiddelde depositie over beide ruimtes, en kan dus aanzienlijk zijn. Er is geen duidelijke tendens dat deposities hoger zouden zijn in woon- of slaapkamer; in 54% (Pb), 57% (As) en 61% (Cd) was de depositie hoger in de slaapkamer dan in de woonkamer.

Hoofdboodschap

De waarden van lood, cadmium en arseen in het depositiestof in de woning liggen veel lager (gemiddeld ongeveer twee grootteordes lager) dan in het depositiestof dat in Hoboken in de buitenomgeving wordt gemeten. Er is geen indicatie dat de deposities in de woning systematisch hoger zijn in een bepaalde zone.

8.1.2 Metalen in eieren

Omdat de opstapeling van metalen in eieren tot op heden nog niet goed gekend is, werd in HBM Hoboken een (beperkte) verkennende studie naar metalen in eieren uitgevoerd. Bij 20 personen die in het studiegebied van HBM Hoboken wonen werden er metalen Pb, As en Cd geanalyseerd in eieren van eigen kippen. De gemiddelde concentratie aan metalen in de eieren van eigen kippen is respectievelijk voor Pb 0,1 mg/kg vers materiaal en voor As 0,02 mg/kg vers materiaal. Voor Cd werd er in geen enkel ei een waarde gedetecteerd boven de kwantificatielimiet van het laboratorium (Tabel 52).

Tabel 52: Concentratie van Pb, As en Cd in eieren

	Pb (mg/kg vm)	As (mg/kg vm)	Cd (mg/kg vm)
Aantal metingen	20	20	20
Aantal (%) < LIM	3 (15%)	6 (30%)	100 (100%)
Minimum	< LIM	< LIM	< LIM
Gemiddelde	0,1	0,02	< LIM
Mediaan	0,04	0,02	< LIM
Maximum	0,5	0,05	< LIM

vm = vers materiaal; LIM = kwantificatielimiet

Waegeneers et al. (176) vond gemiddelde Pb concentraties in eieren van eigen kweek van de algemene Belgische bevolking terug tussen 0,116 (herfst) en 0,074 (lente) mg/kg ei. De maximaal teruggevonden Pb concentraties in de eieren bedroeg 0,471 – 0,477 mg/kg ei, afhankelijk van het seizoen waarin werd gemeten. In tegenstelling tot lood werden er ook in de studie van Waegeneers lagere concentraties aan arseen en nog lagere concentraties aan cadmium vastgesteld in eieren van eigen kweek. Zo lag voor arseen het gemiddelde in zowel herfst als lente onder de kwantificatielimiet van 0,008 mg/kg ei en werden er maxima gedetecteerd van 0,009 – 0,015 mg/kg ei. Voor cadmium werden er gemiddelde concentraties teruggevonden van 0,0005 mg/kg ei en maxima van 0,003 – 0,005 mg/kg ei. De concentraties van metalen in eieren van eigen kweek liggen hoger dan deze gemeten door het FAVV in commerciële eieren (gemiddelde Pb concentratie = 0,004 mg/kg, gemiddelde Cd concentratie = 0,001 mg/kg) (177,178).

Onze studie bevestigt dat eieren van eigen kippen gehalten aan metalen kunnen bevatten, en dat de gehalten hoger zijn dan in eieren uit de commerciële handel. De concentraties metalen in eieren van HBM Hoboken liggen in lijn met de literatuur voor lood. Voor arseen werden er in onze studie iets hogere waarden gedetecteerd, hoewel voor cadmium er geen detecteerbare waarden werden teruggevonden.

Eieren van eigen kweek per zone

Omdat het hier om eieren van een beperkt aantal deelnemers gaat (N=20), is het statistisch niet mogelijk om gemiddelden te bekijken over de 4 zones van het onderzoeksgebied (Figuur 1). Wel werd er een gelijk aantal eieren gecollecteerd in Kruibeke (zone 4 west) en in Hoboken (in de overheersende windrichting: zone 1 + zone 2 + zone 3). Daarom werden de ruwe gegevens bekeken over deze twee gebieden. De beschrijvende gegevens in Tabel 53 geven weer dat eieren van eigen kweek gecollecteerd in de overheersende windrichting van de Umicore site gemiddeld hogere concentraties aan lood en arseen bevatten dan eieren van eigen kweek gecollecteerd in Kruibeke.

Tabel 53: Concentratie vm van Pb, As en Cd in eieren van eigen kweek in Hoboken en Kruibeke, uitgedrukt in mg/kg

	Hoboken (zone 1 + zone 2 + zone 3)			Kruibeke		
	Pb (mg/kg vm)	As (mg/kg vm)	Cd (mg/kg vm)	Pb (mg/kg vm)	As (mg/kg vm)	Cd (mg/kg vm)
Aantal metingen	9	9	9	9	9	9
Aantal (%) < LIM	2 (22%)	2 (22%)	9 (100%)	1 (11%)	4 (44%)	9 (100%)
Minimum	< LIM	< LIM	< LIM	< LIM	< LIM	< LIM
Gemiddelde	0,170	0,023	< LIM	0,030	0,015	< LIM
Mediaan	0,085	0,018	< LIM	0,014	0,013	< LIM
Maximum	0,500	0,050	< LIM	0,085	0,034	< LIM

vm = vers materiaal; LIM = kwantificatielimiet

Hoofdboodschap

Een verkennende analyse toonde aan dat eieren van eigen kweek uit het studiegebied HBM Hoboken gelijkaardige gehalten aan metalen bevatten als eieren van eigen kweek in Vlaanderen. Eieren uit Hoboken hadden gemiddeld hogere waarden van lood en arseen dan eieren uit Kruibeke. Omdat het aantal eieren zeer beperkt was, is verder onderzoek noodzakelijk.

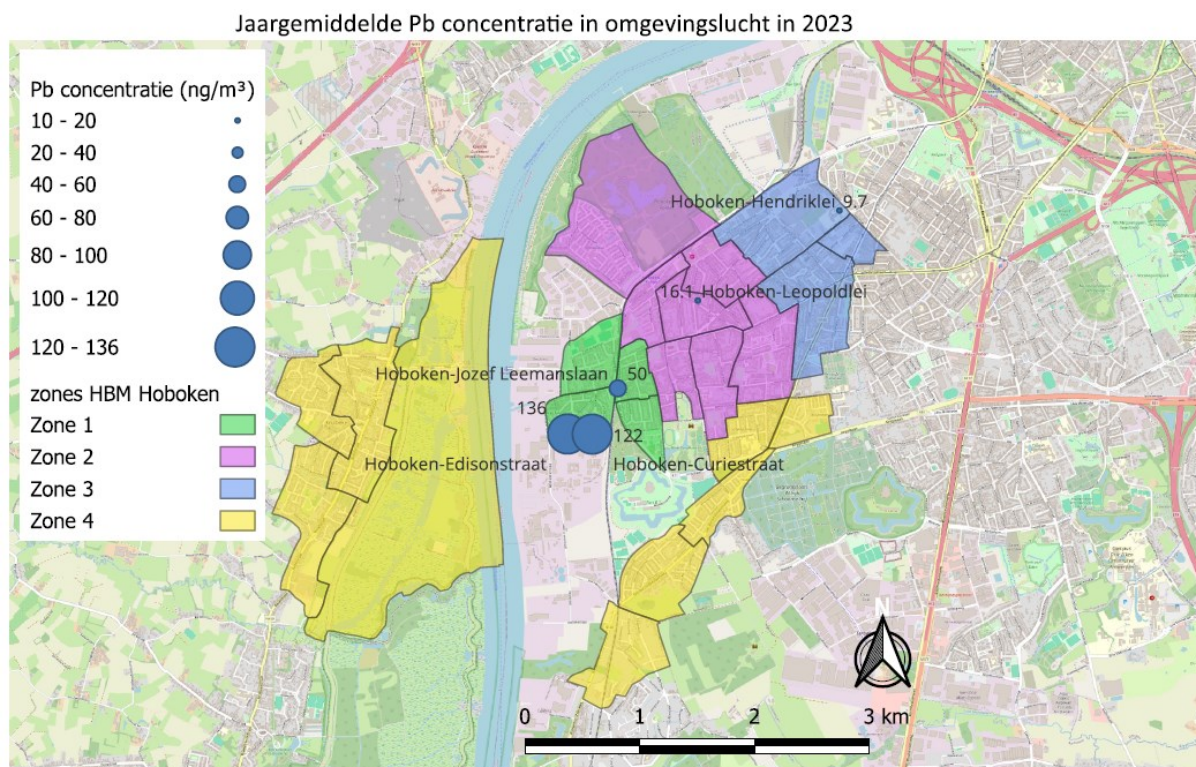
8.1.3 Metalen in lucht

Metalen in omgevingslucht (Pb, As en Cd in PM₁₀) werden op twee extra meetlocaties in Hoboken (HB_W en HB_S) gemeten in 2023. Meetlocatie HB_W ligt in zone 2 van het studiegebied, HB_S in zone 3. De jaargemiddelde concentraties van Pb, As en Cd voor bestaande meetlocaties van de VMM in Hoboken (HB17, HB18 en HB23, allen in zone 1), de twee extra meetlocaties van deze studie en de meetresultaten van het stedelijk achtergrondstation (Antwerpen-Borgerhout) en het landelijk achtergrondstation voor metalen (KK01) zijn weergegeven in Tabel 54. Voor Pb, As en Cd in PM10 zijn er enkele EU of WHO toetsingswaarden beschikbaar (Tabel 54).

Tabel 54: Jaargemiddelde concentraties (ng/m³) van Pb, As en Cd in PM₁₀ op meetlocaties in Hoboken en het achtergrondstation in Koksijde (2023)

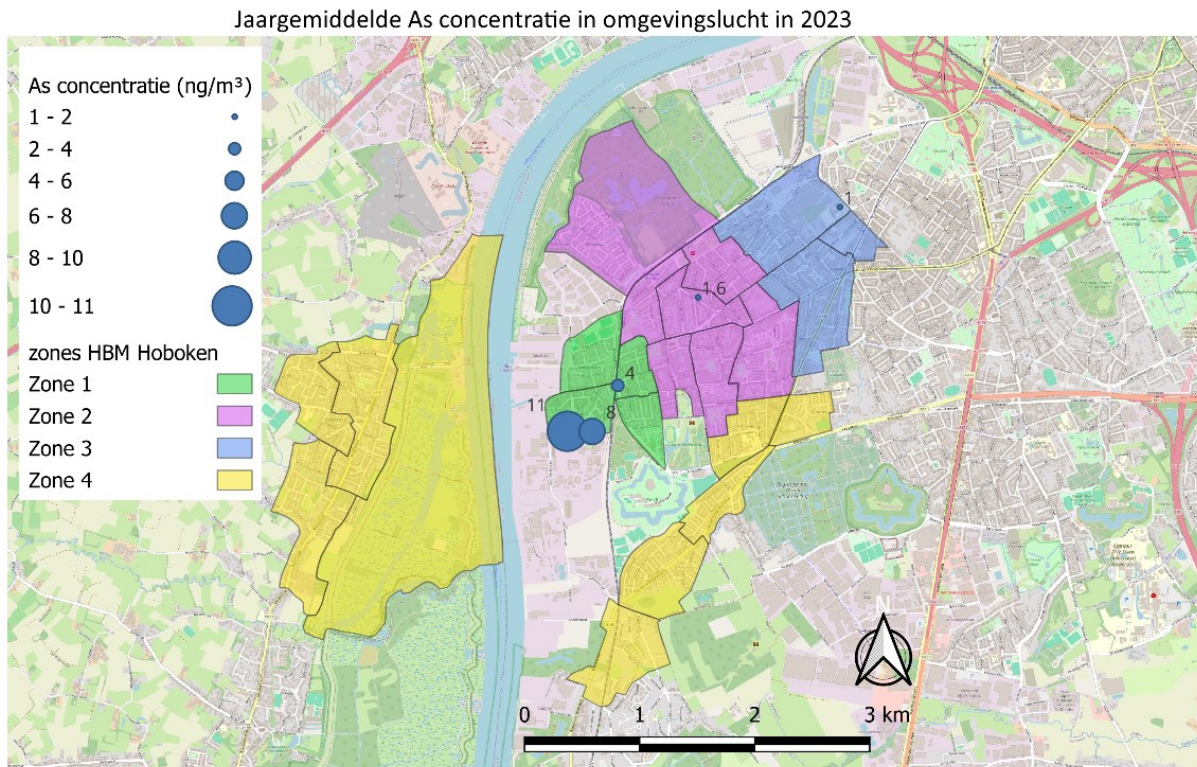
Code	Gemeente	Straat	Pb	As	Cd
HB17	Antwerpen (Hoboken)	Edisonstraat	136	11	1
HB23	Antwerpen (Hoboken)	Curiestraat	122	8	0,9
HB18	Antwerpen (Hoboken)	Jozef Leemanslaan	50	4	0,5
HB_W	Antwerpen (Hoboken)	Leopoldlei	16,1	1,6	0,3
HB_S	Antwerpen (Hoboken)	Hendriklei	9,7	1,0	0,2
R801	Antwerpen-Borgerhout (stedelijke achtergrond)	Plantijn en Moretuslei	7	0,6	0,1
KK01	Koksijde (achtergrond)	Doornpannestraat	2	0,3	0,1
		EU-grenswaarde	500		
		EU-streefwaarde		6	5
		WGO-advieswaarde	500		5

De jaargemiddelde **Pb-concentratie** was op alle meetlocaties in Hoboken lager dan de EU-grenswaarde en de WHO-advieswaarde (beide 500 ng/m³). Op HB_W en HB_S ligt de gemiddelde Pb-concentratie voor 2023 respectievelijk een factor 31 en 51 keer onder de toetsingswaarde van 500 ng/m³. De concentraties in Hoboken zijn hoger dan op het stedelijke achtergrondstation in Borgerhout (7 ng/m³). Ten opzichte van de landelijke achtergrondmeting (2 ng/m³) liggen de concentraties op alle meetstations in Hoboken bijna één tot twee grootteordes hoger. Er is een duidelijk verschil in jaargemiddelde Pb-concentratie tussen de meetlocaties in Hoboken onderling (range 9,7 tot 136 ng/m³). De gemiddelde Pb-concentraties op kaart (Figuur 44) tonen een dalende concentratiegradiënt: de hoogste waarden worden gemeten in de Edison -en Curiestraat (136 en 122 ng/m³), en dalen met toenemende afstand naar het noordoosten (Jozef Leemanslaan 50 ng/m³, Leopoldlei 16,1 ng/m³ en Hendriklei 9,7 ng/m³).



