

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

Rivista dell'Associazione italiana di epidemiologia ANNO 28 (4-5) LUGLIO-OTTOBRE 2004 SUPPLEMENTO

Editors: Annibale Biggeri
Pierantonio Bellini
Benedetto Terracini

MISA

**Metanalisi italiana degli studi
sugli effetti a breve termine
dell'inquinamento atmosferico
1996-2002**

**Meta-analysis of the Italian
studies on short-term effects
of air pollution 1996-2002**

Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico 1996-2002

Via Frangipani 4, 20148 Milano. Poste Italiane spa - Sped. in abb. post. DL 353/2003 convertito in legge 27.02.2004 n.46 - art.1, com.1, DCB Milano - Una copia 25,00 euro - ISSN 1120-9763 luglio-ottobre 2004



Rivista fondata da Giulio A. Maccacaro

Anno 28 supplemento (4-5) 2004

Epidemiologia & Prevenzione
è indicizzata su Medline

Pubblicazione bimestrale Registrazione del Tribunale di Milano n. 239/1977 Spedizione in AP - 45% - art. 2 comma 20b legge 662/96 - Milano.

Iscrizione al Registro degli Operatori di Comunicazione (ROC) n. 4841.

Una copia: 25,00 euro.

Abbonamento annuo 2004: 70,00 euro (100,00 euro per le istituzioni). Privati estero: 85,00 euro. Istituzioni estero: 115,00 euro. Arretrati 20,00 euro (+ spese postali)

Gestione abbonamenti: ufficio abbonamenti tel. 02-48702283, fax 02-48706089.

I dati necessari per l'invio della rivista sono trattati elettronicamente e utilizzati dall'editore Zadig srl per la spedizione della presente pubblicazione e di altro materiale medico-scientifico. Ai sensi dell'art. 13 Legge 675/96 è possibile in qualsiasi momento e gratuitamente consultare, modificare e cancellare i dati, o semplicemente opporsi al loro utilizzo scrivendo a: Inferenze scrl, responsabili dati, via Frangipani 4, 20148 Milano.

IVA assolta dall'editore ai sensi dell'art. 74 lettera C del DPR 26/10/1972 n.633 e successive modificazioni e integrazioni nonché ai sensi del DM 29/12/1989. Non si rilasciano quindi fatture (art. 1 c. 5 DM 29/12/1989).

Testata associata

A.N.E.S.  ASSOCIAZIONE NAZIONALE EDITORIA PERIODICA SPECIALIZZATA

Stampa

Arti grafiche Passoni srl - Milano

EPIDEMIOLOGIA & PREVENZIONE

i EDIZIONI *inferenze*

via Frangipani 4, 20148 Milano
segreteria@inferenze.it

Direttore scientifico

Benedetto Terracini

Direttore responsabile

Luca Carra

Redazione

Maria Luisa Clementi
via Giusti 4, 21053 Castellanza
epiprev@inferenze.it

Segreteria di redazione

e-mail: epiprev@inferenze.it

Impaginazione

Laboratorio srl

Comitato di direzione

Franco Berrino, Annibale Biggeri, Franco Carnevale, Cesare Cislighi, Nerina Dirindin, Francesco Forastiere, Giuseppe Gorini, Enzo Merler, Franco Merletti, Eugenio Paci, Salvatore Panico, Stefania Salmaso, Nereo Segnan.

Consiglio di redazione

Gianni Barro, Francesco Bellù, Pier Mario Biava, Luigi Bisanti, Stefano Bonassi, Mario Braga, Eva Buiatti, Claudio Cavazza, Alessandro Colombo, Pietro Comba, Giuseppe Costa, Paolo Crosignani, Adriano De Carli, Fiorella De Rosis, Giorgio Duca, Graziella Filippini, Giuseppe Gallus, Gemma Gatta, Valerio Gennaro, Donato Greco, Roberto Landolfi, Ugo Lucca, Maurizio Macaluso, Luigi Mara, Marco Marchi, Alberto Martinelli, Bruno Medici, Andrea Micheli, Maurizio Mori, Gianni Moriani, Pierluigi Morosini, Carlo Perucci, Alberto Piazza, Silvano Piffer, Agostino Pirella, Riccardo Puntoni, Stefania Rodella, Bruno Saia, Rodolfo Saracci, Roberto Satolli, Lorenzo Simonato, Giorgio Stanta, Paolo Strigini, Lorenzo Tomatis, Anna Valente, Umberto Veronesi, Gianni Vicario, Paolo Vineis, (soci cooperativa Epidemiologia & Prevenzione), Renaldo Battista, Paolo Boffetta, Paolo Bruzzi, Neil Caporaso, Egidio Celementano, Alessandro Liberati, Paolo Pasquini, Rossella Seniori, Francesco Taroni.

Modalità di abbonamento

Pagamento con carta di credito (American Express, Carta Si, VISA, Eurocard, Master Card) comunicando il proprio nome, numero della carta di credito e data di scadenza per tel. 02-48702283, per fax 02-48706089 o via e-mail: abbonamenti@inferenze.it
Versamento su conto corrente postale n. 55195440 intestato a Inferenze scrl, via Frangipani n. 4, 20148 Milano (segnalare la causale del versamento).

Accredito tramite c/c bancario presso: UNIPOL BANCA Piazza Buonarroti n. 25, 20149 Milano, CC 0110003681, ABI 030127 CAB 01600 intestato all'impresa editoriale Inferenze scrl Via Frangipani n. 4, 20148 Milano.

Si ringrazia l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano.

© Cooperativa Epidemiologia & Prevenzione, via Venezian 1, Milano.



Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico – MISA 1996-2002

Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects of Air Pollution – MISA 1996-2002

A cura di Annibale Biggeri, Pierantonio Bellini e Benedetto Terracini

La presente monografia riporta i risultati di uno studio pianificato di metanalisi relativo agli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici in 15 città italiane nel periodo 1996-2002. Lo studio è stato finanziato dal Ministero della salute e dal Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica. Il progetto è stato realizzato dalle seguenti istituzioni, che hanno partecipato mettendo a disposizione le risorse umane e materiali indispensabili alla sua esecuzione:

- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Piemonte
- Dipartimento di scienze biomediche ed oncologia umana, Università di Torino e CPO Piemonte
- Azienda sanitaria locale della città di Milano
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Lombardia
- Osservatorio epidemiologico della Regione Lombardia
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova
- Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova
- Cattedra di igiene ed epidemiologia, DPMSC Università di Udine
- Dipartimento di prevenzione, ASS triestina
- UCO igiene e medicina preventiva, Università di Trieste
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Friuli VG
- Azienda sanitaria locale veneziana
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Veneto, Dip. di Venezia
- Azienda ospedaliera di Verona
- Azienda sanitaria locale di Verona
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Veneto, Dip. di Verona
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna
- Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna
- Agenzia regionale per la protezione ambientale dell'Emilia-Romagna
- Azienda sanitaria locale di Ravenna
- Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST Genova
- Assessorato alla sanità della Regione Liguria
- Provincia di Genova
- Dipartimento di scienze della salute, Università di Genova
- Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze
- CSPO, Istituto scientifico regionale, Firenze
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana, Dip. di Firenze
- Dipartimento diritto alla salute e politiche di solidarietà, Regione Toscana
- Istituto di fisiologia clinica del CNR, Pisa
- Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Toscana, Dip. di Pisa
- Azienda sanitaria locale di Pisa
- Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E
- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Lazio
- Assessorato tutela e valorizzazione delle risorse ambientali e Protezione Civile, Regione Lazio
- Assessorato alla sanità della Regione Campania, Osservatorio epidemiologico
- Agenzia sanitaria regionale della Campania
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Campania
- Università Federico II di Napoli
- Dipartimento di medicina interna e sanità pubblica, Università di Bari
- Azienda sanitaria locale di Taranto
- Comune di Taranto
- Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo
- Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo
- Azienda sanitaria locale di Palermo
- Azienda sanitaria locale di Catania
- Comune di Catania
- Assessorato alla Sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico
- Istituto superiore di sanità, Laboratorio di epidemiologia e biostatistica
- European Centre for Environment and Health, WHO, Rome Division

Composizione del gruppo MISA:

Gabriele Accetta (Roma), Giorgio Assennato (Bari), Fabio Barbone (Udine), Michela Baccini (Firenze), Antonino Bella (Roma), Aldo Bellini (Milano), Pierantonio Bellini (Padova), Giovanna Berti (Torino), Elisa Bianchini (Firenze), Annibale Biggeri (Firenze), Luigi Bisanti (Milano), Matteo Bovenzi (Trieste), Francesca Bruno (Bologna), Ennio Cadum (Torino), Nicola Caranci (Bologna-Ravenna), Anica Casetta (Udine), Elisabetta Chellini (Firenze), Monica Chiogna (Padova), Enrico Daminielli (Genova), Fulvio Daris (Trieste), Enrico

De Campora (Napoli), Nicola De Filippo (Napoli), Vincenzo Fontana (Genova), Francesco Forastiere (Roma), Gabriella Frasca (Bologna), Claudia Galassi (Bologna-Torino), Vorne Gianelle (Milano), Daniele Grechi (Firenze), Guido Lanzani (Milano), Emma Lionetti (Napoli), Gianfranco Lovison (Palermo), Mario Mansi (Napoli), Laura Marchini (Pisa), Antiniska Marosi (Padova), Lucia Martina (Napoli), Marco Martuzzi (WHO), Paola Michelozzi (Roma), Rossella Miglio (Bologna), Michela Morri (Ravenna), Vito Muggeo (Palermo-Catania), Adriana

Nicolosi (Palermo), Carmelo Oliveri (Catania), Salvatore Panico (Napoli), Annamaria Piscanc (Trieste), Silvia Pistollato (Mestre-Venezia), Renato Pizzuti (Napoli), Magda Rognoni (Milano), Giuseppe Rossi (Pisa), Carlo Sala (Milano), Andrea Salomoni (Verona), Danila Scala (Firenze), Salvatore Scondotto (Palermo), Lorenzo Simonato (Mestre-Venezia), Emanuele Stagnaro (Genova), Benedetto Terracini (Torino), Roberta Tessari (Mestre-Venezia), Riccardo Tominz (Trieste), Francesca Valent (Udine), Mariangela Vigotti (Pisa-Taranto)

Per il testo del supplemento:

Michela Baccini, Pierantonio Bellini, Annibale Biggeri, Ennio Cadum, Monica Chiogna, Claudia Galassi, Rossella Miglio, Giuseppe Rossi, Benedetto Terracini

Composizione dei gruppi di lavoro che hanno condotto gli studi in ciascuna città:

- **Bologna e Ravenna:** Rossella Miglio,¹ Claudia Galassi,^{2,3} Eriberto Demunari,⁴ Marco Deserti,⁵ Michela Morri,⁶ Francesca Bruno,¹ Nicola Caranci,² Gabriella Frasca,² Stefano Zauli,⁷ Franco Zinoni⁵

¹ Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna;

² Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna;

³ CPO, Piemonte;

⁴ Arpa Regione Emilia-Romagna;

⁵ Servizio Meteo Regionale, Arpa Regione Emilia-Romagna;

⁶ Ausl Città di Ravenna;

⁷ Struttura tematica di epidemiologia ambientale, Arpa Regione Emilia-Romagna
- **Catania:** Gianfranco Lovison,¹ Mario Cuccia,² Patrizia Distefano,³ Vito Muggeo,¹ Marcello Nano,³ Carmelo Oliveri,⁴ Renato Scillieri,² Salvatore Scondotto³

¹ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;

² Ufficio igiene pubblica, ASL di Catania;

³ Azienda USL 3 di Catania; Siciliana, Osservatorio epidemiologico;

⁴ Assessorato alla Sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico;

⁵ Comune di Catania
- **Firenze:** Elisabetta Chellini,¹ Michela Baccini,^{2,3} Annibale Biggeri,^{2,3} Elisa Bianchini,^{2,3} Daniele Grechi⁴

¹ UO di epidemiologia analitica e ambientale-occupazionale, CSPO-Firenze;

² Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze;

³ UO di biostatistica, CSPO-Firenze

⁴ Arpa Toscana, Dipartimento di Firenze
- **Genova:** Emanuele Stagnaro,¹ Claudia Casella,² Enrico Daminelli,³ Vincenzo Fontana,¹ Elsa Garrone,² Marina Vercelli²

¹ Servizio di epidemiologia, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST, Genova;

² Registro di mortalità regionale, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, IST, Genova;

³ Provincia di Genova
- **Mestre-Venezia:** Lorenzo Simonato,¹ Andrea Inio,² Silvia Pistollato,³ Maria Rosa,³ Roberta Tessari¹

¹ Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova;

² Dipartimento di prevenzione, Azienda socio-sanitaria veneziana;

³ Arpa Veneto, Dipartimento di Venezia
- **Milano:** Luigi Bisanti,¹ Aldo Bellini,¹ Vorne Gianelle,² Guido Lanzani,² Magda Rognoni,¹ Carlo Sala,² Carlo Zocchetti³

¹ Servizio di epidemiologia, Azienda sanitaria locale città di Milano;

² Arpa Lombardia;

³ Osservatorio epidemiologico, Regione Lombardia
- **Napoli:** Renato Pizzuti,¹ Enrico De Campora,² Emma Lionetti,³ Mario Mansi,³ Lucia Martina,¹ Salvatore Panico,⁴ Ildiko Thamas³

¹ Osservatorio epidemiologico regionale, Assessorato della Sanità, Regione Campania;

² Agenzia regionale sanitaria, Regione Campania;

³ Arpa Campania;

⁴ Università Federico II, Napoli
- **Palermo:** Gianfranco Lovison,¹ Rosanna Cusimano,² Marcello Nano,³ Vito Muggeo,¹ Mariangela Sciandra,¹ Salvatore Scondotto,³ Marcello Vultaggio⁴

¹ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;

² Ufficio igiene pubblica, ASL di Palermo;

³ Assessorato alla sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico;

⁴ Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo
- **Pisa:** Mariangela Vigotti,^{1,2} Laura Marchini,¹ Maida Perco,³ Mariangela Protti,⁴ Laura Senatori⁴

¹ Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa;

² Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa;

³ Unità di epidemiologia, ASL Pisa;

⁴ Arpa Toscana, Dipartimento di Pisa
- **Roma:** Gabriele Accetta,¹ Giorgio Catenacci,² Paola Michelozzi,¹ Francesco Forestiere,¹ Carlo A. Perucci¹

¹ Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E;

² Arpa Lazio
- **Taranto:** Giorgio Assennato,¹ Lucia Bisceglie,¹ Antonella Bruni,² Giovanni Ciaccia,² Sante Minerba,² Vito Muggeo,³ Giuseppe Saracino,⁴ Mariangela Vigotti^{5,6}

¹ Dipartimento di medicina interna e sanità pubblica, Università di Bari;

² Unità di statistica ed epidemiologia, ASL Taranto;

³ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo;

⁴ GECOM, Taranto;

⁵ Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa;

⁶ Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa
- **Torino:** Ennio Cadum,¹ Giovanna Berti,¹ Moreno Demaria,¹ Mauro Grosa²

¹ Epidemiologia ambientale e

² Reti di monitoraggio, ARPA Piemonte
- **Trieste:** Fabio Barbone,¹ Matteo Bovenzi,² Anica Casetta,¹ Fulvio Daris,³ Giovanni Nedoclan,⁴ Riccardo Tominz,² Francesca Valent¹

¹ Cattedra di igiene ed epidemiologia, DPMSC Università di Udine;

² Dipartimento di prevenzione, ASS triestina;

³ Arpa Friuli VG;

⁴ UCO igiene e medicina preventiva, Università di Trieste
- **Verona:** Pierantonio Bellini,¹ Monica Chiogna,¹ Antiniska Maroso,¹ Andrea Oliani,² Francesca Predicatori,³ Andrea Salomoni,³ Elisa Suppi,² Silvana Manservigi,⁴ Lucia Denoni⁴

¹ Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova;

² Azienda ospedaliera di Verona;

³ Arpa Veneto, Dipartimento di Verona

⁴ Azienda sanitaria locale di Verona



INDICE CONTENTS

Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico - MISA 1996-2002

*Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects
of Air Pollution - MISA 1996-2002*

RIASSUNTO	4	SUMMARY	4		
CAPITOLO 1	Introduzione	7	CHAPTER 1	Introduction	7
CAPITOLO 2	I dati sanitari	10	CHAPTER 2	Health data	10
CAPITOLO 3	Dati ambientali e valutazione dell'esposizione	12	CHAPTER 3	Environmental data and exposure assessment	12
CAPITOLO 4	Metodi	22	CHAPTER 4	Methods	22
CAPITOLO 5	Risultati	33	CHAPTER 5	Results	33
CAPITOLO 6	Discussione	74	CHAPTER 6	Discussion	74
CAPITOLO 7	Considerazioni finali	80	CHAPTER 7	Final remarks	80

APPENDICE APPENDIX

Dati sulle città partecipanti Data for each participating city

BOLOGNA 1998-2002	86	MILANO 1999-2002	91	ROMA 1998-2001	96
<i>R. Miglio, C. Galassi, E. Demunari, M. Deserti, F. Bruno, N. Caranci, G. Frasca, S. Zauli, F. Zinoni</i>		<i>L. Bisanti, A. Bellini, V. Gianelle, G. Lanzani, M. Rognoni, C. Sala, C. Zocchetti</i>		<i>G. Accetta, G. Catenacci, P. Michelozzi, F. Forastiere, C.A. Perucci</i>	
CATANIA 2000-2002	87	NAPOLI 1997-2000	92	TARANTO 1999-2002	97
<i>G. Lovison, M. Cuccia, V. Muggeo, M. Nano, C. Oliveri, R. Scilleri, S. Scondotto</i>		<i>R. Pizzuti, E. De Campora, E. Lionetti, M. Mansi, L. Martina, S. Panico, I. Thamas</i>		<i>G. Assennato, L. Bisceglie, A. Bruni, G. Ciaccia, S. Minerba, V. Muggeo, G. Saracino, M. Vigotti</i>	
FIRENZE 1999-2001	88	PALERMO 1997-2002	93	TORINO 1999-2002	98
<i>E. Chellini, M. Baccini, A. Biggeri, E. Bianchini, D. Grechi</i>		<i>G. Lovison, R. Cusimano, M. Nano, V. Muggeo, M. Sciandra, S. Scondotto, M. Vultaggio</i>		<i>E. Cadum, G. Berti, M. Demaria, M. Grosa</i>	
GENOVA 1996-2002	89	PISA 1998-2002	94	TRIESTE 1997-2002	99
<i>E. Stagnaro, C. Casella, E. Daminelli, V. Fontana, E. Garrone, M. Vercelli</i>		<i>M. Vigotti, L. Marchini, M. Perco, M. Protti, L. Senatori</i>		<i>F. Barbone, M. Bovenzi, A. Casetta, F. Daris, G. Nedoclan, R. Tominz, F. Valent</i>	
MESTRE-VENEZIA 1999-2001	90	RAVENNA 1997-2002	95	VERONA 1999-2002	100
<i>L. Simonato, A. Inio, S. Pistollato, R. Tessari</i>		<i>R. Miglio, C. Galassi, E. Demunari, M. Deserti, M. Morri, F. Bruno, N. Caranci, G. Frasca, S. Zauli, F. Zinoni</i>		<i>P. Bellini, M. Chiogna, A. Maroso, A. Oliani, F. Predicatori, A. Salomoni, E. Suppi</i>	

«è stato un gran confondimento raccapazzarsi in queste carte»

(toscanismo, vedi alla voce «confondimento» G. Devoto, G.C. Oli, *Dizionario della lingua italiana*. Le Monnier, Firenze, 1971, p. 554)

Summary

Introduction: *the Italian Meta-analysis of short-term effects of air pollution for the period 1996-2002 (MISA-2) is a planned study on 15 Italian cities, among the larger country towns summing up 9 millions and one hundred thousand inhabitants at 2001 census.*

Health Outcomes Data: *mortality for all natural causes (362254 deaths), for respiratory causes (22317) and cardiovascular causes (146830), and hospital admissions for acute conditions, respiratory (278028 admissions), cardiac (455540) and cerebrovascular (60960), have been considered. Mortality data came from Regional or Local Health Unit Registries, while hospital admissions data have been selected from Regional or Hospital Archives (exclusion percentages range for all admissions between 45% and 82%). For each participating city daily series averaged about 4.3 years, with a minimum of three consecutive years.*

Air Pollutants Data: *daily pollutants concentration series (SO_2 , NO_2 , CO , PM_{10} , O_3) came from air quality monitoring networks of Regional Environmental Protection Agencies, of Environmental Offices of Provinces or Municipalities. Monitors' selection has been done by a working group composed by representatives of monitoring network Agencies. The selection criteria are the representativeness of general population exposure for each specific pollutant, avoiding as possible monitors close to high traffic roads; and the number, quality and location of monitors, selecting around 3-4 monitors with continuous data flow in the period (at least 75% of valid hourly data). The final series has been created averaging over monitors and imputing missing values under proportionality assumptions. Median of Pearson correlation coefficients between pairs of monitors of the each city was 0.62, interquartile range 0.42-0.77.*

Statistical Methods: *A generalized linear model on daily counts of health events has been fitted for each city. Linear pollutant effect has been specified and bi-pollutant models have been fitted for $PM_{10}+NO_2$ and $PM_{10}+O_3$. Temperature has been modelled parametrically using a change point at 21 °C and lagged effects. Humidity, day of the week, national holidays and influenza epidemics (using data from the National Surveillance Programs from 1999) are the other considered confounders. An age-specific natural cubic spline on season has been specified with 5 degree of freedom (on average) per year for mortality and 7 degree of freedom per year for hospital admission data. The base model is age-stratified (0-64, 65-74, 75+ years). Gender, age, season specific models have been fitted, too. Five sensitivity analyses have been done, varying the degree of freedom for the seasonality spline and specifying non parametric functions on temperature. Constrained distributed lag models have been fitted on mortality data to study potential harvesting effects. City-specific results have been meta-analyzed by random effects hierarchical*

Bayesian model. Four different models have been fitted in the sensitivity analyses, assuming different priors on heterogeneity variance and outlier-resistant prior on city-specific effects. Bayesian meta-regressions have been fitted on base model, bi-pollutant and season-specific city-specific results. Attributable deaths have been estimated by MonteCarlo methods using effect, pollutant, baseline rate distributions. Fourteen different scenarios have been considered for PM_{10} and ten for NO_2 and CO , using meta-analytic and posterior city-specific effect estimates.

Results: *Pollutants effects are reported as percent increase on mortality or hospital admissions for an increase of 10 $\mu g/m^3$ of SO_2 , NO_2 and PM_{10} , and 1 mg/m^3 of CO .*

We found an increase on mortality for all natural causes associated to increase of air pollutants concentration (for NO_2 0.6% 95%CrI 0.3,0.9; CO 1.2% 0.6,1.7; PM_{10} 0.31% -0.2,0.7). Similar findings were found for cardiorespiratory mortality and hospital admissions for respiratory and cardiac diseases. We found no difference by gender. There was a weak evidence of greater effect size in extreme age groups (0-24 months and over 85 years where we found a percent increase in mortality for all natural causes for PM_{10} of 0.39% CrI 95% 0.0,0.8). There was a strong evidence for each pollutant of greater effects in the warm season (1st may - 30th september) on mortality and hospital admissions (we found a percent increase in mortality for all natural causes for PM_{10} in the warm season of 1.95% CrI 95% 0.6,3.3). The associations between pollutants concentration and health events were present at different time lags, depending on outcome and exposure. For mortality, the excess risk peaked within few days from the exposure increase (two days for PM_{10} , up to four days for NO_2 and CO). Mortality displacement was minor and ended within two weeks. Cumulative effects at fifteen days showed higher risks for respiratory diseases (PM_{10} 1.65% CrI 95% 0.3,3.0). The results of meta-regressions showed associations between PM_{10} effects on mortality and hospital admissions, and mortality for all causes (SMR) and PM_{10}/NO_2 ratio. The effect modification of temperature was very consistent, and also using bi-pollutant models. Such effect modification was greater during the cold season. We found an overall impact on mortality for all natural causes in the period 1996-2002 between 1.4% and 4.1% of all deaths for gaseous pollutants (NO_2 e CO). The estimates were more imprecise for PM_{10} , due to the variability among cities of the effect estimates (0.1% ; 3.3%). The limits stated in the European Union directives for 2010 would have been saved about 900 deaths (1.4%) for PM_{10} or 1400 deaths for NO_2 (1.7%) among all the MISA cities, applying posterior city-specific effect estimates.

(Epidemiol Prev 2004; 28(4-5): S1-100)

Keywords: meta-analysis, air pollution, short term effects

Riassunto

Introduzione: la metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico per il periodo 1996-2002 (MISA-2) è uno studio pianificato su 15 città italiane, tra i principali centri urbani del paese, per un totale di 9 milioni e centomila abitanti al censimento 2001.

Dati sugli esiti sanitari: è stata considerata la mortalità per tutte le cause naturali (362'254 decessi), per cause respiratorie (22'317) e per cause cardiovascolari (146'830) raccolta tramite i Registri di mortalità regionali o delle Aziende sanitarie, e sono stati analizzati i ricoveri ospedalieri non programmati per cause respiratorie (278'028 ricoveri), cardiache (455'540) e cerebrovascolari (60'960) selezionati tramite una procedura uniforme a partire dagli archivi regionali o delle aziende ospedaliere (le percentuali di esclusioni oscillano sul totale dei ricoveri dal 45% all'82%). Per ogni città si hanno in media serie giornaliere di 4.3 anni, con un minimo di tre anni consecutivi.

Dati sugli inquinanti: le serie delle concentrazioni giornaliere degli inquinanti (SO_2 , NO_2 , CO , PM_{10} , O_3) provengono dalle reti di monitoraggio della qualità dell'aria urbana delle Agenzie regionali per la protezione ambientale, delle Province o dei Comuni interessati. La selezione dei monitor è stata condotta da un gruppo di lavoro comprendente i responsabili delle reti secondo criteri di rappresentatività dell'esposizione della popolazione generale a ogni specifico inquinante, privilegiando stazioni di monitoraggio non al bordo di strade a traffico elevato, garantendo un numero di centraline per ogni città e inquinante intorno a 3-4 e considerando la continuità delle misurazioni nel periodo considerato (almeno il 75% di dati orari validi). Nella costruzione della serie giornaliera si è mediato sulle centraline selezionate e si sono imputati i valori mancanti assumendo la proporzionalità tra centraline dei valori di concentrazione. La mediana dei coefficienti di correlazione di Pearson tra coppie di monitor della stessa città è 0.62 e il *range* interquartile 0.42-0.77.

Metodi statistici: per ogni città è stato adattato un modello lineare generalizzato sulla frequenza giornaliera degli eventi sanitari in studio. L'effetto degli inquinanti è stato specificato come lineare; come modelli *bi-pollutant* sono stati considerati $\text{PM}_{10}+\text{NO}_2$ e $\text{PM}_{10}+\text{O}_3$. La temperatura è stata modellata in modo parametrico con punto di svolta a ventuno gradi e con effetti ritardati. Umidità, giorno della settimana, festività nazionali ed epidemie influenzali (definite usando i dati del sistema nazionale di sorveglianza dal 1999 in poi) sono gli altri confondenti nel modello. Una *spline* cubica naturale specifica per classe di età è stata introdotta sulla stagionalità con mediamente 5 gradi di libertà per anno

per la mortalità e 7 per i ricoveri. Il modello base è stratificato per classi di età (0-64, 65-74, 75+ anni). Sono stati adattati modelli specifici per genere, età, stagione. Cinque analisi di sensibilità sono state condotte usando modelli additivi generalizzati, variando i gradi di libertà delle *spline*, specificando funzioni non parametriche sulla temperatura. Sono stati adattati modelli a ritardi distribuiti vincolati per studiare l'eventuale effetto di anticipazione del decesso. La metanalisi è stata condotta a partire dai risultati città-specifici. È stato usato un modello gerarchico bayesiano a effetti casuali. Quattro diversi modelli sono stati usati per l'analisi di sensibilità, assegnando peso diverso all'eterogeneità tra città e adattando un modello robusto a eventuali *outlier*. È stata eseguita una meta-regressione bayesiana sul modello base, *bi-pollutant* e specifico per stagione. Le stime dei decessi attribuibili sono state eseguite usando un metodo MonteCarlo a partire dalle distribuzioni degli effetti, degli inquinanti e della mortalità generale. Sono stati usati quattordici scenari per il PM_{10} e dieci per NO_2 e CO , usando stime meta-analitiche e stime città-specifiche a posteriori.

Risultati: gli effetti degli inquinanti sono espressi come variazioni percentuali di mortalità o ricovero ospedaliero per incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per SO_2 , NO_2 e PM_{10} , e di $1 \text{ mg}/\text{m}^3$ per il CO . Si è osservato un aumento della mortalità giornaliera per tutte le cause naturali collegato ad incrementi della concentrazione degli inquinanti atmosferici studiati (in particolare NO_2 0.6%, ICr 95%: 0.3,0.9; CO 1.2%, ICr 95%: 0.6,1.7; PM_{10} 0.31%, ICr 95%: -0.2,0.7). Tale rilievo riguarda anche la mortalità per cause cardiorespiratorie e la ricoverabilità per malattie cardiache e respiratorie. Non vi sono differenze per genere. Vi è una debole evidenza che vi siano effetti maggiori nelle classi di età estreme (tra 0-24 mesi e sopra gli 85 anni; in quest'ultima classe per la mortalità per tutte le cause l'effetto del PM_{10} è 0.39%, ICr 95%: 0.0,0.8). Vi è una forte evidenza che, per ciascuno degli inquinanti, le variazioni percentuali di mortalità e ricoveri ospedalieri siano più elevate nella stagione calda (per la mortalità generale PM_{10} 1.95%, ICr 95%: 0.6,3.3). Le associazioni tra concentrazioni ambientali di inquinanti ed effetti sanitari in studio si manifestano con un ritardo variabile a seconda dell'inquinante e dell'esito considerato. Per la mortalità, l'aumento di rischio si manifesta entro pochi giorni dal picco di inquinamento (due giorni per il PM_{10} , fino a quattro giorni per NO_2 e CO). L'anticipazione del decesso è contenuta e si verifica entro due settimane. L'effetto cumulativo a quindici giorni mostra rischi maggiori per le cause respiratorie (PM_{10} 1.65%, IC 95%: 0.3,3.0).

Nella meta-regressione, le variazioni percentuali della morta-

lità e dei ricoveri ospedalieri in funzione degli incrementi di concentrazione di PM10 sono più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più alta e un rapporto PM10/NO₂ più basso. Consistente è la differenza tra città dell'effetto del PM10 legata alla temperatura, presente negli indicatori di mortalità e ricovero ospedaliero e anche nei modelli *bi-pollutant*. Questa modificazione di effetto, con effetti maggiori quanto maggiore è la temperatura media della città, tende ad essere più presente nei mesi invernali.

L'impatto complessivo sulla mortalità per tutte le cause naturali è compreso tra l'1.4% ed il 4.1% per gli inquinanti

gassosi (NO₂ e CO). Molto più imprecisa è la valutazione per il PM10, date le differenze delle stime di effetto tra le città in studio (0.1%;3.3%). I limiti fissati dalle direttive europee per il 2010, se applicati, avrebbero contribuito a evitare circa 900 decessi (1.4%) per il PM10 e 1'400 decessi per l'NO₂ (1.7%) nell'insieme delle città considerate, usando le stime città-specifiche a posteriori.

(*Epidemiol Prev* 2004; 28(4-5): S1-100)

Parole chiave: metanalisi, inquinamento atmosferico, effetti a breve termine



1

Introduzione

Introduction

L'associazione tra inquinamento atmosferico e stato di salute è ben documentata (in particolare per quanto riguarda la mortalità) e molti elementi indicano che sia di natura causale.¹⁻⁴ L'impatto sulla salute è sicuramente rilevante, ma diverse difficoltà metodologiche rendono poco precise le stime del numero di casi di malattia o di morti attribuibili all'inquinamento atmosferico.⁵⁻⁸ Nel caso degli effetti acuti, è complessa la discriminazione tra eventi morbosi causati *ab initio* da episodi di inquinamento ed eventi di cui gli episodi di inquinamento hanno «soltanto» anticipato il manifestarsi^{9,10} (*harvesting effect*). In un paese come l'Italia, comunque, le morti attribuibili a episodi di inquinamento sono stimabili nell'ordine di molte centinaia o più probabilmente di qualche migliaio ogni anno,¹¹ e un tentativo di stima in tale direzione è stato condotto per le città oggetto dello studio che qui viene presentato.

L'eredità di MISA-1

Lo studio denominato MISA-2 (Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico) è l'estensione di uno studio precedente (MISA-1), descritto tre anni fa in un supplemento di *Epidemiologia & Prevenzione*.¹² Per la prima volta in Italia, MISA-1 ha prodotto stime esaustive e standardizzate degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute relative agli anni novanta, riguardanti i residenti in 8 città (Torino, Milano, Verona, Ravenna, Bologna, Firenze, Roma e Palermo). Esso si è avvalso della disponibilità di due serie temporali di dati giornalieri sui livelli di inquinamento atmosferico e sulla frequenza di esiti di interesse sanitario nei giorni immediatamente successivi. Questi ultimi sono stati analizzati in relazione ai primi. Gli esiti considerati sono derivati da due fonti di statistiche sanitarie correnti: la mortalità per causa e i ricoveri ospedalieri. MISA-1 ha considerato tre stime di mortalità (l'insieme delle cause naturali, le malattie dell'apparato cardiovascolare e le malattie dell'apparato respiratorio) e due stime di frequenza dei ricoveri (malattie cardiovascolari e malattie respiratorie). Gli inquinanti la cui concentrazione è stata posta in relazione agli eventi sanitari sono stati SO₂, NO₂, CO, PM10 e ozono (quest'ultimo limitatamente ai mesi estivi).

In MISA-1, la produzione dei dati ambientali e sanitari, la verifica della loro qualità e lo sviluppo e posa in opera di sofisticati metodi statistici di metanalisi hanno potuto realizzarsi grazie a un impegno multicentrico e multidisciplinare, al quale hanno partecipato ricercatori e operatori universitari, del CNR, del servizio sanitario nazionale e delle agenzie ambientali regionali. L'originalità del

progetto è consistita nella produzione, in ciascuna città partecipante allo studio, di dati raccolti e analizzati in modo standardizzato e quindi paragonabile, adatti a essere immessi in una metanalisi complessiva. Particolarmente impegnativa è stata la procedura di standardizzazione delle stime della concentrazione e distribuzione dei singoli inquinanti (e quindi delle esposizioni dei residenti in ciascuna città). Queste stime sono suscettibili di distorsioni, a causa dell'incerta rappresentatività, del numero limitato di stazioni di rilevazione e delle imprecisioni dello strumento di misura. In MISA-1, le determinazioni ambientali giornaliere sono state usate retrospettivamente e il loro protocollo (periodicità, controllo di qualità) non è risultato omogeneo in tutte le città incluse nello studio. Attenzione è stata rivolta alle misurazioni della componente particolata inferiore a 10 micron di diametro (PM10) per la quale l'associazione con gli effetti negativi per la salute è relativamente condivisa e corredata di elementi di sufficiente plausibilità biologica dei meccanismi d'azione.¹³ Tuttavia tra le città incluse nello studio MISA-1, le stime relative al PM10 si sono basate su dati ottenuti con metodi diversi e di diversa rappresentatività: l'unica città per la quale erano disponibili misure effettuate con il metodo gravimetrico a pesata manuale era Torino, che per il periodo in studio disponeva però della sola misura del particolato totale sospeso (PTS). Solo per due città (Firenze e Palermo) erano disponibili misure di PM10. Per ottenere una stima del PM10 sono stati applicati ai dati disponibili di polveri totali sospese alcuni fattori di conversione, in relazione alla strumentazione impiegata per il rilevamento.

Le associazioni tra inquinamento ambientale ed eventi negativi sulla salute dei residenti nelle 8 aree urbane stimate nell'ambito dello studio MISA-1 sono risultate largamente in accordo con quanto osservato in altri studi internazionali, europei e nordamericani e riportate ripetutamente in sede internazionale.^{14,15}

Le novità di MISA-2

Lo studio MISA-2, le cui premesse, metodi, risultati e interpretazioni vengono presentati nella presente monografia, è riferito al periodo 1996-2002, e riguarda eventi che si sono verificati a cavallo del cambio di secolo in città per le quali è stato possibile reperire i dati pertinenti per almeno tre anni consecutivi a partire dal 1996. La condizione di un periodo minimo di osservazione intende assicurare per ogni città una solida base di dati, e quindi stime statistiche relativamente stabili.

Oltre alla doverosa attenzione per il monitoraggio nel tempo di un fenomeno sanitario di entità tutt'altro che irrilevante, diversi sono stati i motivi che hanno portato a un'integrazione dello studio precedente con ulteriori osservazioni.

Infatti, MISA-2 presenta alcune novità di metodo e di sostanza. In particolare:

- Lo studio è stato esteso a 15 centri urbani, compresi Napoli e Genova, per cui ora esso comprende le città italiane di oltre 250'000 di abitanti, ad esclusione di Bari e Messina, per mancanza dei requisiti di continuità delle serie al maggio 2003, data cui si riferisce l'acquisizione dei dati per il presente studio.
- Le città comprese nello studio sono più rappresentative dei contesti urbani del nostro paese, in quanto lo studio precedente comprendeva la sola città di Palermo in Italia Meridionale, mentre MISA-2 ha incluso anche Catania, Napoli e Taranto.
- Tra gli esiti considerati, sono stati inclusi i ricoveri ospedalieri per malattie cerebrovascolari, dal momento che alcune osservazioni in letteratura suggeriscono che gli inquinanti atmosferici possano aumentare il rischio di coagulazione intravascolare del sangue.¹⁶⁻¹⁸
- E' più estesa e rappresentativa, e di qualità migliore, la rete delle stazioni di rilevazione nelle diverse città italiane. MISA-1 aveva fatto di necessità virtù, considerando le stazioni disponibili con un minimo livello qualitativo e di continuità delle serie, ma includendo sia stazioni localizzate in zone ad alta densità abitativa sia quelle «da traffico». Per contro, ai fini del presente aggiornamento, un apposito gruppo di lavoro composto dai responsabili delle reti di monitoraggio ha valutato preliminarmente l'adeguatezza delle singole stazioni rispetto agli obiettivi dello studio.
- A differenza dello studio precedente, MISA-2 dispone di misure dirette del PM10 per quasi tutte le città analizzate per almeno un triennio, è stato quindi possibile condurre la metanalisi su effettive serie giornaliere di PM10.
- Sebbene non vi siano elementi per ritenere che la suscettibilità agli inquinanti atmosferici sia diversa nei due sessi, a scopo descrittivo gli effetti sulla salute sono stati analizzati separatamente per uomini e donne.
- Nelle analisi standard, la mortalità è stata rapportata alla concentrazione di ogni inquinante misurata nello stesso giorno e nel giorno precedente (*lag 0-1*), mentre per le analisi relative ai ricoveri ospedalieri è stata usata la media delle concentrazioni del giorno stesso e dei tre giorni precedenti (*lag 0-3*).
- Sono state condotte le analisi dei ritardi distribuiti e la stima dell'eccesso cumulativo di effetto fino al 15° giorno successivo a quello cui si riferisce la misura di inquinamento ambientale. Si è così ottenuto un indicatore, seppure impreciso, del ruolo di un possibile effetto *harvesting* legato

ai picchi giornalieri di concentrazione di singoli inquinanti.

- La solidità delle conclusioni è stata rafforzata da analisi di sensibilità, sia per quanto riguarda la modellazione città-specifica, sia per quanto riguarda le ipotesi del modello adottato per la metanalisi.
 - In altri studi basati sulle serie temporali, e anche in MISA-1, le analisi sono state esclusivamente *mono-pollutant*. Gli effetti di ciascun inquinante sono stati considerati separatamente, ignorando eventuali effetti di confondimento o di modificazione di effetto tra diversi inquinanti. Anche se lo studio di tali effetti richiederebbe delle conoscenze sulle modalità di formazione e sul possibile meccanismo di azione biologica, di ciascuno degli inquinanti considerati, ancora mancanti, vi sono in letteratura evidenze di un possibile confondimento tra PM10 e ozono, e tra PM10 e biossido di azoto.¹⁹ Nello studio MISA-2 sono perciò presentate anche le analisi *bi-pollutant* relative a queste due combinazioni, che permettono di discriminare il ruolo di ciascun inquinante e stimare in modo relativamente più accurato il ruolo delle concentrazioni di PM10.
 - Infine, per PM10, CO ed NO₂ sono state calcolate le stime dell'impatto sulla mortalità per tutte le cause naturali. A questo scopo sono stati calcolati per ogni città MISA i decessi annui attribuibili utilizzando sia la stima metanalitica dell'effetto dell'inquinante sia la stima città-specifica a posteriori, sotto diversi scenari.
- Studi sulle serie giornaliere di mortalità, sui ricoveri ospedalieri e sulle concentrazioni degli inquinanti si basano su una grande mole di dati. In un triennio, in ogni città, per ciascuno degli inquinanti ambientali, si rendono disponibili oltre mille medie giornaliere e un uguale numero di valori per ciascuno degli eventi sanitari considerati. Inoltre, tali eventi, oltre che poco specifici, sono relativamente rari e hanno una eziologia multifattoriale rispetto alla quale il ruolo di ogni inquinante – anche se rilevante – è limitato e suscettibile di confondimento e di interazione con gli altri indicatori di inquinamento atmosferico. Pertanto, una metanalisi basata sulle serie giornaliere richiede modelli statistici estremamente complessi, come quelli che sono stati sviluppati e applicati non soltanto nello studio italiano MISA, ma anche nei paralleli studi multicentrici condotti nell'Unione Europea e nell'America del Nord.^{20,21}
- Durante il 2002, sono state identificate lacune nel software fino ad allora utilizzato per la stima dei modelli statistici nella maggior parte degli studi.^{22,23} Questi problemi comportavano una sovrastima del rischio, particolarmente evidente per quanto riguarda il PM10, e una sottostima degli errori standard.²⁴ Sono quindi stati rapidamente elaborati e applicati modelli di analisi più validi che riducessero la distorsione sulla stima delle associazioni.^{5,15} Ciò è stato fatto anche nella rianalisi di

MISA-1.²⁵ Le conclusioni di questa rianalisi corrispondono a quelle delle rianalisi riguardanti le 90 città nordamericane e 29 città europee degli studi NMMAPS e APHEA.¹⁴ L'uso di modelli statistici più appropriati ha ridotto la stima di quasi tutti i rischi originariamente calcolati, ma non ne ha cambiato il segno, né la maggiore imprecisione delle nuove stime ha compromesso l'interpretazione dei dati. Resta il fatto che i risultati sono comunque molto sensibili alle strategie di modellazione adottate dal singolo ricercatore, per le difficoltà intrinseche al confondimento temporale e meteorologico. Questa instabilità è ridotta nelle metanalisi pianificate, come le analisi MISA (e in particolare in MISA-2, in cui la raccolta dei dati è stata pianificata prospetticamente), carat-

terizzate da un comune protocollo di analisi città-specifica che tende a limitare il rischio di scelte opportunistiche. MISA, e tutte le metanalisi basate su archivi di dati giornalieri, sanitari e ambientali, rimane uno studio descrittivo (non per ciò meno laborioso, originale e dai risultati altamente rilevanti per la salute pubblica). Come tale, ha la potenzialità di documentare l'esistenza di associazioni e valutare gli effetti degli inquinanti a livello di popolazione. I risultati di questi studi sono solidi e documentano un effetto importante degli inquinanti atmosferici, e possono essere la base di misure di sanità pubblica.²⁶ La chiarificazione dei nessi di causalità richiede tuttavia altre tecniche di accertamento dell'esposizione e altri disegni di studio, su base individuale.^{1,2}

Bibliografia

- Holgate S, Samet JM, Koren HS, Maynard RL. *Air Pollution and Health*. San Diego/London, Academic Press, 1999.
- Bates DV. Lines that connect: assessing the causality inference in the case of particulate pollution. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 91-92.
- Brunekreef B, Holgate ST. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-42.
- C. Arden Pope III. Air Pollution and Health – Good News and Bad. *N Engl J Med* 2004; 351(11): 1132-34.
- Goldberg MS, Burnett RT, Stieb D. A review of time-series studies used to evaluate the short-term effects of air pollution on human health. *Rev Environ Health*. 2003;18(4): 269-303.
- Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet J. On the use of Generalized Additive Models in Time-series Studies of Air Pollution and Health. *Am J Epidemiol* 2002; 156, 193-203.
- Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The Effects of Concurrency in Generalized Additive Models Linking Mortality to Ambient Particulate Matter. *Epidemiology* 2003; 14: 18-23.
- Daniels MJ, Dominici F, Samet S. Underestimation of standard errors in multisites time series studies. *Epidemiology* 2004; 15: 57-62.
- Schwartz J. Harvesting and long-term exposure effects in the relationship between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 440-48.
- Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
- Martuzzi M, Galassi C, Forastiere F, Ostro B, Bertollini R, and the ITARIA Study Group. <http://www.euro.who.int/document/E75492.pdf>. Health impact of outdoor particulate air pollution in Italian cities. Internal Report. Rome, World Health Organisation, 2000. Accessed: April 30 2002.
- Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (suppl): 1-72.
- Ibald-Mulli A, Wichmann HE, Kreyling W, Peters A. Epidemiological evidence on health effects of ultrafine particles. *J Aerosol Med* 2002; 15(2): 189-201.
- Health Effects Institute. *Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health*. Special Report. Health Effects Institute, Boston MA. 2003.
- Bell ML, Samet JM, Dominici F. Time-series studies of particulate matter. *Annu Rev Public Health* 2004; 25: 247-80.
- Kan H, Jia J, Chen B. Acute stroke mortality and air pollution: new evidence from Shanghai, China. *J Occup Health* 2003; 45(5): 321-23.
- Hong YC, Lee JT, Kim H, Ha EH, Schwartz J, Christiani DC. Effects of air pollutants on acute stroke mortality. *Environ Health Perspect* 2002; 110: 187-91.
- Peters A, Dockery DW, Muller JE, Mittleman MA. Increased particulate air pollution and the triggering of myocardial infarction. *Circulation* 2001; 103: 2810-15.
- Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect* 2001; 109(10): 1053-61.
- APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 Suppl 1:S1-80.
- Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. *The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II: Morbidity and Mortality from Air Pollution in the United States*. Research Report 94. Health Effects Institute, Cambridge MA. 2000.
- Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet J. On the use of Generalized Additive Models in Time-series Studies of Air Pollution and Health. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 193-203.
- Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The Effects of Concurrency in Generalized Additive Models Linking Mortality to Ambient Particulate Matter. *Epidemiology* 2003; 14:18-23.
- Daniels MJ, Dominici F, Samet S. Underestimation of standard errors in multisites time series studies. *Epidemiology* 2004; 15: 57-62.
- Biggeri A, Baccini M., Accetta G., Lagazio C. Estimates of short-term effects of air pollutants in Italy. *Epidemiol Prev* 2002; 26(4): 203-05.
- Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002; 20: 198-209.

2

I dati sanitari Health Data

Il presente capitolo descrive i dati sanitari (certificati di causa di morte e schede di dimissione ospedaliera), utilizzati nella metanalisi pianificata MISA-2. Una condizione importante nell'ambito di una metanalisi è l'omogeneità dei dati su cui si basa ciascuno studio indipendente.¹⁻³ Tra le varie regioni italiane, da lungo tempo è stata raggiunto un buon livello di omogeneità delle statistiche di mortalità,⁴ e una tendenza nello stesso senso è in atto per le statistiche dei ricoveri ospedalieri^{5,6} (con percentuali di schede errate che passano dal 20.3% del 1996 al 5.9% del 2002).⁶

Per il periodo in studio, cioè gli anni dal 1996 al 2002, si è anzitutto verificata la disponibilità presso le Aziende sanitarie o presso i Registri regionali dei dati di mortalità e dei ricoveri ospedalieri. Il numero giornaliero di decessi, codificato su supporto magnetico, è stato fornito dai Registri di causa di morte delle Aziende sanitarie locali, o dai Registri regionali di mortalità delle regioni Emilia Romagna, Lazio, Liguria e Toscana. I decessi, codificati in base alla 9ª revisione della Classificazione internazionale delle malattie e cause di morte (ICD-9), sono stati forniti disaggregati per il totale delle cause non accidentali («cause naturali» ICD-9 1-799), per tutte le patologie cardiovascolari (ICD-9 390-459) e per quelle respiratorie (ICD-9 460-519), specificamente per le

classi di età 0-64, 65-74, 75+; e in aggiunta per due nuovi gruppi di età, sulla base di indicazioni emerse in letteratura, 0-24 mesi e 85+ anni di età.

Le frequenze giornaliere dei ricoveri sono state fornite dagli Archivi SDO (Schede di dimissione ospedaliera) regionali e dagli Archivi delle Aziende sanitarie e ospedaliere locali per Mestre-Venezia, Pisa, Taranto, Trieste e Verona, e sono state incluse nella metanalisi in base alla diagnosi principale riportata nella scheda. Poiché la natura del ricovero (urgente o ordinario) non sempre è indicata chiaramente negli archivi dei ricoveri, è stata operata una selezione sulla base del seguente algoritmo, partendo dai ricoveri totali nella Regione dei soli cittadini residenti nel Comune di interesse e ricoverati nelle strutture sanitarie del Comune stesso, o di strutture viciniori cui di prassi si rivolgono i residenti (Firenze e Mestre-Venezia):

- esclusione dei ricoveri relativi a soggetti non residenti nella città;
- esclusione/inclusione degli ospedali siti fuori del territorio comunale della città MISA;
- esclusione dei casi con data di nascita mancante, neonato sano (o dei ricoveri con differenza tra data dimissione e data nascita inferiore a 15 giorni) e dei decessi nella prima settimana di vita;

Città	Pop.* (x 1000)	Periodo	MORTALITÀ per cause			RICOVERI per cause		
			naturali ICD-9 <800	cardiovasc. ICD-9 390-459	respiratorie ICD-9 460-519	cardiache ICD-9 390-429	respiratorie ICD-9 460-519	cerebrovasc. ICD-9 430-438
Bologna	371	1998-2002	11.5	4.7	0.9	15.3	8.4	2.6
Catania	313	2000-2002	7.3	3.2	0.4	8.0	4.8	1.9
Firenze	356	1999-2001	11.1	4.5	0.8	12.5	6.5	2.2
Genova	610	1996-2002	21.3	7.9	1.3	22.2	11.2	2.8
Mestre-Venezia	196**	1999-2001	4.6	1.9	0.2	5.2	2.3	0.7
Milano	1256	1999-2002	29.1	11.3	1.2	34.6	24.4	5.6
Napoli	1004	1997-2000	23.9	10.9	1.5	36.8	24.2	3.6
Palermo	687	1997-2002	14.3	5.5	1.0	15.9	14.8	1.6
Pisa	90	1998-2002	2.2	1.2	0.2	3.3	1.6	0.6
Ravenna	135	1997-2002	3.7	1.6	0.3	5.2	2.5	0.8
Roma	2546	1998-2001	58.3	24.1	3.3	87.0	47.3	9.1
Taranto	202	1999-2002	4.3	1.0	0.3	9.3	5.8	0.7
Torino	865	1999-2002	20.5	8.5	1.4	16.7	12.5	3.5
Trieste	211	1997-2002	8.2	3.6	0.7	9.4	5.0	2.2
Verona	253	1999-2002	5.6	2.3	0.3	7.3	4.3	1.1

* popolazione al censimento 2001

**popolazione dell'ULSS36

Tabella 1. MISA 1996-2002. Numero medio giornaliero di decessi e ricoveri ospedalieri per città e periodo.

Table 1. MISA 1996-2002. Average number of daily deaths and hospital admissions for each participating city.

■ esclusione dei gruppi di cause: complicazioni della gravidanza, del parto e del puerperio (ICD-9 630-676) e di alcune condizioni morbide di origine perinatale (ICD-9 760-779), dovunque i codici fossero presenti (diagnosi principali e diagnosi secondarie);

■ esclusione dei trasferimenti da altre strutture, eliminazione dei doppi ricoveri senza soluzione di continuità e dei TSO-TSV;

■ usando i codici specifici di reparti di ricovero, esclusione di ricoveri in day hospital (o inclusione dei soli «ricoveri ordinari»), per riabilitazione, di lungodegenza, psichiatriche e in unità spinale;

■ esclusione dei ricoveri chirurgici ad eccezione di quelli riferiti a ricoveri con diagnosi principale di infarto acuto del miocardio (ICD-9 410-413).

Dall'archivio risultante da questa operazione sono stati quindi selezionati i ricoveri per patologie respiratorie (codici ICD-9 460-469 e 480-519 con esclusione del codice 487, influenza), per patologie cardiache (ICD-9 390-429) e cerebrovascolari (ICD-9 430-438) disaggregati nelle classi di età: <65, 65-74, 75+, e per il gruppo oltre 85 anni. Sono stati quindi esclusi alcuni periodi iniziali o finali, sulla base di consider-

azioni di qualità, completezza dell'informazione e sovrapposizione con le serie disponibili degli inquinanti (vedi capitolo 3). I periodi di calendario coperti dalla metanalisi, per le varie città, sono quelli indicati nella tabella 1, che riporta per ogni città partecipante le frequenze medie giornaliere degli eventi sanitari considerati e la popolazione per i periodi presi in esame nell'analisi. Per maggiori dettagli si rimanda all'appendice.

In tutte le città, i decessi per le patologie cardiovascolari e per cause respiratorie rappresentano rispettivamente il 37-46% (con un livello più basso per Taranto, 23%) e il 4-8% dei decessi per cause naturali. Per i ricoveri, i tassi giornalieri riferiti a tutta la popolazione residente oscillano per le patologie cardiache tra 2.0 e 4.5 per centomila (massimo per Taranto; minimo per Torino), e tra 1.2 e 2.4 per le patologie respiratorie (massimo per Napoli, minimo per Mestre-Venezia). Le differenze riguardanti i ricoveri sono difficili da interpretare in quanto possono essere attribuite a diversa attitudine alla codifica, a diversa disponibilità di risorse sanitarie e infine a reali diversità di frequenza di malattia nella popolazione.

Bibliografia

1. Lohr KL. Rating the strength of scientific evidence: relevance for quality improvement programs. *Int J Qual Health Care* 2004; 16(1): 9-18.
2. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional Review, Meta-analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. *Int J Epidemiol* 1999; 28: 1-9.
3. Stroup DF, Berlin JE, Morton S, Olkin I, Williamson GD, Rennie D, Moher D, Becker BJ, Sipe TA, Thacker SB and the MOOSE Group. Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A proposal for Reporting. *JAMA* 2000; 283: 2008-12.
4. Bruzzone S, Crialesi R, Frova L, Marchetti S. La problematica dei dati di mortalità e la qualità della codifica. In: Istituto Nazionale di Statistica e Istituto Superiore di Sanità. *La mortalità in Italia nel periodo 1970-1992: Evoluzione e Geografia*. Roma, ISTAT 1999.
5. Nicolosi A, Moi P, Villa M, Mannino S, Fortino A, Lispi L, Pennazza F, Boldrini R. *Atlante dei ricoveri ospedalieri in Italia. Anno 1999*. Consiglio Nazionale delle Ricerche e Ministero della Salute, Roma 2002.
6. Direzione Generale della Programmazione Sanitaria, Ministero della Salute. *Rapporto annuale sulla attività di ricovero ospedaliero 2002*. <http://www.ministerosalute.it/programmazione/sdo/sdo.jsp>

3

Dati ambientali e valutazione dell'esposizione Environmental data and exposure assessment

La metanalisi ha richiesto la preparazione di dataset identici in ogni centro partecipante, strutturati su base giornaliera. Per tutto il periodo in studio sono stati acquisiti i valori giornalieri degli indicatori di inquinamento raccolti e disponibili nelle varie città e i valori della temperatura e umidità atmosferica relativa.

I dati degli inquinanti sono stati forniti dalle Agenzie regionali per la protezione ambientale, Sezioni o Servizi deputati al monitoraggio atmosferico nelle città considerate, dalla Provincia per la città di Genova, e dal Comune, direttamente o tramite aziende private o municipalizzate, per Catania, Palermo e Taranto.

Per rendere il più possibile omogenee le stime di esposizione tra le diverse città partecipanti, un gruppo di lavoro costituito appositamente per MISA, composto dai responsabili delle reti di monitoraggio ha provveduto a classificare e selezionare le centraline da includere nello studio. La composizione del gruppo di lavoro è indicata alla fine del presente capitolo. Gli indicatori usati e il loro riferimento alle direttive UE sono indicati nella **tabella 1**.

I dati climatici giornalieri sono stati forniti per lo più contestualmente da una o più centraline delle reti di monitoraggio deputate alla misura dei parametri meteo; tuttavia, data la bassa variabilità spaziale dei parametri temperatura e umidità in alcune città considerate, sono anche stati usati dati meteorologici provenienti da stazioni extraurbane, quali gli aeroporti, sia *in toto*, sia in parte, per il completamento dei dati mancanti. In alcune città si è fatto ricorso a centraline meteo che non fanno parte della rete di monitoraggio di qualità dell'aria (per Catania all'Osservatorio astronomico dell'Università, per Genova al Dipartimento di ingegneria ambientale dell'Università, per Pisa all'Aeronautica militare).

