

Dati sanitari Health Data

Il presente capitolo ha per oggetto la descrizione dei dati sanitari ricavabili dai certificati di causa di morte e dalle schede di dimissione ospedaliera, acquisiti per lo studio in oggetto. La metanalisi pianificata nella nostra ricerca ha richiesto infatti la predisposizione di un insieme di dati omogeneo per i vari centri coinvolti. Per il periodo in studio, cioè gli anni dal 1990 al 1999, si è verificata la disponibilità presso le Aziende sanitarie o presso i Registri regionali dei dati di mortalità e dei ricoveri ospedalieri. Il numero giornaliero di decessi, registrato su supporto magnetico, è stato fornito dai Registri di causa di morte delle Aziende sanitarie locali, e per Firenze dal Registro regionale di mortalità toscano. I decessi, codificati in base alla 9ª revisione della Classificazione internazionale delle malattie e cause di morte (ICD.9), sono stati disaggregati per il totale delle cause non accidentali («cause naturali» ICD.9 1-799), per tutte le patologie cardiovascolari (ICD.9 390-459) e per quelle respiratorie (ICD.9 460-519) e specificamente per i gruppi di età: <65, 65-74, 75+.

Le frequenze giornaliere dei ricoveri sono state fornite da Archivi regionali e sono state esaminate in base alla diagnosi principale riportata nella scheda di dimissione. Si intendeva escludere i ricoveri programmati: a questo fine, poiché non sempre nei dati registrati su supporto magnetico si conserva l'indicazione sul tipo di ricovero (urgente o ordinario) è stata operata una selezione, in base alla diagnosi di dimissione, alla durata del ricovero e alla tipologia di ospedale considerata. Più in dettaglio, la selezione è stata condotta partendo dai ricoveri totali nella Regione dei soli cittadini residenti nel Comune di interesse e ricoverati nelle strutture sanitarie del Comune stesso. Per Firenze sono stati inclusi anche i residenti ricoverati presso una struttura ospedaliera di un comune limitrofo, a cui accede la popolazione residente nella zona Sud della città. Sono stati poi esclusi i ricoveri per traumatismi (ICD.9 800-999 con indicazione della causa del trauma), per cause dermatologiche (ICD.9 680-709), per parto o gravidanza (ICD.9 630-676 e campo motivo del ricovero), dei neonati, dei trasferimenti da altra struttura, delle prestazioni in regime di day-hospital, dei ricoveri di legge (TSO-TSV), per trattamenti di riabilitazione, delle

lungodegenze e dei ricoveri psichiatrici, degli interventi chirurgici programmati (dal campo motivo del ricovero e Raggruppamento ROD-DRG di tipo chirurgico).

Dall'archivio risultante da questa operazione sono stati quindi selezionati i ricoveri per patologie cardiache (ICD.9 390-429) e per patologie respiratorie (codici ICD.9 460-469 e 480-519 con esclusione del codice 487, influenza), disaggregati nelle stesse classi di età considerate per i decessi: <65, 65-74, 75+. Sono stati quindi esclusi alcuni periodi iniziali o finali, sulla base di considerazioni di qualità e completezza dell'informazione. I periodi di calendario coperto dalla metanalisi, per le varie città, sono quelli indicati nella tabella successiva, che riporta per ogni città partecipante la popolazione e le frequenze medie giornaliere degli eventi sanitari considerati per i periodi presi in esame nell'analisi.

In tutte le città, i decessi per patologie cardiovascolari e per quelle respiratorie rappresentano rispettivamente il 40-45% e il 6-7% dei decessi per cause naturali. Mentre il numero assoluto di ricoveri selezionati per patologie cardiache è di 2-2,5 volte superiore a quello per le patologie respiratorie esaminate, tranne a Palermo, Torino e Bologna, dove il rapporto oscilla tra 1 e 1,5. Stime riferite a tutta la popolazione residente non sono corrette in quanto i ricoveri riguardano solo i residenti ricoverati nel Comune; ma pur tenendo conto di questo limite può essere indicativo osservare che il tasso grezzo di ricoveri giornalieri (ricoveri su popolazione) per 100.000 residenti calcolato dai dati riportati nella tabella per le patologie cardiache è maggiore di 4,5 per Ravenna (1991-95) e Palermo (1997-99), ed è inferiore a 2,0 per Torino (1995-98). Per le patologie respiratorie considerate il tasso è 4,2 per Palermo (1997-99), 2,4 per Verona (1995-99) e inferiore a 2 per tutte le altre città.

