

Roma, 29 Novembre 2002

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute

Francesco Forastiere

Dipartimento di Epidemiologia ASL Roma E, Roma

E-mail: Epiamb1@asplazio.it

Premessa

Gli effetti dell'inquinamento atmosferico sulla salute umana, in particolare gli effetti sulla mortalità complessiva, sono ormai conosciuti da anni, specie per l'enorme impatto sanitario dei gravi episodi di inquinamento degli anni '30-'50. Gli studi epidemiologici condotti negli anni '90, tuttavia, hanno messo in luce nuovi danni per la salute alle concentrazioni ambientali degli inquinanti normalmente presenti nelle aree urbane dei Paesi sviluppati. Tali studi sono stati esaminati in dettaglio in revisioni recenti (ATS, 1996; Pope, 1999a; Bates, 2000; Brunekreef, 2000) e i risultati delle indagini epidemiologiche hanno avuto una importanza notevole nella revisione delle linee guida sulla qualità dell'aria negli Stati Uniti (EPA, 1996) e in Europa (WHO, 1999). L'Unione Europea ha di recente approvato direttive che stabiliscono i valori limite degli inquinanti dannosi per la salute; in particolare sono stati stabiliti nuovi limiti per le particelle sospese, contaminante molto rilevante dal punto di vista sanitario (EC, 1999). Nuove indicazioni sono comunque disponibili anche per il biossido di azoto e l'ozono. Molti dei risultati delle indagini epidemiologiche sono stati accolti con iniziale scetticismo e critiche, anche per gli enormi interessi industriali sui temi dell'inquinamento (Gamble, 1998). Vi sono tuttavia lavori scientifici recenti, condotti anche nel contesto italiano, che hanno contribuito all'enorme crescita delle conoscenze.

Sono di seguito brevemente riassunte le evidenze scientifiche circa gli effetti acuti e cronici degli inquinanti, con particolare riguardo per le polveri sospese, sono discussi i possibili meccanismi biologici, e vengono riportate le stime sull'impatto sanitario dell'inquinamento ambientale. Nel considerare gli aspetti sopraelencati si è dato particolare valore alle ricerche condotte nell'ambito nazionale.

Caratteristiche e proprietà delle polveri sottili ed ultrasottili

L'inquinamento da polveri sospese comprende una miscela di particelle allo stato solido o liquido che varia in dimensione, origine e composizione. La distribuzione dimensionale del Particolato Totale Sospeso (TSP) comprende la frazione più grossolana ("coarse"), le polveri sottili ("fine"), e la frazione delle polveri ultrasottili ("ultrafine"). Le polveri più grandi (diametro aerodinamico $> 2.5\mu\text{m}$) sono spesso di origine naturale (suolo); le polveri fini hanno origine dai processi di combustione (veicoli, industrie, produzione energia elettrica) e possono essere di origine primaria (generate direttamente) ovvero possono formarsi (solfati e nitrati) per trasformazione chimica dalle emissioni primarie di ossidi di zolfo e di azoto. Le polveri ultrasottili (diametro $< 0.1\mu\text{m}$) hanno un tempo di residenza nell'atmosfera molto ridotto perché tendono ad aggregarsi o a coagulare a formare particelle di dimensioni più grandi. Si noti che a parità di peso ($10\mu\text{g}/\text{m}^3$), il numero di particelle di diametro uguale a $2.5\mu\text{m}$ (per cm^3 di aria) è pari a 1.2 con una area di superficie (μm^2 per cm^3 di aria) di 24, mentre i valori corrispondenti per particelle ultrasottili di diametro pari a $0.02\mu\text{m}$ è pari a 2.4 milioni con una area di superficie di 3016 (μm^2 per cm^3 di aria).

Varie considerazioni d'ordine fisiologico e tossicologico fanno ritenere che le polveri sottili ed

ultrasottili possano avere importanza dal punto sanitario e rappresentino l'inquinante più rilevante da un punto di vista biologico (Seaton, 1995). Grazie alla loro dimensione possono essere respirate e penetrare nel polmone profondo; sono costituite da svariate sostanze con proprietà tossiche quali solfati, nitrati, metalli e numerose sostanze chimiche adsorbite sulla superficie; hanno una elevata proprietà di penetrare negli ambienti chiusi e vengono trasportate anche a lunga distanza. Rappresentano un inquinante ubiquitario e diffuso in modo uniforme nelle realtà urbane.

Per quanto riguarda la misura della concentrazione di tali particelle nell'aria, in passato era generalmente usata la quantità "Particolato Totale Sospeso" (TSP) (Total Suspended Particulates), ovvero la quantità totale di polveri a prescindere dal loro diametro e quindi dalla capacità di essere inalate. Per molti anni anche i "Fumi Neri" (Black Smoke) sono stati usati come indicatori dell'inquinamento da polveri. La nuova legislazione prevede la misura delle particelle di diametro inferiore a 10 micron (PM_{10}) ed è in avvio anche in Italia l'introduzione della misura delle particelle di diametro inferiore a 2.5 micron ($PM_{2.5}$) come migliore indice della contaminazione ambientale che può avere una relazione con la salute umana.

Gli effetti sulla salute

L'American Thoracic Society ha recentemente definito in modo sistematico la serie degli effetti sulla salute potenzialmente attribuibili all'effetto degli inquinanti ambientali (ATS, 2000). Gli effetti sono acuti (aggravamento di sintomi respiratori e cardiaci in soggetti predisposti, infezioni respiratorie acute, crisi di asma bronchiale, disturbi circolatori ed ischemici, morte) e si manifestano nella popolazione in risposta alle variazioni di breve periodo (oraria o giornaliera) nella concentrazione degli inquinanti, oppure sono di tipo cronico, si presentano cioè per effetto di una esposizione di lungo periodo (sintomi respiratori cronici quale tosse e catarro, diminuzione della capacità polmonare, bronchite cronica, tumore polmonare) e possono comportare una diminuzione della speranza di vita.

Effetti di esposizioni acute

Gli studi epidemiologici degli anni '90 hanno impiegato nuove metodologie statistiche per la valutazione delle serie temporali al fine di evidenziare gli effetti acuti degli inquinanti sulla mortalità giornaliera o sul ricorso ai servizi sanitari (ricoveri ospedalieri, ricorso al pronto soccorso, visite mediche). Sono stati, inoltre, seguiti per brevi periodi coorti di soggetti (asmatici, bronchitici cronici) in modo da poter analizzare l'effetto degli inquinanti sulla comparsa di sintomatologia o sul grado di compromissione della funzione respiratoria. Poiché la misura standardizzata delle polveri (PM₁₀ o PM_{2.5}) è relativamente recente (specie in Europa ed in Italia), molti studi hanno dovuto utilizzare metodi alternativi per la stima della concentrazione delle polveri (TSP, Fumi Neri) e sono scarse le indagini con disponibilità di osservazioni sul livello ambientale delle particelle fini (PM_{2.5}) (Schwartz, 1996).