	Direttive UE	Indicatori usati
SO ₂	1h, 24h	24h
NO, NO ₂	1h, 1 anno	24h
PM10	24h, 1 anno	24h
CO	8h	8h
Ozono	1h, 8h	8h

24h: media sulle 24 ore, 8h: media mobile su 8 ore, 1h: massimo orario, 1 anno: media annuale.

Tabella 1. MISA. Indicatori di qualità dell'aria specificati nelle direttive UE 1999/30/CE, 2000/69/EC e 2002/3/CE e indicatori scelti nello studio italiano.

Table 1. MISA. Air Quality indicators specified in the 1999/30/CE and the 2000/69/EC Directives and indicators chosen in the Italian study.

Indicatori di inquinamento atmosferico

Le recenti direttive UE sulla qualità dell'aria¹⁻⁴ identificano SO₂, NO₂, PM10, CO e ozono (oltre a benzene e piombo) come indicatori di uso preferenziale per le valutazioni di impatto sulla salute. Essi sono stati quindi usati nel presente studio, utilizzando il numero e i tipi di stazioni disponibili in ciascuna città (**tabella 2**). La serie finale di dati ambientali per ciascuna città è stata calcolata in due passi successivi. Nel primo, a partire dai dati orari (per SO₂, NO₂, CO e O₃), sono stati ricavati, per ciascuna stazione di rilevamento, gli indicatori giornalieri prescelti. Per le polveri (PM10, particelle di diametro aerodinamico inferiore ai 10 µm) si ottiene direttamente un valore unico giornaliero che esprime la concentrazione media nell'arco delle 24 ore. Nel secondo passo, per ciascun indicatore, è stato stimato il valore giornaliero cittadino come media aritmetica dei valori delle centraline disponibili nel primo passo.

Per ciascun inquinante, come già nel primo studio MISA,⁵ le analisi sono state effettuate su tutta la distribuzione dei valori (scelte leggermente differenti sono state adottate in altri studi multicentrici internazionali quali APHEA⁶ o NMAP-PS,⁷ che hanno cercato di limitare l'effetto di valori estremi), ma con restrizione alla sola stagione calda (1 maggio - 30 settembre) per quanto riguarda l'ozono.

Costruzione delle serie giornaliere: completezza dei dati

Nella costruzione delle serie giornaliere per ogni città sono stati usati i seguenti criteri:

- sono state escluse le stazioni con più del 25% di dati mancanti sull'intero periodo in studio;
- per ogni stazione, il dato giornaliero è stato considerato mancante quando mancava più del 25% dei dati orari (per NO₂ ed SO₂) oppure (per CO e O₃) più del 25% delle medie mobili calcolate sulle 8 ore, specificando che per ogni intervallo di 8 ore era necessario almeno il 75% dei dati orari.

Per ogni centralina selezionata che non era esclusa sulla base dei criteri suesposti, i dati giornalieri eventualmente mancanti sono stati imputati seguendo una semplice procedura che utilizza i valori rilevati nello stesso giorno dalle altre stazioni di monitoraggio selezionate nella stessa città. Questa procedura è basata sulla seguente equazione

$$y_{i,c}^{mis} = \bar{y}_c + b(y_{i,c} - \bar{y}_c)$$

dove y indica i valori di concentrazione (*mis* per i valori mancanti), c indica la centralina di cui vogliamo imputare il da-

Città	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃
Bologna	1A+3B	1A+5B	4B	1B	1A
Catania	2B+5C	1B+2C	2B+5C	2B+5C	2A
Firenze	1A+2B	3B	3B	1B+2C	1A+1B+1D
Genova	1A+3C+1Ind	1A+2C	1A+1B+2C	1A+2C+1Ind	2A
Mestre-Venezia	3A	4A	1A+2B+1C	1A+1C	2A
Milano	2B+2C	2A+1B+1C	1B+3C	1A+2B+1C*	1A+1B
Napoli	1A+1B	2C	1A+1C	–	1A+1B+1C
Palermo	1B+2C	3B	3B	3B+3C	1A+1B
Pisa	–	2C+1D	2C	2C	1B+1D
Ravenna	1A+3B	3B+1C	3B+1C	1B+1C	1A
Roma	1A+1C	1A+1B+3C	1A+1B+3C	2C	1A+1B
Taranto	1A+3C	3C	2C	2C	2A+2C
Torino	1B	1A+1B	1A+1B	1B	1A
Trieste	3C+2Ind	1C+2Ind	2C+2Ind	–	–
Verona	2B+2C	2B+2C	2B+2C	–	1D

* Accorpate in una unica stazione con fattore di conversione

Tabella 2. MISA 1996-2002. Numero e tipologie di stazioni (secondo la normativa allora esistente) utilizzate in ogni città per la misurazione dei dati ambientali nel periodo in studio (A: >100 metri da intensi flussi di traffico; B: 10-100 metri; C: <10 metri; D extraurbana).

Table 2. MISA 1996-2002. Number and type of monitoring station (according to the existing laws) which have been used in each city to measure environmental data in the study period (A: >100 meters from high traffic lines; B: 10-100 meters; C: <10 meters; D extraurban).

to giornaliero mancante, i indica il giorno e \hat{c} indica centraline diverse da quella con dato mancante, \bar{y}_c e $\bar{y}_{\hat{c}}$ indicano le medie annuali per le centraline c e le altre, rispettivamente. Tale equazione deriva a sua volta dalla specificazione della retta di calibrazione per le misurazioni ottenute dalla centralina c rispetto alle concentrazioni rilevate dalle altre centraline:

$$y_{i,c} = a + by_{i,\hat{c}} + \varepsilon_{i,c}$$

Tenendo conto che

$$\hat{a} = \bar{y}_c - b\bar{y}_{\hat{c}}$$

e stimando b dalle medie annuali (cioè assumendo che l'intercetta della retta di calibrazione sia zero), abbiamo:

$$\hat{b} = \frac{\bar{y}_c}{\bar{y}_{\hat{c}}}$$

e di conseguenza il valore mancante per la centralina c può essere stimato dalla seguente espressione:

$$y_{i,c}^{mis} = \frac{\bar{y}_c}{\bar{y}_{\hat{c}}} y_{i,\hat{c}}$$

Il valore giornaliero mancante della stazione c -esima nell'anno k -esimo è stato sostituito usando la media per l' i -esimo giorno delle misure ottenute sulle altre stazioni disponibili ($y_{i,\hat{c}}$) ponderata per una specificità relativa alla stazione considerata (data dal rapporto tra la media per l'anno k -esimo della stazione c e la media per l'anno k -esimo di tutte le altre stazioni, $\bar{y}_c/\bar{y}_{\hat{c}}$). Quando il dato era mancante in tutte le stazioni

disponibili, è stato posto definitivamente come mancante. La procedura appena descritta è basata semplicemente sulla proporzionalità tra i valori di una centralina e quelli delle altre. E' praticamente molto simile ai criteri adottati nelle metanalisi europee.⁶ Non viene ipotizzata l'esistenza di una distorsione non proporzionale, ovvero si esclude che una centralina rilevi sistematicamente concentrazioni maggiori o minori di una certa quantità. Come si vedrà in seguito questa eventualità non è irrealistica.

Costruzione delle serie giornaliere: selezione delle stazioni di monitoraggio

Al fine di selezionare le stazioni disponibili è stato necessario affrontare due problemi:

- la confrontabilità delle reti di monitoraggio (dato che nel periodo in studio non erano indicati standard precisi da parte della normativa esistente);
- le caratteristiche specifiche della strumentazione utilizzata per il rilevamento degli inquinanti, in particolare per le polveri in sospensione, e la confrontabilità dei monitor.

Le caratteristiche delle reti italiane di monitoraggio erano determinate nel periodo in studio dal DM 20.5.91,⁸ oggi sostituito dal DM 2.4.2002 n.60, attuativo delle direttive 1999/30/CE e 2000/69/CE. Il decreto del 1991 definiva quattro tipologie di stazioni (A, B, C, D), ciascuna delle quali doveva essere rappresentata in almeno un sito nell'ambito del territorio urbano.

Pertanto, il DM 20.5.91 non stabiliva criteri quantitativi per la localizzazione dei siti, per cui la selezione delle stazioni di monitoraggio nelle 15 città analizzate è stata il risultato dell'applicazione di criteri concordati dagli esperti di qualità dell'aria alle stazioni storicamente esistenti nelle città partecipanti, attenendosi fondamentalmente a tre criteri:

Inquinante	Caratteristiche	Formazione	Distribuzione spaziale e ambientale	Metodo di misura
CO monossido di carbonio	Composto inodore, incolore e insapore; a temperatura ambiente è gassoso. Sorgenti: 80% mezzi di trasporto; 3% emissioni industriali: lavorazione ghisa e acciaio.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Combustione incompleta di composti contenenti carbonio. ■ Reazione a elevata temperatura tra CO₂ e composti contenenti carbonio. ■ Dissociazione a elevate temperature di CO₂ in CO e O. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenza in aria circa 3 anni, tracciante. ■ Distribuzione variabile nel tempo e nello spazio, con differenze notevoli a breve distanza dalle fonti di emissione. 	NDIR (Non Dispersive Infrared Spectrometry)
NO₂ biossido di azoto	NO ₂ di colore rosso bruno, odore pungente e altamente tossico per ossidazione dell'NO.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Tutti i processi di combustione (> 2000 C°), indipendentemente dal tipo di combustibile. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenza in aria: 3 gg per l'NO₂ e 4 gg per l'NO. ■ Distribuzione spaziale in relazione con le sorgenti da traffico; discreta variabilità in territorio urbano. 	Chemiluminescenza
SO₂ biossido di zolfo	Gas incolore, odore pungente e irritante.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Combustione con ossidazione dello zolfo presente nei combustibili fossili solidi e liquidi (carbone, olio combustibile, gasolio 60%). ■ Impianti termici, industriali. ■ Traffico veicolare diesel. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenza in aria di alcuni giorni. ■ Distribuzione spaziale in relazione con le sorgenti, in particolare critica la presenza di impianti industriali. 	UVF (Ultra Violet Fluorescence)
PM10 particolato	Goccioline liquide e particelle solide volatili di diametro variabile. Il PM10 presenta diametro medio aerodinamico pari o inferiore a 10 micrometri.	<ul style="list-style-type: none"> ■ Originano dal sollevamento della polvere naturale, dalle emissioni di sostanze incombuste di impianti termici e motori (diesel in particolare). 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Persistenza in aria di alcuni giorni. ■ Distribuzione spaziale omogenea sul territorio nel raggio di 5-6 Km dalla stazione di misura. 	Diverse metodiche disponibili, non completamente confrontabili: <ul style="list-style-type: none"> ■ Gravimetrico (riferimento) ■ TEOM ■ Beta nastro ■ Laser
O₃ ozono	Gas ossidante e irritante, dal caratteristico odore pungente, di colore blu a elevate concentrazioni. Sorgenti: indirette (vedi formazione).	<ul style="list-style-type: none"> ■ Si genera per reazione chimica determinata dalla radiazione solare da ossidi di azoto e composti organici volatili. 	<ul style="list-style-type: none"> ■ Variabilità elevata con picco diurno. ■ Distribuzione spaziale omogenea sul territorio nel raggio di 20-30 Km dalla stazione di misura. 	UV (assorbimento caratteristico alla lunghezza d'onda di 254 nm)

Tabella 3. MISA 1996-2002. Principali caratteristiche degli inquinanti in studio.

Table 3. MISA 1996-2002. Main characteristics of the pollutants studied.

- la rappresentatività dell'esposizione della popolazione generale a ogni specifico inquinante, privilegiando, in generale, la selezione di stazioni di monitoraggio «residenziali», non al bordo di strade a elevato traffico;
- il numero di centraline per ogni città (tendenzialmente 3-4);
- la continuità delle misurazioni nel periodo considerato.

La **tabella 2** riassume per ogni città le tipologie delle stazioni di monitoraggio incluse nello studio (utilizzando la nomenclatura derivante dalla normativa vigente nel periodo in studio). Per tutti gli inquinanti (eccetto, in alcuni casi, per l'ozono, e il biossido di azoto in una città) sono state utilizzate stazioni situate all'interno del perimetro urbano (tipologia A, B, C), e rispondenti ai criteri di completezza indicati. Per il CO sono state incluse tendenzialmente le stazioni di tipo «residenziale», con l'aggiunta, dove necessario per aumentarne il numero, di quelle parzialmente da traffico ma

con livello di CO medio annuo inferiore a 1.5 mg/m³, e di quelle di tipo A, se rappresentative dell'esposizione della popolazione ovvero situate non troppo fuori dall'abitato. Questa selezione è parzialmente diversa dai criteri usati nello studio MISA-1, quando erano disponibili soltanto dati provenienti per gran parte da centraline da traffico (rapporto traffico: *background* di 2:1 contro l'attuale 1:1).

I criteri di selezione delle stazioni di monitoraggio per l'NO₂ sono stati analoghi a quelli per il CO, ovvero sono state incluse le stazioni di tipo «residenziale». Anche in questo caso la selezione è stata diversa dai criteri usati in MISA-1 (rapporto traffico: *background* che passa da 1.4:1 a 0.6:1).

Per l'SO₂ sono state utilizzate tutte le centraline disponibili (per Genova sono state accorpate le tre centraline industriali in un'unica serie; il rapporto traffico: *background* passa da 1.2:1 a 0.8:1).

Si è ritenuto che la migliore stima dell'esposizione urbana a ozono fosse fornita dalle stazioni di *background*, localizzate in parchi urbani posti nel centro della città (di tipo A), oppure dalle stazioni poste in zone residenziali (di tipo B) ma non direttamente influenzate dal traffico (ovvero con valori di CO medi annui intorno a 1 mg/m³). Anche le stazioni di tipo D sono state considerate idonee, purché non collocate a una certa altitudine rispetto all'area abitata. Per la città di Trieste i dati di ozono non erano disponibili per il periodo esaminato. In due circostanze (Napoli e Taranto) sono state utilizzate anche stazioni di tipo C a fronte di una documentata bassa intensità di traffico (media annuale di CO inferiore a 1 mg/m³ negli anni 1999-2001) per l'ozono. In MISA-1 avevamo raccolto dati da una stazione di tipo C nel 50% delle città.

Per quanto riguarda le **polveri**, il criterio fondamentale di selezione impiegato, oltre alla continuità, è stato quello di considerare solo la misura effettiva di **PM10**. Tuttavia, è noto che anche sotto l'etichetta PM10 si possono trovare serie di dati non perfettamente confrontabili in relazione al tipo di strumento impiegato. Allo stato attuale sono principalmente utilizzate tre metodiche: il metodo gravimetrico, il metodo automatico a Beta nastro e il metodo TEOM. Rispetto al metodo gravimetrico, l'analizzatore TEOM tende a sottostimare i valori rilevati in taluni siti e in taluni giorni (a causa della perdita di volatili quali nitrato e solfato di ammonio). Non particolarmente critico sembrerebbe invece l'impiego dei metodi automatici a beta nastro. In un caso, Milano, era presente un analizzatore automatico che opera secondo il principio della nefelometria ortogonale (laser), che può comportare una sottostima delle concentrazioni.

Per la selezione delle stazioni che hanno fornito dati relativi alle polveri, non si sono posti vincoli particolari sulla tipologia di sito (salvo l'esclusione di stazioni ubicate in aree non antropizzate) in quanto, almeno a livello di concentrazione (altra cosa sarebbe per la composizione chimica), non sembrano esserci differenze rilevanti. La rinuncia a selezionare per tipologia di sito nasce anche dall'ovvia necessità di disporre di un campione di stazioni non esiguo e distribuito fra il maggior numero possibile delle città partecipanti.

Per le città di Trieste, Napoli e Verona non erano disponibili misure di PM10 per tre anni consecutivi all'interno del periodo in studio. Per la città di Milano sono stati utilizzati i dati giornalieri della centralina di Via Messina (metodo gravimetrico), e solo per i valori mancanti si è fatto riferimento ai corrispondenti valori derivati da altre tre stazioni che utilizzavano il metodo automatico TEOM, applicando un coefficiente di correzione specifico per stagione.

Per Genova e Mestre-Venezia le misurazioni avevano una periodicità sovragiornaliera per cui è stata considerata solo la concentrazione di PM10 a lag 1.

Nella **tabella 3** sono riportate le principali caratteristiche, formazione, distribuzione nell'ambiente e metodi di misura degli inquinanti esaminati.

Valutazione dell'omogeneità dell'esposizione

Nelle metanalisi degli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri, la concentrazione giornaliera dell'inquinante utilizzata per le analisi città-specifiche è ottenuta come sintesi numerica dei dati provenienti da più centraline di rilevazione.^{6,7,9} Non tutte le stazioni di monitoraggio attive sono utilizzate per il calcolo della media giornaliera. Le centraline impiegate a questo scopo sono state selezionate in base a criteri di rappresentatività definiti a priori e discussi nei paragrafi precedenti. Fondamentalmente tali criteri portano a scegliere centraline che misurano l'esposizione di fondo della popolazione e che hanno serie di valori orari e giornalieri sufficientemente complete per il periodo oggetto di studio. Si ritiene inoltre che la scelta di più di una centralina migliori la stima complessiva dell'esposizione media della popolazione, poiché non possiamo escludere che una singola stazione non risenta di condizioni locali poco rappresentative della città nel suo complesso.

Nelle metanalisi sulle serie epidemiologiche una cura particolare è dedicata alla valutazione della sensibilità della stima di effetto globale e dell'eterogeneità tra centri, in funzione della qualità dei dati di ciascun centro coinvolto (si veda per esempio Dominici *et al.*¹⁰). Per «qualità» dei dati si intende qui non tanto la qualità del singolo monitor nel rilevare le concentrazioni dell'inquinante, che dovrebbe essere garantita dalla procedura di selezione a priori delle centraline da includere nello studio, quanto l'appropriatezza della definizione della esposizione della popolazione. Infatti le serie epidemiologiche rientrano negli studi descrittivi su dati aggregati e possono essere soggette alla distorsione ecologica.¹¹ Questa è minimizzata nelle condizioni in cui gli aggregati sono omogenei per esposizione. Nel nostro caso questo equivale a ipotizzare che la concentrazione degli inquinanti sia omogenea in tutta la città, in un dato giorno. La variabilità è quindi esclusivamente temporale, da giorno a giorno. Si avranno dati di buona qualità tutte le volte in cui le centraline selezionate registrano valori di concentrazione degli inquinanti simili e che variano nel tempo in modo coerente tra di loro.

L'analisi di sensibilità dovrebbe valutare quanto cambia la stima complessiva se questa ipotesi è violata. A questo scopo un indicatore di qualità è introdotto come covariata in un modello di metaregressione, al fine di spiegare in parte l'eterogeneità tra centri.¹² Nella metanalisi statunitense NMMAPS è stato usato nella metaregressione il valore mediano della correlazione di Bravais-Pearson tra coppie di centraline.¹⁰

Per la valutazione della qualità delle misure di esposizione, in MISA-2 sono stati utilizzati tre indicatori dell'associazione tra coppie di centraline: il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson, il coefficiente di concordanza di Lin e il coefficiente di correlazione tra differenza e media.

Va premesso in generale che nello studio degli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici si distinguono tre fonti di distorsione:

- quella legata all'uso di misure medie anziché personali di esposizione;
- quella legata all'uso della media di misurazioni ambientali anziché della media di misure personali di esposizione;
- quella legata allo strumento di misura.

Nei lavori di Zeger *et al.*¹³ e Dominici *et al.*¹⁴ vengono in parte formalizzati e discussi questi aspetti. Assumendo un alto grado di omogeneità spaziale delle esposizioni ambientali, l'aspetto più delicato riguarda la seconda fonte di errore, ovvero quella che dipende dall'approssimare la media delle esposizioni personali con la misura ambientale (e, si noti bene, non la media delle misure ambientali, vista l'ipotesi di omogeneità).

Circa il terzo termine di errore, che abbiamo genericamente definito come quello legato allo strumento di misura, Zeger *et al.* sostengono che questo tenderebbe a ridursi e cancellarsi quando si faccia la media delle serie di concentrazioni misurate da molteplici monitor. Questa conclusione è vera solo se si ipotizza che lo scostamento della media calcolata dalla «vera media» sia casuale. In assenza di omogeneità, eventuali errori di campionamento/selezione dei monitor, possono invece condurre a una distorsione di tipo sistematico e dunque a una misclassificazione di esposti e non esposti. La presente analisi sulle serie MISA permette di valutare la tenuta delle assunzioni critiche di omogeneità spaziale e di assenza di rilevanti differenze tra monitor proporzionali al valore misurato.

Il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson¹⁵ misura il grado di associazione lineare tra due variabili. Nel nostro caso si tratta delle serie di misure di concentrazione relative a due centraline di rilevazione. Un'alta correlazione indica che le graduatorie di valori sono rispettate, le due centraline sono in fase e i valori sono ragionevolmente concentrati intorno alla retta di regressione diretta e inversa (cioè $centralina_1 = \alpha + \beta \times centralina_2$ e, simmetricamente, $centralina_2 = \alpha' + \beta' \times centralina_1$).

Il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson si calcola come rapporto tra la covarianza e la media geometrica delle due varianze. Una differenza sistematica tra le due misurazioni, per esempio $centralina_1 = centralina_2 + 10$, non altera il suo valore. Una eteroscedasticità, cioè una differenza tra le varianze delle due centraline (la varianza di una centralina è per esempio molto maggiore della varianza dell'altra), porta a una diminuzione del coefficiente di correlazione. Ovviamente se le due centraline tendono a non essere in fase, la correlazione decade rapidamente.

Ci si può chiedere quanto sia corretto utilizzare come livello di inquinamento giornaliero la media di due centraline, quando queste rilevino situazioni in cui i livelli medi di concentrazione differiscono sistematicamente di una certa quan-

tità, e, di conseguenza, se il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson, in questo caso elevato, costituisca un buon indice di qualità dei dati.

Noi proponiamo anche di utilizzare un differente indice, il coefficiente di concordanza di Lin.¹⁶ Questo coefficiente misura quanto le coppie di valori giornalieri, rappresentati in un diagramma di dispersione, si discostino dalla bisettrice, che rappresenta la retta ideale su cui si disporrebbero i punti se le stazioni di monitoraggio misurassero con massima accuratezza e riproducibilità la stessa grandezza. Un elevato coefficiente di Lin indica pertanto che le due centraline stanno misurando lo stesso livello di inquinamento. Un basso coefficiente di Lin, nella situazione in cui si abbia un alto coefficiente di correlazione, indica che i livelli di inquinamento in prossimità delle due centraline sono mediamente diversi. La popolazione è quindi esposta a livelli medi assai disomogenei, evenienza non preoccupante nel caso dello studio della relazione tra esiti sanitari ed esposizione agli inquinanti atmosferici a condizione che il gradiente dose-risposta sia di tipo lineare.

Il coefficiente di concordanza di Lin si calcola dividendo la covarianza per la semisomma delle varianze e della differenza tra le medie al quadrato. E' quindi molto simile al coefficiente di correlazione se non per avere aumentato il denominatore di una quantità proporzionale alla differenza tra le medie (o media delle differenze).

In alcune circostanze tuttavia il grado di distorsione di una centralina rispetto all'altra non è indipendente dal livello medio di concentrazione giornaliero. Per esempio, si supponga di avere due serie perfettamente in fase, con media e varianza d'errore simili, ma tali che una sia caratterizzata da oscillazioni di ampiezza molto maggiore dell'altra. Assumendo di fare la differenza tra la serie con maggiori oscillazioni e la serie più stabile, differenze ampie positive si avranno quando la media delle due misure sarà grande, e differenze ampie di segno negativo quando la media sarà piccola. Data la periodicità della serie, la media delle differenze sarà nonostante tutto vicino a zero e noi non ci accorgeremo, attraverso il solo coefficiente di Lin, della presenza di una importante differenza tra le due serie. La correlazione tra differenza e media¹⁷⁻¹⁹ può darci in questo caso un'indicazione circa la validità dell'ipotesi di indipendenza tra distorsione e media. Essa si calcola come coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson tra due variabili che sono la differenza tra i valori giornalieri delle due serie e la loro media.

Una correlazione tra differenza e media compare anche in presenza di una sostanziale differenza tra le varianze di errore, fermo restando tutto il resto. Questa situazione, in cui due strumenti di differente precisione misurano la stessa grandezza senza distorsione, è descritta originariamente da Grubbs.²⁰ Questa evenienza, che si associa anche a bassa correlazione di Bravais-Pearson e bassa concordanza

di Lin, potrebbe essere considerata meno grave ai fini della misclassificazione degli esposti nel nostro contesto.

Infine, si consideri il caso in cui una centralina presenti significative maggiori oscillazioni verso l'alto, mentre tenda a rilevare concentrazioni simili alle altre stazioni per valori bassi di concentrazione. In questa situazione si osserverà un'alta correlazione tra differenza e media e una bassa concordanza di Lin (di solito questo fenomeno comporta indipendenza tra differenza e media su scala logaritmica).

Supponendo di definire delle soglie in base alle quali classificare i valori dei tre indici in «alti» e «bassi», possono presentarsi le sei situazioni indicate con *A-F* nella tabella seguente:

Correlazione di Bravais-Pearson				
Correlazione differenza/media	Bassa		Alta	
	Concordanza di Lin			
	Bassa	Alta	Bassa	Alta
Bassa	F	-	D	A
Alta	E	-	C	B

Poiché la quantità al denominatore nel calcolo del coefficiente di Lin (r_{Lin}) è maggiore della quantità al denominatore nel calcolo del coefficiente di correlazione r di Bravais-Pearson, r_{Lin} assume sempre un valore minore di r . Pertanto la situazione in cui il coefficiente di concordanza di Lin è elevato e il coefficiente di correlazione di Bravais-Pearson è basso non può mai verificarsi.

Schematicamente, ciascuna combinazione dei livelli dei tre indici di associazione corrisponde a una particolare tipologia della relazione tra le serie di due centraline (per ulteriori approfondimenti ed esemplificazioni si rimanda il lettore a Biggeri *et al.*²¹).

La situazione *A* corrisponde a quella ottimale in cui i livelli di concentrazione rilevati dalle due stazioni di monitoraggio in uno stesso giorno possono essere considerati misure ripetute e ugualmente precise della stessa quantità. Teoricamente, se ogni coppia di centraline selezionate soddisfacesse que-

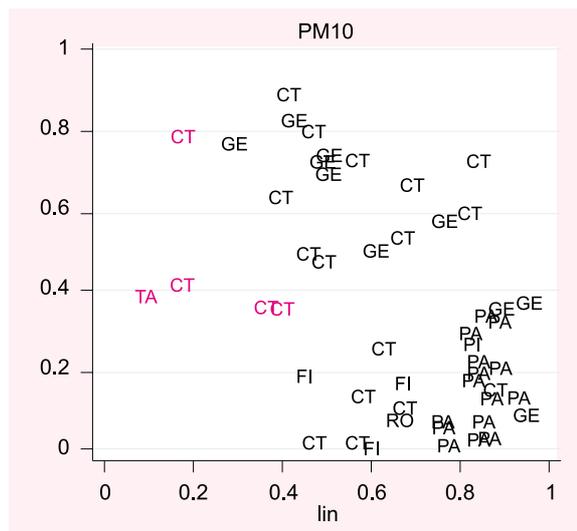
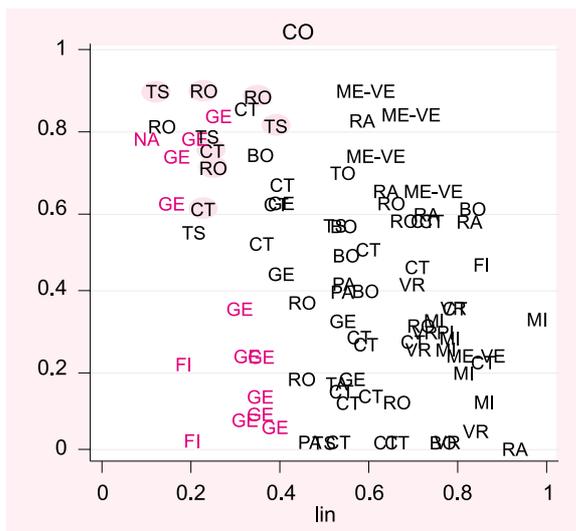
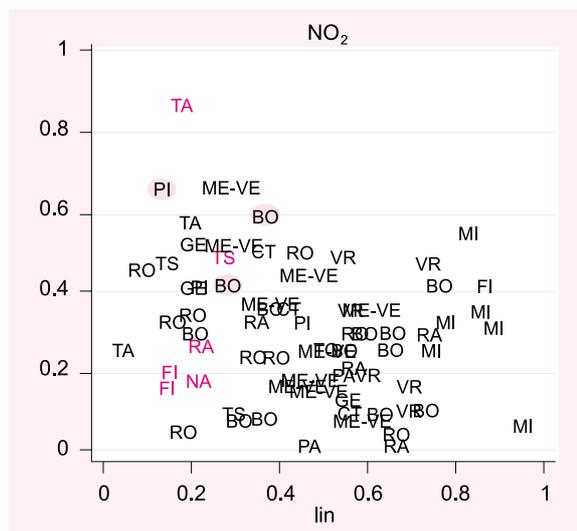
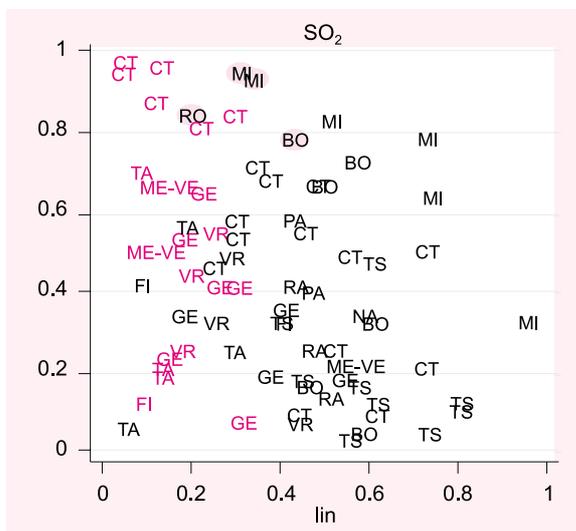
sto requisito, il vantaggio di disporre di indicatori giornalieri provenienti da più centraline risiederebbe nella possibilità di supplire a eventuali valori mancanti in una stazione con le misure effettuate dalle altre e nella riduzione dell'errore di misura strumentale.

La situazione *B* si verifica quando una centralina ha oscillazioni di ampiezza maggiore dell'altra, ma entrambe sono perfettamente coerenti e con medie uguali. La situazione *D* si verifica quando le misurazioni ottenute dalle stazioni selezionate differiscono per il livello medio di inquinante rilevato. In questi casi, se l'ipotesi di linearità dell'effetto dell'inquinante è sostenibile, utilizzare come misura di esposizione la media degli indicatori giornalieri ottenuti da più stazioni non produrrà stime distorte. La situazione *C* si ha quando si osserva un diverso livello medio e una diversa variabilità sistematica: la relazione con gli eventi sanitari verrà attenuata perché una parte degli esposti (la serie a media e variabilità inferiore) viene classificata come non esposta. Questa è la situazione in cui i due monitor non differiscono nei giorni di basso livello degli inquinanti, mentre differiscono nei giorni con alti livelli di inquinamento. Mediando tra i due otteniamo giorni di livello medio e giorni di livello basso di inquinamento, ma la popolazione che risiede nella zona rappresentata dal monitor che registra sempre bassi livelli potrebbe non mostrare mai eccessi significativi, neanche nei giorni che finirebbero per essere classificati a livello medio (si noti che la situazione *B* è una versione benigna di questo fenomeno di misclassificazione).

La situazione *E* si ha quando si osserva una diversa variabilità di errore: la relazione tra decessi e livelli dell'inquinante è fortemente ridotta perché solo un sottoinsieme della popolazione è esposto a livelli molto variabili a piccola scala temporale. È una situazione analoga alla precedente nel caso in cui il monitor che registra livelli alti mostra un'altissima variabilità nei valori riportati, mentre l'altro è costantemente su livelli bassi.

La situazione *F* si registra quando si verifica uno sfasamento temporale: le serie non sono in fase e non si osserverebbe nessuna correlazione tra decessi e livelli medi dell'inquinante.





Le città **in colore** ricadono nelle situazioni **E** ed **F**.
 Le città **su fondo colorato** ricadono nella situazione **C**.

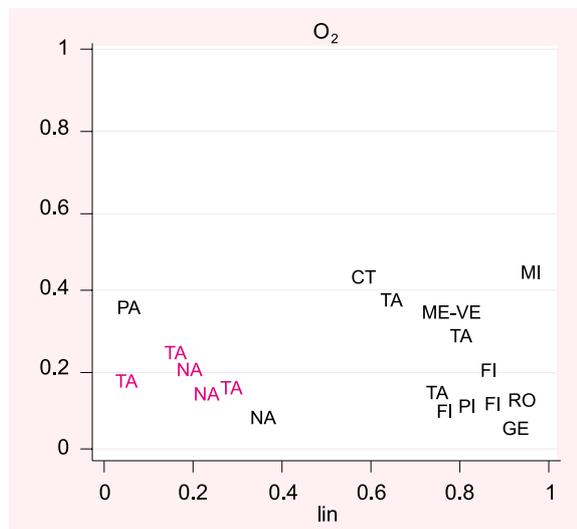


Figura 1. MISA 1996-2002. Correlazioni tra coppie di centraline per ogni città. In ordinata correlazione differenza-media, in ascissa coefficiente di concordanza di Lin (valori assoluti).

Figure 1. MISA 1996-2002. Pairwise correlations between monitors within cities. Y-axis: difference-mean correlation; X-axis: Lin's concordance coefficient (absolute values).

Città	Periodo di studio	CO mg/m ³		NO ₂ µg/m ³		SO ₂ µg/m ³		PM10 µg/m ³		O ₃ estivo* µg/m ³	
		max media mobile 8h		media 24h		media 24h		media 24h		max media mobile 8h	
		50°	95°	50°	95°	50°	95°	50°	95°	50°	95°
Bologna	1998-2002	1.3	3.7	59.6	91.7	4.3	14.7	49.0	126.0	108.7	173.1
Catania	2000-2002	1.3	2.7	50.1	71.4	3.9	8.6	23.3	46.9	38.6	55.1
Firenze	1999-2001	0.9	2.3	43.2	72.7	3.8	8.3	42.0	85.7	75.2	128.4
Genova	1996-2002	2.0	3.4	50.2	83.8	13.7	26.5	53.7	88.5	105.0	188.4
Mestre-Venezia	1999-2001	1.8	5.7	37.0	64.0	9.0	24.0	37.0	111.0	118.0	193.0
Milano	1999-2002	2.7	6.1	57.3	108.6	7.6	34.7	43.2	135.1	120.6	189.6
Napoli	1997-2000	3.0	5.5	98.8	194.0	10.6	27.0	-	-	80.4	128.6
Palermo	1997-2002	2.3	4.7	54.2	81.2	7.9	25.3	36.7	67.8	80.1	115.5
Pisa	1998-2002	1.7	4.1	39.5	64.9	-	-	33.5	70.9	94.3	137.1
Ravenna	1997-2002	1.0	3.1	44.5	81.1	4.6	14.7	40.1	108.2	103.3	143.6
Roma	1998-2001	3.1	6.6	69.3	94.2	4.3	10.7	46.1	82.4	115.9	173.8
Taranto	1999-2002	1.9	3.5	39.7	71.3	8.0	23.3	45.1	76.9	85.8	119.9
Torino	1999-2002	2.0	5.4	57.1	103.0	8.8	34.8	57.0	145.0	72.0	158.9
Trieste	1997-2002	1.9	4.7	28.2	66.9	9.1	36.6	-	-	-	-
Verona	1999-2002	1.5	3.9	51.7	85.1	3.7	8.7	-	-	115.1	171.2

* nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

Tabella 4. MISA 1996-2002. Mediana e 95° percentile delle medie giornaliere (o valore massimo della media mobile sulle otto ore per CO e ozono) di concentrazione degli inquinanti nel periodo in studio.

Table 4. MISA 1996-2002. Median and 95 percentile of daily mean (maximum 8 hour moving average for CO and ozone) for each pollutant concentration during the study period.

In figura 1 sono riportati, relativamente alle serie delle centraline di MISA-2 e per ogni inquinante, i diagrammi di dispersione dei valori per coppia di centraline e città dei coefficienti di concordanza di Lin e di correlazione tra differenza e media (in valore assoluto). Si nota una forte omogeneità per l'ozono a eccezione di due città che hanno alcune centraline da traffico tra quelle selezionate (situazione *F*). Anche per il PM10 si registra una buona concordanza tra le serie, tranne che a Catania e a Taranto, che mostrano alcune centraline con forte varianza d'errore (situazione *E*). Ancora buono il quadro complessivo per NO₂, pur in presenza di un maggior numero di situazioni probabilmente più influenzate da centraline site in prossimità di flussi di traffico (situazione *C* e *F*: Bologna, Firenze, Pisa, Ravenna e Napoli; situazione *E* per Taranto). Il CO appare influenzato da condizioni locali (si noti la situazione complessa della città di Genova; situazione *C* e *F*: Catania, Firenze, Roma e Trieste; situazione *E* per Napoli) e infine l'assunzione di omogeneità è poco rispettata per l'SO₂. Per ogni coppia di centraline MISA abbiamo quindi calcolato un indice sintetico costituito dalla media dei tre coefficienti (in valore assoluto e considerando il complemento a uno del coefficiente di correlazione tra differenza e media) che è stato utilizzato nella metaregressione (vedi capitolo 5).

Risultati simili, maggiore omogeneità spaziale per ozono, PM10 ed NO₂ (*r* compreso tra 0.6-0.8) e bassa omoge-

neità per SO₂ (*r*<0.5) e CO (*r*<0.6), sono stati ottenuti negli Stati Uniti.²² Determinanti della correlazione tra monitor sono risultati, ovviamente, la distanza tra le centraline e macro-condizioni climatiche. Più controversa la caratterizzazione qualitativa dei monitor.²³

Nell'interpretazione dei risultati di questi studi ecologici non si è mai in eccesso nel sottolineare che è sempre possibile una distorsione da selezione dei monitor. Per esempio nel nostro caso sono stati selezionati quelli corrispondenti ai criteri summenzionati, ma non sappiamo quanto siano rappresentativi della distribuzione della popolazione nel territorio, oppure delle medie personali che tengono conto degli spostamenti delle persone nel territorio. Pertanto anche quando gli indici proposti danno risultati buoni, potremmo essere in errore perché sono stati individuati monitor localizzati in aree dove la popolazione non insiste.

Sarebbe possibile valutare questi aspetti disponendo di proiezioni microgeografiche dei livelli di inquinamento,²⁴ per esempio usando i flussi di traffico e la modellazione delle emissioni,²⁵ e di stime campionarie dei *time-activity pattern* delle persone,²⁶ che sono disponibili solo a seguito di studi specifici.

Le concentrazioni degli inquinanti

La distribuzione dei valori mediani e del 95° percentile degli inquinanti nei periodi in studio è riportata nella tabella 4.

Tabella 5. MISA 1996-2002. Percentuali di giorni con dati mancanti per inquinante.

Table 5. MISA 1996-2002. Percent days with missing values by pollutant.

Città	Periodo di studio	CO %	NO ₂ %	SO ₂ %	PM10 %	O ₃ %
Bologna ^A	1998-2002	0.1	0.1	0.1	11.6	0.1
Catania	2000-2002	0	0	0	0	0
Firenze	1999-2001	0	0	0	2.6	0
Genova ^B	1996-2002	0	0	0	0	0
Mestre-Venezia ^B	1999-2001	0.1	0	0	0	0.2
Milano	1999-2002	0.1	0.1	0.1	0.2	0.4
Napoli	1997-2000	5.5	1.2	17.3	-	0.8
Palermo	1997-2002	0	0	0	0	0
Pisa ^C	1998-2002	-	0	0	0	0.3
Ravenna ^D	1997-2002	3.2	4.5	3.2	0	9.2
Roma	1998-2001	0.7	0	0	0.4	0.3
Taranto ^E	1999-2002	0.3	1.8	3.5	6.1	0.5
Torino ^E	1999-2002	16.7	1.4	1.1	5.1	9.4
Trieste ^F	1997-2002	3.9	19.3	4.0	-	-
Verona ^G	1999-2002	0.1	0.1	0.1	-	3.8

^A PM10 1999-2002; ^B PM10 misure disponibili solo per alcuni giorni alla settimana;

^C CO 1998-2000; ^D PM10 2000-2002, O₃ 1999-2002; ^E PM10 2000-2002;

^F 1 gennaio 1997 al 24 novembre 2002; ^G PM10 dal 1-4-2001

Tabella 6. Valori limite definiti dalle direttive Europee.²⁻⁴

Table 6. Limit values defined by the EU Directives.²⁻⁴

Inquinante	Valore limite	Margine di tolleranza	Data per il rispetto del limite
SO ₂	350 µg/m ³ orario	nessuno	01.01.2005
	125 µg/m ³ giornaliero	nessuno	01.01.2005
NO ₂	40 µg/m ³ annuale	20 µg/m ³	01.01.2010
	200 µg/m ³ orario	nessuno	01.01.2010
PM10	50 µg/m ³ giornaliero*	25 µg/m ³	01.01.2005
	40 µg/m ³ annuale	8 µg/m ³	01.01.2005
PM10	50 µg/m ³ giornaliero**	da stabilire	01.01.2010
	20 µg/m ³ annuale	10 µg/m ³	01.01.2010
CO	10 mg/m ³	nessuno	01.01.2005
O ₃	120 µg/m ³ ***	non specificato	2010

* da non superare più di 35 volte per anno civile; ** da non superare più di 7 volte per anno civile; *** da non superare più di 25 giorni per anno civile come media su 3 anni

La completezza dei dati è superiore al 95% per la maggior parte degli inquinanti (tabella 5). I dati riportati meritano alcuni commenti. Nel complesso, tutti gli inquinanti tendono a presentare valori più elevati nei grandi centri metropolitani (Milano, Torino, Genova, Roma, Napoli e Palermo) rispetto a città di medie dimensioni. Per il PM10, i valori osservati sono mediamente più elevati in confronto a quelli relativi ad altre città europee. In relazione agli obiettivi di qualità indicati dalle recenti normative²⁻⁴ (tabella 6), suscita preoccupazione che in città come Bologna, Torino e Milano, oltre il 5% delle medie giornaliere di PM10 (cioè oltre 18 giorni all'anno) superino il valore di 120 µg/m³, laddove la direttiva Europea prevede che a partire dal 2010 il valore di 50 µg/m³ non venga superato

più di 7 giorni per anno civile. Per l'SO₂, così come per il CO, le attuali concentrazioni risultano invece entro i limiti previsti dalle normative europee. Rispetto ai valori registrati in MISA-1, non è possibile proporre confronti accurati perché il numero e la posizione delle centraline sono cambiati.

Dati meteorologici

La raccolta e la qualità dei dati meteorologici (temperatura e umidità relativa) non ha posto problemi particolari nell'ambito dello studio MISA-2. La confrontabilità e l'attendibilità di questi dati, per i quali si dispone di lunghe serie storiche e di procedure internazionali di misura e di raccolta validate e standardizzate, è buona. Le medie nel periodo

Città	Temperatura °C	Umidità (%)
Bologna	14.3	71.5
Catania	18.1	73.7
Firenze	16.0	71.4
Genova	15.4	80.7
Mestre-Venezia	14.0	81.0
Milano	14.1	72.8
Napoli	17.2	48.2
Palermo	18.9	56.7
Pisa	14.9	78.1
Ravenna	14.4	81.5
Roma	17.0	61.9
Taranto	17.5	69.9
Torino	13.4	71.0
Trieste	15.9	62.3
Verona	14.2	77.7

Tabella 7. MISA 1996-2002. Dati meteorologici nelle città nel periodo in studio (medie di periodo).

Table 7. MISA 1996-2002. Meteorological data among the cities in the study period.

in studio (tabella 7) non si prestano a commenti particolari: è ben nota la correlazione tra latitudine e temperatura e la maggiore piovosità del Nord-est rispetto al Nord-ovest e di questi rispetto al Centro e al Sud. Ai fini della metanalisi, l'importanza di questi parametri è legata agli andamenti a medio termine (stagionali) delle serie giornaliere e alla loro associazione con il numero di eventi sanitari che si registrano in specifici sottogruppi di popolazione (si veda per esempio l'effetto delle alte temperature sugli anziani).

Bibliografia

- Unione Europea. *Direttiva 1996/62/CE del Consiglio del 27 settembre 1996 in materia di valutazione e di gestione della qualità dell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. L 296, 21 Novembre 1996, recepita nel D.Lgs. 351/99.
- Unione Europea. *Direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo*. Gazzetta Ufficiale n. L 163/41, 29 giugno 1999, recepita DM 60/02.
- Unione Europea. *Direttiva 2000/69/CE del Consiglio del 16 novembre 2000 concernente i valori limite per il benzene e il monossido di carbonio nell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. L 313/12, 31 dicembre 2000, recepita DM 60/02.
- Unione Europea. *Direttiva 2002/3/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 12 Febbraio 2002 relativa all'ozono nell'aria*. Gazzetta Ufficiale n. L 67/14, 9 marzo 2002, recepita nel D.Lgs. 183/04.
- Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (suppl): S1-72.
- Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C *et al*. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epid Comm Health*, 1996; 50 (Suppl. 1): S12-S18.
- Samet JM, Zeger S, Dominici F, *et al*. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS). 2. Morbidity, Mortality, and Air Pollution in the United States. Cambridge, Mass.: Health Effects Institute, 2000.
- Repubblica Italiana. Decreto dei Ministri dell'Ambiente e della Sanità del 20 maggio 1991. *Criteri per la raccolta dei dati inerenti la qualità dell'aria*. Gazzetta Ufficiale n. 126, 31 giugno 1991.

Composizione del gruppo di lavoro, formato dai responsabili ARPA delle reti di monitoraggio delle città MISA, che ha provveduto a classificare e selezionare le centraline da includere nello studio:

E. Demunari, M. Deserti, S. Zauli, F. Zinoni (Arpa Emilia-Romagna), C. Oliveri (Comune di Catania), M. Vultaggio (AMIA Palermo), D. Grechi e L. Senatori (Arpa Toscana), E. Daminelli (Provincia di Genova), S. Pistollato e A. Salomoni (Arpa Veneto), V. Gianelle, G. Lanzani, C. Sala (Arpa Lombardia), M. Mansi (Arpa Regione Campania), G. Catenacci (Arpa Lazio), G. Saracino (GECOM, Taranto), M. Grosa (Arpa Piemonte), F. Daris (Arpa Friuli Venezia Giulia).

- Samet JM, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS). Part 1. Methods and Methodological Issues. Cambridge, Mass.: Health Effects Institute, 2000.
- Dominici F, Daniels M, Zeger SL, Samet JM. Air pollution and Mortality: Estimating Regional and National Dose-Response Relationships. *JASA* 2002; 97 (457): 100-11.
- Morgenstern H. *Ecologic Studies*. In K. Rothman and S. Greenland *Modern Epidemiology*, Lippincott-Raven, Boston 1998.
- Greenland S, O'Rourke K. On the bias produced by quality scores in meta-analysis, and a hierarchical view of proposed solutions. *Biostatistics* 2001; 2(4): 463-71.
- Zeger SL, Thomas D, Dominici F, *et al*. Exposure Measurements Error in Time-Series Studies of Air Pollution: Concepts and Consequences. *Environ Hlth Perspect* 2000; 108 (5): 419-26.
- Dominici F, Zeger SL, Samet JM. A Measurement Error for Time-Series Studies of Air Pollution and Mortality. *Biostatistics* 2000; 12: 157-75.
- van Belle G, Fisher LD. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. New York, John Wiley & Sons, 1996.
- Lin L I-K. A Concordance Correlation Coefficient to Evaluate Reproducibility. *Biometrics* 1989; 45: 255-68.
- Altman DG, Bland JM. Measurement in Medicine: the Analysis of Method Comparison Studies. *Statistician* 1983; 32: 307-17.
- Bland JM, Altman DG. Statistical methods for assessing agreement between two methods of clinical measurement. *Lancet* 1986; 1: 307-10.
- Bland JM, Altman DG. Measuring Agreement in Method Comparison Studies. *Statistical Methods in Medical Research* 1999; 8: 135-60.
- Grubbs FE. On estimating precision of measuring instruments and product variability. *JASA* 1948; 43: 243-64.
- Biggeri A, Baccini M, Accetta G, Bellini A, Grechi D e il Gruppo MISA. Valutazione di qualità delle misure di concentrazione degli inquinanti atmosferici nello studio dell'effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute. *Epidemiol Prev* 2003; 27: 365-75.
- Ito K, Thurston GD, Nadas A, and Lippmann M. Monitor-to-monitor temporal correlation of air pollution and weather variables in the North-Central US. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 2001; 11: 21-32.
- Ito K, De Leon S, Thurston Gd, Na´ Das A, Lippmann M. Monitor-to-monitor temporal correlation of air pollution in the contiguous US. *J Expos Anal Environ Epidemiol* advance online publication, 16 June 2004.
- Elliott P and Briggs DJ. Recent developments in the geographical analysis of small area health and environmental data. In: G. Scally, *ed*, *Progress in public health* London: FT Healthcare, 1998, pp. 101-25.
- Briggs DJ, de Hoogh K, Gulliver J. *Which exposure measure? A comparison of methods for modelling exposure to traffic-related air pollution in contrasting urban environments*. Manoscritto non pubblicato.
- Jantunen MJ, Hanninen O, Katsoutanni K, Knoppel H, Keunzli N, Lebre E, Maroni M, Saarela K, Sram, R and Zmirou D. Air pollution in European cities: the EXPOLIS study. *J Expos Anal Environ Epidemiol* 1998; 8 (4), 495-518.

4 Metodi Methods

In questo capitolo verrà descritto dettagliatamente il protocollo seguito nella metanalisi italiana MISA-2. Questa si compone di tre fasi: una prima fase relativa all'analisi dei dati di ogni città partecipante, una seconda fase di descrizione quantitativa e di analisi dell'eterogeneità tra città, una terza fase di stima dell'impatto degli inquinanti sulla mortalità generale.

Particolare attenzione è stata dedicata alla valutazione della sensibilità dei risultati a diverse strategie di analisi.

1. Analisi città-specifica (prima fase)

L'analisi statistica città-specifica è stata condotta secondo un modello comune, al fine di garantire omogeneità di trattamento statistico dei dati di ciascun centro partecipante e minimizzare il rischio di risultati derivanti da modelli troppo ben adattati al singolo insieme di dati ma scarsamente generalizzabili.

La specificazione del modello è stata effettuata facendo tesoro dei risultati delle analisi del precedente studio MISA,¹ verificando tuttavia l'adeguatezza delle scelte di modellazione sui nuovi dati.

L'analisi delle serie giornaliere di mortalità e dei ricoveri ospedalieri rispetto alla concentrazione degli inquinanti è stata di solito condotta specificando un modello additivo generalizzato (GAM) per i tassi di occorrenza città-specifici.² Il modello è parametrico per quanto riguarda l'effetto dell'inquinante e delle altre variabili esplicative, mentre utilizza funzioni non parametriche (*smoothing spline* o *lowess*) per modellare la stagionalità e il trend temporale e, talvolta, le variabili meteorologiche.³ Per questo motivo si parla di modelli semi-parametrici. Questo approccio presenta tuttavia alcune difficoltà computazionali che hanno recentemente sollevato preoccupazioni riguardo l'accuratezza delle stime ottenute e incoraggiato l'utilizzazione di strategie di modellazione alternative.^{4,6} In particolare, due importanti critiche sono state mosse all'utilizzo di software commerciali, come Splus, SAS o STATA, che propongono funzioni per la stima dei GAM basate sull'algoritmo di *backfitting*.⁷⁻⁹

La prima critica riguarda i criteri di convergenza di *default* definiti in suddette funzioni. Tali criteri (che assumono valori compresi tra 10^{-3} e 10^{-8}), sono troppo blandi quando, come nelle analisi degli effetti a breve termine degli inquinanti atmosferici, gli effetti oggetto di interesse sono molto piccoli. La principale conseguenza di questo problema è una prematura interruzione dell'algoritmo di stima e una conseguente possibile distorsione delle stime di effetto dell'inquinante. La distorsione può essere particolarmente importante quando si verificano condizioni di elevata concurrità (una sorta di collinearità nell'ambito di modelli non lineari), che

di per sé riducono la velocità di convergenza dell'algoritmo di *backfitting*.^{2,10}

Il secondo e più rilevante problema riguarda la stima degli errori standard dell'effetto dell'inquinante e degli altri termini parametrici inseriti nel modello. Per motivi computazionali infatti la procedura di stima della matrice di varianza e covarianza è basata su una approssimazione che tiene conto solo della componente lineare delle funzioni non parametriche.^{2,5} Di conseguenza, la precisione degli effetti risulta sovrastimata.

Una alternativa all'utilizzo di modelli semiparametrici, è quella di usare Modelli Lineari Generalizzati (GLM) con *spline* di regressione parametriche.¹¹ L'approccio parametrico è esente da problemi di convergenza e di sottostima degli errori standard. Questa è la soluzione adottata nella ri-analisi del primo studio MISA¹²⁻¹³ e nel presente studio MISA-2.

1.1 Il modello per l'analisi città-specifica

Come nel precedente studio MISA, si è optato per un'analisi stratificata per età (classi di età: 0-64, 65-74, 75+). Assunto un modello di probabilità di Poisson per la frequenza giornaliera di eventi di malattia o morte, è stato specificato un Modello Lineare Generalizzato descritto dall'equazione:

$$\log(E(Y_{kt})) = \alpha_k + f_k(t) + \sum_i \beta_i z_{kit} + \lambda x_t, \quad [1]$$

dove, per il giorno t , $t=1, \dots, T$, e per la classe di età k , $k=1, \dots, K$, Y_{kt} rappresenta la frequenza giornaliera di eventi e $E()$ rappresenta il suo valore atteso, α_k è un'intercetta età-specifica, x_t è la concentrazione dell'inquinante di interesse, λ il coefficiente di regressione ad esso relativo (interpretabile come logaritmo di un rapporto tra tassi), z_{kit} è l' i -esimo confondente incluso nel modello, β_i il corrispondente coefficiente. Le funzioni $f_k(t)$ rappresentano *spline* di regressione parametriche¹⁴ specifiche per età sul tempo di calendario t . Per semplicità, nella formulazione [1] del modello non si fa riferimento a eventuali termini di interazione tra l'età e gli altri confondenti inclusi nel modello.

Gli aspetti relativi alla specificazione del modello che meritano maggiore attenzione riguardano le modalità di controllo del confondimento, in particolare quello legato alla stagionalità e ai fattori meteorologici, e la modellazione dell'effetto dell'inquinante.

Il controllo del confondimento temporale stagionale e di lungo periodo

Per depurare la misura dell'associazione tra inquinamento dell'aria ed esiti sulla salute dal confondimento legato all'anda-

mento temporale stagionale e di lungo periodo, sono state utilizzate *spline* cubiche età-specifiche sull'indicatore del giorno. Una *spline* cubica è una funzione parametrica del tipo:

$$f(t) = \gamma_0 + \gamma_1 t + \gamma_2 t^2 + \gamma_3 t^3 + \sum_{h=1}^H \gamma_{h+3} (t - \kappa_h)_+^3,$$

dove

$(\gamma_0, \gamma_1, \dots, \gamma_{H+3})$ sono parametri da stimare,

$\kappa: (\kappa_1, \kappa_2, \dots, \kappa_H)$ è un vettore di H nodi fissati,

$(t - \kappa_h)_+^3 = I(t > \kappa_h) \times (t - \kappa_h)^3$ e

$I(t > \kappa_h)$ è una funzione indicatrice che assume valore 1 se la condizione è soddisfatta, 0 altrimenti. La *spline* cubica parametrica equivale a una serie di polinomi di terzo grado definiti su regioni del campo di definizione della covariata delimitate in base a una sequenza di valori fissati (nodi). Questi polinomi «locali» sono vincolati a congiungersi in corrispondenza dei nodi così che la funzione risultante soddisfi certe condizioni di regolarità.

La flessibilità della *spline* dipende dal numero e dalla posizione dei nodi (o analogamente dal numero dei parametri o gradi di libertà utilizzati per la sua definizione).¹⁴⁻¹⁵

L'analisi esplorativa che aveva preceduto la formulazione del protocollo nel precedente studio MISA, relativamente alla mortalità totale e per cause, non aveva evidenziato particolari andamenti stagionali nelle classi di età più giovani, mentre un evidente e coerente andamento stagionale bi-trimestrale era apparso nella classe di età sopra i 74 anni. Nel presente studio, come nel MISA-1, il confondimento temporale nelle prime due classi di età è stato modellato attraverso indicatori di stagione e un trend lineare di lungo periodo. Per la classe di età più anziana è stata invece utilizzata una *spline* di regressione con un numero di gradi di libertà pari a 5 per anno.

Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri, l'analisi esplorativa aveva messo in luce una maggiore eterogeneità tra i centri, ferma restando l'indicazione generale di una stagionalità accentuata per la prima e l'ultima classe di età e una stagionalità tendenzialmente bi-trimestrale per la classe 65-74 anni. Il modello di regressione per l'analisi dei ricoveri ospedalieri ha dunque incluso tre *spline* età-specifiche rispettivamente con 7, 5 e 7 gradi di libertà per anno di osservazione. Quando la frequenza media giornaliera di eventi fosse superiore a dieci i gradi di libertà potevano essere aumentati.