Queste differenze sono difficili da interpretare e possono essere attribuite a diversa attitudine alla codifica prima e dopo il 1995 (anno di adeguamento al sistema di classificazione dei ricoveri ROD-DRG), a reali diversità di patologie presenti nella popolazione, o a diversa disponibilità di risorse sanitarie.

Città	Pop.* (x 1000)	Periodo	MORTALITÀ			RICOVERI	
			Naturali ICD-9 <800	Cardiovasc. ICD-9 390-459	Respiratorie ICD-9 460-519	Cardiache ICD-9 390-429	Respiratorie ICD-9 460-519
Torino	962	91-94	21.3	9.5	1.2	-	-
		95-98	20.9	8.7	1.4	18.2	12.5
Milano	1369	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	256	95-99	-	-	-	-	6.2
Ravenna	136	91-95	-	-	-	6.5	2.5
Bologna	404	96-98	12.1	4.9	0.9	11.7	7.3
Firenze	403	96-98	11.5	4.9	0.8	12.9	5.3
		95-97	56.6	23.0	2.9	86.9	43.1
Palermo	699	97-99	14.1	5.6	0.9	31.1	29.3

Tabella 1. MISA 1990-1999.
Numero medio giornaliero di decessi e ricoveri ospedalieri per città e periodo.
* al censimento 1991.

Table 1. MISA 1990-1999.
Average number of daily deaths and hospital admissions for each participating city.
* at the 1991 census.

Dati ambientali e valutazione dell'esposizione Environmental Exposure Data

La metanalisi ha richiesto una prima fase di preparazione di dataset omogenei per ogni centro partecipante, strutturati su base giornaliera. Per il periodo in studio sono stati acquisiti i valori giornalieri degli indicatori di inquinamento individuati e disponibili nelle varie città e i valori della temperatura e dell'umidità atmosferica relativa.

I dati degli inquinanti sono stati per la maggior parte forniti dalle Agenzie regionali per la protezione ambientale, istituite a partire dal 1993, deputate al monitoraggio atmosferico nelle città considerate. I dati di Milano, e quelli antecedenti il 1994 per Torino e Roma, sono stati invece rintracciati negli archivi dei Presidi multizonali di prevenzione. I dati per la città di Verona sono stati forniti dal Servizio ecologia del Comune di Verona e quelli di Palermo dall'Azienda municipalizzata di igiene ambientale. Le modalità di misurazione, raccolta e archiviazione dei dati non sono state, tuttavia, le stesse in tutte le città partecipanti. Per limitare le eterogeneità, nei limiti delle disponibilità esistenti, sono state escluse le misurazioni effettuate in stazioni localizzate al di fuori del perimetro urbano considerato (con l'eccezione dell'ozono) e sono state incluse solo le stazioni che avevano una buona completezza dei dati sull'intero periodo in studio. Inoltre, sono state utilizzate stazioni il più possibile simili per tipologia di inquinante.

I dati climatici giornalieri sono stati forniti per lo più contestualmente da una o più centraline deputate al monitoraggio degli inquinanti. Tuttavia, per il completamento dei dati mancanti, data la bassa variabilità spaziale dei parametri temperatura e umidità, in alcune città sono stati usati anche dati meteorologici provenienti da stazioni extraurbane quali gli aeroporti (come a Bologna e a Milano relativamente all'umidità). I criteri di completezza utilizzati in questi casi sono stati gli stessi usati per gli inquinanti.

Indicatori di inquinamento atmosferico utilizzati

Per la scelta degli indicatori utilizzati nel presente studio (tabella 1) si è fatto riferimento alle ultime direttive UE sulla qualità dell'aria, ¹⁻³ in cui si definiscono gli indicatori di uso preferenziale per le valutazioni di impatto sulla salute di SO₂, NO₂, PM e CO (oltre a benzene e piombo). Per l'ozono si è considerato il DM del 16 maggio 1996⁴ secondo cui il livello per la protezione della salute deve essere elaborato sulla media mobile «trascinata» sulle otto ore.

La serie finale per ciascuna città è stata calcolata in due fasi successive. Nella prima, a partire dai dati orari (per SO₂, NO₂, CO e O₃) sono stati ricavati, per ciascuna stazione di rilevamento, gli indicatori giornalieri prescelti. Per le polveri (particolato totale sospeso, PTS o polveri fini, PM₁₀) viene fornito un valore unico giornaliero che esprime il totale della deposizione nell'arco delle 24 ore. Nella seconda, per ciascun indicatore, è stato calcolato il valore giornaliero cittadino come media aritmetica dei valori delle centraline disponibili nella prima fase.