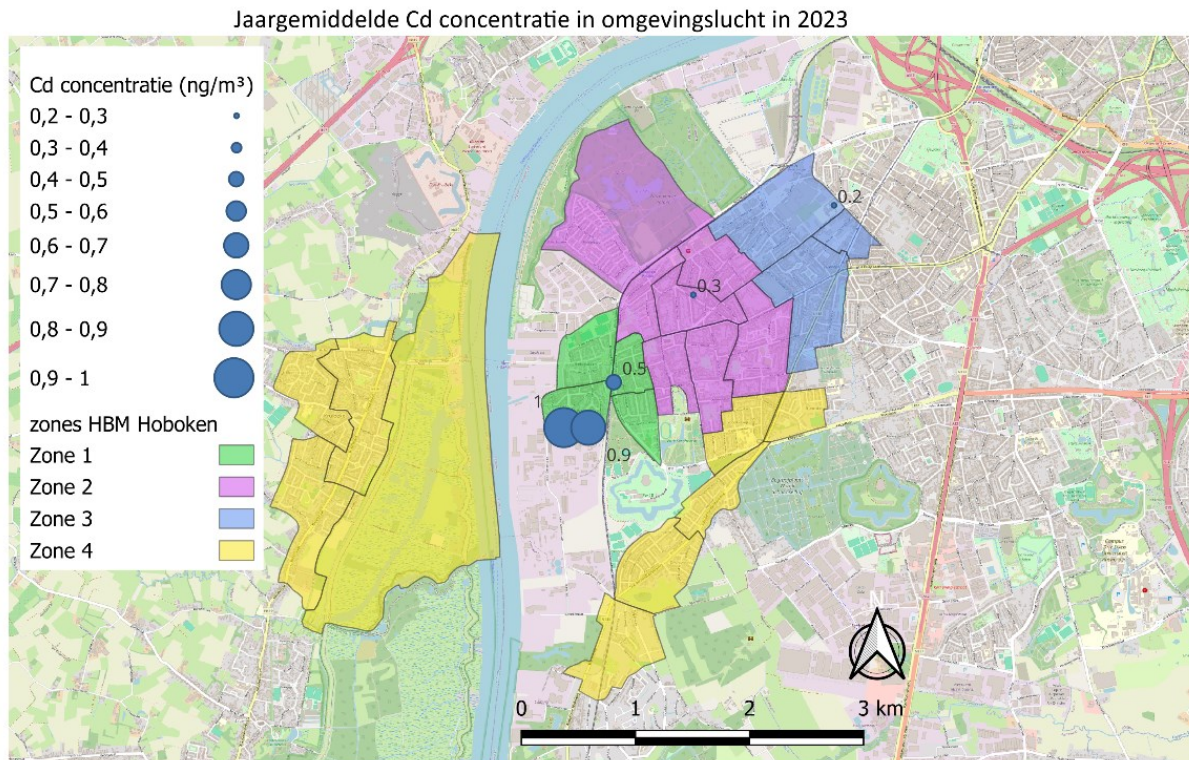
Figuur 44: Weergave van de jaargemiddelde Pb-concentratie in PM₁₀ op enkele meetlocaties in Hoboken

De jaargemiddelde **As-concentratie** varieert van 1 tot 11 ng/m³ op de meetlocaties in Hoboken (Figuur 45). Ten opzichte van HB17 (11 ng/m³) waar de hoogste As-concentratie gemeten wordt, is het jaargemiddelde op HB_W (1,6 ng/m³) en HB_S (1 ng/m³) ongeveer een grootteorde lager. Op twee van de vijf meetlocaties (HB17 en HB23) ligt het jaargemiddelde hoger dan de EU-streefwaarde (6 ng/m³). Op de extra meetlocaties (HB_W en HB_S) is de gemiddelde concentratie ca. 4 tot 6 keer lager dan de EU-streefwaarde. In vergelijking met de jaargemiddelde achtergrondconcentratie in Vlaanderen is deze op de meetlocaties in Hoboken minstens een factor 3x hoger (tot 35x hoger op HB17) en minstens een factor 2 hoger dan op de stedelijk achtergrondlocatie in Antwerpen-Borgerhout.



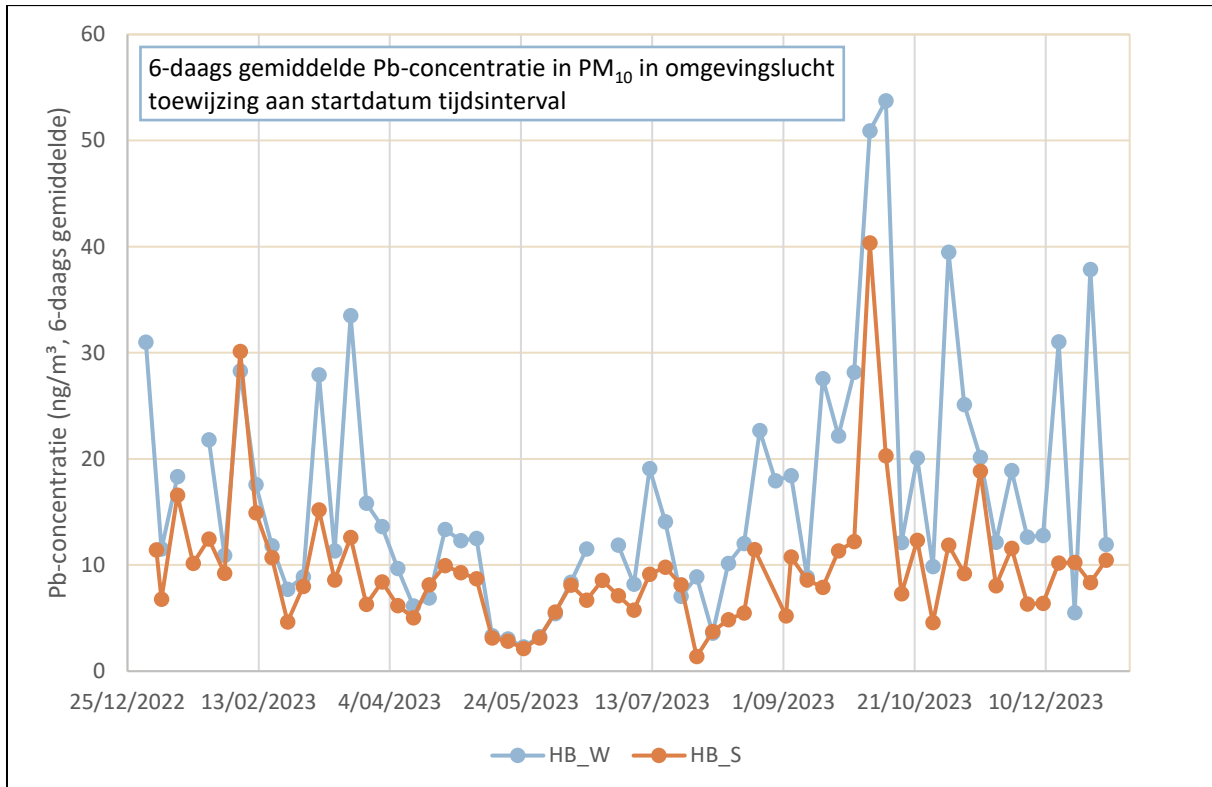
Figuur 45: Weergave van de jaargemiddelde As-concentratie in PM₁₀ op enkele meetlocaties in Hoboken

De jaargemiddelde **Cd-concentratie** varieert tussen 0,2 en 1 ng/m³ op de meetlocaties in Hoboken (Figuur 46). De jaargemiddelde concentratie is op alle meetlocaties minstens 5 keer lager dan de EU-streefwaarden en de WHO-advieswaarde (5 ng/m³). In vergelijking met de landelijke achtergrondconcentratie voor Cd (0,1 ng/m³) zijn de gemeten concentraties in Hoboken beperkt hoger (HB_S: 0,2 ng/m³, HB_W: 0,3 ng/m³) tot maximaal 10 keer hoger (HB17: 1 ng/m³). De Cd-concentraties die in Hoboken gemeten worden zijn 2 tot 10 keer hoger dan op de stedelijke achtergrondlocatie in Antwerpen-Borgerhout.



Figuur 46: Weergave van de jaargemiddelde Cd-concentratie in PM₁₀ op enkele meetlocaties in Hoboken

Er werden tijdreeksen opgebouwd met de 6-daags gemiddelde Pb, As en Cd-concentraties op meetlocaties HB_W en HB_S (Figuur 47). De Pb-concentratie op meetlocaties HB_W en HB_S zijn positief gecorreleerd ($r = 0,7$). Ook voor As (0,7) en Cd (0,8) wordt een positieve correlatie vastgesteld tussen de simultane metingen op beide meetlocaties (Figuren van tijdreeksen in Bijlage 9).



Figuur 47: Verloop van de 6-daags gemiddelde Pb-concentratie op meetlocaties HB_W en HB_S in 2023.

Hoofdboodschap

Jaargemiddelde concentraties in omgevingslucht (2023) waren voor lood en cadmium lager dan de EU-streefwaarde, EU-grenswaarde of WGO-advieswaarde. Voor arseen lag de jaargemiddelde concentratie op de 2 meetposten het dichtst bij Umicore boven de EU-streefwaarde.

In HBM Hoboken werden hogere concentraties aan metalen in omgevingslucht waargenomen in vergelijking met een landelijke locatie in Vlaanderen (Koksijde) en ten opzichte van de stedelijke achtergrondblootstelling (Borgerhout).

Er was voor alle metalen een daling van de concentratie in lucht volgens toenemende afstand van de site Umicore. Deze geografische trend was het meest uitgesproken voor lood en arseen (factor 10 tussen zone 1 en zone 3), maar ook aanwezig voor cadmium (factor 5 tussen zone 1 en zone 3).

8.1.4 Metalen in depositiestof

Er werd op 12 adressen in het studiegebied een bemonstering van depositiestof op vaste buitenoppervlakken uitgevoerd. Het depositiestof werd actief bemonsterd (zie §3.3.2.4 voor details), gedroogd en de concentratie Pb, Cd en As bepaald (eenheid: mg Pb/Cd/As per kg droog depositiestof). Dit type meting is niet te vergelijken met de depositiemetingen voor metalen die door VMM in Hoboken (en op andere locaties) wordt uitgevoerd met depositiekruiken (passieve bemonsteringstechniek).

De gemiddelde concentratie aan metalen in het depositiestof is respectievelijk 307, 10 en 2,7 mg/kg droge stof voor Pb, As en Cd (Tabel 55). Ondanks het beperkt aantal meetresultaten wordt een variatie tussen de individuele meetresultaten vastgesteld: de maximale concentraties zijn respectievelijk 13 keer, 6 en 7 keer hoger dan de minima voor Pb, As en Cd. Er zijn tal van factoren die deze variatie zouden kunnen verklaren, zoals bv. het moment van monsterneming in relatie tot meteorologische omstandigheden, de variatie in de deposities van metalen in relatie tot de bron, etc. De dataset is te beperkt om de variatie trachten te verklaren.

De individuele meetresultaten kunnen wel afgezet worden tegen de richtwaarden voor de bodemkwaliteit, vermeld in artikel 2 van het VLAREBO-besluit van 14 december 2007 van de Vlaamse Regering houdende vaststelling van het Vlaams reglement betreffende de bodemsanering en de bodembescherming (120 mg/kg droge stof voor Pb, 35 mg/kg ds voor As en 1,2 mg/kg ds voor Cd) en de bodemsaneringsnormen. Een formele aftoetsing is niet mogelijk aangezien in deze studie geen bodemmonsters geanalyseerd werden, maar wel het stof dat op vaste oppervlakken nabij de woning neerslaat. Op 8 van de 12 metingen is de Cd en Pb-concentratie in het depositiestof hoger dan de bodemrichtwaarde (waarvan 7 van de 8 dezelfde adressen). Voor As is de concentratie in alle depositiestofmetingen lager dan de richtwaarde. De concentraties zijn lager dan de bodemsaneringsnormen.

Tabel 55: Concentratie van Pb, As en Cd in depositiestof buiten

	Pb (mg/kg ds)	As (mg/kg ds)	Cd (mg/kg ds)
Aantal metingen	10	10	10
Minimum	54	3	0,8
Gemiddelde	307	10	2,7
Maximum	720	20	5,5

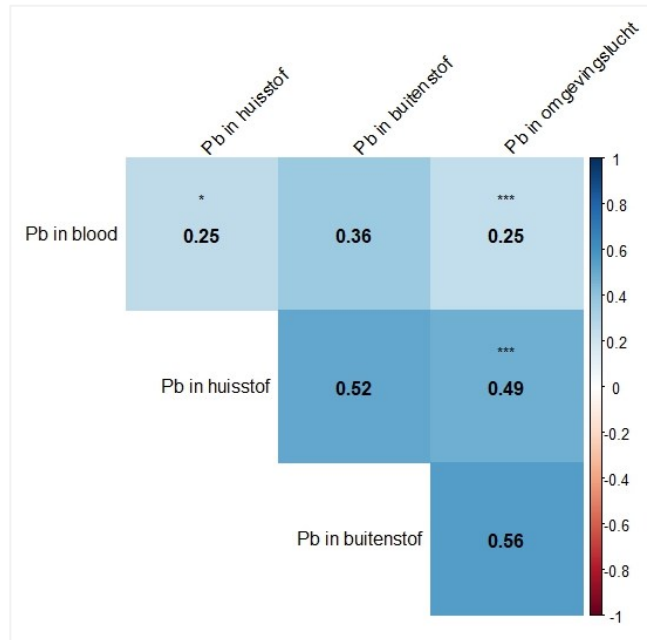
ds = droge stof

8.2 CORRELATIES TUSSEN METALEN IN HET MILIEU EN IN DE MENS

Verbanden tussen metalen lood, cadmium en arseen gemeten in milieustalen en in het lichaam werden onderzocht aan de hand van correlaties. De correlaties voor de drie metalen worden hieronder besproken:

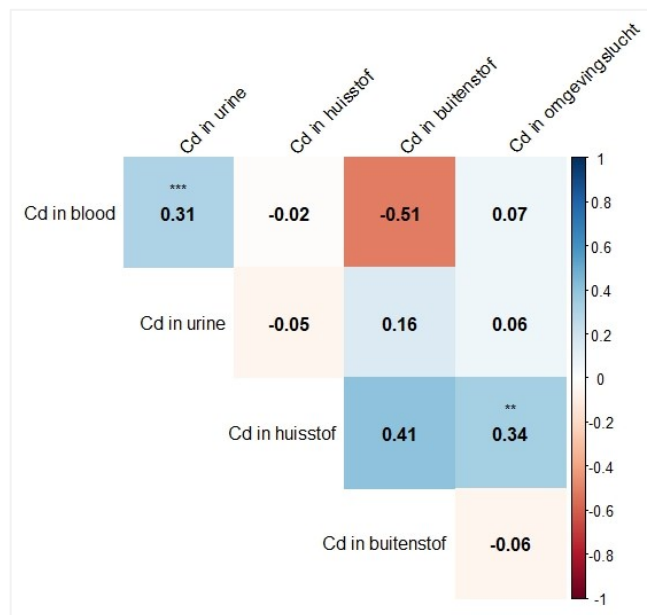
- De concentratie lood-in-bloed correleert zwak met de waarden voor lood in binnenhuisstof (n = 63, r = 0,25) en met de gemodelleerde loodconcentratie in buitenlucht (n = 200, r = 0,25). Ook de loodwaarden in binnenhuisstof en de gemodelleerde loodconcentratie in buitenlucht zijn matig gecorreleerd (n = 63; r = 0,49) (Figuur 48).