In generale, non solo il numero, ma anche la posizione dei nodi può influenzare in modo sostanziale la forma della *spline* e di conseguenza i risultati dell'analisi.¹⁰ Nel nostro caso però, dato che il tempo è una variabile rilevata con cadenza regolare e si utilizza un numero piuttosto elevato di gradi di libertà, l'inferenza non è verosimilmente sensibile alla posizione dei limiti degli intervalli su cui sono definiti i polinomi. I nodi sono stati scelti in modo da essere tra loro equispaziati.

La robustezza e l'adeguatezza di queste scelte è stata comun-

que valutata con un'attenta analisi di sensibilità (si veda il paragrafo 4.1.2).

Il controllo del confondimento legato al giorno della settimana e alle festività

Opportune variabili indicatrici per il giorno della settimana e per le festività sono state introdotte nel modello. Come nel precedente studio MISA, nella modellazione dei ricoveri ospedalieri l'effetto del giorno della settimana è stato assunto variabile nei tre gruppi di età.

Il controllo per le epidemie di influenza

Il controllo del confondimento dovuto alle epidemie di influenza è stato effettuato inserendo nel modello una variabile indicatrice dei picchi di epidemia in interazione con la classe di età.

La definizione delle epidemie di influenza ha richiesto, per ciascuna città coinvolta, l'analisi delle serie giornaliere dei ricoveri per influenza (diagnosi principale ICD-9 487) e dei decessi per tutte le cause naturali con età maggiore di 74 anni compiuti. Tali serie hanno evidenziato una marcata variabilità da un anno all'altro. Il problema della identificazione dei periodi di epidemia di influenza nasce dall'aver osservato a partire dalla stagione invernale 2000-2001 una riduzione consistente nel numero di ricoveri per influenza. Tale riduzione è confermata anche dal sistema di sorveglianza nazionale. Non potendo perciò utilizzare le serie giornaliere dei ricoveri per influenza per tutto il periodo in studio si è proceduto per gli anni precedenti la stagione invernale 1999-2000 a identificare le settimane di epidemia per mezzo di una *spline* sulle frequenze di ricovero per influenza e utilizzando una soglia unica sul periodo, come nello studio MISA-1¹⁶ e in letteratura, mentre, per gli ultimi tre anni (1999-2000, 2000-2001, 2001-2002) si è fatto ricorso al sistema nazionale di sorveglianza.

Tale sistema è gestito dall'Istituto Superiore di Sanità in 10 regioni italiane e per le restanti dal Centro interuniversitario sull'influenza (CIRI) di Genova. Il rapporto nazionale è a cura del dottor Bella dell'ISS. Per alcune stagioni sono state considerate le settimane dalla 45^a alla 15^a dell'anno successivo, perché le prime tre settimane della stagione fredda si sono rivelate poco attendibili in quanto non tutte le regioni si sono attivate dalla prima settimana di sorveglianza (la 42^a), e le ultime 2 settimane hanno visto calare la collaborazione dei medici sentinella. In dettaglio: nella stagione 1999-2000 tutte le regioni dalla 44^a alla 17^a; nella stagione 2000-2001 per le regioni CIRI dalla 42^a alla 17^a e per le regioni ISS dalla 42^a alla 15^a; nella stagione 2001-2002 per tutte le regioni dati dalla 42^a alla 17^a.

La procedura prevede senza fare riferimento a ricoveri o dati di mortalità, di individuare, per ogni stagione, la settimana corrispondente al picco di segnalazioni e le settimane in cui i tassi di incidenza non scendono al di sotto del 20% del picco. Le soglie che permettono di definire, a partire dalle serie fornite dall'ISS, una variabile indicatrice 0/1 settimana-

nale, sono state da noi scelte per ciascuna regione nel modo seguente:

Stagione	Soglia (numero di casi alla settimana)
1999-2000	≥8 casi per Liguria Puglia Sicilia; ≥10 casi per le rimanenti
2000-2001	≥5 casi per Campania, Emilia Romagna, Liguria, Veneto; ≥4 casi per le rimanenti
2001-2002	>6 per Liguria, Lombardia, Puglia; ≥8 per le rimanenti

Conseguentemente nel modello di regressione il coefficiente per la variabile epidemia influenzale è specifico per anno. In sintesi un coefficiente unico per gli anni precedenti il 1999 e tre coefficienti per gli anni successivi. Per un confronto si veda Touloumi¹⁶ *et al.* e Bell¹⁷ *et al.*

Il controllo del confondimento legato alla temperatura

Come nello studio MISA-1, il modello città-specifico ha tenuto conto dell'effetto non lineare e ritardato della temperatura.

Per quanto riguarda l'analisi di mortalità, è stata definita una variabile calcolata come media della temperatura nei tre giorni precedenti e sono stati inseriti nel modello due termini lineari, uno per valori della variabile superiori a 21° C e uno per valori inferiori a 21° C, vincolati ad assumere lo stesso valore a 21° C.¹⁸ Per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri, è stato invece specificato un unico termine lineare per la temperatura a lag 1-3.

Infine è stato considerato l'effetto lineare della variabile costruita come scarto tra la temperatura media dei 3 giorni precedenti e la temperatura corrente, denominata variabile *scarto*.

Tutti i termini relativi alla temperatura sono entrati nel modello in interazione con la classe di età.

Dato che la rimozione del confondimento legato alla temperatura costituisce un punto particolarmente delicato e discusso in letteratura,¹⁹⁻²⁰ un'analisi di sensibilità è stata effettuata utilizzando approcci di modellazione più flessibili basati su *spline* di regressione (si veda il paragrafo 1.2).

Il controllo del confondimento legato all'umidità relativa

L'effetto dell'umidità relativa è stato modellato attraverso un termine lineare e un termine quadratico sulla mortalità e attraverso il solo termine lineare sui ricoveri ospedalieri. Non è stata inserita nel modello l'interazione tra umidità e classe di età.

Il problema della diminuzione estiva della popolazione a rischio

Il modello [1] assume che la popolazione a rischio non subisca variazioni nel tempo. Tuttavia si può ritenere che la presenza di *spline* di regressione sul tempo di calendario aggiu-

sti almeno parzialmente per eventuali variazioni di lungo periodo o stagionali nel numero di soggetti a rischio, come quella dovuta all'esodo estivo. Quest'ultimo fenomeno è particolarmente evidente quando si analizzano i ricoveri ospedalieri. In questo caso è stata quindi inserita nel modello anche una variabile indicatrice del periodo di svuotamento della città (15 luglio-15 agosto).

Effetto dell'inquinante

Come nel precedente studio MISA, l'analisi delle associazioni tra inquinanti e variabili sanitarie è stata condotta specificando modelli in cui entrasse un solo inquinante alla volta modellato attraverso un termine lineare. Si è tenuto conto dell'effetto ritardato utilizzando come variabile di concentrazione il livello medio dell'inquinante misurato su più giorni (media di lag 0 e lag 1 per la mortalità; media di lag 0, lag 1, lag 2 e lag 3 per i ricoveri). Questa scelta equivale a specificare un particolare modello a lag distribuiti²¹ in cui i coefficienti che descrivono l'effetto ritardato dell'inquinante sono vincolati ad assumere lo stesso valore.

Dato che le concentrazioni di SO₂ sono ormai mediamente molto basse nelle città esaminate, e al limite della rilevabilità (5 µg/m³), gli effetti dell'SO₂ sono stati misurati solo per concentrazioni superiori, inserendo opportune variabili indicatrici nel modello di regressione.

L'analisi per l'ozono è stata ristretta ai soli mesi estivi (da maggio a settembre inclusi).

Modelli bi-pollutant

Per quanto riguarda il solo effetto delle polveri sottili, sono stati adattati modelli che includevano due inquinanti simultaneamente (PM10+NO₂ e PM10+O₃), in linea con quanto proposto in letteratura.²²⁻²³

Modelli a ritardi distribuiti

Al fine di studiare l'andamento temporale dell'associazione tra concentrazione di inquinante ed esiti sanitari, sono stati specificati modelli a ritardi distribuiti.^{21,24} Facendo riferimento al modello [1], il modello a ritardi distribuiti non vincolato assume che

$$\log(E(Y_{kt})) = \alpha_k + f_k(t) + \sum_i \beta_i z_{it} + \lambda_0 x_t + \lambda_1 x_{t-1} + \dots + \lambda_L x_{t-L}$$

dove L è il massimo ritardo considerato e $\lambda_0, \lambda_1, \dots, \lambda_L$ sono i coefficienti che descrivono l'effetto dell'inquinante da lag 0 a lag L.

Poiché vi è una sostanziale correlazione tra le concentrazioni rilevate in giorni vicini, le stime dei singoli coefficienti ottenute dal modello non vincolato possono risultare instabili a causa della collinearità e di conseguenza fornire stime poco affidabili dell'andamento temporale dell'associazione in studio. Un guadagno in efficienza può essere ottenuto introducendo una qualche restrizione sui coefficienti λ_i . L'approccio più comune consiste nel vincolare l'andamento temporale dell'associazione tra concentrazione di inquinante ed esiti sa-

nitari a seguire un andamento polinomiale:

$$\lambda_l = \sum_{h=0}^H \eta_h l^h$$

dove $l=0, \dots, q$, H è il grado del polinomio, $\eta_0, \eta_1, \dots, \eta_H$ sono i coefficienti da stimare e q il massimo *lag* utilizzato. Il modello a ritardi distribuiti polinomiale è facilmente adattabile utilizzando la parametrizzazione di Almon.²⁵

Nel presente studio abbiamo scelto di esplorare la relazione tra inquinante e mortalità/morbosità fino a *lag* 15, scegliendo un contrasto polinomiale di terzo grado. Oltre che all'andamento temporale dell'associazione, il nostro interesse è andato anche a stime cumulative di effetto che esprimono una valutazione dell'effetto dell'inquinante al netto di eventuali fenomeni di *harvesting*.²⁶ Tali stime sono ottenute come sommatoria dei coefficienti relativi a ciascun *lag*.²⁷⁻²⁸

1.2 Analisi di sensibilità

Rispetto al precedente studio MISA, si è qui privilegiata l'analisi di sensibilità delle stime di effetto al variare della assunzioni del modello,¹⁹ rispetto all'analisi diagnostica basata sul monitoraggio dei residui e della loro funzione di autocorrelazione parziale, analisi rivelatasi talvolta fuorviante.²⁹ A questo scopo sono stati adattati differenti modelli (per ogni inquinante e per ogni variabile di esito considerata), variando le scelte di modellazione dei principali confondenti: l'andamento stagionale di medio e lungo periodo, e la temperatura.

Analisi di sensibilità sulla stagionalità

L'analisi di sensibilità ha riguardato la scelta dei gradi di libertà per le *spline* stagionali. Sono stati stimati modelli con *spline* di regressione rispettivamente con 3 e 8 gradi di libertà per anno (3 e 10 gradi di libertà per anno per i ricoveri). Sono stati anche specificati modelli semiparametrici sostituendo le *spline* di regressione con *spline* di regressione penalizzate,³⁰ a parità di gradi di libertà. Per la stima di questi modelli è stata utilizzata la funzione *gam* implementata da Wood per il software statistico R.³¹ Questa funzione non sembra affetta dai problemi di convergenza e di stima degli errori standard descritti nel paragrafo 1, pur avendo lo svantaggio di essere piuttosto pesante dal punto di vista computazionale.¹³ Senza addentrarsi in dettagli tecnici, vogliamo qui ricordare che la definizione di *spline* di regressione penalizzata non richiede la specificazione di un vettore di nodi. L'analisi di sensibilità da noi eseguita è volta a valutare la robustezza dei risultati rispetto alla specifica collocazione dei nodi scelta per la *spline* di regressione.

Analisi di sensibilità sulla temperatura

È stata effettuata una analisi di sensibilità sostituendo i termini lineari per la temperatura con *spline* di regressione età-specifiche con 8 gradi di libertà (con nodi posizionati in cor-

rispondenza dei quantili di temperatura). Questo tipo di controllo flessibile del confondimento per la temperatura è stato frequentemente proposto in letteratura^{19-20,32-33} anche se può provocare instabilità nelle stime data la potenziale concorritività con altri termini non parametrici (per esempio la *spline* sulla stagionalità).

1.3 Analisi specifiche e di sottogruppo

Per ciascun esito e per ciascun inquinante sono state condotte le seguenti analisi specifiche:

- per genere (specificando due modelli separati, con aggiustamento per età)
- per età (inserendo nel modello un termine di interazione tra classe di età e concentrazione di inquinante);
- per gli ultra 85-enni;
- per stagione (calda: 1 maggio-30 settembre; e fredda: 1 ottobre-30 aprile)

L'eterogeneità della misura di effetto tra estate (maggio-settembre) e inverno (ottobre-aprile) è stata investigata per tutti gli inquinanti tranne che per l'ozono per il quale oggetto di interesse è stato il solo coefficiente estivo.

Analisi case-crossover per la classe di età 0-24 mesi

Vi è un crescente interesse circa il possibile effetto nocivo degli inquinanti atmosferici in età precoce, sostanzialmente entro i primi due anni di vita.³⁴⁻³⁵ Da un lato si ipotizzano effetti sullo sviluppo del sistema respiratorio, che come tali darebbero delle conseguenze rilevabili in età adulta,³⁶ dall'altro vi sono alcune evidenze che farebbero pensare a un effetto a breve termine anche per questa fascia di età.^{37,38}

Mentre i ricoveri sono difficilmente valutabili, a meno di ricorrere a procedure specifiche di recupero e selezione, la mortalità per tutte le cause naturali è sufficientemente affidabile, purché si abbia l'accortezza di verificare il luogo di decesso. Infatti tra i deceduti, non è infrequente il decesso in ospedale, che per la particolare fascia di età significa decesso in strutture specialistiche che potrebbero non essere site nel territorio comunale oggetto dello studio. Le numerosità degli eventi sono tuttavia, in Italia, molto contenute e tali da rendere inapplicabile il modello di analisi delle serie epidemiologiche basato sulla regressione di Poisson.

Quando è ragionevole assumere che l'esposizione in studio eserciti un effetto transitorio e immediato sul rischio di malattia o morte, possiamo suddividere la storia di vita di ogni caso in periodi temporali disgiunti e classificarli sulla base della presenza o meno dell'esposizione. In tal modo, e senza la necessità di disporre di una serie di controlli, si può confrontare la frequenza di eventi nei periodi «esposti» e nei periodi «non esposti» secondo un disegno analogo a uno studio caso-controllo appaiato. Il caso costituisce qui lo strato di appaiamento, che contiene un periodo di tempo a ridosso dell'evento e uno o più periodi di controllo. Questo disegno di studio è chiamato *case-crossover* perché si basa sulla

sola serie dei casi e analogamente ai *crossover trial* il «trattamento» si alterna al «placebo» per ogni soggetto in studio.³⁹ Per ogni deceduto nella classe di età 0-24 mesi si è quindi provveduto a costruire uno strato di appaiamento, specifico quindi per ogni città partecipante. Il periodo considerato è il giorno del decesso e i periodi di controllo sono stati scelti secondo quattro diverse modalità:

- a. stratificando per mese di calendario⁴⁰ e scegliendo gli stessi giorni della settimana del giorno di decesso;
- b. stratificando per mese di calendario ma sfalsando di 15 giorni il calendario,⁴¹ e scegliendo gli stessi giorni della settimana del giorno di decesso;
- c. stratificando per periodi bisettimanali di calendario⁴¹ e scegliendo gli stessi giorni della settimana del giorno di decesso;
- d. campionando gli stessi giorni della settimana del giorno di decesso in modo bidirezionale e simmetrico⁴²⁻⁴³ rispetto al giorno di decesso nell'arco di due settimane (la settimana prima e quella successiva all'evento).

Tutte queste analisi sono state condotte per i decessi nell'arco dell'intero anno e separatamente per la stagione fredda e la stagione calda. L'analisi è stata condotta adattando un modello di regressione logistica condizionata, in modo analogo all'analisi di uno studio caso controllo appaiato.⁴⁴ Nel modello come esposizione in studio è stata di volta in volta inserita la concentrazione (*lag 0-1*) degli inquinanti nel giorno indice e nel giorno a esso precedente, le festività, l'indicatore per le epidemie di influenza, l'umidità (con il termine lineare e quadratico), e la temperatura (con il termine lineare sopra e sotto i 21° C e lo scarto, come già descritto sopra). Il disegno *case-crossover* produce stime non distorte ed equivalenti asintoticamente a quelle che si ottengono con la regressione di Poisson; si può dimostrare che le equazioni di stima sono algebricamente equivalenti, sotto il disegno stratificato.⁴⁵ Tuttavia non tutto il confondimento stagionale viene controllato, oscillazioni di breve periodo, inferiore alla dimensione temporale dello strato, non sono controllate e possono confondere la relazione tra esiti e determinante in studio.⁴⁶ Per questo abbiamo condotto le analisi secondo diverse strategie di campionamento.⁴⁷⁻⁴⁸ Poiché non hanno dato risultati sostanzialmente diversi nel capitolo 5, sono riportati i risultati secondo il solo modello a) stratificato sul mese di calendario.

Gli studi città-specifici sono combinati insieme nella stessa fase di analisi, poiché l'identificativo di città di appartenenza coincide con la variabile di appaiamento.

2. Metanalisi (seconda fase)

Nella seconda fase dell'analisi le stime di effetto città-specifiche sono state utilizzate al fine di ottenere una valutazione quantitativa sintetica e globale dell'effetto di ciascun inquinante attraverso tecniche di metanalisi, ed esplorare le eventuali fonti di eterogeneità tra città attraverso modelli di meta-regressione.

Questa seconda fase dello studio si è basata sulla specificazione di modelli gerarchici bayesiani.⁴⁹⁻⁵¹ In particolare per ciascun esito e ciascun inquinante è stato specificato un modello di metanalisi a effetti casuali che tenesse conto della possibile eterogeneità tra città, quindi di una fonte di variabilità aggiuntiva rispetto a quella entro centro.

Indichiamo con $\hat{\lambda}_1, \hat{\lambda}_2, \dots, \hat{\lambda}_c$ le stime dei coefficienti di regressione relative all'effetto di un inquinante sulle C città analizzate (interpretabili come il logaritmo del rapporto tra tassi relativo a un incremento unitario nella concentrazione dell'inquinante) e con $\hat{\sigma}_1, \hat{\sigma}_2, \dots, \hat{\sigma}_c$ le stime dei rispettivi errori standard. Il modello di metanalisi a effetti casuali assume che ciascun coefficiente stimato durante la prima fase dell'analisi sia la realizzazione di una variabile casuale normale con media città-specifica λ_c e varianza nota σ_c^2 e che, a loro volta, i parametri città-specifici λ_c costituiscano un campione casuale da una super-popolazione con media λ e varianza τ :

$$\hat{\lambda}_c | \lambda_c, \sigma_c^2 \sim N(\lambda_c, \sigma_c^2) \quad \lambda_c | \lambda, \tau \sim N(\lambda, \tau)$$

Il modello può essere interpretato da un punto di vista bayesiano, considerando la media globale λ e il parametro di eterogeneità tra città τ anch'esse come variabili casuali e definendo su di esse delle distribuzioni a priori di terzo livello (*hyperprior*):

$$\lambda \sim f_\lambda(\mathbf{a}) \quad \tau \sim f_\tau(\mathbf{b})$$

dove \mathbf{a} e \mathbf{b} costituiscono i parametri delle distribuzioni a priori in notazione vettoriale. Si ottiene così un modello strutturato in tre livelli gerarchici. Al primo livello è specificato un modello per la variabilità di errore; al secondo è definito un modello per l'eterogeneità tra città e infine al terzo livello vengono specificate delle distribuzioni a priori sugli iperparametri λ e τ .

In assenza di informazioni specifiche sugli iperparametri è pratica usuale definire delle distribuzioni a priori che riflettano la nostra mancanza di conoscenza. E' preferibile, per motivi computazionali, scegliere delle distribuzioni a priori proprie e definire i valori dei parametri così che dette distribuzioni siano non informative. Nel presente studio è stata elicitata su λ una distribuzione a priori normale iperdispersa con media nulla, mentre, per quanto riguarda il parametro di eterogeneità, la mancanza di informazioni è stata espressa definendo sulla precisione (τ^{-1}) una distribuzione a priori Gamma con parametri 0.001 (ovvero una Gamma Inversa su τ):

$$\lambda \sim N(0, 10^5) \quad \tau \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$$

Si tratta cioè di assumere assenza di effetto (media pari a ze-

ro) e probabilità non piccole per valori diversi da zero (normale iperdispersa, cioè con varianza grande) dell'effetto medio globale dell'inquinante λ . Per l'eterogeneità tra città l'assunzione di una Gamma con parametro 1/1000 significa che assegniamo una probabilità maggiore per valori piccoli di eterogeneità, ma non nulli per valori anche molto grandi di essa.

In ambito bayesiano l'inferenza è effettuata a partire dalla distribuzione a posteriori congiunta dei parametri.⁴⁹ Nel presente studio si è ottenuto un campione dalla distribuzione congiunta a posteriori $p(\lambda, \tau, \lambda_1, \dots, \lambda_c | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$ utilizzando il software WinBugs 1.5 che permette di implementare l'algoritmo di Gibbs.⁵² Tale algoritmo, che sfrutta le proprietà ergodiche delle catene di Markov, consente di ottenere un campione dalla distribuzione a posteriori congiunta dei parametri campionando in modo ricorsivo dalle singole distribuzioni completamente condizionate, che nel nostro caso, facendo tesoro della natura gerarchica del problema, possono essere ricavate facilmente. Da un certo numero di iterazioni in poi i valori campionati dalle condizionate complete costituiscono un insieme tratto dalla distribuzione congiunta. In tutte le analisi eseguite, la distribuzione a posteriori dei parametri è stata ottenuta tramite simulazione effettuando 100000 iterazioni dell'algoritmo di Gibbs, scartando le prime 5000 e campionando un valore ogni 15 per eliminare l'autocorrelazione. Per i parametri di interesse è stata verificata la convergenza con il metodo di Gelman e Rubin.⁵³

Una volta ottenuta la distribuzione a posteriori congiunta, le distribuzioni a posteriori marginali dei parametri di interesse possono essere ricavate da essa per integrazione. Oltre a quelle dell'effetto medio, $p(\lambda | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$, e dell'eterogeneità, $p(\tau | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$, può essere interessante considerare anche le distribuzioni a posteriori marginali degli effetti città-specifici, per una generica città c : $p(\lambda_c | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$ dove ci si condiziona ai vettori delle altre stime città specifiche e delle rispettive varianze. Tali stime città-specifiche a posteriori forniscono una valutazione dell'effetto in ciascun centro aggiornata alla luce delle informazioni complessive provenienti da tutte le città incluse nella metanalisi. Sono queste che possono essere usate per le stime d'impatto degli effetti degli inquinanti in alternativa alla stima globale metanalitica (per queste ad altre applicazioni dell'approccio bayesiano si veda in Louis e Shen⁵⁴).

Nell'ambito della metanalisi, il maggior vantaggio dell'approccio bayesiano rispetto all'approccio classico sta nella possibilità di tener conto dell'incertezza sul parametro di eterogeneità, sul quale viene definita una distribuzione di probabilità. Inoltre l'approccio bayesiano vanta una maggiore flessibilità che permette di definire in modo naturale modelli più complessi a partire da quello appena descritto. Questa flessibilità viene sfruttata per eseguire le analisi di sensibilità

Come si interpretano le stime bayesiane e gli intervalli di credibilità?

Lo studio MISA-2 riporta le stime di effetto come variazioni percentuali dell'esito sanitario per incrementi di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ di concentrazione dell'inquinante ($1 \text{ mg}/\text{m}^3$ per il CO). Le stime riportate sono la media della distribuzione a posteriori, e, sono affiancate dai centili della stessa distribuzione (intervallo di credibilità). La distribuzione a posteriori rappresenta la distribuzione di probabilità circa la grandezza dell'effetto (ignoto, nel nostro caso la variazione percentuale) condizionata ai dati osservati. L'intervallo di credibilità ci informa sull'intervallo di valori su cui si concentra la probabilità. Per chi è familiare con la valutazione dei test diagnostici, la distribuzione a posteriori corrisponde al valore predittivo.

Le stime «frequentiste» di solito sono stime di massima verosimiglianza, corrispondono cioè a quel valore dell'effetto (ignoto) a cui corrisponde il massimo della funzione di densità di probabilità dei dati osservati. Corrispondono alla stima bayesiana nelle situazioni semplificate in cui si abbia una distribuzione a priori non informativa uniforme. Richiamando i test diagnostici, la verosimiglianza corrisponde al rapporto tra sensibilità e probabilità di risultare positivo al test.

L'intervallo di confidenza viene introdotto ricorrendo all'ipotesi della ripetizione all'infinito dello studio, per la quale una predefinita frazione degli intervalli racchiude il valore vero.

Vi è una corrispondenza tra intervallo di confidenza e test statistico di significatività ma questa manca completamente nel caso dell'intervallo di credibilità. È sbagliato perciò leggere i risultati cercandovi gli intervalli che escludono il valore nullo, perché non c'è nessun test di ipotesi nulla sottinteso. Al contrario, l'intervallo di credibilità ci aiuta a capire quanta probabilità è associata a un determinato ambito di valori di effetto. Valori all'intorno della stima hanno maggior probabilità di valori lontani, mentre si ricorda che nell'intervallo di confidenza tutti i valori compresi hanno la stessa probabilità di corrispondere al valore vero. Si invita il lettore a osservare le distribuzioni a posteriori di probabilità delle variazioni percentuali di figura 11a-d che sono realmente molto informative e che permettono di apprezzare la semplificazione a cui siamo dovuti ricorrere nel riportare gli intervalli di credibilità. Inoltre si noti che nelle stime di impatto, gli intervalli di credibilità sono all'80% (tabelle 13-14-15), ciò non deve stupire data la assenza di corrispondenza con un test di ipotesi (per una introduzione elementare si veda Berry⁵⁵).

e per indagare sui motivi di eterogeneità degli effetti per mezzo di modelli di metaregressione.⁵⁰

2.1 Analisi di sensibilità sui modelli metanalitici

Scelta delle distribuzioni a priori sul parametro di eterogeneità tra città

Soprattutto se il numero degli studi coinvolti nella metanalisi non è elevato, l'inferenza può essere sensibile alla scelta della distribuzione a priori sull'eterogeneità.^{50,56} Al fine di condurre un'analisi di sensibilità, sono stati quindi specificati due modelli alternativi definendo sull'errore standard degli effetti casuali delle distribuzioni a priori normali con media nulla, troncate in 0, rispettivamente con varianza 1000 e 0.5. La prima distribuzione è fortemente dispersa e rispetto alla Gamma Inversa con parametri 0.01, attribuisce maggiore probabilità a valori elevati dell'eterogeneità. La seconda distribuzione favorisce al contrario valori piccoli di τ , concentrando circa il 99% della probabilità sui valori di eterogeneità minori di 3.2.

Schematicamente:

■ Modello base:

prior non informativa sulla eterogeneità tra città

$$\tau \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$$

■ Modello A:

grande eterogeneità a priori $\tau^{-1/2} \sim N(0, 1000)$ troncata a 0

■ Modello B:

piccola eterogeneità a priori $\tau^{-1/2} \sim N(0, 0.5)$ troncata a 0

Scelta della distribuzione degli effetti casuali

Se il numero degli studi inclusi nella metanalisi è piccolo, con gli usuali test per la normalità non è possibile verificare la bontà dell'assunzione di normalità sui λ_{cs} , o, analogamente, sugli effetti casuali del modello. Seguendo l'approccio bayesiano questo problema può essere affrontato in modo naturale, definendo distribuzioni alternative sugli effetti casuali e verificando così la robustezza del modello normale-normale.

Nel presente studio in fase di analisi di sensibilità è stata considerata come distribuzione alternativa alla normale una distribuzione t di Student con pochi gradi di libertà.^{50,57} Questa distribuzione è simmetrica, ma ha code più pesanti della normale. È adatta a rappresentare la situazione realistica in cui la maggioranza degli studi è omogenea, mentre alcuni sono caratterizzati da misure anomale (*outlier*). Per esempio, alla luce dello studio precedente, nella città di Palermo ci aspettiamo per il PM10 valori di variazione percentuale di decessi per tutte le cause naturali molto alti e lontani da quelli delle altre città. Per valutare quanto questi risultati possa influenzare la stima metanalitica nell'analisi di sensibilità si è usato un modello resistente agli *outlier*, specificando una prior t di Student con quattro gradi di libertà anziché una normale:

■ Modello C, modello robusto rispetto agli *outlier*: $\lambda \sim t(4)$

2.2 Metanalisi per genere, età e stagione

Le analisi città-specifiche per genere, età e stagione producono più di una stima di effetto per ciascuna città (una cioè per ogni sesso, classe di età, stagione). È quindi stato necessario specificare dei modelli di metanalisi che tenessero conto di questa particolarità. Per esempio, nel caso dell'analisi per stagione, si dispone di due stime di effetto di prima fase per ciascuna città (una per l'estate e una per l'inverno). Abbiamo specificato perciò in tutte queste metanalisi tre modelli:

■ un modello più complesso che assume una diversa associazione tra inquinante ed esito sanitario e una diversa eterogeneità tra città nelle due stagioni:

$$\hat{\lambda}_{cs} | \lambda_{cs}, \hat{\sigma}_{cs}^2 \sim N(\lambda_{cs}, \hat{\sigma}_{cs}^2) \quad c=1, \dots, C \quad s=1,2$$

$$\lambda_{cs} | \lambda_s, \tau_s \sim N(\lambda_s, \tau_s)$$

■ un modello più semplice che assume una stessa eterogeneità tra città nelle due stagioni, pur mantenendo due distinti effetti specifici per stagione:

$$\lambda_{cs} | \lambda_s, \tau \sim N(\lambda_s, \tau)$$

■ un modello di assenza di modificazione di effetto, che assume un effetto identico nelle due stagioni, e, ovviamente, una identica eterogeneità.

L'utilizzo di criteri di selezione può essere utile in questo contesto per la scelta del modello più appropriato. Nel presente studio abbiamo fatto uso del *Deviance Information Criterion* (DIC).⁵⁸ Il DIC è il criterio di selezione più utilizzato nell'ambito dei modelli gerarchici bayesiani. Esso è riconducibile, in analogia con il criterio di Akaike,⁵⁹ alla somma di un termine che esprime la bontà di adattamento del modello e di un termine che ne indica la complessità. Minore è il valore del DIC, «migliore» è il modello in termini di adattamento ai dati e parsimonia. Nel capitolo dei risultati abbiamo presentato le stime di effetto del modello che corrispondeva al minor valore di DIC, lasciando i dettagli del confronto tra modelli nel testo.

3. Ricerca delle fonti di eterogeneità e metaregressione

Accanto alla valutazione quantitativa sintetica del fenomeno oggetto di interesse, la metanalisi ha come obiettivo anche l'analisi della diversità tra studi. In presenza di eterogeneità il significato della stima globale non va oltre quello di effetto medio su realtà che possono essere tra loro anche molto differenti. L'indagine delle fonti di variabilità tra studi è quindi un naturale completamento dell'analisi. Particolare importanza rivestono a questo proposito la specificazione e la stima di modelli di metaregressione.⁶⁰

I modelli di metaregressione assumono che l'effetto globale non sia costante sulla popolazione, ma dipenda da alcune variabili esplicative città-specifiche che hanno il ruolo di modificatori di effetto. In un contesto a effetti fissi, il modello di metaregressione corrisponde a un semplice modello di regressione pesata. Se invece si vuole tenere conto dell'eterogeneità residua tra studi (chiamata residua perché è la parte di eterogeneità non spiegata dalle covariate), si può specificare un modello di metaregressione a effetti casuali. Nello specifico contesto dello studio MISA-2 sono stati specificati modelli di metaregressione a effetti casuali con una sola variabile esplicativa alla volta:

$$\hat{\lambda}_c | \lambda_c, \hat{\sigma}_c^2 \sim N(\lambda_c, \hat{\sigma}_c^2)$$

$$\lambda_c | \alpha + \beta_k, \tau \sim N(\alpha + \beta_k x_{kc}, \tau)$$

dove x_{kc} è il valore della k -esima covariata nella c -esima città e β_k è il relativo coefficiente di regressione. Distribuzioni a priori non informative sono state definite sui coefficienti del modello di regressione (normali a media nulla iperdisperse) e sul parametro di eterogeneità (Gamma Inversa con parametri pari a 0.001).

Il contributo dei potenziali modificatori di effetto nello spiegare l'eterogeneità tra città può essere valutato confrontando le distribuzioni a posteriori della varianza residua ottenute dai differenti modelli di metaregressione. Questo e altri aspetti relativi all'interpretazione⁶¹ della metaregressione sono presentati in dettaglio nel capitolo 5.

4. Stime dei decessi attribuibili

Le stime di impatto sono utilizzate in sanità pubblica allo scopo di stabilire priorità di intervento. Diversamente dalle stime di effetto relativo, che non hanno unità di misura, le stime di impatto dipendono dalla grandezza della frequenza dell'evento nella popolazione non esposta, o *baseline*. In genere si parla di stime di impatto per esposizioni il cui ruolo causale sia ormai chiarito. Nel caso degli inquinanti non sarebbe completamente appropriato, anche se le evidenze accumulate sono tali da aver indotto più di un esercizio di valutazione di impatto, in sede europea⁶²⁻⁶³ e italiana.⁶⁴

La metodologia proposta è simile a quella utilizzata nel World Bank Report da Ostro,⁶⁵ in rapporti della World Health Organization⁶⁶ e della Organization for Economic Cooperation and Development⁶⁷ e nel progetto europeo APHEIS.⁶³ Una revisione metodologica è stata oggetto di un *workshop* della WHO⁶⁸ e un inquadramento generale è in Breeze and Lock.⁶⁹ Si tratta sostanzialmente di calcolare il rischio attribuibile di popolazione (o il numero atteso di morti attribuibili) a partire dalle stime di rischio relativo e dalle stime della prevalenza di esposti al fattore nocivo. Mentre sono stati pubblicati alcuni lavori che valutano aspetti epidemiologici relativi al tipo di studi da usare per le stime di rischio relativo⁷⁰ po-

co è stato prodotto sulla appropriata valutazione dell'incertezza delle stime e della sua propagazione. In statistica ambientale si applicano metodi di simulazione MonteCarlo per l'analisi dell'incertezza connessa a differenti scenari previsionali.⁷¹ La guida più completa e appropriata in questo contesto è quella della Environmental Protection Agency americana relativa al programma di bonifica ambientale denominato Superfund.⁷²⁻⁷⁴

Supponiamo di voler valutare l'impatto di concentrazioni dell'inquinante superiori a X_0 . Il numero medio giornaliero di casi attribuibili è calcolato dalla seguente espressione:

$$E = Y_0 (\exp(\lambda(X - X_0)) - 1). \quad [2]$$

La valutazione dell'incertezza richiede la conoscenza della distribuzione di frequenza del numero di eventi di *baseline* Y_0 , la distribuzione di probabilità della grandezza dell'effetto λ e la distribuzione di frequenza delle concentrazioni dell'inquinante X .

La stima puntuale e il relativo intervallo di credibilità sono stati ottenuti ricorrendo a un algoritmo MonteCarlo. Avendo scelto X_0 e il periodo di riferimento, è stata effettuata l'estrazione casuale dalle seguenti distribuzioni:

- $y \sim N(\bar{y}, \hat{\sigma}_y^2)$, dove $y = \sqrt{Y}$ e $Y_0 = \frac{y}{\exp(\lambda(X - X_0))}$
- $\lambda \sim N(\hat{\lambda}, \hat{\sigma}_\lambda^2)$
- $x \sim N(\hat{x}, \hat{\sigma}_x^2)$, dove $x = \log(X)$.

L'operazione è stata ripetuta numerose volte (100000), così da campionare l'intera distribuzione sul numero di decessi attribuibili E .

La simulazione MonteCarlo consente di tener conto dell'incertezza sulla grandezza dell'effetto (λ), sulla concentrazione dell'inquinante (dato che si parla dei casi attribuibili in un generico giorno nell'arco del periodo in studio, X) e sull'entità del fenomeno (*baseline*, Y_0).

Si potrebbe aggiuntivamente considerare l'incertezza legata al modello utilizzato e alla scelta della soglia (X_0). Tuttavia queste valutazioni sono più appropriate quando si vogliono predire gli impatti, come nel caso di valutazioni di impatto sanitario di scenari futuri, mentre nel nostro caso ci limitiamo a valutare l'impatto in termini di decessi attribuibili relativo al periodo sotto osservazione 1996-2002.

Nel dettaglio, l'effetto dell'inquinante segue la distribuzione a posteriori metanalitica:

$$\lambda \sim N(\hat{\lambda}, \hat{\sigma}_\lambda^2)$$

che può essere sia quella globale $p(\lambda | \hat{\lambda}_p, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_p^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$ sia quella a posteriori città-specifica $p(\lambda_c | \hat{\lambda}_p, \dots, \hat{\lambda}_c, \hat{\sigma}_p^2, \dots, \hat{\sigma}_c^2)$. Le concentrazioni dell'inquinante a loro volta hanno una lo-

ro distribuzione che equivale a quella osservata nel periodo oggetto dell'analisi.

La stima del livello di *baseline* adottata assume che vi sia un bilanciamento dei confondenti (stagionalità e temperatura) nel periodo considerato, per cui il numero medio di eventi possa essere ritenuto al netto del confondimento. In realtà si potrebbe, in ulteriori affinamenti di calcolo, fare riferimento a stime specifiche per stagione e/o temperatura.

Il valore di *baseline* potrebbe anche essere correlato ai livelli di inquinante e, se positivamente, ne potrebbe derivare una sottostima del numero di decessi attribuibili. Una analisi di sensibilità, non riportata nel capitolo 5, ha mostrato come l'assunzione di indipendenza non porti a sostanziali sottostime, reali differenze si manifestano solo per correlazioni dell'ordine di 0.80, completamente irrealistiche nel nostro contesto.

Abbiamo calcolato il numero di decessi attribuibili sotto i seguenti scenari:

- prendendo come soglia X_0 il valore massimo tra i valori minimi osservati nelle città; in tal modo vogliamo fornire un'indicazione dell'impatto complessivo dell'inquinante sulla mortalità;
- prendendo come soglia X_0 i limiti delle direttive europee,⁷⁵⁻⁷⁷ ma assumendoli in modo rigido senza tolleranza e applicati su tutti i giorni dell'anno;
- ipotizzando una riduzione della media della distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti di $5 \mu\text{g}/\text{m}^3$ per il PM10 e l' NO_2 , o $1 \text{mg}/\text{m}^3$ per il CO;
- ipotizzando una riduzione della dispersione della distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti di 1/2 e 1/5 rispettivamente.

Per ognuno degli scenari sono state prodotte due stime: la prima usando come stima di effetto quella metanalitica, e, la seconda, usando le stime a posteriori città-specifiche.

Le stime di impatto risentono di molte fonti di incertezza e pertanto gli annessi intervalli di credibilità risultano molto ampi. Questo deve far riflettere sulla cattiva pratica di affidarsi a un unico valore puntuale anziché sottolineare l'ordine di grandezza del fenomeno. Inoltre, l'incertezza è in questo caso un valore aggiunto, in quanto la sua valutazione critica mette in luce molti aspetti importanti per la tutela della salute. Innanzitutto permette di apprezzare l'importanza relativa delle diverse fonti di incertezza – connessa alla quantificazione degli effetti, alla distribuzione degli inquinanti, al *range* dei valori di *baseline* – e, successivamente, dei diversi scenari alternativi che otteniamo al variare delle opzioni, relative sia al modello sia alla scelta delle soglie.

Si possono valutare i problemi derivanti dalle eventuali interazioni, in senso lato, di variabili meteorologiche o stagionali e i problemi legati all'assunzione di linearità nella relazione dose-risposta sempre attraverso l'impatto che hanno nella quantificazione del numero di eventi attribuibili. Più scontate le variazioni di decessi attribuibili a seconda degli scenari di riduzione ipotizzati, anche se è molto informativo in questo caso il confronto tra inquinanti.

Infine si possono quantificare le conseguenze di politiche di riduzione in media rispetto a quelle di riduzione in varianza, stante i livelli osservati di concentrazione degli inquinanti. Queste considerazioni sono alla base delle scelte da noi compiute sugli scenari i cui risultati sono descritti nel capitolo 5.

Bibliografia

1. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiol Prev* 2001; 25 (suppl): 1-72.
2. Hastie TJ, Tibshirani RJ. *Generalized Additive Models* London, Chapman & Hall, 1990.
3. Schwartz J. *The use of generalized additive models in epidemiology*. Proceedings in XVII International Biometric Society Conference, Hamilton, Ontario 1994; 55-80.
4. Knight J. Statistical error leaves pollution data in the air. *Nature* 2002; 417: 677.
5. Kaiser J. Software Glitch Threw Off Mortality Estimates. *Science* 2002; 296; 1945-46.
6. Lumley T, Sheppard L. Time series analyses of air pollution on health: straining at gnats and swallowing camels? *Epidemiology* 2003; 14: 13-14.
7. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet J. On the use of Generalized Additive Models in Time-series Studies of Air Pollution and Health. *Am J Epidemiol* 2002; 156: 193-203.
8. Ramsay TO, Burnett RT, Krewski D. The Effects of Concurrency in Generalized Additive Models Linking Mortality to Ambient Particulate Matter. *Epidemiology* 2003; 14:18-23.
9. Daniels MJ, Dominici F, Samet S. Underestimation of standard errors in multisites time series studies. *Epidemiology* 2004; 15: 57-62.
10. Green PJ, Silverman BW. *Nonparametric Regression and Generalized Linear Models* London, Chapman & Hall, 1994.
11. McCullagh P, Nelder JA. *Generalized Linear Models* (2nd edition). London, Chapman Hall, 1989.
12. Biggeri A, Baccini M, Accetta G, Lagazio C. Estimates of short-term effects of air pollutants in Italy. *Epidemiol Prev* 2002; 26(4): 203-05. (italian).
13. Baccini M, Biggeri A, Accetta G, Lagazio C, Lertxundi A, Schwartz J. Estimates of the short term effects of air pollution in Italy using alternative modelling techniques. In: Biggeri, Dreassi, Lagazio, Marchi (eds) *Statistical Modelling*. Firenze, University Press, 2004, pp. 301-305.
14. de Boor C. *A Practical Guide to Splines* New York, Springer Verlag, 1978.
15. Greenland S. Dose-response and trend analysis in epidemiology: alternatives to categorical analysis. *Epidemiology*. 1995; 6(4): 356-65.
16. Touloumi G, Samoli E, Quenel P, et al. *Confounding effects of influenza epidemics on the short-term effects of air pollution on total and cardiovascular mortality: a sensitivity analysis* Manoscritto non pubblicato, 2004.
17. Bell ML, Davis DL, Fletcher T. A retrospective assessment of mortality from the London smog episode of 1952: the role of influenza and pollution. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 6-8.
18. Kelsall J, Samet J, Zeger S. Air pollution and mortality in Philadelphia,

- 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 750-62.
19. The HEI Review Panel. Commentary. In: Health Effects Institute. *Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health*. Special Report. Boston MA, Health Effects Institute, 2003, pp. 255-71.
 20. Welty LJ, Zeger SL. *Flexible Distributed Lag Models: Are the Acute Effects of PM₁₀ on Mortality the Result of Inadequate Control for Weather and Season?* Baltimore, Johns Hopkins University Department of Biostatistics Working Papers, Working Paper 38, 2004.
 21. Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000; 11: 320-26.
 22. APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 Suppl 1:S1-80.
 23. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, et al. *The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II: Morbidity and Mortality from Air Pollution in the United States. Research Report 94*. Health Effects Institute, Cambridge MA, 2000.
 24. Zanobetti A, Wand MP, Schwartz J, Ryan LM. Generalized additive distributed lag models: quantifying mortality displacement. *Biostatistics* 2000; 1: 279-92.
 25. Almon S. The distributed lag between capital appropriations and expenditures. *Econometrica* 1965; 147:178-96.
 26. Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000; 151: 440-48.
 27. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
 28. Zeger SL, Dominici F, Samet J. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 1999; 10:171-75.
 29. Saez M, Baccini M, Biggeri A, Lertxundi A. Parametric and Semi-Parametric approaches in the analysis of short-term effects of air pollution on health. In Biggeri, Dreassi, Lagazio, Marchi (eds) *Statistical Modelling*, Firenze, Firenze University Press, 2004, pp. 58-62.
 30. Wood SN. Modelling and Smoothing Parameter Estimation with Multiple Quadratic Penalties. *J Royal Stat Soc B* 2000; 62: 413-28.
 31. The R Development Core Team. 2002. R Language Version 1.5.1. ISBN 901167-55-2 <http://cran.r-project.org>
 32. Hennesy Air Pollution and short term mortality. Temperature is a complex confounder and may be inadequately accounted for. *BMJ* 2002; 324: 691-92.
 33. Smith RL, Davis JM, Sacks J, Speckman P, Styer P. Regression models for air pollution and daily mortality: analysis of data from Birmingham, Alabama. *Environmetrics* 2000; 11: 719-43.
 34. Lin CA, Pereira LAA, Nishioka DC, Conceição GSM, Braga ALF, Saldiva PHN. Air pollution and neonatal deaths in São Paulo Brazil. *Braz J Med Biol Res* 2004; 37:765-70.
 35. Ha E-H, Lee J-T, Kim H, Hong Y-C, Lee B-E, Park H-S, Christiani DC. Infant susceptibility of mortality to air pollution in Seoul, Korea. *Pediatrics* 2003; 111: 284-90.
 36. Gauderman WJ, Avol E, Gilliland F. The effect of air pollution on lung development from 10 to 18 years of age. *NEJM* 2004; 351: 1057-67.
 37. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1037-43.
 38. Valent F, Little D, Bertollini R, Nemer LE, Barbone F, Tamburlini G. Burden of disease attributable to selected environmental factors and injury among children and adolescents in Europe. *Lancet* 2004; 363: 2032-39.
 39. Maclure M. The case-crossover design: a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol* 1991; 133:144-53.
 40. Levy D, Lumley T, Sheppard L. Referent selection in case-crossover analyses of acute health effects of air pollution. *Epidemiology* 2001; 186-92.
 41. Accetta G. *Il Disegno Case-Crossover per le Analisi di Serie Storiche sull'Inquinamento Atmosferico*, Ph.D. Dissertation (in Italian), Department of Statistics, Florence, University of Florence, 2001.
 42. Navidi W. Bidirectional case-crossover designs for exposures with time trends. *Biometrics* 1998; 54: 596-605.
 43. Bateson TF, Schwartz J. Control for seasonal variation and time trend in case-crossover studies of acute effects of environmental exposures. *Epidemiology* 1999; 539-44.
 44. Hosmer DW, Lemeshow S. *Applied Logistic Regression. Wiley Series in Probability and Statistics*. New York, Second Edition, 2000.
 45. Lumley T, Levy D. Bias in the case-crossover design: implications for studies of air pollution. *Environmetrics* 2000; 11: 689-704.
 46. Greenland S. Confounding and exposure trends in case-crossover and case-time-control designs. *Epidemiology* 1996; 7: 231-39.
 47. Mittleman MA, Maclure M, Robins JM. Control sampling strategies for case-crossover studies: an assessment of relative efficiency. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 91-98.
 48. Navidi W, Weinhandl E. Risk-set sampling for case-crossover designs. *Epidemiology* 2002; 13: 100-105.
 49. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. London, Chapman and Hall, 1995.
 50. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Statistical Methods in Medical Research* 2001; 10: 277-303.
 51. Dominici F, Zeger SL, Samet J. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the largest 20 US cities: a hierarchical modelling strategy. *JRSS-A* 2000; 163: 263-302.
 52. Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, Gilks WR. *BUGS: Bayesian Inference Using Gibbs Sampling*. Cambridge, Medical Research Council Biostatistics Unit, 1996.
 53. Gelman A, Rubin DR. Inference from iterative simulation using multiple sequence (with discussion). *Statistical Science* 1992; 7: 457-511.
 54. Louis TA, Shen W. Innovations in bayes and empirical bayes methods: estimating parameters, populations and ranks. *Statistics in Medicine* 1999; 18: 2493-505.
 55. Berry DA. *Statistics. A Bayesian Perspective*. Belmont CA, Duxbury Press, 1996.
 56. Dominici F, McDermott A, Daniels M, Zeger SL, Samet J. Revised analyses of NMMAPS. Appendix A. Sensitivity Analyses. In: Health Effects Institute. *Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health*. Boston MA, Special Report. Health Effects Institute, 2003, pp. 9-25.
 57. Best NG, Spiegelhalter DJ, Thomas A, Brayne CEG. Bayesian analysis of realistically complex models. *J Royal Stat Soc A* 1996; 159: 323-42.
 58. Akaike H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: Petrov BN and Csaki F (eds). *2nd International Symposium on Information Theory*. Budapest, Akademia Kiado, 1973, pp. 267-81.
 59. Spiegelhalter DJ, Best NG, Carlin BP, van der Linde A. Bayesian measures of model complexity and fit (with discussion). *J Royal Stat Soc B*; 2002; 64:583-639.
 60. Thompson SG, Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statistics in Medicine* 1999; 18: 2693-2708.
 61. Berlin JA, Santanna J, Schmid CH, Szczech LA, Feldman HI. Individual-patient versus group-level data meta-regression for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Statistics in Medicine* 2002; 21(3): 371-87.
 62. Kunzli N, Kaiser R, Medina S, et al. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356 (9232): 795-801.
 63. Medina S, Plasencia A, Ballester F, Mucke HG, Schwartz J; Apheis group. Apheis: public health impact of PM10 in 19 European cities. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 831-36.
 64. Martuzzi M, Galassi C, Forastiere F, Ostro B, Bertollini R, and the ITA-RIA Study Group. <http://www.euro.who.int/document/E75492.pdf>. *Health impact of outdoor particulate air pollution in Italian cities. Internal Report*. Rome, World Health Organisation, 2000. Accessed: April 30 2002.
 65. Ostro B. *Estimating the health effects of air pollutants*. Washington DC, World Bank, 1994.
 66. Filliger P, Puybonnieux-Textier V, Schneider J. PM10 population exposure technical report on air pollution. In: *Third WHO Ministerial Conference on Environment and Health, London*. Chagen, European Regional Office, WHO, 1999.
 67. Sommer H, Kuenzli N, Seethaler R et al. Health costs due to road traffic-related air pollution: an impact assessment project of Austria, France and Switzerland. In: OECD Report. *Ancillary benefits and costs of greenhouse gas mitigation: proceedings from an expert workshop*. New York, Organization for Economic Cooperation and Development, 2000, pp. 451-79.
 68. Breeze CH, Lock K. *Health Impact Assessment as part of strategic environmental assessment*. Copenhagen, WHO Regional Office for Europe, 2001; E74634.
 69. WHO. *Quantification of Health Effects of Exposure to Air Pollution*. WHO

- Regional Office for Europe, Copenhagen. 2001; EUR/01/5026342.
70. Kuenzli N, Medina S, Kaiser R, Quenel P, Horak F Jr, Studnicka M. Assessment of deaths attributable to air pollution: should we use risk estimates based on time series or on cohort studies? *Am J Epidemiol* 2001; 153(11): 1050-55.
71. Smith E. Uncertainty Analysis. In: *Encyclopedia of Environmetrics*. Wiley, 2002, vol. 4, pp. 2.283-97.
72. Dawoud EA, Purucker ST. *Quantitative Uncertainty Analysis of Superfund Residential Risk Pathway Models for Soil and Groundwater: White Paper*. US, National Technical Information Service, 1996.
73. US EPA. *Guiding Principles for Monte Carlo Analysis*. EPA/630/R-97/001. 1997.
74. US EPA. Risk Assessment Guidance for Superfund Volume 3 Part A: *Process for Conducting Probabilistic Risk Assessment* RAGS 3A. December 1999.
75. Unione Europea. *Direttiva 1996/62/CE del Consiglio del 27 settembre 1996 in materia di valutazione e di gestione della qualità dell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. L 296, 21 Novembre 1996, recepita nel D.Lgs. 351/99.
76. Unione Europea. *Direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo*. Gazzetta Ufficiale n. L 163/41, 29 giugno 1999, recepita DM 60/02.
77. Unione Europea. *Direttiva 2000/69/CE del Consiglio del 16 novembre 2000 concernente i valori limite per il benzene e il monossido di carbonio nell'aria ambiente*. GU n. L 313/12, 31 dicembre 2000, recepita DM 60/02.

5 Risultati Results

Vengono qui presentati e commentati i risultati della metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinante atmosferico per il periodo 1996-2002 (MISA-2). Diversamente dal precedente studio MISA relativo al periodo 1990-1999,¹⁻² vengono illustrati i risultati delle metanalisi secondo il solo modello bayesiano a effetti casuali, che è appropriato anche quando vi sia eterogeneità degli effetti tra le città.³⁻⁴ L'associazione dei dati giornalieri di mortalità e di ricoverabilità ospedaliera con la concentrazione atmosferica degli inquinanti è stata di regola misurata riferendosi alla concentrazione media dello stesso giorno e del giorno precedente (*lag*0-1) per i dati di mortalità, e con la media dello stesso giorno e i tre giorni precedenti (*lag*0-3) per i ricoveri ospedalieri. Queste scelte riflettono le conoscenze disponibili in letteratura⁵⁻⁹ e le analisi della distribuzione degli effetti ritardati, descritte più avanti.

I risultati sono espressi in termini di incremento percentuale nel numero giornaliero di decessi e di ricoveri associato a un incremento di 10 µg/m³ nella concentrazione di SO₂, NO₂, PM10 e O₃ e di 1 mg/m³ nella concentrazione di CO. Tale effetto rappresenta l'eccesso di rischio atteso per un sog-

getto estratto casualmente dalla popolazione residente nelle 15 città considerate. Le stime riportate sono la media della distribuzione a posteriori e sono affiancate dai centili della stessa distribuzione (intervallo di credibilità). La distribuzione a posteriori rappresenta la distribuzione di probabilità della variazione percentuale alla luce dei (condizionata ai) dati osservati nelle 15 città MISA. L'intervallo di credibilità ci informa sull'intervallo di valori su cui si concentra la probabilità, e ogni stima è corredata dal rispettivo intervallo di credibilità (ICr) al 95%.

