

EDITORE  
**ZADIG**

via Calzecchi 10, 20133 Milano  
tel. 02/7526131 - fax 02/76113040  
e-mail [epiprev@zadig.it](mailto:epiprev@zadig.it)

**Direttore scientifico**  
Benedetto Terracini  
**Direttore responsabile**  
Luca Carra

**Redazione**  
Maria Luisa Clementi, Maria Larossa

**Progetto grafico**  
Giovanna Venegoni  
**Impaginazione**  
Laboratorio srl

**Comitato di direzione**  
Franco Berrino, Annibale Biggeri, Franco Carnevale, Cesare Cislighi, Nerina Dirindin, Francesco Forastiere, Franco Merletti, Eugenio Paci, Salvatore Panico, Stefania Salmaso

**Consiglio di redazione**  
Gianni Barro, 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, Massimo Gaglio, Giuseppe Gallus, Gemma Gatta, Valerio Gennaro, Donato Greco, Roberto Landolfi, Ugo Lucca, Maurizio Macaluso, Luigi Mara, Marco Marchi, Alberto Martinelli, Bruno Medici, Enzo Merler, Andrea Micheli, Maurizio Mori, Gianni Moriani, Pierluigi Morosini, Carlo Perucci, Alberto Piazza, Agostino Pirella, Riccardo Puntoni, Francesca Repetto, Stefania Rodella, Bruno Saia, Rodolfo Saracci, Roberto Sattoli, Nereo Segnan, Paolo Strigini, Lorenzo Tomatis, Anna Valente, Umberto Veronesi, Paolo Vineis, (soci cooperativa Epidemiologia & Prevenzione), Renaldo Battista, Paolo Boffetta, Paolo Bruzzi, Neil Caporaso, Egidio Celentano, Alessandro Liberati, Paolo Pasquini, Rossella Seniors, Lorenzo Simonato, Francesco Taroni.

**Modalità di abbonamento**  
Pagamento con carta di credito (Carta Sì, VISA, Eurocard, Master Card) comunicando il proprio nome, numero della carta di credito e data di scadenza per telefono allo 02-75261364 o per fax 02-76113040.  
Versamento su conto corrente postale n. 39318209 intestato a Zadig srl, via Calzecchi n. 10, 20133 Milano (segnalare la causale del versamento).  
Payment can be made by international bank draft to bank account number 47610/2 of the Banca Cesare Ponti (Piazza Duomo, Milano; ABI: 3084 - CAB: 01600).  
Subscribers may make payments by Credit Card VISA.

Si ringrazia l'Istituto nazionale per lo studio e la cura dei tumori di Milano che ospita la segreteria di redazione.  
© Cooperativa Epidemiologia & Prevenzione, via Venezian 1, Milano.

Anno 25 supplemento (2) 2001

*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 - Filiale di Milano.  
**Iscrizione al Registro nazionale della stampa n. 5926 del 12/9/97.** Prezzo del numero: 20.000 lire - 12,91 euro. Prezzo del supplemento 30.000 lire - 15,49 euro.  
**Abbonamento annuo:** 105.000 lire - 54,23 euro (145.000 lire per le istituzioni - 74,89 euro). Privati estero: 120.000 lire - 61,97 euro. Istituzioni estero: 160.000 lire - 82,63 euro. Copia singola 20.000 lire - 10,3 euro. Arretrati 30.000 lire - 15,4 euro (+ spese postali)  
**Gestione abbonamenti:** ufficio abbonamenti tel. 02-75261364, fax 02-76113040.

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: Zadig srl, responsabile dati, via Calzecchi 10, 20133 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 SPECIALIZ

**Stampa**  
Arti grafiche Passoni srl - Milano

**MISA**

## Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico

### Meta-analysis of the Italian Studies on Short-term Effects of Air Pollution

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, MISA, in otto città italiane nel periodo 1990-1999. Lo studio è stato condotto nell'ambito di un progetto di ricerca di rilevanza nazionale finanziato dal Ministero dell'università e della ricerca scientifica e tecnologica. La pubblicazione della monografia è stata realizzata grazie al supporto finanziario dell'Associazione italiana di epidemiologia.

La responsabilità dei risultati dello studio è esclusivamente del gruppo di lavoro MISA. Hanno contribuito allo studio, mettendo a disposizione risorse umane e materiali indispensabili alla sua esecuzione, le seguenti istituzioni:

- Agenzia regionale per la protezione ambientale del Piemonte, Dipartimento di Torino
- Dipartimento di scienze biomediche e oncologia umana, Università di Torino, CPO Piemonte
- Azienda sanitaria della città di Milano
- Agenzia regionale per la protezione ambientale della Lombardia
- Osservatorio epidemiologico della Regione Lombardia
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova
- Azienda ospedaliera di Verona
- Servizio ecologia del Comune di Verona
- Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna
- Centro documentazione salute, Agenzia sanitaria Emilia Romagna
- Agenzia sanitaria Emilia Romagna
- Agenzia regionale per la protezione ambientale dell'Emilia-Romagna
- Azienda sanitaria della città di Bologna
- Dipartimento di statistica «G. Parenti», Università di Firenze
- CSPO, Istituto scientifico regionale, Firenze
- Agenzia regionale per la protezione ambientale toscana, Dipartimento di Firenze
- Dipartimento diritto alla salute e politiche di solidarietà, Regione Toscana
- Istituto di fisiologia clinica del CNR, Pisa
- Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E
- Agenzia di sanità pubblica, Regione Lazio
- Istituto di statistica, Università di Palermo
- Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo
- Azienda sanitaria della città di Palermo
- Assessorato alla sanità della Regione Siciliana
- European Centre for Environment and Health, WHO, Rome Division

Composizione del gruppo di coordinamento (coord. Marco Martuzzi)

Pierantonio Bellini, Roberto Bertollini, Annibale Biggeri, Marco Biocca, Luigi Bisanti, Ennio Cadum, Stefano Cattani, Elisabetta Chellini, Francesco Forastiere, Gianfranco Lovison, Paola Michelozzi, Benedetto Terracini, Mariangela Vigotti

Composizione del gruppo statistico (coord. Annibale Biggeri)

Michela Baccini, Aldo Bellini, Giovanna Berti, Giulia Cavrini, Monica Chiogna, Valeria Fano, Claudia Galassi, Marco Martuzzi, Rossella Miglio, Vito Muggeo, Giuseppe Rossi

Per il testo del supplemento:

Emanuela Barletta, Luigi Bisanti, Elisabetta Chellini, Paola Michelozzi hanno collaborato alla stesura del capitolo 1 e Rossella Miglio per i paragrafi di metodologia statistica. Annibale Biggeri e Mariangela Vigotti hanno contribuito al capitolo 2. Giovanna Berti, Stefano Cattani, Ennio Cadum e Claudia Galassi hanno scritto il capitolo 3. Michela Baccini, Annibale Biggeri e Monica Chiogna hanno contribuito al capitolo 4. Annibale Biggeri e Giuseppe Rossi hanno scritto il capitolo 5, mentre le elaborazioni sono state realizzate da Michela Baccini, Giovanna Berti, Monica Chiogna, Valeria Fano, Rossella Miglio, Vito Muggeo, Giuseppe Rossi. Il capitolo 6 è stato realizzato da Francesco Forastiere e Marco Martuzzi. Gianfranco Lovison ha scritto le conclusioni.

Si ringrazia Susanna Lagorio per i commenti e i suggerimenti nonché per la preziosa opera di revisione critica.

Benedetto Terracini, Pierantonio Bellini e Annibale Biggeri hanno infine rivisto il testo complessivo del supplemento.

Questa la composizione dei gruppi di lavoro che hanno condotto gli studi in ciascuna città:

**Torino:** Ennio Cadum,<sup>1</sup> Giovanna Berti,<sup>1</sup> Moreno Demaria,<sup>1</sup> Mauro Grosa<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Area di epidemiologia ambientale; <sup>2</sup>Area qualità dell'aria, Dipartimento di Torino, ARPA Piemonte

**Milano:** Aldo Bellini,<sup>1</sup> Luigi Bisanti,<sup>1</sup> Carlo Zocchetti,<sup>2</sup> Michela Baccini,<sup>3</sup> Annibale Biggeri,<sup>3</sup> Corrado Lagazio<sup>4</sup>

<sup>1</sup>ASL Milano; <sup>2</sup>Regione Lombardia; <sup>3</sup>Dipartimento di statistica, Università di Firenze; <sup>4</sup>Dipartimento di scienze statistiche, Università di Udine

**Verona:** Pierantonio Bellini,<sup>1</sup> Monica Chiogna,<sup>1</sup> Luisa Cortinovis,<sup>1</sup> Andrea Oliani,<sup>2</sup> Riccardo Tardiani<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di scienze statistiche, Università di Padova; <sup>2</sup>Azienda ospedaliera di Verona; <sup>3</sup>Servizio ecologia del Comune di Verona

**Ravenna:** Maria Angela Vigotti,<sup>1,3</sup> Rossella Miglio,<sup>2</sup> Giuseppe Rossi,<sup>3</sup> Pier Carlo Ghiselli,<sup>4</sup> Francesco Forastiere<sup>5</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di scienze dell'uomo e dell'ambiente, Università di Pisa; <sup>2</sup>Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna; <sup>3</sup>Laboratorio di epidemiologia e biostatistica, IFC-CNR, Area di ricerca di Pisa; <sup>4</sup>Assessorato alla sanità Regione Emilia Romagna, Bologna; <sup>5</sup>ARPA Emilia Romagna, Bologna

**Bologna:** Francesca Bruno,<sup>1</sup> Giulia Cavrini,<sup>1</sup> Rossella Miglio,<sup>1</sup> Marco Deserti,<sup>2</sup> Stefano Tibaldi,<sup>2</sup> Daniele Agostini,<sup>3</sup> Eleonora Verdini<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di scienze statistiche, Università di Bologna; <sup>2</sup>SMR Arpa Regione Emilia-Romagna; <sup>3</sup>AUSL Città di Bologna; <sup>4</sup>Agenzia sanitaria regionale

**Firenze:** Michela Baccini,<sup>1</sup> Annibale Biggeri,<sup>1</sup> Elisabetta Chellini,<sup>1</sup> Catia Gabellini,<sup>2</sup> Daniele Grechi<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di statistica, Università di Firenze; <sup>2</sup>UO di epidemiologia analitica e ambientale-occupazionale, CSPO Firenze; <sup>3</sup>Arpa Toscana

**Roma:** Valeria Fano, Paola Michelozzi, Francesco Forastiere, Carlo A. Perucci

Agenzia di sanità pubblica della Regione Lazio  
Dipartimento di epidemiologia, Azienda sanitaria Roma E

**Palermo:** Vito Muggeo,<sup>1</sup> Gianfranco Lovison,<sup>1</sup> Ettore Artioli,<sup>2</sup> Marcello Vultaggio,<sup>2</sup> Rosanna Cusimano,<sup>3</sup> Gabriella Filippazzo<sup>4</sup>

<sup>1</sup>Istituto di statistica, Università di Palermo; <sup>2</sup>Azienda municipalizzata di igiene ambientale, Palermo; <sup>3</sup>Ufficio di igiene pubblica, ASL di Palermo; <sup>4</sup>Assessorato alla sanità della Regione Siciliana

## Indice Contents

### Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico

SUMMARY	3	SUMMARY	3
CAPITOLO 1 Introduzione	7	CHAPTER 1 Introduction	7
CAPITOLO 2 Dati sanitari	16	CHAPTER 2 Health Data	16
CAPITOLO 3 Dati ambientali e valutazione dell'esposizione	17	CHAPTER 3 Environmental Exposure Data	17
CAPITOLO 4 Metodi statistici	23	CHAPTER 4 Statistical Methods	23
CAPITOLO 5 Risultati	30	CHAPTER 5 Results	30
CAPITOLO 6 Discussione	48	CHAPTER 6 Discussion	48
CAPITOLO 7 Conclusioni e prospettive	53	CHAPTER 7 Conclusions and priorities	53

### Appendice

GLI EFFETTI A BREVE TERMINE DELL'INQUINAMENTO SULLA SALUTE

Torino 1991-1998 (E. Cadum, G. Berti, M. Demaria, M. Grossa)	56	Turin 1991-1998 (E. Cadum, G. Berti, M. Demaria, M. Grossa)	56
Milano 1990-1997 (A. Bellini, L. Bisanti, C. Zocchetti, M. Baccini, A. Biggeri, C. Lagazio)	58	Milan 1990-1997 (A. Bellini, L. Bisanti, C. Zocchetti, M. Baccini, A. Biggeri, C. Lagazio)	58
Verona 1995-1999 (P. Bellini, M. Chiogna, L. Cortinovis, A. Oliani, R. Tardiani)	60	Verona 1995-1999 (P. Bellini, M. Chiogna, L. Cortinovis, A. Oliani, R. Tardiani)	60
Ravenna 1991-1995 (M. Vigotti, R. Miglio, G. Rossi, P. C. Ghiselli, F. Fortezza)	62	Ravenna 1991-1995 (M. Vigotti, R. Miglio, G. Rossi, P. C. Ghiselli, F. Fortezza)	62
Bologna 1996-1998 (F. Bruno, G. Cavrini, R. Miglio, M. Deserti, S. Tibaldi, D. Agostini, E. Verdini)	64	Bologna 1996-1998 (F. Bruno, G. Cavrini, R. Miglio, M. Deserti, S. Tibaldi, D. Agostini, E. Verdini)	64
Firenze 1996-1998 (M. Baccini, A. Biggeri, E. Chellini, C. Gabellini, D. Grechi)	66	Florence 1996-1998 (M. Baccini, A. Biggeri, E. Chellini, C. Gabellini, D. Grechi)	66
Roma 1992-1997 (V. Fano, P. Michelozzi, F. Forastiere, C. A. Perucci)	68	Rome 1992-1997 (V. Fano, P. Michelozzi, F. Forastiere, C. A. Perucci)	68
Palermo 1997-1999 (V. Muggeo, G. Lovison, E. Artioli, M. Vultaggio, R. Cusimano, G. Filippazzo)	70	Palermo 1997-1999 (V. Muggeo, G. Lovison, E. Artioli, M. Vultaggio, R. Cusimano, G. Filippazzo)	70