Per ciascun inquinante, le analisi sono state effettuate su tutta la distribuzione dei valori. Questa è stata una delle differenze rispetto ai precedenti studi multicentrici internazionali. In particolare nello studio eu-

ropeo APHEA⁵ si è analizzato un intervallo compreso tra 0 e 100 µg/m³ per tutti gli indicatori, tranne per il CO, per il quale si è analizzato il range 0-6 µg/m³, escludendo quindi i giorni nei quali si rilevavano concentrazioni degli inquinanti superiori al valore prefissato; tale scelta era motivata dallo scopo di studiare gli effetti dell'inquinamento atmosferico al di sotto dei valori limite previsti dalla normativa. Inoltre, per l'NO₂, APHEA ha utilizzato come indicatore di esposizione il valore massimo orario del giorno, mentre nel presente studio è stata usata la media sulle 24 ore. Lo studio multicentrico statunitense NMMAPS^{6,7} ha considerato i valori compresi tra 0 e 150 µg/m³. In tale studio sono state usate le medie giornaliere sulle 24 ore per tutti gli inquinanti, calcolate previa esclusione del 10% dei valori più alti e bassi della distribuzione e correggendo il valore di ciascuna stazione di monitoraggio per la propria media annuale.^{6,8}

Come criterio di completezza dei dati, sia APHEA, sia NMMAPS hanno escluso i giorni con valori mancanti superiori al 25% delle misurazioni orarie.

Costruzione delle serie giornaliere: completezza dei dati

I criteri di completezza utilizzati sono stati i seguenti:

- sono state escluse le stazioni con più del 25% di dati mancanti sull'intero periodo in studio;
- per ogni stazione, il dato giornaliero è stato considerato mancante quando era assente più del 25% dei dati orari (criterio utilizzato per NO₂ e SO₂) oppure quando erano mancanti più del 25% delle medie mobili calcolate sulle 8 ore, specificando che per ogni intervallo di 8 ore erano necessari almeno il 75% dei dati orari (criterio utilizzato per CO e O₃). In alcuni giorni, quando mancavano dati in una o più stazioni, sono stati imputati con la media ponderata dei valori ottenuti dalle altre stazioni di monitoraggio selezionate nella stessa città, se disponibili. In particolare il valore giornaliero mancante della stazione *j*-esima nell'anno *k*-esimo è stato sostituito usando la media ottenuta sulle altre stazioni disponibili ponderata per una specificità relativa alla stazione considerata (data dal rapporto tra la media per l'anno *k* della stazione *j* e la media per l'anno *k* di tutte le stazioni). Quando il dato era mancante in tutte le stazioni disponibili per un singolo giorno è stata imputata la media del giorno precedente e successivo e dello stesso giorno della settimana precedente e successiva. Altrimenti, il dato è stato posto definitivamente come mancante. Il metodo usato è simile a quello adottato nello studio APHEA.⁵

Costruzione delle serie giornaliere: tipologia delle stazioni incluse e confrontabilità dei dati fra le città

Due sono stati i problemi affrontati:

- la confrontabilità delle reti di monitoraggio in relazione all'assenza di indicazioni precise da parte della normativa esistente;

■ le caratteristiche specifiche e di strumentazione utilizzata per il rilevamento degli inquinanti, in particolare per le polveri in sospensione.

Le caratteristiche delle reti italiane di monitoraggio sono a tutt'oggi determinate dal DM 20.05.1991.⁹ Tale decreto definisce quattro tipologie di stazioni, ciascuna delle quali deve essere rappresentata in almeno un sito nell'ambito del territorio urbano.

■ Stazioni di tipo A (stazioni di *background* o di riferimento), che devono essere preferibilmente localizzate in aree non direttamente interessate dalle sorgenti di emissione urbana, quali parchi o isole pedonali. In queste stazioni devono essere rilevate le concentrazioni atmosferiche di inquinanti primari quali il monossido di carbonio (CO), gli ossidi di azoto (NO_x) e il biossido di zolfo (SO₂), di alcuni inquinanti secondari, come l'ozono (O₃) e il biossido d'azoto (NO₂), i parametri meteorologici di base, nonché inquinanti non convenzionali da valutarsi con metodologie analitiche manuali.