Figuur 48: Correlatiematrix tussen lood gemeten in milieustalen en in het lichaam

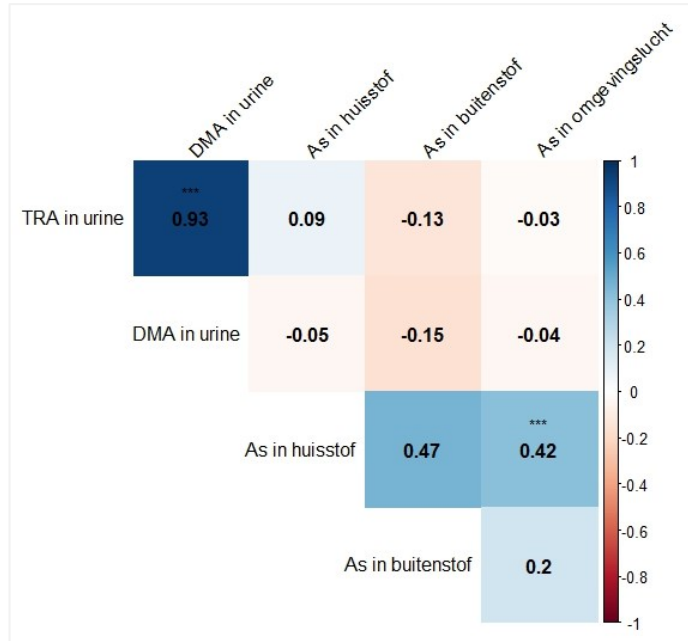


- Voor cadmium werden er geen significante correlaties tussen waarden in milieustalen en in het lichaam geobserveerd. De cadmiumconcentratie in huisstof en gemodelleerde cadmiumconcentraties in omgevingslucht zijn matig gecorreleerd (n = 63, r = 0,34) De correlatiematrix voor cadmium wordt weergegeven in Figuur 49.

Figuur 49: Correlatiematrix tussen cadmium gemeten in milieustalen en in het lichaam

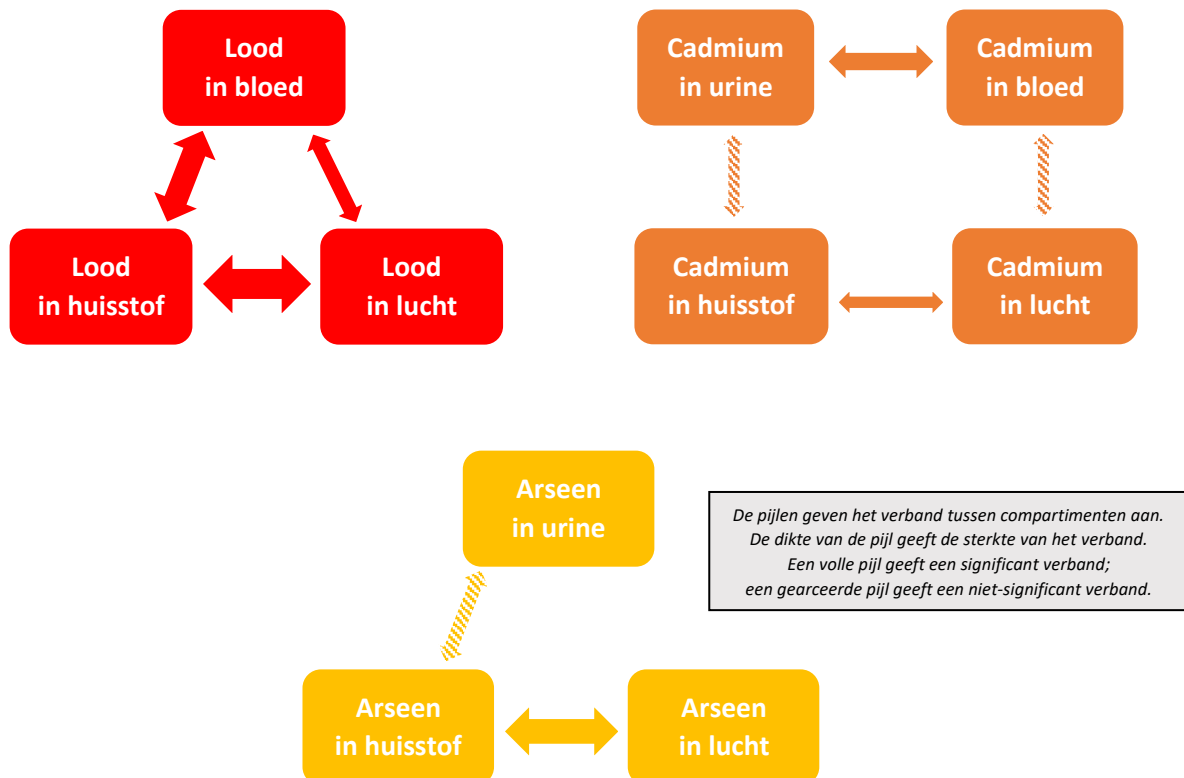


- Ook voor arseen werden er geen significante correlaties waargenomen tussen waarden in milieustalen en in het lichaam. De arseenwaarden in binnenhuisstof en de gemodelleerde arseenconcentraties in buitenlucht zijn matig gecorreleerd ($n = 63$; $r = 0,42$) (Figuur 50).



Figuur 50: Correlatiematrix tussen arseen gemeten in milieustalen en in het lichaam

Een visuele samenvatting van de verbanden tussen metalen lood, cadmium en arseen gemeten in milieustalen en in het lichaam wordt weergegeven in Figuur 51.



Figuur 51: Visuele samenvatting van verbanden tussen metalen in het milieu en in de mens

We onderzochten de verbanden tussen de compartimenten onderling en met de interne blootstelling. Voor **lood** zijn er duidelijke verbanden tussen stof (binnen en buiten) en buitenlucht. Meer lood in huisstof of in omgevingslucht gaat samen met hogere concentraties in bloed.

Voor **arseen en cadmium** zijn de verbanden tussen gehalten in het milieu en in het lichaam veel minder sterk. Een significant verband werd enkel waargenomen in huisstof en in omgevingslucht.

Hoofdboodschap

We vonden verbanden tussen de waarde van lood in bloed en de concentratie van lood in huisstof en in buitenlucht.

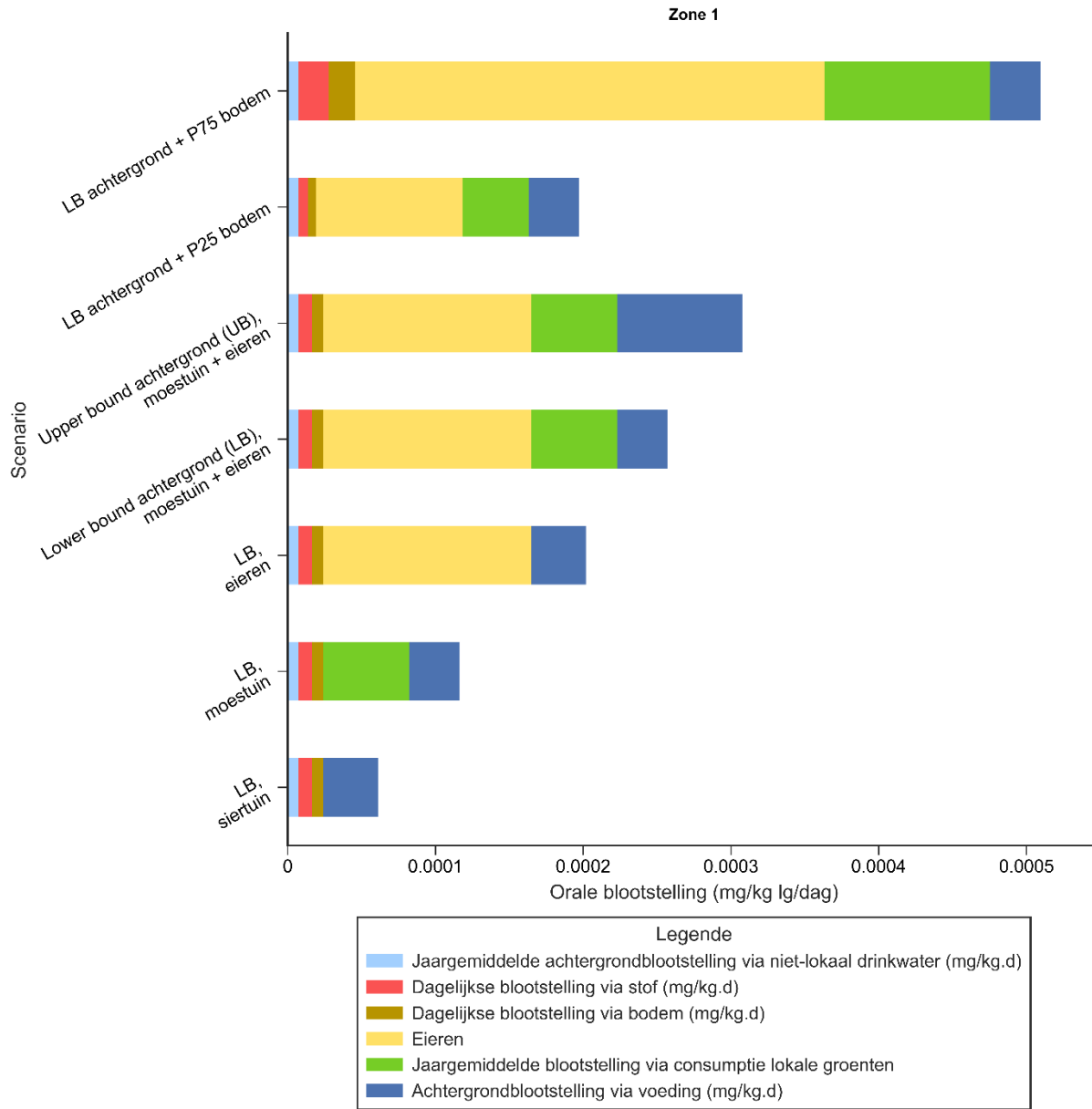
Voor arseen en cadmium zijn deze verbanden zwak.

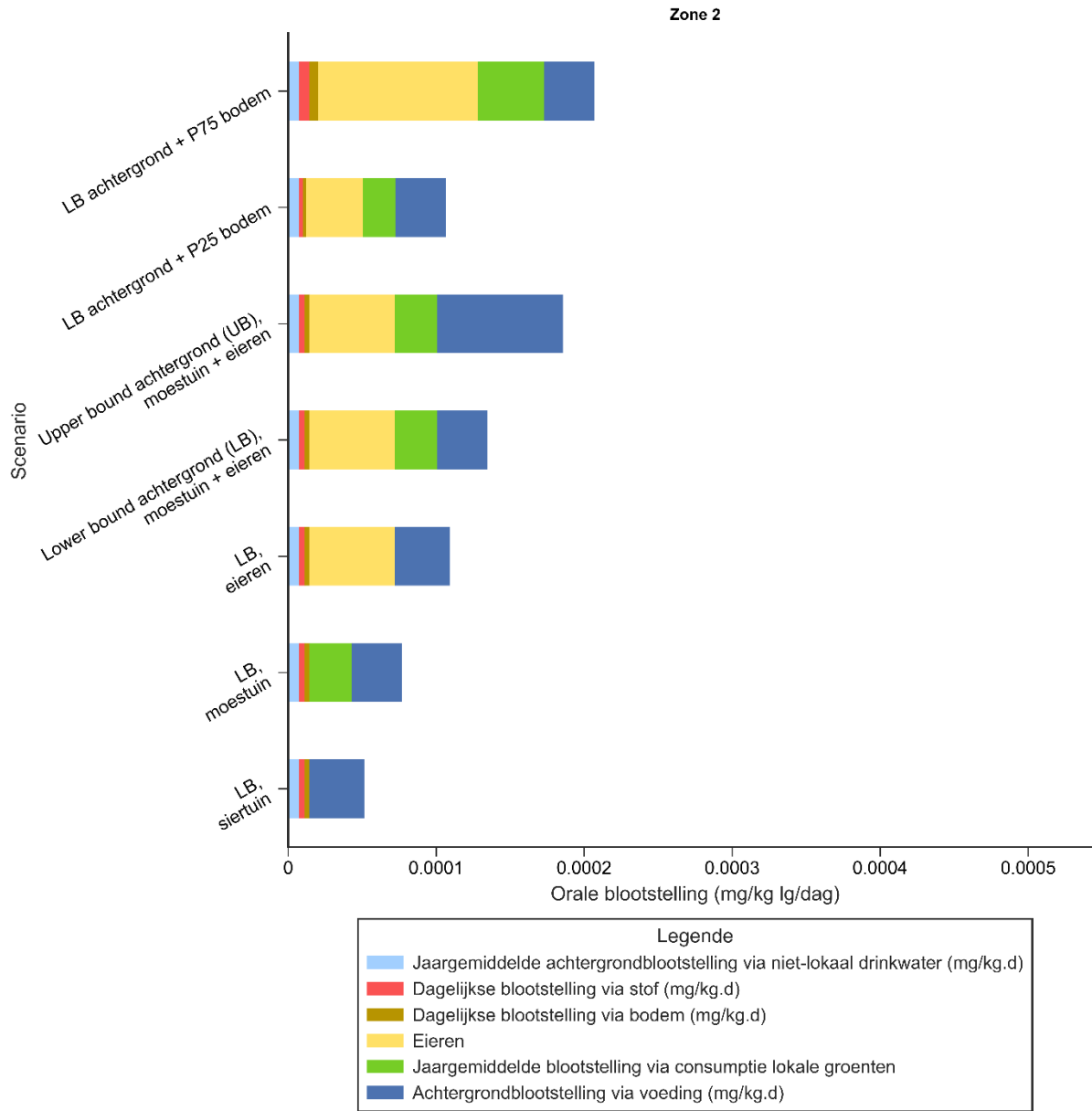
9 RESULTATEN MODELBEREKENING

9.1 EXTERNE BLOOTSTELLING

Met S-Risk werden voor zones 1 en 2 blootstellingsberekeningen uitgevoerd. Zoals eerder beschreven (Sectie 3.5.10.1) veronderstellen we dat de blootstelling in zone 2 representatief is voor zones 3 en 4.