Mortalità giornaliera

Dopo i rilevanti eccessi di mortalità osservati a causa degli importanti episodi di inquinamento (Londra, Donora), decine di studi condotti in tutto il mondo hanno evidenziato una associazione tra concentrazione giornaliera di inquinanti (soprattutto PM₁₀, ma anche SO₂, NO₂, ed ozono) e numero di morti nello stesso giorno o nei giorni seguenti (Dockery e Pope, 1993; Schwartz, 1996; Anderson et al, 1996; Katsouyanni et al, 1997; Zmirou et al, 1998; Katsoutyanni et al, 2001). Risultati simili sono stati riscontrati in Italia in studi condotti a Roma (Michelozzi et al, 1998), a Milano (Rossi et al 1999) e a Torino (Cadum, 1999) nel quadro della indagine APHEA - Air Pollution and Health Effects: a European Approach – un progetto di ricerca multicentrico che coinvolge 34 città in Europa. I metodi diversi di misura dell'inquinamento da polveri (e la difficoltà di stimare la componente sottile delle stesse in assenza di misure oggettive) rendono complesso il paragone tra le stime di effetto delle varie indagini. Tuttavia, è stato possibile stimare un incremento lineare di 0.5-1% nella mortalità per ogni 10µg/m³ di PM₁₀ (ovvero 5-6 µg/m³ PM_{2.5}). L'eccesso nei morti è risultato più elevato per esposizioni che avvengono nello stesso giorno o nei giorni immediatamente precedenti (Schwartz, 2000a), è più elevato per le cause cardiache e respiratorie, ed è essenzialmente ascrivibile alla frazione PM_{2.5} del PM₁₀ (Schwartz, 1996).

Un supplemento alla rivista "Epidemiologia e Prevenzione" ha riporta per esteso la metodologia e risultati della "MISA Metanalisi Italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico" (Biggeri et al, 2001). Lo studio è stato condotto nell'ambito di un progetto di ricerca nazionale che ha visto la partecipazione di numerose istituzioni e ricercatori italiani. L'indagine è stata condotta sulla popolazione di otto grandi città italiane (con circa 7 milioni di abitanti) valutando la relazione tra livelli giornalieri degli inquinanti atmosferici (Polveri - PM₁₀ -, biossido di azoto, anidride solforosa, ossido di carbonio, ozono) ed eventi sanitari rilevanti quali la mortalità (totale, cause cardiache, cause respiratorie) e i ricoveri ospedalieri (cause cardiache e respiratorie) nel periodo 1990-1999. Questi i principali risultati:

- si è osservata una associazione statisticamente significativa fra ciascuno degli inquinanti studiati e ciascuno degli indicatori sanitari considerati. Fa eccezione l'ozono, che è risultato associato con la mortalità totale e cardiovascolare e con i ricoveri per cause respiratorie;
- le stime di rischio sono più elevate per gli esiti (mortalità, ricoveri) respiratori rispetto a quelli cardiaci;

- prendendo il PM₁₀ (polveri fini) come parametro ambientale di riferimento, per ogni aumento di 10 µg/m³ di questo inquinante, si è osservato nel periodo 1995-99 nel complesso delle città considerate un incremento nel giorno stesso o nel giorno successivo del 1.3% nella mortalità totale, 1.4% nella mortalità cardiovascolare, 2.1% nella mortalità respiratoria, 0.8% nei ricoveri per cause cardiovascolari, 1.4% nei ricoveri per cause respiratorie;
- l'effetto dell'inquinamento sulla salute è quindi anche precoce e si realizza nell'arco temporale di qualche giorno;
- gli effetti degli inquinanti sono più pronunciati nei mesi più caldi dell'anno, anche perché si realizza una maggiore esposizione della popolazione che tende a stare di più all'aperto;
- le stime di rischio sono più elevate per la popolazione più anziana;
- l'entità dell'effetto ha un gradiente Nord –Sud.
- Il rischio è maggiore negli anni più recenti

Si è già ricordato che come tali studi abbiano generato controversie e due aspetti sono rimasti per lungo tempo materia di discussione scientifica: 1. L'effetto è realmente lineare senza soglia per concentrazioni al di sotto dei limiti di qualità dell'aria attualmente in vigore nei paesi sviluppati, ovvero si tratta di effetti non lineari con la possibilità di stabilire una soglia al di sotto della quale non sono evidenziabili danni? 2. L'eccesso di mortalità osservato si traduce in una reale e significativa diminuzione della sopravvivenza della popolazione esposta, ovvero i decessi si verificano essenzialmente tra le persone (specie gli anziani) con uno stato di salute già molto compromesso per le quali la morte viene solo anticipata di qualche giorno (cd. Effetto 'mietitura' o 'harvesting').

Sono molto recenti i risultati relativi all'analisi dell'associazione tra livelli di PM₁₀ e mortalità nelle 20 più grandi città americane (Daniels et al., 2000) che hanno consolidato le conoscenze sulla forma della relazione dose-risposta. I dati ambientali sono stati raccolti in modo uniforme e standardizzato e sono relativi ad insediamenti urbani dove la media annuale di PM₁₀ era compresa tra 23.8 e 46.0 µg/m³. L'analisi statistica ha controllato in modo molto accurato l'effetto delle diverse variabili di confondimento di tipo temporale. E' stato stimato un aumento di 0.54% per 10 µg/m³ di Pm₁₀ (media dello stesso giorno e del giorno precedente) per la mortalità totale, 0.69% per le cause cardiorespiratorie, e 0.38% per tutte le altre cause. Gli autori hanno dimostrato che la relazione è di tipo lineare e non vi sono gli elementi scientifici sufficienti per giustificare una qualsiasi soglia. In un lavoro recente, Schwartz (2000b) ha del resto dimostrato che l'effetto del PM₁₀ registrato in dieci grandi città americane è stabile quando si considera l'effetto confondente di altri inquinanti (NO₂, CO, ozono).

Con l'impiego di metodi statistici molto sofisticati si è potuto inoltre escludere che l'effetto delle polveri sia un mero effetto "mietitura". Zeger et al (1999) sulla serie temporale di mortalità in relazione alle concentrazioni di polveri totali sospese a Filadelfia sul periodo 1974-88 e Schwartz (2000c) su un'analoga serie di dati per Boston 1979-86, utilizzando diverse ed indipendenti tecniche di analisi statistica, sono giunti alla conclusione che l'associazione tra inquinamento da polveri e mortalità totale e per cause cardiorespiratorie osservata negli studi epidemiologici riflette un'anticipazione della morte di ordine superiore alle settimane.

Ricoveri ospedalieri e ricorso ai servizi sanitari

La associazione tra concentrazione di inquinanti e frequenza giornaliera nei ricoveri ospedalieri è stata

analizzata con i metodi delle serie temporali come per la mortalità. La gran parte degli studi ha evidenziato una associazione tra inquinamento da polveri e ricoveri per cause respiratorie sia negli adulti sia nei bambini (Schwartz, 1996; Anderson et al, 1997; Burnett et al, 1997; Spix et al, 1998; Sheppard et al, 1999). Molte indagini hanno anche valutato i ricorsi al pronto soccorso per asma, broncopneumopatia cronica ostruttiva e altri disordini respiratori (Sunyer et al, 1993; Lipsett et al., 1997; Atkinson et al, 1999). Studi più recenti hanno osservato una associazione con le malattie dell'apparato cardiovascolare (Poloniecki et al, 1997; Schwartz, 1999; Burnett et al., 1999).