1. Metanalisi Risultati complessivi

La **tabella 1** riporta le stime globali e gli intervalli di credibilità relativi all'effetto di ciascun inquinante sulla mortalità e sui ricoveri. Le variazioni percentuali per le quali si ha una alta probabilità per valori maggiori di zero sono riconoscibili dall'intervallo di credibilità al 95% con i due limiti che portano lo stesso segno (nei fatti, tutte depongono per un incremento dell'effetto). Ciò accade in tre istanze per l'NO₂ e per il CO (per i due inquinanti, con la mortalità per tutte le cause e i ricoveri per malattie respiratorie e malattie cardiache), in due

Cause di morte												
	Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari			
	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr
SO ₂	0.60	-0.39, 1.59	0.32	0.001, 2.40	1.55	-2.22, 5.38	5.80	0.001, 51.8	1.11	-0.64, 3.12	2.70	0.001, 16.5
NO ₂	0.59	0.26, 0.94	0.13	0.001, 0.65	0.38	-0.63, 1.74	0.67	0.001, 4.01	0.40	-0.46, 1.05	0.64	0.001, 3.52
CO	1.19	0.61, 1.72	0.14	0.001, 0.89	0.66	-1.46, 2.88	3.44	0.001, 22.5	0.93	-0.10, 1.77	0.54	0.001, 3.38
PM10	0.31	-0.19, 0.74	0.32	0.011, 1.16	0.54	-0.91, 1.74	1.95	0.001, 11.7	0.54	0.02, 1.02	0.26	0.001, 1.49
O ₃ *	0.27	-0.26, 0.70	0.34	0.002, 1.40	0.01	-1.67, 1.30	1.72	0.001, 11.6	0.22	-0.33, 0.70	0.16	0.001, 0.98
Ricoveri per cause												
	Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari			
	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr	vp	95% ICr	<i>t</i>	95% ICr
SO ₂	-0.25	-1.73, 1.56	1.31	0.001, 10.7	-0.64	-3.18, 1.77	10.63	0.035, 37.5	2.54	-1.49, 6.85	14.15	0.002, 82.7
NO ₂	0.77	0.08, 1.50	0.84	0.094, 2.80	0.57	0.25, 0.91	0.07	0.001, 0.45	0.77	-0.18, 2.10	1.19	0.001, 7.01
CO	1.25	0.19, 2.25	1.03	0.002, 5.41	1.44	0.75, 2.14	0.34	0.001, 2.62	0.93	-2.00, 4.45	16.99	0.020, 55.5
PM10	0.60	0.22, 1.05	0.13	0.001, 0.65	0.29	-0.04, 0.59	0.07	0.001, 0.41	-0.57	-1.24, 0.12	0.16	0.001, 1.22
O ₃ *	0.61	-0.39, 1.58	2.03	0.140, 6.48	-0.41	-0.73, -0.03	0.07	0.001, 0.43	0.20	-0.64, 1.08	0.41	0.001, 2.67

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

Tabella 1. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (*lag* 01: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) e sui ricoveri (*lag* 03: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità (*t*, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 1. MISA, 1996-2002. Overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (*lag* 01: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) and hospital admissions (*lag* 03: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 mg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates (*t*, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Figura 1.
MISA, 1996-2002.
Mortalità per tutte
le cause naturali

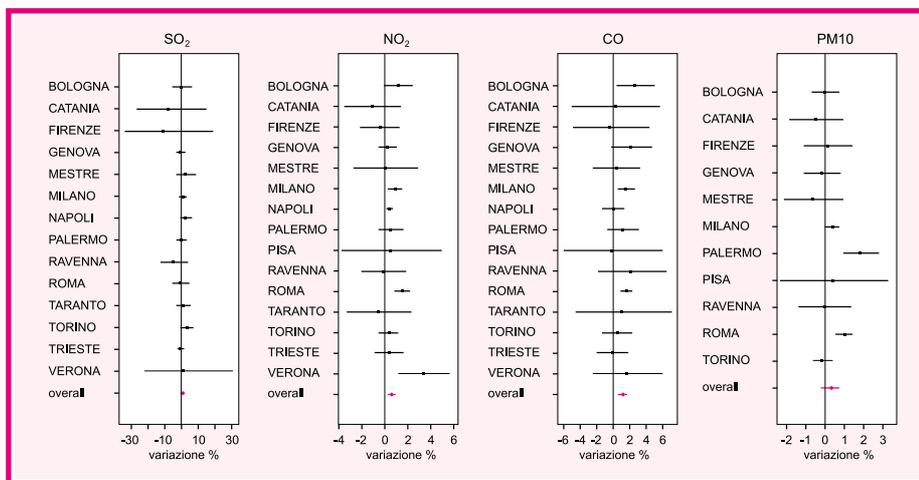


Figura 2.
MISA, 1996-2002.
Mortalità per malattie
respiratorie

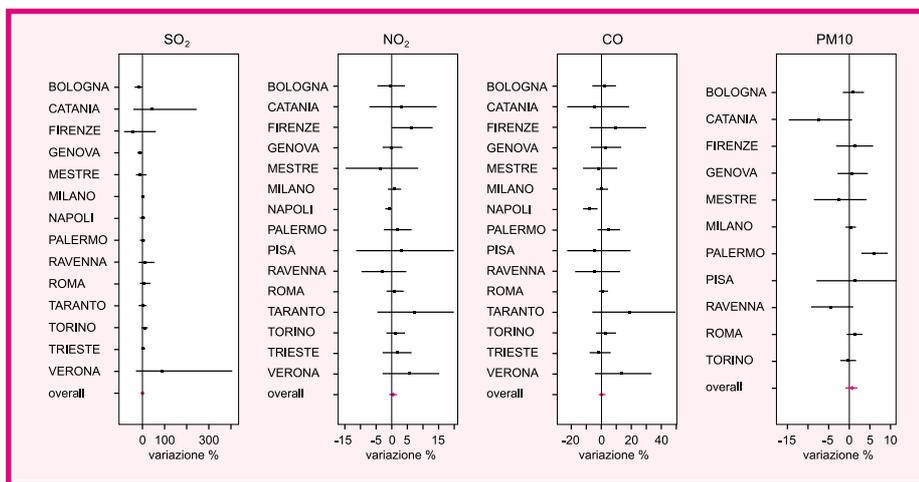


Figura 3.
MISA, 1996-2002.
Mortalità per malattie
cardiovascolari

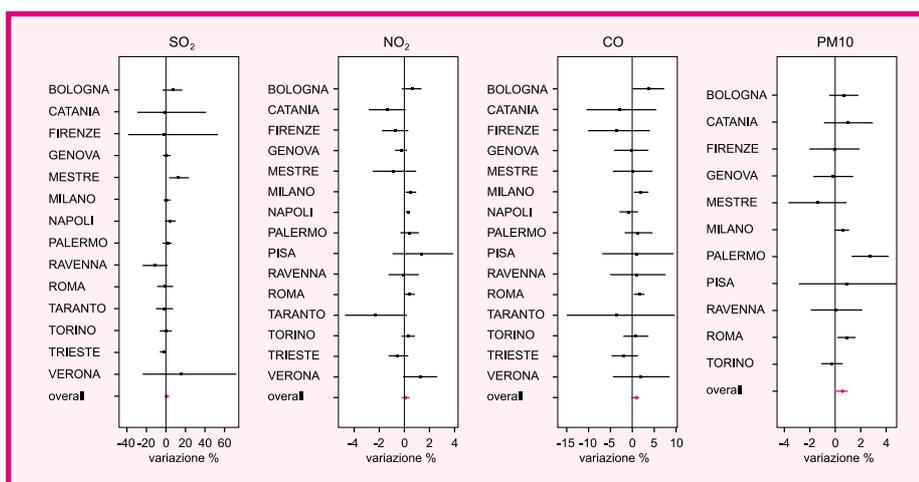


Figure 1-3. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante (lag 0-1) sulla mortalità. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO).

Figure 1-3. MISA, 1996-2002. City-specific and Overall effect estimates by bayesian random effects models (as credibility intervals) of each pollutant (lag 0-1) on mortality. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration.

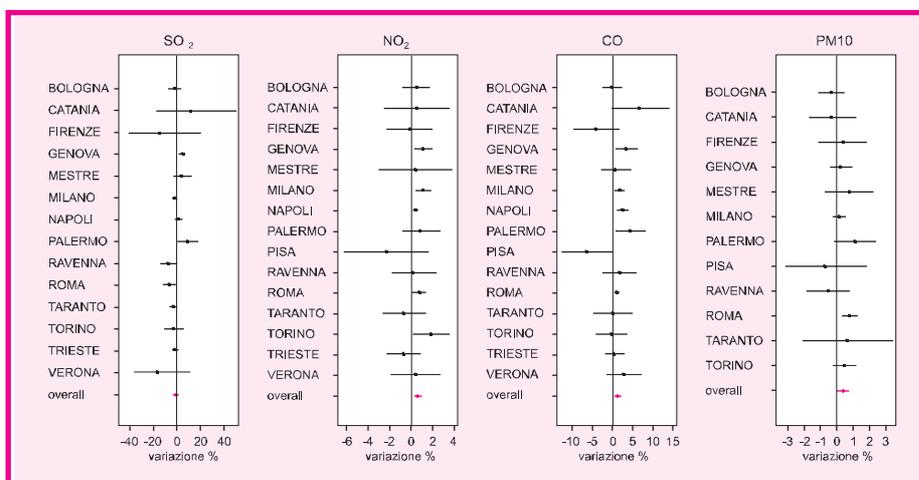


Figura 4.
MISA, 1996-2002.
Ricoveri ospedalieri
per cause cardiache

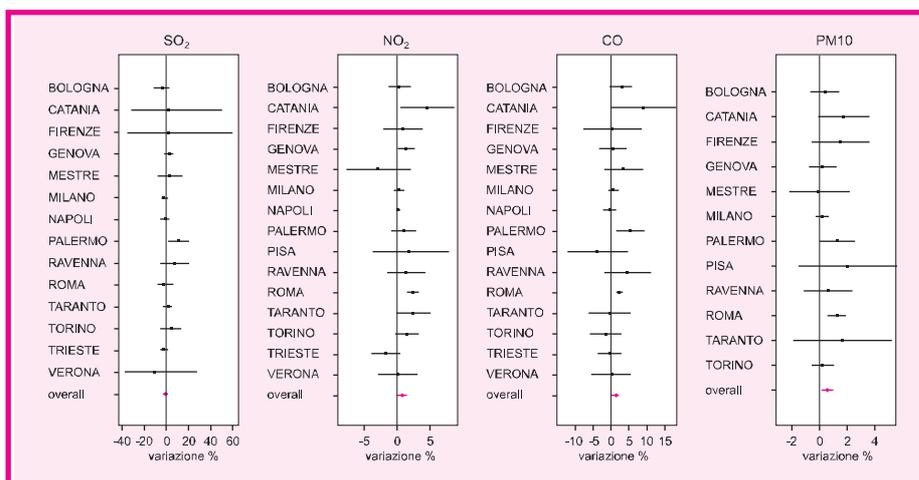


Figura 5.
MISA, 1996-2002.
Ricoveri ospedalieri
per malattie respiratorie

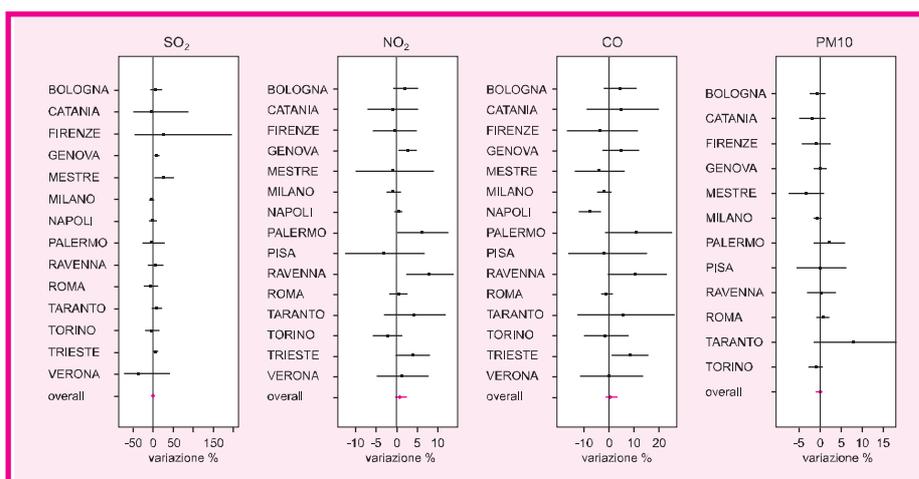


Figura 6.
MISA, 1996-2002.
Ricoveri ospedalieri
per malattie cerebrovascolari

Figure 4-6. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante (lag 0-3) sui ricoveri ospedalieri. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg per il CO).

Figure 4-6. MISA, 1996-2002. City-specific and Overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of each pollutant (lag 0-3) on hospital admissions. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration.

per il PM10 (con la mortalità per malattie cardiovascolari e con i ricoveri per malattie respiratorie) e in nessuna per SO₂ e ozono. Nessuna delle associazioni con i ricoveri per malattie cerebrovascolari ha consistenti probabilità di essere superiore (o inferiore) al valore nullo. La stima dell'eterogeneità degli effetti tra città è indicata con $\hat{\tau}$: quanto più esso è contenuto, tanto più omogenei sono i dati retrostanti. Tra le associazioni con maggiore probabilità superiori al valore nullo, quelle tra NO₂ e mortalità per tutte le cause, tra NO₂ e ricoveri per malattie cardiache e quella tra PM10 e ricoveri per malattie respiratorie mostrano una minore eterogeneità tra città. Per incrementi di 10 µg/m³ di NO₂ e di PM10 si hanno variazioni percentuali della mortalità per tutte le cause naturali rispettivamente dell'ordine dello 0.59% (ICr 95%

0.26,0.94) e dello 0.31% (ICr 95% -0.19,0.74). Per il CO le variazioni percentuali sono dell'1.19% (ICr 95% 0.61,1.72) per un incremento di 1mg/m³. Per la mortalità cardiorespiratoria si stimano valori dello stesso ordine di grandezza, leggermente maggiori per il PM10 (m. respiratoria: 0.54% ICr 95% -0.91,1.74; m. cardiovascolare 0.54% ICr 95% 0.02,1.02). Per i ricoveri ospedalieri le stime relative al lag 0-3 giorni sono leggermente più grandi (cause respiratorie: 0.77% ICr 95% 0.08,1.50 per NO₂ e 0.60% ICr 95% 0.22,1.05 per il PM10; cause cardiache: 0.57% ICr 95% 0.25,0.91 per NO₂ e 0.29% ICr 95% -0.04,0.59 per il PM10). Analogamente per il CO (1.25% ICr 95% 0.19,2.25 e 1.44% ICr 95% 0.75,2.14 rispettivamente).

Le figure 1-6 illustrano le stime delle variazioni percentuali

Figura 7a. MISA, 1996-2002. Effetto dell'ozono sulla mortalità per tutte le cause naturali, cardiovascolari e respiratorie (lag 0-1).

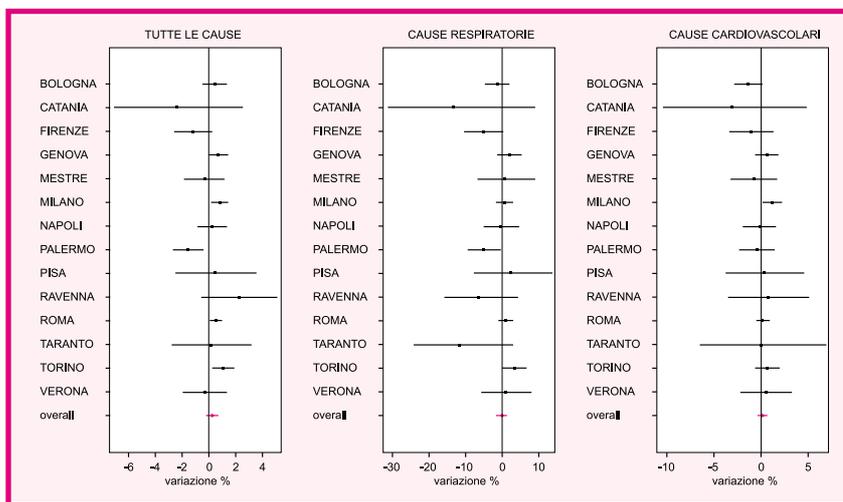


Figura 7b. MISA, 1996-2002. Effetto dell'ozono sui ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie, cardiache e cerebrovascolari (lag 0-3).

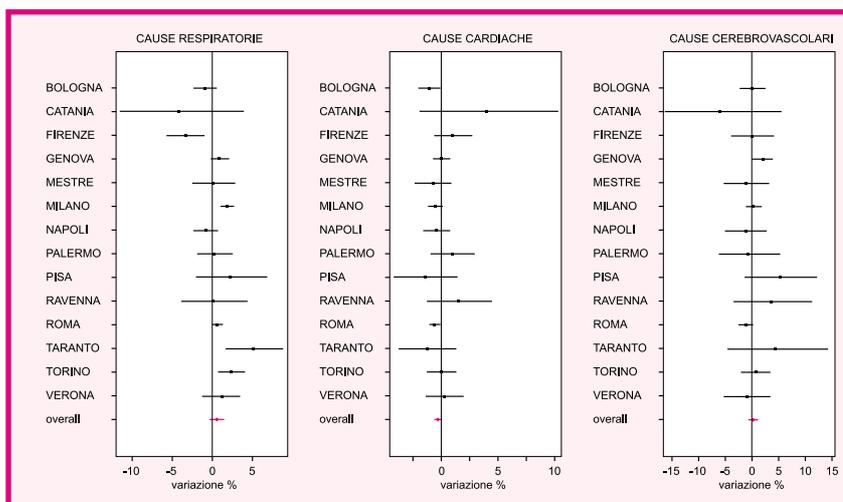


Figure 7a e 7b. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'ozono durante la stagione calda (1 maggio-30 settembre). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Figure 7a e 7b. MISA, 1996-2002. City-specific and Overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of ozone during the warm season (may 1st-september 30th). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

Cause di morte													
		Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari			
		vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
SO ₂	F	1.05	-0.71,2.73	2.66	0.010,14.7	1.43	-3.78,6.91	8.43	0.010,61.8	1.64	-1.19,4.59	8.78	0.030,40.4
	M	0.44	-1.03,1.89	0.97	0.007,5.63	1.33	-4.22,6.43	15.39	0.010,110	0.94	-1.81,3.83	6.96	0.018,32.3
NO ₂	F	0.52	-0.04,0.99	0.30	0.007,1.37	0.32	-1.09,2.12	1.74	0.008,9.96	0.65	-0.13,1.27	0.50	0.005,2.70
	M	0.67	0.24,1.14	0.20	0.007,0.87	0.68	-0.56,2.30	1.21	0.009, 6.4	0.42	-0.36,1.02	0.42	0.005,2.40
CO	F	0.84	-0.07,1.66	0.63	0.010,2.74	-0.45	-4.01,3.52	18.23	0.029,89.3	1.00	-0.40,2.20	1.34	0.008,6.91
	M	1.26	0.46,2.12	0.55	0.008,2.71	1.98	-0.64,5.03	5.49	0.012,30.1	0.49	-0.89,1.94	1.81	0.015,8.69
PM10	F	0.43	-0.18,1.01	0.56	0.064,1.80	1.21	-1.28,3.63	9.16	0.240,32.0	0.92	0.15,1.76	0.85	0.017,3.38
	M	0.23	-0.31,0.71	0.32	0.006,1.36	-0.01	-1.60,1.30	1.60	0.007,10.7	0.13	-0.73,0.84	0.62	0.006,3.31
O ₃ *	F	0.41	-0.19,0.92	0.36	0.007,1.50	0.87	-1.86,3.27	8.84	0.024,38.8	0.09	-0.61,0.73	0.25	0.005,1.27
	M	0.14	-0.48,0.67	0.41	0.011,1.60	-0.61	-2.64,1.06	2.45	0.009,13.9	0.32	-0.43,1.02	0.30	0.005,1.44
Ricoveri per cause													
		Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari			
		vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
SO ₂	F	-1.41	-3.83,1.25	4.73	0.009,32.6	-1.58	-4.60,1.29	14.65	0.737,50	2.81	-2.97,8.56	30.53	0.024,154
	M	0.78	-1.30,3.01	1.97	0.007,12.7	-0.21	-3.00,2.42	12.20	0.179,44	1.13	-4.54,7.12	25.37	0.026,129
NO ₂	F	0.59	-0.26,1.48	1.17	0.178,3.62	0.54	0.03,1.01	0.17	0.005,0.9	0.20	-1.36,2.02	3.80	0.020,15.1
	M	1.03	0.24,1.84	1.05	0.124,3.41	0.52	0.08,0.94	0.11	0.004,0.5	1.53	-0.21,3.67	5.38	0.066,18.8
CO	F	0.69	-0.83,2.17	2.34	0.032,10.3	1.21	0.06,2.29	1.21	0.007,6.9	0.00	-3.00,3.80	14.47	0.031,55.2
	M	1.83	0.57,3.04	1.32	0.009,6.75	1.55	0.23,2.58	1.52	0.008,7.5	1.62	-1.96,6.09	22.55	0.302,73.6
PM10	F	0.69	0.18,1.23	0.20	0.005,0.92	0.22	-0.22,0.65	0.16	0.006,0.6	-0.49	-1.42,0.47	0.57	0.005, 3.6
	M	0.71	0.16,1.31	0.33	0.009,1.49	0.37	-0.10,0.83	0.23	0.010,0.9	-0.75	-1.80,0.39	1.06	0.006, 6.5
O ₃ *	F	0.97	-0.23,2.13	2.67	0.442,7.79	-0.31	-0.82,0.21	0.20	0.004,1.0	0.25	-0.92,1.40	0.59	0.006, 3.5
	M	0.40	-0.71,1.49	2.55	0.283,7.72	-0.33	-0.83,0.24	0.25	0.005,1.3	0.36	-0.99,1.90	1.77	0.009, 9.4

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

Tabella 2. MISA, 1996-2002. Stime globali (intervalli di credibilità) specifiche per sesso, relative all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 01: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) e sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 2. MISA, 1996-2002. Sex-specific overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (lag 01: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) and hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg per il CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

di mortalità e dei ricoveri ospedalieri associate a un incremento di 10 µg/m³ (1 mg/m³ per il CO) della concentrazione dell'inquinante calcolate secondo il modello città-specifico di prima fase, e la stima bayesiana metanalitica, in colore. Per quanto riguarda la mortalità per tutte le cause, si discostano dal valore nullo Milano, Roma e Verona per NO₂ e Bologna, Milano e Roma per il CO. Per il PM10, sia per la mortalità totale, sia per quella per malattie cardiovascolari, sono Milano, Palermo e Roma ad avere stime statisticamente significative. Palermo emerge anche per l'associazione con la mortalità per malattie respiratorie. Per i ricoveri cardiaci Genova, Milano, Napoli, Palermo, Roma, Torino hanno valori significativamente in eccesso per NO₂ o CO. Più imprecise le stime per il PM10 (solo Roma risulta significativamente in eccesso). Per i ricoveri per cause respiratorie Catania, Genova, Palermo e Roma mostrano valori in eccesso per almeno uno dei tre inquinanti. In considerazione delle caratteristiche dell'esposizione a ozo-

no, con marcati eccessi estivi, sono state riportate le stime della variazione percentuale relativamente alla stagione calda (1 maggio-30 settembre). La metanalisi mostra un'associazione positiva tra il numero totale di decessi, i decessi per cause cardiovascolari e i livelli giornalieri di ozono (lag 0-1) (tabella 1 e figura 7a). Nell'analisi dei ricoveri, si è tenuto conto della possibile riduzione di offerta di posti letto mediante una variabile indicatrice (0/1) del periodo di spopolamento delle città (15 luglio-15 agosto; eccetto Torino, per la quale si è scelto il periodo di chiusura delle grandi fabbriche, 31 luglio-1 settembre). Si trova un effetto dell'ozono per i ricoveri per patologie respiratorie a lag 0-3 (tabella 1 e figura 7b). Alcune stime globali sono di segno negativo e potrebbero essere distorte dalla riduzione estiva della disponibilità di posti letto ospedalieri e dall'effetto di altri fattori di confondimento non adeguatamente controllati. Tutte le stime presentano una forte imprecisione e tutti gli intervalli di credibilità al 95% includono il valore nullo.

Cause di morte													
ETÀ	Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari				
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	
SO ₂	≤ 64	0.75	-1.17,2.69	<i>0.34</i>	<i>0.001,2.56</i>	4.62	-5.44,15.42	<i>10.60</i>	<i>0.001,90.60</i>	-0.11	-4.12,4.14	<i>3.63</i>	<i>0.001,24.20</i>
	65-74	1.13	-0.58,2.85			2.79	-4.33,10.29			3.66	0.42,7.07		
	≥ 75	0.17	-1.13,1.46			1.56	-2.99, 6.17			0.21	-1.91,2.63		
	≥ 85	-0.15	-1.91,1.78			0.85	0.001,6.97			-0.22	-6.09,5.71		
NO ₂	≤ 64	0.69	0.17,1.21	<i>0.15</i>	<i>0.001,0.72</i>	0.22	-2.37,2.97	<i>0.73</i>	<i>0.001, 4.39</i>	-0.01	-0.95,0.81	<i>0.33</i>	<i>0.001, 2.13</i>
	65-74	0.58	0.09,1.07			0.24	-1.60,2.28			0.49	-0.32,1.13		
	≥ 75	0.59	0.19,0.98			0.56	-0.60,1.96			0.68	-0.02,1.16		
	≥ 85	0.41	-0.14,1.03			0.31	0.001,2.08			0.20	-1.30,1.86		
CO	≤ 64	1.41	0.37,2.45	<i>0.15</i>	<i>0.001,0.99</i>	2.23	-3.18, 7.95	<i>4.36</i>	<i>0.001,27.01</i>	-0.32	-2.28,1.64	<i>0.89</i>	<i>0.002, 4.24</i>
	65-74	1.17	0.22,2.09			3.39	-0.58,7.58			0.99	-0.60,2.55		
	≥ 75	1.16	0.46,1.81			0.11	-2.27,2.70			0.92	-0.22,1.94		
	≥ 85	1.09	0.13,2.07			0.33	0.001,2.54			-0.72	-3.63,2.38		
PM10	≤ 64	0.28	-0.36,0.90	<i>0.33</i>	<i>0.013,1.12</i>	3.06	0.16,5.98	<i>2.42</i>	<i>0.001,13.88</i>	0.01	-1.09,1.08	<i>0.29</i>	<i>0.001,1.52</i>
	65-74	0.26	-0.33,0.85			1.08	-1.14,3.20			0.62	-0.25,1.48		
	≥ 75	0.34	-0.15,0.80			0.23	-1.32,1.59			0.59	0.04,1.13		
	≥ 85	0.39	-0.04,0.82			0.09	0.001,0.58			0.62	-0.60,1.85		
O ₃ *	≤ 64	0.05	-0.62,0.70	<i>0.52</i>	<i>0.017,1.69</i>	-1.39	-4.66,1.71	<i>4.24</i>	<i>0.002,18.67</i>	-0.52	-1.53,0.46	<i>0.22</i>	<i>0.001,1.17</i>
	65-74	0.32	-0.33,0.94			-0.89	-3.58,1.54			0.24	-0.60,1.06		
	≥ 75	0.26	-0.33,0.79			0.08	-2.19,1.79			0.32	-0.29,0.86		
	≥ 85	0.35	-0.27,0.91			0.28	0.001,1.99			0.40	-1.93,2.44		

(*) nella stagione calda (1 maggio- 30 settembre).

Tabella 3a. MISA. 1996-2002. Stime globali (intervalli di credibilità) specifiche per età, relative all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 3a. MISA. 1996-2002. Age-specific overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Risultati specifici per genere, età e stagione

Passiamo ora a presentare le analisi disaggregate (per sesso, età, stagione), i risultati dei modelli *bi-pollutant* e dei modelli a effetti ritardati, e delle analisi di sensibilità.

Per quanto concerne il *genere* (tabella 2) sono stati confrontati tre modelli metanalitici: con coefficiente unico per i due sessi; con coefficiente diverso ma stessa eterogeneità tra città; con coefficiente diverso e differente eterogeneità. Sostanzialmente non vi è evidenza a favore di modelli a coefficienti specifici per sesso, e, per quanto riguarda l'eterogeneità mostrano una *performance* lievemente migliore i modelli con eterogeneità specifica per sesso (per esempio per il PM10, mortalità per tutte le cause naturali, i valori di DIC sono: 63.92; 65.19; 62.60; rispettivamente). Sono riportati pertanto in tabella 2 i risultati secondo quest'ultimo modello. Vi è una leggera tendenza a stime di variazione percentuale maggiori nelle donne rispetto agli uomini, con eterogeneità tra città leggermente maggiore. Questo risultato può in parte essere spurio, legato a un confondimento residuo per età (le classi di età considerate sono molto ampie, 0-64; 65-74; 75+).

La tabella 3 confronta gli indicatori di associazione per fasce di età, nell'ipotesi che le associazioni siano più forti man mano che si passa dai soggetti più giovani a quelli più anziani. In realtà, questo assunto non sembra verificarsi (valori DIC per i modelli relativi all'effetto del PM10 sulla mortalità per tutte le cause naturali: 97.84; 101.54; 104.02; rispettivamente per il modello a coefficiente unico, specifico per età con eterogeneità unica e infine con coefficiente e con eterogeneità

specifici per età; si ricordi che minore è il valore di DIC migliore è l'adattamento del modello ai dati). Riportando a titolo esemplificativo i risultati del modello con coefficienti specifici ed eterogeneità comune (tabella 3), si osserva un effetto degli inquinanti generalmente maggiore per età dai 65 anni in avanti. Per il PM10, l'analisi ristretta al sottogruppo 85 e più anni mostra una variazione percentuale maggiore su tutti gli indicatori di mortalità e ricovero ospedaliero, anche se gli intervalli di credibilità sono molto ampi.

Il confronto tra *stagioni* è presentato in tabella 4 e nelle figure 8a, 8b e 9a, 9b. In questo caso vi è una forte indicazione a favore del modello con coefficienti ed eterogeneità specifici per stagione (per esempio il DIC per i modelli relativi all'effetto del PM10 sulla mortalità per tutte le cause naturali è: 125.83 per il modello a coefficiente unico; 84.14 per il modello con coefficiente specifico per stagione; 75.68 per il modello con coefficiente ed eterogeneità specifici per stagione). Tutti gli effetti sono più evidenti nel periodo estivo. I valori dell'incremento percentuale di mortalità totale per incremento di 10 µg/m³ di concentrazione di PM10 e di NO₂ d'estate sono rispettivamente 1.95% (ICr 95% 0.65,3.30) e 1.66% (ICr 95% 0.91,2.38), contro valori medi durante tutto l'anno per il PM10 di 0.31% (ICr 95% -0.19,0.74) e 0.59% (ICr 95% 0.26,0.94) per l'NO₂.

Le stime relative alla mortalità cardiovascolare e respiratoria vanno nella stessa direzione e sono di grandezza maggiore, rispettivamente 2.35% (ICr 95% 0.29,4.65) e 1.88% (ICr 95% 0.45,3.18) per l'NO₂; 2.79% (ICr 95% 1.07,4.30) e 3.61% (ICr 95% 0.90,6.13) per il PM10.

Ricoveri per cause													
ETÀ	Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari				
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	
SO ₂	≤64	0.10	-2.03,2.38			-0.43	-3.71,2.87			-2.24	-9.17,5.13		
	65-74	0.65	-2.24,3.71	1.68	0.001,12.5	-2.02	-5.19,1.17	19.03	3.2,60.21	-0.19	-6.07,6.04	17.52	0.002,94.8
	≥75	-0.81	-3.17,1.75			-0.40	-3.50,2.77			5.03	-0.11,10.3		
	≥85	-1.96	-6.16,2.76	8.10	0.001,67.9	-0.03	-3.26,3.53	3.23	0.001,27.0	7.17	-0.54,16.2	14.35	0.001,131
NO ₂	≤64	0.69	-0.06,1.48			0.59	0.15,1.05			0.61	-1.20,2.46		
	65-74	1.03	0.12,1.95	0.88	0.102,2.93	0.62	0.16,1.09	0.08	0.001,0.48	1.08	-0.32,2.73	1.37	0.001,8.13
	≥75	0.75	-0.09,1.62			0.53	0.09,0.97			0.75	-0.44,2.20		
	≥85	0.43	-0.94,1.80	1.15	0.001,8.06	0.49	-0.33,1.28	0.17	0.001,1.28	0.71	-1.43,2.79	3.22	0.001,27.7
CO	≤64	0.32	-0.88,1.49			1.69	0.62,2.74			0.90	-3.44,5.70		
	65-74	2.71	1.05,4.32	0.98	0.001,5.21	1.45	0.39,2.50	0.37	0.001,2.77	-0.06	-3.79,4.17	17.66	0.027,57.9
	≥75	1.80	0.43,3.14			1.30	0.38,2.22			1.74	-1.42,5.48		
	≥85	0.76	-2.62,3.14	6.07	0.001,53.7	1.09	-0.57,2.62	0.70	0.001,5.69	2.87	-0.78,6.72	4.72	0.001,40.7
PM10	≤64	0.31	-0.19,0.85			0.23	-0.26,0.71			-0.71	-2.24,0.81		
	65-74	1.13	0.46,1.82	0.14	0.001,0.69	0.49	0.03,0.96	0.07	0.001,0.37	-0.05	-1.19,1.14	0.17	0.001,1.20
	≥75	0.70	0.17,1.28			0.20	-0.19,0.58			-0.67	-1.50,0.17		
	≥85	1.13	0.19,2.19	0.44	0.001,3.41	0.34	-0.41,1.04	0.21	0.001,1.46	-0.25	-2.00,1.45	1.78	0.001,13.8
O ₃ *	≤64	0.59	-0.60,1.76			-0.19	-0.67,0.38			-0.63	-2.00,0.79		
	65-74	1.10	-0.14,2.33	3.39	0.89,9.16	-0.31	-0.79,0.24	0.21	0.001,1.02	0.18	-0.99,1.39	0.74	0.002,3.40
	≥75	0.32	-0.90,1.52			-0.39	-0.84,0.14			0.55	-0.49,1.63		
	≥85	1.20	-1.04,3.13	4.43	0.002,21.5	0.38	-0.50,1.34	0.30	0.001,2.34	1.14	-0.96,3.66	3.19	0.001,27.0

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

Tabella 3b. MISA, 1996-2002. Stime globali (intervalli di credibilità) specifiche per età, relative all'effetto dell'inquinante sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 3b. MISA, 1996-2002. Age-specific overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Cause di morte													
	Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari				
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	
SO ₂	INVERNO	0.55	-0.59,1.72	0.83	0.006,4.82	1.56	-3.10,5.95	15.99	0.012,106	0.59	-1.66,3.07	6.36	0.016,32.9
	ESTATE	1.21	-0.87,3.29	1.35	0.007,8.84	4.42	-3.93,13.29	18.71	0.012,128	3.50	-0.40,7.86	13.49	0.023,79.2
NO ₂	INVERNO	0.23	-0.18,0.61	0.18	0.005,0.94	-0.01	-1.18,1.45	1.04	0.008,5.89	-0.05	-0.96,0.62	0.84	0.011,3.87
	ESTATE	1.66	0.91,2.38	0.78	0.045,2.84	2.35	0.29,4.65	2.26	0.010,12.8	1.88	0.45,3.18	3.10	0.144,11.0
CO	INVERNO	0.84	0.23,1.43	0.26	0.005,1.33	0.58	-1.85,3.27	6.64	0.016,33.0	0.52	-0.63,1.51	1.09	0.009,5.39
	ESTATE	4.45	2.05,7.07	9.93	0.581,36.2	3.47	-2.60,9.74	22.21	0.019,135	4.48	1.33,7.79	11.78	0.061,55.4
PM10	INVERNO	0.08	-0.32,0.45	0.17	0.006,0.75	0.27	-1.17,1.60	2.25	0.010,12.5	0.20	-0.35,0.76	0.33	0.006,1.61
	ESTATE	1.95	0.65,3.30	2.91	0.172,9.85	3.61	0.90,6.13	3.37	0.010,20.3	2.79	1.07,4.30	3.17	0.018,14.4
Ricoveri per cause													
	Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari				
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	
SO ₂	INVERNO	-0.62	-2.36,1.24	2.12	0.007,13.4	-0.94	-3.90,1.92	18.13	1.906,58.4	2.94	-2.02,8.34	29.64	0.047,131
	ESTATE	2.32	-1.17,5.97	7.42	0.008,61.5	0.01	-3.77,4.10	26.32	3.190,93.1	2.06	-4.73,9.13	16.18	0.014,101
NO ₂	INVERNO	0.65	-0.05,1.46	0.82	0.029,3.17	0.45	0.07,0.85	0.11	0.004,0.59	1.14	-0.39,3.09	4.67	0.030,18.5
	ESTATE	0.98	-0.57,2.54	4.68	0.949,13.4	0.89	-0.50,2.17	3.92	0.764,11.1	0.92	-0.67,2.64	1.64	0.008,9.60
CO	INVERNO	1.00	-0.24,2.26	1.98	0.039,8.21	1.01	0.13,1.97	1.00	0.007,5.92	1.07	-2.22,4.78	22.4	2.016,66.5
	ESTATE	2.22	-2.01,6.14	24.50	3.26,75.04	4.55	0.87,7.72	18.55	1.748,63.4	2.55	-2.46,7.92	23.85	0.276,82.0
PM10	INVERNO	0.49	-0.02,1.05	0.39	0.021,1.49	0.29	-0.07,0.65	0.14	0.005,0.62	-0.84	-1.58,-0.08	0.31	0.005,1.86
	ESTATE	2.19	-0.05,4.61	9.31	1.025,29.2	0.32	-0.37,0.99	0.19	0.004,1.05	1.41	-0.23,3.16	0.90	0.005,6.50

Tabella 4. MISA, 1996-2002. Stime globali (intervalli di credibilità) specifiche per stagione, relative all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) e sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 4. MISA, 1996-2002. Season-specific overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) and hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Figura 8a. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto del PM10 (lag 0-1) durante la stagione calda (1 maggio-30 settembre) sulla mortalità per tutte le cause naturali, cardiovascolari e respiratorie. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Figure 8a. MISA, 1996-2002. City-specific and Overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of PM10 (lag 0-1) during the warm season (may 1st-september 30th) on mortality for all causes, cardiovascular and respiratory diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

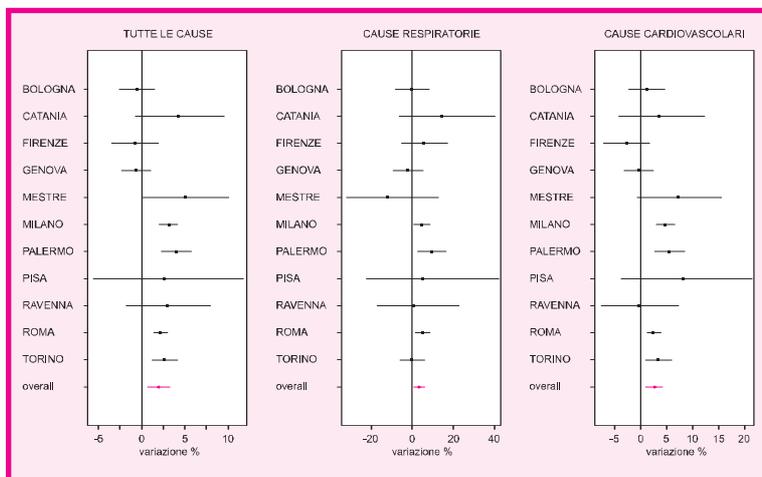
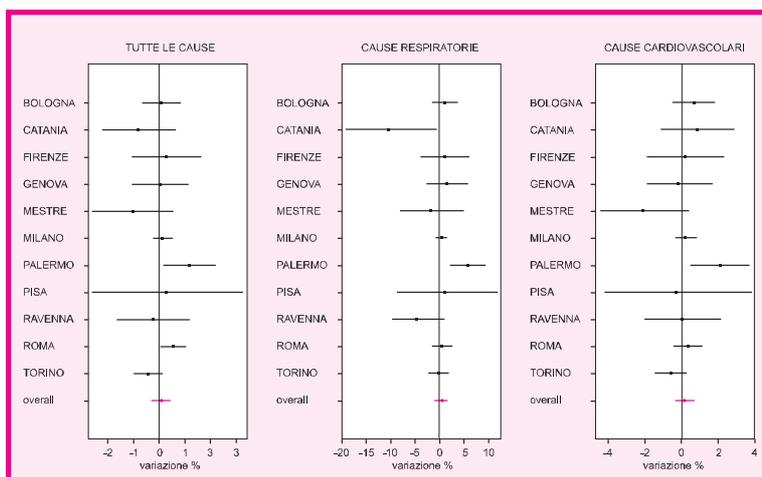


Figura 8b. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto del PM10 (lag 0-1) durante la stagione fredda (1 ottobre-30 aprile) sulla mortalità per tutte le cause naturali, cardiovascolari e respiratorie. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Figure 8b. MISA, 1996-2002. City-specific and Overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of PM10 (lag 0-1) during the cold season (october 1st - april 30th) on mortality for all causes, cardiovascular and respiratory diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.



Città	Numero di decessi 0-24 mesi (di cui in estate)			
	1	2	3	Totale
Bologna	42 (14)	1		44 (14)
Catania	56 (25)	3 (2)		62 (29)
Firenze	30 (11)	1	1	35 (11)
Genova	30 (14)			30 (14)
Mestre	16 (8)	1		18 (8)
Milano	140 (53)	6 (2)	1 (1)	155 (60)
Napoli	240 (98)	26 (6)	6 (3)	310 (119)
Palermo	148 (66)	16 (7)		180 (80)
Pisa	15 (5)			15 (5)
Ravenna	16 (6)			16 (6)
Roma	305 (137)	61 (25)	9 (5)	454 (202)
Taranto	25 (12)	1		27 (12)
Torino	102 (34)	5 (1)		112 (36)
Trieste	5 (2)			5 (2)
Verona	23 (12)			23 (12)
Totale	1193 (497)	242 (86)	51 (18)	1486 (723)

Tabella 5a. MISA, 1996-2002. Distribuzione dei giorni a seconda del numero di decessi per tutte le cause naturali nella classe di età 0-24 mesi (tra parentesi i valori riferiti ai mesi estivi).

Table 5a. MISA, 1996-2002. Frequency table of days by number of deaths for all causes between 0-24 months of age (in brackets entries for summer months).

Analogamente, ma meno pronunciate, sono le variazioni percentuali stimate per i ricoveri cardiaci e respiratori, rispettivamente 0.89% (ICr 95% -0.50,2.17) e 0.98% (ICr 95% -0.57,2.54) per l'NO₂; 0.32% (ICr 95% -0.37,0.99) e 2.19% (ICr 95% -0.05,4.61) per il PM10. Molto pronunciati i gradienti per CO sia sulla mortalità per tutte le cause (vp 4.45% ICr 95% 2.05,7.07) e per cause cardiovascolari (vp 4.48% ICr 95% 1.33,7.79), che sui ricoveri

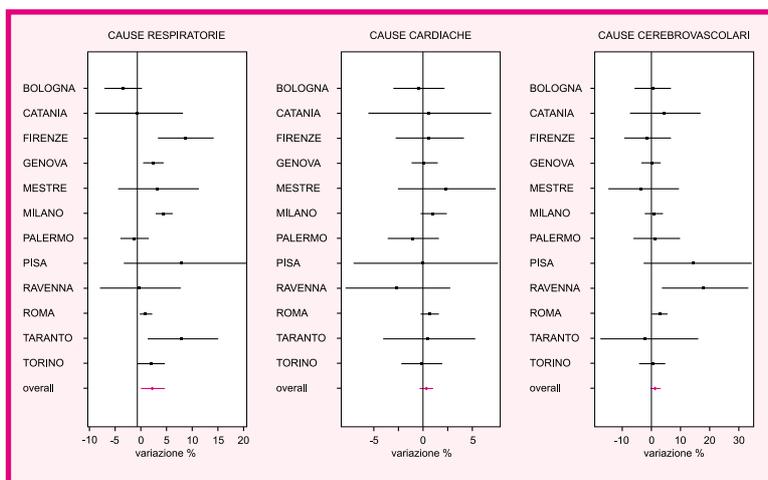


Figura 9a. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto del PM10 (lag 0-3) durante la stagione calda (1 maggio-30 settembre) sui ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie, cardiache e cerebrovascolari. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Figure 9a. MISA, 1996-2002. City-specific and overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of PM10 (lag 0-3) during the warm season (may 1st-september 30th) on hospital admissions for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

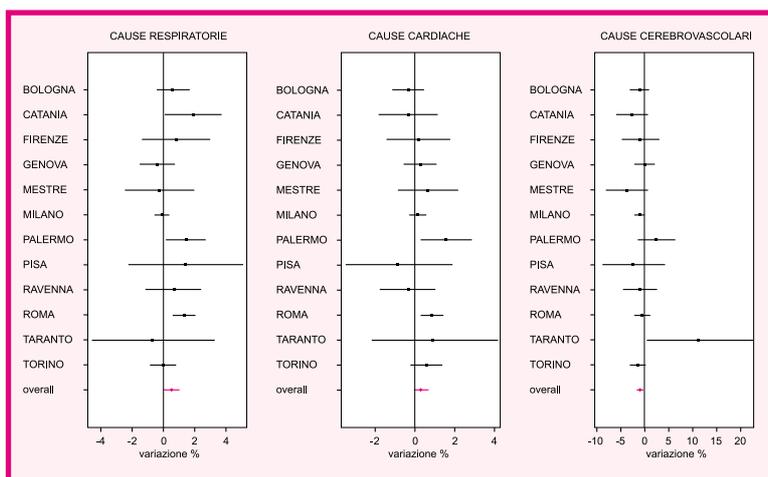


Figura 9b. MISA, 1996-2002. Stime città-specifiche, stime globali bayesiane e intervalli di credibilità relativi all'effetto del PM10 (lag 0-3) durante la stagione fredda (1 ottobre-30 aprile) sui ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie, cardiache e cerebrovascolari. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Figure 9b. MISA, 1996-2002. City-specific and overall effect estimates by bayesian random effects models (and credibility intervals) of PM10 (lag 0-3) during the cold season (october 1st-april 30th) on hospital admissions for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

	Tutte le cause di morte naturali		
	vp	90% IC	Valore p
SO ₂	-1.33	-15.9,15.8	0.89
NO ₂	1.79	-0.55,4.18	0.21
CO	5.88	-0.51,12.7	0.13
PM10	-1.11	-4.01,1.89	0.54
O ₃ *	1.14	-2.91,5.37	0.65

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

Tabella 5b. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di confidenza relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 0-1) per tutte le cause naturali nella classe di età 0-24 mesi, ottenuti con il disegno case-crossover. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO).

Table 5b. MISA, 1996-2002. Overall effect estimates (and confidence intervals) of each pollutant on mortality (lag 0-1) for all causes between 0-24 months of age, by case-crossover design. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration.

ospedalieri per cause cardiache (vp 4.55% ICr 95% 0.87,7.72). La tabella 5a riporta il numero di giorni in cui si sono verificati decessi di bambini di età inferiore a 24 mesi e la distribuzione di tali giorni per numero di bambini deceduti nello stesso giorno. Saltano all'occhio alcune differenze tra città che hanno circa la stessa popolazione (per esempio, Torino e Palermo, Milano e Napoli), la cui entità dipende anche dalla proporzione di bambini nella popola-

zione. L'associazione, stimata nella metanalisi, tra mortalità nei primi due anni di vita e concentrazioni di inquinanti è presentata nella tabella 5b. L'analisi è stata condotta adottando un disegno case-crossover, data la esigua numerosità di eventi giornalieri. Va segnalato comunque che le stime puntuali tendono a suggerire un ruolo degli inquinanti gassosi e che compare un effetto della temperatura nei mesi invernali (risultati non mostrati in tabella).

Cause di morte												
	Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari			
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
PM10	0.31	-0.19,0.74	0.32	0.011,1.16	0.54	-0.91,1.74	1.95	0.001,11.77	0.54	0.02,1.02	0.26	0.001,1.49
PM10 aggiustato per												
O ₃	0.30	-0.17,0.71	0.27	0.005,1.02	0.55	-0.83,1.66	1.47	0.001,10.12	0.57	0.09,1.02	0.17	0.001,1.10
NO ₂	0.08	-0.48,0.59	0.44	0.010,1.56	0.19	-1.79,1.70	3.35	0.002,17.67	0.39	-0.22,1.02	0.40	0.001,1.95
Ricoveri per cause												
	Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari			
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
PM10	0.60	0.22,1.05	0.13	0.001, 0.65	0.29	-0.04,0.59	0.07	0.001, 0.41	-0.57	-1.24,0.12	0.16	0.001, 1.22
PM10 aggiustato per												
O ₃	0.71	0.23,1.24	0.25	0.003,1.03	0.30	-0.02,0.60	0.06	0.001,0.36	-0.63	-1.33,0.09	0.20	0.001,1.52
NO ₂	0.49	0.06,0.97	0.09	0.001,0.61	0.07	-0.33,0.47	0.15	0.001,0.70	-0.75	-1.57,0.10	0.23	0.001,1.75

Tabella 6. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di credibilità relative all'effetto del PM10, aggiustato per O₃ o NO₂, sulla mortalità (lag 01: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) e sui ricoveri (lag 03: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³. In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e intervalli di credibilità.

Table 6. MISA, 1996-2002. Overall effect estimates (and credibility intervals) of PM10, adjusted for O₃ or NO₂, on mortality (lag 01: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) and hospital admissions (lag 03: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Risultati dei modelli bi-pollutant

In tabella 6 sono sintetizzati i risultati delle analisi *bi-pollutant*. È interessante confrontare le variazioni percentuali di effetto del PM10 per la mortalità totale e per i ricoveri per malattie respiratorie, rispettivamente 0.31% e 0.60%, con i corrispondenti valori «aggiustati» per O₃ (rispettivamente 0.30% e 0.71%) e NO₂ (rispettivamente 0.08% e 0.49%). Mentre l'ozono non sembra mostrare implicazioni di effetto sul PM10, il biossido di azoto si comporta come un confondente e porta a stime più contenute di variazione percentuale di decessi e di ricoveri per incrementi di 10 µg/m³ di PM10.

Risultati dei modelli a ritardi distribuiti

La tabella 7 e le figure 10a, 10b, 10c descrivono i risultati delle analisi basate sul modello a ritardi distribuiti, e ripor-

tano l'effetto cumulativo a 0-15 giorni sulla mortalità totale e per causa dell'incremento di 10 µg/m³ (1 mg/m³ per il CO) della concentrazione atmosferica di ciascun inquinante. Le stime delle funzioni di ritardo e degli effetti cumulativi sono state ottenute adottando un modello di metanalisi a effetti fissi.¹⁰

Abbiamo risultati significativi per NO₂ sulla mortalità per tutte le cause, per le malattie respiratorie e le malattie cardiovascolari (con stime di 0.83% 1.39% 0.66% rispettivamente contro le stime a lag 0-1 di 0.59% 0.38% e 0.40%) e per il PM10 sulla mortalità per malattie respiratorie con stime cumulative di 1.65% (IC 95% 0.33,2.98) rispetto ai valori a lag 0-1 di 0.54% (ICr 95% -0.91,1.74). Non vi sono evidenze di rilevanti effetti di *harvesting*, e per la mortalità respiratoria l'effetto appare prolungato fino a lag 10.

Cause di morte						
	Tutte le cause naturali		Respiratorie		Cardiovascolari	
	vp lag 0-15	95% ICr	vp lag 0-15	95% ICr	vp lag 0-15	95% ICr
SO ₂	1.448	-0.176, 3.098	4.267	-0.287, 9.028	1.934	-0.682, 4.617
NO ₂	0.834	0.414, 1.254	1.389	0.084, 2.710	0.663	0.004, 1.327
CO	1.370	0.522, 2.224	2.984	0.400, 5.634	0.259	-1.047, 1.581
PM10	0.315	-0.117, 0.749	1.648	0.334, 2.979	0.384	-0.294, 1.067
O ₃ *	-0.094	-0.365, 0.179	-1.263	-2.080, -0.439	-0.680	-1.108, -0.251

(*) nella stagione calda (1 maggio- 30 settembre).

Tabella 7. MISA, 1996-2002. Modello a effetti ritardati: stime globali a effetti fissi e intervalli di confidenza relativi all'effetto cumulativo dell'inquinante sulla mortalità per tutte le cause naturali, respiratorie e cardiovascolari nell'intervallo 0-15 giorni. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO).

Table 7. MISA, 1996-2002. Distributed lag model: overall fixed effect estimates (and confidence intervals) of each pollutant on mortality for all causes, respiratory and cardiovascular diseases between 0-15 days. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg per il CO) increase in pollutant concentration.

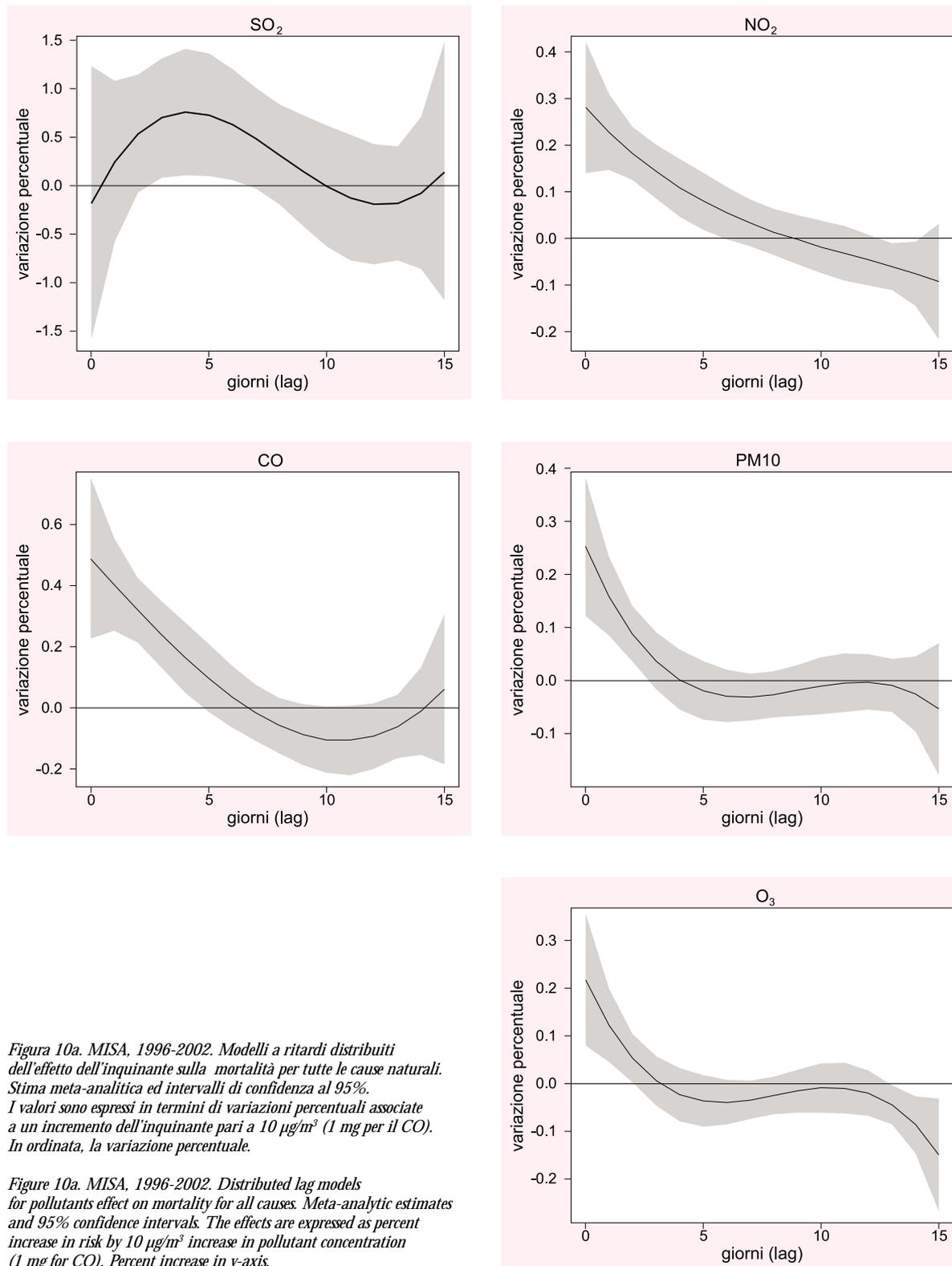


Figura 10a. MISA, 1996-2002. Modelli a ritardi distribuiti dell'effetto dell'inquinante sulla mortalità per tutte le cause naturali. Stima meta-analitica ed intervalli di confidenza al 95%. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg per il CO). In ordinata, la variazione percentuale.

Figure 10a. MISA, 1996-2002. Distributed lag models for pollutants effect on mortality for all causes. Meta-analytic estimates and 95% confidence intervals. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration (1 mg for CO). Percent increase in y-axis.

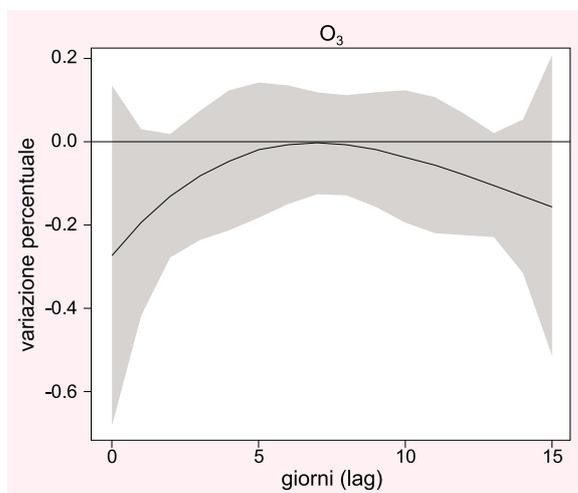
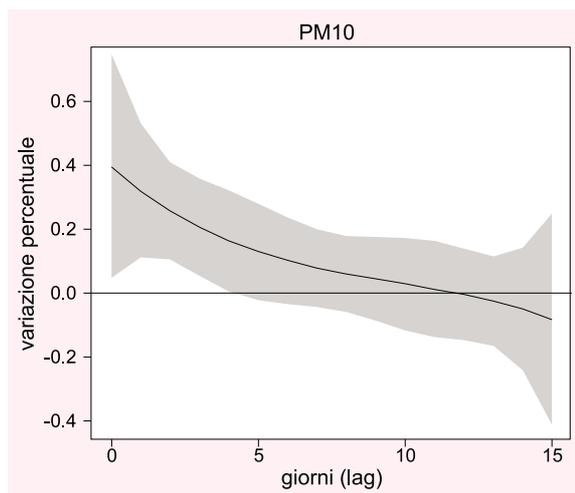
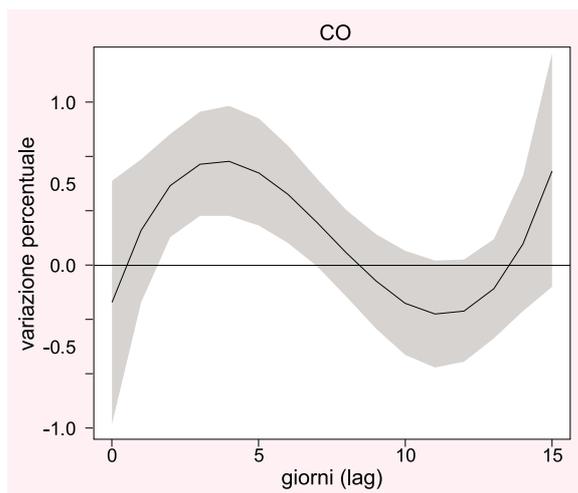
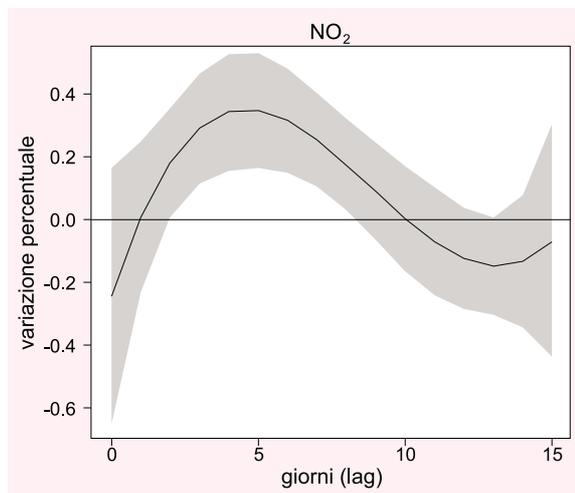
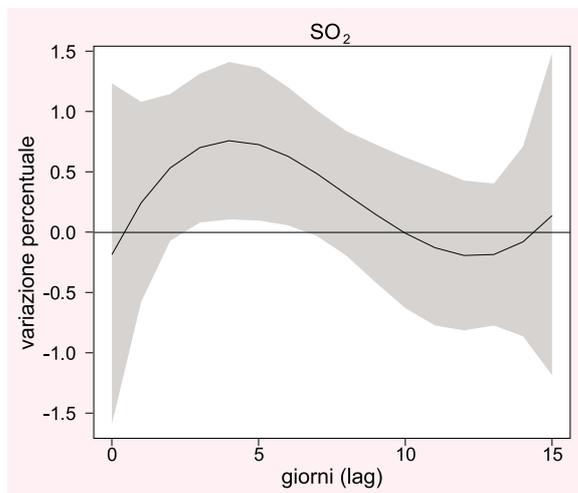


Figura 10b. MISA, 1996-2002. Modelli a ritardi distribuiti dell'effetto dell'inquinante sulla mortalità per cause respiratorie. Stima metanalitica e intervalli di confidenza al 95%. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg per il CO). In ordinata, la variazione percentuale.