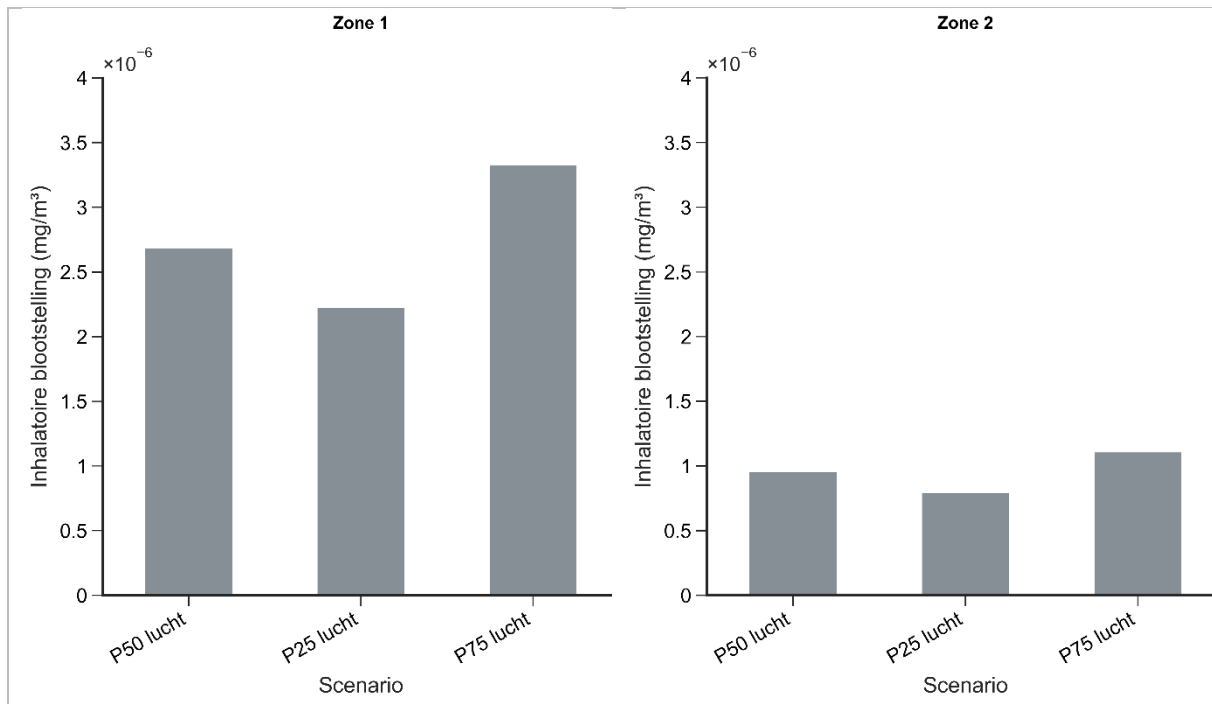
In Figuur 52 worden de externe blootstellingsdosissen voor zone 1 en zone 2 vergeleken voor de leeftijdsgroep 10-15 jaar. Voor beide zones werden de *lower bound* (LB) en de *upper bound* (UB) voor de achtergrondblootstelling via voeding doorgerekend. De achtergrondblootstelling via commerciële voeding (zowel UB als LB) is in beide zones nagenoeg identiek. Het verschil tussen beide zones is voornamelijk te wijten aan de lokale bijdrage via eieren van eigen kweek en groenten van eigen teelt ten gevolge van een verschil in bodemconcentratie. Lokale eieren komen telkens naar voor als een van de belangrijkste lokale blootstellingsroute, maar zoals besproken in Bijlage 3 worden de concentraties in eieren mogelijks overschat door het S-Risk model.





Figuur 52: Berekende externe blootstellingsdosissen voor zone 1 en 2 met de absolute bijdrage van de verschillende blootstellingsroutes weergegeven.

Naar inhalatie toe (Figuur 53) is de blootstellingsdosis in zone 1 hoger dan in de overige zones.



Figuur 53: Blootstellingsdosis via inhalatie voor zone 1 en zone 2. Dit wordt telkens weergegeven voor de P25, P50 en P75 van de luchtconcentratie in deze zones.

Naar orale blootstellingsdosis toe is zone 2 ‘representatief’ voor Vlaanderen daar de bodemconcentratie rond de streefwaarde van 16 mg/kg ds ligt. In zone 1 werd een iets hogere bodemconcentratie van 36,5 mg/kg ds meegenomen. Daar het % jongeren dat eieren en/of groenten uit eigen tuin/kippenren consumeert in zone 1 laag is, dient de focus te liggen op een vergelijking van de blootstellingsdosis voor de ‘siertuin’ en dan is het verschil in orale blootstelling tussen beide zones beperkt. In dit geval is er immers enkel een bijdrage via inname van niet lokaal drinkwater, inname via bodemdeeltjes, inname van stofdeeltjes en achtergrondblootstelling via voeding, waarbij de achtergrondblootstelling via voeding het meest bijdraagt aan de totale orale blootstelling. Indien lokale eieren of groenten geconsumeerd worden, dan stijgt de blootstelling. Dit toont aan dat de adviezen rond de consumptie van lokale voeding terecht zijn.

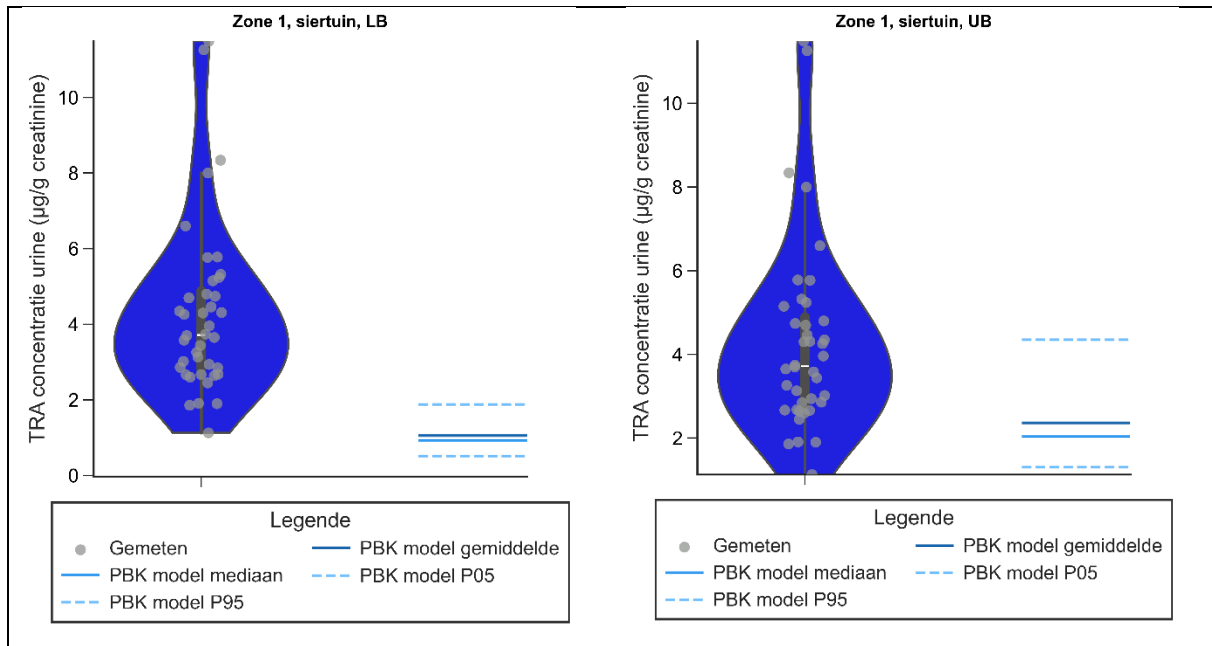
In de omgeving van Umicore worden in vergelijking met Vlaanderen hogere buitenluchtconcentraties gemeten (zone 1: 4,6 ng/m³; zone 2: 1,6 ng/m³ en achtergrond Vlaanderen: 0,6 ng/m³).

9.2 INTERNE BLOOTSTELLING

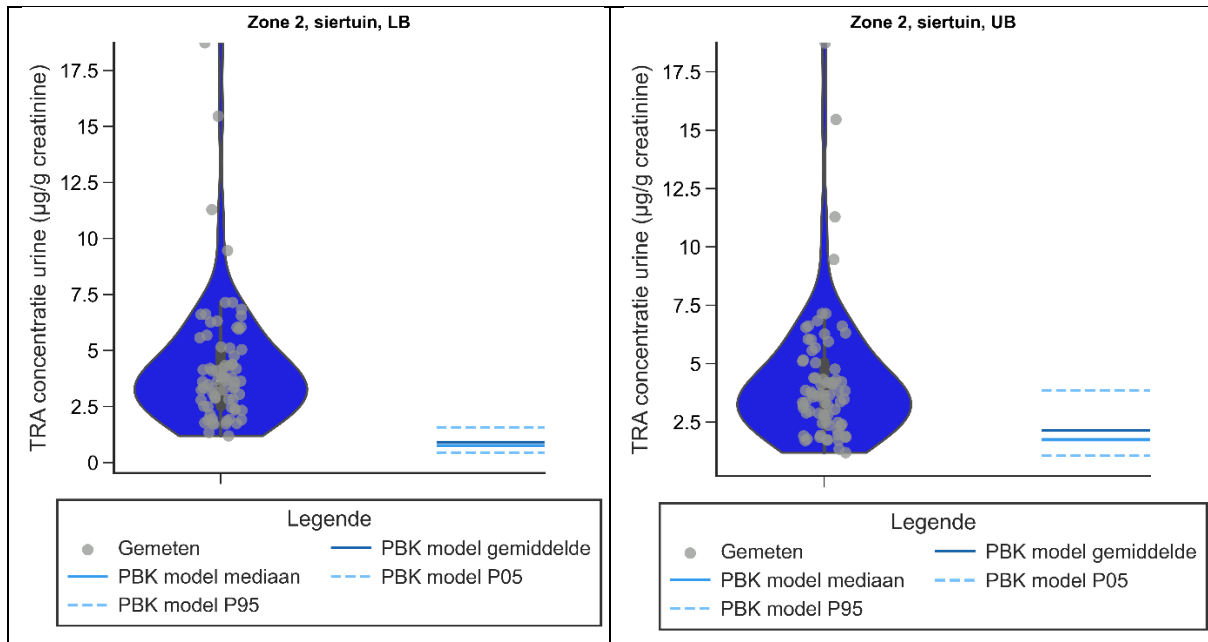
Als laatste stap worden de gemodelleerde urineconcentraties van TRA vergeleken met de gemeten urineconcentraties. Zowel de gemodelleerde als gemeten urineconcentraties zijn genormaliseerd op basis van creatinine. Voor alle scenario’s doorgerekend voor de externe dosissen zijn ook de urineconcentraties aan de hand van het PBK-model berekend. In dit hoofdstuk beperken we ons echter tot de vergelijking met de gemodelleerde concentraties voor het scenario siertuin. Uit de vragenlijsten bleek immers dat de meeste deelnemers geen groenten of eieren van eigen kweek eten, waardoor het scenario siertuin het meest toepasselijke scenario is om mee te vergelijken.

Voor zone 1 worden de TRA-concentraties onderschat wanneer de LB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt, maar worden deze grotendeels accuraat voorspeld wanneer de UB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt (Figuur 54). De gemeten extreme waarden vallen niet binnen het 5-95e percentiel van de gemodelleerde waarden.

Voor zone 2 is de trend identiek als voor zone 1, namelijk dat de gemeten TRA-concentraties in urine grotendeels accuraat voorspeld worden wanneer de UB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt (Figuur 55).



Figuur 54: Vergelijking tussen de gemeten urineconcentraties van TRA en de gemodelleerde concentraties aan de hand van het PBK model voor zone 1. De gemodelleerde waarden zijn voor het scenario moestuin met de lower bound achtergrondblootstelling (LB, links) en de de upper bound achtergrondblootstelling (UB, rechts). Voor de gemodelleerde waarden wordt telkens het gemiddelde, de mediaan en het 5e en 95e percentiel weergegeven.



Figuur 55: Vergelijking tussen de gemeten urineconcentraties van TRA en de gemodelleerde concentraties aan de hand van het PBK model voor zone 2. De gemodelleerde waarden zijn voor het scenario moestuin met de lower bound achtergrondblootstelling (LB, links) en de upper bound achtergrondblootstelling (UB, rechts). Voor de gemodelleerde waarden wordt telkens het gemiddelde, de mediaan en het 5e en 95e percentiel weergegeven.

9.3 BESLUIT MODELLERING

De externe blootstelling aan arseen voor adolescenten in Hoboken werd gemodelleerd met behulp van S-Risk. Gezien de toxiciteit en de beschikbaarheid van gegevens, is besloten om de modellering uit te voeren voor anorganisch arseen (als de som van As(III) en As(V)). De parameters die moeten ingevoerd worden in het S-Risk model werden deels herzien. De belangrijkste wijzigingen ten opzichte van wat standaard in het S-Risk model zit hebben betrekking op de achtergrondblootstelling via (commerciële) voeding, de achtergrondblootstelling via lucht en de orale relatieve biobeschikbaarheid voor bodem en stof.

De berekeningen zijn uitgevoerd voor twee zones: zone 1, waar de hoogste concentraties in bodem en lucht aanwezig zijn, en zone 2, die representatief is voor de overige vier zones. Voor elke zone zijn vier scenario's doorgerekend: wonen met een siertuin, wonen met een moestuin, wonen met een kippenren en wonen met een moestuin en een kippenren. Concentraties in het studiegebied in bodem, lucht en water werden afgeleid uit analyses in deze of andere studies en via modellering. De gehalten in eieren en groenten werden berekend met behulp van transferfactoren in het S-Risk model.

Naar orale blootstellingsdosis toe is zone 2 'representatief' voor Vlaanderen daar de bodemconcentratie rond de streefwaarde van 16 mg/kg ds ligt. In zone 1 werd een iets hogere bodemconcentratie van 36,5 mg/kg ds meegenomen. Daar het % jongeren dat eieren en/of groenten uit eigen tuin/kippenren consumeert in zone 1 laag is, dient de focus te liggen op een vergelijking van de blootstellingsdosis voor de 'siertuin' en dan is het verschil in orale blootstelling tussen beide zones beperkt. In dit geval is er immers enkel een bijdrage via inname van niet lokaal drinkwater, inname via bodemdeeltjes, inname van stofdeeltjes en achtergrondblootstelling via voeding, waarbij de

achtergrondblootstelling via voeding het meest bijdraagt aan de totale orale blootstelling. Indien lokale eieren of groenten geconsumeerd worden, dan stijgt de blootstelling. Dit toont aan dat de adviezen rond de consumptie van lokale voeding terecht zijn.

In de omgeving van Umicore worden in vergelijking met Vlaanderen hogere buitenluchtconcentraties gemeten (zone 1: 4,6 ng/m³; zone 2: 1,6 ng/m³ en achtergrond Vlaanderen: 0,6 ng/m³).

De resultaten van de externe blootstellingsmodellering werden met behulp van verdeelfactoren omgezet naar As(III) en As(V) en gebruikt als invoer voor het PBK model verbeterd door Thomas Gastellu van Anses/Oniris.

Voor zone 1 worden de TRA-concentraties onderschat wanneer de LB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt, maar worden deze grotendeels accuraat voorspeld wanneer de UB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt. De gemeten extreme waarden vallen niet binnen het 5-95e percentiel van de gemodelleerde waarden. Voor zone 2 is de trend identiek als voor zone 1, namelijk dat de gemeten TRA-concentraties in urine grotendeels accuraat voorspeld worden wanneer de UB-achtergrondblootstelling gebruikt wordt.

10 BESLUIT EN AANBEVELINGEN

10.1 BESLUIT

In dit hoofdstuk geven we een kort overzicht van de voornaamste conclusies van de studie op basis van de subvragen die bij de start van de studie werden gesteld.

Is de blootstelling aan metalen bij omwonende jongeren van de industriële site in Hoboken verschillend van een Vlaamse referentiegroep van dezelfde leeftijdsklasse?