A Roma è stata valutata l'associazione tra livelli giornalieri di inquinamento e ricoveri ospedalieri per cause cardiovascolari e respiratorie (Fusco et al, 1998; Fusco et al, 2000). Non è stato tuttavia possibile disporre della misura di PM10 ed il TSP era l'indicatore grossolano della concentrazione di polveri. L'indagine ha messo in rilievo un incremento dei ricoveri per patologie cardiovascolari, in particolare per malattie ischemiche del miocardio, nei giorni in cui è più elevata la concentrazione ambientale di NO₂ e di CO (incremento di circa il 4% per ogni incremento di 20 µg/m³ di NO₂ o di 1.0 mg/m³ di CO). E' stata inoltre evidenziata una associazione tra la concentrazione ambientale di NO₂ e di CO ed i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie (incremento di circa il 2.5% per ogni incremento di 20 µg/m³ di NO₂ o di 1.0 mg/m³ di CO), e per infezioni respiratorie acute ed asma. L'effetto più forte sui ricoveri per cause respiratorie è stato osservato nella classe di età 0-14 anni (aumento di circa 7.0-10.0% per ogni incremento di 20 µg/m³ di NO₂ o di 1.0 mg/m³ di CO). Infine, i livelli di ozono durante i mesi estivi sono risultati associati ad un aumento dei ricoveri giornalieri per malattie dell'apparato respiratorio totali e per infezioni respiratorie acute nella classe di età 0-14 anni (aumento dei ricoveri giornalieri del 5.5% e dell'8.2% rispettivamente).

Sintomi/Funzione polmonare

Sono molto numerosi gli studi epidemiologici (Braun-Fahrlander et al., 1992; Hoek et al., 1993, 1994, 1995, 1998; Peters et al., 1997; Roemer et al., 1998) che hanno valutato l'associazione tra variazione giornaliera dei sintomi respiratori o della funzione polmonare e inquinamento atmosferico sia in popolazioni di asmatici sia in gruppi di popolazione generale. Il grado di associazione osservato è risultato maggiore per i sintomi di interessamento bronchiale specie nei soggetti asmatici. Per questi ultimi si è registrato un aumento dell'uso dei broncodilatatori. Osservazioni negli Stati Uniti hanno messo in evidenza un aumento delle giornate lavorative perse (Ostro, 1989, 1990) tra gli adulti o dei giorni di scuola tra i bambini (Roemer et al., 1993) per effetto dell'inquinamento ambientale. Nelle valutazioni dell'effetto sulla funzione polmonare, si è osservato una diminuzione dei valori spirometrici con un tempo di latenza dalla esposizione fino a 7 giorni.

Effetti delle esposizioni croniche

Sopravvivenza

Gli studi prima descritti sull'effetto acuto dell'inquinamento sulla mortalità giornaliera hanno messo in evidenza una associazione di natura causale ma nulla ci dicono su quanto l'esposizione cronica agli inquinanti possa ridurre la speranza di vita, ovvero comportare l'insorgenza di malattie croniche. Su questo tema sono stati condotti primi tentativi negli anni '80 valutando i differenziali di mortalità in relazione ai livelli di inquinamento in aree geografiche diverse (Archer, 1990). Tali studi, tuttavia, non potevano tenere conto in modo accurato di altri possibili ed importanti determinanti della mortalità. Ha tuttavia generato un grande interesse scientifico uno studio condotto nella Repubblica Ceca che ha riscontrato una forte associazione tra concentrazione ambientale di polveri e mortalità infantile (Bobak, 1992).

L'approccio più adeguato per studiare il problema è quello di seguire nel tempo coorti di popolazione residenti in aree geografiche con livelli diversi di inquinamento disponendo di informazioni accurate sui più importanti fattori individuali che regolano la speranza di vita (es. fumo, peso corporeo) e studiare nel tempo la loro mortalità. Tre studi di coorte di questo tipo sono stati condotti negli Stati Uniti, mentre ad oggi è disponibile solo una indagine nel contesto europeo (Hoek et al, 2002).

Dockery et al. (1993) hanno studiato la mortalità di 8111 adulti residenti in sei città degli Stati Uniti durante il periodo 1974-91. Per ciascuna città erano disponibili dati di inquinamento atmosferico dal 1977 al 1988. A livello individuale, erano state raccolte informazioni su diversi potenziali confondenti (sesso, età, abitudine al fumo, livello di istruzione ed esposizione professionale a polveri, fumi o gas). I residenti nelle città con concentrazioni medie annuali più elevate di materiale particolato con diametro $\leq 2.5 \mu\text{m}$ ($\text{PM}_{2.5}$) mostravano, rispetto ai residenti nelle città con livelli inferiori di inquinamento, eccessi di mortalità per tutte le cause, per malattie cardiorespiratorie e per tumore del polmone. In uno studio successivo, Pope et al. hanno analizzato la mortalità dei 552.000 partecipanti alla seconda indagine sulla prevenzione dei tumori dell' American Cancer Society, seguiti dal 1982 al 1989, in funzione delle concentrazioni di solfati e di $\text{PM}_{2.5}$ rilevate nel 1980 in numerose aree metropolitane degli Stati Uniti (151 aree con dati sulla concentrazione di solfati e 50 aree con informazioni sulla concentrazione di $\text{PM}_{2.5}$). Si osservava un incremento nel rischio di mortalità generale (+15%) in relazione ad una differenza di concentrazione media annuale di solfati pari a $19.9 \mu\text{g}/\text{m}^3$ tra le aree a più elevato inquinamento rispetto alle aree meno inquinate. Anche in questo caso si è osservato un eccesso per malattie cardiorespiratorie (+26%) e tumore del polmone (+36%). L' analisi controllava l' effetto di confondimento dovuto a età, sesso, gruppo etnico, fumo di sigarette, sigari o pipa, esposizione a fumo passivo e a cancerogeni professionali, indice di massa corporea, consumo di alcolici e livello di istruzione. L'indagine più recente consiste in uno studio di coorte su 6338 adulti non fumatori residenti in California, appartenenti alla comunità degli Avventisti del Settimo Giorno, seguiti dal 1977 al 1992 (Abbey et al., 1999). Veniva calcolato un indicatore di esposizione cumulativa individuale, ottenuto moltiplicando le concentrazioni medie mensili di alcuni inquinanti atmosferici (PM_{10} , anidride solforosa [SO_2], biossido di azoto [NO_2] e ozono [O_3]) rilevate nelle diverse aree urbane per il tempo trascorso da ciascun individuo in una determinata area geografica (definita in base al codice postale), per ragioni residenziali o professionali. E' stata riscontrata una associazione tra inquinanti derivanti dai prodotti di combustione e mortalità generale, per cause respiratorie e per tumore polmonare tra i maschi. Nel 2002, Pope e coll. hanno pubblicato i risultati della estensione del follow al 1998 della coorte della American Cancer Society. Lo studio ha ricevuto un' elevata risonanza per la dimensione della coorte, la varietà delle esposizioni ambientali indagate, e l'accuratezza nel controllo dei fattori di confondimento. Si è osservato un aumento della mortalità per tutte le cause (4%), per malattie cardiopolmonari (6%), e tumore polmonare (8%) per ogni incremento di 10 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nella esposizione a polveri fini.