### Meta-analysis of the italian studies on short-term effects of air pollution

### Appendix

SHORT-TERM EFFECTS OF AIR POLLUTION ON HEALTH

## Summary

**Italian MISA Group** (Daniele Agostini, Ettore Artioli, Michela Baccini, Emanuela Badetta, Aldo Bellini, Pierantonio Bellini, Giovanna Berti, Roberto Bertolini, Annibale Biggeri, Marco Biocca, Luigi Bisanti, Francesca Bruno, Ennio Cadum, Stefano Cartuni, Giulia Cavrini, Elisabetta Chellini, Monica Chionga, Luisa Cortinovis, Rosanna Cusimano, Moreno Demaria, Marco Deserti, Valeria Fano, Gabriella Filippazzo, Francesco Forastiere, Francesco Fortezza, Catia Gabellini, Claudia Galassi, Pier Carlo Ghiselli, Daniele Grechi, Mauro Grossa, Corrado Lagazio, Gianfranco Lovison, Marco Martuzzi, Paola Michelozzi, Rossella Miglio, Vito Muggeo, Andrea Oliani, Carlo A. Perucci, Giuseppe Rossi, Riccardo Tardiani, Benedetto Terracini, Stefano Tibaldi, Eleonora Verdini, Maria Angela Vigotti, Marcello Vultaggio, Carlo Zocchetti)

Request for reprints: Prof A. Biggeri, Dipartimento di Statistica "G. Parenti", Università di Firenze, Viale Morgagni 59, 50100 Firenze, e-mail: abiggerl@ds.unifi.it

### Background

In recent years, much attention has been given to review reports on the early effects of air pollution on health, measured through daily series of deaths and/or hospital admissions. A number of large planned meta-analyses (in which methods for data retrieval and processing are commonly planned *a priori* for all participating centers) are on going both in the US and in Europe. The National Mortality, Morbidity and Air Pollution Study<sup>1</sup> included data from 90 US cities, whereas APHEA (Air Pollution and Health, a European Approach) considers data from about 30 European cities.<sup>2,3</sup> The present paper summarizes methods and findings of MISA, a meta-analysis of data from 8 Italian cities. It belongs to an *ad hoc* supplement of *Epidemiologia & Prevenzione* (Epidemiol Prev 2001; 25 (2) Suppl: 1972), the official Journal of the Italian Association of Epidemiology, which contains a full description of the study. MISA was launched on March 2000, within the project "Statistics, Environment and Health" (GRASPA), funded by the Italian Ministry of Education. Additional support was given by the Authorities of the 8 participating cities (from North to South: Turin, Milan, Verona, Ravenna, Bologna, Florence, Rome and Palermo).

### Daily Health Data

Death certificate and hospital admission data have been collected respectively from the Local Health Authority and regional files. The same programme for retrieval of data on selected hospital admissions for acute conditions was used in the 8 cities. Main data are summarized in Table 1.

### Daily concentration of pollutants

Most data were obtained from Regional Environmental Protection Agencies, which are responsible for environmental monitoring since 1993. Verona, Palermo and Milan (1990-94) data were obtained from local sources. Monitors with more than 25% of missing data were excluded. Meteorological data were collected by the same monitors and completed with data from monitors situated in suburbs or (in Milan and Bologna) in the airport. The monitors were selected by a group of experts to ensure compatibility<sup>3</sup>. For SO<sub>2</sub> and NO<sub>2</sub> daily averages of hourly measurements were used, whereas concentrations of ozone and CO were estimated as the maximum 8 hours moving average. Total suspended particulate or PM<sub>10</sub> were measured as 24 hours deposition. All analysis used the whole range of observed values (Table 2).

Daily data were considered as missing when more than 25% of hourly data were not available. Missing data in one monitor were imputed as

average of data from remaining monitors weighted by the ratio between the specific monitor's year average and the general year average of all the selected city monitors. Missing data in one day were imputed as average for four days (preceding and following day, the same day of the previous and following weeks).

In the city of Florence and Palermo PM<sub>10</sub> concentrations were available. For the other cities we applied a conversion factor from PTS to PM<sub>10</sub> (0,6 for Turin and 0,8 for all the others) estimated through validation studies.<sup>4</sup> Ozone concentrations were used only where background monitors were available (Turin, Verona, Bologna and Florence) and limited to the warm season (May through September).

### Methods

A common protocol for the city-specific analyses was defined on the basis of a structured exploratory analysis. The adopted basic model was a Generalized Additive Model for Poisson data. Effect estimates were age-adjusted (0-64, 65-74, 75+) and formal tests of interaction variables for seasonality were specified, and cubic splines with fixed number of degree of freedom were specified for the last age group and for all age groups for the morbidity data. Model adequacy was checked by residual analysis and inspection of the partial autocorrelation function. In a sensitivity analysis non linear pollutant effects were considered and overdispersed

City	Period	Mortality			Hospital admission	
		Cause ICD.9	All Natural <800	Cardio-respiratory vascular 390-459	Cardiac 390-429	Respiratory 460-519
Turin	91-94	21.3	9.5	1.2	-	-
	95-98	20.9	8.7	1.4	18.2	12.5
Milan	90-94	28.6	11.4	1.9	34.0	15.8
	95-97	29.1	11.4	2.0	44.7	21.9
Verona	95-99	-	-	-	-	6.2
Ravenna	91-95	-	-	-	6.5	2.5
Bologna	96-98	12.1	4.9	0.9	11.7	7.3
Florence	96-98	11.5	4.9	0.8	12.9	5.3
Rome	92-94	56.4	23.0	3.0	-	-
	95-97	56.6	23.0	3.1	86.9	43.1
Palermo	97-99	14.1	5.6	0.9	31.1	29.3

Table 1. Average number of daily deaths and hospital admission in each participating city and period. Empty cells are those for which data were not available.

	SO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>	NO <sub>2</sub> µg/m <sup>3</sup>	CO mg/m <sup>3</sup>	PM <sub>10</sub> µg/m <sup>3</sup>	O <sub>3</sub> µg/m <sup>3</sup>	O <sub>3</sub> * µg/m <sup>3</sup>	Temp. °C	Hum. %
<b>Turin 1995-1998 (3 monitors)</b>								
average	17.8	74.9	4.0	63.8	66.0	111.7	14.3	61.1
Min.	1.2	18.8	0.6	12.2	1.3	12.0	-3.4	9
Max.	81.4	193.9	19.8	180.0	217.4	217.4	29.2	100
#missing	8	4	7	1	201	149	0	0
<b>Milan 1995-1997 (4-5 monitors)</b>								
average	18.4	86.5	4.0	45.2			13.7	65.3
Min.	0.8	34.0	0.8	12.2			-4.8	23.8
Max.	90.0	214.0	12.3	126.4			29.1	100.0
#missing	0	0	0	3			0	4
<b>Verona 1995-1999 (4-5 monitors)</b>								
average	6.6	57.8	2.5	36.5	73.8	117.6	14.9	76.8
Min.	0.6	16.5	0.6	11.8	0.0	9.4	-5.6	11.6
Max.	33.8	161.3	10.2	122.4	226.0	225.6	31.7	100.0
#missing	0	0	0	0	0	0	0	0
<b>Ravenna 1991-1995 (2 monitors)</b>								
average	19.6	60.5	1.8	59.1			14.3	78.4
Min.	2	3	0.3	2			-9	38
Max.	83	175	7	216			30	100
#missing	378	40	53	550			40	103
<b>Bologna 1996-1998 (2-3 monitors)</b>								
average	8.5	60.1	2.4	41.2	75.9	111.2	13.9	69.5
Min.	0.0	16.8	0.1	8.1	2.1	12.3	-5.3	35.0
Max.	50.2	120.4	11.1	122.9	215.7	215.6	30.0	95.0
#missing	2	2	7	15	53	9	5	0
<b>Florence 1996-1998 (3-5 monitors)</b>								
Average	7.7	70.1	2.7	40.3	79.5	114.3	15.5	68.6
Min.	0.9	22.0	0.5	10.7	5.0	35.5	-2.9	27.2
Max.	40.1	141.4	8.7	182.4	210.7	210.7	29.8	98.0
#missing	0	0	0	4	1	1	8	47
<b>Rome 1995-1997 (3-5 monitors)</b>								
Average	8.9	85.8	5.4	59.0			16.6	60.1
Min.	1.2	40.0	1.5	11.0			0.1	20.0
Max.	18.5	150.6	18.5	124.4			29.7	91.0
#missing	27	0	0	125			0	0
<b>Palermo 1997-1999 (6 monitors)</b>								
Average	12.5	61.3	2.1	42.9			18.2	28.5
Min.	0.1	19.6	0.5	13.3			1.9	19.5
Max.	63.8	137.8	8.0	203.3			32.3	83.2
#missing	18	2	2	4			9	25

Table 2. Mean daily concentration of urban pollutants and weather variables. (\*) warm season: May-September.

transitional models were fitted; the analysis was conducted for all lags 0-3 and some distributed lags (0-1, 1-2, 0-3); no multipollutant models were fitted. The same model was fitted to the city data. No model selection was done: Table 3 describes the steps in model building. In the meta-analysis, for each outcome, the estimates for each pollutant and for each city were combined using fixed and random effects models. Heterogeneity of effects was tested according to DerSimonian and Laird.<sup>5</sup> Results were checked using a hierarchical bayesian model, which was used to investigate heterogeneity across cities in a meta-regression phase. Non informative priors were used. Posterior distributions of parameters of interest have been obtained with WinBUGS. 10000 iterations (excluding

Model	Variable	Model Terms
M <sub>0</sub>	Age	Intercepts for each age group
M <sub>1</sub>	Holidays	M <sub>0</sub> + indicators variable
M <sub>2</sub>	Influenza Epidemics	M <sub>1</sub> + interaction terms between age and influenza indicator
M <sub>3</sub>	Day of the week	M <sub>2</sub> + indicator variables (age-interaction for morbidity data)
M <sub>4</sub>	Current Temperature	M <sub>3</sub> + two linear terms constrained at 21° and age interactions (only one linear term for morbidity data)
M <sub>5</sub>	Lagged Temperature	M <sub>4</sub> + age interactions
M <sub>6</sub>	Humidity	M <sub>5</sub> + linear + quadratic terms (only linear term for morbidity data)
M <sub>7</sub>	Seasonality	M <sub>6</sub> + indicator variables in the first two age groups + spline (5 df / year) for the third age group (3-6 df / year with age-specific splines for morbidity data)
M <sub>8</sub> (i) i=0,1,2,3	Pollutant	M <sub>7</sub> + linear term at lag i
M <sub>9</sub> (j) j=a, b	Pollutant	M <sub>7</sub> + average lag a= (0,1) and b= (1,2) (0-3 for morbidity data)

Table 3. Modelling strategy used in each participating city in the analysis of daily series of mortality and hospital admissions.

the first 2000) were retained, while for the meta-regression 100000 iterations (excluding the first 4000) were stored. To approximate the marginal posteriors only one sample out of five were used. Achieved convergence was assessed using the Gelman and Rubin approach. In the meta-regression the models specified were the following:

$$\lambda_{ij} = \lambda + \beta \cdot period_j + u_i \quad i=1, \dots, 8 \quad j=1, 2$$

$$\lambda_{ij} = \lambda + \beta \cdot period_j + \gamma \cdot x_{ij} + u_i \quad i=1, \dots, 8 \quad j=1, 2$$

*i* denotes city, *j* calendar period (1990-1994; 1995-1999). The first model includes only period as effect modifier, while the second model other potential variables. The *u<sub>i</sub>* terms (which do not vary with *j*) represent city specific random effects.