■ Stazioni di tipo B, che devono essere localizzate in zone residenziali a elevata densità abitativa e devono misurare la concentrazione di alcuni inquinanti primari e secondari con particolare riferimento a NO₂, SO₂, idrocarburi volatili e materiale particolato totale in sospensione (PTS) con caratterizzazione della massa e del contenuto in piombo.

■ Stazioni di tipo C, che vanno situate in zone a elevata esposizione (quali strade a intenso traffico e bassa ventilazione) e sono destinate alla misura degli inquinanti emessi direttamente dal traffico autoveicolare (CO e idrocarburi volatili). Per definizione, i valori di concentrazione rilevati in queste stazioni sono poco rappresentativi della zona circostante al punto di prelievo.

■ Stazioni di tipo D, che vanno poste in periferia o in aree suburbane e sono destinate alla misura degli inquinanti fotochimici (quali NO_x, O₃). Il DM 20.05.1991⁹ non stabilisce criteri quantitativi per la localizzazione dei siti; non vengono infatti definiti parametri cruciali quali la distanza della stazione da sorgenti fisse o mobili di inquinanti, da barriere riflettenti o assorbenti, ovvero da punti critici quali incroci stradali o impianti industriali. Questi elementi di arbitrarietà hanno fatto sì che i criteri utilizzati in ciascuna rete cittadina di monitoraggio della qualità dell'aria per localizzare le stazioni siano il risultato di una mediazione tra considerazioni di efficacia/efficienza (ai fini di rappresentare in modo ottimale il contributo delle sorgenti *outdoor* all'esposizione della popolazione residente, tenendo conto della distribuzione spaziale e temporale degli inquinanti stessi) e vincoli di gestione e di natura logistica (costi, disponibilità di suolo pubblico, disponibilità di una linea elettrica e di una linea telefonica, pressioni dell'opinione pubblica).¹⁰ La definizione delle stazioni B e C non è mutuamente esclusiva: sono anzi frequenti stazioni poste in zone a traffico intenso e contempora-

	Direttive UE	Indicatori usati
SO ₂	1h, 24h, 1 anno	24h
NO, NO ₂	1h, 1 anno	24h
CO	8h	8h
PM ₁₀	24h, 1 anno	24h

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

24h: 24 hour average; 8h: 8 hour moving average; 1h: one hour maximum; 1 anno: annual average.

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

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

neamente ad alta densità abitativa. Una precedente analisi sui dati di monitoraggio di 8 città italiane nel 1998¹¹ ha messo in luce come l'attribuzione della tipologia B presenti le maggiori difficoltà; talora tali stazioni sembrano principalmente mirate a individuare l'inquinamento «di fondo» (*background*) urbano, mentre in altre città sembrano più specificamente deputate a rilevare l'inquinamento «da traffico».

Nella individuazione delle stazioni da includere nello studio ci si è attenuti a considerazioni che tenessero conto dell'obiettivo di calcolare una stima media attendibile e confrontabile dell'esposizione urbana di ogni città; a questo fine la soluzione ottimale è apparsa quella di mediare, per ciascun inquinante, tra i valori forniti dalle centraline disponibili, tenendo conto della loro tipologia e della modellistica di distribuzione spaziale dell'inquinante, avendo come principale limitazione la disponibilità dei dati per i periodi in studio. E' sembrato anche importante includere stazioni che disponessero di dati di monitoraggio per tutto il periodo in studio, a fronte di una situazione nella quale sono frequenti spostamenti e dismissioni delle stazioni, nonché nuove installazioni, all'interno delle reti di monitoraggio dei dati di qualità dell'aria.

Di seguito sono analizzati, per ciascun indicatore di qualità, gli aspetti più rilevanti ai fini della confrontabilità dei dati e vengono illustrate le soluzioni intraprese (quando possibili) o le limitazioni derivate per lo studio (quando nessuna soluzione è stata possibile).

La tabella 2 riassume per ogni città le tipologie delle stazioni di monitoraggio incluse nello studio (utilizzando la nomenclatura derivante dalla normativa esistente); per tutti gli inquinanti (eccetto l'ozono) sono state utilizzate stazioni situate all'interno del perimetro urbano, e rispondenti ai criteri di completezza indicati.