In bloed en urine van 200 13-17-jarige jongeren uit Hoboken, Kruikeke en Hemiksem werden de milieuvervuilende stoffen lood, cadmium en arseen gemeten. In eerste instantie werd nagegaan in hoeveel deelnemers deze milieuvervuilende stoffen werden gedetecteerd. Zo werden in (bijna) alle jongeren van HBM Hoboken gehalten van lood, cadmium en koolstofdeeltjes in bloed of urine vastgesteld. De arseenspecies gaven eerder een gemengd beeld: zo kon DMA in bijna alle deelnemers gedetecteerd worden, MMA en arseen(III) in minder dan de helft van de jongeren en arseen(V) in slechts een heel beperkt aantal deelnemers.

Vervolgens werden de gehalten van de metalen vergeleken met een referentiegroep. Deze referentiegroep bestaat uit 428 13-16-jarige jongeren die over heel Vlaanderen wonen. Jongeren die **in het studiegebied HBM Hoboken** wonen, dus in de invloedssfeer van de industriële Umicore site, zijn **hoger blootgesteld aan lood en arseen** in vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen. Voor cadmium daarentegen werd een lagere blootstelling waargenomen in HBM Hoboken ten opzichte van Vlaanderen.

Zijn gezondheidseffecten die verband houden met deze blootstelling bij omwonende jongeren van de industriële site in Hoboken verschillend ten opzichte van een Vlaamse referentiegroep van dezelfde leeftijdsklasse?

Een grote groep aan gezondheidseffecten, die mogelijk verband houden met de blootstelling aan lood, cadmium en arseen, werden in deze studie bestudeerd. Er werd gefocust op oxidatieve stress, immuunrespons en immuungerelateerde aandoeningen, luchtweginflammatie en luchtwegfunctie, nierfunctie, schildklierfunctie, cardio-metabole functie, puberteitsontwikkeling, neurologische functie en welbevinden. Gegevens hierover werden van de volledige onderzoeksgroep verzameld op verschillende manieren: door analyses in bloed of urine, via gestandaardiseerde vragenlijsten of aan de hand van metingen op de onderzoeksdag zelf.

In vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen werd geobserveerd dat wonen in het studiegebied HBM Hoboken een invloed heeft op de verhouding tussen verschillende types **immuuncellen** (balans immuunrespons), op het voorkomen van **(luchtweg)infecties en luchtweginflammatie** (meer in vergelijking met Vlaanderen), op het **neurologisch functioneren** (minder goed in vergelijking met Vlaanderen door minder selectieve aandacht en een tragere visuele informatieverwerking), op het **welbevinden** (lagere vitaliteit) en op het **gedrag** (meer gedragsproblemen in vergelijking met Vlaanderen).

De effecten die hier gerapporteerd worden zijn vroegtijdige biologische veranderingen in het lichaam. Deze resultaten leiden niet noodzakelijk tot gezondheidsklachten op latere leeftijd. Hiervoor is longitudinaal (opvolg-)onderzoek nodig.

Worden er bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken gezondheidskundige toetsingswaarden voor blootstelling aan milieuvervuilende stoffen overschreden, en verschilt dit van algemeen Vlaanderen?

Voor lood, cadmium en arseen zijn er gezondheidskundige toetsingswaarden beschikbaar en zagen we dat in HBM Hoboken voor deze drie milieuvervuilende stoffen de toetsingswaarden werden overschreden. Voor cadmium en arseen was er in HBM Hoboken geen significant verschillend beeld vergeleken met Vlaanderen. Significant meer jongeren in HBM Hoboken hadden een **lood-in-bloedwaarde boven de toetsingswaarde** in vergelijking met Vlaanderen (**22% in HBM Hoboken vs. 12% in Vlaanderen**).

Worden er bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken klinische richtlijnen overschreden, en verschilt dit van algemeen Vlaanderen?

Voor een aantal effectmerkers zijn er klinische richtwaarden beschikbaar. Voor de meeste effectmerkers is het aantal overschrijdingen klein, en is er geen verschil tussen het studiegebied HBM Hoboken en Vlaanderen. Een significant verschil werd enkel gevonden voor **eNO (indicator voor luchtweginflammatie)**. Zo had **11% van de deelnemers van HBM Hoboken een eNO-waarde boven de klinische richtwaarde, in de referentiegroep Vlaanderen was dit 6%**.

Is er een verband tussen blootstelling aan metalen vroege biologische veranderingen en gezondheidseffecten (blootstelling-effect relaties)?

Voor dit onderdeel werden gegevens van HBM Hoboken samengevoegd met 2 andere Vlaamse HBM studies, om meer statische power te verkrijgen. Vervolgens werden verbanden onderzocht tussen de gehalten lood, cadmium of arseen in bloed of urine en vroege biologische veranderingen en gezondheidseffecten. Voor **de bestudeerde milieuvervuilende stoffen (lood, cadmium, arseen)** werden significante verbanden gevonden met effectmerkers van oxidatieve stress, de immuunrespons, luchtwegfunctie, schildklierfunctie, nierfunctie, cardio-metabole functie, neurologische functie, puberteitsontwikkeling of welbevinden. In HBM Hoboken én in Vlaanderen is er een verband tussen blootstelling aan lood, cadmium of arseen met (vroege) effectmerkers voor gezondheid.

Is de blootstelling aan metalen bij jongeren die wonen in de buurt van de industriële site in Hoboken gerelateerd aan levensstijl, omgevingsfactoren en/of omgevingsmetingen?

Om deze vraag te beantwoorden werden op basis van geografische gegevens en vragenlijstgegevens factoren geïdentificeerd die bijdragen aan de algemene blootstelling én aan de lokale blootstelling. De resultaten kunnen handvaten bieden om de (lokale) blootstelling te beperken.

- Voor **lood** werd geobserveerd dat de **afstand tot het bedrijf** en **windrichting** een invloed hebben op het gehalte in bloed. Zo werden er bij deelnemers die verder weg van het bedrijf wonen lagere gehalten gedetecteerd, dan bij deelnemers die dichterbij wonen.
- Persoonlijke **hygiënemaatregelen** zoals handen wassen of tanden poetsen kunnen de blootstelling aan lood verminderen.
- Activiteiten die voor meer **contact met bodem- en stofdeeltjes** zorgen, zoals wegenwerken en verbouwingen, zijn geassocieerd met hogere gehalten aan **lood, cadmium en arseen** in het lichaam.
- Associaties tussen algemene voedingsfactoren en metalen, die gekend zijn uit de literatuur, werden bevestigd in deze studie. Jongeren die recent vis of rijst hadden gegeten, hadden hogere gehalten van **arsen** in het lichaam. Een lager ijzerstatus in het lichaam is geassocieerd met hogere waarden van cadmium in bloed.

Op basis van de omgevingsmetingen werden in het studiegebied HBM Hoboken hogere concentraties aan metalen (lood, cadmium en arseen) in omgevingslucht waargenomen in vergelijking met een landelijke en stedelijke locatie in Vlaanderen (achtergrondblootstelling). Ook in stof buiten de woningen werden hogere waarden vastgesteld dan in stof in huis. Voornamelijk voor lood werden meerdere significante verbanden gevonden voor loodwaarden in het lichaam en in de omgeving.

Een verkennende analyse toonde aan dat eieren van eigen kweek, gecollecteerd in het studiegebied HBM Hoboken, gelijkaardige gehalten aan metalen bevatten als eieren van eigen kweek in Vlaanderen. De waarden van lood en arseen in eieren liggen hoger in Hoboken dan in Kruikeke. Voorzichtigheid is geboden omdat het gaat om indicatieve studie met een beperkt aantal gecollecteerde eieren.

Extra analyse: meting van koolstofdeeltjes in bloed

In deze studie werden koolstofdeeltjes in bloed gemeten als merker voor blootstelling aan roet, afkomstig van luchtvervuiling door verkeer. De methode is nog zeer nieuw, waardoor een vergelijking met de referentiegroep Vlaanderen niet mogelijk is. Binnen het studiegebied HBM Hoboken werd de hoeveelheid koolstofdeeltjes in bloed in verband gebracht met factoren die verband houden met de luchtkwaliteit, zowel in als buiten de woning. Ook werden associaties geobserveerd tussen koolstofdeeltjes in bloed en vroegtijdige gezondheidseffecten. Deze studie toont aan dat koolstofdeeltjes in bloed een beloftevolle biomarkers voor toekomstig onderzoek over verkeersblootstelling.

ALGEMEEN BESLUIT

Heeft de industriële activiteit van site Umicore te Hoboken een invloed op de gezondheid van de omwonenden, meer bepaald bij jongeren van 13 en 17 jaar?

Jongeren die wonen in het onderzoeksgebied rond de site Umicore te Hoboken hebben significant hogere gehalte van lood in het bloed en arseen in de urine, maar minder cadmium in bloed en urine in vergelijking met een Vlaamse referentiegroep.

Het loodgehalte in bloed daalt in functie van de afstand tot het bedrijf. Stof (binnen en buiten) en omgevingslucht zijn belangrijke bronnen voor lood, en in mindere mate voor arseen. Dit blijkt uit de milieumetingen, en ook uit de analyses van de leefgewoonten van de jongeren (voeding, omgeving, hygiëne, ...).

Blootstelling aan lood, arseen en cadmium heeft een negatieve impact op de gezondheid. Dit geldt voor de studiegroep HBM Hoboken én ook voor algemeen Vlaanderen. In vergelijking met de Vlaamse referentiegroep worden bij jongeren die wonen rond de site Umicore subtiele veranderingen in het lichaam opgemeten die in verband gebracht kunnen worden met hogere blootstelling aan lood en/of arseen. Aandachtspunten in HBM Hoboken zijn luchtweginfecties en luchtweginflammatie, neurologische ontwikkeling (reactiesnelheid en snelheid van informatieverwerking), gedrag (hyperactiviteit en sociaal gedrag) en welbevinden (vitaliteit).

10.2 AANBEVELINGEN

Op basis van de wetenschappelijke resultaten van deze studie kunnen vanuit de onderzoeksgroep een aantal algemene beleidsaanbevelingen worden geformuleerd. In een volgende stap kunnen de lokale en regionale overheden beoordelen of deze adviezen nuttig, haalbaar en betaalbaar zijn, en kan beslist worden of de aanbevelingen worden omgezet in concrete acties.

De uitstoot van metalen naar de omgeving is doorheen de jaren met succes verminderd; die **inspanningen moeten verdergezet worden**. Daarnaast is het belangrijk om te bekijken of en waar er **extra maatregelen** nodig zijn. De Vlaamse en lokale overheden, Umicore en de lokale gezondheidswerkers zullen binnen de [werkgroep Milieu en Gezondheid](#) nu verder evalueren of deze resultaten aanleiding geven om de huidige maatregelen en adviezen bij te sturen met bijvoorbeeld blijvende aandacht voor de opvolging van metalen in de buitenlucht en het verderzetten van medisch milieukundige opvolging. Daarnaast toont dit onderzoek opnieuw aan dat zaken zoals handen wassen, stof opnemen, ventileren en eetgewoontes de blootstelling kunnen verminderen. Het is belangrijk om de omwonenden hiervoor blijvend te sensibiliseren.

In deze studie werd de blootstelling aan lood, cadmium en arseen onderzocht. De resultaten **van lood in bloed** gaven voor elk van de afzonderlijke onderzoeksvragen een **duidelijk en consistent resultaat**. De gemiddelde concentratie van lood in bloed was in HBM Hoboken significant hoger (13%) dan in de Vlaamse referentiegroep. Lood in bloed vertoonde een sterk verband met milieubronnen (lucht en stof), met de afstand tot het bedrijf Umicore, met de windrichting en met levensstijlfactoren (hygiëne). Hogere waarden van lood in bloed werden in verband gebracht met biologische effecten op het lichaam, nl. een verstoring van het immuunsysteem, effecten op de neurologische functie, verstoring

van het gedrag en een verminderd welzijn. In deze studie wordt bijgevolg de volledig keten van “bron – externe blootstelling – interne blootstelling – interne dosis – vroegtijdig biologisch effect – ziekte” in kaart gebracht. Lood in bloed is in die keten de centrale schakel, namelijk een maat voor de interne dosis. We kunnen daarom besluiten dat lood in bloed een geschikte parameter is om de lokale situatie rond de site van Umicore op te volgen. Dit gebeurt momenteel reeds via het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek bij peuters, kleuters en lagere schoolkinderen via de vingerprik. Onze studie bevestigt dat lood in bloed een goede proxy is voor cadmium en arseen voor wat betreft bronnen en gezondheidseffecten. **We bevelen daarom aan om lood in bloed verder op te volgen via het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek, zoals dit nu wordt uitgevoerd.**

Uit de resultaten van lood in bloed (humane biomonitoring) en uit de resultaten van lood in lucht, stof en eieren (milieumetingen) blijkt dat er een duidelijke **geografische gradiënt** is in het onderzoeksgebied: de blootstelling neemt af met toenemende afstand in de noordoostelijke richting (= overheersende windrichting) ten opzichte van Umicore. De hoogste blootstelling werd gemeten in zone 1 van de huidige studie. Dit zijn de statistische sectoren Moretusburg, Visputten, Kapelstraat en Vinkevelen. Deze zone komt overeen met het onderzoeksgebied dat momenteel geselecteerd is in het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek bij peuters, kleuters en lagere schoolkinderen via de vingerprik. Onze studie bevestigt dat opvolging van dit gebied een goede indicator is voor de regio. **We bevelen daarom aan het onderzoeksgebied met de statistische sectoren Moretusburg, Visputten, Kapelstraat en Vinkevelen verder op te volgen via het halfjaarlijks bevolkingsonderzoek, zoals dit momenteel wordt uitgevoerd.**

In deze studie werden **determinanten voor blootstelling** aan lood, cadmium en arseen geïdentificeerd. Deze resultaten kunnen worden vertaald naar nuttige en haalbare manieren om de blootstelling bij de bewoners van de regio te beperken of te verminderen. Er werd vastgesteld dat blootstelling aan metalen kan worden verminderd door goede persoonlijke hygiëne, door het vermijden van contact met bodem en stof, door de woning goed te ventileren en te verluchten, en door te zorgen voor een adequate ijzerreserve in het lichaam via gezonde voeding of onder medische begeleiding. Deze resultaten komen deels overeen met eerdere studies in de regio, en bevestigen dus het belang van gekende maatregelen. Daarnaast werd nieuwe kennis opgebouwd. Zo werden voor het eerst metingen uitgevoerd in eieren van eigen kippen uit de regio, waar verhoogde gehalten van lood werden gemeten, en dit vooral in Hoboken. We besluiten dat de resultaten van deze studie **geschikte aanknopingspunten** aanleveren **voor het uitwerken van preventieve adviezen voor de bewoners** in de regio rond de site Umicore.

In deze studie werd blootstelling aan metalen geassocieerd met ongunstige **effecten op de gezondheid**, nl. verstoring van het immuunsysteem, effecten op de neurologische functie, verstoring van het gedrag en een verminderd welzijn. **Deze gezondheidseindpunten zijn aandachtspunten voor het lokale gezondheidsbeleid.** Het is aan te bevelen om extra aandacht te besteden aan deze parameters in het regionale gezondheidsbeleid, o.m. via het informeren van intermediairen in de gezondheids- en welzijnssector; in het opleiden en ondersteunen van lokale gezondheidswerkers om problemen te detecteren en te behandelen; in het initiëren of versterken van preventieve acties in de regio.