## Results

For each pollutant, the meta-analysis detected a statistically significant association with mortality for natural causes. But for ozone, positive associations were commonly found for death and hospital admissions for both cardiovascular and respiratory diseases. Indeed, the only estimates whose lower 95% confidence limit bore a negative sign regarded the association between PM<sub>10</sub> and mortality from respiratory diseases. Ozone in the warm season was positively and significantly associated with daily mortality and mortality for cardiovascular diseases whereas other estimates did not reach statistical significance and some were negative (only lag 0-1 for external comparability are reported in Table 4). Risks were highest (up to 4%) for respiratory conditions (Table 4). They were more pronounced at lag 1-2 for mortality, and at lag 0-3 for hospital admissions. Age was an effect modifier for mortality, the elderly being more susceptible. In the random effect meta-analysis, at lag 1-2, excess risks for unit increase of the pollutants at age 75+ and at age 0-64 were respectively: 4.9% and -0.4% for SO<sub>2</sub>, 1.7% and 0.6% for NO<sub>2</sub>; 2.3% and 0.2% for CO. Corresponding figures for PM<sub>10</sub> at lag 0-1 were 1.1% and 0.2%. The effect of PM<sub>10</sub> on morta-

	Mortality			Hospital admission	
	All Natural	Cardio-vascular	Respiratory	Cardiac	Respir.
Years	Lag 01	Lag 01	Lag 01	Lag 01	Lag 01
SO <sub>2</sub> 95-99 Fixed	2.2 (1.3,3.1)	2.5 (1.1,3.8)	4. (1.5,8.0)	2.5 (1.8,3.2)	2.0 (1.2,2.8)
Random	2.2 (1.3,3.1)	2.5 (1.1,4.0)	4.7 (1.5,8.0)	2.8 (1.0,4.5)	2.2 (1.1,3.3)
90-99 Fixed	1.5 (1.2,1.8)	1.3 (0.9,1.8)	2.7 (1.6,3.8)	0.6 (0.3,0.8)	1.1 (0.7,1.4)
Random	1.5 (1.1,1.9)	1.4 (0.9,2.0)	2.7 (1.3,4.1)	2.0 (0.5,3.5)	1.7 (0.7,2.6)
NO <sub>2</sub> 95-99 Fixed	1.2 (0.8,1.5)	1.5 (1.0,2.0)	2.0 (0.8,3.3)	1.7 (1.5,2.0)	1.8 (1.5,2.1)
Random	1.2 (0.8,1.5)	1.5 (1.0,2.0)	2.0 (0.6,3.5)	1.6 (1.0,2.2)	1.8 (1.5,2.1)
90-99 Fixed	1.0 (0.9,1.2)	1.2 (0.9,1.5)	1.6 (0.9,2.4)	1.2 (1.0,1.4)	1.4 (1.1,1.6)
Random	1.0 (0.9,1.2)	1.2 (0.9,1.5)	1.6 (0.8,2.4)	1.3 (0.7,1.9)	1.5 (0.9,2.0)
CO95-99 Fixed	1.4 (1.0,1.8)	1.8 (1.2,2.4)	3.3 (1.9,4.8)	2.3 (2.0,2.6)	2.1 (1.7,2.4)
Random	1.4 (1.0,1.8)	1.8 (1.2,2.4)	3.4 (1.5,5.3)	2.1 (1.1,3.1)	2.4 (1.8,3.0)
90-99 Fixed	1.2 (1.0,1.4)	1.4 (1.1,1.8)	2.4 (1.5,3.2)	2.2 (1.9,3.2)	2.0 (1.7,2.3)
Random	1.3 (0.8,1.9)	1.6 (1.0,2.2)	2.8 (1.1,4.5)	2.0 (1.4,2.7)	2.2 (1.7,2.7)
PM <sub>10</sub> 95-99 Fixed	1.1 (0.8,1.4)	1.2 (0.7,1.7)	2.3 (1.2,3.5)	0.7 (0.5,1.0)	1.2 (0.9,1.5)
Random	1.3 (0.6,1.9)	1.4 (0.6,2.2)	2.1 (-0.7,5.1)	0.8 (0.4,1.1)	1.4 (0.9,2.0)
90-99 Fixed	0.9 (0.8,1.1)	1.0 (0.7,1.3)	1.3 (0.6,2.0)	0.6 (0.4,0.8)	1.2 (1.0,1.4)
Random	1.0 (0.7,1.4)	1.1 (0.7,1.5)	1.5 (-0.2,3.2)	0.7 (0.4,0.9)	1.3 (0.8,1.7)
O <sub>3</sub> 95-99 Fixed	1.0 (0.3,1.6)	1.3 (0.3,2.3)	-0.2 (-2.7,2.4)	-0.5 (-1.1,0.0)	0.4 (-0.3,1.0)
Random	1.0 (0.2,1.9)	1.3 (0.3,2.4)	-0.2 (-3.5,3.4)	-0.5 (-1.1,0.1)	0.4 (-0.3,1.0)

Table 4. Overall estimates by fixed and random effects models. The effects are expressed as percent increase in risk (and confidence intervals) for a 10 7g/m<sup>3</sup> (1 mg for CO) increase in pollutant concentration. Results for ozone relate to the warm season (May through September) and are derived only from data of Turin, Verona (only hospital administrations for respiratory diseases), Bologna and Florence. In italics estimates for which the test of heterogeneity of effects among cities was statistically significant, =0.05.

lity was greater during the warm season (2,8% vs 0,8%).

A complete analysis is reported in the Italian text. Here we provide some details on the effects of PM<sub>10</sub> about which the residual heterogeneity across cities was higher (Table 4). In addition, the epidemiological evidence on the hazards from this fraction of particulate matter is more controversial. Table 5 reports the excess risk estimated through the meta-analysis in 1995-99 for a 10 7g/m<sup>3</sup> of PM10 for some outcomes. Proper prior distributions (overdispersed normal and inverse gamma) were adopted in the final bayesian analyses. The sensitivity of results to the choice of the priors were investigated (we defined proper and improper uniform, student's *t*), obtaining comparable results. Total natural mortality was significantly heterogeneous across cities (Q=18,96, 5 df,p<0.001). City specific estimates are represented graphically in Fig. 1. As expected, the confidence (credibility) intervals are wi-

Percent excess risk estimates PM <sub>10</sub>	Mortality All Natural Causes (ICD<800) (lag 0-1)	Hospital admissions for cardiac diseases (lag 0-3)	Hospital admissions for respiratory diseases (lag 0-3)
	e.r. CI 95%	e.r. CI 95%	e.r. CI 95%
Fixed effects	1.11 (0.81,1.41)	1.02 (0.73,1.32)	2.06 (1.73,2.39)
Random effects	1.27 (0.62,1.92)	1.15 (0.62,1.68)	2.41 (1.72,3.11)
Bayesian	1.26 (0.43,2.17)	1.13 (0.59,1.77)	2.39 (1.65,3.38)

Table 5. Meta-analytical estimates: percent increase in risk (e. r.) associated with an increase of 10 7g/m<sup>3</sup> in PM10 concentration in 1995-1999.

dest for bayesian estimates, intermediate for those obtained under a random effect model and narrowest for those found under a fixed effects model. Nevertheless, differences in point estimates are negligible. A North-South gradient in risk is obvious.

Table 6 shows, for cities for which mortality data are available, the improvement in precision and the shrinkage of effect estimates towards the overall mean introduced by the bayesian modeling.

In the meta-regression, total mortality and a deprivation score were associated with greater effects. The excess risks on hospital admission were modified by the deprivation score and by the NO<sub>2</sub>/PM<sub>10</sub> ratio. Overall the risk estimates were greater in the calendar period 1995-99 and there was a North-South gradient, with larger effects in cities located in central and Southern Italy (Florence, Rome, Palermo).

## Conclusions

The meta-analysis of the Italian studies on short term effects of air pollution in 8 cities, MISA, exhibits the following features:

- With the exception of Naples, all greatest Italian cities were included; overall a population of 7 million was enrolled.
- The study protocol was accurate with regard to the selection of hospital admissions for acute conditions.
- Monitored data of concentration of pollutant were carefully evaluated before their inclusion in the meta-analysis.
- City specific analysis were carried out according to a common protocol controlling for seasonality, influenza epidemics, age and meteorological va-

	Phase I estimates	Bayesian estimates
PM <sub>10</sub>	e.r. (CI 95%)	e.r. (CI 95%)
Turin	0.91 (0.45,1.38)	0.96 (0.51,1.40)
Milani	0.57 (-0.31,2.38)	0.75 (0.05,1.39)
Bologna	0.94 (-0.12,2.38)	1.06 (0.08,2.16)
Rome	1.21 (0.51,1.91)	1.21 (0.59,1.85)
Palermo	3.31 (2.23,4.41)	2.46 (1.10,3.78)

Table 6. Effects estimates of PM<sub>10</sub> (log 0.1) on mortality from natural causes in each city by separate phase I analyses and bayesian posterior estimates. The effects are expressed as percent increase in risk (e. r.) by 10 7g/m<sup>3</sup> increase in pollutant concentration.

Model	Effect Modifier	Effect of PM <sub>10</sub> at			Residual	
		average effect modifier* (CI 95%)	Minimum value of effect modifier* (CI 95%)	Maximum value of effect modifier* (CI 95%)	Between Cities Variance x 10 <sup>6</sup> (CI 95%)	
<b>MORTALITY All Natural Causes</b>						
Base model	-	1.17 (0.44,2.06)			0.784 (0.002,3.683)	
+Period	Period	1.15 (0.48,2.01)	1.08 (0.41,2.00)	1.23 (0.52,2.07)	0.659 (0.001,3.408)	
+period+SMR	SMR	1.11 (0.78,1.53)	0.40 (-0.15,0.99)	2.69 (1.55,3.97)	0.115 (0.000,0.735)	
<b>Hospitaladmissions Cardiac diseases</b>						
Base model	-	0.70 (0.42,0.97)			0.169 (0.001,0.933)	
Period	Period	0.69 (0.20,1.21)	0.26 (-0.41,0.86)	1.13 (0.66,1.71)	0.246 (0.002,1.130)	
+Period+NO <sub>2</sub> /PM <sub>10</sub>	NO <sub>2</sub> /PM <sub>10</sub> ratio	0.69 (0.32,1.19)	0.09 (-0.62,0.90)	1.15 (0.49,1.99)	0.136 (0.000,0.383)	
<b>Hospital admissions Respiratory diseases</b>						
Base model	-	2.10 (1.06,3.25)			1.937 (0.150,7.376)	
+Period	Period	1.85 (0.99,2.89)	1.44 (0.40,2.69)	2.26 (1.37,3.24)	1.183 (0.030,5.051)	
+Period+deprivation	Deprivation score	1.76 (1.00,2.82)	1.00 (-0.67,2.99)	2.57 (0.93,4.58)	1.060 (0.002,5.338)	

(\*) Values expressed as percent increase for 10 µg/m<sup>3</sup> of PM<sub>10</sub>

Table 7. Results of bayesian meta-regression of PM10 effect on total mortality: posterior means and credibility intervals for effects corresponding to average, minimum, maximum values of effect modifiers, residual variance among cities of the effect of PM<sub>10</sub>

- -riables; the protocol derived from a structured exploratory analysis.
- The meta-analysis was done using fixed and random effects models; a hierarchical bayesian model was fitted in a sensitivity analysis.
- The heterogeneity of effects across cities was investigated using a hierarchical bayesian model for meta-regression.

While mortality data are of good quality, hospital admission data are more problematic. Since the filing criteria for the latter changed around 1995, comparability of results before and after such date is limited. Moreover, hospital admissions rely on availability of beds, the offer of which may be restricted during the warm season. Comparability of pollutant concentration estimates among cities may have been influenced by differences in monitor characteristics. Conversion coefficient had to be applied to PM<sub>10</sub>. Lastly, results of the meta-regression, should be interpreted with caution, since it is an exploratory analysis on aggregate data, subject to ecological bias.

Nevertheless, MISA provides original results which add further evidence for an association between air pollution and early mortality or morbidity.

Effects may be larger in the Mediterranean area than elsewhere: a possibility which needs further investigation. Results also support the hypothesis of a synergism between meteorological variables and pollution.

### Bibliografia

1. Samet JM, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery DW. *The National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study (NMMAPS)*. Vol 1, 2. Cambridge, Mass.: Health Effects Institute, 2000.
2. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Gryparis A, Le Terre A, Monopolis T, 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 (in press).
3. 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.
4. Cattani S, Galassi C, gruppo ITARIA. Archivio dei dati di inquinamento atmosferico e indicatori di qualità dell'aria nelle principali città italiane. Il progetto Itaria -WHO. *Ann. Ist Super Sanità* 2000; 36 (3): 275-83.
5. Dersimonian R, Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Control Clin Trials* 1986; 7(3):177-88.

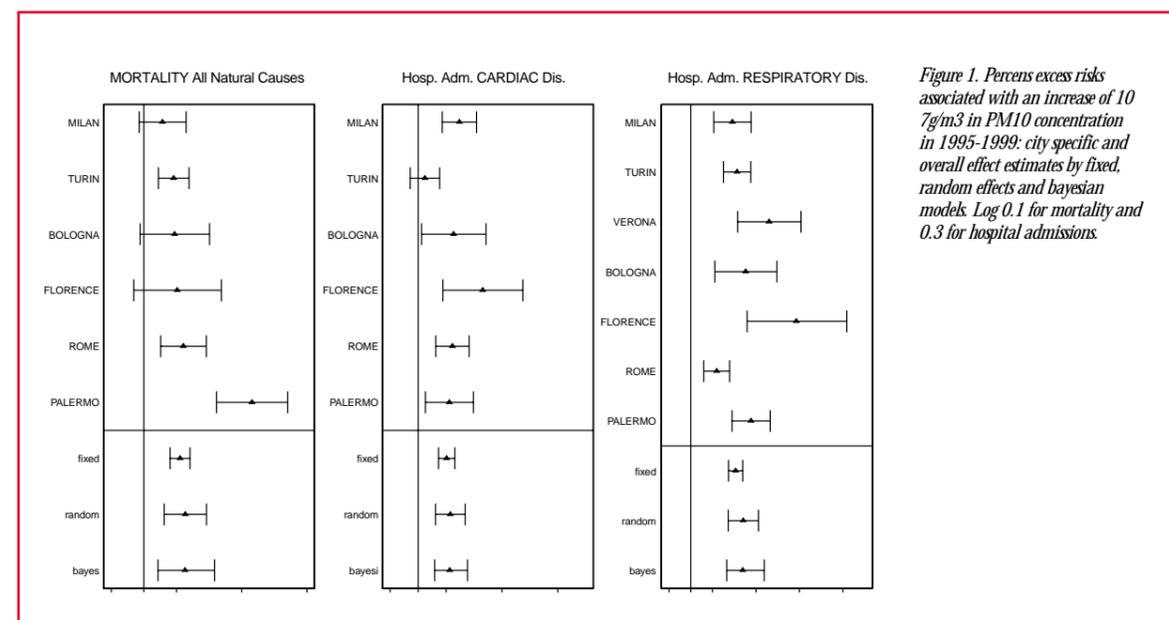


Figure 1. Percents excess risks associated with an increase of 10 µg/m<sup>3</sup> in PM10 concentration in 1995-1999: city specific and overall effect estimates by fixed, random effects and bayesian models. Log 0.1 for mortality and 0.3 for hospital admissions.

## Introduzione Introduction

L'associazione tra inquinamento atmosferico ed effetti dannosi per la salute umana, in termini di mortalità o morbosità, è stata messa in luce in occasione di vari episodi di grave inquinamento ambientale (nella Valle della Mosa nel 1930, a Donora nel 1948, a Londra nel 1952 e nel 1962). L'acquisizione di risultati di osservazioni epidemiologiche, unitamente a conoscenze sui meccanismi biologici relativi a tali effetti, ha portato a misure di contenimento e controllo dell'inquinamento atmosferico in vari paesi. In Italia la prima legge sull'argomento, del 1966 (n. 615), riguarda le emissioni atmosferiche da impianti industriali, mentre è del 1983 il primo provvedimento concernente i «limiti massimi di accettabilità delle concentrazioni e di esposizione relativi a inquinanti dell'aria e dell'ambiente esterno» (DPCM 28.03.1983).