È interessante notare come studi moderni condotti a livello individuale confermino la prima osservazione di tipo ecologico di Bobak (1992) sulla possibilità che l'effetto dell'inquinamento si eserciti già sul neonato nel primo anno di vita. In uno studio condotto negli Stati Uniti (Woodruff et al, 1997) è stato possibile abbinare l'archivio delle nascite (quattro milioni di nati) e della mortalità nel periodo postnatale (in questo caso, due mesi dopo la nascita) del periodo 1989-1991 con l'archivio dei dati ambientali di PM_{10} per 86 aree metropolitane. L'analisi dei dati ha potuto controllare per l'effetto di variabili importanti relative alla madre e alla famiglia (età, razza, stato socioeconomico, fumo). E' stata riscontrata una forte associazione tra concentrazione di PM_{10} e mortalità totale e per cause respiratorie, inclusa la morte improvvisa del neonato. La ricerca epidemiologica recente, dunque, si interessa sempre di più degli effetti degli inquinanti sulla gravidanza e nel periodo neonatale (Brunekreef, 1999)

L'insieme delle osservazioni descritte fa ritenere che l'esposizione cronica ad inquinanti ambientali abbia degli effetti importanti per quanto riguarda la speranza di vita di chi abita nelle moderne metropoli. Sulla base delle osservazioni degli studi di coorte è stato suggerito, che gli effetti osservati negli studi sulla mortalità giornaliera rappresentino una sottostima dell'effetto complessivo (McMichael et al., 1998) e che vivere in un comune in cui la concentrazione di polveri sospese è pari a quella che attualmente si registra nelle grandi città italiane ($40-50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) corrisponde ad una perdita di 1-2 anni nella speranza di vita (Brunekreef, 1997).

Incidenza e prevalenza di malattie

Molti studi hanno valutato l'associazione tra esposizione cronica ad inquinanti e malattie o sintomi respiratori (Abbey et al., 1995; Dockery et al., 1989; Dockery et al., 1995; Forastiere et al., 1992; Peters et al., 1999) o funzione polmonare (Forastiere et al., 1994; Ackermann-Liebrick et al., 1997; Raizenne et al., 1996). Uno studio longitudinale recente ha riscontrato una diminuita crescita dei volumi polmonari per l'effetto della esposizione cronica a polveri e a NO₂ (Gauderman et al., 2000). Sono stati associati in modo più frequente con l'inquinamento ambientale i segni di bronchite, come la tosse e il catarro cronico, mentre più controversi sono i risultati per quanto riguarda l'asma bronchiale.

A livello italiano il progetto SIDRIA (Studi Italiani sui Disturbi Respiratori nell'Infanzia e l'Ambiente) ha approfondito lo studio di diversi possibili fattori di rischio, con particolare attenzione al ruolo dell'inquinamento dell'aria (sia *outdoor*, sia *indoor*) per la salute respiratoria dei bambini (Agabiti et al., 1999; Ciccone et al., 1998). In particolare, è stato valutato il ruolo dell'inquinamento da traffico veicolare, stimato attraverso una valutazione del volume e della tipologia del traffico vicino la residenza dei soggetti, su diversi disturbi respiratori tipici dell'età pediatrica, cercando di distinguere i disturbi di tipo asmatico da quelli di tipo bronchitico (Ciccone et al. 1998). Lo studio è stato condotto in dieci aree del Nord e Italia centrale ed ha incluso un campione rappresentativo di 39275 bambini in due classi di età (6-7 e 13-14 anni; rispondenza = 94.4%). Attraverso un questionario standardizzato compilato dai genitori (e dai ragazzi di 13-14 anni), sono state raccolte informazioni dettagliate sulle condizioni di salute respiratoria e sull'esposizione a diversi fattori di rischio, incluse le caratteristiche del traffico vicino casa. Nel sottogruppo di bambini residenti in aree metropolitane è stata osservata una chiara associazione tra il passaggio frequente di veicoli pesanti vicino l'abitazione e diversi disturbi respiratori. Classificando i sintomi recenti in gruppi mutuamente esclusivi, è stata documentata un'associazione più forte per i soggetti che avevano riferito solo sintomi bronchitici, con un rischio relativo di 1.44 (intervallo di confidenza 95%=1.17-31.78), mentre il rischio relativo per quelli che avevano riferito solo l'asma o sintomi asmatici era 1.10 (0.96-1.26). Associazioni più deboli sono state osservate in relazione a più generici indicatori di traffico e per i bambini residenti in aree non metropolitane. Si è dunque formulata l'ipotesi di una maggiore pericolosità delle emissioni dei veicoli pesanti dotati di motori diesel e della possibilità, che tra diversi possibili danni respiratori, le infezioni delle basse vie aeree siano quelle più strettamente connesse con l'inquinamento atmosferico. I risultati di SIDRIA, in accordo con quelli di altri studi condotti in paesi diversi e con varia metodologia, suggeriscono che misure di prevenzione volte a ridurre l'esposizione a gas di scarico della popolazione residente in aree molto urbanizzate, anche attraverso una limitazione del traffico pesante in zone residenziali e nelle vicinanze di scuole e asili, potrebbero avere ricadute positive in termini di salute, sia a breve, sia a lungo termine.

Una valutazione schematica degli effetti

Ovviamente rimangono molte incertezze scientifiche riguardo agli effetti biologici degli inquinanti. In particolare occorre approfondire il ruolo della dimensione delle particelle, dei costituenti chimici (come i metalli in transizione), delle proprietà di superficie, della sinergia con gli inquinanti gassosi, del particolare livello di acidità. Occorre studiare meglio i meccanismi biologici e i particolari gruppi di

popolazione suscettibili. La mole dei dati, tuttavia, permette già di quantificare gli effetti per orientare gli interventi di sanità pubblica. La tabella riassume le conseguenze sulla salute dell'inquinamento dell'aria a breve e a lungo termine stimati per un aumento di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ della concentrazione dell'indicatore per le polveri sottili, il PM_{10} . Le stime sono basate sulla letteratura epidemiologica disponibile già illustrata e sono in accordo con il rapporto preparato sotto l'egida dell'OMS che ha stimato l'impatto dell'inquinamento in tre nazioni europee (Francia, Svizzera, Austria) (Kunzli et al, 2000).

I meccanismi biologici.