We kunnen besluiten dat de huidige studie bijdraagt tot de kennis over milieu en gezondheid in de omgeving van de site Umicore te Hoboken, en elementen aanbrengt die nuttig zijn voor beleidsondersteuning in de regio.

11 REFERENTIES

1. van Holderbeke, Mirja, Den Hond, Elly, De Brouwere, Katleen, Nelen, Vera. Vraagbaak 'Pb in bloed Hoboken – referentiewaarden' [Internet]. 2021. Beschikbaar op: <https://zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023-03/Lood-in-bloed%20referentiewaarden-%20PO-MGZ%20-%20april%202021.pdf>
2. Vlaamse overheid, departement Zorg. Blootstellingsonderzoek Noorderkempen (BONK) [Internet]. 2008. Beschikbaar op: https://www.zorg-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023-04/Blootstellingsonderzoek%20Noorderkempen_ge%C3%AFntegreerd%20rapport_0.pdf
3. OVAM. Blootstellingsonderzoek, Hoboken, lood bij kinderen [Internet]. 2009. Beschikbaar op: <https://issuu.com/vlaanderen-be/docs/0bfd2a0-eab0-402c-93ef-61c400b30754>
4. VMM. Luchtkwaliteit in Hoboken - focus op de periode 2016 - 2018 [Internet]. 2019. Beschikbaar op: www.vmm.be/publicaties/luchtkwaliteit-in-hoboken-focus-op-de-periode-2016-2018
5. De Onis M, Garza C, Victora CG, Onyango AW, Frongillo EA, Martines J. The who Multicentre Growth Reference Study: Planning, Study Design, and Methodology. Food Nutr Bull. januari 2004;25(1_suppl_1):S15-26.
6. Starczewska-Dymek L, Bozek A, Mielnik M. The sensitivity and specificity of the forced oscillation technique in the diagnosis of bronchoconstriction in children. J Asthma. 4 maart 2021;58(3):334-9.
7. Brody DJ, Zhang X, Kit BK, Dillon CF. Reference values and factors associated with exhaled nitric oxide: U.S. youth and adults. Respir Med. november 2013;107(11):1682-91.
8. Vermeir G, Viaene M, Staessen J, Den Hond E, Roels HA. Neurobehavioural investigations in adolescents exposed to environmental pollutants. Environ Toxicol Pharmacol. mei 2005;19(3):707-13.
9. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Vlaams Humane Biomonitoringsprogramma (2016-2020): Referentiewaarden bij jongeren [Internet]. 2021 jun. Beschikbaar op: https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Referentierapport__versie3_juni2021_0.pdf
10. Vlaamse overheid, departement Omgeving. Resultatenrapport Jongerenstudie HBM - omgeving 3M [Internet]. 2023 apr. Beschikbaar op: https://www.hbm-pfas.be/wp-content/uploads/2023/04/Jongerenstudie_HBM_omgeving3M_resultatenrapport_24april2023.pdf
11. Research Data Centres of the Federal Statistical Office and the Statistical Offices of the Federal States. Regulations on the analysis of microdata [Internet]. 2017. Beschikbaar op: https://www.forschungsdatenzentrum.de/sites/default/files/RDC_regulations-microdata.pdf
12. European Food Safety Authority (EFSA), Arcella D, Cascio C, Gómez Ruiz JÁ. Chronic dietary exposure to inorganic arsenic. EFSA J [Internet]. januari 2021 [geciteerd 19 september 2024];19(1). Beschikbaar op: <https://data.europa.eu/doi/10.2903/j.efsa.2021.6380>
13. El-Masri HA, Kenyon EM. Development of a human physiologically based pharmacokinetic (PBPK) model for inorganic arsenic and its mono- and di-methylated metabolites. J Pharmacokinetic Pharmacodyn. februari 2008;35(1):31-68.

14. Jinadasa BKKK, Larivière D, Karlsson S, Keiter S. Analytical Tools for Arsenic Speciation in Soil, Water, and Plant: An Overview. In: Kumar N, Hashmi MZ, Wang S, redacteuren. Arsenic Toxicity Remediation [Internet]. Cham: Springer Nature Switzerland; 2024 [geciteerd 19 september 2024]. p. 3-25. (Emerging Contaminants and Associated Treatment Technologies). Beschikbaar op: https://link.springer.com/10.1007/978-3-031-52614-5_1
15. Migoni D, Papadia P, Cannito F, Fanizzi FP. Sequential Extraction Analysis of Arsenic in Soil Samples Collected in an Agricultural Area of Brindisi, Apulia (Italy), in the Proximity of a Coal-Burning Power Plant. *Appl Sci*. 27 februari 2021;11(5):2115.
16. Rahman MM, Chen Z, Naidu R. Extraction of arsenic species in soils using microwave-assisted extraction detected by ion chromatography coupled to inductively coupled plasma mass spectrometry. *Environ Geochem Health*. april 2009;31(S1):93-102.
17. Yuan CG, He B, Gao EL, Lü JX, Jiang GB. Evaluation of extraction methods for arsenic speciation in polluted soil and rotten ore by HPLC-HG-AFS analysis. *Microchim Acta*. juni 2007;159(1-2):175-82.
18. Garcia-Manyes S. Arsenic speciation in contaminated soils. *Talanta*. 16 augustus 2002;58(1):97-109.
19. Casiot C, Donard OFX, Potin-Gautier M. Optimization of the hyphenation between capillary zone electrophoresis and inductively coupled plasma mass spectrometry for the measurement of As-, Sb-, Se- and Te-species, applicable to soil extracts. *Spectrochim Acta Part B At Spectrosc*. januari 2002;57(1):173-87.
20. Van Holderbeke M, Zhao Y, Vanhaecke F, Moens L, Dams R, Sandra P. Speciation of six arsenic compounds using capillary electrophoresis-inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom*. 1999;14(2):229-34.
21. Chappell J. Speciation of arsenic in a contaminated soil by solvent extraction. *Talanta*. maart 1995;42(3):323-9.
22. Tirez K, Vanhoof C, Peters J, Geerts L, Bleux N, Adriaenssens E, e.a. Speciation of inorganic arsenic in particulate matter by combining HPLC/ICP-MS and XANES analyses. *J Anal At Spectrom*. 2015;30(10):2074-88.
23. Huang M, Chen X, Zhao Y, Yu Chan C, Wang W, Wang X, e.a. Arsenic speciation in total contents and bioaccessible fractions in atmospheric particles related to human intakes. *Environ Pollut*. mei 2014;188:37-44.
24. Lynch HN, Greenberg GI, Pollock MC, Lewis AS. A comprehensive evaluation of inorganic arsenic in food and considerations for dietary intake analyses. *Sci Total Environ*. oktober 2014;496:299-313.
25. Ronkart SN, Laurent V, Carbonnelle P, Mabon N, Copin A, Barthélemy JP. Speciation of five arsenic species (arsenite, arsenate, MMAAV, DMAAV and AsBet) in different kind of water by HPLC-ICP-MS. *Chemosphere*. januari 2007;66(4):738-45.
26. Ruttens A, Cheyns K, Blanpain AC, De Temmerman L, Waegeneers N. Arsenic speciation in food in Belgium. Part 2: Cereals and cereal products. *Food Chem Toxicol*. augustus 2018;118:32-41.

27. Gidlow DA. Lead toxicity. *Occup Med.* juli 2015;65(5):348-56.
28. Rousseau MC, Straif K, Siemiatycki J. IARC Carcinogen Update. *Environ Health Perspect* [Internet]. september 2005 [geciteerd 2 september 2024];113(9). Beschikbaar op: <https://ehp.niehs.nih.gov/doi/10.1289/ehp.113-1280416>
29. Mitra P, Sharma S, Purohit P, Sharma P. Clinical and molecular aspects of lead toxicity: An update. *Crit Rev Clin Lab Sci.* 17 november 2017;54(7-8):506-28.
30. Remy S, Hambach R, Van Sprundel M, Teughels C, Nawrot TS, Buekers J, e.a. Intelligence gain and social cost savings attributable to environmental lead exposure reduction strategies since the year 2000 in Flanders, Belgium. *Environ Health.* december 2019;18(1):113.
31. Wang Z, Sun Y, Yao W, Ba Q, Wang H. Effects of Cadmium Exposure on the Immune System and Immunoregulation. *Front Immunol.* 20 juli 2021;12:695484.
32. Yao B, Lu X, Xu L, Wang Y, Qu H, Zhou H. Relationship between low-level lead, cadmium and mercury exposures and blood pressure in children and adolescents aged 8–17 years: An exposure-response analysis of NHANES 2007–2016. *Sci Total Environ.* juli 2020;726:138446.
33. Genchi G, Sinicropi MS, Lauria G, Carocci A, Catalano A. The Effects of Cadmium Toxicity. *Int J Environ Res Public Health.* 26 mei 2020;17(11):3782.
34. Schoeters G, Hond ED, Zuurbier M, Naginiene R, Van Den Hazel P, Stilianakis N, e.a. Cadmium and children: Exposure and health effects. *Acta Paediatr.* oktober 2006;95(s453):50-4.
35. Van Larebeke N, Sioen I, Hond ED, Nelen V, Van De Mierop E, Nawrot T, e.a. Internal exposure to organochlorine pollutants and cadmium and self-reported health status: A prospective study. *Int J Hyg Environ Health.* maart 2015;218(2):232-45.
36. Zhou Q, Xi S. A review on arsenic carcinogenesis: Epidemiology, metabolism, genotoxicity and epigenetic changes. *Regul Toxicol Pharmacol.* november 2018;99:78-88.
37. Kim Y, Park S. Iron deficiency increases blood concentrations of neurotoxic metals in children. *Korean J Pediatr.* 2014;57(8):345.
38. ATSDR. Toxicological profile for cadmium [Internet]. Atlanta; 2012 sep. Beschikbaar op: <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp5.pdf>
39. Zhao D, Wang P, Zhao FJ. Dietary cadmium exposure, risks to human health and mitigation strategies. *Crit Rev Environ Sci Technol.* 18 april 2023;53(8):939-63.
40. Urbano T, Verzelloni P, Malavolti M, Sucato S, Polledri E, Agnoli C, e.a. Influence of dietary patterns on urinary excretion of cadmium in an Italian population: A cross-sectional study. *J Trace Elem Med Biol.* december 2023;80:127298.
41. Tseng CH. A review on environmental factors regulating arsenic methylation in humans. *Toxicol Appl Pharmacol.* 15 maart 2009;235(3):338-50.
42. Shen H, Niu Q, Xu M, Rui D, Xu S, Feng G, e.a. Factors Affecting Arsenic Methylation in Arsenic-Exposed Humans: A Systematic Review and Meta-Analysis. *Int J Environ Res Public Health.* 6 februari 2016;13(2):205.

43. Projectplan Humane Biomonitoring Hoboken [Internet]. 2022. Beschikbaar op: https://www.provincieantwerpen.be/content/dam/provant/dlm/pih/Hoboken_projectplan_finaal_18102022.pdf
44. Hays SM, Aylward LL, Gagné M, Nong A, Krishnan K. Biomonitoring Equivalents for inorganic arsenic. *Regul Toxicol Pharmacol.* oktober 2010;58(1):1-9.
45. EFSA. Scientific Opinion on Lead in Food. EFSA Panel on Contaminants in the Food Chain (CONTAM). *EFSA Journal* [Internet]. 2010;8(4):1570. Beschikbaar op: <https://efsa.onlinelibrary.wiley.com/doi/epdf/10.2903/j.efsa.2010.1570>
46. Hays SM, Nordberg M, Yager JW, Aylward LL. Biomonitoring Equivalents (BE) dossier for cadmium (Cd) (CAS No. 7440-43-9). *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* augustus 2008;S49-56.
47. Stellungnahme der Kommission „HumanBiomonitoring“ des Umweltbundesamtes. Aktualisierung der Stoffmonographie Cadmium – Referenz- und Human-Biomonitoring(HBM)-Werte. *Bundesgesundheitsbl.* augustus 2011;(54):981-96.
48. Apel P, Angerer J, Wilhelm M, Kolossa-Gehring M. New HBM values for emerging substances, inventory of reference and HBM values in force, and working principles of the German Human Biomonitoring Commission. *International Journal of Hygiene and Environmental Health.* 2017;(220(2 Pt A)):152-66.
49. Verheyen V, Remy S, Govarts E, Colles A, Rodriguez Martin L, Koppen G, e.a. Urinary Polycyclic Aromatic Hydrocarbon Metabolites Are Associated with Biomarkers of Chronic Endocrine Stress, Oxidative Stress, and Inflammation in Adolescents: FLEHS-4 (2016-2020). *Toxics.* 1 oktober 2021;9(10):245.
50. Rossner P, Orhan H, Koppen G, Sakai K, Santella RM, Ambroz A, e.a. Urinary 8-oxo-7,8-dihydro-2'-deoxyguanosine analysis by an improved ELISA: An inter-laboratory comparison study. *Free Radic Biol Med.* juni 2016;95:169-79.
51. Roos D. De eerste lijn van verdediging: aangeboren immuniteit. In: Rijkers GT, Kroese FGM, Kallenberg CGM, Derksen RHWM, redacteuren. *Leerboek immunologie* [Internet]. Houten: Bohn Stafleu van Loghum; 2016 [geciteerd 11 september 2024]. p. 23-58. Beschikbaar op: https://mijn.bsl.nl/link?doi=10.1007/978-90-368-0258-1_2
52. Oulhote Y, Shamim Z, Kielsen K, Weihe P, Grandjean P, Ryder LP, e.a. Children's white blood cell counts in relation to developmental exposures to methylmercury and persistent organic pollutants. *Reprod Toxicol.* maart 2017;68:207-14.
53. Zheng K, Zeng Z, Tian Q, Huang J, Zhong Q, Huo X. Epidemiological evidence for the effect of environmental heavy metal exposure on the immune system in children. *Sci Total Environ.* april 2023;868:161691.
54. Selders GS, Fetz AE, Radic MZ, Bowlin GL. An overview of the role of neutrophils in innate immunity, inflammation and host-biomaterial integration. *Regen Biomater.* februari 2017;4(1):55-68.
55. Steenhof M, Janssen NAH, Strak M, Hoek G, Gosens I, Mudway IS, e.a. Air pollution exposure affects circulating white blood cell counts in healthy subjects: the role of particle composition,

- oxidative potential and gaseous pollutants – the RAPTES project. *Inhal Toxicol.* februari 2014;26(3):141-65.
56. Miyake K, Karasuyama H. Emerging roles of basophils in allergic inflammation. *Allergol Int.* juli 2017;66(3):382-91.
57. Taylor DR, Pijnenburg MW, Smith AD, Jongste JCD. Exhaled nitric oxide measurements: clinical application and interpretation. *Thorax.* 1 september 2006;61(9):817-27.
58. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet eNO [Internet]. 2019. Beschikbaar op: https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/factsheet_eNO_2019.pdf
59. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet Nierfunctie [Internet]. 2015. Beschikbaar op: <https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Nierfunctie%20%282015%29.pdf>
60. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet Hormonen [Internet]. 2015. Beschikbaar op: <https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/Hormonen%20%282015%29.pdf>
61. Drozd D, Alvarez-Pitti J, Wójcik M, Borghi C, Gabbianelli R, Mazur A, e.a. Obesity and Cardiometabolic Risk Factors: From Childhood to Adulthood. *Nutrients.* 22 november 2021;13(11):4176.
62. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet Risicofactoren voor hart- en vaatziekten: cholesterol, triglyceriden, bloeddruk, BMI en middelomtrek [Internet]. 2019. Beschikbaar op: https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2022-04/factsheet_cardiovasculaire_risicofactoren_2019.pdf
63. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet Puberteitsontwikkeling [Internet]. 2019. Beschikbaar op: https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023-04/factsheet_puberteit_2023_0.pdf
64. Petersen AC, Crockett L, Richards M, Boxer A. A self-report measure of pubertal status: Reliability, validity, and initial norms. *J Youth Adolesc.* april 1988;17(2):117-33.
65. Steunpunt Milieu & Gezondheid. Factsheet Neurologische ontwikkeling [Internet]. 2019. Beschikbaar op: https://www.omgeving-en-gezondheid.be/sites/default/files/2023-04/factsheet_NES_2023_0.pdf
66. Kiciński M, Viaene MK, Den Hond E, Schoeters G, Covaci A, Dirtu AC, e.a. Neurobehavioral function and low-level exposure to brominated flame retardants in adolescents: a cross-sectional study. *Environ Health.* december 2012;11(1):86.
67. Reimann B, Remy S, Koppen G, Schoeters G, Den Hond E, Nelen V, e.a. Prenatal exposure to mixtures of per- and polyfluoroalkyl substances and organochlorines affects cognition in adolescence independent of postnatal exposure. *Int J Hyg Environ Health.* april 2024;257:114346.
68. Zhang Z, Liu H, Choi S won. Early-life socioeconomic status, adolescent cognitive ability, and cognition in late midlife: Evidence from the Wisconsin Longitudinal Study. *Soc Sci Med.* januari 2020;244:112575.