Nell'ultimo decennio, la disponibilità sempre maggiore di statistiche correnti di mortalità e morbosità e della composizione dell'aria, nonché la disponibilità di strumentazione e di procedure di analisi sempre più sofisticate hanno permesso studi sugli effetti a breve termine dei livelli di inquinamento atmosferico nei centri urbani, anche a basse concentrazioni. Questi studi, pubblicati negli anni novanta, sono stati oggetto di diverse rassegne sistematiche, e hanno portato a interventi di sanità pubblica (per esempio i nuovi criteri di qualità dell'aria dell'EPA - l'ente americano per la protezione ambientale - pubblicati nel 1996). Propriamente, parlare di effetti degli inquinanti implica un riconoscimento della natura causale dell'associazione, che ancora non è chiarita in tutti i suoi risvolti. In questa introduzione riporteremo i risultati più importanti finora emersi nella letteratura scientifica e riassunti in revisioni critiche. Presenteremo poi le metanalisi di studi epidemiologici e quelle relative agli studi delle serie giornaliere di mortalità o morbosità (serie temporali). Termineremo il capitolo con la presentazione della Metanalisi Italiana degli Studi sugli effetti dell'inquinamento Atmosferico (MISA). Si noti tuttavia che nel determinismo delle patologie cronico-degenerative non meno importante è la valutazione degli effetti a lungo termine degli inquinanti, che esulano però dalla presente trattazione.

### Mortalità

Un'ampia serie di studi ha dimostrato una relazione tra mortalità per cause naturali e diversi indicatori di inquinamento atmosferico. Sussistono tuttavia incertezze su quali siano gli inquinanti che determinano l'eccesso di morti, e su come agiscano. Molta attenzione si è concentrata sul particolato atmosferico (le polveri sospese). Nel 1977, un gruppo di esperti, a San Juan in Puerto Rico, esaminò le evidenze scientifiche, specie epidemiologiche, per definire standard per il particolato in presenza di altri inquinanti, al di sotto dei quali gli effetti sulla salute avrebbero dovuto essere pressoché nulli.<sup>1</sup> Il particolato è un inquinante complesso sui cui effetti vi era dibattito, come vi è tutt'oggi, trattandosi non di un'entità chimico-fisica ben definita ma di una miscela di sostanze organiche e inorganiche in forma solida, che possono penetrare più o meno in profondità nell'albero respiratorio a seconda della dimensione delle particelle stesse. Allora si concluse che effetti del particolato dannosi per la salute umana era-

no ben documentati alle alte concentrazioni, mentre mancava l'evidenza di effetti a breve termine sulla mortalità per i livelli registrati in città quali Londra e New York. Non si escludeva, comunque, un effetto in soggetti vulnerabili, quali gli anziani e le persone con malattie respiratorie.

Negli anni successivi vennero effettuati, specialmente negli Stati Uniti, vari studi di serie temporali, cioè studi epidemiologici attraverso i quali viene valutata la presenza di una relazione tra la concentrazione giornaliera degli inquinanti atmosferici e la frequenza nello stesso giorno e nei giorni immediatamente successivi di eventi sanitari (quali i decessi, in particolare per malattie cardiovascolari e respiratorie). Nel 1994, Schwartz<sup>2</sup> condusse una metanalisi di 13 studi di serie temporali, 10 condotti su dati di città statunitensi e 3 in città europee (uno era quello sullo storico episodio di smog a Londra del 1952): tutti gli studi mostravano una correlazione tra livelli di inquinamento da particolato e mortalità giornaliera, nonostante i cambiamenti qualitativi di questo inquinante avvenuti nel corso del tempo. Le concentrazioni medie giornaliere di particolato variavano da 2000 µg/m<sup>3</sup> a Londra nel 1952 a 56 µg/m<sup>3</sup> a St. Louis alla fine degli anni ottanta. Negli anni cinquanta tale inquinante derivava principalmente dalla combustione del carbone in impianti di riscaldamento, mentre in anni più recenti la sorgente principale era rappresentata dalla combustione di prodotti petroliferi usati sia per il riscaldamento sia per il trasporto. Schwartz calcolò un rischio relativo combinato di 1,06 (IC 95%: 1,05-1,07) per ogni 100 µg/m<sup>3</sup> di incremento della concentrazione di particelle totali sospese. Altri inquinanti, biossido di zolfo (SO<sub>2</sub>) e ozono (O<sub>3</sub>), e fattori climatici (quali la temperatura e l'umidità) non risultarono confondere l'associazione. Questa metanalisi confermava e migliorava la stima di un incremento di 1% per ogni 10 µg/m<sup>3</sup> di particolato fornita da Dockery e Pope nel 1994<sup>3</sup> e successivamente aggiornata da Pope *et al.* nel 1995.<sup>4</sup>

Samet,<sup>5</sup> criticò l'attenzione data a questo specifico inquinante (e le misure di controllo conseguentemente proposte), in quanto si trascuravano le possibili fonti e i possibili altri inquinanti presenti. Ad avvalorare tale affermazione citava i risultati ottenuti da diversi autori<sup>6-9</sup> analizzando i dati di una stessa città, Philadelphia. Schwartz e Dockery<sup>6</sup> avevano evidenziato, a partire dai dati 1973-80, un effetto del particolato; Moolgavkar *et al.*,<sup>7</sup> a partire dai dati 1973-88 avevano invece evidenziato un effetto dell'ozono in estate e del biossido di zolfo in primavera, autunno e inverno, e nessun effetto per il particolato. Li *et al.*,<sup>8</sup> a partire dai dati 1973-90, utilizzando vari modelli di analisi avevano ottenuto risultati non univoci, e senza sbilanciarsi sull'uno o sull'altro, suggerivano per gli studi futuri di utilizzare solo modelli di analisi che riflettessero meglio i meccanismi biologici conosciuti. Kelsall *et al.*<sup>9</sup> ebbero il pregio di essere i primi a porsi il problema della possibile azione confondente e di modificatore di effetto da parte dell'età: applicando gli opportuni modelli di analisi formale, tuttavia, finirono per confermare l'associazione tra particolato e mortalità. Nel 1996, Moolgavkar e Luebeck,<sup>10</sup> in una revisione di 8 studi, sollevarono il problema del possibile confondimento da parte degli altri inquinanti e della modificazione di effetto legata alla stagionalità. Secondo que-

sti autori, l'inferenza causale sugli effetti netti di un particolare inquinante appariva problematica in assenza di informazioni adeguate sul meccanismo d'azione.

Nel 1996 furono anche pubblicati i risultati del primo studio APHEA (Air Pollution and Health: a European Approach) che coinvolse, a cavallo del 1990, 15 città europee (Amsterdam, Atene, Barcellona, Bratislava, Colonia, Cracovia, Helsinki, Lione, Lodz, Londra, Milano, Parigi, Poznan, Rotterdam, Breslavia), caratterizzate da condizioni climatiche e di inquinamento molto diverse tra loro, per un totale di 25 milioni di abitanti.<sup>11</sup> Una prima metanalisi effettuata su 12 (delle 15) città mostrò nelle città dell'Europa occidentale un effetto lineare con un incremento di rischio nella mortalità pari al 3% per incrementi di 50 µg/m<sup>3</sup> di SO<sub>2</sub> e nerofumo, e pari al 2% per incrementi dello stesso ordine di particolato di diametro inferiore a 10 µm (PM<sub>10</sub>). Nelle città dell'Europa dell'Est, dove i dati erano più limitati, gli eccessi di rischio sembravano inferiori.<sup>12</sup> Effetti sulla mortalità furono anche messi in relazione all'inquinamento da biossido di azoto (NO<sub>2</sub>) e O<sub>3</sub> in 6 città dove i dati erano disponibili:<sup>13</sup> incrementi di rischio del 2,9% per incrementi di 50 µg/m<sup>3</sup> di O<sub>3</sub>, e 1,3% per incrementi analoghi di NO<sub>2</sub>. Una successiva metanalisi,<sup>14</sup> sulla mortalità specifica per causa in 10 città, mostrò un rischio relativo di mortalità cardiovascolare, nelle città dell'Europa occidentale, per incrementi di 50 µg/m<sup>3</sup> di nerofumo e di SO<sub>2</sub>, rispettivamente di 1,02 e 1,04. Per le malattie respiratorie, i rischi stimati per nerofumo e SO<sub>2</sub> erano rispettivamente 1,04 e 1,05. Per incrementi di O<sub>3</sub> di analoga entità sempre nelle città dell'Europa occidentale furono stimati rischi per malattie cardiovascolari e respiratorie pari a 1,02 e 1,06. Per tutti questi rischi relativi, gli intervalli di confidenza escludevano l'unità. Non furono invece evidenziati effetti da NO<sub>2</sub>. Nelle città dell'Europa dell'Est inoltre per nessuno degli inquinanti esaminati fu raggiunta la significatività statistica.

Nel 1996, ai risultati sopra riassunti si erano aggiunti quelli di due studi longitudinali condotti negli Stati Uniti, che documentavano una diminuzione della speranza di vita correlata alla residenza nelle città con più alti livelli di polveri sospese. Questi due studi avevano rispettivamente seguito 8.000 persone in 6 città per 14-16 anni<sup>15</sup> e 500.000 persone in 154 città per 8 anni.<sup>16</sup> Era anche emersa la plausibile ipotesi che l'effetto derivasse dall'aumento di coagulabilità del sangue indotto dalle particelle più fini.<sup>17</sup> Erano anche emerse stime di un sostanzioso aumento dei ricoveri ospedalieri successivi a incrementi dell'inquinamento atmosferico. In questa situazione,<sup>18</sup> l'EPA propose nuovi standard di qualità dell'aria, che divennero legge nel luglio 1997, e furono successivamente oggetto di contestazioni legali. Nel luglio 2002 è stata programmata il nuovo aggiornamento. Nel frattempo, il Congresso degli Stati Uniti ha sollecitato l'EPA a chiedere al National Research Council di identificare le priorità di ricerca per l'aggiornamento.

A questo fine, una organizzazione non profit, Health Effect Institute (HEI), ha commissionato nuovi studi, rianalisi degli studi precedenti e metanalisi degli studi sulle serie temporali relativi a 90 città americane.<sup>19,20</sup> Lo studio National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study, (NMMAPS)<sup>21</sup> è stato pubblicato nel giugno 2000 e ha mostrato una correlazione tra la mortalità per malattie cardiovascolari e respiratorie e le concentrazioni medie giornaliere di PM<sub>10</sub>, anche al di sotto dei livelli di 150 µg/m<sup>3</sup> proposti nel 1996 dall'EPA. Samet,<sup>22</sup> riportando i risultati dello stesso studio, ha considerato come potenziali confondenti gli altri in-

nanti (O<sub>3</sub>, O<sub>3</sub> e monossido di carbonio (CO), O<sub>3</sub>-NO<sub>2</sub> e O<sub>3</sub>-SO<sub>2</sub>): l'incremento del rischio relativo per tutti i decessi per aumenti di 10 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>10</sub> è risultato pari a 0,5% (IC 95%: 0,1-0,9) e pari a 0,7% (IC 95%: 0,2-1,2) per le morti per malattie cardiorespiratorie. L'ozono è risultato associato alla mortalità, ma in maniera non statisticamente significativa, solo nel periodo estivo, mentre per gli altri inquinanti sono risultate associazioni con la mortalità di minore entità e non significative una volta aggiustate per PM<sub>10</sub> e ozono. Daniels,<sup>23</sup> sempre sulla base di dati NMMAPS ha analizzato la relazione dose-risposta tra PM<sub>10</sub> e mortalità: questa è risultata lineare al di sopra dei 15 µg/m<sup>3</sup> di PM<sub>10</sub> per la mortalità per tutte le cause e per malattie cardiorespiratorie, e al di sopra dei 65 µg/m<sup>3</sup> per l'insieme di tutte le altre cause. Schwartz e Zanobetti, sugli stessi dati, hanno studiato la curva dose-risposta in una metanalisi specifica, stimando nelle 10 città che avevano dati giornalieri di PM<sub>10</sub> una relazione lineare, senza evidenza di soglia.<sup>24</sup>

Uno studio successivo<sup>25</sup> condotto sempre negli Stati Uniti sulla mortalità e l'inquinamento di tre grandi aree metropolitane nel periodo 1987-95, già considerate nello studio NMMAPS, ha ottenuto risultati invece molto eterogenei riguardo l'associazione tra mortalità e singoli inquinanti: l'associazione è risultata più forte per la componente gassosa (in particolare per il CO) piuttosto che per le polveri. Sono state sollevate delle riserve sulla possibilità che a partire da questo tipo di studi si possano trarre conclusioni sul ruolo di ogni singolo inquinante.<sup>26</sup>

I risultati del secondo progetto APHEA, che ha visto coinvolte ben 29 città europee fra le quali Torino, Milano e Roma, riguardo alla relazione osservata tra inquinamento da PM<sub>10</sub> e/o nerofumo e mortalità,<sup>27</sup> mostrano anch'essi una eterogeneità: è stato evidenziato un incremento medio di rischio significativo pari a 0,6% per incrementi di PM<sub>10</sub> di 10 µg/m<sup>3</sup>, ma con importanti differenze tra città. L'analisi aveva tenuto conto dell'NO<sub>2</sub> come confondente. Tra i fattori indagati come possibili modificatori di effetto l'NO<sub>2</sub>, il rapporto PM<sub>10</sub>/NO<sub>2</sub>, la temperatura media e il tasso di mortalità generale. Un'analisi riguardante tutta la popolazione olandese, oltre a identificare un'associazione significativa con ciascuno degli inquinanti, segnala una modificazione di effetto causata dalla stagione, in particolare per il particolato e l'ozono.<sup>28</sup>

Complessivamente quindi, dalle prime metanalisi di metà degli anni novanta alle ultime pubblicate dopo il 2000, la stima dell'effetto si è precisata e collocata su valori inferiori all'1% di incremento per incrementi di 10 microgrammi per metro cubo di PM<sub>10</sub>. Inoltre sono emerse importanti differenze tra città, a indicare una modificazione di effetto ancora da chiarire. Sembra confermato un ruolo degli ossidi di azoto e del monossido di carbonio mentre particolarmente difficile appare lo studio degli effetti potenziali dell'ozono. I risultati disponibili per la maggior parte non sono aggiustati per il possibile confondimento di tutti gli altri inquinanti. Le analisi che includono più di un inquinante danno risultati molto instabili e stime molto imprecise.