Figure 10b. MISA, 1996-2002. Distributed lag models for pollutants effect on mortality for respiratory diseases. Meta-analytic estimates and 95% confidence intervals. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration (1 mg for CO). Percent increase y-axis.

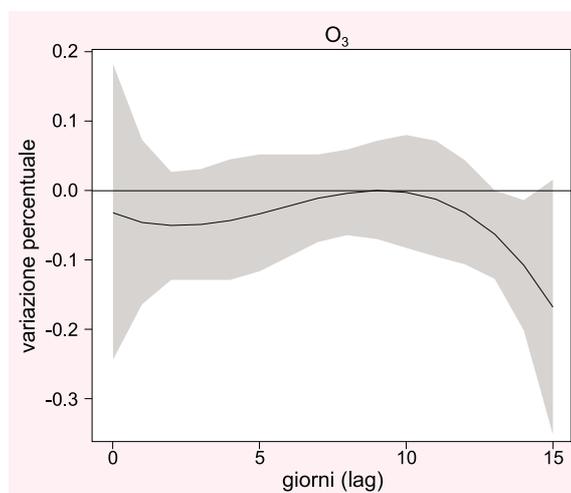
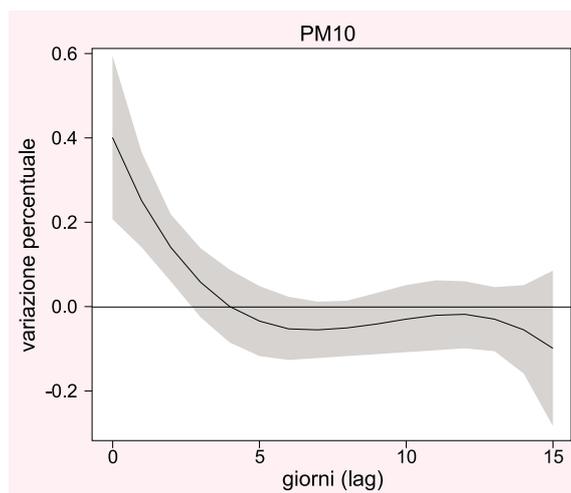
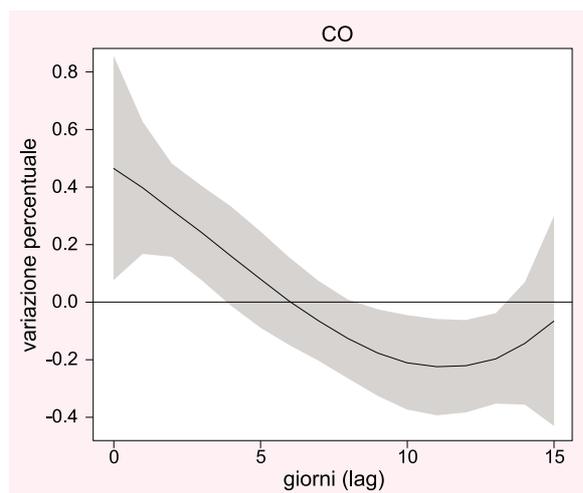
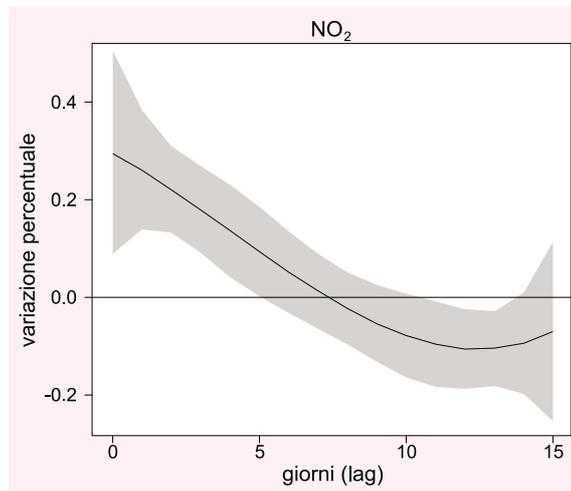
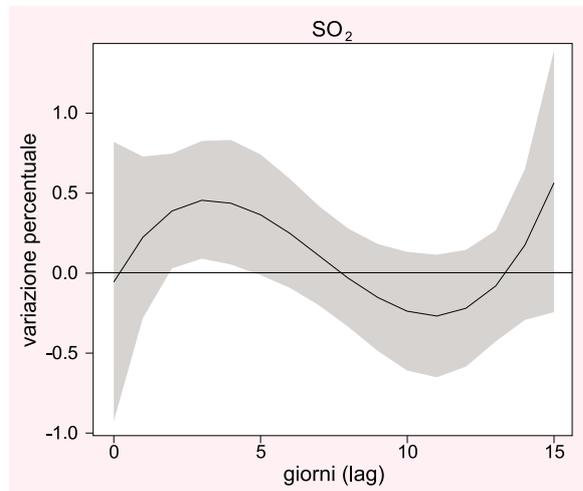


Figura 10c. MISA, 1996-2002. Modelli a ritardi distribuiti dell'effetto dell'inquinante sulla mortalità per cause cardiovascolari. Stima metanalitica e intervalli di confidenza al 95%. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg per il CO). In ordinata, la variazione percentuale.

Figure 10c. MISA, 1996-2002. Distributed lag models for pollutants effect on mortality for cardiovascular diseases. Meta-analytic estimates and 95% confidence intervals. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration (1 mg for CO). Percent increase y-axis.

Tabella 8a. MISA, 1996-2002.
Stime globali e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) secondo modelli alternativi di analisi città-specifica (vedi testo). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg per il CO).

Table 8a. MISA, 1996-2002.
Overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) under alternative city-specific modelling choices (see text). The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration.

		Cause di morte					
		Tutte le cause naturali		Respiratorie		Cardiovascolari	
		vp	95% ICr	vp	95% ICr	vp	95% ICr
SO ₂	glm	0.60	-0.39, 1.59	1.55	-2.22, 5.38	1.11	-0.64, 3.12
	gam	0.89	-0.12, 1.88	2.51	-1.16, 6.24	1.45	-0.22, 3.27
	3 df	0.97	-0.04, 1.99	2.34	-1.51, 6.12	1.45	-0.15, 3.20
	8 df	0.48	-0.56, 1.52	0.95	-2.77, 4.71	0.97	-0.82, 3.01
	fixT	0.36	-0.64, 1.37	0.96	-2.91, 4.87	0.84	-0.88, 2.77
NO ₂	glm	0.59	0.26, 0.94	0.38	-0.63, 1.74	0.40	-0.46, 1.05
	gam	0.66	0.34, 1.01	0.91	-0.27, 2.42	0.53	-0.34, 1.18
	3 df	0.67	0.35, 1.01	0.88	-0.34, 2.46	0.50	-0.33, 1.15
	8 df	0.50	0.15, 0.83	0.05	-0.90, 1.30	0.23	-0.57, 0.85
	fixT	0.49	0.10, 0.82	0.26	-0.68, 1.47	0.24	-0.53, 0.84
CO	glm	1.19	0.61, 1.72	0.66	-1.46, 2.88	0.93	-0.10, 1.77
	gam	1.41	0.85, 1.93	1.70	-0.58, 4.39	1.31	0.33, 2.14
	3 df	1.27	0.71, 1.78	1.02	-1.10, 3.34	1.10	0.14, 1.91
	8 df	1.11	0.54, 1.64	0.60	-1.55, 2.81	0.93	-0.05, 1.76
	fixT	1.09	0.44, 1.64	0.36	-1.52, 2.22	0.82	-0.26, 1.69
PM10	glm	0.31	-0.19, 0.74	0.54	-0.91, 1.74	0.54	0.02, 1.02
	gam	0.40	-0.16, 0.91	0.82	-0.91, 2.23	0.69	-0.05, 1.37
	3 df	0.38	-0.11, 0.79	0.79	-0.68, 1.98	0.61	0.11, 1.07
	8 df	0.22	-0.32, 0.69	0.40	-1.13, 1.58	0.47	-0.10, 0.97
	fixT	0.20	-0.28, 0.61	0.37	-1.32, 1.78	0.36	-0.13, 0.83
O ₃ *	glm	0.27	-0.26, 0.70	0.01	-1.67, 1.30	0.22	-0.33, 0.70
	gam	0.23	-0.37, 0.76	-0.01	-1.58, 1.25	0.12	-0.49, 0.65
	3 df	0.23	-0.36, 0.75	-0.09	-1.78, 1.20	0.18	-0.38, 0.68
	8 df	0.33	-0.17, 0.72	0.09	-1.37, 1.33	0.27	-0.24, 0.75
	fixT	0.44	-0.12, 0.86	0.53	-1.04, 1.82	0.56	0.01, 1.05

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

glm: modello lineare generalizzato di riferimento, 5 gradi di libertà per anno per la spline cubica sulla stagionalità

gam: modello additivo generalizzato (spline stagionale)

3 df - 8 df: glm con spline cubica naturale per la stagionalità con meno (3) o più (8) gradi di libertà per anno

fixT: glm con una spline cubica per la temperatura, 4 gradi di libertà

Analisi di sensibilità: modelli città-specifici

Le analisi di sensibilità, condotte mediante l'impiego di diversi modelli città specifici e di diversi modelli di metanalisi, sono richiamate nelle tabelle 8 e 9. In generale, quanto più simili sono le stime ottenute con modelli diversi tra loro, tanto più credibile è l'inferenza che se ne può trarre. Va sottolineato che le variazioni tra le stime ottenute dai diversi modelli città specifici sono contenute (rapporto inferiore a 2:1 tra valore massimo e valore minimo) per quanto riguarda le morti (tutte le morti per NO₂ e CO, morti per cause cardiovascolari per PM10), mentre lo sono in misura minore per quanto riguarda i ricoveri ospedalieri. Le stime basate sul modello «gam» tendono a essere più alte, come atte-

so sulla base di considerazioni asintotiche;¹¹ se diminuiamo i gradi di libertà per la spline sulla stagionalità («3 df») l'effetto tende a essere più preciso, si stringono gli intervalli di credibilità, e più grande, contrariamente a quanto accade quando tentiamo un maggior controllo sugli andamenti temporali assegnando più gradi di libertà alla spline («8 df» per la mortalità; «10 df» per i ricoveri). Possiamo così apprezzare l'effetto di differenti strategie di modellazione degli andamenti stagionali del fenomeno mortalità e ricoverabilità e valutare la solidità della scelta fatta di usare un modello parametrico («glm») con 5-7 gradi di libertà per la spline sulla stagionalità. In generale sia per la mortalità che per i ricoveri i risultati mostrano che la scelta fatta è stata buona, il model-

Ricoveri per cause		Respiratorie		Cardiache		Cerebrovascolari	
		vp	95% ICr	vp	95% ICr	vp	95% ICr
SO ₂	glm	-0.25	-1.73, 1.56	-0.64	-3.18, 1.77	2.54	-1.49, 6.85
	gam	1.01	-1.00, 3.43	-0.59	-3.49, 2.18	1.98	-2.02, 6.05
	3 df	0.77	-1.51, 3.77	-0.93	-4.17, 2.28	1.98	-2.21, 6.63
	10 df	-0.06	-1.64, 1.86	-0.28	-2.62, 2.05	1.75	-1.65, 5.37
	flxT	-0.64	-2.10, 1.09	-0.20	-2.60, 2.13	2.21	-1.72, 6.37
NO ₂	glm	0.77	0.08, 1.50	0.57	0.25, 0.91	0.77	-0.18, 2.10
	gam	1.68	0.81, 2.54	0.71	0.35, 1.11	0.47	-0.26, 1.33
	3 df	1.48	0.65, 2.30	0.74	0.08, 1.35	0.46	-0.30, 1.42
	10 df	0.64	-0.10, 1.38	0.36	0.04, 0.68	0.89	0.00, 2.03
	flxT	0.66	-0.04, 1.39	0.62	0.29, 0.98	0.73	-0.26, 2.06
CO	glm	1.25	0.19, 2.25	1.44	0.75, 2.14	0.93	-2.00, 4.45
	gam	3.04	1.26, 4.86	1.68	0.58, 2.59	0.35	-1.74, 3.15
	3 df	2.24	0.98, 3.33	1.94	0.77, 2.85	1.63	-1.05, 4.84
	10 df	1.07	-0.03, 2.12	0.82	-0.25, 1.81	0.23	-2.49, 3.82
	flxT	1.33	0.24, 2.27	1.50	0.76, 2.26	0.98	-1.83, 4.50
PM10	glm	0.60	0.22, 1.05	0.29	-0.04, 0.59	-0.57	-1.24, 0.12
	gam	1.09	0.67, 1.58	0.42	0.13, 0.70	-0.43	-1.05, 0.23
	3 df	1.02	0.56, 1.49	0.50	0.20, 0.78	-0.28	-0.90, 0.39
	10 df	0.42	0.05, 0.80	0.15	-0.14, 0.45	-0.63	-1.32, 0.09
	flxT	0.44	0.06, 0.89	0.37	-0.03, 0.74	-0.63	-1.31, 0.08
O ₃ *	glm	0.61	-0.39, 1.58	-0.41	-0.73, -0.03	0.20	-0.64, 1.08
	gam	0.41	-0.64, 1.48	-0.74	-1.05, -0.39	-0.23	-0.93, 0.48
	3 df	0.43	-0.23, 1.08	-0.98	-1.45, -0.43	-0.26	-1.01, 0.59
	10 df	0.91	0.00, 1.73	0.12	-0.22, 0.52	0.43	-0.46, 1.33
	flxT	0.57	-0.09, 1.24	-0.22	-0.57, 0.20	-0.05	-0.95, 0.93

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

glm: modello lineare generalizzato di riferimento, 5 gradi di libertà per anno per la spline cubica sulla stagionalità

gam: modello additivo generalizzato (spline stagionale)

3 df - 8 df: glm con spline cubica naturale per la stagionalità con meno (3) o più (8) gradi di libertà per anno

flxT: glm con una spline cubica per la temperatura, 4 gradi di libertà

Tabella 8b. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari) secondo modelli alternativi di analisi città-specifica (vedi testo). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO).

Table 8b. MISA, 1996-2002. Overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases) under alternative city-specific modelling choices (see text). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration.

lo «8 df» o «10 df» porta in qualche caso a stime vicine al valore nullo, verosimilmente da interpretare come il risultato di un sovra-aggiustamento.¹²

Per quanto riguarda il modello «flxT» in cui la temperatura è stata modellata in modo non parametrico con una seconda *spline* di regressione, questo porta per la mortalità a stime più piccole, ma con limitate conseguenze sugli intervalli di credibilità, degli effetti degli inquinanti, tranne che per l'ozono, che registra variazioni percentuali di 0.44% (ICr 95% -0.12,0.86) 0.53% (ICr 95% -1.04,1.82) 0.56% (ICr 95% 0.01,1.05) per la mortalità per tutte le cause, le cause respiratorie e cardiovascolari rispettivamente. Nessuna differenza apprezzabile si trova invece per i ricoveri ospedaliari.

Anche per la temperatura le scelte fatte per il modello di base, due effetti lineari rispetto al punto di «benessere» posto a 21°C per la temperatura media a lag 1-3 (un effetto lineare unico per i ricoveri) e un effetto lineare sullo scarto con la temperatura del giorno stesso, discusse nel capitolo 4, si sono rivelate robuste. Nei mesi caldi, cui si riferisce l'analisi degli effetti dell'ozono, vi è una forte correlazione ($r > 0.6$) in alcune città (Bologna, Milano, Torino, Verona) tra l'ozono e la temperatura e questo spiega le differenze riscontrate nelle stime di effetto tra il modello base e il modello «flxT». La modellazione degli effetti dell'ozono è particolarmente difficile e disegni alternativi potrebbero essere considerati.¹³

Cause di morte												
	Tutte le cause naturali				Respiratorie				Cardiovascolari			
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
SO ₂												
MODELLO BASE	0.60	-0.39,1.59	0.32	0.001,2.40	1.55	-2.22,5.38	5.80	0.001,51.8	1.11	-0.64,3.12	2.70	0.001,16.5
MODELLO A	0.64	-0.55,1.84	1.06	0.001,6.02	1.21	-3.84,6.17	29.11	0.024,153	1.32	-0.84,3.82	7.77	0.043,34.3
MODELLO B	0.61	-0.45,1.69	0.32	0.000,1.62	1.62	-1.68,5.16	0.50	0.001, 2.5	1.05	-0.47,2.69	0.67	0.000, 3.00
MODELLO C	0.63	-0.37,1.71	0.22	0.001,1.64	1.72	-2.13,5.67	4.14	0.001,36.1	1.16	-0.65,3.13	1.90	0.001,12.5
NO ₂												
MODELLO BASE	0.59	0.26,0.94	0.13	0.001,0.65	0.38	-0.63,1.74	0.67	0.001,4.01	0.40	-0.46,1.05	0.64	0.001, 3.52
MODELLO A	0.60	0.17,0.99	0.25	0.002,1.05	0.64	-0.55,2.13	1.67	0.007,7.48	0.30	-0.74,1.11	1.43	0.008,6.09
MODELLO B	0.60	0.22,0.98	0.18	0.001,0.74	0.41	-0.61,1.59	0.50	0.001,2.08	0.40	-0.37,1.05	0.54	0.002,2.04
MODELLO C	0.58	0.25,0.92	0.09	0.001,0.47	0.41	-0.65,1.77	0.46	0.001,2.87	0.45	-0.36,1.12	0.43	0.001,2.46
CO												
MODELLO BASE	1.19	0.61,1.72	0.14	0.001,0.89	0.66	-1.46,2.88	3.44	0.001,22.5	0.93	-0.10,1.77	0.54	0.001, 3.38
MODELLO A	1.16	0.48,1.78	0.37	0.000,1.81	0.82	-1.82,3.85	10.3	0.041,43.7	0.81	-0.42,1.86	1.49	0.005,6.58
MODELLO B	1.16	0.57,1.74	0.22	0.000,1.01	0.64	-1.13,2.45	0.57	0.001, 2.77	0.92	-0.04,1.80	0.47	0.001,1.98
MODELLO C	1.20	0.62,1.72	0.10	0.001,0.65	0.79	-1.31,3.12	2.35	0.001,15.1	0.95	-0.05,1.79	0.36	0.001,2.33
PM10												
MODELLO BASE	0.31	-0.19,0.74	0.32	0.011,1.16	0.54	-0.91,1.74	1.95	0.001,11.7	0.54	0.02,1.02	0.26	0.001,1.49
MODELLO A	0.30	-0.24,0.78	0.47	0.047,1.65	0.43	-1.59,2.14	5.51	0.032,23.2	0.53	-0.13,1.15	0.62	0.002,2.67
MODELLO B	0.31	-0.18,0.77	0.35	0.037,1.07	0.61	-0.42,1.63	0.67	0.001, 2.90	0.53	-0.03,1.06	0.33	0.001,1.33
MODELLO C	0.27	-0.21,0.71	0.22	0.008,0.87	0.48	-0.97,1.71	1.46	0.001,8.51	0.52	-0.02,1.01	0.20	0.001,1.08
O ₃ *												
MODELLO BASE	0.27	-0.26,0.70	0.34	0.002,1.40	0.01	-1.67,1.30	1.72	0.001,11.6	0.22	-0.33,0.70	0.16	0.001,0.98
MODELLO A	0.23	-0.36,0.75	0.58	0.016,1.97	-0.28	-2.47,1.42	5.17	0.009,22.1	0.18	-0.49,0.75	0.40	0.001,1.80
MODELLO B	0.25	-0.28,0.70	0.39	0.005,1.27	0.11	-1.16,1.32	0.59	0.001, 2.73	0.20	-0.38,0.73	0.25	0.000,1.07
MODELLO C	0.33	-0.16,0.75	0.22	0.002,0.99	0.10	-1.50,1.44	1.12	0.001,7.73	0.23	-0.30,0.75	0.11	0.001,0.68

(*) nella stagione calda (1 maggio- 30 settembre).

MODELLO BASE- prior non informativa sulla eterogeneità tra città (non informative heterogeneity prior): $t \sim \text{IG}(0.001, 0.001)$

MODELLO A- grande eterogeneità a priori: $t^{-1/2} \sim N(0, 10^3)$ troncata a 0

MODELLO B- piccola eterogeneità a priori: $t^{-1/2} \sim N(0, 0.5)$ troncata a 0

MODELLO C- modello robusto rispetto agli outlier: $\lambda \sim t(4)$

Tabella 9a. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari) secondo modelli alternativi di metanalisi (vedi testo). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 9a. MISA, 1996-2002. Age-specific overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases) under alternative meta-analytic prior choices. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 mg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.

Analisi di sensibilità: modelli metanalitici

Le analisi di sensibilità basate sull'uso alternativo di diversi modelli di metanalisi (tabella 9) dimostrano anche essi una buona «tenuta» di tutte le stime di effetto.

Il modello A assegna maggior probabilità a priori a valori alti di eterogeneità degli effetti e di conseguenza gli intervalli di credibilità della stima metanalitica risultano tendenzialmente più ampi (si veda per esempio l'effetto del PM10 sulla mortalità per cause cardiovascolari e l'effetto del CO sui ricoveri per cause respiratorie). Il modello C produce stime metanalitiche robuste rispetto a valori outlier. Considerando la figura 2 si nota come Palermo si discosti

dall'insieme delle altre città MISA con valori stimati decisamente maggiori per l'effetto del PM10 sulla mortalità per cause cardiovascolari.

Ci si potrebbe chiedere quanto le stime metanalitiche siano influenzate da questo valore estremo. Dalla tabella 9a notiamo come la stima metanalitica per il PM10 sulla mortalità cardiovascolare sia poco influenzata dai valori estremi di Palermo, passando da 0.54% (ICr 95% 0.02,1.02) a 0.52% (ICr 95% -0.02,1.01).

Le distribuzioni a posteriori dell'effetto del PM10 ottenute secondo i differenti modelli fin qui discussi sono riportate nelle figure 11a, 11b, 11c e 11d.

Ricoveri per cause												
	Respiratorie				Cardiache				Cerebrovascolari			
	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr	vp	95% ICr	$\hat{\tau}$	95% ICr
SO ₂												
MODELLO BASE	-0.25	-1.73,1.56	1.31	0.001,10.7	-0.64	-3.18,1.77	10.63	0.035,37.5	2.54	-1.49,6.85	14.15	0.002,82.7
MODELLO A	0.00	-1.97,2.43	5.04	0.004,26.3	-0.69	-3.58,2.03	15.89	1.747,56.4	2.62	-2.45,8.00	35.2	0.257,147
MODELLO B	-0.27	-1.79,1.23	0.48	0.000,2.36	-0.44	-1.94,1.07	1.60	0.011, 4.8	2.51	-0.63,5.75	0.64	0.000, 3.14
MODELLO C	-0.22	-1.76,-1.50	0.90	0.001,6.99	-0.76	-3.11,1.53	6.98	0.101,28.8	2.76	-1.37,7.25	9.32	0.002,57.8
NO ₂												
MODELLO BASE	0.77	0.08,1.50	0.84	0.094,2.80	0.57	0.25,0.91	0.07	0.001,0.45	0.77	-0.18,2.10	1.19	0.001, 7.0
MODELLO A	0.78	0.03,1.57	1.15	0.163,3.81	0.58	0.17,0.96	0.17	0.001,0.85	0.97	-0.29,2.47	2.97	0.009,12.1
MODELLO B	0.77	0.11,1.46	0.69	0.110,1.92	0.58	0.23,0.96	0.12	0.000,0.58	0.76	-0.10,1.84	0.60	0.001,2.57
MODELLO C	0.72	0.06,1.48	0.56	0.043,2.11	0.58	0.27,0.91	0.05	0.001,0.32	0.75	-0.18,1.97	0.76	0.001,4.81
CO												
MODELLO BASE	1.25	0.19,2.25	1.03	0.002,5.41	1.44	0.75,2.14	0.34	0.001,2.62	0.93	-2.00,4.45	17.0	0.020,55.5
MODELLO A	1.24	-0.01,2.50	2.24	0.022,9.20	1.44	0.47,2.33	1.12	0.001,5.85	1.18	-2.05,4.80	23.7	2.793,73.2
MODELLO B	1.25	0.31,2.12	0.64	0.002,2.48	1.46	0.75,2.18	0.34	0.000,1.61	-0.09	-1.81,1.75	1.06	0.002,4.60
MODELLO C	1.27	0.24,2.22	0.67	0.001,3.72	1.46	0.76,2.13	0.26	0.001,1.88	0.91	-1.84,4.37	10.6	0.018,40.7
PM10												
MODELLO BASE	0.60	0.22,1.05	0.13	0.001,0.64	0.29	-0.04,0.59	0.07	0.001,0.41	-0.57	-1.24,0.12	0.16	0.001,1.22
MODELLO A	0.63	0.20,1.14	0.25	0.001,1.06	0.28	-0.10,0.63	0.14	0.001,0.64	-0.55	-1.35,0.28	0.54	0.001,3.14
MODELLO B	0.63	0.22,1.09	0.19	0.001,0.77	0.28	-0.07,0.60	0.11	0.001,0.51	-0.56	-1.26,0.16	0.22	0.001,1.19
MODELLO C	0.60	0.23,1.03	0.09	0.001,0.46	0.29	-0.02,0.58	0.05	0.001,0.27	-0.57	-1.22,0.10	0.12	0.001,0.88
O ₃ *												
MODELLO BASE	0.61	-0.39,1.58	2.03	0.140,6.48	-0.41	-0.73,-0.03	0.07	0.001,0.43	0.20	-0.64,1.08	0.41	0.001,2.67
MODELLO A	0.60	-0.48,1.69	2.72	0.399,8.51	-0.37	-0.75,0.09	0.17	0.001,0.90	0.23	-0.78,1.33	1.09	0.002,5.07
MODELLO B	0.63	-0.20,1.44	1.18	0.152,3.10	-0.38	-0.74,0.06	0.13	0.001,6.33	0.22	-0.64,1.13	0.42	0.001,1.76
MODELLO C	0.66	-0.30,1.60	1.38	0.103,4.94	-0.40	-0.73,-0.03	0.05	0.001,0.33	0.23	-0.65,1.15	0.28	0.001,1.77

(*) nella stagione calda (1 maggio-30 settembre).

MODELLO BASE- prior non informativa sulla eterogeneità tra città (non informative heterogeneity prior): $t - IG(0.001, 0.001)$

MODELLO A- grande eterogeneità a priori: $t^{-1/2} - N(0, 10^3)$ troncata a 0

MODELLO B- piccola eterogeneità a priori: $t^{-1/2} - N(0, 0.5)$ troncata a 0

MODELLO C- modello robusto rispetto agli outlier: $\lambda - t(4)$

Tabella 9b. MISA, 1996-2002. Stime globali e intervalli di credibilità relativi all'effetto dell'inquinante sui ricoveri ospedalieri (per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). In corsivo le stime dell'eterogeneità ($\hat{\tau}$, per 10⁶) tra città e i relativi intervalli di credibilità.

Table 9b. MISA, 1996-2002. Age-specific Overall effect estimates (and credibility intervals) of each pollutant on hospital admissions (for respiratory diseases, cardiac diseases and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. In italics heterogeneity variance estimates ($\hat{\tau}$, per 10⁶) among cities and credibility intervals.



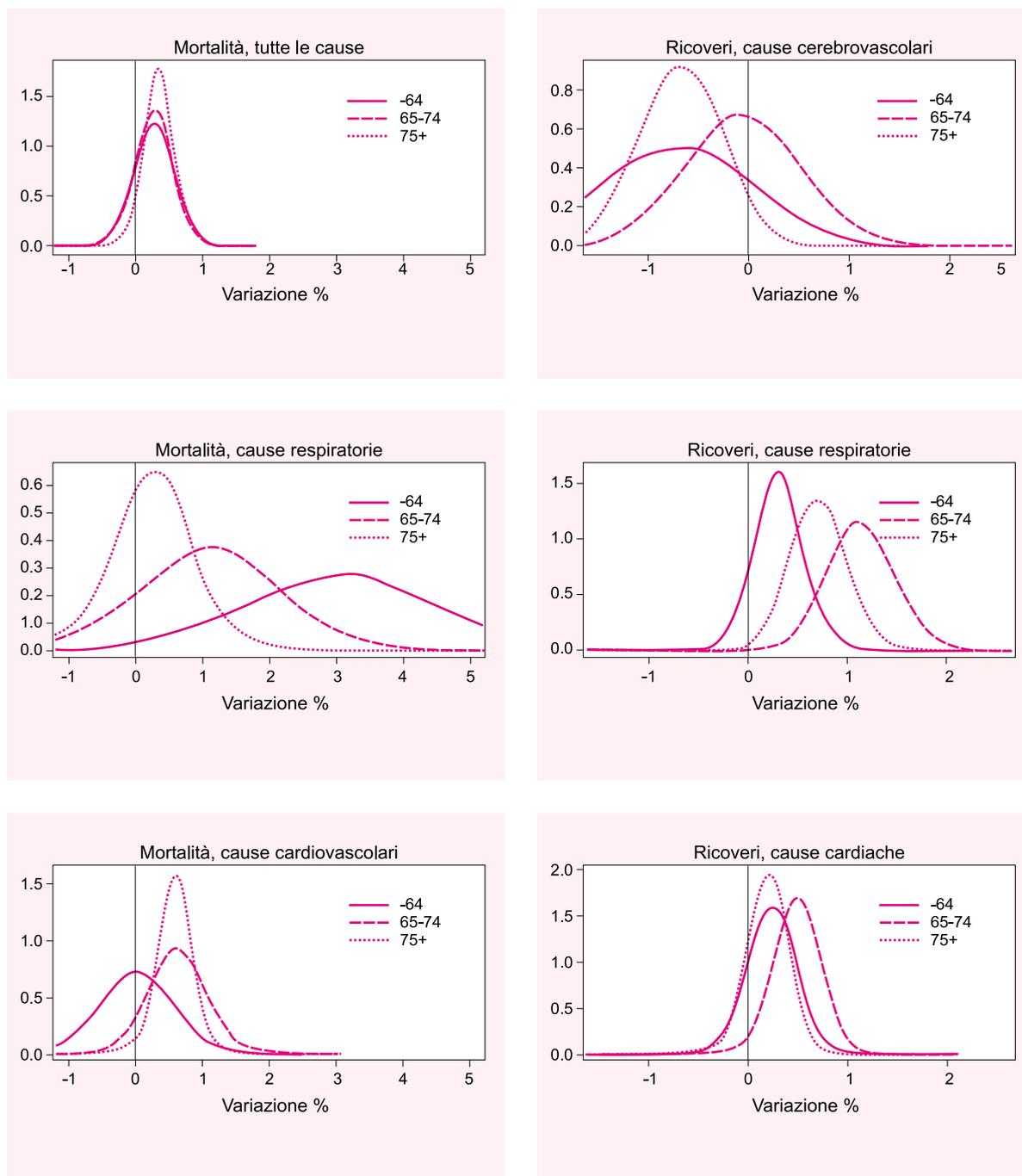


Figura 11a. MISA, 1996-2002. Distribuzioni a posteriori dell'effetto del PM10 (lag 0-1) specifico per età sulla mortalità (per tutte le cause naturali, respiratorie e cardiovascolari) e ricoveri (per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In ordinata, densità di probabilità ($\times 1000$).

Figure 11a. MISA, 1996-2002. Posterior distributions of age-specific PM10 effect (lag 0-1) on mortality (for all causes, respiratory and cardiovascular diseases) and hospital admissions (for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. In y-axis, probability density ($\times 1000$).

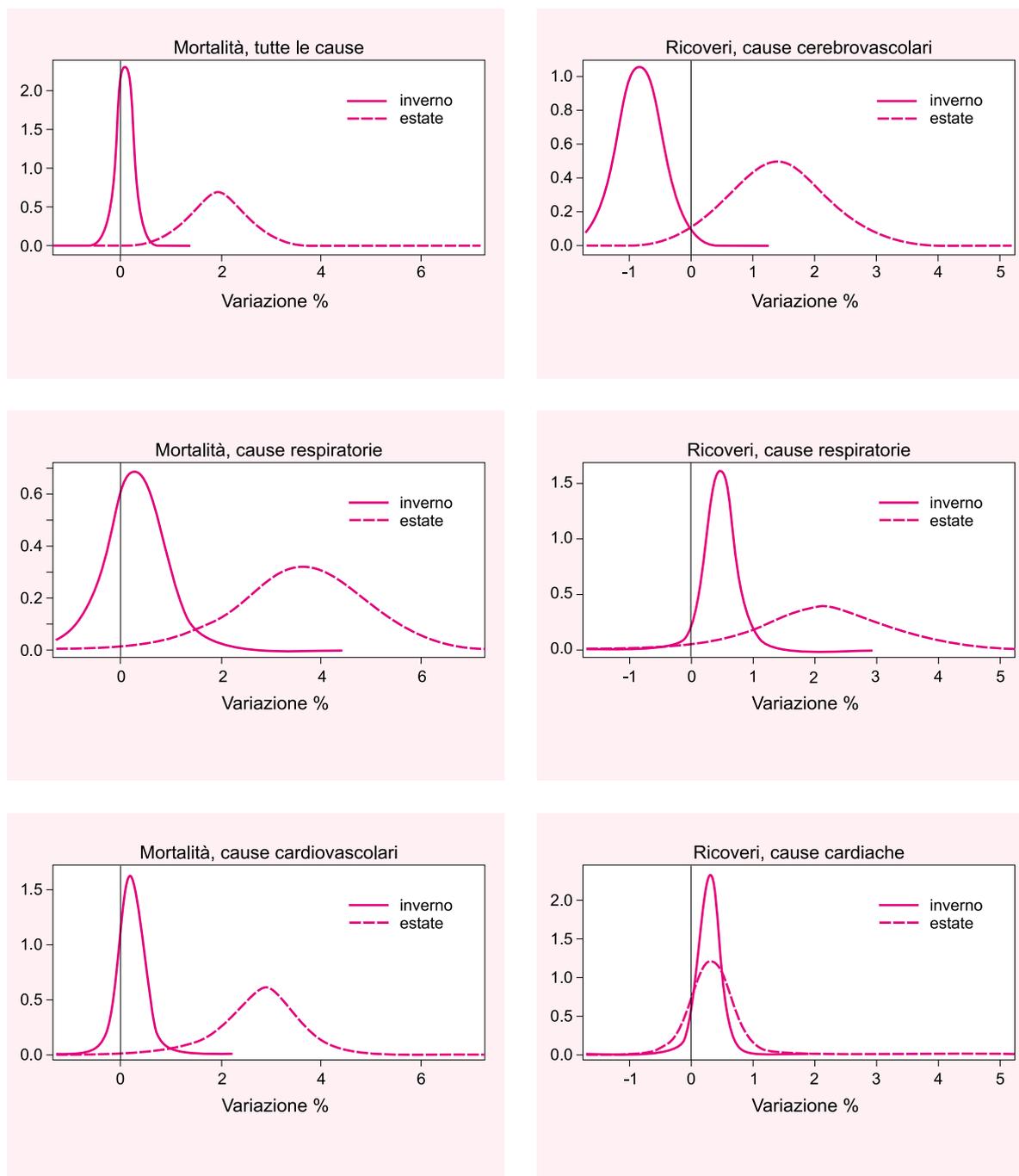


Figura 11b. MISA, 1996-2002. Distribuzioni a posteriori dell'effetto del PM10 (lag 0-1) specifico per stagione sulla mortalità (per tutte le cause naturali, respiratorie e cardiovascolari) e ricoveri (per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³. In ordinata, densità di probabilità (x 1000).

Figure 11b. MISA, 1996-2002. Posterior distributions of season-specific PM10 effect (lag 0-1) on mortality (for all causes, respiratory and cardiovascular diseases) and hospital admissions (for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration. In y-axis, probability density (x 1000).

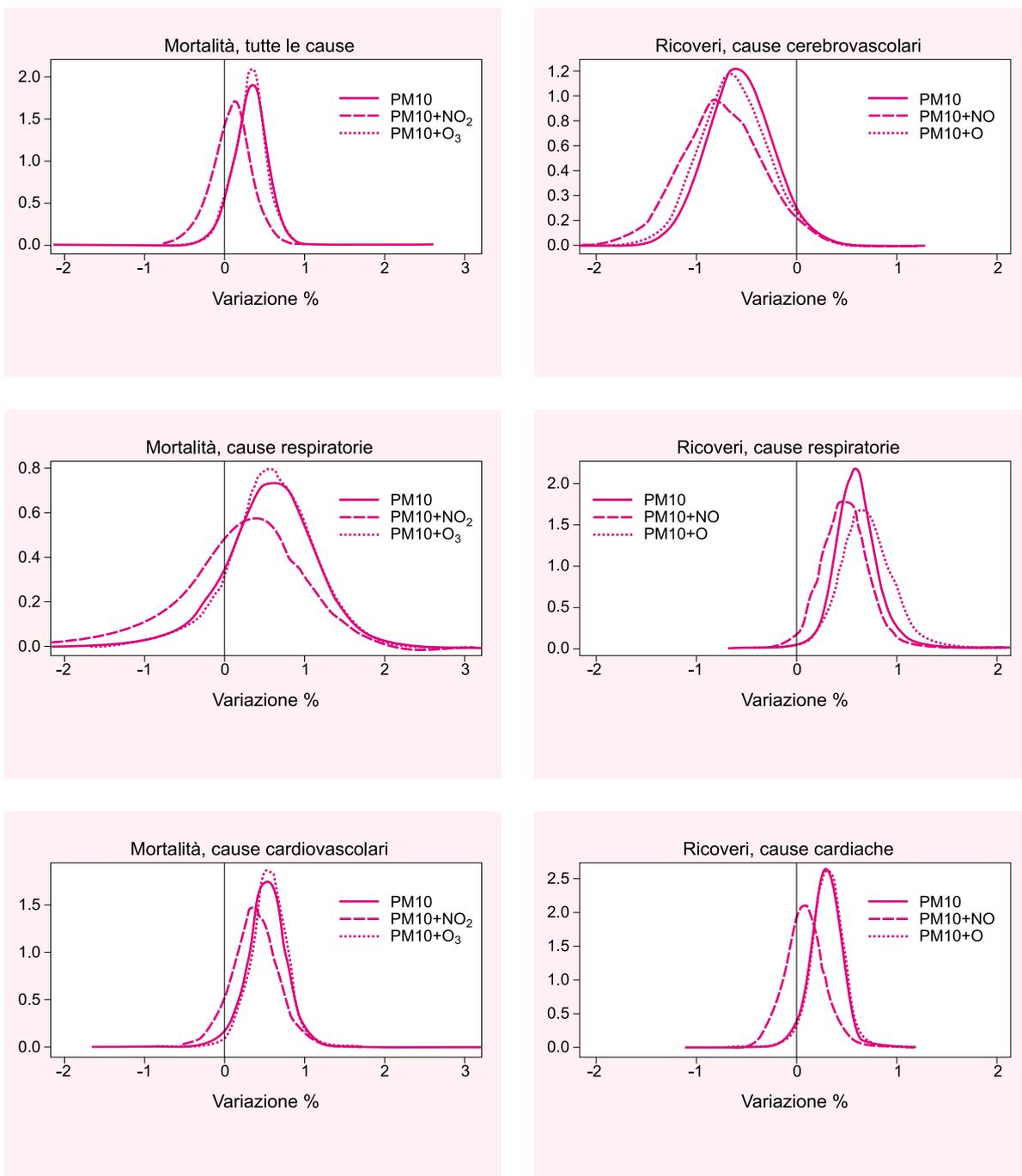


Figura 11c. MISA, 1996-2002. Distribuzioni a posteriori dell'effetto del PM10 (lag 0-1) dal modello generale e bipollutant sulla mortalità (per tutte le cause naturali, respiratorie e cardiovascolari) e ricoveri (per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. In ordinata, densità di probabilità ($\times 1000$).

Figure 11c. MISA, 1996-2002. Posterior distributions of PM10 effect (lag 0-1), overall and ozone/NO₂ adjusted, on mortality (for all causes, respiratory and cardiovascular diseases) and hospital admissions (for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed and percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. In y-axis, probability density ($\times 1000$).

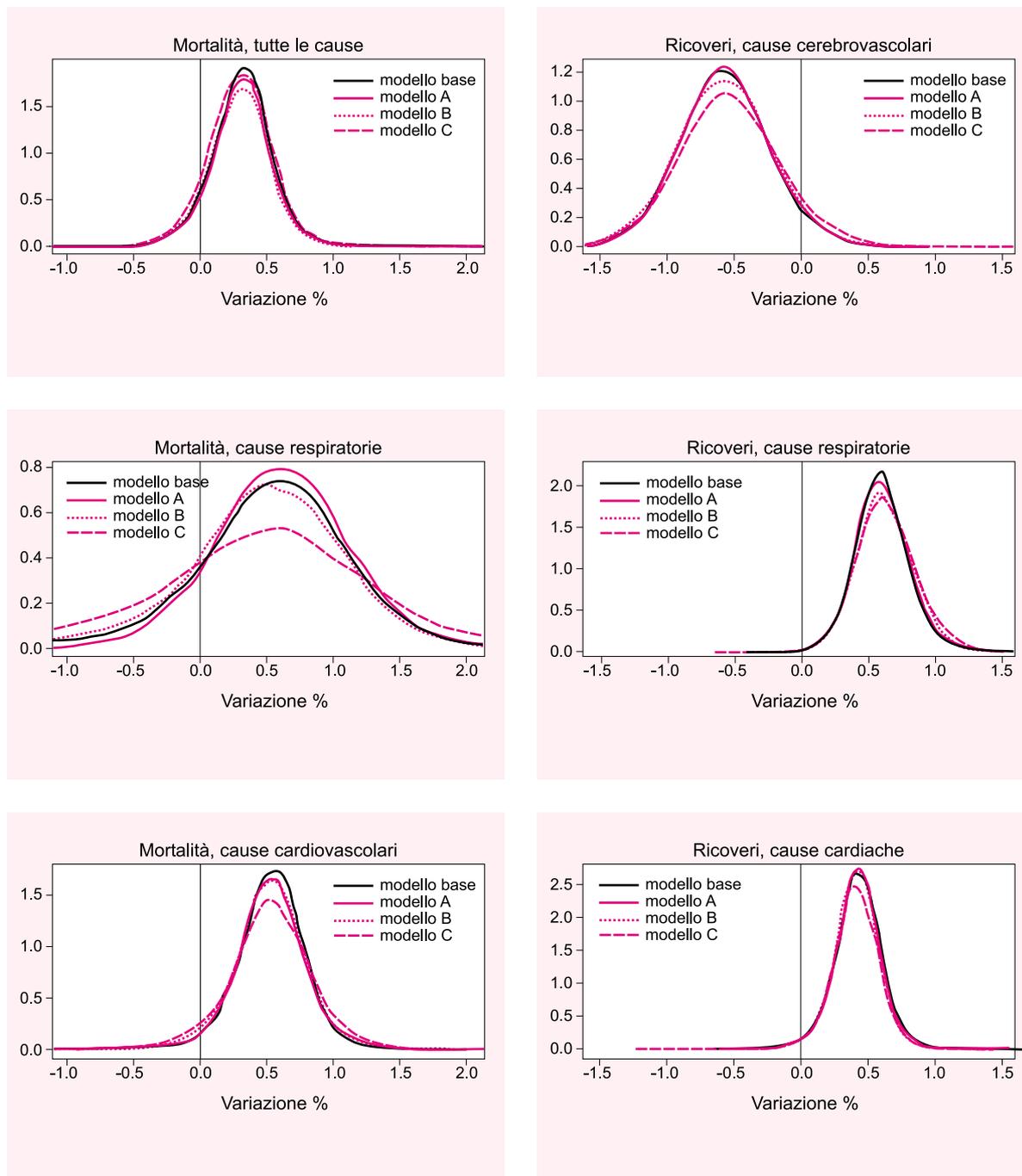


Figura 11d. MISA, 1996-2002. Distribuzioni a posteriori dell'effetto del PM10 (lag 0-1) secondo modelli alternativi di meta-analisi, sulla mortalità (per tutte le cause naturali, respiratorie e cardiovascolari) e ricoveri (per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate ad un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. (modello base: prior non informativa sulla eterogeneità tra città; A: bassa eterogeneità a priori; B: alta eterogeneità a priori; C: modello robusto per gli outlier). In ordinata, densità di probabilità ($\times 1000$).

Figure 11d. MISA, 1996-2002. Posterior distributions of PM10 effect (lag 0-1) by alternative meta-analytic models on mortality (for all causes, respiratory and cardiovascular diseases) and hospital admissions (for respiratory, cardiac and cerebrovascular diseases). The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. (base model: non informative prior on between city heterogeneity; A: small prior heterogeneity; B: large prior heterogeneity; C: outlier robust prior). In y-axis, probability density ($\times 1000$).

Città	Pop.	Pop. >65 %	SMR	Temp. media °C	NO ₂ media µg/m ³	logPM10 media µg/m ³	Rapporto PM10/NO ₂			Indice di qualità
	(Valori al Censimento 2001)						annuale	estivo	invernale	
Bologna	371217	26.62	93.1	14.30	60.60	4.018	0.92	0.85	0.97	0.67
Catania	313110	17.78	103.9	18.15	50.33	3.297	0.54	0.57	0.53	0.49
Firenze	356118	25.58	89.5	16.00	45.40	3.833	1.02	1.02	1.00	0.71
Genova	610307	25.57	98.8	15.44	51.83	3.993	1.17	1.30	1.08	0.58
Mestre-Venezia	271073	23.84	96.2	14.13	38.18	3.834	1.06	1.10	1.30	0.86
Milano	1256211	22.78	96.0	14.06	61.19	4.031	0.90	0.86	0.93	0.67
Palermo	686722	14.71	113.6	18.86	54.43	3.685	0.73	0.80	0.69	0.82
Pisa	89694	23.10	99.4	14.90	40.65	3.625	0.95	0.95	0.94	0.77
Ravenna	134631	22.69	92.2	14.40	47.70	3.877	1.08	1.00	1.12	0.84
Roma	2546804	19.04	99.8	17.00	70.00	3.886	0.70	0.76	0.66	0.72
Taranto	202033	16.23	104.0	17.48	42.02	3.881	1.39	1.45	1.34	0.25
Torino	865263	22.32	98.8	13.50	59.00	4.205	1.14	1.02	1.24	0.67

Tabella 10. MISA, 1996-2002. Dati relativi ai potenziali modificatori di effetto considerati nell'analisi di metaregressione: popolazione totale, percentuale di abitanti sopra i 65 anni, rapporto tasso standardizzato di mortalità (standard = totale Italia 2001), media della temperatura giornaliera, media della concentrazione giornaliera di biossido di azoto e PM10 (log), rapporto tra il valore medio del PM10 e la concentrazione del biossido di azoto (annuale, estivo e invernale), indice di qualità (alta omogeneità dell'esposizione entro città).

Table 10. MISA, 1996-2002. Potential effect modifiers considered in the meta-regression: total number of inhabitants, percentage of elderly people, standardized mortality ratio (reference rates = Italy 2001), average daily temperature, average daily nitrogen dioxide (NO₂) concentration and PM10 concentration (log transformed), ratio NO₂ to fine and ultrafine particles (annual, summer, winter), quality index (within city exposure homogeneity).

2. Metaregressione

In tabella 10 sono riportati i valori dei potenziali modificatori di effetto considerati nell'analisi di metaregressione sugli effetti del PM10: popolazione totale, percentuale di abitanti sopra i 65 anni, rapporto tasso standardizzato di mortalità (standard = totale Italia 1991), media della temperatura giornaliera, media della concentrazione giornaliera di biossido di azoto e PM10 (log), rapporto tra il valore medio del PM10 e la concentrazione del biossido di azoto (annuale, estivo ed invernale), indice di qualità (alta omogeneità

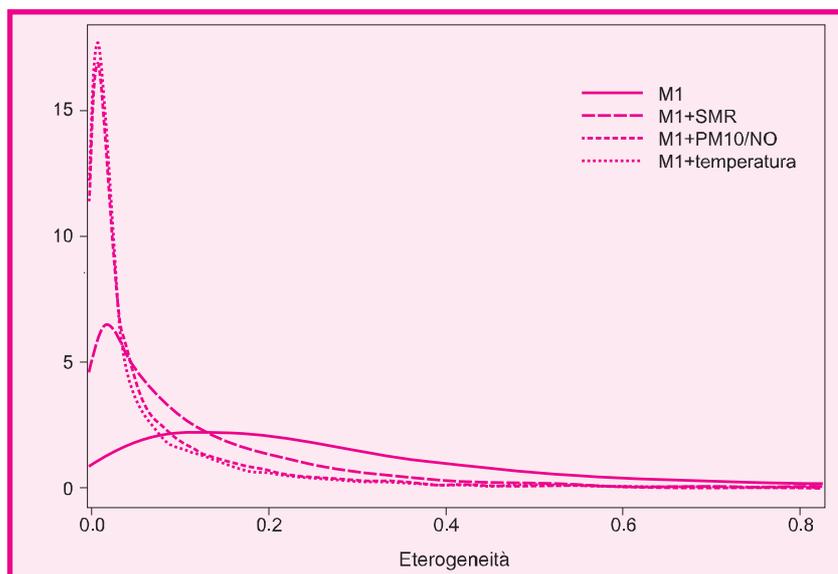
dell'esposizione entro città). Come menzionato nel capitolo 3, l'indice di qualità esprime in modo sintetico l'omogeneità dell'esposizione all'interno della popolazione. Delle 12 città per le quali è stato possibile stimare l'effetto del PM10, risultati poco soddisfacenti (valori inferiori a 0.60) sono stati ottenuti per Taranto (0.25), Catania (0.49) e Genova (0.58); si ricorda che l'indice è la media di tre differenti coefficienti di correlazione per coppia di centraline.

Le città differiscono per popolazione totale, variando da grandi metropoli a piccole città con meno di centomila abitanti,

Figura 12. MISA, 1996-2002.

Distribuzioni a posteriori della eterogeneità tra città negli effetti del PM10 sulla mortalità per tutte le cause naturali nella meta-analisi bayesiana (M1) e distribuzione della eterogeneità residua una volta inclusa come covariata nella metaregressione la mortalità generale (SMR), il rapporto PM10/NO₂ e la temperatura media (temp). In ordinata, densità di probabilità (per 1000).

Figure 12. MISA, 1996-2002. Posterior distribution of among cities heterogeneity of PM10 effects on mortality for all natural causes from bayesian meta-analysis (M1) and posterior distributions of residual heterogeneity having included general mortality (SMR), PM10/NO₂ ratio and mean temperature (temp) as covariate in the meta-regression. In y-axis, probability density (per 1000).



Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Mortalità per tutte le cause naturali					
M1				0.323	0.011, 1.160
M1 + SMR	0.072	0.010, 0.131	0.99	0.143	0.001, 0.665
M1 + %Pop.> 65	-0.142	-0.230, -0.051	>0.99	0.061	0.001, 0.364
M1 + NO ₂	0.034	-0.015, 0.080	0.93	0.251	0.002, 1.027
M1 + log(PM10)	-0.667	-2.626, 1.547	0.76	0.317	0.003, 1.249
M1 + PM10/NO ₂	-2.181	-3.775, -0.376	0.99	0.081	0.001, 0.522
M1 + Temp.	0.244	0.077, 0.414	0.99	0.080	0.001, 0.476
M1 + Ind. qualità	3.640	-1.145, 7.752	0.94	0.191	0.001, 0.890
Mortalità per cause respiratorie					
M1				1.951	0.001, 11.77
M1 + SMR	0.238	0.060, 0.417	0.99	0.466	0.001, 3.570
M1 + %Pop.> 65	-0.308	-0.621, 0.019	0.97	0.939	0.001, 7.221
M1 + NO ₂	0.067	-0.096, 0.259	0.79	3.026	0.001, 15.73
M1 + log(PM10)	-2.338	-9.006, 7.486	0.77	2.016	0.001, 14.11
M1 + PM10/NO ₂	-4.582	-11.110, 2.934	0.92	1.424	0.001, 10.41
M1 + Temp.	0.690	0.122, 1.284	0.99	0.582	0.001, 4.619
M1 + Ind. qualità	11.432	-4.613, 26.97	0.93	1.280	0.001, 9.683
Mortalità per cause cardiovascolari					
M1				0.264	0.001, 1.491
M1 + SMR	0.101	0.020, 0.181	0.99	0.131	0.001, 0.803
M1 + %Pop.> 65	-0.168	-0.309, -0.035	0.99	0.126	0.001, 0.791
M1 + NO ₂	0.032	-0.030, 0.095	0.86	0.316	0.001, 1.650
M1 + log(PM10)	-2.088	-4.222, 0.076	0.97	0.135	0.001, 0.932
M1 + PM10/NO ₂	-3.160	-5.492, -0.951	>0.99	0.083	0.001, 0.551
M1 + Temp.	0.319	0.086, 0.579	>0.99	0.110	0.001, 0.692
M1 + Ind. qualità	2.026	-4.518, 7.924	0.78	0.281	0.001, 1.614

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 11a. MISA, 1996-2002. Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$) il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato e il relativo intervallo di credibilità.

Table 11a. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

e per popolazione ultrasessantacinquenne (con valori percentuali più alti per le città del nord e del centro Italia). La mortalità generale, influenzata anche dalla mortalità precoce particolarmente alta nelle città del sud d'Italia, risulta inversamente proporzionale alla percentuale di popolazione anziana ($r = -0.86$); valori superiori alla media nazionale sono registrati per Palermo (SMR=113.6), Taranto (104.0) e Catania (103.9).

La media annuale delle temperature medie giornaliere mostra un marcato gradiente, passando dai 13.5° C di Torino ai 18.9° C di Palermo.

Anche le concentrazioni degli inquinanti hanno una forte variabilità, con valori minimi di 38.2 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ medi per l'NO₂ (registrati a Mestre-Venezia) contro valori massimi di 70.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ medi (registrati a Roma).

Il PM10 mostra valori medi massimi a Torino (67.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) e minimi a Catania (27.0 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).

Il rapporto PM10/NO₂, che fornisce una indicazione seppur approssimativa della quota di PM10 attribuibile alle emissioni da traffico autoveicolare (situazione in cui assume valori bassi), risulta massimo a Taranto e minimo a Catania e Roma. Inoltre, tale rapporto mostra valori elevati soprattutto nei mesi invernali a Genova (1.08), Mestre-Venezia (1.30), Ravenna (1.12), Taranto (1.34) e Torino (1.24), tutte città con inquinamento di origine anche industriale.

Metaregressione sugli effetti del PM10: mortalità
In tabella 11a sono riportati i risultati delle metaregressioni sugli effetti del PM10 per la mortalità per tutte le cause natu-

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Mortalità per tutte le cause naturali					
M1				2.915	0.172, 9.848
M1 + SMR	0.157	-0.015, 0.339	0.96	2.098	0.013, 7.755
M1 + %Pop.> 65	-0.344	-0.629, -0.101	>0.99	1.128	0.003, 4.830
M1 + NO ₂	0.001	-0.176, 0.157	0.52	3.726	0.338, 12.52
M1 + log(PM10)	-3.035	-9.941, 3.376	0.84	3.348	0.325, 11.15
M1 + PM10/NO ₂	-4.994	-11.370, 1.377	0.95	2.051	0.006, 8.128
M1 + Temp.	0.212	-0.576, 1.024	0.72	3.623	0.389, 12.15
M1 + Ind. qualità	10.052	-4.044, 21.99	0.94	1.919	0.004, 8.087
Mortalità per cause respiratorie					
M1				3.371	0.010, 20.30
M1 + SMR	0.310	-0.103, 0.729	0.93	2.181	0.001, 17.82
M1 + %Pop.> 65	-0.761	-1.435, -0.104	0.99	1.402	0.001, 11.81
M1 + NO ₂	0.103	-0.228, 0.421	0.74	3.279	0.001, 26.44
M1 + log(PM10)	-14.729	-28.550, -0.724	0.98	1.475	0.001, 12.68
M1 + PM10/NO ₂	-16.513	-30.690, -2.537	0.99	1.315	0.001, 11.60
M1 + Temp.	1.289	-0.009, 2.730	0.97	2.162	0.001, 17.43
M1 + Ind. qualità	22.185	-15.210, 59.01	0.89	1.845	0.001, 16.03
Mortalità per cause cardiovascolari					
M1				3.172	0.018, 14.41
M1 + SMR	0.176	-0.032, 0.413	0.96	2.718	0.002, 13.69
M1 + %Pop.> 65	-0.475	-0.844, -0.125	0.99	1.041	0.001, 6.627
M1 + NO ₂	0.138	-0.064, 0.339	0.93	2.382	0.001, 13.17
M1 + log(PM10)	-0.558	-9.542, 7.680	0.54	4.557	0.004, 19.63
M1 + PM10/NO ₂	-6.011	-14.830, 1.899	0.94	2.606	0.002, 13.13
M1 + Temp.	0.199	-0.836, 1.262	0.66	4.730	0.004, 20.48
M1 + Ind. qualità	11.273	-6.982, 28.32	0.91	2.746	0.002, 13.87

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 11b. MISA, 1996-2002. PERIODO ESTIVO. Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sulla mortalità nel periodo estivo (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato ed il relativo intervallo di credibilità.