69. Sioen I, Den Hond E, Nelen V, Van De Mieroop E, Croes K, Van Larebeke N, e.a. Prenatal exposure to environmental contaminants and behavioural problems at age 7–8 years. *Environ Int.* september 2013;59:225-31.
70. Bøe T, Øverland S, Lundervold AJ, Hysing M. Socioeconomic status and children's mental health: results from the Bergen Child Study. *Soc Psychiatry Psychiatr Epidemiol.* oktober 2012;47(10):1557-66.
71. Abe C, Shimatani K, Tsumura K, Takaguchi K, Nakayama Y, Hayashi T, e.a. Impact of COVID-19 on the mental health of primary schoolchildren during the later phase of the pandemic: A case report of an 18-month longitudinal survey in a Japanese primary school. *Public Health Pract.* juni 2024;7:100471.
72. Rens E, Smith P, Nicaise P, Lorant V, Van Den Broeck K. Mental Distress and Its Contributing Factors Among Young People During the First Wave of COVID-19: A Belgian Survey Study. *Front Psychiatry.* 28 januari 2021;12:575553.
73. Vlaamse overheid, departement Omgeving. FLEHS IV (2016-2020): Blootstelling-effect associaties. 2022 dec.
74. Dashner-Titus EJ, Hoover Joseph, Li L, Lee JH, Du R, Liu KJ, e.a. Metal exposure and oxidative stress markers in pregnant Navajo Birth Cohort Study participants. *Free Radic Biol Med.* augustus 2018;124:484-92.
75. Quiroga AM, Colussi CL, Odetti LM, Loteste AE, Paonessa AM, Mastandrea CR, e.a. Evaluation of oxidative damage and genotoxicity in populations exposed to arsenic in drinking water from Santa Fe province, Argentina. *Mutat Res - Genet Toxicol Environ Mutagen.* juli 2024;897:503787.
76. Desai G, Niu Z, Luo W, Frndak S, Shaver AL, Kordas K. Low-level exposure to lead, mercury, arsenic, and cadmium, and blood pressure among 8-17-year-old participants of the 2009–2016 National Health and Nutrition Examination Survey. *Environ Res.* juni 2021;197:111086.
77. Paithankar JG, Saini S, Dwivedi S, Sharma A, Chowdhuri DK. Heavy metal associated health hazards: An interplay of oxidative stress and signal transduction. *Chemosphere.* januari 2021;262:128350.
78. Liguori I, Russo G, Curcio F, Bulli G, Aran L, Della-Morte D, e.a. Oxidative stress, aging, and diseases. *Clin Interv Aging.* april 2018;Volume 13:757-72.
79. Jaishankar M, Tseten T, Anbalagan N, Mathew BB, Beeregowda KN. Toxicity, mechanism and health effects of some heavy metals. *Interdiscip Toxicol.* 1 juni 2014;7(2):60-72.
80. Yon DK, Koh HY, An J, Han MY. Association on serum heavy metal concentration with atopic dermatitis, allergic rhinitis, asthma, atopic multimorbidity, and pulmonary function. *World Allergy Organ J.* augustus 2020;13(8):100172.
81. Xiong L, Fan C, Song J, Wan Y, Lin X, Su Z, e.a. Associations of long-term cadmium exposure with peripheral white blood cell subtype counts and indices in residents of cadmium-polluted areas. *Chemosphere.* december 2022;308:135946.

82. Wells EM, Bonfield TL, Dearborn DG, Jackson LW. The relationship of blood lead with immunoglobulin E, eosinophils, and asthma among children: NHANES 2005–2006. *Int J Hyg Environ Health*. maart 2014;217(2-3):196-204.
83. Farkhondeh T, Boskabady MH, Kohi MK, Sadeghi-Hashjin G, Moin M. Lead exposure affects inflammatory mediators, total and differential white blood cells in sensitized guinea pigs during and after sensitization. *Drug Chem Toxicol*. juli 2014;37(3):329-35.
84. Colacino JA, Arthur AE, Ferguson KK, Rozek LS. Dietary antioxidant and anti-inflammatory intake modifies the effect of cadmium exposure on markers of systemic inflammation and oxidative stress. *Environ Res*. mei 2014;131:6-12.
85. Mokra D, Barosova R, Mokry J. Sex-Based Differences in Bronchial Asthma: What Are the Mechanisms behind Them? *Appl Sci*. 19 februari 2023;13(4):2694.
86. Rami Y, Ebrahimpour K, Maghami M, Shoshtari-Yeganeh B, Kelishadi R. The Association Between Heavy Metals Exposure and Sex Hormones: a Systematic Review on Current Evidence. *Biol Trace Elem Res*. augustus 2022;200(8):3491-510.
87. Kampouri M, Gustin K, Stråvik M, Barman M, Sandin A, Sandberg AS, e.a. Associations of gestational and early-life exposure to toxic metals and fluoride with a diagnosis of food allergy or atopic eczema at 1 year of age. *Environ Int*. augustus 2023;178:108071.
88. Mattila T, Santonen T, Andersen HR, Katsonouri A, Szigeti T, Uhl M, e.a. Scoping Review—The Association between Asthma and Environmental Chemicals. *Int J Environ Res Public Health*. 1 februari 2021;18(3):1323.
89. Wang J, Yin J, Hong X, Liu R. Exposure to Heavy Metals and Allergic Outcomes in Children: a Systematic Review and Meta-analysis. *Biol Trace Elem Res*. november 2022;200(11):4615-31.
90. Dietert RR, Piepenbrink MS. Lead and Immune Function. *Crit Rev Toxicol*. januari 2006;36(4):359-85.
91. Razi CH, Akin KO, Harmancı K, Özdemir O, Abacı A, Hızlı Ş, e.a. Relationship between hair cadmium levels, indoor ETS exposure and wheezing frequency in children. *Allergol Immunopathol (Madr)*. januari 2012;40(1):51-9.
92. Heinrich J, Hoelscher B, Wjst M, Ritz B, Cyrus J, Wichmann H. Respiratory diseases and allergies in two polluted areas in East Germany. *Environ Health Perspect*. januari 1999;107(1):53-62.
93. Ferrario D, Gribaldo L, Hartung T. Arsenic Exposure and Immunotoxicity: a Review Including the Possible Influence of Age and Sex. *Curr Environ Health Rep*. maart 2016;3(1):1-12.
94. Cetintepe SP, Iritas SB, Gunduzoz M, Alaguney ME, Wilson D, Bal C, e.a. Relation Between Lung Dysfunction and Blood Cadmium and Lead Levels Among Welders. *Expo Health*. maart 2019;11(1):13-9.
95. Oh CM, Oh IH, Lee JK, Park YH, Choe BK, Yoon TY, e.a. Blood cadmium levels are associated with a decline in lung function in males. *Environ Res*. juli 2014;132:119-25.
96. Chen X, Luan M, Liu J, Yao Y, Li X, Wang T, e.a. Risk factors in air pollution exposome contributing to higher levels of TNF α in COPD patients. *Environ Int*. januari 2022;159:107034.

97. Zheng L, Jiang YL, Fei J, Cao P, Zhang C, Xie GF, e.a. Circulatory cadmium positively correlates with epithelial-mesenchymal transition in patients with chronic obstructive pulmonary disease. *Ecotoxicol Environ Saf.* juni 2021;215:112164.
98. Liu J, Qu W, Kadiiska MB. Role of oxidative stress in cadmium toxicity and carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol.* 1 augustus 2009;238(3):209-14.
99. Tao C, Pei Y, Zhang L, Zhang Y. Microbial communities respond to microenvironments in lungs of mice under simulated exposure to cadmium aerosols. *Sci Total Environ.* maart 2020;710:136300.
100. Pearson CA, Lamar PC, Prozialeck WC. Effects of cadmium on E-cadherin and VE-cadherin in mouse lung. *Life Sci.* januari 2003;72(11):1303-20.
101. Jurdziak M, Gać P, Martynowicz H, Poręba R. Function of respiratory system evaluated using selected spirometry parameters in persons occupationally exposed to lead without evident health problems. *Environ Toxicol Pharmacol.* mei 2015;39(3):1034-40.
102. Madrigal JM, Persky V, Pappalardo A, Argos M. Association of heavy metals with measures of pulmonary function in children and youth: Results from the National Health and Nutrition Examination Survey (NHANES). *Environ Int.* december 2018;121:871-8.
103. Elinder CG, Barregard L. Renal effects of exposure to metals. In: *Handbook on the Toxicology of Metals* [Internet]. Elsevier; 2022 [geciteerd 30 september 2024]. p. 485-506. Beschikbaar op: <https://linkinghub.elsevier.com/retrieve/pii/B9780128232927000139>
104. Staessen JA, Nawrot T, Hond ED, Thijs L, Fagard R, Hoppenbrouwers K, e.a. Renal function, cytogenetic measurements, and sexual development in adolescents in relation to environmental pollutants: a feasibility study of biomarkers. *The Lancet.* mei 2001;357(9269):1660-9.
105. Fadrowski JJ. Blood Lead Level and Kidney Function in US Adolescents: The Third National Health and Nutrition Examination Survey. *Arch Intern Med.* 11 januari 2010;170(1):75.
106. Harari F, Sallsten G, Christensson A, Petkovic M, Hedblad B, Forsgard N, e.a. Blood Lead Levels and Decreased Kidney Function in a Population-Based Cohort. *Am J Kidney Dis.* september 2018;72(3):381-9.
107. Politis MD, Yao M, Gennings C, Tamayo-Ortiz M, Valvi D, Kim-Schulze S, e.a. Prenatal Metal Exposures and Associations with Kidney Injury Biomarkers in Children. *Toxics.* 16 november 2022;10(11):692.
108. Chen A, Kim SS, Chung E, Dietrich KN. Thyroid Hormones in Relation to Lead, Mercury, and Cadmium Exposure in the National Health and Nutrition Examination Survey, 2007–2008. *Environ Health Perspect.* februari 2013;121(2):181-6.
109. Dundar B, Öktem F, Arslan MK, Delibas N, Baykal B, Arslan Ç, e.a. The effect of long-term low-dose lead exposure on thyroid function in adolescents. *Environ Res.* mei 2006;101(1):140-5.
110. Cai Q ling, Peng D jie, Lin-Zhao, Chen J wen, Yong-Li, Luo H lan, e.a. Impact of Lead Exposure on Thyroid Status and IQ Performance among School-age Children Living Nearby a Lead-Zinc Mine in China. *NeuroToxicology.* januari 2021;82:177-85.

111. Buha A, Matovic V, Antonijevic B, Bulat Z, Curcic M, Renieri EA, e.a. Overview of Cadmium Thyroid Disrupting Effects and Mechanisms. *Int J Mol Sci.* 17 mei 2018;19(5):1501.
112. Jain RB, Choi YS. Interacting effects of selected trace and toxic metals on thyroid function. *Int J Environ Health Res.* 2 januari 2016;26(1):75-91.
113. Satarug S. Is Environmental Cadmium Exposure Causally Related to Diabetes and Obesity? *Cells.* 30 december 2023;13(1):83.
114. Dhooge W, Den Hond E, Koppen G, Bruckers L, Nelen V, Van De Mierop E, e.a. Internal exposure to pollutants and body size in Flemish adolescents and adults: Associations and dose-response relationships. *Environ Int.* mei 2010;36(4):330-7.
115. García-Villarino M, Signes-Pastor AJ, Karagas MR, Riaño-Galán I, Rodríguez-Dehli C, Grimalt JO, e.a. Exposure to metal mixture and growth indicators at 4–5 years. A study in the INMA-Asturias cohort. *Environ Res.* maart 2022;204:112375.
116. Fucic A, Plavec D, Casteleyn L, Aerts D, Biot P, Katsonouri A, e.a. Gender differences in cadmium and cotinine levels in prepubertal children. *Environ Res.* augustus 2015;141:125-31.
117. Padilla MA, Elobeid M, Ruden DM, Allison DB. An Examination of the Association of Selected Toxic Metals with Total and Central Obesity Indices: NHANES 99-02. *Int J Environ Res Public Health.* 26 augustus 2010;7(9):3332-47.
118. Hackney AC, Muoio D, Meyer WR. The Effect of Sex Steroid Hormones on Substrate Oxidation during Prolonged Submaximal Exercise in Women. *Jpn J Physiol.* 2000;50(5):489-94.
119. Scully T, Ettela A, LeRoith D, Gallagher EJ. Obesity, Type 2 Diabetes, and Cancer Risk. *Front Oncol.* 2 februari 2021;10:615375.
120. Kelly AS, Armstrong SC, Michalsky MP, Fox CK. Obesity in Adolescents: A Review. *JAMA.* 3 september 2024;332(9):738.
121. Lamas GA, Bhatnagar A, Jones MR, Mann KK, Nasir K, Tellez-Plaza M, e.a. Contaminant Metals as Cardiovascular Risk Factors: A Scientific Statement From the American Heart Association. *J Am Heart Assoc.* 4 juli 2023;12(13):e029852.
122. Liu J, Portnoy J, Um P, Cui N, Rudo-Hutt A, Yan C, e.a. Blood lead and mercury levels are associated with low resting heart rate in community adolescent boys. *Int J Hyg Environ Health.* april 2021;233:113685.
123. Schutte R, Nawrot T, Richart T, Thijs L, Roels HA, Van Bortel LM, e.a. Arterial structure and function and environmental exposure to cadmium. *Occup Environ Med.* juni 2008;65(6):412-9.
124. Verzelloni P, Urbano T, Wise LA, Vinceti M, Filippini T. Cadmium exposure and cardiovascular disease risk: A systematic review and dose-response meta-analysis. *Environ Pollut.* maart 2024;345:123462.
125. Chowdhury R, Ramond A, O’Keeffe LM, Shahzad S, Kunutsor SK, Muka T, e.a. Environmental toxic metal contaminants and risk of cardiovascular disease: systematic review and meta-analysis. *BMJ.* 29 augustus 2018;k3310.