### Morbosità per cause cardiache e respiratorie

Studi di serie temporali sugli effetti dell'inquinamento sui ricoveri per cause cardiorespiratorie e sul ricorso al pronto soccorso sono stati condotti in anni recenti. La maggior parte di essi ha valutato l'effetto sui ricoveri per cause respiratorie mentre la patologia cardiaca è stata oggetto di attenzione più limitata.

Schwartz,<sup>29</sup> analizzando l'associazione tra PM<sub>10</sub> e frequenza giornaliera di ammissioni ospedaliere per cause respiratorie in popolazioni residenti in diverse aree degli USA, dove il biossido di zolfo era praticamente assente, ha posto in evidenza un ruolo indipendente del PM<sub>10</sub>. Pope e Dockery<sup>30</sup> hanno passato in rassegna i maggiori risultati in letteratura pubblicati negli anni novanta. Emerge una associazione coerente tra morbosità e inquinamento atmosferico, nonostante una difformità notevole di disegno dello studio e metodi di analisi.

In Europa l'associazione tra inquinamento e ricoveri per cause respiratorie è stata studiata nel progetto APHEA. Tre studi in particolare riassumono i risultati e documentano l'esistenza di associazioni. Anderson *et al.*<sup>31</sup> riportano un'associazione tra malattia polmonare cronica ostruttiva (COPD) e particolato totale o nerofumo, ozono e NO<sub>2</sub>; Spix *et al.*<sup>32</sup> studiando tutte le cause respiratorie riportano un effetto significativo per l'ozono e per il nerofumo (particolarmente nei giorni con alto NO<sub>2</sub>); Sunyer *et al.*<sup>33</sup> trovano una associazione tra NO<sub>2</sub> e ospedalizzazione per asma, pur con differenze tra adulti e bambini.

E' stata recentemente completata una metanalisi condotta nell'ambito del progetto APHEA 2, in cui è stato considerato l'effetto del particolato in otto città europee tra cui Roma e Milano. I risultati (non ancora pubblicati) hanno mostrato un'associazione statisticamente significativa tra i livelli giornalieri di particolato e/o nerofumo e i ricoveri ospedalieri per cause respiratorie. Lo studio ha evidenziato inoltre un'eterogeneità dell'effetto nelle diverse città.

La metanalisi americana nell'ambito dello studio NMMAPS condotta da Schwartz *et al.*<sup>19</sup> ha riportato un effetto importante del PM<sub>10</sub> sui ricoveri per cause respiratorie, anche se gli autori non escludono un possibile confondimento residuo. Per i ricoveri da COPD e polmonite nei soggetti con età maggiore di 64 anni è stato calcolato un incremento rispettivamente dell'1,4% e 1,6% per un aumento di PM<sub>10</sub> di 10 µg/m<sup>3</sup>.

Per quanto concerne gli altri inquinanti, da una recente rassegna,<sup>34</sup> si desume che i risultati disponibili sono contrastanti riguardo alla capacità dell'SO<sub>2</sub> di indurre effetti acuti sull'apparato respiratorio tali da richiedere il ricovero in ospedale. Anche gli effetti dell'O<sub>3</sub> sembrano essere incoerenti, nonostante la dimostrazione che l'O<sub>3</sub> riduce la funzionalità respiratoria, aumenta la reattività bronchiale e induce eventi infiammatori a carico delle vie aeree superiori.

Il ruolo degli inquinanti come determinanti di patologie cardiache è ancora controverso, anche per l'eterogeneità degli inquinanti e delle patologie considerate nei diversi studi. Burnett *et al.*<sup>35</sup> hanno riscontrato un'associazione positiva tra livelli di particolato fine e ricoveri per cause cardiache. In un altro studio, è stato valutato l'effetto degli inquinanti gassosi sui ricoveri per scompenso cardiaco congestizio negli anziani in sette città degli Stati Uniti,<sup>36</sup> evidenziando un'associazione significativa solo per il CO. Tale risultato è stato confermato anche nello studio di Burnett *et al.* in dieci città canadesi.<sup>37</sup> Schwartz<sup>38</sup> ha confermato l'associazione tra ricoveri per patologia cardiaca e livelli di PM<sub>10</sub> in uno studio su otto contee americane, stimando un rischio relativo di 1,025 per un incremento di 25 µg/m<sup>3</sup>.

Lo studio NMMAPS riporta incrementi percentuali inferiori a quelli per patologie respiratorie, intorno a 1,1% per tutte le cause cardiovascolari nei soggetti di età superiore ai 65 anni per un incremento di PM<sub>10</sub> di 10 µg/m<sup>3</sup> (dati su 14 città).<sup>20</sup>

In Europa, APHEA 2 ha incluso in una metanalisi gli effetti dell'inquinamento sui ricoveri per cause cardiovascolari. I risultati di questo studio (non ancora pubblicati) mostrano un'associazione positiva tra livelli di PM<sub>10</sub> e ricoveri per cause cardiache in tutte le età, maggiore nella popolazione sopra i 65 anni.

In sintesi le analisi sulla morbosità hanno documentato effetti importanti. Tuttavia la varietà dei disegni e delle scelte di analisi è stata tale da rendere difficile una sintesi quantitativa. Poche sono le metanalisi finora pubblicate e anch'esse talvolta riferite a gruppi di popolazione selezionati per età o per precedenti patologie.

### Suscettibilità individuale

Le serie temporali si prestano ad analisi di tipo ecologico. Le popolazioni nel loro complesso sono composte da soggetti variamente suscettibili agli inquinanti atmosferici in relazione a preesistenti patologie acute o croniche (e alla loro gravità), alle condizioni fisiologiche dell'organismo o a fattori genetici. Mentre gruppi connotati da caratteristiche demografiche, come gli anziani, possono essere identificati (e analizzati) attraverso le statistiche correnti, il ruolo delle patologie preesistenti e delle caratteristiche genetiche richiede la disponibilità di basi di dati di diversa natura.<sup>39</sup> Studi pubblicati a metà degli anni novanta, condotti in USA e in Canada, hanno sottolineato il ruolo del particolato come determinante dell'aggravamento di patologie respiratorie e asma, determinando una richiesta di cure ospedaliere.<sup>29,35,40-42</sup> Per quanto riguarda l'ozono, questi stessi studi, e altri,<sup>43,44</sup> hanno dato risultati contrastanti.

Alcuni studi, in diversi paesi, hanno mostrato l'importanza dell'NO<sub>2</sub> e del CO come determinanti nell'aggravamento di patologie respiratorie, quantificato attraverso i ricoveri per asma negli adulti e nei bambini, visite mediche per asma e per altre patologie respiratorie.<sup>45-48</sup>

In sintesi è stato documentato che il maggior ricorso a cure ospedaliere per cause respiratorie in associazione a concentrazioni crescenti di singoli inquinanti riguarda soggetti con precedente storia di patologia cardiorespiratoria,<sup>49,50</sup> da un lato, e dall'altro, alcuni studi hanno evidenziato effetti più marcati in certe classi di età, quali i bambini e gli anziani.<sup>27,32,33,38,45,47,51,52</sup>

### Meccanismi biologici

Gran parte degli studi condotti sugli effetti biologici dei principali inquinanti atmosferici rappresentati dalle particelle fini e ultrafini, NO<sub>2</sub>, SO<sub>2</sub>, CO e O<sub>3</sub>, si sono rivolti all'effetto sulla funzione respiratoria. Sono possibili tuttavia, azioni sull'apparato cardiocircolatorio e nervoso centrale. Inoltre, spesso gli inquinanti atmosferici agiscono su bersagli biologici comuni potenziando vicendevolmente i loro effetti nocivi.<sup>53-56</sup>

In modelli animali è stato osservato che le particelle ultrafini, pur non inducendo alterazioni istologiche rilevanti a carico dell'albero respiratorio,<sup>54</sup> provocano modificazioni biomolecolari rappresentate da: a) aumento della secrezione macrofagica di citochine, quali MIP-2 e ET-1, chemiotattiche per i monociti, attivanti i granulociti neutrofilici, mitogeniche nei confronti dei fibroblasti;<sup>57-59</sup> b) inibizione del cosiddetto «burst» ossidativo dei macrofagi e inibizione del rilascio dai macrofagi attivati dell'ossido nitrico, una fra le più potenti sostanze battericide.<sup>54</sup> Pertanto si può ipotizzare che l'inalazione di particelle ultrafini induca nell'uomo, attraverso l'attivazione macrofagica e il rilascio di citochine, uno stato proinfiam-

matorio e favorisca fenomeni di fibrosi polmonare attraverso la secrezione della citochina ET-1 dotata di attività antifibrinolitica e mitogenica per i fibroblasti. Tramite l'inibizione di importanti attività battericide dei macrofagi polmonari, le particelle ultrafini possono facilitare le infezioni polmonari. Gli aumenti dei livelli plasmatici di ET-1, citochina dotata di potente attività vasocostrittiva, potrebbero giustificare l'incremento di patologie cardiovascolari riscontrate nell'uomo in seguito all'esposizione a particolato.<sup>35</sup> Inoltre, studi recenti suggeriscono un ruolo del particolato nell'aumentare la viscosità e coagulabilità del sangue<sup>17,60</sup> e la frequenza cardiaca<sup>61</sup> e nel determinare modifiche elettrocardiografiche in animali da esperimento<sup>62</sup> e nell'uomo.<sup>61,63-65</sup>

Il biossido di azoto agisce principalmente a livello bronchiolare e alveolare, dove induce modificazioni istologiche tipiche della risposta infiammatoria.<sup>66-68</sup> Nell'uomo, esso induce un incremento della produzione e secrezione di citochine proinfiammatorie quali il fattore stimolante le colonie granulocitarie (GM-CSF) e le interleuchine 6 e 8 (IL-6, IL-8). Inoltre, il biossido di azoto riducendo i poteri antiossidanti del liquido tensioattivo che riveste le piccole vie aeree<sup>69</sup> interferisce con i normali processi di scambio gassoso. Infine, l'inalazione di NO<sub>2</sub> determina la perdita delle ciglia vibratili dall'epitelio che riveste le piccole vie aeree, alterando in tal modo la difesa meccanica nei confronti di particelle e microrganismi estranei.

Da studi in vitro sui macrofagi alveolari e cellule ematiche umane della serie granulocitaria, è risultato che il biossido di zolfo induce uno stato infiammatorio nelle vie respiratorie, mediato dal rilascio da parte dei macrofagi di citochine quali il fattore di necrosi tumorale di tipo alfa (TNF-alfa), l'interleuchina 1 beta (IL-1 beta) e MIP-2<sup>70</sup> e dall'incremento della produzione e del rilascio di radicali liberi dell'ossigeno.<sup>71</sup> Inoltre, l'SO<sub>2</sub> inibisce la chemiotassi monocitico-macrogagica e riduce sia il numero che le capacità endocitotiche dei macrofagi alveolari.<sup>72</sup> Infine, in modelli animali è stato osservato che il biossido di zolfo interferisce con l'attività di vari sistemi antiossidanti facilitando i fenomeni di perossidazione lipidica e inducendo, in tal modo, danni a carico della funzione eritrocitaria e del sistema nervoso centrale.<sup>73,74</sup>

L'azione nociva del monossido di carbonio è in gran parte dovuta alla formazione di carbossiemoglobina (COHb). Essendo alterato il trasporto dell'ossigeno, si crea uno stato ipossico che può provocare danni almeno del sistema nervoso centrale e del miocardio, particolarmente sensibili alla ipossia. L'esposizione per lunghi periodi di tempo a basse concentrazioni di CO determina nell'uomo deficit neurologici e modificazioni neurocomportamentali nonché alterazioni della funzione cardiaca.<sup>75</sup>

L'ozono determina danni a carico di tutto l'albero respiratorio a partire dalle cavità nasali anteriori fino alle cavità bronchiolo-alveolari terminali.<sup>76-79</sup> Sia in modelli animali che in studi condotti sull'uomo, è emerso che questo gas inquinante induce ipertrofia delle ghiandole mucose e delle cellule mucipare,<sup>80</sup> distruzione dell'epitelio alveolare respiratorio e alterazione della sua permeabilità,<sup>79,81,82</sup> proliferazione delle cellule alveolari settali e loro differenziazione in cellule epiteliali alveolari respiratorie,<sup>83</sup> insorgenza di flogosi centroacinare.<sup>78,84</sup> Gli effetti nocivi di questo composto iperreattivo dell'ossigeno possono essere causati sia dalla perossidazione dei lipidi delle membrane cellulari<sup>85</sup> o dalla distruzione dei componenti citoscheletrici cellulari,<sup>82,86</sup> sia dalla formazione di composti tossici altamente ossidanti, come i radicali idrosilici,

derivati dall'interazione dell'ozono con le molecole di acqua.<sup>87</sup> In particolare, l'esposizione a O<sub>3</sub> è seguita dal rilascio di vari mediatori chimici della flogosi, quali metaboliti dell'acido arachidonico (prostaglandine E2 e F2), il GM-CSF, IL-6 e IL-8, il fattore attivante le piastrine (PAF);<sup>78,88-90</sup> dall'incremento dell'espressione di proteine adesive, quali fibronectina, integrine e selettine,<sup>91-93</sup> promoventi l'insorgenza di fibrosi polmonare e dal rilascio del fattore natriuretico atriale<sup>94</sup> favorente l'insorgenza di edema polmonare. Inoltre, l'ozono determina un aumento della viscosità del muco che riveste le vie respiratorie superiori e alterazioni del liquido tensioattivo che bagna l'epitelio respiratorio.<sup>80</sup> Infine, questo agente ossidante può indurre fenomeni di immunostimolazione o immunosoppressione in rapporto agli effetti esercitati sui macrofagi, sui polimorfonucleati e sui leucociti.<sup>95</sup>

### Implicazioni di sanità pubblica

Esiste una associazione – molto verosimilmente di natura causale – tra le variazioni di breve periodo dell'inquinamento e la mortalità della popolazione a esso esposta. Gli anziani e i soggetti il cui stato di salute è compromesso sembrano costituire un bersaglio privilegiato dell'inquinamento. L'effetto sulla mortalità è evidente anche a dosi inferiori a quelle previste dagli standard di qualità dell'aria di molti paesi occidentali (si veda il capitolo 3). Sull'esistenza o meno di una soglia al di sotto della quale l'inquinamento è privo di effetti i risultati attualmente disponibili sono contrastanti.