Table 11b. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for mortality in summer season (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

rali. Ricordiamo che la variazione percentuale risultante dalla metanalisi era pari a 0.31% (intervallo di credibilità 95% - 0.19,0.74), con una qualche eterogeneità tra città ($\hat{\tau} = 0.32$), vedi **tabella 1**. In **figura 12** è riportata la distribuzione a posteriori della eterogeneità. Come si vede (linea continua) si ha una moda a circa 0.18 ed una lunga coda a destra (il 97.5° centile ammonta a 1.16, vedi **tabella 11a**). Il modello di metare-

gressione con covariata la mortalità generale (SMR) spiega parte della eterogeneità tra città (linea tratteggiata fine) con $\hat{\tau} = 0.14$ (97.5° centile 0.66); ancora più forte è l'effetto di sgonfiamento della eterogeneità nel modello con la temperatura media ($\hat{\tau} = 0.06$, 97.5° centile 0.36) e nel modello con il rapporto PM10/NO₂ ($\hat{\tau} = 0.08$, 97.5° centile 0.52). Questi valori, riportati in **tabella 11a**, colonna relativa all'eterogeneità residua,

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Mortalità per tutte le cause naturali					
M1				0.174	0.006, 0.753
M1 + SMR	0.040	-0.019, 0.099	0.91	0.089	0.001, 0.488
M1 + %Pop.> 65	-0.075	-0.172, 0.025	0.94	0.072	0.001, 0.417
M1 + NO ₂	0.029	-0.012, 0.064	0.92	0.082	0.001, 0.465
M1 + log(PM10)	-0.568	-2.178, 1.227	0.77	0.098	0.001, 0.554
M1 + PM10/NO ₂	-1.479	-2.760, -0.216	0.99	0.035	0.001, 0.227
M1 + Temp.	0.174	0.008, 0.342	0.98	0.051	0.001, 0.316
M1 + Ind. qualità	2.348	-1.838, 6.337	0.87	0.082	0.001, 0.468
Mortalità per cause Respiratorie					
M1				2.255	0.010, 12.52
M1 + SMR	0.212	0.020, 0.403	0.99	0.445	0.001, 3.415
M1 + %Pop.> 65	-0.209	-0.549, 0.143	0.89	1.019	0.001, 7.794
M1 + NO ₂	0.029	-0.123, 0.206	0.63	1.767	0.001, 12.65
M1 + log(PM10)	-1.381	-8.176, 7.818	0.67	1.492	0.001, 11.79
M1 + PM10/NO ₂	-2.787	-8.358, 2.738	0.87	1.149	0.001, 9.381
M1 + Temp.	0.542	-0.079, 1.187	0.96	0.693	0.001, 5.443
M1 + Ind. qualità	8.886	-7.193, 25.37	0.86	1.017	0.001, 8.311
Mortalità per cause Cardiovascolari					
M1				0.333	0.006, 1.609
M1 + SMR	0.054	-0.029, 0.143	0.90	0.185	0.001, 1.117
M1 + %Pop.> 65	-0.122	-0.290, 0.036	0.94	0.152	0.001, 0.941
M1 + NO ₂	0.014	-0.051, 0.087	0.66	0.232	0.001, 1.334
M1 + log(PM10)	-1.732	-3.863, 0.357	0.95	0.107	0.001, 0.781
M1 + PM10/NO ₂	-2.329	-4.331, -0.485	0.99	0.084	0.001, 0.567
M1 + Temp.	0.332	0.047, 0.624	0.99	0.082	0.001, 0.557
M1 + Ind. qualità	0.282	-6.013, 6.324	0.54	0.195	0.001, 1.225

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 11c. MISA, 1996-2002. PERIODO INVERNALE. Risultati delle metaregressioni Bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sulla mortalità nel periodo invernale (lag 01: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di meta-regressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato e il relativo intervallo di credibilità.

Table 11c. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for mortality in the winter season (lag 01: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

permettono di apprezzare il contributo esplicativo della covariata considerata. Non sono stati adattati modelli di metaregressione con più di una covariata alla volta in quanto queste risultano molto correlate tra di loro, e inoltre non volevano forzare la natura esplorativa dell'esercizio di metaregressione. Per esempio, i risultati per SMR e percentuale di popolazione anziana sono tra loro speculari, data la perfetta relazione in-

versa tra le due covariate. In tabella 11a, è riportata anche la stima a posteriori del coefficiente di metaregressione, i relativi intervalli di credibilità e la probabilità che il coefficiente sia maggiore di zero. La grandezza della stima dipende dall'unità di misura della covariata e non è immediatamente interpretabile, mentre il segno dà una indicazione immediata del verso della modificazione di effetto.

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Mortalità per tutte le cause naturali					
M1				0.272	0.005, 1.007
M1 + SMR	0.068	0.008, 0.125	0.99	0.118	0.001, 0.585
M1 + %Pop.> 65	-0.139	-0.224, -0.052	>0.99	0.048	0.001, 0.295
M1 + NO ₂	0.035	-0.012, 0.077	0.94	0.189	0.001, 0.848
M1 + log(PM10)	-0.669	-2.554, 1.462	0.77	0.265	0.002, 1.106
M1 + PM10/NO ₂	-2.150	-3.760, -0.397	0.99	0.069	0.001, 0.445
M1 + Temp.	0.236	0.071, 0.402	0.99	0.068	0.001, 0.417
M1 + Ind. qualità	3.678	-0.915, 7.683	0.95	0.150	0.001, 0.729
Mortalità per cause Respiratorie					
M1				1.467	0.001, 10.1
M1 + SMR	0.234	0.057, 0.410	>0.99	0.348	0.001, 2.59
M1 + %Pop.> 65	-0.307	-0.612, 0.012	0.97	0.667	0.001, 5.52
M1 + NO ₂	0.067	-0.086, 0.249	0.80	2.297	0.001, 13.9
M1 + log(PM10)	-1.433	-8.259, 8.312	0.69	1.936	0.001, 13.7
M1 + PM10/NO ₂	-3.955	-10.630, 3.320	0.89	1.338	0.001, 10.0
M1 + Temp.	0.621	0.044, 1.230	0.98	0.612	0.001, 4.92
M1 + Ind. qualità	11.199	-4.247, 26.50	0.93	0.976	0.001, 8.12
Mortalità per cause Cardiovascolari					
M1				0.169	0.001, 1.103
M1 + SMR	0.104	0.029, 0.180	>0.99	0.068	0.001, 0.457
M1 + %Pop.> 65	-0.168	-0.299, -0.042	>0.99	0.076	0.001, 0.508
M1 + NO ₂	0.025	-0.032, 0.085	0.82	0.218	0.001, 1.301
M1 + log(PM10)	-1.943	-4.087, 0.154	0.96	0.101	0.001, 0.715
M1 + PM10/NO ₂	-2.741	-5.137, -0.475	0.99	0.089	0.001, 0.584
M1 + Temp.	0.299	0.069, 0.545	>0.99	0.084	0.001, 0.545
M1 + Ind. qualità	2.112	-3.787, 7.886	0.77	0.169	0.001, 1.182

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 11d. MISA, 1996-2002. BI-POLLUTANT (PM10 + O₃). Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 (modello bipollutant PM10 + O₃) sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato e il relativo intervallo di credibilità.

Table 11d. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients (bipollutant model PM10 + O₃) for mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

Dall'insieme delle tabelle 11a-e risulta una forte modificazione di effetto della mortalità generale (più alta la mortalità generale maggiore l'effetto del PM10, figura 13c). Questo risultato sarebbe coerente con l'ipotesi che una maggiore mortalità generale rifletta una maggior fragilità della popolazione; tuttavia potrebbe essere una associazione spuria, come nel caso della percentuale di popolazione an-

ziana (dove il segno è paradossalmente negativo). La precedente metanalisi MISA riportava sui dati del periodo precedente al 1996 risultati analoghi¹, mentre la metanalisi APHEA-2 riporta un effetto di segno negativo per la mortalità generale.¹⁴

Più evidente è la modificazione di effetto legata alla temperatura (figura 13a) presente su tutti gli indicatori di morta-

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Mortalità per tutte le cause naturali					
M1				0.445	0.010, 1.557
M1 + SMR	0.085	0.022, 0.144	0.99	0.130	0.001, 0.707
M1 + %Pop.> 65	-0.161	-0.253, -0.066	>0.99	0.066	0.001, 0.414
M1 + NO ₂	0.028	0.034, 0.090	0.83	0.476	0.006, 1.727
M1 + log(PM10)	-1.167	-3.290, 1.210	0.86	0.373	0.002, 1.566
M1 + PM10/NO ₂	-2.357	-4.332, -0.182	0.98	0.161	0.001, 0.895
M1 + Temp.	0.312	0.132, 0.493	>0.99	0.071	0.001, 0.434
M1 + Ind. qualità	4.119	-1.507, 8.644	0.94	0.228	0.001, 1.156
Mortalità per cause Respiratorie					
M1				3.353	0.002, 17.67
M1 + SMR	0.264	0.070, 0.454	0.99	0.648	0.001, 5.361
M1 + %Pop.> 65	-0.370	-0.707, -0.013	0.98	1.217	0.001, 9.447
M1 + NO ₂	0.103	-0.098, 0.344	0.84	4.818	0.002, 21.86
M1 + log(PM10)	-2.558	-10.82, 9.202	0.74	3.178	0.001, 19.63
M1 + PM10/NO ₂	-5.739	-13.30, 3.299	0.93	2.043	0.001, 14.31
M1 + Temp.	0.867	0.208, 1.524	0.99	0.697	0.001, 5.629
M1 + Ind. qualità	15.090	-3.284, 32.56	0.95	1.515	0.001, 11.26
Mortalità per cause Cardiovascolari					
M1				0.403	0.001, 1.955
M1 + SMR	0.105	0.019, 0.190	0.99	0.166	0.001, 1.051
M1 + %Pop.> 65	-0.177	-0.332, -0.031	0.99	0.179	0.001, 1.117
M1 + NO ₂	0.004	-0.072, 0.082	0.55	0.556	0.002, 2.468
M1 + log(PM10)	-3.042	-5.372, -0.748	0.99	0.112	0.001, 0.763
M1 + PM10/NO ₂	-3.497	-5.178, -0.875	0.99	0.135	0.001, 0.863
M1 + Temp.	0.411	0.149, 0.683	>0.99	0.098	0.001, 0.630
M1 + Ind. qualità	3.610	-3.442, 10.04	0.86	0.334	0.001, 1.887

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 11e. MISA, 1996-2002. BI-POLLUTANT (PM10 + NO₂). Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 (modello bipollutant PM10 + NO₂) sulla mortalità (lag 0-1: per tutte le cause naturali, per cause respiratorie e cardiovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato ed il relativo intervallo di credibilità.

Table 11e. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients (bipollutant model PM10 + NO₂) for mortality (lag 0-1: for all causes, respiratory diseases and cardiovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

lità e anche nei modelli *bi-pollutant*. Si noti come questa modificazione di effetto non sia presente nei mesi estivi (tabella 11b) ma compaia nei mesi invernali (tabella 11c).

Anche il rapporto PM10/NO₂ comporta modificazione di effetto (figura 13b), particolarmente nei mesi invernali e nella mortalità cardiovascolare.

Queste differenze, legate alla stagione, segnalano una mag-

giore eterogeneità tra città negli effetti del PM10 nei mesi invernali piuttosto che nei mesi estivi (come si può cogliere nella tabella 4 calcolando i coefficienti di variazione σ , a titolo indicativo, semplicemente dividendo la stima dell'eterogeneità per la relativa variazione percentuale). Queste differenze sono ovviamente legate al gradiente Nord-Sud negli effetti del PM10.

Figura 13a. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali in funzione della temperatura media. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le linee rappresentano i valori predetti dalla metaregressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13a. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on mortality for all causes and mean temperature. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. The lines denote bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.

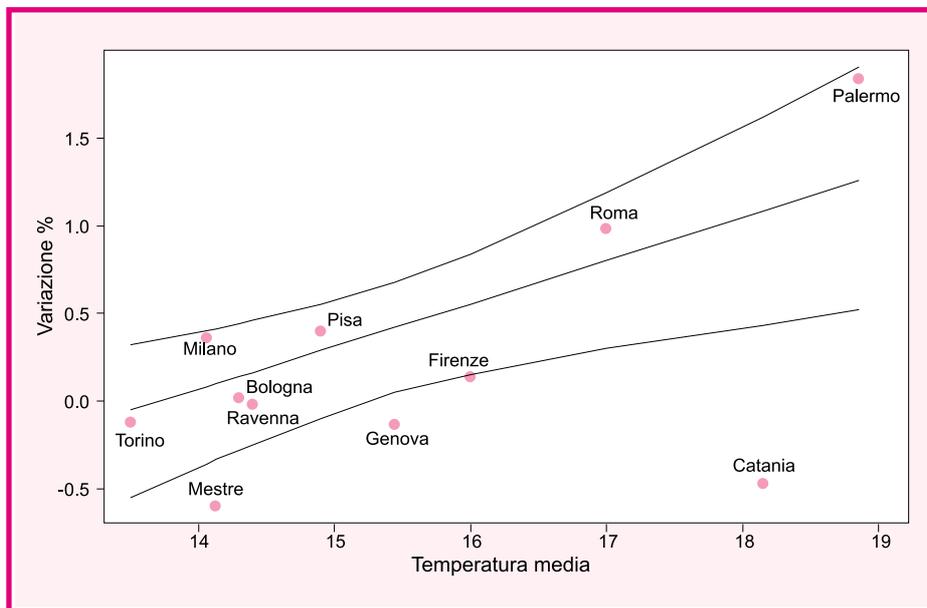
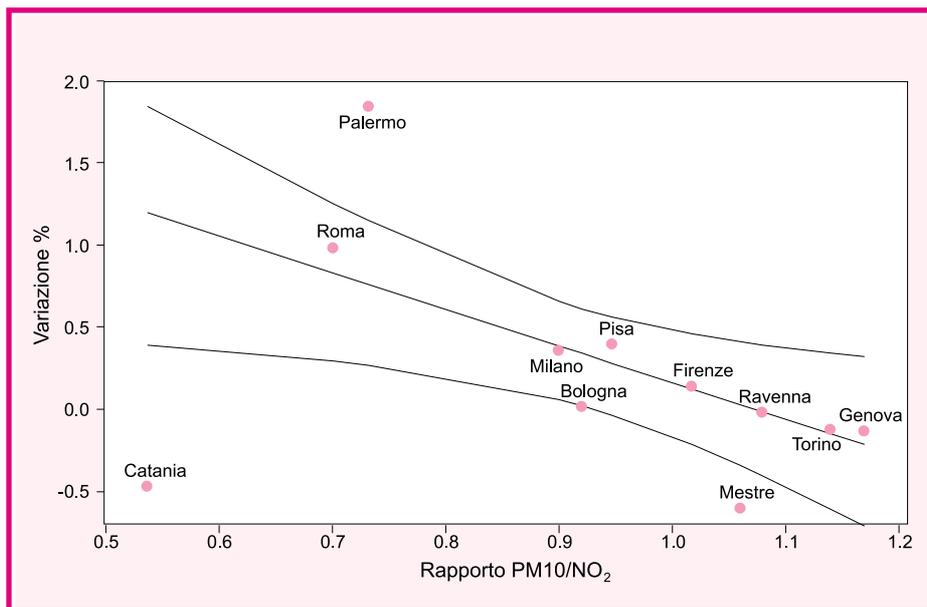


Figura 13b. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali in funzione del rapporto PM10/NO₂. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le linee rappresentano i valori predetti dalla metaregressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13b. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on mortality for all causes and PM10/NO₂ ratio. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. The lines denote bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.



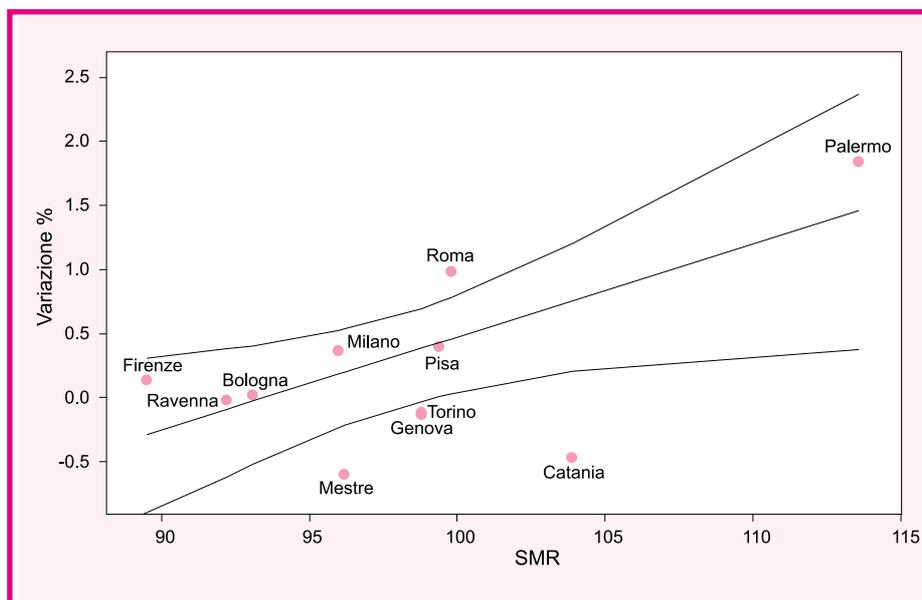


Figura 13c. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali in funzione della mortalità generale (SMR). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le linee rappresentano i valori predetti dalla meta-regressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13c. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on mortality for all causes and general mortality (SMR). The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. The lines denote Bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.

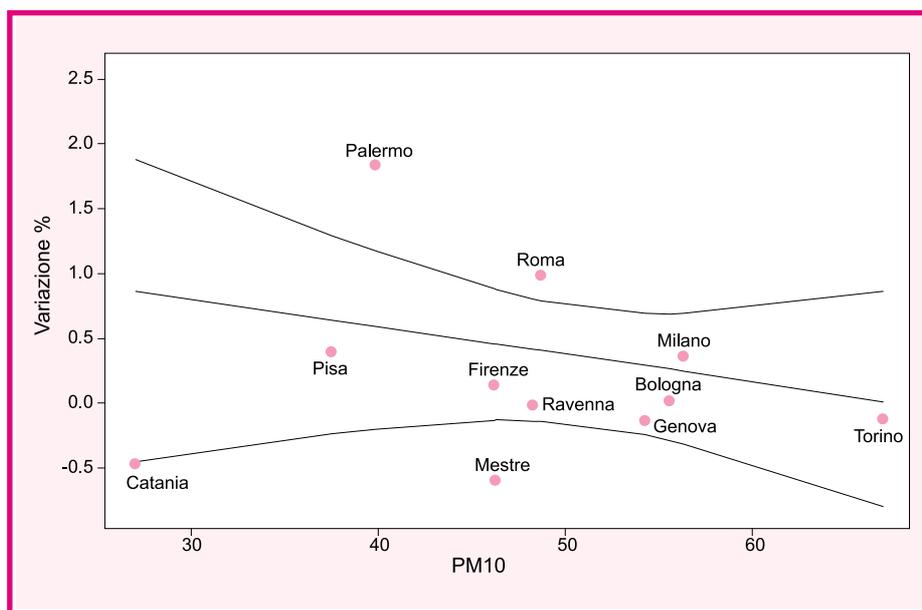


Figura 13d. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali in funzione del PM10 medio. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le linee rappresentano i valori predetti dalla meta-regressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13d. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on mortality for all causes and mean PM10. The effects are expressed as percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. The lines denote Bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità Residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Ricoveri per cause respiratorie					
M1				0.128	0.001, 0.645
M1 + SMR	0.052	-0.023, 0.124	0.92	0.094	0.001, 0.548
M1 + %Pop.> 65	-0.123	-0.234, -0.012	0.98	0.060	0.001, 0.380
M1 + NO ₂	0.005	-0.050, 0.055	0.59	0.158	0.001, 0.784
M1 + log(PM10)	-2.380	-4.255, -0.422	0.99	0.053	0.001, 0.327
M1 + PM10/NO ₂	-1.983	-3.921, -0.027	0.98	0.070	0.001, 0.413
M1 + Temp.	0.283	0.082, 0.486	>0.99	0.035	0.001, 0.236
M1 + Ind. qualità	0.481	-3.943, 4.635	0.60	0.143	0.001, 0.771
Ricoveri per cause Cardiache					
M1				0.070	0.001, 0.409
M1 + SMR	0.057	-0.007, 0.118	0.96	0.041	0.001, 0.260
M1 + %Pop.> 65	-0.092	-0.184, 0.000	0.97	0.036	0.001, 0.233
M1 + NO ₂	0.017	-0.020, 0.052	0.82	0.065	0.001, 0.398
M1 + log(PM10)	-0.059	-1.739, 1.744	0.54	0.082	0.001, 0.481
M1 + PM10/NO ₂	-0.588	-2.207, 1.156	0.77	0.071	0.001, 0.430
M1 + Temp.	0.139	-0.049, 0.324	0.93	0.048	0.001, 0.314
M1 + Ind. qualità	1.168	-2.080, 4.281	0.76	0.067	0.001, 0.386
Ricoveri per cause Cerebrovascolari					
M1				0.162	0.001, 1.218
M1 + SMR	0.104	-0.059, 0.266	0.90	0.149	0.001, 1.158
M1 + %Pop.> 65	-0.151	-0.398, 0.084	0.90	0.176	0.001, 1.336
M1 + NO ₂	0.030	-0.059, 0.120	0.75	0.181	0.001, 1.313
M1 + log(PM10)	0.539	-4.214, 3.267	0.61	0.187	0.001, 1.406
M1 + PM10/NO ₂	-0.576	-4.447, 3.353	0.62	0.202	0.001, 1.583
M1 + Temp.	0.345	-0.113, 0.797	0.94	0.131	0.001, 1.006
M1 + Ind. qualità	-0.202	-8.630, 8.087	0.52	0.191	0.001, 1.429

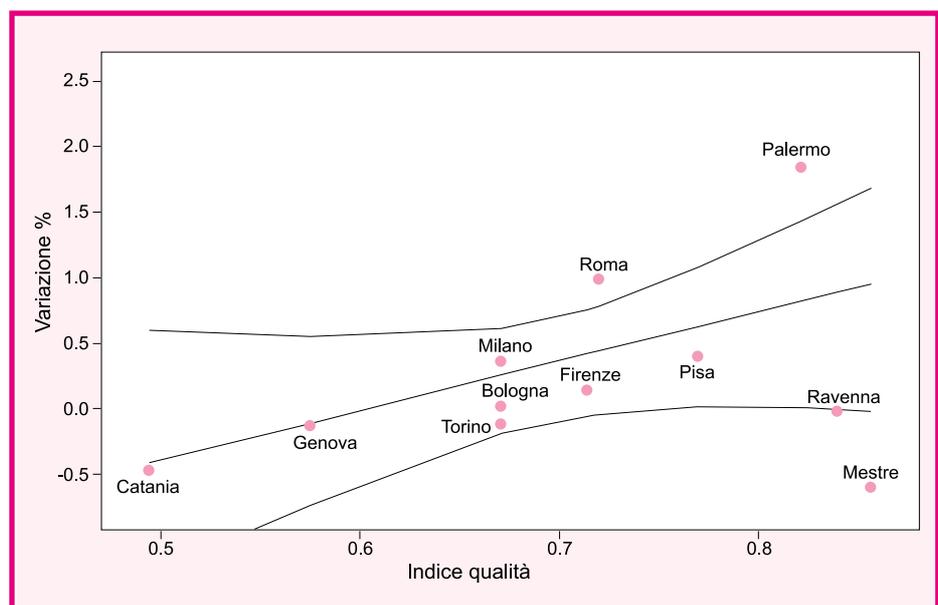
(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 12a. MISA, 1996-2002. Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Si riporta la stima del coefficiente del modificatore d'effetto (β), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato e il relativo intervallo di credibilità.

Table 12a. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate (β), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

Figura 13e. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali in funzione dell'indice di qualità. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Le linee rappresentano i valori predetti dalla metaregressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13e. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on mortality for all causes and quality index. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in pollutant concentration. The lines denote bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.



Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità Residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Ricoveri per cause respiratorie					
M1				9.312	1.025, 29.20
M1 + SMR	-0.159	-0.473, 0.194	0.86	7.738	0.021, 30.44
M1 + %Pop.> 65	0.109	-0.528, 0.687	0.67	9.896	0.365, 35.03
M1 + NO ₂	-0.166	-0.419, 0.060	0.93	8.523	0.956, 28.86
M1 + log(PM10)	1.302	-10.85, 12.26	0.61	9.866	0.592, 34.41
M1 + PM10/NO ₂	7.402	-2.161, 17.53	0.94	7.870	0.788, 26.78
M1 + Temp.	-0.266	-1.449, 1.120	0.70	9.171	0.011, 33.99
M1 + Ind. qualità	-9.124	-23.49, 5.896	0.90	7.186	0.070, 27.17
Ricoveri per cause Cardiache					
M1				0.187	0.004, 1.053
M1 + SMR	-0.059	-0.200, 0.084	0.80	0.129	0.001, 0.964
M1 + %Pop.> 65	0.001	-0.201, 0.206	0.50	0.165	0.001, 1.236
M1 + NO ₂	0.020	-0.053, 0.093	0.71	0.151	0.001, 1.120
M1 + log(PM10)	0.317	-4.345, 5.125	0.55	0.145	0.001, 1.073
M1 + PM10/NO ₂	-0.729	-3.766, 2.321	0.69	0.156	0.001, 1.180
M1 + Temp.	-0.084	-0.514, 0.346	0.66	0.164	0.001, 1.256
M1 + Ind. qualità	-0.672	-7.273, 6.027	0.57	0.149	0.001, 1.077
Ricoveri per cause Cerebrovascolari					
M1				0.902	0.005, 6.505
M1 + SMR	0.033	-0.376, 0.414	0.58	0.880	0.001, 7.092
M1 + %Pop.> 65	-0.304	-0.842, 0.210	0.88	0.672	0.001, 5.848
M1 + NO ₂	0.058	-0.143, 0.243	0.74	0.864	0.001, 6.980
M1 + log(PM10)	-6.670	-17.28, 3.877	0.89	0.694	0.001, 5.622
M1 + PM10/NO ₂	-5.116	-13.07, 2.349	0.90	0.702	0.001, 6.024
M1 + Temp.	0.316	-0.859, 1.375	0.73	0.884	0.001, 7.591
M1 + Ind. qualità	12.155	-6.508, 30.81	0.89	0.628	0.001, 5.479

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 12b. MISA, 1996-2002. PERIODO ESTIVO. Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sui ricoveri nel periodo estivo (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato e il relativo intervallo di credibilità.

Table 12b. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for hospital admissions in summer season (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and relative credibility interval.

Metaregressione sugli effetti del PM10: ricoveri ospedalieri

Per l'insieme dei ricoveri cardiaci e respiratori (tabelle 12a-e) si evidenzia una forte modificazione di effetto della temperatura media, presente anche per i modelli *bi-pollutant*.

Anche in questa analisi l'eterogeneità tra città si osserva maggiormente nei mesi invernali. In minor misura si ritrova l'effetto del rapporto PM10/NO₂, che è presente, coerentemente con quanto rilevato per la mortalità, nei mesi invernali. Nei ricoveri respiratori, in inverno, si evidenzia un effetto negativo delle concentrazioni medie di PM10, che pur con molta imprecisione si registrava anche nella mortalità respiratoria invernale. Ciò indica la presenza di una relazione non lineare con appiattimento della curva dose-risposta a concentrazioni elevate di PM10 (a titolo esemplificativo si riporta in figura 13d il diagramma di dispersione e la retta di metaregressione per la mortalità per tutte le cause naturali e in figura 13f per i ricoveri per cause respiratorie). Risultato analogo è ottenuto nella metanalisi americana⁴.

Nel caso dei ricoveri cardiaci si osserva l'effetto modulatore della mortalità generale (SMR) già discusso per l'effetto del PM10 sui decessi (si vedano le figure 13c e 13g per i ricoveri per cause cardiache).

Infine l'indicatore di qualità appare sempre influenzare con segno positivo le stime di effetto del PM10 (figura 13e), anche se la probabilità che il valore sia maggiore di zero è sempre inferiore a 0.95, evidenziando una possibile sottostima dovuta alla misclassificazione dell'esposizione nelle città con valori bassi dell'indice di qualità.



Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità Residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Ricoveri per cause respiratorie					
M1				0.389	0.021, 1.486
M1 + SMR	0.060	-0.029, 0.140	0.92	0.241	0.001, 1.151
M1 + %Pop.> 65	-0.146	-0.270, -0.015	0.98	0.130	0.001, 0.735
M1 + NO ₂	0.019	-0.044, 0.080	0.75	0.353	0.003, 1.502
M1 + log(PM10)	-2.793	-4.834, -0.639	0.99	0.110	0.001, 0.625
M1 + PM10/NO ₂	-2.698	-4.524, -0.982	>0.99	0.100	0.001, 0.545
M1 + Temp.	0.335	0.113, 0.552	>0.99	0.061	0.001, 0.400
M1 + Ind. qualità	2.165	-2.951, 6.844	0.81	0.292	0.002, 1.331
Ricoveri per cause Cardiache					
M1				0.140	0.005, 0.625
M1 + SMR	0.075	0.010, 0.139	0.99	0.039	0.001, 0.257
M1 + %Pop.> 65	-0.117	-0.214, -0.021	0.99	0.038	0.001, 0.255
M1 + NO ₂	0.017	-0.023, 0.057	0.81	0.097	0.001, 0.558
M1 + log(PM10)	-0.069	-1.871, 1.872	0.54	0.116	0.001, 0.657
M1 + PM10/NO ₂	-0.582	-2.095, 0.943	0.78	0.096	0.001, 0.560
M1 + Temp.	0.168	-0.029, 0.363	0.95	0.059	0.001, 0.399
M1 + Ind. qualità	1.548	-2.051, 4.902	0.80	0.087	0.001, 0.517
Ricoveri per cause Cerebrovascolari					
M1				0.311	0.005, 1.863
M1 + SMR	0.102	-0.069, 0.269	0.88	0.158	0.001, 1.202
M1 + %Pop.> 65	-0.116	-0.387, 0.136	0.81	0.200	0.001, 1.593
M1 + NO ₂	0.015	-0.080, 0.113	0.62	0.184	0.001, 1.407
M1 + log(PM10)	0.108	-3.745, 4.064	0.52	0.185	0.001, 1.420
M1 + PM10/NO ₂	-0.705	-4.359, 2.846	0.65	0.177	0.001, 1.368
M1 + Temp.	0.291	-0.197, 0.784	0.89	0.168	0.001, 1.263
M1 + Ind. qualità	-2.536	-11.73, 6.481	0.70	0.188	0.001, 1.489

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 12c. MISA, 1996-2002. PERIODO INVERNALE. Risultati delle metaregressioni Bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 sui ricoveri nel periodo invernale (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto (β), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato ed il relativo intervallo di credibilità.

Table 12c. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients for hospital admissions in winter season (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate (β), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità Residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Ricoveri per cause respiratorie					
M1				0.247	0.003, 1.035
M1 + SMR	0.052	-0.031, 0.128	0.90	0.167	0.001, 0.837
M1 + %Pop.> 65	-0.136	-0.250, -0.014	0.98	0.089	0.001, 0.510
M1 + NO ₂	0.013	-0.047, 0.067	0.69	0.243	0.002, 1.050
M1 + log(PM10)	-1.920	-4.043, 0.332	0.96	0.144	0.001, 0.705
M1 + PM10/NO ₂	-1.925	-4.131, 0.317	0.96	0.146	0.001, 0.714
M1 + Temp.	0.275	0.050, 0.493	0.99	0.069	0.001, 0.428
M1 + Ind. qualità	1.203	-3.492, 5.563	0.70	0.220	0.002, 1.010
Ricoveri per cause Cardiache					
M1				0.064	0.001, 0.363
M1 + SMR	0.051	-0.014, 0.113	0.94	0.043	0.001, 0.270
M1 + %Pop.> 65	-0.086	-0.179, 0.007	0.97	0.038	0.001, 0.243
M1 + NO ₂	0.013	-0.024, 0.049	0.77	0.067	0.001, 0.397
M1 + log(PM10)	-0.163	-1.871, 1.677	0.58	0.076	0.001, 0.447
M1 + PM10/NO ₂	-0.482	-2.143, 1.280	0.72	0.071	0.001, 0.418
M1 + Temp.	0.143	-0.045, 0.327	0.94	0.043	0.001, 0.288
M1 + Ind. qualità	1.101	-2.163, 4.236	0.75	0.065	0.001, 0.383
Ricoveri per cause Cerebrovascolari					
M1				0.202	0.001, 1.524
M1 + SMR	0.101	-0.066, 0.265	0.89	0.189	0.001, 1.456
M1 + %Pop.> 65	-0.171	-0.425, 0.071	0.92	0.206	0.001, 1.567
M1 + NO ₂	0.031	-0.061, 0.122	0.75	0.223	0.001, 1.668
M1 + log(PM10)	-0.919	-4.794, 3.014	0.68	0.224	0.001, 1.714
M1 + PM10/NO ₂	-0.975	-5.024, 3.173	0.69	0.237	0.001, 1.855
M1 + Temp.	0.385	-0.090, 0.852	0.95	0.150	0.001, 1.174
M1 + Ind. qualità	0.575	-8.203, 9.082	0.56	0.233	0.001, 1.792

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 12d. MISA, 1996-2002. BI-POLLUTANT (PM10 + O₃). Risultati delle metaregressioni Bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 (modello bipollutant PM10 + O₃) sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto (β), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato ed il relativo intervallo di credibilità.

Table 12d. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients (bipollutant model PM10 + O₃) for hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate (β), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

Modello	$\hat{\beta}$	95% ICr	Probabilità a una coda	Eterogeneità Residua (x 10 ⁶)	95% ICr
Ricoveri per cause respiratorie					
M1				0.095	0.001, 0.613
M1 + SMR	0.040	-0.036, 0.115	0.86	0.067	0.001, 0.474
M1 + %Pop.> 65	-0.085	-0.203, 0.033	0.93	0.061	0.001, 0.430
M1 + NO ₂	-0.017	-0.072, 0.034	0.74	0.096	0.001, 0.626
M1 + log(PM10)	-2.669	-4.729, -0.538	0.99	0.037	0.001, 0.242
M1 + PM10/NO ₂	-1.910	-4.065, 0.206	0.96	0.057	0.001, 0.381
M1 + Temp.	0.237	0.002, 0.471	0.98	0.045	0.001, 0.310
M1 + Ind. qualità	1.472	-2.939, 5.819	0.75	0.077	0.001, 0.535
Ricoveri per cause Cardiache					
M1				0.152	0.001, 0.704
M1 + SMR	0.053	-0.021, 0.123	0.93	0.104	0.001, 0.574
M1 + %Pop.> 65	-0.080	-0.188, 0.032	0.93	0.113	0.001, 0.625
M1 + NO ₂	-0.002	-0.055, 0.044	0.52	0.196	0.001, 0.880
M1 + log(PM10)	-1.208	-3.121, 0.844	0.89	0.121	0.001, 0.652
M1 + PM10/NO ₂	-0.746	-2.750, 1.364	0.78	0.158	0.001, 0.778
M1 + Temp.	0.268	0.057, 0.473	0.99	0.042	0.001, 0.288
M1 + Ind. qualità	2.013	-1.836, 5.763	0.85	0.139	0.001, 0.704
Ricoveri per cause Cerebrovascolari					
M1				0.230	0.001, 1.753
M1 + SMR	0.144	-0.038, 0.319	0.95	0.178	0.001, 1.399
M1 + %Pop.> 65	-0.173	-0.443, 0.087	0.91	0.232	0.001, 1.766
M1 + NO ₂	0.039	-0.063, 0.143	0.77	0.252	0.001, 1.892
M1 + log(PM10)	-0.139	-4.385, 4.012	0.53	0.274	0.001, 2.083
M1 + PM10/NO ₂	-0.523	-4.952, 3.844	0.59	0.289	0.001, 2.262
M1 + Temp.	0.378	-0.158, 0.908	0.92	0.196	0.001, 1.547
M1 + Ind. qualità	-0.422	-9.993, 8.806	0.53	0.272	0.001, 2.075

(*) M1 è il modello nullo senza modificatori di effetto

Tabella 12e. MISA, 1996-2002. BI-POLLUTANT (PM10 + NO₂). Risultati delle metaregressioni bayesiane sui potenziali modificatori dell'effetto del PM10 (modello bipollutant PM10 + NO₂) sui ricoveri (lag 0-3: per cause respiratorie, cardiache e cerebrovascolari). La tabella riporta i risultati di un differente modello di metaregressione per ogni riga. Vengono mostrati la stima del coefficiente del modificatore d'effetto ($\hat{\beta}$), il relativo intervallo di credibilità, il valore di probabilità del test d'ipotesi unidirezionale di assenza di modificazione d'effetto, la stima dell'eterogeneità tra città al netto del contributo del modificatore d'effetto considerato ed il relativo intervallo di credibilità.

Table 12e. MISA, 1996-2002. Bayesian meta-regressions of potential effect modifiers on PM10 coefficients (bipollutant model PM10 + NO₂) for hospital admissions (lag 0-3: for respiratory diseases, cardiac and cerebrovascular diseases). For each row, results of different meta-regression models are shown: effect modifier coefficient estimate ($\hat{\beta}$), credibility interval, one-side p-value, heterogeneity variance estimate and credibility interval.

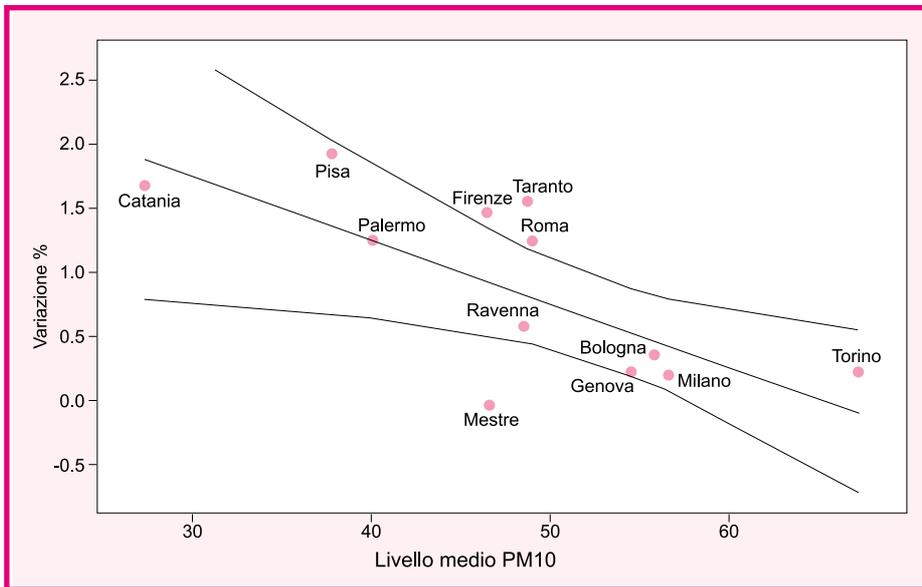


Figura 13f. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sui ricoveri per cause respiratorie in funzione della concentrazione media di PM10. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³. Le linee rappresentano i valori predetti dalla metaregressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13f. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on hospital admissions for respiratory diseases and mean PM10 concentrations. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration. The lines denote bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.

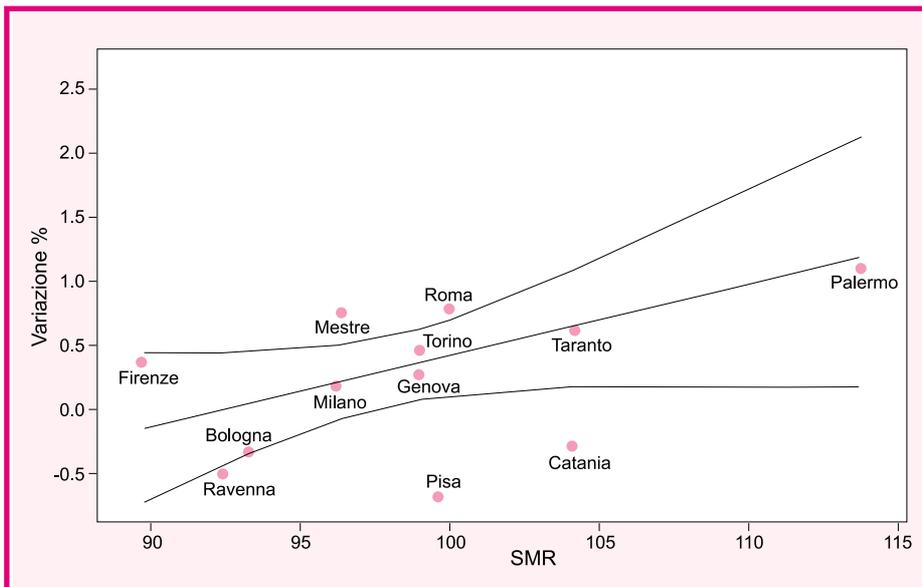


Figura 13g. MISA, 1996-2002. Variazione percentuale per PM10 (lag 0-1) sui ricoveri per cause cardiache in funzione della mortalità generale (SMR). I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³. Le linee rappresentano i valori predetti dalla metaregressione con i relativi intervalli di credibilità al 95%.

Figure 13g. MISA, 1996-2002. Relationship between percent excess for PM10 (lag 0-1) on hospital admissions for cardiac diseases and general mortality (SMR). The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration. The lines denote bayesian meta-regression predicted values and 95% credibility bands.

Tabella 13a. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili complessivamente alle concentrazioni di PM10 (intervallo di credibilità 80%). Sono riportate due stime, sulla base dell'effetto medio metanalitico e sulla base della stima a posteriori città-specifica dell'effetto del PM10 (lag 0-1).

Table 13a. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to PM10 concentrations. The first estimate refers to the overall meta-analytic PM10 effect (lag 0-1) estimate, the second to city-specific posterior estimates.

	PM10			
	Stima metanalitica		Stima città-specifica a posteriori	
	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%
Bologna	64	4, 119	28	- 57, 109
Catania	17	1, 31	3	- 30, 31
Firenze	46	2, 86	38	- 42, 112
Genova	105	6, 197	33	- 140, 189
Mestre-Venezia	22	1, 41	3	- 43, 43
Milano	167	12, 313	193	77, 306
Palermo	49	3, 92	168	81, 260
Pisa	8	0, 14	8	- 8, 23
Ravenna	18	1, 34	11	- 22, 41
Roma	249	13, 471	667	432, 898
Torino	139	7, 259	2	- 153, 152

					intero anno		estate	
	Decessi medi giornalieri	ds	PM10 medio $\mu\text{g}/\text{m}^3$	ds	vp	ICr 95%	vp	ICr 95%
Bologna	11.6	3.5	55.6	33.8	0.14	-0.50, 0.72	0.38	-1.6, 2.2
Catania	7.3	3.0	27.0	21.3	0.06	-0.94, 0.85	2.51	-0.2, 5.7
Firenze	11.1	3.4	46.0	21.1	0.25	-0.62, 1.03	0.56	-1.9, 2.6
Genova	21.3	5.0	54.2	20.3	0.10	-0.71, 0.78	0.13	-1.6, 1.9
Mestre-Venezia	4.6	2.2	47.0	32.0	0.05	-1.04, 0.87	2.69	0.1, 6.0
Milano	29.1	6.1	56.3	38.4	0.36	0.02, 0.69	2.91	1.9, 4.0
Palermo	14.3	4.7	39.8	18.0	1.09	0.30, 2.05	3.43	1.9, 5.1
Pisa	2.2	1.5	37.5	17.1	0.32	-0.79, 1.39	2.06	-1.3, 5.6
Ravenna	3.7	1.9	48.3	31.3	0.20	-0.73, 1.02	2.21	-0.5, 5.2
Roma	58.3	8.9	48.7	19.5	0.83	0.37, 1.28	2.14	1.4, 2.9
Torino	20.5	4.9	67.2	38.1	0.01	-0.51, 0.49	2.42	1.1, 3.9

Tabella 13b. MISA, 1996-2002. Numero medio giornaliero di decessi per tutte le cause naturali (ICD<800) e sua deviazione standard (ds); media (e deviazione standard, ds) delle concentrazioni medie giornaliere di PM10; variazione percentuale (vp) associate ad un incremento del PM10 pari a $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ed intervallo di credibilità. Sono riportate due stime a posteriori città-specifiche, la prima riferita all'intero anno, la seconda al solo periodo estivo.

Table 13b. MISA, 1996-2002. Average number of daily deaths (ICD<800) and standard deviation (ds); average (and standard deviation, ds) of daily mean of PM10 concentrations; percent increase in risk by $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ increase in PM10 concentration and credibility interval. The first city-specific posterior estimate refers to the whole year time span, the second to summer season.

3. Stime dei decessi attribuibili

L'impatto delle concentrazioni di PM10

Le tabelle 13a-c riportano le stime dell'impatto del PM10 sulla mortalità per tutte le cause naturali. A questo scopo sono stati calcolati per ogni città MISA i decessi annui attribuibili utilizzando la stima metanalitica dell'effetto del PM10 (tabella 1) o la stima città-specifica a posteriori (tabella 13b). La frazione attribuibile è stata valutata dapprima considerando come soglia di assenza di effetto il valore di concentrazione massimo tra i valori minimi osservati nel periodo in studio 1996-2002 (PM10: $11.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ registrato a Palermo). Come ricavabile dalla tabella 13a, la somma dei decessi attribuibili è di 884 morti annui su 67206 de-

cessi medi annui nelle 11 città MISA con dati su PM10 e mortalità (non ricavabili dalla tabella per problemi di arrotondamento) pari all'1.32 %, se usiamo la stima metanalitica, e di 1154 decessi annui pari all'1.72 %, se usiamo la stima a posteriori città-specifica. Valutando insieme le tabelle 13a e 13b, vediamo che Roma (vp=0.83%) e Palermo (vp=1.09%) mostrano stime di decessi attribuibili diverse in quanto registrano stime di effetto del PM10 maggiori della stima metanalitica (vp=0.31%), mentre vale l'inverso per Torino (vp=0.01%) e Bologna (vp=0.14%). Si noti anche che differenti conclusioni si trarrebbero dalle stime di effetto per il solo periodo estivo (per esempio Torino registra vp=2.42%). Usando i valori limite delle diretti-

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al PM10 (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base dell'effetto medio metanalitico e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione										
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre Venezia	Milano	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Torino
a 20 µg/m ³	54	11	36	86	17	142	36	5	15	198	121
	<i>3,100</i>	<i>0,21</i>	<i>2,67</i>	<i>5,162</i>	<i>0,33</i>	<i>10,264</i>	<i>2,68</i>	<i>0,10</i>	<i>1,28</i>	<i>11,375</i>	<i>6,225</i>
a 40 µg/m ³	30	4	14	40	9	83	10	1	7	78	77
	<i>2,56</i>	<i>0,7</i>	<i>1,26</i>	<i>2,76</i>	<i>0,17</i>	<i>6,156</i>	<i>1,19</i>	<i>0,3</i>	<i>0,14</i>	<i>4,149</i>	<i>4,144</i>
a 50 µg/m ³	21	2	7	22	6	61	4	1	5	39	57
	<i>1,39</i>	<i>0,4</i>	<i>0,13</i>	<i>1,42</i>	<i>0,11</i>	<i>4,115</i>	<i>0,8</i>	<i>0,1</i>	<i>0,9</i>	<i>2,74</i>	<i>3,108</i>
di 5 µg/m ³	7	4	6	12	3	17	8	1	2	33	12
	<i>0,12</i>	<i>0,7</i>	<i>0,12</i>	<i>1,23</i>	<i>0,5</i>	<i>1,31</i>	<i>1,15</i>	<i>0,3</i>	<i>0,4</i>	<i>2,62</i>	<i>1,22</i>
1/2 var	3	2	1	2	1	11	2	0	1	6	6
	<i>-1,8</i>	<i>0,5</i>	<i>0,4</i>	<i>-1,6</i>	<i>0,4</i>	<i>-1,25</i>	<i>-1,4</i>	<i>0,1</i>	<i>0,3</i>	<i>-3,18</i>	<i>-1,15</i>
1/5 var	5	3	2	4	2	18	3	0	2	10	10
	<i>0,12</i>	<i>0,7</i>	<i>0,5</i>	<i>0,8</i>	<i>0,5</i>	<i>1,36</i>	<i>0,6</i>	<i>0,1</i>	<i>0,4</i>	<i>-1,23</i>	<i>0,21</i>

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al PM10 (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base delle stime a posteriori città-specifica e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione										
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre Venezia	Milano	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Torino
a 20 µg/m ³	24	2	30	27	2	163	124	6	9	531	2
	<i>-48,91</i>	<i>-20,21</i>	<i>-33,88</i>	<i>-114,155</i>	<i>-35,35</i>	<i>65,259</i>	<i>59,192</i>	<i>-5,17</i>	<i>-18,33</i>	<i>343,715</i>	<i>-133,133</i>
a 40 µg/m ³	13	1	11	13	1	96	35	1	5	211	1
	<i>-27,51</i>	<i>-7,7</i>	<i>-13,34</i>	<i>-53,72</i>	<i>-17,18</i>	<i>38,153</i>	<i>17,55</i>	<i>-1,4</i>	<i>-9,17</i>	<i>134,286</i>	<i>-84,84</i>
a 50 µg/m ³	9	0	6	7	1	70	15	1	3	105	1
	<i>-19,36</i>	<i>-4,4</i>	<i>-7,17</i>	<i>-29,40</i>	<i>-12,12</i>	<i>28,113</i>	<i>7,24</i>	<i>-1,2</i>	<i>-6,11</i>	<i>66,144</i>	<i>-63,63</i>
di 5 µg/m ³	3	1	5	4	0	19	29	1	1	88	0
	<i>-6,11</i>	<i>-7,7</i>	<i>-6,16</i>	<i>-16,22</i>	<i>-5,5</i>	<i>8,30</i>	<i>14,44</i>	<i>-1,4</i>	<i>-3,5</i>	<i>56,118</i>	<i>-13,13</i>
1/2 var	1	0	1	1	0	12	5	0	1	15	0
	<i>-3,7</i>	<i>-4,4</i>	<i>-2,5</i>	<i>-4,5</i>	<i>-3,3</i>	<i>1,26</i>	<i>-1,13</i>	<i>0,1</i>	<i>-1,3</i>	<i>-6,37</i>	<i>-8,7</i>
1/5 var	2	0	2	1	0	20	9	0	1	26	0
	<i>-5,10</i>	<i>-6,6</i>	<i>-2,7</i>	<i>-5,7</i>	<i>-5,5</i>	<i>6,37</i>	<i>2,17</i>	<i>0,1</i>	<i>-2,4</i>	<i>6,48</i>	<i>-12,11</i>

Tabella 13c. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili alle concentrazioni di PM10 (intervallo di credibilità 80%) sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione: a 20 µg/m³, a 40 µg/m³, a 50 µg/m³, di 5 µg/m³ in media, con riduzione della varianza di 1/2 o di 1/5.

Table 13c. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to PM10 concentrations under different scenarios of exposure reduction: to 20 µg/m³, to 40 µg/m³, to 50 µg/m³, by 5 µg/m³, with reduction of the variance by 1/2 or 1/5.

ve europee, 20 µg/m³ annuale (dal 2010), 40 µg/m³ annuale (dal 2005), 50 µg/m³ giornaliero (dal 2005) in modo restrittivo, cioè calcolando i decessi attribuibili a tutte le eccedenze delle medie giornaliere da tali limiti, otteniamo le stime di **tabella 13c**. Abbiamo 721 (1.07 %), 353 (0.52 %), 225 (0.34 %) decessi attribuibili (percentuale sul totale dei decessi per cause naturali) ai giorni con medie eccedenti i limiti delle direttive, se usiamo la stima metanalitica. Leggermente superiori, in genere, se usiamo le stime città-specifiche: 920 (1.37 %), 388 (0.58 %), 218 (0.32 %), secondo i tre scenari delle direttive europee sul PM10. Non si hanno guadagni apprezzabili nel caso di riduzioni in media (105 e 151 decessi rispettivamente, per riduzio-

ni di 5 µg/m³) o in varianza (35-36 e 59-61 riducendo di 1/2 o di 1/5 la varianza della distribuzione delle medie giornaliere, a parità di valore medio).

Nessuna città presenta valori medi annui nei limiti di 20 µg/m³, solo tre rientrano nei limiti di 40 µg/m³ e quattro (Bologna, Genova, Milano e Torino) eccedono la soglia di 50 µg/m³. Per valori così alti la forma della relazione dose-risposta assume importanza in quanto le stime presentate presuppongono una relazione lineare. Dalla metaregressione risulta che le stime di effetto del PM10 tendono a ridursi in funzione del valore medio delle concentrazioni di PM10 (**figura 13d**), suggerendo la presenza di un andamento non lineare con rischi relativi che tendono a un *plateau*.¹⁵ Per le città con alti valo-

	NO ₂			
	Stima metanalitica		Stima città-specifica a posteriori	
	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%
Bologna	95	63, 128	109	57, 171
Catania	45	30, 60	36	3, 66
Firenze	55	37, 75	44	5, 77
Genova	136	91, 183	110	33, 176
Mestre-Venezia	19	12, 25	18	5, 30
Milano	249	166, 335	294	181, 425
Napoli	457	305, 616	368	236, 495
Palermo	99	65, 134	97	43, 154
Pisa	9	6, 13	9	3, 16
Ravenna	22	14, 29	19	4, 33
Roma	583	388, 787	885	518, 1320
Taranto	19	13, 26	18	4, 30
Torino	171	114, 230	149	56, 236
Trieste	14	9, 20	13	5, 22
Verona	39	26, 52	54	27, 90

Tabella 14a. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili complessivamente alle concentrazioni di NO₂ (intervallo di credibilità 80%). Sono riportate due stime, sulla base dell'effetto medio metanalitico e sulla base della stima a posteriori città-specifica dell'effetto dell'NO₂ (lag 0-1).

Table 14a. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to NO₂ concentrations. The first estimate refers to the overall meta-analytic NO₂ effect (lag 0-1) estimate, the second to city-specific posterior estimates.

					intero anno		estate	
	Decessi medi giornalieri	ds	NO ₂ medio µg/m ³	ds	vp	ICr 95%	vp	ICr 95%
Bologna	11.6	3.5	60.6	17.7	0.69	0.14, 1.43	1.84	0.44, 3.34
Catania	7.3	3.0	50.3	12.9	0.49	-0.45, 1.15	1.13	-0.96, 2.69
Firenze	11.1	3.4	45.4	15.5	0.47	-0.39, 1.08	1.30	-0.55, 2.85
Genova	21.3	5.0	51.8	17.5	0.48	-0.09, 0.94	1.31	0.40, 2.17
Mestre-Venezia	4.6	2.2	39.0	19.0	0.56	-0.23, 1.30	1.69	-0.12, 3.53
Milano	29.1	6.1	61.2	24.8	0.70	0.29, 1.23	2.60	1.44, 3.99
Napoli	23.9	5.3	108.0	50.8	0.48	0.21, 0.73	1.00	0.33, 1.67
Palermo	14.3	4.7	54.4	16.2	0.58	-0.01, 1.19	1.85	0.68, 3.16
Pisa	2.2	1.5	40.6	12.5	0.60	-0.21, 1.42	1.68	-0.16, 3.63
Ravenna	3.7	1.9	47.7	18.0	0.53	-0.29, 1.18	1.34	-0.63, 2.98
Roma	58.3	8.9	70.0	14.3	0.92	0.41, 1.66	2.34	1.44, 3.32
Taranto	4.4	2.1	42.0	15.8	0.54	-0.31, 1.26	1.35	-0.57, 2.96
Torino	20.5	4.9	60.5	21.9	0.52	-0.07, 1.02	1.89	0.68, 3.32
Trieste*	5.6	2.4	31.5	18.2	0.55	-0.12, 1.17	1.44	0.10, 2.67
Verona	5.6	2.4	53.7	16.6	0.82	0.22, 1.99	2.10	0.52, 4.12

(*) I decessi si riferiscono al periodo in cui i dati di inquinamento erano disponibili

Tabella 14b. MISA, 1996-2002. Numero medio giornaliero di decessi per tutte le cause naturali (ICD<800) e sua deviazione standard (ds); media (e deviazione standard, ds) delle concentrazioni medie giornaliere di NO₂; variazione percentuale (vp) associate ad un incremento del NO₂ pari a 10 µg/m³ e intervallo di credibilità. Sono riportate due stime a posteriori città-specifiche, la prima riferita all'intero anno, la seconda al solo periodo estivo.