126. Peters JL, Perlstein TS, Perry MJ, McNeely E, Weuve J. Cadmium exposure in association with history of stroke and heart failure. *Environ Res.* februari 2010;110(2):199-206.
127. Kaufman JA, Mattison C, Fretts AM, Umans JG, Cole SA, Voruganti VS, e.a. Arsenic, blood pressure, and hypertension in the Strong Heart Family Study. *Environ Res.* april 2021;195:110864.
128. Shaffer F, Ginsberg JP. An Overview of Heart Rate Variability Metrics and Norms. *Front Public Health.* 28 september 2017;5:258.
129. Mouritsen A, Aksglaede L, Sørensen K, Mogensen SS, Leffers H, Main KM, e.a. Hypothesis: exposure to endocrine-disrupting chemicals may interfere with timing of puberty. *Int J Androl.* april 2010;33(2):346-59.
130. Gerald AC, Ganapathy S, Zhu J, Wei Y. Exposure to endocrine-disrupting metals and serum estrogen levels among US women. *Reprod Toxicol.* juni 2023;118:108392.
131. Gore A, La Merrill M, Patisaul H, Sargis R. Endocrine Disrupting Chemicals: Threats to Human Health. The Endocrine Society and IPEN [Internet]. 2024 feb. Beschikbaar op: https://ipen.org/sites/default/files/documents/edc_report-2024-final-compressed.pdf
132. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Gil F, Lorca A, Alguacil J, Rohlman DS, e.a. Cadmium exposure and neuropsychological development in school children in southwestern Spain. *Environ Res.* oktober 2014;134:66-73.
133. Kicinski M, Vrijens J, Vermier G, Hond ED, Schoeters G, Nelen V, e.a. Neurobehavioral function and low-level metal exposure in adolescents. *Int J Hyg Environ Health.* januari 2015;218(1):139-46.
134. Capelo R, Rohlman DS, Jara R, García T, Viñas J, Lorca JA, e.a. Residence in an Area with Environmental Exposure to Heavy Metals and Neurobehavioral Performance in Children 9–11 Years Old: An Explorative Study. *Int J Environ Res Public Health.* 14 april 2022;19(8):4732.
135. Ciesielski T, Bellinger DC, Schwartz J, Hauser R, Wright RO. Associations between cadmium exposure and neurocognitive test scores in a cross-sectional study of US adults. *Environ Health.* december 2013;12(1):13.
136. Calderón J, Navarro ME, Jimenez-Capdeville ME, Santos-Diaz MA, Golden A, Rodriguez-Leyva I, e.a. Exposure to Arsenic and Lead and Neuropsychological Development in Mexican Children. *Environ Res.* februari 2001;85(2):69-76.
137. Goodman R. Psychometric Properties of the Strengths and Difficulties Questionnaire. *J Am Acad Child Adolesc Psychiatry.* november 2001;40(11):1337-45.
138. Bao QS, Lu CY, Song H, Wang M, Ling W, Chen WQ, e.a. Behavioural development of school-aged children who live around a multi-metal sulphide mine in Guangdong province, China: a cross-sectional study. *BMC Public Health.* december 2009;9(1):217.
139. Oluyemi K, Rechtman E, Invernizzi A, Gennings C, Renzetti S, Patrono A, e.a. Sex-specific associations between co-exposure to multiple metals and externalizing symptoms in adolescence and young adulthood. *Environ Res.* juni 2024;250:118443.

140. Huang C chun, Pan S chun, Chin W shan, Hsu J fang, Guo YL. Urinary heavy metals and attention-deficit/hyperactivity symptoms of preschool children: a mixed-exposure analysis. *Ecotoxicol Environ Saf.* december 2023;268:115714.
141. Rodríguez-Carrillo A, Mustieles V, D’Cruz SC, Legoff L, Gil F, Olmedo P, e.a. Exploring the relationship between metal exposure, BDNF, and behavior in adolescent males. *Int J Hyg Environ Health.* januari 2022;239:113877.
142. Tolins M, Ruchirawat M, Landrigan P. The Developmental Neurotoxicity of Arsenic: Cognitive and Behavioral Consequences of Early Life Exposure. *Ann Glob Health.* 25 november 2014;80(4):303.
143. Rodríguez-Barranco M, Lacasaña M, Aguilar-Garduño C, Alguacil J, Gil F, González-Alzaga B, e.a. Association of arsenic, cadmium and manganese exposure with neurodevelopment and behavioural disorders in children: A systematic review and meta-analysis. *Sci Total Environ.* juni 2013;454-455:562-77.
144. Rodríguez-Barranco M, Gil F, Hernández AF, Alguacil J, Lorca A, Mendoza R, e.a. Postnatal arsenic exposure and attention impairment in school children. *Cortex.* januari 2016;74:370-82.
145. Lin YC, Su CT, Shiue HS, Chen WJ, Chen YH, Choy CS, e.a. The Methylation Capacity of Arsenic and Insulin Resistance are Associated with Psychological Characteristics in Children and Adolescents. *Sci Rep.* 8 juni 2017;7(1):3094.
146. VMM. Lokale luchtkwaliteit Hoboken [Internet]. [geciteerd 11 november 2024]. Beschikbaar op: <https://www.vmm.be/lucht/lokaal/hoboken>
147. Bongaerts E, Lecante LL, Bové H, Roeffaers MBJ, Ameloot M, Fowler PA, e.a. Maternal exposure to ambient black carbon particles and their presence in maternal and fetal circulation and organs: an analysis of two independent population-based observational studies. *Lancet Planet Health.* oktober 2022;6(10):e804-11.
148. Cosemans C, Bongaerts E, Vanbrabant K, Reimann B, Silva AI, Tommelein E, e.a. Black carbon particles in human breast milk: assessing infant’s exposure. *Front Public Health.* 17 januari 2024;11:1333969.
149. Saenen ND, Bové H, Steuwe C, Roeffaers MBJ, Provost EB, Lefebvre W, e.a. Children’s Urinary Environmental Carbon Load. A Novel Marker Reflecting Residential Ambient Air Pollution Exposure? *Am J Respir Crit Care Med.* 1 oktober 2017;196(7):873-81.
150. Bond TC, Doherty SJ, Fahey DW, Forster PM, Berntsen T, DeAngelo BJ, e.a. Bounding the role of black carbon in the climate system: A scientific assessment. *J Geophys Res Atmospheres.* 16 juni 2013;118(11):5380-552.
151. Southerland VA, Brauer M, Moheg A, Hammer MS, Van Donkelaar A, Martin RV, e.a. Global urban temporal trends in fine particulate matter (PM_{2.5}) and attributable health burdens: estimates from global datasets. *Lancet Planet Health.* februari 2022;6(2):e139-46.
152. Janssen NAH, Hoek G, Simic-Lawson M, Fischer P, Van Bree L, Ten Brink H, e.a. Black Carbon as an Additional Indicator of the Adverse Health Effects of Airborne Particles Compared with PM₁₀ and PM_{2.5}. *Environ Health Perspect.* december 2011;119(12):1691-9.

153. IARC. Outdoor air pollution a leading environmental cause of cancer deaths. 17 oktober 2013; Beschikbaar op: https://www.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/07/pr221_E.pdf
154. Dai Y, Niu Y, Duan H, Bassig BA, Ye M, Zhang X, e.a. Effects of occupational exposure to carbon black on peripheral white blood cell counts and lymphocyte subsets. *Environ Mol Mutagen.* oktober 2016;57(8):615-22.
155. Niranjana R, Thakur AK. The Toxicological Mechanisms of Environmental Soot (Black Carbon) and Carbon Black: Focus on Oxidative Stress and Inflammatory Pathways. *Front Immunol.* 30 juni 2017;8:763.
156. Bendtsen KM, Brostrøm A, Koivisto AJ, Koponen I, Berthing T, Bertram N, e.a. Airport emission particles: exposure characterization and toxicity following intratracheal instillation in mice. *Part Fibre Toxicol.* december 2019;16(1):23.
157. Mormile M, Mormile I, Fuschillo S, Rossi FW, Lamagna L, Ambrosino P, e.a. Eosinophilic Airway Diseases: From Pathophysiological Mechanisms to Clinical Practice. *Int J Mol Sci.* 14 april 2023;24(8):7254.
158. Annesi-Maesano I, Dinh-Xuan AT. Is exhaled nitric oxide a marker of air pollution effect? *Eur Respir J.* mei 2016;47(5):1304-6.
159. Berhane K, Zhang Y, Salam MT, Eckel SP, Linn WS, Rappaport EB, e.a. Longitudinal effects of air pollution on exhaled nitric oxide: the Children's Health Study. *Occup Environ Med.* juli 2014;71(7):507-13.
160. Flamant-Hulin M, Caillaud D, Sacco P, Pénard-Morand C, Annesi-Maesano I. Air Pollution and Increased Levels of Fractional Exhaled Nitric Oxide in Children with No History of Airway Damage. *J Toxicol Environ Health A.* 31 december 2009;73(4):272-83.
161. Chen X, Sun Y, Zhao Q, Song X, Huang W, Han Y, e.a. Design and characterization of human exposure to generated sulfate and soot particles in a pilot chamber study. *J Air Waste Manag Assoc.* 2 april 2016;66(4):366-76.
162. Rasking L, Koshy P, Bongaerts E, Bové H, Ameloot M, Plusquin M, e.a. Ambient black carbon reaches the kidneys. *Environ Int.* juli 2023;177:107997.
163. Li G, Su W, Zhong Q, Hu M, He J, Lu H, e.a. Individual PM2.5 component exposure model, elevated blood pressure and hypertension in middle-aged and older adults: A nationwide cohort study from 125 cities in China. *Environ Res.* december 2022;215:114360.
164. Huang K, Yu D, Fang H, Ju L, Piao W, Guo Q, e.a. Association of fine particulate matter and its constituents with hypertension: the modifying effect of dietary patterns. *Environ Health.* 9 augustus 2023;22(1):55.
165. Baumgartner J, Zhang Y, Schauer JJ, Huang W, Wang Y, Ezzati M. Highway proximity and black carbon from cookstoves as a risk factor for higher blood pressure in rural China. *Proc Natl Acad Sci.* 9 september 2014;111(36):13229-34.
166. Zhao T, Triebner K, Markevych I, Standl M, Altug H, De Hoogh K, e.a. Outdoor air pollution and hormone-assessed pubertal development in children: Results from the GINIplus and LISA birth cohorts. *Environ Int.* juli 2021;152:106476.

167. McGuinn LA, Voss RW, Laurent CA, Greenspan LC, Kushi LH, Windham GC. Residential proximity to traffic and female pubertal development. *Environ Int.* september 2016;94:635-41.
168. Saenen ND, Provost EB, Viaene MK, Vanpoucke C, Lefebvre W, Vrijens K, e.a. Recent versus chronic exposure to particulate matter air pollution in association with neurobehavioral performance in a panel study of primary schoolchildren. *Environ Int.* oktober 2016;95:112-9.
169. Cosemans C, Madhloum N, Sleurs H, Alfano R, Verheyen L, Wang C, e.a. Prenatal particulate matter exposure is linked with neurobehavioural development in early life. *Environ Res.* juli 2024;252:118879.
170. Wang H, Li F, Zhang Y, Jiang F, Zhang J. The association between exposure to secondhand smoke and psychological symptoms among Chinese children. *BMC Public Health.* december 2019;19(1):923.
171. Beyst V. Opstellen van een indicatorenset over de perceptie, houdingen en gedragingen van Vlamingen met betrekking tot het milieu [Internet]. 2012 aug. Beschikbaar op: <https://publicaties.vlaanderen.be/view-file/11029>
172. Logo Antwerpen. Tips: beperk het contact met lood en andere metalen [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.antwerpen.be/info/metalen-welke-voorzorgen-kan-je-nemen>
173. Steunpunt Omgeving en Gezondheid. Tips om blootstelling te verminderen [Internet]. Beschikbaar op: <https://www.omgeving-en-gezondheid.be/nl/hoe-kan-je-blootstelling-aan-milieuvervuilende-stoffen-verminderen>
174. Vlaamse overheid, Agentschap Binnenlands Bestuur. Gemeente-stadsmonitor: vragenlijst 2023 [Internet]. Beschikbaar op: https://gemeente-stadsmonitor.vlaanderen.be/_gatsby/file/83ed6d93b1f641040c79f6c0b8edc6de/vragenlijst_gemeentemonitor_2023.pdf?u=https%3A%2F%2Fabbnewgsm.azurewebsites.net%2Fsites%2Fdefault%2Ffiles%2F2024-01%2Fvragenlijst_gemeentemonitor_2023.pdf
175. Vlaamse overheid, Agentschap Binnenlands bestuur. Wonen en woonomgeving | Gemeente-Stadsmonitor 2020 [Internet]. 2020. Beschikbaar op: <https://gemeente-stadsmonitor.vlaanderen.be/thema/wonen-en-woonomgeving>
176. Waegeneers N, De Steur H, De Temmerman L, Van Steenwinkel S, Gellynck X, Viaene J. Transfer of soil contaminants to home-produced eggs and preventive measures to reduce contamination. *Sci Total Environ.* juli 2009;407(15):4438-46.
177. FAVV. Raming van de inname van cadmium door de Belgische bevolking (dossier Sci Com nr 2009/13) [Internet]. 2009 nov. Beschikbaar op: https://scicom.favv-afsa.be/wetenschappelijkcomite/adviezen/2009/_documents/ADVIES35-2009_NL_DOSSIER2009-13.pdf
178. FAVV. Raming van de blootstelling van de Belgische bevolking aan lood (dossier Sci Com Nr 2009/14). 2009 dec.

12 BIJLAGEN

Bijlage 1: Controlemetingen metalen

Bijlage 2: Confounders, covariaten, exclusies en sensitiviteitsanalyses

Bijlage 3: Details modelberekening

Bijlage 4: Kenmerken onderzoeksgroep

Bijlage 5: Kadering gezondheidskundige toetsingswaarde voor lood in bloed

Bijlage 6: Beschrijvende statistiek effectmerkers

Bijlage 7: Gebiedsvergelijking effectmerkers

Bijlage 8: Figuren blootstelling-effect associaties

Bijlage 9: Figuren tijdsreeksen metalen in omgevingslucht