Solo di recente, e per effetto dell'enorme stimolo fornito dai risultati degli studi epidemiologici, si sono moltiplicate le indagini di tipo sperimentale o clinico per spiegare i complessi meccanismi biologici che alla base dell'effetto lesivo degli inquinanti, in particolare le polveri. È semplice riconoscere che il sistema respiratorio è la sede primaria del danno (con meccanismi di tipo ossidativo ed infiammatorio), ma di recente l'interesse si è spostato sull'apparato cardiovascolare, in particolare sui meccanismi che regolano il ritmo cardiaco ((Pope et al., 1999b; Peters et al., 1999; Liao et al., 1999; Pope et al., 1999c; Gold et al., 2000) o la viscosità plasmatica (Peters et al., 1997). Seaton (1995) ha infatti ipotizzato che le particelle ultrasottili possano provocare infiammazione polmonare con il rilascio di citochine tossiche per l'apparato cardiovascolare e conseguente aumento della viscosità plasmatica. Recentemente Stone e Godleski (1999) hanno suggerito l'importanza di alterazioni nel controllo della frequenza e della variabilità del battito cardiaco da parte del sistema nervoso autonomo – alterazioni associate all'esposizione a particolato atmosferico – come meccanismo alla base dell'associazione tra esposizione a particolato e mortalità per cause cardiache. In effetti, in uno studio condotto a Boston su pazienti con un impianto cardiaco di un defibrillatore seguiti per tre anni per valutare la presenza di aritmie (Peters et al., 2000), è stata osservata un' aumentata incidenza di aritmie gravi nei giorni a più elevato inquinamento atmosferico (NO_2 , CO e $\text{PM}_{2.5}$).

Tabella. L'impatto sanitario dell'inquinamento atmosferico. Incremento percentuale nella frequenza dei fenomeni sanitari in una città all'aumentare di $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$ nella concentrazione delle polveri sottili, PM_{10} .

Effetti a breve termine

Aumento della mortalità giornaliera (escluse le morti accidentali) totale	0.5-1%
- per cause respiratorie	3-4%
- per cause cardiocircolatorie	1-2%
Aumento dei ricoveri in ospedale per malattie respiratorie	1.5-2%
- per malattie cardiocircolatorie	0.5-1%
Aumento delle consultazioni mediche urgenti a causa dell'asma	2%
Aumento degli attacchi di asma negli asmatici	5%
Aumento dell'uso dei farmaci broncodilatatori negli asmatici	5%
Aumento delle assenze dal lavoro e diminuzione delle attività a causa di malattia	10%

Effetti a lungo termine

Aumento complessivo della mortalità	3-8%
Aumento della incidenza di bronchite cronica negli adulti	25%
Aumento della tosse e della espettorazione negli adulti	13%
Aumento della bronchite e dei disturbi respiratori nei bambini	35%
Diminuzione della funzione polmonare negli adulti	3%

Gli effetti cancerogeni

Le evidenze relative agli effetti degli inquinanti nell'aumentare il rischio di tumore sono state ampiamente documentate in una revisione recente (Lagorio et al., 2000). In breve si può sostenere che i risultati dei più recenti studi di coorte sui residenti nelle aree metropolitane degli Stati Uniti (Dockery et al., 1993; Pope et al., 1995; Abbey et al., 1999; Pope et al., 2002) hanno rafforzato l'ipotesi che l'inquinamento atmosferico abbia un ruolo nell'eziologia del tumore polmonare, specialmente in associazione con altri noti fattori di rischio quali il fumo di sigaretta e alcune esposizioni professionali. La questione dell'eventuale cancerogenicità per l'uomo delle emissioni dei motori diesel e a benzina è stata affrontata mediante studi epidemiologici su soggetti esposti per ragioni professionali. Questi studi hanno suggerito in modo convincente che l'esposizione ai gas di scarico dei motori diesel influenza l'incidenza di tumore polmonare nell'uomo. Gli studi su gruppi professionali esposti esclusivamente o prevalentemente ai gas di scarico di motori a benzina sono invece poco numerosi e poco conclusivi. Nonostante siano stati ripetutamente segnalati incrementi del rischio di tumore polmonare tra gli autisti professionali, in particolare tra i tassisti (anche nella città di Roma) (Borgia et al., 1994), è difficile separare il ruolo delle esposizioni ad emissioni di motori diesel e a benzina. Alcuni studi epidemiologici, infine, hanno suggerito un'associazione tra leucemia infantile e inquinamento da traffico. Se questa associazione dovesse essere confermata, l'esposizione a benzene potrebbe rilevarsi il fattore più importante.

Ci sono molti motivi per ritenere che il rischio cancerogeno associato all'inquinamento atmosferico prodotto dal traffico automobilistico sia un argomento di notevole rilevanza in sanità pubblica. Infatti,

benché le associazioni osservate siano di modesta entità, l' esposizione interessa larghi strati della popolazione; di conseguenza, l' impatto complessivo di tale esposizione in termini di carico atteso di neoplasie (in particolare tumori polmonari e leucemie) potrebbe non essere trascurabile. Attualmente, tuttavia, a causa di limiti nelle evidenze epidemiologiche sinora disponibili, non è possibile quantificare precisamente il rischio. E' da sottolineare, infine, che l' eccesso stimato di tumori attribuibili all' esposizione a gas di scarico di motori, in particolare diesel, assume ulteriore rilevanza se si restringe l' attenzione agli esposti per ragioni professionali.

Le stime di impatto in Europa ed in Italia

Esperienze iniziali negli Stati Uniti hanno cercato di stimare l'impatto complessivo in termini di salute della esposizione all'inquinamento ambientale ed hanno associato a questo una stima del costo economico che la società sostiene (ALA, 1998; Ostro, 1998). In Europa il primo studio di questo tipo è stato condotto per tre nazioni (Austria, Francia, Svizzera) ed ha riscosso un enorme interesse a livello internazionale (Kunzli et al, 2000). In sostanza, sulla base dei livelli di esposizione della popolazione all'inquinamento da polveri, considerati i risultati degli studi epidemiologici e i coefficienti delle relazioni dose-risposta tra esposizione a PM10 ed effetto sanitario, noti i livelli di base di frequenza della mortalità e delle patologie in questi paesi, si è potuto stimare che all'inquinamento attuale è ascrivibile il 6% della mortalità generale (più di 40.000 casi per anno), 290.000 episodi di bronchite nei bambini, e una quota molto elevata di attacchi di asma e di giornate lavorative perse ogni anno nei tre Paesi.