Table 14b. MISA, 1996-2002. Average number of daily deaths (ICD<800) and standard deviation (ds); average (and standard deviation, ds) of daily mean of NO₂ concentrations; percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in NO₂ concentration and credibility interval. The first city-specific posterior estimate refers to the whole year time span, the second to summer season.

ri medi, come Torino, tenderemmo perciò a sottostimare l'impatto dell'inquinante, specialmente usando le stime città-specifiche. Anche l'interazione con la temperatura media può avere dei riflessi nelle stime di impatto. Come abbiamo visto l'effetto del PM10 risulta maggiore nelle città con tem-

peratura media più alta, come Palermo e Roma. In questo caso sembrerebbe più opportuno usare le stime città-specifiche, oppure passare a valutazioni d'impatto di tipo stagionale, viste le differenze negli effetti estivi ed invernali tra ed entro città.

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al NO ₂ (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base dell'effetto medio metanalitico e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione														
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre-Venezia	Milano	Napoli	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Taranto	Torino	Trieste	Verona
a 40 µg/m ³	55	19	20	65	7	151	377	50	2	9	385	6	101	4	19
	<i>36,75</i>	<i>13,26</i>	<i>13,28</i>	<i>43,88</i>	<i>4,9</i>	<i>100,204</i>	<i>252,509</i>	<i>33,68</i>	<i>2,3</i>	<i>6,13</i>	<i>256,520</i>	<i>4,9</i>	<i>67,137</i>	<i>3,6</i>	<i>13,26</i>
di 5 µg/m ³	13	8	12	23	5	32	26	16	3	4	63	5	22	4	6
	<i>8,17</i>	<i>5,11</i>	<i>8,16</i>	<i>16,31</i>	<i>3,6</i>	<i>21,43</i>	<i>17,36</i>	<i>10,21</i>	<i>2,3</i>	<i>3,6</i>	<i>42,86</i>	<i>3,6</i>	<i>15,30</i>	<i>3,6</i>	<i>4,9</i>
1/2 var	2	1	2	3	1	7	13	2	0	1	4	1	4	3	1
	<i>-1,5</i>	<i>-1,2</i>	<i>-1,4</i>	<i>-2,8</i>	<i>0,3</i>	<i>-3,17</i>	<i>-4,31</i>	<i>-1,5</i>	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>-6,15</i>	<i>0,2</i>	<i>-2,10</i>	<i>1,4</i>	<i>-1,2</i>
1/5 var	3	1	3	5	2	12	23	3	0	1	7	1	7	4	1
	<i>0,5</i>	<i>0,2</i>	<i>0,5</i>	<i>1,10</i>	<i>1,4</i>	<i>3,23</i>	<i>7,40</i>	<i>0,6</i>	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>-2,17</i>	<i>0,2</i>	<i>1,13</i>	<i>2,6</i>	<i>0,3</i>

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al NO ₂ (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base delle stime a posteriori città-specifiche e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione														
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre-Venezia	Milano	Napoli	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Taranto	Torino	Trieste	Verona
a 40 µg/m ³	64	15	16	52	6	179	304	49	2	8	587	6	88	4	27
	<i>33,100</i>	<i>1,28</i>	<i>2,29</i>	<i>16,84</i>	<i>2,11</i>	<i>109,259</i>	<i>194,409</i>	<i>21,78</i>	<i>1,4</i>	<i>2,14</i>	<i>341,877</i>	<i>1,10</i>	<i>33,141</i>	<i>1,7</i>	<i>13,45</i>
di 5 µg/m ³	15	7	10	19	4	38	21	16	3	4	97	4	20	4	9
	<i>8,23</i>	<i>1,12</i>	<i>1,17</i>	<i>6,30</i>	<i>1,7</i>	<i>23,54</i>	<i>13,28</i>	<i>7,25</i>	<i>1,4</i>	<i>1,6</i>	<i>56,146</i>	<i>1,7</i>	<i>7,31</i>	<i>1,6</i>	<i>4,15</i>
1/2 var	2	0	1	3	1	8	11	2	0	1	6	1	3	2	1
	<i>-1,5</i>	<i>-1,2</i>	<i>-1,4</i>	<i>-2,8</i>	<i>0,3</i>	<i>-3,21</i>	<i>-3,25</i>	<i>-1,5</i>	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>-10,22</i>	<i>0,2</i>	<i>-2,10</i>	<i>0,4</i>	<i>-1,3</i>
1/5 var	3	1	2	4	2	14	19	3	0	1	10	1	6	4	2
	<i>0,6</i>	<i>0,2</i>	<i>0,5</i>	<i>0,9</i>	<i>0,4</i>	<i>3,27</i>	<i>6,33</i>	<i>0,6</i>	<i>0,1</i>	<i>0,2</i>	<i>-4,26</i>	<i>0,2</i>	<i>0,13</i>	<i>1,7</i>	<i>0,4</i>

Tabella 14c. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili alle concentrazioni di NO₂ (intervallo di credibilità 80%) sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione: a 40µg/m³, di 5 µg/m³ in media, con riduzione della varianza di 1/2 o di 1/5.

Table 14c. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to NO₂ concentrations under different scenarios of exposure reduction: to 40 µg/m³, by 5 µg/m³, with reduction of the variance by 1/2 or 1/5.

L'impatto degli inquinanti gassosi

Per gli inquinanti gassosi, NO₂ e CO, le stime di impatto sono riportate nelle tabelle 14a-e e 15a-e. I decessi attribuibili considerando come soglia di assenza di effetto il valore di concentrazione massimo tra i valori minimi osservati nel periodo in studio 1996-2002 (rispettivamente NO₂: 23.6 µg/m³ registrato a Roma; CO: 0.8 mg/m³ registrato a Milano), sono 2012 (2.5%) (stima metanalitica) e 2223 (2.7%) (stime città-specifiche) per gli ossidi di azoto; 1897 (2.3%) e 1957 (2.4%), rispettivamente, per il monossido di carbonio su 81612 decessi medi annui nelle 15 città MISA. I limiti fissati dalle direttive europee sono di 40 µg/m³ annuale per l' NO₂ (dal 2010) e 10 mg/m³ per il CO (dal 2005). Prendendo come soglia questi due valori otteniamo 1407 (1.7%) e 1270 (1.6%) decessi attribuibili per l'NO₂ e nessun decesso attribuibile per il CO. Due sole città, Mestre-Venezia e Trieste, rientrano come medie annuali nei limiti delle direttive per l' NO₂, mentre per il CO tutte le città rientrano nei limiti europei. Tuttavia questo non vuol dire che non si abbiano effetti sulla salute: la riduzione di 1 mg/m³ per il CO in media annuale porterebbe a 869 (1.06%) o 893

(1.09%) decessi attribuibili in meno (usando rispettivamente la stima di effetto globale e le stime di effetto città-specifiche). Nel caso dell' NO₂ e del CO non si trovano grandi differenze tra le stime di impatto ottenute usando le stime di effetto metanalitiche o quelle città-specifiche.



	CO			
	Stima metanalitica		Stima città-specifica a posteriori	
	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%	Numero di decessi attribuibili	ICr 80%
Bologna	45	32, 58	49	32, 67
Catania	23	16, 30	23	13, 32
Firenze	21	15, 27	21	12, 29
Genova	120	85, 155	127	81, 174
Mestre-Venezia	25	18, 32	24	14, 33
Milano	306	219, 392	328	230, 429
Napoli	256	181, 330	219	96, 319
Palermo	121	86, 156	121	75, 166
Pisa	14	10, 18	14	8, 20
Ravenna	12	8, 15	12	7, 17
Roma	695	494, 894	773	572, 980
Taranto	27	19, 35	27	16, 38
Torino	163	116, 210	154	86, 217
Trieste	40	28, 51	36	18, 51
Verona	29	21, 38	29	17, 41

Tabella 15a. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili complessivamente alle concentrazioni di CO (intervallo di credibilità 80%). Sono riportate due stime, sulla base dell'effetto medio metaanalitico e sulla base della stima a posteriori città-specifica dell'effetto del CO (lag 0-1).

Table 15a. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to CO concentrations. The first estimate refers to the overall meta-analytic CO effect (lag 0-1) estimate, the second to city-specific posterior estimates.

					intero anno		estate	
	Decessi medi giornalieri	ds	CO medio mg/m ³	ds	vp	ICr 95%	vp	ICr 95%
Bologna	11.6	3.5	1.5	1.0	1.31	0.56, 2.29	6.78	1.84, 13.58
Catania	7.3	3.0	1.4	0.6	1.18	0.16, 2.04	3.86	-2.42, 10.01
Firenze	11.1	3.4	1.1	0.6	1.16	0.09, 1.99	4.89	-0.65, 11.42
Genova	21.3	5.0	2.0	0.8	1.26	0.47, 2.20	5.51	1.78, 9.83
Mestre-Venezia	4.6	2.2	1.7	1.3	1.15	0.16, 1.92	3.50	-2.58, 9.23
Milano	29.1	6.1	3.1	1.6	1.27	0.65, 1.96	6.56	3.93, 9.31
Napoli	23.9	5.3	3.2	1.3	1.02	-0.04, 1.69	0.15	-2.76, 3.42
Palermo	14.3	4.7	2.6	1.2	1.20	0.35, 1.98	4.03	0.39, 7.69
Pisa	2.2	1.5	2.0	1.1	1.18	0.15, 2.04	3.50	-3.45, 9.76
Ravenna	3.7	1.9	1.3	0.9	1.22	0.32, 2.13	2.91	-3.96, 8.63
Roma	58.3	8.9	3.4	1.6	1.33	0.80, 1.94	4.82	2.87, 6.80
Taranto	4.4	2.1	2.1	0.8	1.20	0.20, 2.07	4.86	-0.58, 11.13
Torino	20.5	4.9	2.4	1.5	1.12	0.16, 1.83	4.84	0.46, 9.71
Trieste*	5.6	2.4	2.2	1.1	1.07	-0.02, 1.77	3.31	-0.01, 6.59
Verona	5.6	2.4	1.8	1.0	1.21	0.28, 2.10	7.50	1.96, 16.77

(*) I decessi si riferiscono al periodo in cui i dati di inquinamento erano disponibili

Tabella 15b. MISA, 1996-2002. Numero medio giornaliero di decessi per tutte le cause naturali (ICD<800) e sua deviazione standard (ds); media (e deviazione standard, ds) delle concentrazioni medie giornaliere di CO; variazione percentuale (vp) associate ad un incremento del CO pari a 1 mg/m³ ed intervallo di credibilità. Sono riportate due stime a posteriori città-specifiche, la prima riferita all'intero anno, la seconda al solo periodo estivo.

Table 15b. MISA, 1996-2002. Average number of daily deaths (ICD<800) and standard deviation (ds); average (and standard deviation, ds) of daily mean of CO concentrations; percent increase in risk by 1 mg/m³ increase in CO concentration and credibility interval. The first city-specific posterior estimate refers to the whole year time span, the second to summer season.

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al CO (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base dell'effetto medio metanalitico e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione														
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre-Venezia	Milano	Napoli	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Taranto	Torino	Trieste	Verona
a 10 mg/m ³	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>
di 1 mg/m ³	32	20	19	85	15	125	103	61	9	9	251	18	80	23	19
	<i>22,41</i>	<i>14,26</i>	<i>13,24</i>	<i>60,109</i>	<i>10,19</i>	<i>89,161</i>	<i>73,133</i>	<i>44,79</i>	<i>6,11</i>	<i>6,11</i>	<i>178,323</i>	<i>13,24</i>	<i>57,104</i>	<i>16,29</i>	<i>14,25</i>
1/2 var	5	1	3	3	3	10	7	4	1	2	20	1	10	2	2
	<i>1,9</i>	<i>0,3</i>	<i>1,5</i>	<i>-1,7</i>	<i>1,5</i>	<i>-2,23</i>	<i>-2,16</i>	<i>-1,9</i>	<i>0,2</i>	<i>1,3</i>	<i>-4,47</i>	<i>0,2</i>	<i>1,20</i>	<i>0,4</i>	<i>0,4</i>
1/5 var	8	2	5	5	5	18	11	6	1	3	35	1	17	3	3
	<i>4,12</i>	<i>1,3</i>	<i>3,7</i>	<i>1,9</i>	<i>3,7</i>	<i>6,30</i>	<i>3,20</i>	<i>2,11</i>	<i>1,2</i>	<i>1,4</i>	<i>12,61</i>	<i>0,2</i>	<i>8,27</i>	<i>1,5</i>	<i>1,5</i>

Scenario	Numero di decessi annuali attribuibili al CO (in corsivo intervalli di credibilità 80%) sulla base delle stime a posteriori città-specifica e sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione														
	Bologna	Catania	Firenze	Genova	Mestre-Venezia	Milano	Napoli	Palermo	Pisa	Ravenna	Roma	Taranto	Torino	Trieste	Verona
a 10 mg/m ³	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>	<i>0,0</i>
di 1 mg/m ³	35	20	18	90	14	134	88	62	9	9	279	18	76	21	20
	<i>23,48</i>	<i>12,28</i>	<i>11,26</i>	<i>57,124</i>	<i>8,20</i>	<i>93,177</i>	<i>39,129</i>	<i>38,84</i>	<i>5,12</i>	<i>5,13</i>	<i>206,355</i>	<i>11,26</i>	<i>43,106</i>	<i>10,30</i>	<i>12,27</i>
1/2 var	5	1	3	3	3	11	6	4	1	2	23	1	10	2	2
	<i>1,10</i>	<i>0,3</i>	<i>1,6</i>	<i>-1,8</i>	<i>1,5</i>	<i>-2,25</i>	<i>-2,14</i>	<i>-1,9</i>	<i>0,2</i>	<i>0,3</i>	<i>-5,51</i>	<i>0,2</i>	<i>0,20</i>	<i>0,4</i>	<i>0,4</i>
1/5 var	8	2	5	5	5	19	10	6	1	3	39	1	16	3	3
	<i>4,13</i>	<i>0,3</i>	<i>2,8</i>	<i>1,10</i>	<i>2,7</i>	<i>7,32</i>	<i>1,19</i>	<i>2,12</i>	<i>0,2</i>	<i>1,4</i>	<i>13,67</i>	<i>0,2</i>	<i>6,27</i>	<i>1,5</i>	<i>1,6</i>

Tabella 15c. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui attribuibili alle concentrazioni di CO (intervallo di credibilità 80%) sotto differenti scenari di riduzione dell'esposizione: a 10 mg/m³, di 1 mg/m³ in media, con riduzione della varianza di 1/2 o di 1/5.

Table 15c. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths attributable to CO concentrations under different scenarios of exposure reduction: to 10 mg/m³, by 1 mg/m³, with reduction of the variance by 1/2 or 1/5.

Bibliografia

1. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiologia e Prevenzione* 2001; 25 (suppl):1-72.
2. Biggeri A, Baccini M, Accetta G, Lagazio C. Estimates of short-term effects of air pollutants in Italy. *Epidemiologia e Prevenzione* 2002; 26(4):203-205.
3. Sutton AJ, Abrams KR. Bayesian methods in meta-analysis and evidence synthesis. *Statistical Methods in Medical Research* 2001; 10:277-303.
4. Dominici F, Zeger SL, Samet J. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the largest 20 US cities: a hierarchical modelling strategy. *JRSS-A* 2000; 163: 263-302.
5. Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000; 151:440-448.
6. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12:55-61.
7. Zeger SL, Dominici F, Samet J. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 1999; 10:171-175.
8. Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, Anderson RH, La Tertre A, Bobros J, Celko M, Goren A, Forsberg B, Micherlozzi P, Rabcenko D, Perez Hoyos S, Wickmann HE, Katsouyanni K. The temporal pattern of respiratory and heart disease mortality in response to air pollution. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1188-1193.
9. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. Airborne particulate matter and mortality: timescale effects in four US cities. *Am J Epidemiol* 2003;157(12):1055-65.
10. Normand S. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statist Med* 1999; 18: 321-359.
11. Saez M, Baccini M, Biggeri A, Lertxundi A. Parametric and Semi-Parametric approaches in the analysis of short-term effects of air pollution on health. In Biggeri, Dreassi, Lagazio, Marchi (eds) *Statistical Modelling*, Firenze University Press 2004, 58-62.
12. The HEI Review Panel. *Commentary to the Health Effects Institute. Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report*. Health Effects Institute, Boston MA. 2003, 255-271.
13. Schwartz J. Is the association of airborne particles with daily deaths confounded by gaseous air pollutants? An approach to control by matching. *Environ Health Perspect* 2004; 112(5): 557-561.
14. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopolis Y et al. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001; 12:521-531.
15. Daniels MJ, Dominici F, Zeger SL, Samet JM. *The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study. Part III: PM10 concentration-response curves and thresholds for the 20 largest US cities. Research Report*. Health Effects Institute, Boston MA. 2004, 1-21; discussion 23-30.

6 Discussione Discussion

Il presente capitolo richiama e discute i principali risultati della metanalisi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico in Italia raccordandoli alle evidenze scientifiche disponibili in letteratura.

MISA 1996-2002. Risultati della metanalisi italiana sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana

- Si è osservato un aumento della mortalità giornaliera per tutte le cause naturali associato a incrementi della concentrazione degli inquinanti atmosferici studiati (in particolare NO₂, CO, PM10). Tale rilievo riguarda anche la mortalità per cause cardiorespiratorie e la ricoverabilità per malattie cardiache e respiratorie.
- Non vi sono differenze per genere.
- Vi è una debole evidenza che vi siano effetti maggiori nelle classi di età estreme (tra 0-24 mesi e sopra gli 85 anni).
- Vi è una forte evidenza che, per ciascuno degli inquinanti, le variazioni percentuali di mortalità e ricoveri ospedalieri siano più elevate nella stagione calda.
- Le associazioni tra concentrazioni ambientali di inquinanti ed effetti sanitari in studio si manifestano con un ritardo variabile a seconda dell'inquinante e dell'esito considerato. Per la mortalità per tutte le cause naturali, l'aumento di rischio si manifesta entro pochi giorni dal picco di inquinamento (due giorni per il PM10, fino a quattro giorni per NO₂ e CO).
- L'anticipazione del decesso è contenuta e si verifica entro due settimane. L'effetto cumulativo a quindici giorni mostra rischi maggiori per le cause respiratorie.
- Le variazioni percentuali della mortalità e dei ricoveri ospedalieri in funzione degli incrementi di concentrazione di PM10 sono più elevate nelle città con una mortalità per tutte le cause più alta e un rapporto PM10/NO₂ più basso.
- Tra le città vi è una consistente differenza di effetto del PM10, per gli indicatori di mortalità e ricovero ospedaliero e per i modelli *bi-pollutant*, legata alla temperatura. La modificazione di effetto, con effetti più grandi quanto maggiore è la temperatura media della città, tende a essere più presente nei mesi invernali.
- L'impatto «complessivo» sulla mortalità per tutte le cause naturali è compreso tra l'1.4% e il 4.1% per gli inquinanti gassosi (NO₂ e CO). Molto più imprecisa è la valutazione per il PM10, date le differenze delle stime di effetto tra le città in studio (0.1% ; 3.3%).
- I limiti fissati dalle direttive europee per il 2010 avrebbero contribuito, se applicati, a risparmiare circa 900 decessi (1.4%) per il PM10 e 1400 decessi per l'NO₂ (1.7%) nell'insieme delle città considerate.

Risultati principali

Lo scopo della metanalisi italiana MISA è fornire una quantificazione degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico su mortalità e ricoveri ospedalieri.

L'indagine, basata sulle serie temporali relative ai dati medi giornalieri registrati negli anni 1996-2002, riguarda quindici città italiane, tra cui tutte le città con più di 250'000 abitanti (ad eccezione di Bari e Messina per carenza di dati riguardanti il periodo di interesse). I risultati dello studio mostrano che all'aumentare delle concentrazioni degli inquinanti aumenta la frequenza degli esiti negativi in misura non riconducibile a fluttuazioni casuali.

Effetti per ogni inquinante in studio

Molto imprecisa è la stima dell'effetto del biossido di zolfo (SO₂), effetto non riscontrato nei ricoveri ospedalieri, a fronte di concentrazioni medie giornaliere ormai al di sotto del limite di rilevabilità di 5 µg/m³ in ben sei su quattordici città considerate (si veda la tabella sottostante). Nel precedente studio MISA erano stati dimostrati eccessi significativi per SO₂ anche nei ricoveri cardiaci, coerentemente con la letteratura.¹⁻³

Città	Periodi	SO ₂ media giornaliera µg/m ³		
		mediana		differenza
		MISA-2	MISA-1	
Bologna	1996-1998 vs 1998-2002	4.3	6.7	-2.4
Firenze	1996-1998 vs 1999-2001	3.8	6.4	-2.6
Milano	1995-1997 vs 1999-2002	7.6	12.6	-5.0
Palermo	1997-1999 vs 1997-2002	7.9	10.8	-2.9
Roma	1995-1997 vs 1998-2001	4.3	7.6	-3.3
Torino	1995-1998 vs 1999-2002	8.8	13.8	-5.0
Verona	1995-1999 vs 1999-2002	3.7	5.3	-1.6

Per un incremento delle concentrazioni di biossido di azoto (NO₂) e polveri fini (PM10) di 10 µg/m³ e di monossido di carbonio (CO) di 1 mg/m³ tutti gli esiti in studio presentano valori di aumenti percentuali compresi tra 0.29% e 1.44%, in linea con la letteratura più recente.⁴

Gli effetti del PM10 sono parzialmente confusi dall'NO₂ ma non dall'O₃, come risulta dai modelli *bi-pollutant*. Si noti che nello studio europeo APHEA-2⁵ si stimano per la mortalità per cause cardiache variazioni percentuali dello 0.5% che si annullano considerando il modello PM10+NO₂ (-0.2%); nello studio MISA-2 si ottengono stime che variano da 0.54% a 0.39% per la mortalità cardiovascolare, da 0.29% a 0.07% per i ricoveri per cause cardiache.

Città	NO ₂		CO		PM10	
	vp	ICr 95%	vp	ICr 95%	vp	ICr 95%
Bologna	1.22	0.25,2.54	1.31	0.56,2.29	0.47	-1.68,2.45
Catania	0.63	-0.58,1.49	0.71	0.10,1.22	0.13	-1.99,1.82
Firenze	0.73	-0.60,1.68	0.69	0.05,1.19	0.53	-1.30,2.19
Genova	0.84	-0.16,1.65	1.01	0.38,1.76	0.20	-1.44,1.59
Mestre-Venezia	1.07	-0.44,2.48	1.50	0.21,2.50	0.16	-3.29,2.81
Milano	1.74	0.72,3.08	2.04	1.04,3.15	1.39	0.08,2.68
Napoli	2.46	1.07,3.76	1.33	-0.05,2.20	-	-
Palermo	0.94	-0.02,1.94	1.44	0.42,2.38	1.97	0.54,3.72
Pisa	0.75	-0.26,1.78	1.30	0.16,2.25	0.55	-1.35,2.39
Ravenna	0.96	-0.52,2.13	1.10	0.29,1.92	0.63	-2.27,3.23
Roma	1.32	0.59,2.38	2.14	1.28,3.12	1.62	0.72,2.51
Taranto	0.85	-0.49,2.00	0.96	0.16,1.65	-	-
Torino	1.14	-0.15,2.25	1.68	0.24,2.76	0.04	-1.93,1.88
Trieste	1.00	-0.22,2.14	1.18	-0.02,1.95	-	-
Verona	1.36	0.36,3.32	1.21	0.28,2.10	-	-
Stima metanalitica	1.15	0.51,1.84	1.30	0.67,1.88	0.82	-0.50,1.97
\hat{t}	0.13	0.001,0.65	0.14	0.001,0.89	0.32	0.011,1.16

Tabella 1. MISA, 1996-2002. Stime a posteriori città-specifiche e stime metanalitiche (intervalli di credibilità al 95%) relativi all'effetto dell'inquinante sulla mortalità per tutte le cause naturali. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari ad una deviazione standard. In corsivo la stime dell'eterogeneità e il relativo intervallo di credibilità.

Table 1. MISA, 1996-2002. Posterior city-specific and meta-analytic effect estimates (95% credibility intervals) of each pollutant on mortality for all natural causes. The effects are expressed as percent increase in risk by an increase in pollutant concentration corresponding to one standard deviation. In italics posterior estimates of heterogeneity variance and credibility interval.

Effetti per incrementi di una deviazione standard

Le analisi fin qui descritte misurano gli effetti per incrementi unitari di inquinante. Ma si possono anche calcolare gli effetti per incrementi pari a una deviazione standard delle concentrazioni degli inquinanti (tabella 1). In tal modo la forza dell'associazione (cioè la pendenza della relazione dose-risposta) viene espressa tenendo conto della variabilità della distribuzione delle concentrazioni giornaliere stesse: inquinanti che raggiungono punte di concentrazione più elevate di altri daranno luogo a coefficienti maggiori, anche a parità di coefficiente per incremento unitario. Gli effetti per incrementi di una deviazione standard, pertanto, sono da intendersi come incrementi relativi anziché assoluti. La tabella indica che NO₂, CO e, seppur in modo leggermente inferiore, PM10, mostrano, per variazioni confrontabili nella concentrazione, effetti molto simili fra loro. Le correlazioni tra NO₂ e CO sono alte ($r > 0.70$) nelle città di Bologna, Firenze, Milano, Torino e Verona, e tra 0.3 e 0.4 a Genova, Mestre-Venezia, Napoli e Taranto. Le correlazioni tra PM10 e gli altri due inquinanti gassosi sono più basse, superiori a 0.60 a Milano, Pisa, Ravenna e Torino, molto basse, inferiori a 0.20 a Catania e Taranto (si veda l'Appendice per maggiori dettagli). Tutti questi inquinanti hanno effetti che si confondono tra loro e possono in buona parte essere considerati come variabili surrogate di esposizioni più direttamente responsabili di effetti tossici come il PM2.5.⁶

Effetti degli inquinanti sulle classi di età estreme

La relazione che lega le concentrazioni degli inquinanti alla mortalità e ai ricoveri ospedalieri è risultata tendenzialmente più forte tra gli anziani (in particolare tra i soggetti con più di 85 anni) e, per NO₂ e CO, per i neonati fino a 24 mesi. L'ipotesi che vi siano gruppi di popolazione più suscetti-

bili fu avanzata già nel 1994⁷ ed è stata ampiamente confermata per la popolazione anziana.⁸ Per quanto riguarda invece gli effetti in età pediatrica solo recentemente sono apparsi dei lavori in letteratura.⁹

Effetti degli inquinanti nella stagione calda

Gli effetti degli inquinanti sono più pronunciati nella stagione calda, con variazioni percentuali da 1.66 a 4.45% per la mortalità, e più contenute per i ricoveri cardiaci e respiratori. Vi è una crescente evidenza in tal senso nella letteratura epidemiologica.¹⁰⁻¹¹ Durante il periodo estivo, infatti, le concentrazioni atmosferiche di inquinanti rappresentano in modo più attendibile il livello di esposizione della popolazione perché, a causa del clima, le persone passano più tempo all'aperto, il ricambio d'aria nelle abitazioni è molto più alto che d'inverno e l'esposizione agli inquinanti atmosferici è dunque maggiore. A sostegno di questa ipotesi, nelle città MISA sono stati misurati effetti eterogenei nei mesi freddi e sostanzialmente omogenei nei mesi caldi.

Inoltre, la miscela di inquinanti, di cui le polveri sono il tracciante, è particolarmente nociva nel periodo estivo. Si può ipotizzare una diversa composizione e dimensione delle particelle e una diversa combinazione tra particelle e gas, specie di natura ossidante come O₃ e NO₂. Nei nostri dati si ha un aumento delle stime di effetto in tutte le città, sia del Nord, sia del Sud. A livello di popolazione potrebbe esistere un effetto sinergico tra gli inquinanti ambientali e l'aumento della temperatura.¹² Nella metaregressione la temperatura risulta modificare l'effetto del PM10: maggiore la temperatura media giornaliera, maggiore l'effetto del PM10.³

Inoltre, durante il periodo estivo aumenta la suscettibilità individuale agli effetti dell'inquinamento atmosferico (e la prevalenza di suscettibili nella popolazione): per esempio, nei

mesi estivi aumenta l'effetto delle polveri sul sistema di regolazione della viscosità plasmatica.¹³

Non si può escludere, infine, una migrazione selettiva della popolazione dalle città durante il periodo estivo, con una maggiore permanenza degli anziani in condizioni di salute più compromesse.

Quando si manifestano gli effetti

L'effetto nocivo sulla mortalità si manifesta entro i quattro giorni successivi al picco di inquinamento, per poi tornare al livello di base. Vi è evidenza di una leggera anticipazione del decesso, manifestata da una diminuzione della mortalità tra cinque e quindici giorni dall'incremento di concentrazione degli inquinanti. L'effetto cumulativo mostra comunque un eccesso di mortalità, statisticamente significativo, maggiore per le cause respiratorie. Per i ricoveri, l'effetto si osserva nell'arco dei 2-3 giorni successivi all'incremento dell'inquinante.

Lo studio APHEA-2¹⁴ ha riportato per il PM10 effetti cumulativi a 20 giorni di 1.34% per la mortalità cardiovascolare e 1.71% per cause respiratorie, mentre questo studio (MISA-2) ha stimato un effetto cumulativo a 15 giorni di 0.38% per cause cardiovascolari e 1.65% per cause respiratorie. Sono risultati importanti che documentano un effetto degli inquinanti che va oltre l'anticipazione di pochi giorni della data di morte, coerenti con la letteratura.¹⁵⁻¹⁶

Effetto dell'ozono

La stima dell'effetto dell'ozono (O_3) nel periodo estivo, è risultata imprecisa e instabile, variando a seconda delle scelte di modellazione adottate (tabella 8 e 9, capitolo 5). Come nello studio MISA-1 vi è evidenza, anche se molto imprecisa, di un'associazione positiva con la mortalità per tutte le cause naturali (con incrementi percentuali da 0.27 a 0.44% a seconda del modello adottato), per cause cardiovascolari (con incrementi percentuali da 0.22 a 0.56% a seconda del modello adottato) e con i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie (con incrementi percentuali da 0.41 a 0.91% a seconda del modello adottato). Thurston e Ito,¹⁷ Dominici *et al.*⁴, Gryparis *et al.*⁸ riportano effetti comparabili sulla mortalità dell'ordine dello 0.30-0.50%. Tutti gli studi concordano nell'evidenziare effetti durante la stagione calda.

Modificatori di effetto del PM10

In generale, le stime di effetto sono diverse tra città e città sia per la mortalità sia per i ricoveri. Questa eterogeneità è stata studiata con modelli di metaregressione.

Per quanto riguarda il PM10, i maggiori modificatori di effetto sulla mortalità e sui ricoveri ospedalieri per cause respiratorie e cardiache sono la temperatura, il rapporto PM10/NO₂ e il tasso standardizzato di mortalità generale. Il ruolo della temperatura è stato discusso in precedenza, qui vogliamo sottolineare come esso sia presente anche usando stime dell'effetto del PM10 corrette per NO₂ e O₃ ottenute con modelli *bi-pollutant* città-specifici. La temperatura media mostra un marcato gradiente tra le città MISA, passan-

do dai 13.5° C di Torino ai 18.9° C di Palermo, mentre le variazioni percentuali di decesso per incrementi di 10 µg/m³ di PM10 sono di 0.01% a Torino e 1.09% a Palermo (tabella 13b) per passare nei mesi estivi a 2.42% e 3.43%, rispettivamente.

Il rapporto PM10/NO₂ mostra valori alti a Genova e Torino, città con inquinamento di origine anche industriale (variazioni percentuali dei decessi: 0.10% e 0.01%), e valori bassi a Roma e Palermo (variazioni percentuali dei decessi: 0.83% e 1.09%). E' possibile che l'impatto sanitario dell'inquinamento atmosferico sia maggiore nelle città in cui il traffico veicolare, specialmente da veicoli diesel, rappresenta la sorgente più importante delle concentrazioni complessive di particolato (come riflesso dal rapporto).

Molto interessante è anche il risultato relativo all'indice di qualità, che quantifica il grado di omogeneità delle concentrazioni dell'inquinante a cui la popolazione è esposta. A un valore basso corrispondono stime di effetto più piccole, rivelando l'esistenza di una certa sottostima degli effetti del PM10 legata a una misclassificazione degli esposti.

Infine, l'assunzione di linearità della relazione dose-risposta è parzialmente contraddetta dai risultati della metaregressione, che mostrano effetti generalmente più piccoli nelle città con valori medi di PM10 più alti. Sono risultati importanti e coerenti con le altre metanalisi.⁴ Tuttavia, si deve tenere presente che le metaregressioni sono soggette alla distorsione ecologica¹⁹ e, quindi, vanno interpretate con cautela.

Si noti infine come il suggerimento relativo alle sorgenti di emissione contenuto nell'uso del rapporto PM10/NO₂, l'effetto dell'indice di qualità che sostiene la presenza di misclassificazione e le conseguenze in termini di relazione dose-risposta della modificazione di effetto portata dai livelli medi di concentrazione di PM10, siano tutte priorità di ricerca secondo il rapporto del National Research Council statunitense.²⁰

Stime di impatto

Lo studio MISA-2 riporta anche le stime dei decessi attribuibili agli effetti a breve termine degli inquinanti gassosi, biossido di azoto (NO₂) e monossido di carbonio (CO), e delle polveri inalabili (PM10). Come si vede dalla **tabella 2**, si tratta di circa il 2.5% delle morti per ciascuno degli inquinanti gassosi e circa l'1.5% per il PM10. Gli estremi degli intervalli di credibilità all'80% sono compresi tra l'1.4% e il 4.1% per gli inquinanti gassosi (NO₂ e CO), mentre è molto più imprecisa la stima per il PM10, date le differenze delle stime di effetto tra le città in studio (0.1%; 3.3%). Nell'insieme delle città MISA si stima che agli inquinanti gassosi siano attribuibili circa duemila decessi annui, mille al PM10 (le città usate per le stime sugli inquinanti gassosi sono 15 e solo 11 per le stime di impatto del PM10; si ricorda infatti che le serie di mortalità e PM10 sono disponibili per 11 città e che salgono a 12 se si considerano i dati su ricoveri e PM10). Sono valori in linea con quanto riportato anche da altri studi in sede europea²¹ e italiana²² e rappre-

Città	NO ₂		CO		PM10			
	Stima metanalitica		Stima metanalitica		Stima metanalitica		Stima città-specifica	
	n. (%)	ICr 80%	n. (%)	ICr 80%	n. (%)	ICr 80%	n. (%)	ICr 80%
Bologna	95 (2.24)	63 , 128	45 (1.06)	32 , 58	64 (1.51)	4 , 119	28 (0.66)	-57 , 109
Catania	45 (1.69)	30 , 60	23 (0.86)	16 , 30	17 (0.64)	1 , 31	3 (0.11)	-30 , 31
Firenze	55 (1.36)	37 , 75	21 (0.52)	15 , 27	46 (1.14)	2 , 86	38 (0.94)	-42 , 112
Genova	136 (1.75)	91 , 183	120 (1.54)	85 , 155	105 (1.35)	6 , 197	33 (0.42)	-140 , 189
Mestre-Venezia	19 (1.13)	12 , 25	25 (1.49)	18 , 32	22 (1.31)	1 , 41	3 (0.18)	-43 , 43
Milano	249 (2.34)	166 , 335	306 (2.88)	219 , 392	167 (1.57)	12 , 313	193 (1.82)	77 , 306
Napoli	457 (5.23)	305 , 616	256 (2.93)	181 , 330	-	-	-	-
Palermo	99 (1.90)	65 , 134	121 (2.32)	86 , 156	49 (0.94)	3 , 92	168 (3.22)	81 , 260
Pisa	9 (1.12)	6 , 13	14 (1.74)	10 , 18	8 (1.00)	0 , 14	8 (1.00)	-8 , 23
Ravenna	22 (1.63)	14 , 29	12 (0.89)	8 , 15	18 (1.33)	1 , 34	11 (0.81)	-22 , 41
Roma	583 (2.74)	388 , 787	695 (3.26)	494 , 894	249 (1.17)	13 , 471	667 (3.13)	432 , 898
Taranto	19 (1.18)	13 , 26	27 (1.68)	19 , 35	-	-	-	-
Torino	171 (2.28)	114 , 230	163 (2.18)	116 , 210	139 (1.86)	7 , 259	2 (0.03)	-153 , 152
Trieste	14 (0.68)	9 , 20	40 (1.96)	28 , 51	-	-	-	-
Verona	39 (1.91)	26 , 52	29 (1.42)	21 , 38	-	-	-	-
Stima metanalitica	2012 (2.99)	1339 , 2713	1897 (2.82)	1348 , 2441	884 (1.32)	50 , 1657		
Stima città-specifica a posteriori	2223 (3.31)	1180 , 3341	1957 (2.91)	1277 , 2613			1154 (1.72)	95 , 2164

Tabella 2. MISA, 1996-2002. Stime del numero di decessi annui (e percentuale) attribuibili complessivamente alle concentrazioni di NO₂, CO e PM10 (intervallo di credibilità 80%) (lag 01). Per il PM10 sono riportate due stime, sulla base dell'effetto medio metanalitico e sulla base della stima a posteriori città-specifica dell'effetto degli inquinanti. In fondo alla tabella le stime totali derivate dalla somma dei decessi attribuibili per le città esaminate, ottenuti usando la stima metanalitica o la stima a posteriori città-specifica.

Table 2. MISA, 1996-2002. Estimates (and credibility intervals) of annual number of deaths (and percentage) attributable to NO₂, CO e PM10 concentrations (lag 01). For PM10, the first estimate refers to the overall meta-analytic pollutant effect estimate, the second to city-specific posterior estimates. At bottom, estimates of the total number of deaths (and percentage) attributable summing up the numbers in the cities considered, obtained using the meta-analytic effect estimates or the posterior city-specific estimates.

sentano una quantificazione complessiva dell'impatto a breve termine che le concentrazioni degli inquinanti registrate nel periodo coperto dallo studio (1996-2002) hanno avuto sulla mortalità per cause naturali. Scomporre queste stime nei contributi che la popolazione di ciascuna città ha pagato mette in luce le incertezze insite nella quantificazione dei rischi. Soprattutto per il PM10, a seconda delle scelte di modellazione si trovano notevoli differenze che riflettono da un lato, i limiti connessi all'uso di stime complessive in presenza di così marcate differenze negli effetti stimati in ogni città, dall'altro, le difficoltà nell'uso di queste ultime, quando possono mascherare possibili variazioni stagionali degli effetti, inaccurately legate alla scelta della relazione lineare o problemi di misclassificazione degli esposti.

Le concentrazioni di NO₂ e PM10 osservate nel periodo in studio sono ampiamente sopra i limiti delle direttive europee e il numero di decessi annui attribuibili alle eccedenze è consistente: intorno a 1'400 (1.7%) e intorno a 900 (1.4%), rispettivamente, nell'insieme delle città MISA, secondo le stime più alte (vedi capitolo 5). Queste tuttavia sono riferite al profilo di mortalità e concentrazione degli inquinanti del periodo storico osservato. Le proiezioni per gli anni futuri devono tener conto di differenti scenari relativi alle di-

stribuzioni delle concentrazioni degli inquinanti attese negli anni a venire e degli eventuali cambiamenti ipotizzabili della mortalità. Le stime da noi riportate si basano su un'argomentazione controfattuale, esse rappresentano infatti quanti decessi avremmo risparmiato nel periodo 1996-2002 se fossero stati applicati e realizzati i limiti delle direttive europee al 2010.

I risultati relativi al CO aiutano nell'interpretazione di queste stime. Per questo inquinante le concentrazioni osservate sono entro i limiti delle direttive europee e non risultano decessi attribuibili (tabella 15, capitolo 5). Dobbiamo pensare che il problema dell'inquinamento da CO sia risolto? Se si osserva lo scenario di riduzione della media della distribuzione delle concentrazioni giornaliere di CO di 1 mg/m³ si scopre che se questa si fosse realizzata si sarebbero risparmiati poco meno di 900 decessi, pari all'1.1% delle morti per cause naturali registrate nelle città studiate. Diversamente dagli inquinanti precedenti, per i quali riduzioni della media portano a piccoli guadagni in termini di decessi attribuibili, per il CO, i cui limiti sono stati raggiunti, valgono ancora la pena politiche di riduzione connesse al contenimento delle emissioni. In altre parole, per NO₂ e PM10 si è in situazioni di emergenza, per lo meno per quanto concerne gli anni 1996-2002.

Le stime fornite dal progetto europeo APHEIS,²¹ pur basandosi su città diverse, con livelli di mortalità di base e di concentrazione degli inquinanti differenti, non si discostano molto: 2'580 decessi annui prevenuti se si fossero posti i limiti delle direttive europee a 20 µg/m³ per il PM10 su una popolazione di 36 milioni di abitanti nelle 23 città studiate (pari a 7.2 decessi per centomila persone/anno) contro 721 decessi prevenibili su 7.5 milioni di abitanti nelle 11 città MISA per le quali erano disponibili le serie di PM10 e mortalità (pari a 9.6 decessi per centomila persone/anno).

Confronti internazionali

La metanalisi italiana MISA si aggiunge ad altri studi europei e nordamericani programmati in modo tale da includere nelle analisi finali tutte le città individuate a priori, eliminando così eventuali *publication bias*.²³⁻²⁵

Fino al 1996 i principali studi a cui si faceva riferimento erano il *Six cities study*,²⁶ lo studio sulla coorte dell'American Cancer Society²⁷ e APHEA.²⁸ Successivamente, molti nuovi progetti sono stati finanziati da agenzie nazionali e internazionali, tra cui NMMAPS^{4,29-30} negli USA e APHEA-2^{3,30} in Europa, e hanno grandemente contribuito a quantificare gli effetti acuti degli inquinanti ambientali, a valutare la forma della relazione dose-risposta, a studiare i fattori che regolano la variabilità nelle stime di rischio, ad affrontare le problematiche relative al cosiddetto *harvesting*. Nell'ambito delle iniziative multicentriche, devono essere inoltre menzionati gli studi di metanalisi nazionali condotti in Canada,³⁰⁻³¹ Cina,³² Corea,³³ Francia,³⁴ Germania,^{30,35} Giappone,³⁶ Olanda^{30,37} e Spagna³⁸⁻⁴¹ e gli studi condotti sulle grandi città in Messico⁴²⁻⁴⁴ e Brasile.⁴⁵⁻⁴⁸

La quantificazione degli effetti si è rivelata tuttavia più complessa del previsto a causa delle difficoltà nel controllo del confondimento stagionale relativo alle variabili meteorologiche in questo tipo di studi. Dopo i problemi di tipo com-

putazionale emersi nel corso del 2002, nel maggio 2003 è stata pubblicata la rianalisi di una serie selezionata di studi (ventuno) a cura dell'Health Effects Institute³⁰ insieme alla rianalisi dello studio americano NMMAPS.⁴

Lo studio MISA ha pubblicato la rianalisi di MISA-1 nel numero di dicembre 2002 di *Epidemiologia e Prevenzione*.⁴⁹ In sintesi, lo schema sottostante riassume il confronto tra i risultati del MISA 1996-2002 e i risultati a essi comparabili, basati su modelli lineari generalizzati e *spline* naturali (*glm*, vedi capitolo 4), delle metanalisi europea³⁰ (p.159 del Rapporto HEI,³⁰ tabella 2 stima a effetti casuali) e statunitense¹⁰ (p.17 del Working Paper,¹⁰ tabella 2 stima bayesiana) riguardanti l'effetto del PM10 (variazione percentuale per incrementi di 10 µg/m³ della concentrazione dell'inquinante) sulla mortalità generale:

	MISA (Italia) 11 città	APHEA-2 (Europa) 21 città	NMMAPS (Stati Uniti) 100 città
vp PM10	0.31	0.41	0.19
PM10 mediano	46.2	40.0	27.1
Temp. mediana	15.5	13-15	14.5
Lag	0-1	0-1	1

Gli effetti del PM10 osservati nelle città italiane della presente metanalisi sono tendenzialmente superiori a quelli delle città dello studio statunitense NMMAPS. Non si dimentichi tuttavia che vi sono notevoli variazioni tra regioni americane ed effetti stagionali molto marcati. Non riteniamo pertanto che vi siano sostanziali differenze nelle stime di effetto. Più difficile è il confronto puntuale per i ricoveri ospedalieri, perché i diversi studi usano stime di effetto, classi di età e struttura di *lag* non immediatamente confrontabili.

Bibliografia

1. Sunyer J, Ballester F, Le Tertre A, Atkinson R, Ayres JG, Forastiere F, Forsberg B, Vonk JM, Bisanti L, Medina S, Schwartz J, Katsouyanni K. The association of daily sulfur dioxide air pollution levels with hospital admissions for cardiovascular diseases in Europe (The Aphea-II study). *European Heart Journal* 2003; 24: 752-60.
2. Sunyer J, Atkinson R, Ballester F, Le Tertre A, Ayres JG, Forastiere F, Forsberg B, Vonk JM, Bisanti L, Anderson RH, Schwartz J, Katsouyanni K. Respiratory effects of sulphur dioxide: a hierarchical multicity analysis in the APHEA 2 study. *Occup Environ Med* 2003; 60(8): e2.
3. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Tertre A, Monopoli Y, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boumghar A, Anderson HR, Wojtyniak B, Paldy A, Braunstein R, Pekkanen J, Schindler C, Schwartz J. Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology* 2001; 12: 521-31.
4. Dominici F, McDermott A, Daniels M, Samet JM, Zeger SL. Revised Analyses of The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II. In: Health Effects Institute. *Revised Analyses of Time Series Studies of Air Pollution and Health. Special Report*. Health Effects Institute, Boston MA. 2003.
5. A Le Tertre, S Medina, E Samoli, B Forsberg, P Michelozzi, A Boumghar, J M Vonk, A Bellini, R Atkinson, J G Ayres, J Sunyer, J Schwartz, K Katsouyanni. Short-term effects of particulate air pollution on cardiovascular diseases in eight European cities. *J Epidemiol Community Health* 2002; 56: 773-79.
6. Sarnat JA, Schwartz J, Catalano PJ, Suh HH. Gaseous pollutants in particulate matter epidemiology: confounders or surrogates? *Environ Health Perspect* 2001; 109: 1053-61.
7. Schwartz J. What are people dying of on high air pollution days? *Environ Res* 1994; 64: 26-35.
8. Sandstrom T, Frew AJ, Svartengren M, Viegi G. The need for a focus on air pollution research in the elderly. *Eur Respir J Suppl* 2003; 40: 92s-95s.
9. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1037-43.
10. Peng RD, Dominici F, Pastor-Barriuso R, Zeger SL, Samet JM. *Seasonal*

- Analyses of air pollution and mortality in 100 US cities* Working Paper 41 2004. Johns Hopkins University, Baltimore MD.
11. Moolgavkar SH. Air pollution and daily mortality in two U.S. counties: season-specific analyses and exposure-response relationships. *Inhal Toxicol* 2003; 15(9): 877-907.
 12. Katsouyanni K, Pantazopoulou A, Touloumi G, Tselepidaki I, Moustiris K, Asimakopoulou D, Pouloupoulou G, Trichopoulos D. Evidence for Interaction between Air Pollution and High Temperature in the Causation of Excess Mortality. *Archives of Environmental Health* 1993; 48(4): 235-42.
 13. Pekkanen J, Brunner EJ, Anderson HR, Tiittanen P, Atkinson RW. Daily concentrations of air pollution and plasma fibrinogen in London. *Occup Environ Med* 2000; 57: 818-22.
 14. Zanobetti A, Schwartz J, Samoli E, Gryparis A, Touloumi G, Peacock J, Anderson RH, Le Tertre A, Bobros ZJ, Celko M, Goren A, Forsberg B, Michelozzi P, Rabczenko D, Perez Hoyos S, Wichmann HE, Katsouyanni K. The Temporal Pattern of Respiratory and Heart Disease Mortality in Response to Air Pollution. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1188-93.
 15. Schwartz J. Is there harvesting in the association of airborne particles with daily deaths and hospital admissions? *Epidemiology* 2001; 12: 55-61.
 16. Dominici F, McDermott A, Zeger SL, Samet JM. Airborne particulate matter and mortality: timescale effects in four US cities. *Am J Epidemiol* 2003; 157(12): 1055-65.
 17. Thurston GD, Ito K. Epidemiological studies of ozone exposure effects. In: Air pollution and Health (Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL, eds). San Diego, California: Academic Press 1999; 485-510.
 18. Gryparis A, Forsberg B, Katsouyanni K, Analitis A, Touloumi G, Schwartz J, Samoli E, Medina S, Anderson HR, Niciu EM, Wichmann HE, Kriz B, Kosnik M, Skorkovsky J, Vonk JM, Dortbudak Z. Acute effects of ozone on mortality from the "Air Pollution and Health: a European Approach" project. *AJRCCM*, July 28, 2004 as doi:10.1164/rccm.200403-333OC.
 19. Berlin JA, Santanna J, Schmid H, Szczech LA, Feldman HI. Individual patient- versus group-level data meta-regressions for the investigation of treatment effect modifiers: ecological bias rears its ugly head. *Statistics in medicine* 2002; 21(3): 371-87.
 20. National Research Council (2004). Research Priorities for Airborne Particulate Matter: IV. Continuing Research Progress. Washington DC, National Academy Press.
 21. Medina S, Plasencia A, Ballester F, Mucke HG, Schwartz J; Apehis group. Apehis: public health impact of PM10 in 19 European cities. *Journal of Epidemiology and Community Health* 2004; 58: 831-36.
 22. Martuzzi M, Galassi C, Forastiere F, Ostro B, Bertollini R, and the ITARIA Study Group. <http://www.euro.who.int/document/E75492.pdf>. Health impact of outdoor particulate air pollution in Italian cities. Internal Report. Rome, World Health Organisation, 2000. Accessed: April 30 2002.
 23. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchenpflug T, Friedenreich C. Traditional Review, Meta-analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28: 1-9.
 24. Sutton AJ, Abrams KR, Jones DR. Generalized synthesis of evidence and the threat of dissemination bias: the example of electronic fetal heart rate monitoring (EFM). *Journal of Clinical Epidemiology* 2002; 55: 1013-1024.
 25. Song F, Eastwood AJ, Gilbody S, Duley L, Sutton AJ. Publication and related bias. *Health Technology Assessment* 2000; 4(10): 1-112.
 26. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *New Engl J Med* 1993; 329: 1753-59.
 27. Pope CA, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath CW Jr. Particulate air pollution as predictor of mortality in a prospective study of US adults. *Am J Resp Crit Care Med* 1995; 151: 669-74.
 28. APHEA Project. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 Suppl 1: S1-80.
 29. Samet JM, Zeger SL, Dominici F, Currier F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study, Part II: Morbidity and Mortality from Air Pollution in the United States. Research Report 94. *Health Effects Institute, Cambridge MA* 2000.
 30. Health Effects Institute. Revised Analyses of Time Series Studies of Air pollution and Health. Special Report. *Health Effects Institute, Boston MA* 2003.
 31. Burnett RT, Cakmak S, Brook JR. The effect of the urban ambient air pollution mix on daily mortality rates in 11 Canadian cities. *Can J Public Health* 1998; 89(3): 152-6.
 32. Aunan K, Pan X-C. Exposure-response functions for health effects of ambient air pollution applicable for China – a meta-analysis. *Science of the Total Environment* 2004; 329: 3-16.
 33. Lee JT, Kim H, Hong YC, Kwon HJ, Schwartz J, Christiani DC. Air pollution and daily mortality in seven major cities of Korea, 1991-1997. *Environ Res* 2000; 84(3): 247-54.
 34. Zeghnoun A, Eilstein D, Saviuc P, Filleul L, Le Goaster C, Cassadou S, Boumgbar A, Pascal L, Medina S, Prouvost H, Le Tertre A, Declercq C, Quenel P. Monitoring of short-term effects of urban air pollution on mortality. Results of a pilot study in 9 French cities. *Rev Epidemiol Sante Publique* 2001; 49(1): 3-12.
 35. Wichmann HE, Spix C, Tuch T, Wölke G, Peters A, Heinrich J, Kreyling WG, Heyder J. Daily Mortality and Fine and Ultrafine Particles in Erfurt, Germany. Part I: Role of Particle Number and Particle Mass. Research Report 98. *Health Effects Institute, Cambridge MA*, 2000.
 36. Omori T, Fujimoto G, Yoshimura I, Nitta H, Ono M. Effects of particulate matter on daily mortality in 13 Japanese cities. *J Epidemiol* 2003; 13(6): 314-22.
 37. Hoek G, Brunekreef B, Verhoef A, van Wijnen J, Fischer P. Daily mortality and air pollution in the Netherlands. *J Air & Waste Manage Assoc* 2000; 50: 1380-89.
 38. Ballester Diez F, Saez Zafra M, Perez-Hoyos S, Daponte Codina A, Bellido Blasco JB, Canada Martinez A, Abad Diez JM, Perez Boillos MJ, Alonso Fustel ME, Taracido Trunk M, Aguinaga Ontoso I, Guillen Perez JJ, Ordonez Iriarte JM, Saurina Canals C, Tenias Burillo JM. The EMECAM project: a discussion of the results in the participating cities. Estudio Multicentrico Espanol sobre la Relacion entre la Contaminacion Atmosferica y la Mortalidad. *Rev Esp Salud Publica* 1999; 73(2): 303-14.
 39. Ballester F, Iniguez C, Saez M, Perez-Hoyos S, Daponte A, Ordonez JM, Barcelo MA, Taracido M, Arribas F, Bellido J, Cambra K, Canada A, Guillen JJ; Grupo EMECAM-EMECAS. Short-term relationship between air pollution and mortality in 13 Spanish cities. *Med Clin (Barc)* 2003; 121(18): 684-9.
 40. Ballester F, Saez M, Perez-Hoyos S, Iniguez C, Gandarillas A, Tobias A, Bellido J, Taracido M, Arribas F, Daponte A, Alonso E, Canada A, Guillen-Grima F, Cirera L, Perez-Boillos MJ, Saurina C, Gomez F, Tenias JM. The EMECAM project: a multicentre study on air pollution and mortality in Spain: combined results for particulates and for sulfur dioxide. *Occup Environ Med* 2002; 59(5):300-8.
 41. Saez M, Ballester F, Barcelo MA, Perez-Hoyos S, Bellido J, Tenias JM, Ocana R, Figueiras A, Arribas F, Aragones N, Tobias A, Cirera L, Canada A; EMECAM. A combined analysis of the short-term effects of photochemical air pollutants on mortality within the EMECAM project. *Environ Health Perspect* 2002; 110(3): 221-28.
 42. O'Neill MS, Loomis D, Borja Aburto VH, Gold D, Hertz-Picciotto I, Castillejos M. Do associations between airborne particles and daily mortality in Mexico City differ by measurement method, region, or modeling strategy? *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004; Epub ahead of print doi: 10.1038/sj.jea.7500341.
 43. Borja-Aburto VH, Loomis DP, Bangdiwala SI, Shy CM, Rascon-Pacheco RA. Ozone, suspended particulates, and daily mortality in Mexico City. *Am J Epidemiol* 1997; 145(3): 258-68.
 44. Loomis DP, Borja-Aburto VH, Bangdiwala SI, Shy CM. Ozone exposure and daily mortality in Mexico City: a time-series analysis. Research Report 75. *Health Effects Institute Boston MA* 1996; 1-37; discussion 39-45.
 45. Daumas RP, Mendonca GA, Ponce de Leon A. Air pollution and mortality in the elderly in Rio de Janeiro: a time-series analysis. *Cad Saude Publica* 2004; 20(1): 311-19.
 46. Martins MC, Fatigati FL, Vespoli TC, Martins LC, Pereira LA, Martins MA, Saldiva PH, Braga AL. Influence of socioeconomic conditions on air pollution adverse health effects in elderly people: an analysis of six regions in Sao Paulo, Brazil. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58(1): 41-46.
 47. Lin CA, Amador Pereira LA, de Souza Conceicao GM, Kishi HS, Milani R Jr, Ferreira Braga AL, Nascimento Saldiva PH. Association between air pollution and ischemic cardiovascular emergency room visits. *Environ Res* 2003; 92(1): 57-63.
 48. Brillhante OM, Tambellini AM. Particulate suspended matters and cases of respiratory disease in Rio de Janeiro city (Brazil). *Int J Environ Health Res* 2002; 12(2): 169-74.
 49. Biggeri A, Baccini M., Accetta G., Lagazio C. Estimates of short-term effects of air pollutants in Italy. *Epidemiologia e Prevenzione* 2002; 26(4): 203-05.