	Torino	Milano	Verona	Bologna	Ravenna	Firenze	Roma	Palermo
SO ₂	1A+2B/C	1B+4C	2B+2C	1A+2C	1C+1B	1A+3B+1C	4B+1C	6C
NO ₂	1A+2B/C	1B+4C	2B+2C	1A+2C	1C+1Ind*	1B + 2C	4B+1C	6C
CO	1A+2B/C	4C	2B+2C	2C	1C	1B + 2C	4B+1C	6C
Polveri	1A+2B/C	1B+1C	2B+2C	1A+2C	1C+1Ind*	1A+1B+3C	2B+1C	6C
O ₃	1A	1B+1C	1B+1D	1A	1C+1Ind*	1A+1B+1D	2B+1C	1A+1C

*Ind: stazione in zona industriale.

*Ind: industrial zone monitoring station.

Tabella 2. MISA. Numero e tipologie di stazioni (secondo la normativa esistente) utilizzate in ogni città per la misurazione dei dati ambientali nel periodo in studio.

Table 2. MISA. Number and type of monitoring station (according to the existing laws) which have been used in each city to measure environmental data in the study period.

Biossido di zolfo (SO₂)

L'SO₂ è prodotto dalla combustione di fossili contenenti solfuri, come il carbone, il petrolio grezzo o suoi derivati. In ambito urbano, un'importante sorgente è rappresentata dagli impianti di riscaldamento domestico, così come non trascurabile è il contributo dei motori diesel dei veicoli pesanti.^{12,13}

La tipologia di stazione A, B o C (come definita dalla normativa) non è importante ai fini di una stima dell'esposizione,¹¹ così come non lo è la strumentazione utilizzata (*Ultra Violet Fluorescence*); importante è invece la vicinanza della stazione a edifici che utilizzano sistemi di riscaldamento a gasolio, ovvero a un intenso traffico pesante o ancora a impianti industriali. La progressiva metanizzazione delle città (o l'impiego di sistemi di riscaldamento alternativi come il teleriscaldamento) ha comportato drastiche riduzioni nel tempo delle concentrazioni di SO₂, come esemplificato dalle differenze tra primo e secondo periodo

CITTÀ	Periodo in studio	SO ₂		NO ₂		CO		PM ₁₀ **		O ₃	
		µg/m ³		µg/m ³		mg/m ³		µg/m ³		µg/m ³	
		media	24 h	media	24 h	max	media	media	24 h	max	media
		50°	95°	50°	95°	50°	95°	50°	95°	50°	95°
Torino	1991-1994	23.6	91.0	79.3	134.3	5.1	11.5	67.5	160.2	76.4	164.4
	1995-1998	13.8	43.7	71.9	119.1	3.7	7.9	58.1	123.8	60.3	153.4
Milano	1990-1994	22.8	131.2	97.6	180.8	5.4	11.4	54.8	118.7	-	-
	1995-1997	12.6	49.8	83.0	131.0	3.6	8.0	41.6	81.4	-	-
Verona	1995-1999	5.3	15.7	54.6	92.6	2.2	4.9	31.4	70.1	71.4	161.5
Ravenna	1991-1995	15.0	46.0	58.5	92.4	1.6	3.4	52.8	116.0	-	-
Bologna	1996-1998	6.7	22.1	58.6	94.2	1.9	5.6	36.5	79.4	73.6	159.7
Firenze	1996-1998	6.4	18.1	68.5	103.8	2.4	5.4	37.0	71.2	80.3	147.0
Roma	1992-1994	13.3	36.3	94.4	134.0	5.9	11.7	68.8	106.2	-	-
	1995-1997	7.6	18.6	85.4	112.7	4.9	9.5	51.7	79.6	-	-
Palermo	1997-1999	10.8	26.1	60.5	88.1	1.9	3.8	40.0	71.6	-	-

** PM₁₀ stimato utilizzando fattori di conversione

** PM₁₀ estimated by conversion factors

Tabella 3. MISA. Mediana e 95° percentile per ciascun inquinante nel periodo in studio.

Table 3. MISA. Median and 95° percentile for each pollutant during the study period.

nei dati di Milano, Torino e Roma nel presente studio. Un contributo aggiuntivo è derivato dalla riduzione del quantitativo di zolfo presente nel gasolio da riscaldamento e da autotrazione.

Nel presente studio sono state utilizzate stazioni urbane che rilevavano l'inquinante per l'intero periodo in studio, escludendo quelle influenzate da situazioni locali critiche (vicinanza di impianti industriali).