Con le stesse modalità dello studio delle tre nazioni Europee, il Centro Europeo Ambiente e Salute di Roma dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO Regional Office for Europe, European Centre for Environment and Health, Rome Division) nel giugno 2000 ha completato uno studio sull'inquinamento atmosferico nelle 8 maggiori città italiane (Galassi et al., 2000). Lo studio ha stimato l'impatto dell'inquinamento atmosferico urbano sulla salute dei cittadini ed è stato condotto in collaborazione con altri enti e istituti italiani. Sono stati raccolti ed analizzati parte dei dati disponibili sulle concentrazioni di inquinanti nelle città di Torino, Genova, Milano, Bologna, Firenze, Roma, Napoli e Palermo per un totale di 8.5 milioni di abitanti. La stima dell'impatto sulla salute si è avvalsa delle concentrazioni di PM10. Lo studio ha considerato la mortalità a lungo termine ed altri effetti a medio e breve termine osservati nel corso di un anno, come i ricoveri ospedalieri, i casi di bronchite acuta e gli attacchi d'asma nei bambini. Le stime delle quote di mortalità, morbosità e ricoveri, sono attribuibili a concentrazioni in eccesso di valori di riferimento prescelti ($30\mu\text{g}/\text{m}^3$). Nello studio sono state calcolate le morti che potrebbero essere prevenute se si abbattesse l'inquinamento a tali valori. Tutte le città presentano concentrazioni di PM10 superiori all'attuale obiettivo di qualità dell'aria pari, dal 01.01.99, a $40\mu\text{g}/\text{m}^3$. In particolare, per Bologna viene indicato un valore per la concentrazione media annuale di PM10 pari a $51.2\mu\text{g}/\text{m}^3$. L'impatto dell'inquinamento da PM10 sulla salute dei residenti è stato stimato nelle 8 maggiori città italiane nel 1998. In particolare sono state calcolate le morti, i ricoveri ospedalieri ed i casi di malattia potenzialmente prevenibili abbattendo le concentrazioni medie di PM10 a $30\mu\text{g}/\text{m}^3$. Lo studio ha indicato che un sostanziale numero di decessi, ricoveri ospedalieri e disturbi respiratori, specie nei bambini, sono attribuibili all'inquinamento atmosferico urbano e che l'ordine di grandezza è delle migliaia o decine di migliaia di casi per anno nelle otto maggiori città italiane. In particolare ha stimato che:

1. per la mortalità per tutte le cause (escluse cause accidentali) fra la popolazione di oltre trenta anni si stima che il 4.7% di tutti i decessi osservati nel 1998, pari a 3472 casi, sia attribuibile al PM10 in eccesso di $30\mu\text{g}/\text{m}^3$. Ovvero, riducendo il PM10 ad una media di $30\mu\text{g}/\text{m}^3$ si potrebbero prevenire circa 3.500 morti all'anno nelle 8 città.
2. per gli altri effetti considerati si sono ottenute stime di migliaia di ricoveri per cause

respiratorie e cardiovascolari e decine di migliaia di casi di bronchite acuta e asma fra i bambini al di sotto dei quindici anni che potrebbero essere evitati riducendo le concentrazioni medie di PM10 a $30\mu\text{g}/\text{m}^3$.

In generale, i dati indicano che la cattiva qualità dell'aria è responsabile di una parte rilevante della mortalità e morbosità. Sebbene i dati di concentrazione non possano essere direttamente utilizzati per stimare con precisione le esposizioni individuali, data la variabilità delle attività giornaliere dei cittadini, il numero complessivo stimato di casi attribuibili rappresenta un importante problema di sanità pubblica. Interventi mirati al contenimento dell'inquinamento atmosferico avrebbero ricadute importanti in termini di salute e di costi socio-economici (Galassi et al., 2000).

Conclusioni

Sulla base degli studi epidemiologici elencati, condotti in ambito internazionale ed italiano, si può concludere che all'inquinamento atmosferico urbano è attribuibile oggi una quota rilevante di morbosità acuta e cronica. La speranza di vita dei cittadini che vivono in città con livelli di inquinamento elevato è diminuita. Gli effetti si verificano ai livelli attuali di inquinamento ambientale e non sembra esserci una soglia al di sotto della quale non si osservano danni. I gruppi di popolazione più colpiti dall'inquinamento ambientale sono soprattutto gli anziani e le persone in condizione di salute più compromessa come i malati di patologie cardiache e respiratorie. Per queste persone, l'esposizione ad inquinamento ambientale peggiora la prognosi e aumenta la probabilità di morte. E' stato documentato che i bambini tendono ad ammalarsi più frequentemente per cause respiratorie, in particolare bronchite ed asma, e l'esposizione ad inquinanti peggiora lo stato di malattia in bambini affetti da compromissione cronica delle vie aeree. I neonati, infine, sembrano essere a particolare rischio di morte per effetto dell'inquinamento ambientale.

Sulla base delle stime di impatto condotte dalla Organizzazione Mondiale della Sanità, l'inquinamento ambientale costituisce un problema di sanità pubblica molto rilevante.

Bibliografia

Abbey DE, Hwang BL, Burchette RL, Vancuren T, Mills PK. Estimated long-term ambient concentrations of PM10 and development of respiratory symptoms in a nonsmoking population. *Arch Environ Health* 50:139-152 (1995).

Abbey DE, Nishino N, McDonnell WF, Burchette RJ, Knutsen SF, Beeson WL, Yang JX. Long-term inhalable particles and other air pollutants related to mortality in nonsmokers. *Am J Resp Crit Care Med* 159:373-382 (1999).

Ackermann-Lieblich U, Leuenberger P, Schwartz J, Schindler C, Monn C, Bolognini G, Bongard JP, Brandli O, Domenighetti G, Elsasser S, et al. Lung function and long term exposure to air pollutants in Switzerland. *Am J Respir Crit Care Med* 155:122-129 (1997).

Agabiti N, Mallone S, Forastiere F, Corbo G, Renzoni E, Sestini P, et al. The impact of parental smoking on asthma and wheezing. *Epidemiology* 1999;10:692-8

ALA-American Lung Association. Dollars and cents: the economic and health benefits of potential particulate reductions in the United States. New York: American Lung Association, 1998.

Anderson HR, Ponce de Leon AA, Bland JM, Bower JS, Strachan DP. Air pollution and daily mortality in London, 1987-92. *Br Med J* 312:665-669 (1996).

Anderson HR, Spix C, Medina S, Schouten JP, Castellsague J, Rossi G, Zmirou D, Touloumi G, Wojtyniak B, Ponka A, et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 10:1064-1071 (1997).

Archer VE. Air pollution and fatal lung disease in three Utah counties. *Arch Environ Health* 45:325-334 (1990).

Atkinson RW, Anderson HR, Strachan DP, Bland JM, Bremner SA, Ponce de Leon A. Short-term associations between outdoor air pollution and visits to accident and emergency departments in London for respiratory complaints. *Eur Respir J* 13:257-265 (1999).

ATS, Committee of the Environmental and Occupational Health Assembly of the American Thoracic Society (CEOHA-ATS). Health effects of outdoor air pollution. *Am J Respir Crit Care Med* 153:3-50 (1996).

ATS. What constitutes an adverse health effect of air pollution? Official statement of the American Thoracic Society. *Am J Respir Care Med* 2000; 161:665-73

Bates DV. Lines that connect: assessing the causality inference in the case of particulate pollution. *Env Health Perspect* 2000; 108: 91-92

Biggeri A, Bellini P, Terracini B. [Meta-analysis of the Italian studies on short-term effects of air pollution] *Epidemiol Prev.* 2001 Mar-Apr;25(2 Suppl):1-71.

Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-1988. *Lancet* 340:1010-1014 (1992).

Borgia P, Forastiere F, Rapiti E, Rizzelli R, Magliola ME, Perucci CA, Axelson O. Mortality among Taxi Drivers in Rome: a cohort study. *Am J Ind Med* 1994; 25:507-517

Braun-Fahrlander C, Ackermann-Lieblich U, Schwartz J, Gnehm HP, Rutishauser M, Wanner HU. Air pollution and respiratory symptoms in preschool children. *Am Rev Respir Dis* 145:42-47 (1992).
 Brunekreef B, Hoek G. Beyond the body count: air pollution and death (Invited commentary). *Am J Epidemiol* 2000; 151 (5) 449-451.

Brunekreef B. Air Pollution and life expectancy: is there a relation? *Occup Environ Med* 1997; 54:781-4

Brunekreef B. Air pollution kills babies. *Epidemiology* 1999; 10: 661-62

Burnett RT, Brook JR, Yung WT, Dales RE, Krewski D. Association between ozone and hospitalization for respiratory disease in 16 Canadian cities. *Environ Res* 72:24-31 (1997).

Burnett RT, Smith-Doiron M, Stieb D, Cakmak S, Brook JR. Effects of particulate and gaseous air pollution on cardiorespiratory hospitalizations. *Arch Environ Health* 54:130-139 (1999).

Cadum E, Rossi G, Mirabelli D, Vigotti MA, Natale P, Albano L, Marchi G, Di Meo V, Cristofani R, Costa G. [Air pollution and daily mortality in Turin, 1991-1996]. *Epidemiol Prev* 1999 Oct-Dec;23(4):268-76.

Ciccone G, Forastiere F, Agabiti N, Biggeri A, Bisanti L, Chellini E, et al. Road traffic and adverse respiratory effects in children. Sidria Collaborative Group. *Occup Environ Med* 1998;55:605-10

Daniels MJ, Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Estimating particulate matter-mortality dose-response curves and threshold levels: an analysis of daily time-series for the 20 largest US cities. *Am J Epidemiol* 2000 Sep 1;152(5):397-406

Dockery DW, Cunningham J, Damokosh AI, Neas LM, Spengler JD, Koutrakis P, Ware JH, Raizenne M, Speizer FE. Health effects of acid aerosols on North American children: respiratory symptoms. *Environ Health Perspect* 104:500-505 (1996).

Dockery DW, Speizer FE, Stram DO, Ware JH, Spengler JD, Ferris BG. Effects of inhalable particles on respiratory health of children. *Am Rev Respir Dis* 139:587-594 (1989).

Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG, Speizer FA. An association between air pollution and mortality in six U.S. cities. *N Engl J Med* 329:1753-1759 (1993).

Dockery DW, Pope CA III. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health* 15:107-132 (1994).

EC (1999) Council directive 1999/30/EC of April 1999 relating to limit values for sulphur dioxide, nitrogen dioxide and oxide of nitrogen, particulate matter and lead in ambient air. *Official Journal of the European Commission* (26.6.1999). L 163/41-60.

Forastiere F, Corbo G, Michelozzi P, Pistelli R, Agabiti N, Brancato G et al. Effects of environment and

passive smoking on the respiratory health of children. *Int. J Epidemiol* 1992;21:66-73

Forastiere F, Corbo G, Pistelli R, Michelozzi P, Agabiti N, Brancato G et al. Bronchial responsiveness in children living in areas with different air pollution levels. *Arch Environ Health* 1994;49:111-118

Fusco D, Forastiere F, Michelozzi P, Spadea T, Ostro B, Arca M, Perucci CA. Air Pollution and hospital admissions for respiratory conditions in Rome, Italy. *Eur Respir J* (sottomesso per la pubblicazione)

Fusco D, Michelozzi P, Spadea T, Forastiere F, Ferro S, Arcà M, Ostro B, Perucci CA. Gaseous air pollutants and emergency hospital admissions for cardiovascular disease in Rome. *Epidemiology* 1998;4(216):S76.

Galassi C, Ostro B, Forastiere F, Cattani S, Martuzzi M, Bertollini R. Exposure to PM₁₀ in the eight major Italian cities and quantification of the health effects. [abstract]. Poster presented at the ISEE 2000 Meeting, Buffalo, NY, USA, August 19-22, 2000 (www.who.it/docs/Ehi/pm10.pdf)

Gamble JF. PM_{2.5} and mortality in long term prospective cohort studies: case effect or statistical association? *Environ Health Perspect* 1998; 106 (9): 535-549.

Gauderman WJ, McConnell R, Gilliland F, London S, Thomas D, Avol E et al. Association between Air Pollution and Lung Function Growth in Southern California Children. *Am J Respir Crit Care Med* 2000;162:1383-1390

Gold DR, Litonjua A, Schwartz J. Ambient air pollution and heart rate variability. *Circulation* 10(11):1267-1273 (2000).

Hoek G, Brunekreef B. Acute effects of a winter air pollution episode on pulmonary function and respiratory symptoms of children. *Arch Environ Health* 48:328-335 (1993).

Hoek G, Brunekreef B. Effect of photochemical air pollution on acute respiratory symptoms in children. *Am J Respir Crit Care Med* 151:27-32 (1995).

Hoek G, Brunekreef B. Effects of low level winter air pollution concentrations on respiratory health of Dutch children. *Environ Res* 64:136-150 (1994).

Hoek G, Dockery DW, Pope CA III, Neas L, Roemer W, Brunekreef B. Association between PM₁₀ and decrements in peak expiratory flow rates in children: reanalysis of data from five panel studies. *Eur Respir J* 11:1307-1311 (1998).

Hoek G, Brunekreef B, Goldbohm S, Fischer P, van den Brandt PA. Association between mortality and indicators of traffic-related air pollution in the Netherlands: a cohort study. *Lancet*. 2002; 360(9341):1203-9.

Katsouyanni K, Touloumi G, Spix C, Schwartz J, Balducci F, Medina S, Rossi G, Wojtyniak B, Sunyer J, Bacharova L, et al. Short term effects of ambient sulphur dioxide and particulate matter on mortality in 12 European cities: results from time series data from the APHEA project. *Br Med J* 314:1658-1663 (1997).

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 Sep;12(5):521-31.

Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnika M, Chanel O, Filliger P, Hery M, Horak F Jr, Puybonnieux-Texier V, Quénel P, Chneider, Eethaler R, Vergnaud J-C, Sommer H. Public-health impact of outdoor and traffic-related air pollution: a European assessment. *Lancet* 2000; 356: 795-801.

Lagorio S, Forastiere F, Lipsett M, Menichini E. Inquinamento Atmosferico da traffico e rischio di tumori. *Annali ISS* 2000. 36(3): in stampa

Liao D, Creason J, Shy C, Williams R, Watts R, Zweidinger R. Daily variation of particulate air pollution and poor cardiac autonomic control in the elderly. *Environ Health Perspect* 107:521-525 (1999).

Lipsett M, Hurley S, Ostro B. Air pollution and emergency room visits for asthma in Santa Clara County, California. *Environ Health Perspect* 105:216-222 (1997).