L'importanza del nesso causale tra inquinamento atmosferico e mortalità e/o morbosità a fini di sanità pubblica è evidente. Infatti, i risultati ottenuti negli studi di serie temporali si sono spesso tradotti in norme di contenimento e controllo dell'inquinamento. Come abbiamo ricordato, nel 1996<sup>18</sup> l'EPA ha aggiornato gli standard di qualità dell'aria relativi al particolato (i precedenti erano del 1987), prendendo in considerazione non più il PM<sub>10</sub> ma le particelle più piccole (PM<sub>2,5</sub>), benché non fossero disponibili analisi di serie temporali per concentrazioni di questa frazione del particolato. Le concentrazioni massime giornaliere e annuali consentite di PM<sub>2,5</sub> sono state poste rispettivamente pari a 65 e 15 µg/m<sup>3</sup>. L'attivazione di questi standard è stata successivamente bloccata nel 1999 dalla Corte di Appello del Distretto di Columbia a cui si erano appellati dei gruppi industriali adducendo la mancanza di dati scientifici solidi sul PM<sub>2,5</sub>.<sup>96-98</sup>

La coerenza dell'associazione tra inquinamento atmosferico e mortalità o morbosità a breve termine è alta, essendo numerosi gli studi che hanno prodotto risultati simili benché condotti su popolazioni diverse, in condizioni di inquinamento e climatiche diverse, da autori diversi, utilizzando metodiche di analisi diverse, ed *end point* diversi.

Il particolato fine (quello con diametro pari a 10 µm) è stato studiato più di altri, anche perché la maggior parte degli studi sono stati effettuati negli Stati Uniti dove vi è stato, ed è tutt'ora in corso, un forte dibattito nella comunità scientifica in merito agli effetti di questo inquinante, a seguito delle decisioni sugli standard di qualità dell'aria prese dall'EPA nel 1996. Riserve sull'attendibilità e sulla natura causale dell'associazione sono state avanzate per la presunta natura ecologica del disegno degli studi, per le differenze tra le tecniche di analisi statistica adottate nei diversi studi, per l'ignoranza sul meccanismo biologico dell'ipotizzata azione tossica e per la scarsa coerenza dei risultati degli studi sugli effetti acuti con quelli degli studi sugli effetti cronici. La esplicitazione di questi punti è stata og-

getto di lavoro di uno speciale comitato presso la National Academy of Science<sup>99</sup> americana. Si veda anche lo studio di Lippmann e Schlesinger.<sup>100</sup> I rischi relativi per incremento unitario dell'esposizione ai vari inquinanti esaminati sono in genere di piccola entità, ma data la numerosità della popolazione esposta la frazione attribuibile è tutt'altro che trascurabile.<sup>101</sup> Stime precise di rischi percentuali attribuibili sono problematiche per le incertezze sulla linearità del rapporto dose-risposta a basse dosi di particolato.<sup>23,24</sup> Rimane peraltro aperto il ruolo di ciascun singolo inquinante.

In una recente rassegna<sup>102</sup> sugli effetti del particolato aerodisperso sulla salute umana, molto originale per obiettivi e metodologia, Pope riporta alcune conclusioni:

«... quando una corposa massa di risultati epidemiologici indica che un qualche cosa a cui la gente è abitualmente esposta starebbe procurando seri danni alla salute, allora è legittimo sostenere che l'onere della prova debba essere non più a carico di quelli che ne derivano una inferenza causale, ma a carico di coloro che la negano»;<sup>103</sup>

«... dal punto di vista della protezione della salute collettiva, sarebbe imprudente non considerare causali le associazioni dimostrate tra concentrazioni giornaliere di particolato ed effetti acuti sulla salute»;<sup>104</sup>

«... uno scopo fondamentale dell'epidemiologia è quello di riconoscere una causa con ragionevole certezza da giustificare e rendere opportuna l'azione da intraprendere per mitigare gli effetti sulla salute della collettività».<sup>105</sup>

### Gli studi di metanalisi

La metanalisi si pone come obiettivo principale la raccolta e la sintesi quantitativa dei risultati provenienti da studi indipendenti condotti sullo stesso argomento. La maggiore giustificazione per questo tipo di studio riguarda il rigore, l'oggettività e la riproducibilità dell'operazione di sintesi e l'analisi integrata dei risultati che permette di ottenere una potenza statistica maggiore rispetto a quella dei singoli studi. Inoltre lo studio delle cause di eventuali eterogeneità dei risultati ottenuti nei diversi studi è di grande rilevanza.

In epidemiologia osservazionale, l'impiego di tali metodologie di sintesi quantitativa è stato oggetto di acceso dibattito.<sup>106</sup> Infatti le differenze di protocollo tra studi nominalmente simili hanno scoraggiato l'esecuzione di metanalisi di studi già pubblicati, mentre la necessità di valutare rischi di piccola entità ma importanti ai fini della salute pubblica ha spinto verso la pianificazione di metanalisi sulla falsariga di protocolli multicentrici. Vi sono almeno quattro differenti tipi di revisioni sistematiche di studi epidemiologici.<sup>107</sup>

1. le revisioni narrative;
2. le analisi statistiche eseguite sui risultati di studi pubblicati in letteratura (a queste tradizionalmente si riferisce il termine metanalisi);
3. le stime globali ottenute a partire dai dati individuali rianalizzati in una fase successiva;
4. le analisi in cui la combinazione dei risultati degli studi individuali è parte integrante del protocollo dello studio.

Il punto cruciale consiste nella standardizzazione delle procedure di raccolta e trattamento statistico dei dati in funzione della sintesi futura. Le metanalisi di tipo 4 forniscono le migliori garanzie di comparabilità tra studi e si avvicinano come qualità alle metanalisi di studi clinici controllati, anche se richiedono maggiori sforzi organizzativi.

Gli studi osservazionali, mancando del requisito dell'assegnazione casua-

le del trattamento, hanno bisogno di un accurato controllo del confondimento. Le potenziali distorsioni e le differenze di disegno dello studio sono particolarmente pronunciate e la reale comparabilità tra studi è difficile da assicurare e valutare.<sup>108</sup> Tuttavia la variabilità tra studi può fornire importanti ipotesi di ricerca e costituisce un obiettivo importante di un programma di metanalisi. Il gruppo MOOSE (Meta-analysis Of Observational Studies in Epidemiology) ha fornito un Consensus Statement pubblicato sulla rivista della American Medical Association il 19 Aprile 2000.<sup>109</sup> Questo *statement* riguarda però soltanto le metanalisi di studi pubblicati, dove più rilevanti appaiono i problemi di confrontabilità e generalizzabilità dei risultati. Per sintetizzare a posteriori risultati di studi indipendenti è necessario verificare l'omogeneità, tra i vari studi, dei fattori di confondimento, dei criteri di inclusione, del disegno dello studio e delle metodologie di analisi. Un altro requisito è il controllo, come nelle metanalisi cliniche, della distorsione da pubblicazione selettiva dei piccoli studi con risultati positivi.

Il disegno delle metanalisi di tipo 3 e 4 comprende due fasi: dapprima l'analisi degli studi singoli sulla base di un protocollo comune quanto a criteri di selezione, definizione delle variabili e controllo del confondimento; successivamente la sintesi quantitativa dei risultati e lo studio dei fattori che potenzialmente possono spiegare l'eterogeneità tra studi.

### Le metodologie adottate in precedenti metanalisi delle serie giornaliere di inquinamenti atmosferici ed eventi di interesse sanitario

La relazione tra concentrazione degli inquinanti e mortalità o morbosità nel medesimo giorno, o nei successivi, viene usualmente specificata mediante modelli di regressione in cui la variabile di risposta è il numero di morti (o ricoveri) giornaliero.<sup>110</sup>

Tali modelli devono considerare, in aggiunta all'effetto di uno o più inquinanti, le componenti di stagionalità e di ciclicità naturali delle variabili di riposta analizzate, l'effetto di possibili confondenti (per esempio variabili meteorologiche, effetti di calendario, ed epidemie di influenza). L'inserimento nel modello di queste componenti può essere fatto in diversi modi.

Diversamente dai modelli per serie temporali con obiettivi fondamentalmente previsionali, l'andamento stagionale e di lungo periodo viene controllato mediante funzioni non parametriche, particolarmente flessibili e in grado di cogliere comportamenti locali caratteristici della serie temporale e privi di periodicità regolare.

Per le variabili meteorologiche si ricorre a una modellazione che comprende l'uso di funzioni lineari, quadratiche o, se necessario, non parametriche. Il controllo delle altre componenti avviene mediante variabili indicatrici che consentono di cogliere l'effetto sistematico sugli eventi di interesse di epidemie influenzali, del giorno della settimana e del tipo di giorno, se lavorativo o meno.

La concentrazione della sostanza inquinante, il determinante in studio, viene comunemente inserita come termine lineare, a patto che i livelli medi non mostrino picchi particolarmente elevati. Essa può essere poi valutata sia in termini di esposizione in giorni singoli, sia in rapporto a quella cumulata in più giorni; nel primo caso si studiano gli effetti di esposizioni avvenute dallo stesso giorno (*lag 0*) o, per esempio, cinque giorni prima (*lag 5*); nel secondo caso si calcola una esposizione media, di due

giorni (quello corrente e il precedente) o tre giorni (con o senza l'esclusione del giorno corrente).

L'analisi può essere condotta sulla totalità degli eventi considerati separatamente per specifiche classi di età o aggiustando per età. Il modello risultante è quindi rappresentabile come segue:

$$\log(E(Y)) = \sum S(t_j, \kappa) + \sum \beta_{z_i} + \lambda_{x_i} x_{i_h} \quad [1]$$

dove  $Y$  rappresenta la frequenza giornaliera di eventi e  $E(Y)$  il suo valore atteso,  $x_{i_h}$  è l' $i$ -esimo inquinante,  $z_i$  è l' $i$ -sima variabile esplicativa e  $S(t_j, \kappa)$  rappresenta una generica funzione non parametrica del tempo  $\{t_j\}$ , costituita per esempio da funzioni di liscio (*smoother*), quali per esempio *spline*<sup>11</sup> o *loess*.<sup>12</sup>  $\kappa$  rappresenta il grado di liscio della funzione. Queste funzioni non parametriche consistono in una serie di interpolazioni locali basate su funzioni lineari (*loess*) o polinomiali (di solito dei polinomi di terzo grado come nelle *spline* cubiche). Il principio logico su cui sono costruite è la segmentazione dei dati per differenti ambiti di valori della variabile sulle ascisse (nel nostro caso il tempo di calendario), seguita da una interpolazione locale. Opportuni accorgimenti garantiscono la continuità della funzione. Tanto maggiore è la segmentazione tanto più la curva interpolante segue i dati osservati e risulta poco liscia. Il parametro di liscio  $\kappa$  governa questo aspetto e nel caso delle *spline* assume il significato di gradi di libertà assegnati alla funzione non parametrica (si veda<sup>113</sup>).

Uno dei primi studi pubblicati di metanalisi delle serie giornaliere è stato condotto negli Stati Uniti nell'ambito del progetto NMMAPS,<sup>21</sup> mentre sono in fase di pubblicazione i primi lavori di metanalisi basati sullo studio europeo APHEA 2.<sup>27</sup>

Vi sono differenze e somiglianze tra i due studi sia nella fase relativa alle analisi dei singoli studi sia nella fase relativa alla combinazione dei risultati. Un elemento comune è la scelta di caratterizzare gli effetti delle componenti temporali stagionali e di lungo periodo mediante funzioni non parametriche.

Lo studio NMMAPS ha coinvolto 90 (20 in alcune analisi più dettagliate) tra le maggiori città degli Stati Uniti nel periodo 1987-94.<sup>21</sup> L'analisi è stata condotta sia aggiustando per età (per quanto riguarda la mortalità, tre classi di età: 0-64, 65-74, 75 e oltre), sia utilizzando modelli età-specifici. Restrignendo l'attenzione al protocollo relativo alla mortalità, nella prima fase è stato adattato un modello additivo generalizzato di Poisson separatamente per i dati di ciascuna città, effettuando scelte comuni relativamente alle caratteristiche delle funzioni che coinvolgono i diversi fattori di confondimento considerati. In relazione alle componenti che modellano gli andamenti temporali di medio e lungo periodo sono state inserite tre *spline* con 8 gradi di libertà: una funzione diversa per ciascuna classe di età. Le componenti temporali di medio e breve periodo sono state invece controllate mediante l'inserimento di una sola *spline* con 7 gradi di libertà per anno; gli autori giustificano tale scelta con la necessità di controllare le componenti stagionali di lunghezza approssimativamente bimensile e gli effetti di epidemie di influenza. Le variabili meteorologiche sono state controllate mediante *spline* con 6 gradi di libertà per la temperatura e 3 gradi di libertà per la temperatura di rugiada (*dew point*). Sono infine stati utilizzati sia modelli con un solo inquinante sia modelli contenenti il  $PM_{10}$  e uno o più degli altri inquinanti.