7

Considerazioni finali

Final Remarks

Lo studio MISA consiste in un'analisi statistica pianificata che affronta in modo ampio i numerosi aspetti metodologici connessi all'uso di serie temporali giornaliere. Con il supporto finanziario del Ministero dell'istruzione, dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica nell'ambito del progetto di rilevanza nazionale «Statistica nella valutazione del rischio ambientale» n.2002134337 e del progetto «AIRPOLLINET», finanziato con i fondi per la ricerca sanitaria finalizzata del Ministero della salute, anno 2003, si è esteso rispetto all'indagine precedente¹ il numero delle città partecipanti a 15, cercando di avere la copertura dei principali centri urbani del paese. Ecco, in sintesi, i tratti salienti dello studio MISA:

- Sono state incluse nello studio, con l'eccezione di Bari e Messina, tutte le città italiane con più di 250'000 abitanti. L'ammontare totale della popolazione studiata è pari a nove milioni e centomila abitanti al censimento 2001.
- Sono state incluse città per le quali erano disponibili dati di monitoraggio ambientale, di mortalità giornaliera e dei ricoveri ospedalieri per almeno tre anni consecutivi. Tutte le città inizialmente selezionate hanno partecipato fino alla fase finale.
- E' stato costituito un apposito gruppo di lavoro cui hanno partecipato i responsabili delle reti di monitoraggio della qualità dell'aria di ciascuna città coinvolta. Questo gruppo ha avuto l'incarico di selezionare le centraline di monitoraggio in modo tale da rappresentare l'esposizione di fondo della popolazione.
- E' stata svolta una valutazione della omogeneità dell'esposizione della popolazione all'interno delle città attraverso uno studio comparativo dei dati provenienti da differenti monitor.
- Per la prima volta è stato possibile disporre delle serie delle concentrazioni giornaliere di PM10 su 12 città.
- I ricoveri non programmati da includere nello studio sono stati selezionati per mezzo di una procedura comune.
- Sono state definite e rese operative procedure uniformi per il controllo del confondimento da stagione, da variabili meteorologiche, da età e da epidemie di malattie infettive. Le epidemie influenzali sono state identificate dal 1999 tramite il sistema nazionale di sorveglianza presso ISS e CIRI (Centro interuniversitario di ricerca sull'influenza).
- Sono state condotte cinque analisi di sensibilità sui modelli città-specifici, relativamente all'uso di modelli additivi generalizzati e alla modellazione flessibile della stagionalità e delle variabili meteorologiche.
- Sono stati studiati i ritardi distribuiti e l'eventuale effetto di anticipazione del decesso, valutando l'effetto cumulativo dell'inquinante al netto dell'eventuale spostamento di pochi giorni della data di morte.

- Le stime metanalitiche dell'effetto degli inquinanti sono state calcolate secondo modelli gerarchici bayesiani a effetti casuali. Sono state condotte quattro analisi di sensibilità sui modelli bayesiani adottati, assumendo aspettative diverse circa l'entità della eterogeneità tra città e ricorrendo a procedure meno sensibili a valori estremi.

- E' stata effettuata una metaregressione bayesiana per valutare l'entità, e le fonti, della variabilità degli effetti tra città.

- Sono stati stimati i decessi attribuibili agli inquinanti per il periodo in studio. Le stime sono state ottenute applicando metodi MonteCarlo per tener conto adeguatamente dell'incertezza relativa alle stime di effetto, alla distribuzione delle concentrazioni degli inquinanti, al rischio di base.

- Le stime di impatto sono state prodotte per dieci (quattordici per il PM10) diversi scenari, relativi al tipo di stima di effetto, ai limiti fissati dalle direttive europee, a ipotesi di riduzione in media o in varianza dell'esposizione.

Questioni di metodo

Lo studio MISA-2 rappresenta una tappa importante nella valutazione degli effetti a breve termine degli inquinanti nel nostro paese. Nell'interpretazione dei risultati prodotti vanno però usate alcune accortezze. Mentre infatti i dati di mortalità, che hanno una lunga tradizione di uso epidemiologico, sono di qualità nota e rappresentano l'esito di un processo morboso, i dati sui ricoveri ospedalieri sono di uso recente e, riguardando l'uso di risorse sanitarie, risentono sia della domanda sia dell'offerta di servizi. Per questo motivo si è cercato di eliminare dall'analisi i ricoveri ospedalieri programmati con una procedura standardizzata che a seconda della città ha portato a escludere dall'82% al 45% dei ricoveri (vedi Appendice). Non si può escludere l'eventualità che una quota dei ricoveri sia stata misclassificata e che il numero di ricoveri ospedalieri da noi considerati non programmati in un determinato giorno sia anche funzione della disponibilità e dell'offerta di ricovero delle strutture sanitarie. In situazioni epidemiche, per esempio, il numero di ricoveri giornalieri può raggiungere un *plateau* semplicemente per esaurimento dei posti letto, mentre nei periodi estivi l'offerta può diminuire drasticamente per ragioni strutturali. Con le informazioni disponibili non è stato possibile tenere conto esplicitamente di questa fluttuazione dell'offerta, particolarmente delicata nelle analisi relative ai periodi estivi. Come negli altri studi riportati in letteratura, l'aggiustamento è stato indiretto, attraverso l'introduzione di una *spline* sulla stagionalità, come spiegato in dettaglio nel capitolo 4.

La qualità dei dati sugli inquinanti dipende dai criteri e dalle modalità di monitoraggio. La valutazione dell'omogeneità dell'esposizione ha identificato situazioni particolari in al-

cune città caratterizzate da una specifica orografia, come Genova o Catania. Tuttavia, in alcune città è stato impossibile condurre una valutazione perché solo una centralina soddisfaceva i criteri di ammissibilità (qualità, completezza e lunghezza della serie). Resta infine il problema della reale copertura delle centraline scelte rispetto alla popolazione residente nel territorio, perché il gruppo di lavoro ha dovuto basarsi sulla rete di monitoraggio esistente nel periodo in esame. Pur avendo, per la prima volta in modo completo, le serie giornaliere di concentrazione del PM10, non si dispone di informazioni su altri inquinanti, come le polveri più fini (PM2.5). In ambito europeo, ai sensi dell'articolo 5 della direttiva 1999/30/CE² «gli stati membri garantiscono che vengano installate e gestite stazioni di misurazione per fornire dati sulle concentrazioni delle particelle PM2.5. Il numero e l'ubicazione delle stazioni di misurazione del PM2.5 sono determinati dagli stati membri in modo rappresentativo delle concentrazioni del PM2.5 sul proprio territorio nazionale. Ove possibile, i punti di campionamento devono avere la stessa ubicazione dei punti di campionamento per il PM10». L'articolo 7 aggiunge che il «metodo di riferimento provvisorio per il campionamento e la misurazione del PM2.5 è indicato nella sezione V dell'allegato IX». Dalla Rettifica³ alla decisione della Commissione europea sulle misurazioni del PM2.5 si legge che «Campagne di misurazione sono state condotte in otto Stati membri, più precisamente Spagna, Germania, Paesi Bassi, Austria, Italia, Svezia, Regno Unito e Grecia, e sono state completate nel corso dell'estate 2003. Pertanto la versione definitiva del metodo normalizzato CEN non sarà disponibile prima del 2004».

I risultati della metaregressione sono interessanti, ma devono essere interpretati con prudenza per almeno tre motivi: si tratta di un'analisi esplorativa basata su dati aggregati; le città indagate sono comunque poche e le variabili esplicative sono molto correlate tra di loro; mancano informazioni sulle eventuali diversità di composizione delle polveri tra le città.

Le stime di impatto qui pubblicate sono relative all'intero anno e alla mortalità per tutte le cause. Riguardano gli effetti a breve termine, anche se possono essere estese a valutare gli effetti cumulati entro 15 giorni usando i risultati dei modelli a ritardi distribuiti. Non sono stati considerati gli effetti cronici a lungo termine degli inquinanti. Inoltre, un calcolo più accurato dovrebbe considerare le stime stagionali di effetto e maggiori informazioni dovrebbero derivare dalle analisi relative alla mortalità per causa e ai ricoveri ospedalieri. Si è trattato di fornire in questa sede una valutazione generale dell'effetto degli inquinanti nel periodo 1996-2002. Valutazioni di impatto per scenari futuri esulano dall'oggetto della presente analisi, come discusso nel capitolo 6.

Le indicazioni del National Research Council

Fatto salvo quanto sopra, i risultati della metanalisi italiana MISA-2 forniscono un quadro esauriente dell'effetto a breve

termine dell'inquinamento atmosferico nei principali centri urbani del nostro paese.

Non esauriscono tuttavia il bisogno di conoscenza sul campo dell'inquinamento atmosferico urbano e dei suoi effetti sulla salute. A questo proposito riteniamo utile richiamare le recentissime indicazioni del National Research Council statunitense.⁴ Possiamo così riassumere lo stato dell'arte a oggi, 2004, a partire dalle dieci priorità identificate dallo stesso organismo nel 1998:

■ *Le relazioni quantitative tra concentrazioni di particolato e inquinanti gassosi misurate dalle centraline di controllo della qualità dell'aria e il loro contributo alle esposizioni personali (Outdoor measures vs actual human exposures).* L'associazione accertata tra misure personali di PM e misure ambientali giustifica l'uso delle misure ambientali nelle serie epidemiologiche a fini di sanità pubblica. Le informazioni ottenute sono tuttavia incomplete, soprattutto nelle sottopopolazioni suscettibili.

■ *Le esposizioni e le caratteristiche del particolato che causano effetti biologici in sottopopolazioni suscettibili e nella popolazione generale (Exposure of susceptible subpopulations to toxic particulate matter components).* Restano da identificare le componenti biologicamente attive delle polveri, in quanto gli studi effettuati sono stati diretti prevalentemente allo sviluppo di metodologie di misura.

■ *La distribuzione per dimensione delle particelle, per composizione chimica e massa in relazione alle emissioni dalle fonti primarie, e il contributo dei gas alla formazione secondaria di particelle (Characterization of emission sources).* Manca ancora una caratterizzazione adeguata delle fonti di emissione di particelle e altri inquinanti gassosi, importanti contributi sono stati portati per le emissioni da traffico particolarmente da veicoli diesel.

■ *Le relazioni tra emissioni e concentrazioni ambientali biologicamente importanti (Air quality model development and testing).* L'accesso ai dati delle centraline di monitoraggio a scopo di ricerca deve essere garantito e migliorato.⁵ L'uso di modelli previsionali dipende dalle informazioni sulla caratterizzazione delle emissioni e la scala geografica tra modellazione basata sulle fonti e valutazione dell'esposizione della popolazione non è ancora coerente.

■ *Il ruolo delle caratteristiche fisico-chimiche delle polveri nel provocare effetti tossici (Assessment of hazardous particulate matter components).* La ricerca sulla composizione chimica è ancora carente per la parte che lega queste informazioni agli effetti sulla salute in studi epidemiologici appropriati.

■ *La distribuzione della deposizione delle particelle e il loro destino nell'albero respiratorio di persone appartenenti ai sottogruppi suscettibili (Dosimetry: deposition and fate of particles in the respiratory tract).* La clearance delle polveri inalabili in organi diversi dai polmoni è conosciuta ancora in modo incompleto.

■ *La distinzione degli effetti delle particelle da quelli degli in-*

quinanti gassosi e il loro contributo agli effetti a lungo termine (*Combined effects of particulate matter and gaseous pollutants*). Vi sono poche evidenze aggiuntive, tranne che sull'entità del confondimento degli inquinanti gassosi sugli effetti delle polveri.

■ **L'identificazione di popolazioni suscettibili** (*Susceptible sub-populations*). Sono stati chiariti i rischi aggiuntivi legati all'esposizione a PM di soggetti diabetici, asmatici e con insufficienza respiratoria (BPCO), anziani rispetto a cambiamenti fisiopatologici del sistema cardiocircolatorio e relativi a fattori ematici, come la viscosità e la coagulazione. Resta da chiarire la successione temporale degli effetti, le caratteristiche dell'esposizione e i meccanismi cellulari e umorali dell'effetto tossico, lo spettro patologico e le eventuali modificazioni di effetto.

■ **I meccanismi fisiopatologici che spiegano le associazioni epidemiologiche** (*Mechanism of injury*). È stato chiarito che gli effetti delle polveri sono mediati da un meccanismo fisiopatologico che include stress ossidativo, infiammazioni respiratorie, iperreattività bronchiale, cambiamenti nella viscosità del sangue e nel ritmo cardiaco. PM2.5 e particelle ultrafini sono state riconosciute patogeni cardiovascolari. Mancano ancora la spiegazione di molte associazioni epidemiologiche e dei meccanismi legati agli effetti acuti e cronici, la relazione dose-risposta, l'estrapolazione da studi sull'animale da esperimento e il ruolo di co-inquinanti.

■ **Quanto i metodi statistici utilizzati influenzano la grandezza degli effetti stimati e come questi possono essere migliorati, nonché l'entità dell'effetto dell'errore di misura e della misclassificazione nelle stime di effetto** (*Analysis and measurements*). Molto è già stato fatto e le rianalisi hanno portato ulteriore chiarezza. Resta da affrontare il problema dell'anticipazione dei decessi e dell'errore di misura. Gli studi su serie temporali sono ancora utili, e le associazioni trovate non sono spurie.

È importante rendersi conto dell'entità dello sforzo sostenuto, come dimostra lo schema qui sotto, che riporta i dati statunitensi, di gran lunga i più consistenti per risorse investite:

Finanziamenti EPA in milioni di dollari						
	anno fiscale					
	1998	1999	2000	2001	2002	2003
Ricerca su PM	42.0	47.3	53.7	59.0	61.1	58.1
Altro	8.2	8.3	8.7	6.3	6.6	8.8
Totale	50.2	55.6	62.4	65.3	67.7	66.9

Trasversalmente alle dieci priorità elencate, il documento del NRC identifica cinque temi cruciali.

■ **Ampliamento dello spettro patogeno.** Nel 1998 la letteratura riportava effetti sulla mortalità e morbosità per cause respiratorie e su popolazioni suscettibili come i soggetti con insufficienza respiratoria (BPCO e asma) e i bambini affetti da disturbi respiratori. Da allora lo spettro patogeno si è

molto allargato.⁶⁻⁸ Oggi si è raggiunta una forte evidenza per effetti cardiovascolari e cardiaci,⁹ su esiti riproduttivi¹⁰ e su altri gruppi suscettibili.¹¹

■ **Tossicità delle particelle in relazione alle caratteristiche delle polveri e alle fonti di emissione.** Questo tema è ancora molto incompleto (per alcune voci recenti si veda¹²⁻¹⁹).

■ **Relazione tra esposizione-dose (assorbita, attiva) e risposta fisiopatologica.** Gli obiettivi della ricerca devono essere spostati dall'identificazione del rischio allo studio di questa relazione, anche ricorrendo alla ricerca sperimentale.²⁰⁻²⁶

■ **Interazioni tra inquinanti.** Per molto tempo gli inquinanti sono stati considerati singolarmente come indicatori surrogati di qualità dell'aria e, come tali, usati a scopo regolatorio. Lo studio delle loro interazioni è invece importante per portare a decisioni di tutela più realistiche (si vedano, per esempio, alcuni recenti studi tossicologici e sperimentali²⁷⁻³⁵).

■ **Il sostegno della ricerca ai quattro elementi delle politiche regolatorie.** Quale/i inquinante/i considerare, quale arco di tempo scegliere per calcolare le misure medie, quale livello soglia adottare come indicatore, quale forma statistica dello standard adottare sono compiti ancora da assolvere nel trasferimento delle conoscenze dalla ricerca alla sanità pubblica.³⁶⁻³⁷

Alla luce di queste considerazioni le priorità attuali per la ricerca nel documento⁴ del National Research Council sono:

■ completare l'inventario delle emissioni di PM e i modelli di qualità dell'aria necessari per l'implementazione dei PM2.5 National Ambient Air Quality Standards;

■ sviluppare un programma sistematico per valutare la tossicità delle componenti del PM;

■ migliorare il monitoraggio degli inquinanti a scopo di ricerca;

■ studiare gli effetti a lungo termine degli inquinanti;³⁸

■ migliorare gli studi tossicologici;

■ passare da un programma rivolto allo studio del PM a un programma rivolto allo studio della miscela di inquinanti;

■ aumentare l'integrazione tra discipline (epidemiologia, tossicologia, ricerca sulle esposizioni e sull'atmosfera).

Nel breve periodo, l'orientamento negli Stati Uniti è verso la realizzazione di una rete nazionale di monitoraggio che preveda la speciazione delle polveri, la conclusione della ricerca in programma e relativa ai dieci punti summenzionati, la promozione di attività tese a riassumere e valutare i risultati in modo indipendente.

La situazione in Italia

Ma ritorniamo alla situazione italiana. Lo studio MISA-2 ha utilizzato per la prima volta misure di PM10 osservate negli anni 1996-2002 in ben 12 delle 15 città italiane entrate nello studio, ma la tipologia di strumenti di misura delle reti di monitoraggio è risultata molto variegata e, inoltre, per alcune città si disponeva soltanto di serie giornaliere derivate da un unico monitor. Non possiamo non sottolineare ancora oggi quanto già scrivevamo nel 2001: «Si otterrà un contribu-

to sostanziale di conoscenze sugli effetti acuti degli inquinanti allorché saranno disponibili nella realtà italiana misure accurate della concentrazione ambientale delle polveri, in particolare del PM10 e del PM2.5. È insoddisfacente, in Italia come altrove, la caratterizzazione delle polveri in termini di dimensione e natura chimica. Si sollecitano gli organismi nazionali e regionali, responsabili del monitoraggio dell'inquinamento atmosferico, a un drastico adeguamento delle rilevazioni delle polveri e a una sua standardizzazione sul territorio nazionale». Molte lacune sono state tuttavia colmate anche nel nostro paese e la sollecitazione ha oggi lo scopo di promuovere il miglioramento del sistema di sorveglianza e monitoraggio dei livelli di inquinamento atmosferico urbano. La rilevanza in termini di sanità pubblica dei rischi connessi all'inquinamento atmosferico viene quantificata tramite stime dei casi attribuibili o stime di impatto. Questa valutazione è ancora agli inizi per il nostro paese e studi relativi a esiti sanitari diversi dalla mortalità e relativi all'impatto economico dell'inquinamento sono ancora in una fase pionieristica.³⁹ La ricerca nel settore ha ormai identificato come priorità l'identificazione e la valutazione dei rischi per gruppi di popolazione suscettibile. Per quanto riguarda l'infanzia, si tratta di considerare non solo gli effetti a breve termine, quan-

to quelli a medio e lungo termine degli inquinanti, contribuendo in tal modo a chiarire molti dei meccanismi patogenetici connessi all'esposizione alle sostanze tossiche aerodisperse e agli inquinanti gassosi. Lo studio delle popolazioni anziane, d'altro canto, si concentra su meccanismi di precipitazione di eventi⁴⁰ e sul concetto di fragilità nell'anziano. Negli ultimi anni, e con molta chiarezza anche nel nostro studio, si è dimostrato un ruolo importante delle variabili meteorologiche, sia come tali sia in interazione con gli inquinanti. Importanti progetti internazionali sono in corso e risultati utili per le loro implicazioni in sanità pubblica sono attesi nei prossimi anni.⁴¹ Infine, vi sono considerazioni di equità ambientale, in quanto si stanno accumulando evidenze empiriche sul fatto che l'effetto nocivo degli inquinanti colpisce preferenzialmente le classi socioeconomiche svantaggiate.⁴²⁻⁴³ Un rilievo persino ovvio, poi, è sulla relazione tra degrado e inquinamento ambientale da un parte e costo delle abitazioni dall'altra, ma meccanismi che coinvolgono un'aumentata suscettibilità agli effetti e la presenza di comorbilità non possono essere esclusi. A questo riguardo vanno perciò rafforzate e valutate su ampia scala opportune politiche di tutela.

Bibliografia

1. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution. *Epidemiologia e Prevenzione* 2001; 25 (suppl): 1-72.
2. Unione Europea. Direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo. *Gazzetta Ufficiale* n. L 163/41, 29 giugno 1999, recepita DM 60/02.
3. Unione Europea. Rettifica della decisione 2004/470/CE della Commissione, del 29 aprile 2004, sugli orientamenti per un metodo di riferimento provvisorio per il campionamento e la misurazione delle PM2,5 (Gazzetta ufficiale dell'Unione europea L 160 del 30 aprile 2004). *Gazzetta Ufficiale* n. L 212/28, 12 giugno 2004.
4. National Research Council (2004). Research Priorities for Airborne Particulate Matter: IV. Continuing Research Progress. Washington DC, *National Academy Press*.
5. AirData. AirData: Access to air pollution data, Limitations. *Office of Air and Radiation, US Environmental Protection Agency* 2003. <http://www.epa.gov/air/data/limits.html>
6. Brunekref B. Air pollution and health. *Lancet* 2002; 360: 1233-42.
7. Godleski JJ, Verrier RL, Koutrakis P, Catalano P. Mechanisms of morbidity and mortality from exposure to ambient air particles. Research Report 91. Health Effects Institute, Cambridge MA 2000.
8. Holgate ST, Devlin RB, Wilson SJ, Frew AJ. Health effects of acute exposure to air pollution. Part II: Healthy subjects exposed to concentrated ambient particles. *Res Rep Health Eff Inst* 2003; 112: 31-50; discussion 51-67.
9. Brook RD, Franklin B, Cascio W, Hong Y, Howard G, Lipsett M, Luepker R, Mittleman M, Samet J, Smith SC, Tager I. Air Pollution and Cardiovascular Disease. A Statement for Healthcare Professionals From the Expert Panel on Population and Prevention Science of the *American Heart Association. Circulation* 2004; 109: 2655-71.
10. Schwartz J. Air pollution and children's health. *Pediatrics* 2004; 113: 1037-43.
11. Goldberg MS, Bailor JC III, Burnett RT, Brook JR, Tamblin R, Bonvalot Y, Ernst P, Flegel KM, Singh RK, Valois M-F. Identifying subgroups of the general population that may be susceptible to short-term increases in particulate air pollution: a time-series study in Montreal, Quebec. *Health Effects Institute: Cambridge, MA, HEI Research Report No 97, October 2000*.
12. Cass GR, Hughes LA, Bhavsar P, Kleeman MJ, Allen JO, Salmon LG. The chemical composition of atmospheric ultrafine particles. *Philos. Trans. R. Soc. London Series A Math. Phys. Eng. Sci.* 2000; 358(1775): 2581-92.
13. Donaldson K, Brown DM, Mitchell C, Dineva M, Beswick PH, Gilmour P, MacNee W. Free radical activity of PM10: iron mediated generation of hydroxyl radicals. *Environ Health Perspect* 1997; 105(S5): 1285-89.
14. Elder ACP, Gelein R, Azadniv M, Frampton M, Finkelstein JN, Oberdörster G. Systemic interactions between inhaled ultrafine particles and endotoxin. *Ann Occup Hyg* 2002; 46(S1): 231-34.
15. Li N, Wang M, Oberley TD, Sempf JM, Nel AE. Comparison of the prooxidative and proinflammatory effects of organic diesel exhaust particle chemicals in bronchial epithelial cells and macrophages. *J Immunol* 2002; 169(8): 4531-41.
16. Mueller-Anneling L, Avol E, Peters JM, Thorne PS. Ambient Endotoxin Concentrations in PM10 from Southern California. *Environ Health Perspect* 2004; 112: 583-88.
17. Osunsanya T, Prescott G, Seaton A. Acute respiratory effects of particles: Mass or number? *Occup Environ Med* 2001; 58(3): 154-59.
18. Peters A, Wickmann HE, Tuch T, Heinrich J, Heyder J. Respiratory effects are associated with the number of ultrafine particles. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 155(4): 1376-83.
19. Santini MT, Rainaldi G, Ferrante A, Romano R, Clemente S, Motta A, De Bernardis B, Balducci M, Paoletti L, Indovina PL. Environmental fine particulate matter (PM 2.5) activates the RAW 264.7 macrophage cell line even at very low concentrations as revealed by 1H NMR. *Chem Res Toxicol* 2004; 17(1): 63-74.
20. Brown JS, Zeman KL, Bennett WD. Ultrafine Particle Deposition and Clearance in the Healthy and Obstructed Lung. *Am J Respir Crit Care Med* 2002; 166: 1240-47.
21. Chalupa DC, Morrow PE, Oberdörster G, Speers D, Daigle D, Utell MJ, Frampton MW. Deposition of ultrafine carbon particles in subjects with asthma. *Am. J. Respir. Crit. Care Med.* 2002; 165: A829.

22. Jacques PA, Kim CS. Measurements of total lung deposition of inhaled ultrafine particles in healthy men and women. *Inhal Toxicol* 2000; 12(8): 715-31.
23. Miller FJ. Dosimetry of particles in laboratory animals and humans in relationship to issues surrounding lung overload and human health risk assessment: a critical review. *Inhal Toxicol* 2000; 12(1-2): 19-57.
24. Nemmar A, Hoet PH, Vanquickenborne B, Dinsdale D, Thomeer M, Hoylaerts MF, Vanbilloen H, Mortelmans L, Nemery B. Passage of inhaled particles into the blood circulation in humans. *Circulation*. 2002 Jan 29; 105(4): 411-14.
25. Oberdörster G, Sharp Z, Atudorei V, Elder A, Gelein R, Lunts A, Keryling W, Cox C. Extrapulmonary translocation of ultrafine carbon particles following whole body inhalation exposure of rats. *J Toxicol Environ Health* 2002; 65(20): 1531-43.
26. Winter-Sorkina R, Cassee FR. From concentration to dose: factors influencing airborne particulate matter deposition in humans and rats. Report 650010031/2002, national institute of Public Health and the Environment (RIVM), Bilthoven The Netherlands 2002.
27. Brook RD, Brook JR, Urch B, Vincent R, Rajagopalan S, Silverman F. Inhalation of fine particulate air pollution and ozone causes acute arterial vasoconstriction in healthy adults. *Circulation* 2002; 105(13): 1534-36.
28. Campen MJ, Nolan JP, Schladweiler MC, Kodavanti UP, Costa DL, Watkinson WP. Cardiac and thermoregulatory effects of instilled particulate matter-associated transition metals in healthy and cardiopulmonary-compromised rats. *J. Toxicol. Environ. Health A* 2002; 65(20): 1615-31.
29. Devlin RB, Ghio AJ, Kehrl H, Sanders G, Cascio W. Elderly humans exposed to concentrated air pollution particles have decreased heart variability. *Eur Resp J* 2003; 21(40S): 76-80.
30. Frampton MW. Systemic and cardiovascular effects of airway injury and inflammation: ultrafine particle exposure in humans. *Environ Health Perspect* 2001; 109(S4): 529-32.
31. Kodavanti UP, Schladweiler MC, Ledbetter AD, Watkinson WP, Campen MJ, Winsett DW, Richards JR, Crissman KM, Hatch GE, Costa DL. The spontaneously hypertensive rat as a model of human cardiovascular disease: evidence of exacerbated cardiopulmonary injury and oxidative stress from inhaled emission particulate matter. *Toxicol Appl Pharmacol* 2000; 164(3): 250-63.
32. Nemmar A, Hoylaerts MF, Hoet PH, Nemery B. Possible mechanisms of the cardiovascular effects of inhaled particles: systemic translocation and prothrombotic effects. *Toxicol Lett*. 2004 Apr 1; 149(1-3): 243-53.
33. Pekkanen J, Peters A, Hoek G, Tiittanen P, Brunekreef B, de Hartog J, Heinrich J, Ibalid-Mulli A, Kreyling WG, Lanki T, Timonen KL, Vanninen E. Particulate air pollution and risk of ST-segment depression during repeated sub-maximal exercise tests among subjects with coronary heart disease: the Exposure and Risk Assessment for Fine and Ultrafine Particles in Ambient Air (ULTRA) study. *Circulation*. 2002 Aug 20; 106(8): 933-38.
34. Vincent R, Kumarathanan P, Geogan P, Bjarnason SG, Guénette J, Bérubé D, Adamson IA, Desjardins S, Burnett RT, Miller FJ, Battistini B. Inhalation toxicology of urban ambient particulate matter: acute cardiovascular effects in rats. *Research Report 104*. Health Effects Institute, Boston MA 2001.
35. Wellenius GA, Coull B, Godleski JJ, Koutrakis P, Okabe K, Savage ST, Lawrence JE, Murthy GG, Verrier RL. Inhalation of concentrated ambient air particles exacerbated myocardial ischemia in conscious dogs. *Environ Health Perspect* 2003; 111(4): 402-08.
36. Künzli N. The public health relevance of air pollution abatement. *Eur Respir J* 2002; 20: 198-209.
37. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnik M, Chanel, Filliger P, Herry M, Horak F, Jr Puybonnieux-Textier V, Quénel P, Scheneider J, Seethaler R, Vergnaud J-C, Sommer H. Public Health Impact of Outdoor and Traffic Related Air Pollution: A European Assessment. *Lancet* 2000; 356: 795-801.
38. Pope CA, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particle air pollution. *JAMA* 2002; 287: 1132-41.
39. Martuzzi M, Krzyzanowski M, Bertollini R. Health impact assessment of air pollution: providing further evidence for public health action. *Eur Respir J* 2003; 21(S40): 1-6.
40. Peters A, von Klot S, Heier M, Trentinaglia I, Hörmann A, Wichmam HE, Löwel H. Exposure to traffic and the onset of myocardial infarction. *NEJM* 2004; 351: 1721-30.
41. The PHEWE project – Assessment and Prevention of Acute Health Effects of Weather Conditions in Europe. European Union V Framework Project EU-contract N° QLK4-CT2001-00152.
42. Jerrett M, Burnett RT, Brook J, Kanaroglou P, Giovis C, Finkelstein N, Hutchison B. Do socioeconomic characteristics modify the short term association between air pollution and mortality? Evidence from a zonal time series in Hamilton, Canada. *J Epidemiol Community Health* 2004; 58: 31-40.
43. O'Neill MS, Jerrett M, Kawachi I, Levy JJ, Cohen AJ, Gouveia N, Wilkinson P, Fletcher T, Cifuentes L, Schwartz J, with input from participants of the Workshop on Air Pollution and Socioeconomic Conditions. Health, Wealth, and Air Pollution: Advancing Theory and Methods. *Environ Health Perspect* 2003; 111: 1861-70.



APPENDICE



Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Bologna 1998-2002

Short-term effect of air pollution on health: Bologna 1998-2002

Rossella Miglio,¹ Claudia Galassi,^{2,3} Eriberto Demunari,⁴ Marco Deserti,⁵ Francesca Bruno,¹ Nicola Caranci,² Gabriella Frasca,² Stefano Zauli,⁶ Franco Zinoni⁵

¹ Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna; ² Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna; ³ CPO, Piemonte; ⁴ Arpa Regione Emilia-Romagna; ⁵ Servizio meteo regionale, Arpa Regione Emilia-Romagna; ⁶ Struttura tematica di epidemiologia ambientale, Arpa Regione Emilia-Romagna

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Bologna è stato condotto per il periodo 1998-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 371 217 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità della Regione Emilia Romagna mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Emilia Romagna.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	644426	31851	59367	10337
Ricoveri selezionati	222344	22540	40042	6772
Ricoveri esclusi	422082	9311	19325	3565
% di esclusi	65.50	29.23	32.55	34.49

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Bologna (anni 1996-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Bologna (years 1996-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.67	1						
CO	0.68	0.72	1					
PM10	0.55	0.57	0.53	1				
O ₃	-0.47	-0.48	-0.54	-0.35	1			
O ₃ estivo*	0.13	0.01	-0.23	0.31	1	1		
Temperatura	-0.64	-0.59	-0.60	-0.41	0.81	0.68	1	
Umidità relativa	0.06	0.16	0.15	0.25	-0.57	-0.45	-0.35	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Bologna	Borgo Panigale	NO ₂	B	>10
	Fiera	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	12
	Malpighi	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	12
	Margherita	SO ₂ , NO ₂ , O ₃	A	>100
	S. Felice	NO ₂ , CO, PM10	B	12
	Zanardi	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	18

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Catania 2000-2002

Short-term effect of air pollution on health: Catania 2000-2002

Gianfranco Lovison,¹ Mario Cuccia,² Vito Muggeo,¹ Marcello Nano,³ Carmelo Oliveri,⁴ Renato Scillieri,² Salvatore Scondotto³

¹ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo; ² Ufficio igiene pubblica, ASL di Catania; ³ Assessorato alla sanità della Regione Siciliana, Osservatorio epidemiologico; ⁴ Comune di Catania

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Catania è stato condotto per il periodo 2000-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 313'110 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di causa di morte dell'ASL di Catania mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali. La fonte dei dati di inquinamento è il Comune di Catania.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	239885	11046	16338	2776
Ricoveri selezionati	119996	5327	8812	2150
Ricoveri esclusi	119889	5719	7526	626
% di esclusi	49.98	51.77	46.06	22.55

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel Comune di Catania (anni 2000-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Catania (years 2000-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.40	1						
CO	0.42	0.67	1					
PM10	-0.03	0.18	0.13	1				
O ₃	-0.18	-0.32	-0.62	-0.10	1			
O ₃ estivo*	-0.20	-0.01	-0.33	0.01	1	1		
Temperatura	0.14	-0.36	-0.47	0.05	0.42	0.06	1	
Umidità relativa	-0.26	0.05	0.28	0.06	-0.54	-0.38	-0.47	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Catania	Europa	PM10, SO ₂ , CO	B	10
	Fontana	PM10, NO ₂ , SO ₂ , CO	C	<10
	Garibaldi	PM10, NO ₂ , SO ₂ , CO	B	30
	Giuffrida	PM10, NO ₂ , SO ₂ , CO	C	<10
	Librino	O ₃	A	>100
	Michelangelo	PM10, SO ₂ , CO	C	<10
	Moro	O ₃	A	>100
	Risorgimento	PM10, SO ₂ , CO	C	<10
	Veneto	PM10, SO ₂ , CO	C	<10

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Firenze 1999-2001

Short-term effect of air pollution on health: Firenze 1999-2001

Elisabetta Chellini,¹ Michela Baccini,^{2,3} Annibale Biggeri,^{2,3} Elisa Bianchini,^{2,3} Daniele Grechi⁴

¹ UO di epidemiologia analitica e ambientale-occupazionale, CSPO, Firenze; ² Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze;
³ UO di biostatistica, CSPO, Firenze; ⁴ Arpa Toscana, Dipartimento di Firenze

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Firenze è stato condotto per il periodo 1999-2001.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 356'118 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità regionale presso il CSPO, Firenze, mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Toscana.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	309366	12808	27902	4390
Ricoveri selezionati	100048	9730	18163	3137
Ricoveri esclusi	209318	3078	9739	1253
% di esclusi	67.66	24.03	34.90	28.54

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Firenze (anni 1999-2001) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Firenze (years 1999-2001) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.37	1						
CO	0.30	0.76	1					
PM10	0.23	0.31	0.28	1				
O ₃	-0.09	-0.48	-0.55	-0.12	1			
O ₃ estivo*	0.02	-0.38	-0.53	-0.07	1	1		
Temperatura	-0.07	-0.28	-0.49	-0.08	0.06	0.06	1	
Umidità relativa	-0.01	0.05	0.12	0.25	0.02	0.02	-0.27	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Firenze	Bassi	SO ₂ , NO ₂ , PM10, CO	B	25
	Boboli	SO ₂ , O ₃	A	>100
	Gramsci	PM10	C	6
	Mosse	PM10	C	6
	Novoli	O ₃ , NO ₂ , CO	B	30
	Scandicci	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	15
	Settignano	O ₃	D	>100

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Genova 1996-2002

Short-term effect of air pollution on health: Genova 1996-2002

Emanuele Stagnaro,¹ Claudia Casella,² Enrico Daminelli,³ Vincenzo Fontana,¹ Elsa Garrone,² Marina Vercelli^{2,4}

¹ Servizio di epidemiologia, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova; ² SSD Epidemiologia descrittiva, Istituto nazionale per la ricerca sul cancro, Genova; ³ Provincia di Genova; ⁴ Dipartimento di scienze della salute, Università di Genova

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Genova è stato condotto per il periodo 1996-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 610'307 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità ligure presso l'IST, Genova (1996-1999), mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali (1997-2002). La fonte dei dati di inquinamento è la Provincia di Genova.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	904022	41833	68058	9866
Ricoveri selezionati	324160	24527	48548	7699
Ricoveri esclusi	579862	17306	19510	2167
% di esclusi	64.14	41.37	28.67	21.96

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel Comune di Genova (anni 1997-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Catania (years 1997-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.27	1						
CO	0.26	0.39	1					
PM10	0.18	0.34	0.28	1				
O ₃	-0.08	0.23	-0.10	0.19	1			
O ₃ estivo*	0.09	0.38	0.38	0.35	1	1		
Temperatura	-0.14	0.01	-0.34	0.08	0.67	0.45	1	
Umidità relativa	-0.08	-0.07	-0.04	0.08	-0.03	-0.28	0.23	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Genova	Acquasola	CO, O ₃	A	>100
	Bolzaneto	SO ₂ , NO ₂ , CO	C	4
	Brignole	PM10	C	4
	Cornigliano	SO ₂	Ind	>100
	Firenze	CO	B	10
	Gessi	PM10	Ind	>100
	Masnata	PM10	C	4
	Multedo	CO	C	4
	Quarto	SO ₂ , NO ₂ , O ₃ , PM10	A	>100
	Sardegna	SO ₂	C	4
	XX Settembre	SO ₂ , NO ₂ , PM10	C	4

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Mestre-Venezia 1999-2001

Short-term effect of air pollution on health: Mestre-Venezia 1999-2001

Lorenzo Simonato,¹ Andrea Inio,² Silvia Pistollato,³ Roberta Tessari¹

¹ Dipartimento di medicina ambientale e sanità pubblica, Università di Padova; ² Dipartimento di prevenzione, Azienda socio-sanitaria veneziana; ³ ARPA Veneto, Dipartimento di Venezia

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nelle città di Mestre e Venezia è stato condotto per il periodo 1999-2001.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 271 073 abitanti (195 790 Ulss 36). La fonte dei dati di mortalità e dei ricoveri è il CED dell'Azienda sanitaria locale. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Veneto, Dipartimento provinciale di Venezia, Servizio sistemi ambientali.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	60779	2843	6548	997
Ricoveri selezionati	33144	2558	5711	814
Ricoveri esclusi	27635	285	837	183
% di esclusi	45.47	10.02	12.70	18.36

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nella Ulss 36 Mestre-Venezia (anni 1999-2001) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Mestre-Venezia (years 1999-2001) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.13	1						
CO	0.17	0.37	1					
PM10	0.17	0.49	0.27	1				
O ₃	-0.07	0.05	-0.01	0.23	1			
O ₃ estivo*	-0.07	0.05	-0.01	0.23	1	1		
Temperatura	-0.21	0.07	0.01	0.34	0.48	0.48	1	
Umidità relativa	0.03	-0.06	0.07	0.11	-0.14	-0.14	-0.27	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Mestre	via F.lli Bandiera	CO	B	10
	Parco Bissuola	NO ₂ , PM10	A	600
Bottenigo		SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃	A	1000
	via Circonvallazione	CO, PM10	C	8
Maerne		SO ₂ , NO ₂ , O ₃	A	400
Malcontenta		SO ₂ ,	A	400
corso del Popolo		CO	B	11
viale San Marco		NO ₂	A	200

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Milano 1999-2002

Short-term effect of air pollution on health: Milano 1999-2002

Luigi Bisanti,¹ Aldo Bellini,¹ Vorne Gianelle,² Guido Lanzani,² Magda Rognoni,¹ Carlo Sala,² Carlo Zocchetti³

¹ Servizio di epidemiologia, Azienda sanitaria locale città di Milano; ² ARPA Lombardia; ³ Osservatorio epidemiologico, Regione Lombardia

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e morbosità) nella città di Milano è stato condotto per il periodo 1999-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 1'256'211 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di causa di morte dell'ASL città di Milano mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Lombardia.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	1226996	59421	98197	12798
Ricoveri selezionati	320303	35720	50592	8137
Ricoveri esclusi	906693	23701	47605	4661
% di esclusi	73.90	39.89	48.48	36.42

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Milano (anni 1999-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Milano (years 1999-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.80	1						
CO	0.72	0.78	1					
PM10	0.64	0.77	0.60	1				
O ₃	-0.63	-0.52	-0.53	-0.41	1			
O ₃ estivo*	0.08	-0.07	-0.14	0.18	1	1		
Temperatura	-0.77	-0.60	-0.54	-0.44	0.86	0.80	1	
Umidità relativa	0.21	0.21	0.29	0.30	-0.62	-0.61	-0.43	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Milano	Abbiategrasso	NO ₂ , SO ₂	C	<10
	Juvara	SO ₂ , PM10	B	20
	Lambro	O ₃ , NO ₂	A	>100
	Liguria	CO	C	<10
	Messina	NO ₂ , PM10	A	>100
	Senato	CO	C	<10
	Verziere	CO, O ₃ , NO ₂ , SO ₂ , PM10	B	20
	Zavattari	CO, SO ₂ , PM10	C	<10

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Napoli 1997-2000

Short-term effect of air pollution on health: Napoli 1997-2000

Renato Pizzuti,¹ Enrico De Campora,² Emma Lionetti,³ Mario Mansi,³ Lucia Martina,¹ Salvatore Panico,⁴ Ildiko Thamas³

¹ Osservatorio epidemiologico regionale, Assessorato della sanità, Regione Campania; ² Agenzia regionale sanitaria, Regione Campania; ³ ARPA Campania; ⁴ Università Federico II, Napoli

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Napoli è stato condotto per il periodo 1997-2000.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 1'004'500 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è l'archivio delle schede ISTAT di causa di morte mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali presso l'Agenzia sanitaria regionale. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Campania.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	1195311	77056	99105	10023
Ricoveri selezionati	588911	44285	67002	6547
Ricoveri esclusi	606400	32771	32103	3476
% di esclusi	50.70	42.52	32.39	34.68

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Napoli (anni 1997-2000) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Napoli (years 1997-2000) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.05	1						
CO	-0.23	0.32	1					
PM10	-	-	-	1				
O ₃	-0.04	0.01	-0.05	-	1			
O ₃ estivo*	-0.16	0.14	0.27	-	0.97	1		
Temperatura	0.15	-0.14	-0.25	-	0.60	0.31	1	
Umidità relativa	0.46	-0.08	-0.21	-	-0.10	-0.12	0.08	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Napoli	Ferrovie dello Stato	NO ₂	C	4.5
	ITIS Via Argine	O ₃	C	6
	Ospedale N. Pellegrini	O ₃	B	100
	Oss.rio Astronomico	SO ₂ , CO, O ₃	A	>100
	Santobono	SO ₂	B	50
	Scuola Silio Italico	NO ₂	C	4
	Vanvitelli	CO	C	4.5

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Palermo 1997-2002

Short-term effect of air pollution on health: Palermo 1997-2002

Gianfranco Lovison,¹ Rosanna Cusimano,² Marcello Nano,³ Vito Muggeo,¹ Mariangela Sciandra,¹ Salvatore Scondotto,³ Marcello Vultaggio⁴

¹ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo; ² Ufficio igiene pubblica, ASL di Palermo;

³ Assessorato alla sanità della regione siciliana, Osservatorio epidemiologico; ⁴ Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Palermo è stato condotto per il periodo 1997-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 686 722 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di causa di morte dell'ASL Città di Palermo (1997-2001) mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali (2000-2002). La fonte dei dati di inquinamento è l'Azienda municipalizzata di igiene ambientale.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	427237	28717	32252	3450
Ricoveri selezionati	192520	16382	17529	1775
Ricoveri esclusi	234717	12335	14723	1675
% di esclusi	54.94	42.95	45.65	48.55

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Palermo (anni 2000-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Palermo (years 2000-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.60	1						
CO	0.68	0.60	1					
PM10	0.27	0.34	0.34	1				
O ₃	-0.39	-0.22	-0.51	-0.08	1			
O ₃ estivo*	-0.23	-0.05	-0.23	-0.05		1		
Temperatura	-0.31	-0.20	-0.46	0.17	0.41	0.24	1	
Umidità relativa	0.06	-0.01	0.17	-0.10	-0.23	-0.22	-0.26	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Palermo	Belgio	SO ₂ , PM10	C	6
	Boccadifalco	O ₃	A	>150
	Castelnuovo	NO ₂ , O ₃ , CO, PM10	B	15
	Giulio Cesare	SO ₂ , PM10	C	3
	Indipendenza	SO ₂ , NO ₂ , CO, PM10	B	10
	TorreLunga	NO ₂ , CO, PM10	B	10
	Unità	PM10	C	6

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Pisa 1998-2002

Short-term effect of air pollution on health: Pisa 1998-2002

Mariangela Vigotti,^{1,2} Laura Marchini,¹ Maida Perco,³ Mariangela Protti,⁴ Laura Senatori⁴

¹ Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa; ² Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa; ³ Unità di epidemiologia, ASL Pisa; ⁴ ARPA Toscana, Dipartimento di Pisa

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Pisa è stato condotto per il periodo 1998-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 89'694 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità regionale (1998-2001; 1998-2000 per le serie correlate con il CO) mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO dell'Azienda sanitaria pisana (1998-2002, tranne che per il CO). La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Toscana, Dipartimento di Pisa, e la fonte dei dati meteorologici è l'aeroporto di Pisa.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	79593	3214	7503	1194
Ricoveri selezionati	33155	2905	5931	1036
Ricoveri esclusi	46240	309	1572	158
% di esclusi	58.10	9.61	20.95	13.23

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Pisa (Anno 1998-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Pisa (years 1998-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	-	1						
CO	-	0.62	1					
PM10	-	0.60	0.72	1				
O ₃	-	-0.29	-0.52	-0.35	1			
O ₃ estivo*	-	0.20	-0.07	0.25	1	1		
Temperatura	-	-0.48	-0.59	-0.37	0.71	0.28	1	
Umidità relativa	-	0.11	0.20	0.27	-0.44	-0.44	-0.19	1

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Pisa	Borghetto	NO ₂ , PM10	C	5
	Fazio	CO, PM10	C	5
	Guerrazzi	CO	C	5
	Matilde	NO ₂	C	5
	Passi	NO ₂ , O ₃	D	1000
	Scotto	O ₃	B	50

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Ravenna 1997-2002

Short-term effect of air pollution on health: Ravenna 1997-2002

Rossella Miglio,¹ Claudia Galassi,^{2,3} Eriberto Demunari,⁴ Marco Deserti,⁵ Michela Morri,⁶ Francesca Bruno,¹ Nicola Caranci,² Gabriella Frasca,² Stefano Zauli,⁷ Franco Zinoni⁵

¹ Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna; ² Agenzia sanitaria regionale Emilia-Romagna; ³ CPO, Piemonte; ⁴ Arpa Regione Emilia-Romagna; ⁵ Servizio meteo regionale, Arpa Regione Emilia-Romagna; ⁶ AUSL Città di Ravenna; ⁷ Struttura tematica di epidemiologia ambientale, Arpa Regione Emilia-Romagna

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Ravenna è stato condotto per il periodo 1997-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 134'631 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità della Regione Emilia Romagna mentre per i ricoveri l'archivio delle SDO regionali. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Emilia Romagna.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	221963	10800	21192	3554
Ricoveri selezionati	65653	6484	13851	2057
Ricoveri esclusi	156310	4316	7341	1497
% di esclusi	70.42	39.96	34.64	42.12

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Ravenna (anni 1996-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Ravenna (years 1996-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.47	1						
CO	0.35	0.63	1					
PM10	0.53	0.67	0.69	1				
O ₃	-0.15	-0.41	-0.63	-0.45	1			
O ₃ estivo*	0.27	0.13	-0.11	0.37	1	1		
Temperatura	-0.24	-0.54	-0.61	-0.43	0.77	0.53	1	
Umidità relativa	0.02	0.26	0.29	0.32	-0.52	-0.37	-0.39	1

Tabella 2. Correlazione tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Ravenna	Brancaleone-Rocca	PM10, SO ₂ , NO ₂ , CO	B	40
	Caorle	SO ₂ , O ₃	A	300
	Resistenza	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	>10
	Stadio	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	>10
	Zalamella	NO ₂ , CO, PM10	C	4

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Roma 1998-2001

Short-term effect of air pollution on health: Roma 1998-2001

Gabriele Accetta,¹ Giorgio Catenacci,² Paola Michelozzi,¹ Francesco Forastiere,¹ Carlo A. Perucci¹

¹ Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E; ² ARPA Lazio

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Roma è stato condotto per il periodo 1998-2001.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 2'546'804 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Registro di mortalità della Regione Lazio mentre per i ricoveri il Sistema informativo ospedaliero del Lazio. La fonte dei dati di inquinamento è l'Assessorato tutela e valorizzazione delle risorse ambientali e Protezione civile, Servizio SIRA, Regione Lazio.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	2403122	120118	230337	25535
Ricoveri selezionati	920746	87747	161065	16843
Ricoveri esclusi	1482376	32371	69272	8692
% di esclusi	61.68	26.95	30.07	34.04

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Roma (anni 1998-2001) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Roma (years 1998-2001) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.43	1						
CO	0.42	0.54	1					
PM10	0.23	0.46	0.37	1				
O ₃	-0.36	-0.05	-0.48	0.01	1			
O ₃ estivo*	0.33	0.36	0.14	0.13	1	1		
Temperatura	-0.52	-0.23	-0.49	0.08	0.76	0.48	1	
Umidità relativa	-0.02	0.01	0.20	0.10	-0.51	-0.58	-0.28	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Roma	Fermi	SO ₂ , NO ₂ , CO, PM10	C	<10
	Libia	NO ₂ , CO	C	<10
	Magna Grecia	NO ₂ , CO, PM10	C	<10
	Preneste	NO ₂ , CO, O ₃	B	>10
	Villa Ada	SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃	A	>100

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Taranto 1999-2002

Short-term effect of air pollution on health: Taranto 1999-2002

Giorgio Assennato,¹ Lucia Bisceglie,¹ Antonella Bruni,² Giovanni Ciaccia,² Sante Minerba,² Vito Muggeo,³
Giuseppe Saracino,⁴ Mariangela Vigotti^{5,6}

¹ Dipartimento di medicina interna e sanità pubblica, Università di Bari; ² Unità di statistica ed epidemiologia, ASL Taranto;

³ Dipartimento di scienze statistiche e matematiche «S. Vianelli», Università di Palermo; ⁴ GECOM, Taranto; ⁵ Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di Ricerca di Pisa; ⁶ Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Taranto è stato condotto per il periodo 1999-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 202'033 abitanti. La fonte dei dati di mortalità (1999-2001) e dei ricoveri (1999-2002) è l'Azienda Usl di Taranto/1, Dipartimento di prevenzione, Unità operativa di statistica ed epidemiologia. La fonte dei dati di inquinamento è la Società GECOM per conto del Comune di Taranto.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	207056	9017	15650	1166
Ricoveri selezionati	90585	8499	13593	1027
Ricoveri esclusi	116471	518	2057	139
% di esclusi	56.25	5.74	13.14	11.92

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel Comune di Taranto (anni 1999-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Taranto (years 1999-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.22	1						
CO	0.40	0.34	1					
PM10	-0.21	0.10	-0.10	1				
O ₃	-0.03	-0.16	-0.31	0.03	1			
O ₃ estivo*	0.10	0.27	-0.12	0.19	1	1		
Temperatura	-0.05	-0.28	-0.33	0.05	0.76	0.55	1	
Umidità relativa	-0.27	-0.05	0.10	0.10	-0.54	-0.37	-0.56	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Taranto	Dante	SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃ , PM10	C	4
	Garibaldi	SO ₂ , NO ₂ , PM10	C	5
	m.m.	O ₃	A	>100
	Orsini	SO ₂ , NO ₂ , CO, O ₃	C	4
	Peripato	SO ₂ , O ₃	A	>100

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Torino 1999-2002

Short-term effect of air pollution on health: Torino 1999-2002

Ennio Cadum,¹ Giovanna Berti,¹ Moreno Demaria,¹ Mauro Grossa²

¹ Epidemiologia ambientale e ² Reti di monitoraggio, ARPA Piemonte

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Torino è stato condotto per il periodo 1999-2002 (2000-2002 per le serie del PM10).

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 865'263 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è l'archivio dei certificati ISTAT e per i ricoveri le schede di dimissioni ospedaliere della Regione Piemonte. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Piemonte.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	1239724	56187	91664	14635
Ricoveri selezionati	227968	32078	42682	9020
Ricoveri esclusi	1011756	24109	48982	5615
% di esclusi	81.61	42.91	53.44	38.37

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Torino (anni 1996-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Torino (years 1996-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.68	1						
CO	0.77	0.74	1					
PM10	0.63	0.77	0.72	1				
O ₃	-0.52	-0.44	-0.61	-0.42	1			
O ₃ estivo*	-0.13	0.03	-0.22	0.35	1	1		
Temperatura	-0.63	-0.56	-0.65	-0.50	0.84	0.74	1	
Umidità relativa	0.14	0.11	0.27	0.27	-0.48	-0.43	-0.31	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Torino	Consolata	SO ₂ , NO ₂ , CO, PM10	B	150
	Lingotto	NO ₂ , CO, O ₃	A	300

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Trieste 1997-2002

Short-term effect of air pollution on health: Trieste 1997-2002

Fabio Barbone,¹ Matteo Bovenzi,² Anica Casetta,¹ Fulvio Daris,³ Giovanni Nedoclan,⁴ Riccardo Tominz,² Francesca Valent¹

¹ Cattedra di igiene ed epidemiologia, DPMSU Università di Udine; ² Dipartimento di prevenzione, ASS triestina; ³ ARPA Friuli VG; ⁴ UCO igiene e medicina preventiva, Università di Trieste

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Trieste è stato condotto per il periodo 1997-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 211'184 abitanti. La fonte dei dati di mortalità e dei ricoveri è l'Azienda sanitaria triestina. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Friuli Venezia Giulia.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	292438	17637	29286	3497
Ricoveri selezionati	99962	10697	20123	2649
Ricoveri esclusi	192476	6940	9163	848
% di esclusi	65.82	39.35	31.29	24.25

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Trieste (Anno 1997-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati.

Table 1. Hospital admissions of residents in Trieste (years 1997-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.31	1						
CO	0.33	0.50	1					
PM10	-	-	-	1				
O ₃	-	-	-	-	1			
O ₃ estivo*	-	-	-	-	-	1		
Temperatura	-0.22	-0.05	-0.16	-	-	-	1	
Umidità relativa	0.12	0.26	0.36	-	-	-	-0.17	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Trieste	Via Carpineto	SO ₂ , NO ₂ , CO	Ind	>10
	Piazza Goldoni	SO ₂ , CO	C	10
	Piazza Libertà	SO ₂ , NO ₂ , CO	C	10
	Monte San Pantaleone	SO ₂ , NO ₂ , CO	Ind	>10
	Piazza Vico	SO ₂	C	10

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

Effetto a breve termine dell'inquinamento sulla salute: Verona 1999-2002

Short-term effect of air pollution on health: Verona 1999-2002

Pierantonio Bellini,¹ Monica Chiogna,¹ Antiniska Maroso,¹ Andrea Oliani,² Francesca Predicatori,³ Andrea Salomoni,³ Elisa Suppi²

¹ Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova ; ² Azienda ospedaliera di Verona ; ³ ARPA Veneto, Dipartimento di Verona

Lo studio degli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico sulla salute (mortalità e ricoveri ospedalieri) nella città di Verona è stato condotto per il periodo 1999-2002.

La popolazione al censimento 2001 risultava pari a 253'208 abitanti. La fonte dei dati di mortalità è il Dipartimento di prevenzione della ASL di Verona mentre per i ricoveri l'Azienda ospedaliera di Verona. La fonte dei dati di inquinamento è l'ARPA Veneto, Dipartimento di Verona.

	Totali valori assoluti	Respiratori ICD-9 460-519 valori assoluti	Cardiaci ICD-9 390-429 valori assoluti	Cerebrovascolari ICD-9 430-438 valori assoluti
Ricoveri totali (dei soli residenti)	160732	6781	14664	2074
Ricoveri selezionati	52121	6019	8481	1289
Ricoveri esclusi	108611	762	6163	785
% di esclusi	67.57	11.24	42.09	37.85

Tabella 1. Ricoveri ospedalieri di residenti nel comune di Verona (anni 1999-2002) all'inizio e alla fine della procedura di selezione dei ricoveri non programmati

Table 1. Hospital admissions of residents in Verona (years 1999-2002) before and after selection of admissions for acute conditions.

	SO ₂	NO ₂	CO	PM10	O ₃	O ₃ estivo*	Temperatura	Umidità relativa
SO ₂	1							
NO ₂	0.49	1						
CO	0.48	0.72	1					
PM10	-	-	-	1				
O ₃	-0.17	-0.33	-0.57	-	1			
O ₃ estivo*	-0.09	-0.05	-0.12		1	1		
Temperatura	-0.36	-0.46	0.62	-	0.84	0.62	1	
Umidità relativa	-0.17	-0.03	0.17	-	-0.52	-0.49	-0.28	1

* Valori relativi al periodo 1 maggio-30 settembre

Tabella 2. Correlazioni tra concentrazioni degli inquinanti e variabili meteorologiche.

Table 2. Correlations among air pollutants and meteorological variables.

	Nome centralina	Inquinante misurato	Tipo centralina	Distanza in metri
Verona	Cason	O ₃	D	>100
	via San Giacomo	SO ₂ , NO ₂ , CO	C	5
	piazza Isolo-Bernardi	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	20
	C.so Milano	SO ₂ , NO ₂ , CO	C	5
	Zai, via Roveggia	SO ₂ , NO ₂ , CO	B	15

Tabella 3. Centraline di misurazione delle concentrazioni degli inquinanti selezionate nello studio e loro caratteristiche.

Table 3. Characteristics of the selected air pollutants concentrations monitors.

eio

€ 25,00