McMichael A, Anderson H, Brunekreef B, Cohen A. Inappropriate use of daily mortality analyses to estimate longer-term mortality effects of air pollution. *Int J Epidemiol* 1998; 27: 450-53.

Michelozzi P, Forastiere F, Fusco D, Perucci CA, Ostro B, Ancona C, Pallotti G. Air pollution and daily mortality in Rome, Italy. *Occup Environ Med* 55:605-610 (1998).

Ostro B, Chesnut L. Assessing the health benefits of reducing particulate matter air pollution in the United States. *Environ Res* 1998; **76**: 94-106

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

Ostro BD. Associations between morbidity and alternative measures of particulate matter. *Risk Anal* 10:421-427 (1990).

Peters A, Dockery DW, Heinrich J, Wichmann HE. Short-term effects of particulate air pollution on respiratory morbidity in asthmatic children. *Eur Respir J* 10:872-879 (1997).

Peters A, Doring A, Wichmann HE, Koenig W. Increased plasma viscosity during the 1985 air pollution episode: a link to mortality? *Lancet* 349:1582-1587 (1997).

Peters A, Liu E, Verrier L, Schwartz J, Gold DR, Mittleman M et al. Air Pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11:11-17

Peters A, Perz S, Doring A, Stieber J, Koenig W, Wichmann E. Increases in heart rate during an air pollution episode. *Am J Epidemiol* 150(10):1094-1098 (1999).

Peters JM, Avol E, Navidi W, London SJ, Gauderman WJ, Lurmann F, Linn WS, Margolis H,

Rappaport E, Gong H, et al. A study of twelve Southern California communities with differing levels and types of air pollution. I: Prevalence of respiratory morbidity. *Am J Respir Crit Care Med* 159:760-767 (1999).

Pistelli R_a, Forastiere F, Iavarone I, Della Corte AM, Sammarro S, Maiolo C et al. Respiratory health effects of NO₂ and PM_{2.5} in a panel of asthmatics exposed to urban air pollution. *Eur Respir J* 2000, Suppl 31; 16:387s

Pistelli R_b, Lagorio S, Iavarone I, Michelozzi P, Fano V, Spadaro S et al. Decreased oxygen saturation, increased heart rate, and worsened bronchial obstruction associated with particulate air pollution (PM_{2.5}) among COPD patients. *Eur Respir J* 2000, Suppl 31; 16:388s

Poloniecki JD, Atkinson RW, Ponce de Leon A, Anderson HR. Daily time series for cardiovascular hospital admissions and previous day' s air pollution in London, UK *Occup Environ Med* 54:535-540 (1997).

Pope CA III, Thun MJ, Namboodiri MM, Dockery DW, Evans JS, Speizer FE, Heath JCW. Particulate air pollution as a predictor of mortality in a prospective study of U.S. adults. *Am J Respir Crit Care Med* 151:669-674 (1995).

Pope CA III_a, Dockery DW. Epidemiology of particle effects. In: *Air Pollution and Health* (Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard R, eds). London:Academic Press, 1999a;673-705.

Pope CA III, Dockery DW, Kanner RE, Villegas GM, Schwartz J. Oxygen saturation, pulse rate, and particulate air pollution: a daily time-series panel study. *Am J Respir Crit Care Med* 159:365-372 (1999b).

Pope CA III, Verrier RL, Lovett EG, Larson AC, Raizenne ME, Kanner RE, Schwartz J, Villegas GM, Gold DR, Dockery DW. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 138:890-899 (1999c).

Pope CA 3rd, Burnett RT, Thun MJ, Calle EE, Krewski D, Ito K, Thurston GD. Lung cancer, cardiopulmonary mortality, and long-term exposure to fine particulate air pollution. *JAMA* 2002;287(9):1132-41.

Raizenne ME, Neas LM, Damokosh AI, Dockery DW, Spengler JD, Koutrakis P, Ware JH, Speizer FE. Health effects of acid aerosols on North American children: pulmonary function. *Environ Health Perspect* 104:506-514 (1996).

Roemer W, Hoek G, Brunekreff B, Haluszka J, Kalandidi A, Pekkanen J. Daily variations in air pollution and respiratory health in a multicentre study: the PEACE project. *Pollution effects on asthmatic children in Europe. Eur Respir J* 12:1354-1361 (1998).

Rossi G, Vigotti MA, Zanobetti A, Repetto F, Gianelle V, Schwartz J. Air pollution and cause-specific mortality in Milan, Italy, 1980-1989. *Arch Environ Health* 1999 May-Jun;54(3):158-64

Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manage Assoc* 46:927-939 (1996).

- Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight U.S. counties. *Epidemiology* 10:17-22 (1999).
- Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for respiratory disease. *Epidemiology* 7:20-28 (1996).
- Schwartz J. The distributed lag between air pollution and daily deaths. *Epidemiology* 2000a May;11(3):320-6
- Schwartz J. Assessing confounding, effect modification, and thresholds in the association between ambient particles and daily deaths. *Environ Health Perspect* 2000b;108(6):563-8
- Schwartz J. Harvesting and long term exposure effects in the relation between air pollution and mortality. *Am J Epidemiol* 2000c 151(5):440-8.
- Sheppard L, Levy D, Norris G, Larson TV, Koenig JQ. Effects of ambient air pollution on nonelderly asthma hospital admissions in Seattle, Washington, 1987-1994. *Epidemiology* 10:23-30 (1999).
- Spix C, Anderson HR, Schwartz J, Vigotti MA, Le Tertre A, Vonk JM, Touloumi G, Balducci F, Piekarski T, Bacharova L, et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Air pollution and health: a European approach. Arch Environ Health* 53:54-64 (1998).
- Stone PH, Godleski JJ. First step toward understanding the pathophysiologic link between air pollution and cardiac mortality. *Am Heart J* 1999; 138 (5): 804-807.
- Sunyer J, Saez M, Murillo C, Castellsague J, Martinez F, Anto JM. Air pollution and emergency room admissions for chronic obstructive pulmonary disease: a 5 year study. *Am J Epidemiol* 137:701-705 (1993).
- U.S. EPA. National ambient air quality standards for particulate matter. Fed Reg 61(241):65638 (1996). WHO (1999a). Air Quality Guidelines for Europe, 2nd edition. *WHO Regional Office for Europe, Copenhagen, 1999 (in press)* also: <http://www.who.dk/tech/eh/airqual.pdf>.
- Woodruff TJ, Grillo J, Schoendorf KC. The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environ Health Perspect* 105:608-612 (1997).
- Zeger SL, Dominici F, Samet J. Harvesting-resistant estimates of air pollution effects on mortality. *Epidemiology* 10:171-175 (1999).
- Zmirou D, Schwartz J, Saez M, Zanobetti A, Wojtyniak B, Touloumi G, Spix C, Ponce de Leon AA, Le Moullec Y, Bacharova L, et al. Time-series analysis of air pollution and cause-specific mortality. *Epidemiology* 9:495-503 (1998).