Nella seconda fase la stima dell'effetto globale è stata realizzata mediante due distinti modelli bayesiani gerarchici.<sup>114,22</sup> Entrambi sono modelli di metaregressione in cui le covariate specifiche per ciascuna città includono un indice di povertà, un indice di vecchiaia (percentuale di persone oltre i 65 anni) e i valori medi degli inquinanti. Ciò che contraddistingue i due diversi modelli è la inclusione o meno di componenti casuali spazialmente strutturate relative alle città geograficamente vicine.

Per quanto concerne la metanalisi condotta nell'ambito del progetto APHEA,<sup>27</sup> nella prima fase è stato adottato un modello additivo generalizzato di Poisson; le scelte relative alle caratteristiche delle funzioni che coinvolgono i fattori di confondimento erano specifiche per ciascuna città. In particolare in relazione alle componenti che modellano gli andamenti stagionali e di lungo periodo è stata scelta una funzione di regressione locale non parametrica.<sup>112</sup> L'ampiezza della finestra, che regola il grado di liscio della funzione non parametrica adottata, è stata determinata in modo tale da rendere minime le autocorrelazioni parziali dei residui del modello, mediante l'analisi di appropriati diagrammi diagnostici (funzione di autocorrelazione parziale PACF). In ogni caso non erano ammesse funzioni con componente stagionale inferiore a 2 mesi. La funzione *loess* è stata usata anche per la modellazione delle componenti meteorologiche; la scelta della ampiezza della finestra di liscio e l'inserimento di effetti ritardati di temperatura e umidità è stata effettuata mediante il criterio di informazione di Akaike,<sup>115</sup> che penalizza modelli troppo complessi o con molti parametri. I giorni della settimana e le festività sono state inserite mediante variabili indicatrici; il controllo per eventuali epidemie di influenza è stato realizzato mediante l'inserimento di una variabile cui era associato il numero giornaliero di casi, ove disponibile, o di una variabile indicatrice dei giorni di epidemia. È stata sempre applicata una correzione per sovradisersione e termini autoregressivi se necessari. In relazione agli inquinanti, l'analisi è stata limitata alle concentrazioni inferiori a una soglia prefissata, al fine di studiare concentrazioni paragonabili ai limiti stabiliti dalla normativa vigente; in tale intervallo la relazione dose-risposta, come da precedenti studi, sembra essere tendenzialmente lineare. In ciascuna città sono stati stimati modelli a uno o più inquinanti, tutti inseriti come termini lineari.

Nella seconda fase la stima dell'effetto globale è stata ottenuta mediante un modello di metanalisi a effetti fissi. È stata stimata la componente di varianza tra città usando il metodo dei momenti<sup>116</sup> e saggia l'ipotesi nulla di omogeneità degli effetti. Nell'evenienza del rifiuto dell'ipotesi di omogeneità, si è ottenuta anche la stima combinata secondo il modello a effetti casuali ed è stata effettuata una metaregressione.<sup>117,118</sup> Quali possibili fattori esplicativi della eterogeneità sono stati usati indicatori dello stato di salute generale della popolazione (percentuale di anziani, prevalenza di fumatori, tassi standardizzati di mortalità per tutte le cause e per tumore del polmone), condizioni climatiche, qualità delle rilevazioni degli inquinanti, livelli medi di inquinamento.

### Struttura della presente monografia

Lo studio qui presentato vuole contribuire ulteriormente al dibattito in corso sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico. Si tratta inoltre della prima esperienza che vede coinvolti più centri italiani dal Nord al Sud dell'Italia. La presente metanalisi consiste in uno studio pianificato in cui tutti gli otto centri partecipanti hanno provveduto alla rac-

colta e all'analisi dei dati in modo coordinato. La sintesi dei risultati è avvenuta centralmente e ogni fase dello studio è stata coordinata da un gruppo di direzione epidemiologica e da un gruppo statistico.

In sintesi, la metanalisi italiana si distingue, da altre precedenti, in quanto:

1. l'analisi congiunta si è basata su singoli studi pianificati allo scopo di condurre successivamente la metanalisi;
2. l'analisi dei singoli studi è stata realizzata ponendo particolare cura alla sua riproducibilità, quindi con una rigorosa definizione delle variabili, dei fattori di confondimento e delle strategie di modellazione;
3. l'analisi esplorativa è stata formalizzata e le scelte relative al comune modello di regressione adottato, sono state giustificate;
4. la sintesi dei risultati è stata condotta per periodi di calendario comparabili e definiti a priori;
5. è stato usato un modello bayesiano gerarchico per validare i risultati della metanalisi e per eseguire la metaregressione, lo studio cioè dei potenziali modificatori di effetto;
6. non sono stati utilizzati modelli multivariati, consideranti contemporaneamente l'effetto di due o più inquinanti;
7. non è stato affrontato l'eventuale effetto di anticipazione del decesso (*harvesting*).

Nel capitolo 2 e 3 verranno descritti i dati sanitari e le misure degli inquinanti con particolare riferimento ai problemi di qualità e completezza. Il capitolo 4 riporta i metodi di analisi statistica. I risultati vengono presentati in dettaglio nel capitolo 5 e discussi nel capitolo 6. Conclusioni e prospettive di ricerca sono richiamate nel capitolo 7.

### Bibliografia

1. Holland WW, Bennett AE, Cameron IR, Florey CD, Leeder SR, Schilling RSF, Swan AV, Waller RE. Health effects of particulate pollution: reappraising the evidence. *Am J Epidemiol* 1979; 110: 527-659.
2. Schwartz J. Air pollution and daily mortality: a review and meta-analysis. *Environ Res* 1994; 64: 36-52.
3. Dockery DW, Pope AC. Acute respiratory effects of particulate air pollution. *Annu Rev Public Health*, 1994, 15: 107-32.
4. Pope AC, Dockery DW, Schwartz J. Review of epidemiological evidence of health effects of particulate air pollution. *Inhalation Toxicol* 1995; 7: 1-18.
5. Samet JM. Particulate air pollution and mortality: the Philadelphia story. *Epidemiology* 1995; 6: 471-73.
6. Schwartz J, Dockery DW. Increased mortality in Philadelphia associated with daily air pollution concentrations. *Am Rev Respir Dis* 1992, 145: 600-04.
7. Moolgavkar SH, Luebeck EG, Hall TA, Anderson EL. Air pollution and daily mortality in Philadelphia. *Epidemiology* 1995; 6: 476-84.
8. Li Y, Roth HD. Daily mortality analysis by using different regression models in Philadelphia County, 1973-1990. *Inhalation Toxicol* 1995; 7: 45-58.
9. Kelsall JE, Samet JM, Zeger SL, Xu J. Air pollution and mortality in Philadelphia 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 750-62.
10. Moolgavkar SH, Luebeck EG. A critical review of the evidence on particulate air pollution and mortality. *Epidemiology* 1996; 7: 420-28.
11. 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.
12. Katsouyanni K, Touloumi G, Spix, 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: Air Pollution and health: a European Approach. *BMJ* 1997; 314: 1658-639.
13. Touloumi G, Katsouyanni K, Zmirou D et al. Short-term effects of ambient oxidant exposure on mortality: a combined analysis within the APHEA project. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 177-85.
14. Zmirou D, Schwartz J, Saez M, Zanobetti A, Wojtyniak B, Touloumi G et al. Time Series analysis of air pollution and cause specific mortality. *Epidemiology* 1998; 9: 495-503.
15. Dockery DW, Pope CA III, Xu X, Spengler JD, Ware JH, Fay ME, Ferris BG Jr, Speizer FE. An association between air pollution and mortality in six US cities. *N Engl J Med* 1993, 329: 1753-59.
16. 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.
17. Seaton A, MacNee W, Donaldson K, Godden D. Particulate air pollution and acute health effects. *Lancet* 1995; 345: 176-78.
18. U. S. Environmental Protection Agency 1996. *Air Quality Criteria for Particulate Matter*. National Center for Environmental Assessment. RTP Office: Research Triangle Park, NC. EPA Report Numbers EPA/600/P-95/001 aF-cF. 3v. NTIS Springfield VA: PB96-168224.
19. Kaiser J. Evidence Mounts That Tiny Particles Can Kill. *Science* 2000; 289: 22-23.
20. Kaiser J. Panel Backs EPA and 'Six Cities' Study. *Science* 2000; 289: 711.
21. Samet J, Zeger SL, Dominici F, Curriero F, Coursac I, Dockery DW, Schwartz J, Zanobetti A. The National Morbidity, Mortality and Air Pollution Study. Part II: Morbidity, Mortality and Air Pollution in the United States. *Research Report HET* 2000; 94: 1-84.
22. Samet JM, Dominici F, Curriero FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities, 1987-1994. *N Engl J Med* 2000; 343: 1742-49.
23. 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; 152: 397-406.
24. Schwartz J, Zanobetti A. Using meta-smoothing to estimate dose-response trends across multiple studies, with application to air pollution and daily death. *Epidemiology* 2000; 11: 666-72.
25. Moolgavkar SH. Air pollution and daily mortality in three US Counties. *Environ Health Perspect* 2000; 108: 777-84.
26. Moolgavkar SH. Consideration of copollutants. *Science*. 2000; 290: 453.
27. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E, Griparis A, LeTetre A, Monopolis Y, Rossi G, Zmirou D, Ballester F, Boughar A, Anderson HR, Wojtyniak B, Paldy A, Braunstein R, Pekkanen J, Schindler Chr, 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 (in stampa).
28. Hoek G, Brunekreef B, Verhoef A, van Wijnen J, Fischer P. Daily mortality and air pollution in the Netherlands. *J Air Waste Manage Ass* 2000; 50: 1380-89.
29. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for respiratory disease. *Epidemiology* 1996; 7: 20-28.
30. Pope CA, Dockery DW. Epidemiology of particle effects. In: *Air Pollution and Health* (Holgate ST, Samet JM, Koren HS, Maynard RL eds), 1999, Academic Press, San Diego CA.
31. Anderson HR, Spix C, Medina S et al. Air pollution and daily admissions for chronic obstructive pulmonary disease in 6 European cities: results from the APHEA project. *Eur Respir J* 1997; 10: 1064-71.
32. Spix C, Anderson HR, Schwartz J et al. Short-term effects of air pollution on hospital admissions of respiratory diseases in Europe: a quantitative summary of APHEA study results. *Arch Environ Health* 1998; 53: 54-64.
33. Sunyer J, Spix C, Quénel P et al. Urban air pollution and emergency admissions for asthma in four European cities: the APHEA project. *Thorax* 1997; 52: 760-65.
34. Schwela D. Air pollution and health in urban areas. *Rev Environ Health* 2000; 15: 13-42.
35. Burnett RT, Dales R, Krewski D, Vincent R, Dann T, Brook JR. Associations between ambient particulate sulfate and admissions to Ontario hospitals for cardiac and respiratory diseases. *Am J Epidemiol* 1995; 142: 15-22.
36. Morris R, Naumova E, Munasinghe R. Ambient air pollution and hospitalization for congestive heart failure among elderly people in seven large US cities. *Am J Public Health* 1995; 85: 1361-65.
37. Burnett RT, Dale RE, Brook JR et al. Association between ambient carbon monoxide levels and hospitalization for congestive heart failure in the elderly in 10 Canadian cities. *Epidemiology* 1997; 8: 162-67.
38. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for heart disease in eight US counties. *Epidemiology* 1999; 10: 17-22.
39. Goldberg MS, Bailar JC, Burnett RT, Brook JR, Tamblyn 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 increase in particulate air pollution: a time series study in Montreal, Quebec. *Research Report HET* 2000; 97: 1-126.

40. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Birmingham, Alabama. *Am J Epidemiol* 1994; 139: 589-98.
41. Schwartz J. Air pollution and hospital admissions for the elderly in Detroit, Michigan. *Am J Resp Crit Care Med* 1994; 150: 648-55.
42. Schwartz J. PM10, ozone and hospital admissions for the elderly in Minneapolis-St Paul, Minnesota. *Arch Environ Health* 1994; 49: 366-74.
43. 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* 1999; 10 (1): 23-30.
44. Kontos AS, Fassois SD, Deli MF: Short-term Effects of Air Pollution on Childhood Respiratory Illness in Piraeus, Greece, 1987-1992: Nonparametric Stochastic Dynamic Analysis. *Environ Res* 1999; 81 (4): 275-96.
45. Tenias JM, Ballester F, Rivera ML. Association between hospital emergency visits for asthma and air pollution in Valencia, Spain. *Occup Environ Med* 1998; 55: 541-47.
46. Morgan G, Corbett S, Wlodarczyk J. Air pollution and hospital admissions in Sydney, Australia, 1990 to 1994. *Am J Public Health* 1998; 88: 1761-66.
47. 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* 1999; 13: 257-65.
48. Hajat S, Haines A, Goubet SA, Atkinson RW, Anderson HR. Association of air pollution with daily GP consultations for asthma and other lower respiratory conditions in London. *Thorax* 1999; 54: 597-605.
49. Zanobetti A, Schwartz J, Gold D: Are there Sensitive Subgroups for the Effects of Airborne Particles? *Environ Health Perspect* 2000; 108 (9): 841-45.
50. Panella M, Palin L, Binotti M, Tommasini V, Di Stanislao F: The Role of Atmospheric Nitrogen Dioxide in the Risk of Hospital Admission in the Patient with Respiratory Pathology. *Epidemiology* 2000; 11 (3): 367-68.
51. Morris R, Naumova E. Carbon monoxide and hospital admissions for congestive heart failure: evidence of an increase effect at low temperatures. *Environ Health Perspect* 1998; 106: 649-53.
52. Vigotti MA, Rossi G, Bisanti L, Zanobetti A, Schwartz J: Short-term Effects of Urban Air Pollution on Respiratory Health in Milan, Italy. *J Epidemiol Community Health* 1996; 50 (Suppl 1): s71-s75.
53. Farman CA, Pinkerton KE, Rajini P, Witschi H, Last JA. Evolution of lung lesions in rats exposed to mixtures of ozone and nitrogen dioxide. *Inhalation Toxicol* 1997; 9: 647-77.
54. Bouthillier L, Vincent R, Goegan P, Adamson IY, Bjarnason S, Stewart M, Guenette J, Potvin M, Kumarathasan P. Acute effects of inhaled urban particles and ozone: lung morphology, macrophage activity, and plasma endothelin-1. *Am J Pathol* 1998; 153: 1873-84.
55. Adamson IY, Vincent R, Bjarnason SG. Cell injury and interstitial inflammation in rat lung after inhalation of ozone and urban particulates. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1999; 20: 1067-72.
56. Bermudez E, Ferng SF, Castro CE, Mustafa µG. DNA strand breaks caused by exposure to ozone and nitrogen dioxide. *Environ Res* 1999; 81: 72-80.
57. Driscoll KE, Hassenbein DG, Carter J, Poynter J, Asquith TN, Grant RA, Whitten J, Purdon MP, Takigiku R. Macrophage inflammatory proteins 1 and 2: expression by rat alveolar macrophages, fibroblasts, and epithelial cells and in rat lung after mineral dust exposure. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 8: 311-8.
58. Driscoll KE, Maurer JK, Higgins J, Poynter J. Alveolar macrophage cytokine and growth factor production in a rat model of crocidolite-induced pulmonary inflammation and fibrosis. *J Toxicol Environ Health* 1995; 46: 155-69.
59. Michael JR, Markewitz BA. Endothelins and the lung. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 555-81.
60. Peters A., Liu E., Verrier R. L., et al. Air pollution and incidence of cardiac arrhythmia. *Epidemiology* 2000; 11: 11-17.
61. Pope C. A., Verrier R. L., Lovett E. G., et al. Heart rate variability associated with particulate air pollution. *Am Heart J* 1999; 138: 890-99.
62. Gold DR, Litonjua A, Schwartz J, Lovett E, Larson A, Nearing B, et al. Ambient pollution and heart rate variability. *Circulation* 2000; 101: 1267-73.
63. 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* 1999; 107: 521-25.
64. Oberdorster G. Pulmonary effects of inhaled ultrafine particles. *Int Arch Occup Environ Health* 2001 Jan; 74 (1): 1-8.
65. Levy D, Sheppard L, Checkoway H, Kaufman J, Lumley T, Koenig J, Siscovick D. A case-crossover analysis of fine particulate matter air pollution and out-of-hospital primary cardiac arrest. *Epidemiology* 2001; 12: 193-99.
66. Chitano P, Rado V, Di Stefano A, Papi A, Boniotti A, Zancuoghi G, Boschetto P, Romano M, Salmons M, Ciaccia A, Fabbri LM, Mapp CE. Effect of subchronic in vivo exposure to nitrogen dioxide on lung tissue inflammation, airway microvascular leakage, and in vitro bronchial muscle responsiveness in rats. *Occup Environ Med* 1996; 53: 379-86.
67. Blomberg A, Krishna MT, Bocchino V, Biscione GL, Shute JK, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandstrom T. The inflammatory effects of 2 ppm NO<sub>2</sub> on the airways of healthy subjects. *Am J Respir Crit Care Med* 1997; 156: 418-24.
68. Blomberg A, Krishna MT, Helleday R, Soderberg M, Ledin MC, Kelly FJ, Frew AJ, Holgate ST, Sandstrom T. Persistent airway inflammation but accommodated antioxidant and lung function responses after repeated daily exposure to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 536-43.
69. Kelly FJ, Blomberg A, Frew A, Holgate ST, Sandstrom T. Antioxidant kinetics in lung lavage fluid following exposure of humans to nitrogen dioxide. *Am J Respir Crit Care Med* 1996; 154: 1700-05.
70. Knorst MM, Kienast K, Muller-Quernheim J, Ferlinz R. Effect of sulfur dioxide on cytokine production of human alveolar macrophages in vitro. *Arch Environ Health* 1996; 51: 150-56.
71. Kienast K, Muller-Quernheim J, Knorst M, Lubjuhn S, Ferlinz R. In vitro study of human alveolar macrophage and peripheral blood mononuclear cell reactive oxygen-intermediates release induced by sulfur dioxide at different concentrations. *Lung* 1994; 172: 335-45.
72. Skornik WA, Brain JD. Effect of sulfur dioxide on pulmonary macrophage endocytosis at rest and during exercise. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 655-59.
73. Haider SS, Hasan M, Hasan SN, Khan SR, Ali SF. Regional effects of sulfur dioxide exposure on the guinea pig brain lipids, lipid peroxidation and lipase activity. *Neurotoxicology* 1981; 2: 443-50.
74. Gumuslu S, Akbas H, Aliciguzel Y, Agar A, Kucukatay V, Yargicoglu P. Effects of sulfur dioxide inhalation on antioxidant enzyme activities in rat erythrocytes. *Ind Health* 1998; 36: 70-73.
75. Raub JA, Mathieu-Nolf M, Hampson NB, Thom SR. Carbon monoxide poisoning—a public health perspective. *Toxicology* 2000; 145: 1-14.
76. Harkema JR, Plopper CG, Hyde DM, St George JA, Wilson DW, Dungworth DL. Response of the macaque nasal epithelium to ambient levels of ozone. A morphologic and morphometric study of the transitional and respiratory epithelium. *Am J Pathol* 1987; 128: 29-44.
77. Graham DE, Koren HS. Biomarkers of inflammation in ozone-exposed humans. Comparison of the nasal and bronchoalveolar lavage. *Am Rev Respir Dis* 1990; 142: 152-56.
78. Koren HS, Devlin RB, Graham DE, Mann R, McGee MP, Horstman DH, Kozumbo WJ, Becker S, House DE, McDonnell WF et al. Ozone-induced inflammation in the lower airways of human subjects. *Am Rev Respir Dis* 1989; 139: 407-15.
79. Stephens RJ, Sloan MF, Evans MJ, Freeman G. Early response of lung to low levels of ozone. *Am J Pathol* 1974; 74: 31-58.
80. Samet JM, Cheng PW. The role of airway mucus in pulmonary toxicology. *Environ Health Perspect* 1994; 102 (Suppl 2): 89-103.
81. Bhalla DK, Crocker TT. Tracheal permeability in rats exposed to ozone. An electron microscopic and autoradiographic analysis of the transport pathway. *Am Rev Respir Dis* 1986; 134: 572-79.
82. Yu XY, Takahashi N, Croxton TL, Spannake EW. Modulation of bronchial epithelial cell barrier function by in vitro ozone exposure. *Environ Health Perspect* 1994; 102: 1068-72.
83. Evans MJ, Johnson LV, Stephens RJ, Freeman G. Cell renewal in the lungs of rats exposed to low levels of ozone. *Exp Mol Pathol* 1976; 24: 70-83.
84. Holz O, Jorres RA, Timm P, Mucke M, Richter K, Koschyk S, Magnussen H. Ozone-induced airway inflammatory changes differ between individuals and are reproducible. *Am J Respir Crit Care Med* 1999; 159: 776-84.
85. Mustafa MG. Biochemical basis of ozone toxicity. *Free Radic Biol Med* 1990; 9: 245-65.
86. Rasmussen RE, Bhalla DK. Transport across rat trachea in vitro after exposure to cytoskeleton-active drugs in vitro or to ozone in vivo. *Exp Lung Res* 1989; 15: 253-68.
87. Cross CE, Halliwell B. Evaluation of biomolecular damage by ozone. *Methods Enzymol* 1994; 234: 252-56.
88. Devlin RB, McDonnell WF, Mann R, Becker S, House DE, Schreinemachers D, Koren HS. Exposure to humans to ambient levels of ozone for 6.6 hours causes cellular and biochemical changes in the lung. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1991; 4: 72-81.
89. Aris RM, Christian D, Hearne PQ, Kerr K, Finkbeiner WE, Balmes JR. Ozone-induced airway inflammation in human subjects as determined by airway lavage and biopsy. *Am Rev Respir Dis* 1993; 148: 1363-72.
90. Hazbun ME, Hamilton R, Holian A, Eschenbacher WL. Ozone-induced increases in substance P and 8-epi-prostaglandin F<sub>2a</sub> in the airways of human subjects. *Am J Respir Cell Mol Biol* 1993; 9: 568-572.
91. Takahashi N, Yu XY, Schofield BH, Kleeberger SR, Scott AL, Hasegawa S, Spannake EW. Expression of ICAM-1 in airway epithelium after acute ozone exposure in the mouse. *J Appl Physiol* 1995; 79: 1753-61.
92. Bhalla DK, Gupta SK, Reinhart PG. Alteration of epithelial integrity, alkaline phosphatase activity, and fibronectin expression in lungs of rats exposed to ozone. *J Toxicol Environ Health* 1999 Jul 9; 57 (5): 329-43.
93. Hoffer E, Baum Y, Tabak A, Frevert C. Adhesion molecules of blood polymorphonuclear leukocytes and alveolar macrophages in rats: modulation by exposure to ozone. *Hum Exp Toxicol* 1999 Sep; 18 (9): 547-51.
94. Vesely DL, Giordano AT, Raska-Emery P, Montgomery MR. Increase in atrial natriuretic factor in the lungs, heart, and circulatory system owing to ozone. *Chest* 1994; 105: 1551-54.
95. Lacroix G, Lambre C. Ozone and the immune system. *Rev Mal Respir* 1998; 15: 699-711.
96. Gamble JF. PM<sub>2.5</sub> and mortality in long term prospective cohort studies: cause-effect or statistical associations? *Environ Health Perspect* 1998; 106: 535-39.
97. Ware JH. Particulate air pollution and mortality - Clearing the air. *N Engl J Med* 2000; 343: 1798-99.
98. US Court of Appeals 1999. Decision: American Trucking Association, Inc. et al. Petitioners v. United States Environmental Protection Agency, Respondent. US Court of Appeals for the District of Columbia Circuit Court: Washington, DC. Case no 97-1440. Argued: December 17, 1998. Decided: May 14, 1999.
99. National Academy of Science 1998. Research priorities for airborne particulate matter. I: Immediate priorities and a long-range research portfolio. Committee on Research Priorities for Airborne Particulate Matter, National Research Council. National Academy Press, Washington DC.
100. Lippmann M, Schlesinger RB. Toxicological bases for the setting of health-related air pollution standards. *Annu Rev Public Health* 2000; 21: 309-33.
101. Künzli N, Kaiser R, Medina S, Studnik M, Chanel, Filliger P, Herry M, Horak F, Jr Puybonnieux-Texier V, Quénel P, Schenelder 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.
102. Pope CA: Review: Epidemiological Basis for Particulate Air Pollution Health Standards. *Aerosol Science and Technology* 2000; 32: 4-14.
103. Pope CA, Bates D, Raizenne M: Health Effects of Particulate Health Pollution: Time for Reassessment? *Environ Health Perspect* 1995; 103: 472-80.
104. U.K. Department of Health: Non-biological Particles and Health: Comm. on the Medical Effects of Air Pollution 1995; HMSO, London.
105. CEPA/FPAC Canadian Federal Provincial Working Group on Air Quality Objectives and Guidelines: National Ambient Air Quality Objectives for Particulate Matter. Minister, Public Works and Government Services 1998; Cat. No. H46-2/98-220; Ottawa, Ontario., Canada.
106. S. Greenland. Quantitative Methods in the Review of Epidemiologic Literature. *Epidemiologic Review* 1987; 9: 1-30.
107. Blettner M, Sauerbrei W, Schlehofer B, Scheuchpflug T, Friedenreich C. Traditional Review, Meta-analyses and Pooled Analyses in Epidemiology. *International Journal of Epidemiology* 1999; 28, 1-9.
108. Egger M, Davey-Smith G. Meta-analysis: Spurious Precision? Meta-analysis of Observational Studies. *BMJ* 1998; 316: 140-44.
109. D. F. Stroup, J. E. Berlin, S. Morton, I. Olkin, G. D. Williamson, D. Rennie, D. Moher, B. J. Becker, T. A. Sipe, S. B. Thacker and the MOOSE Group (2000) Meta-analysis of Observational Studies in Epidemiology. A proposal for Reporting. *JAMA*; 283, 15: 2008-12.
110. Schwartz J. Generalized Additive Models in Epidemiology. Invited Papers *IBC Proceedings* 17 International Biometric Conference, Hamilton, Ontario CA, 1994, 55-80.
111. Hastie TJ and Tibshirani, RJ. *Generalized additive models* Chapman and Hall, 1990, New York.
112. Cleveland WS, Devlin SJ. Locally Weighted Regression: an Approach to Regression Analysis by Local Fitting. *JASA* 1988, 83: 597-610.
113. Guttorp P. Statistical Analysis of Particulate Matter Air Pollution. *Environmetrics Special Issue* 2000, 11: 609-763.
114. Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the 20 largest U. S. cities: a hierarchical modelling strategy. *J R Statist Soc A*. 163, 263-302.
115. Akaike H. (1973). Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: *2nd International Symposium on Information Theory*. Eds B. N. Petrov and F. Csaki, pp. 267-81. Budapest: Akademia Kiado.
116. DerSimonian R and Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7: 177-88.
117. Berkey C, Hoaglin DC, Mosteller F, Colditz G. A random-effect regression model for meta-analysis. *Statistics in Medicine* 1995; 14: 395-411.
118. Berkey C, Hoaglin D, Antczak-Bouckoms A, Mosteller F, Colditz G. Meta-analysis of multiple outcomes by regression with random effect. *Statistics in Medicine* 1998; 17: 2537-50.