Biossido di azoto (NO₂)

Gli ossidi di azoto, tra cui il biossido (NO₂), sono prodotti da tutti i processi di combustione, indipendentemente dal tipo di combustibile. Il traffico veicolare è ritenuto responsabile di più della metà degli ossidi di azoto, pur con percentuali variabili tra città e città^{12,13} (a Londra si è stimato che il 74% derivi da questa fonte,¹⁶). Gli ossidi di azoto sono emessi come monossidi, che vengono rapidamente trasformati in

biossidi dalle sostanze ossidanti presenti in atmosfera (quali soprattutto l'ozono). L'ozono è infatti in equilibrio continuo con gli ossidi di azoto, in concentrazioni inversamente proporzionali. Metodologicamente lo strumento utilizzato è sempre un analizzatore a chemiluminescenza. La distribuzione spaziale dell'NO₂ è in relazione con le sorgenti da traffico. Le concentrazioni medie di una città vanno stimate tenendo presente la distribuzione esistente suddivisa tra aree urbane residenziali, semiresidenziali e ad alta intensità di traffico. Il rapporto tra le concentrazioni osservate in aree urbane e rurali può variare tra 4: 1 e 5: 1. La confrontabilità tra aree è quindi influenzata dalla ubicazione delle stazioni.

A Torino e a Bologna i dati di NO₂ per i periodi in studio sono derivati anche da stazioni di tipologia diversa da B o C. Negli altri casi le stazioni incluse nello studio sono le stesse utilizzate per il rilevamento del CO.

Monossido di carbonio (CO)

Il CO è un inquinante primario derivante da combustioni incomplete (cioè da processi ossidativi che avvengono in carenza di ossigeno), la cui fonte preponderante è rappresentata dal traffico veicolare, responsabile del 95% delle emissioni in ambito urbano.^{12,13} Le emissioni sono determinate da rallentamenti del traffico e dalla quota di vetture non catalizzate circolanti.^{14,15}

I livelli nelle maggiori città europee⁵ sono inferiori a 20 mg/m³, con picchi generalmente inferiori a 60 mg/m³. In particolari ambienti (tunnel, parcheggi sotterranei) i livelli possono raggiungere valori molto elevati (115 mg/m³ per diverse ore).¹⁶

Per il CO esiste una buona confrontabilità tra le apparecchiature utilizzate nelle varie città, in quanto gli strumenti sono basati sulla stessa metodica NDIR (*Non Dispersive Infrared Spectrometry*).¹¹ Tuttavia la

Inquinante	Valore limite	Margine di tolleranza	Data per il rispetto del limite
SO ₂	125 µg/m ³ giornaliero	nessuno	1.1.2005
	20 µg/m ³ annuale	nessuno	luglio 2001
NO ₂	40 µg/m ³ annuale	20 µg/m ³	1.1.2010
	30 µg/m ³ annuale	nessuno	luglio 2001
PM ₁₀	50 µg/m ³ giornaliero*	25 µg/m ³	1.1.2005
	40 µg/m ³ annuale	8 µg/m ³	1.1.2005
PM ₁₀	50 µg/m ³ giornaliero** da stabilire		1.1.2010
	20 µg/m ³ annuale	10 µg/m ³	1.1.2010

*da non superare più di 35 volte per anno civile.

**da non superare più di 7 volte per anno civile.

Tabella 4. Valori limite definiti dalla direttiva 1999/30/CE del 22 aprile 1999.

Table 4. Limit values defined by the 1999/30/CE Directive (22 April 1999).

distribuzione del CO è molto variabile nel tempo e nello spazio, con differenze notevoli già tra punti localizzati a breve distanza dalle fonti di emissione, per cui è molto importante la scelta delle stazioni da utilizzare al fine di ottenere una stima dell'esposizione media della popolazione.

Per una valutazione ottimale dell'esposizione sarebbe raccomandabile valutare anche le relazioni esistenti tra i dati delle stazioni e i valori misurati in punti strategici (bordo strada, centro urbano, *background*, zone semiresidenziali e residenziali).

Nella maggior parte delle città in studio, la disponibilità di dati di CO sul periodo in esame è limitata a stazioni localizzate in prossimità del traffico veicolare (di tipologia C o B/C o B). Si è quindi ritenuto opportuno utilizzare solo stazioni «da traffico», ovvero un insieme di stazioni «da traffico» e di «*background*» (tipo A e B) in rapporto non inferiore a 2: 1 (Torino e Firenze).

Polveri totali sospese (PTS) e frazione respirabile (PM₁₀)

In Italia vi è una notevole variabilità nella strumentazione utilizzata per il rilevamento del particolato aerodisperso;¹⁰ le linee guida dell'OMS¹⁷ indicano il metodo gravimetrico a pesata manuale quale metodo di riferimento e l'adozione di test di prelievo per il PM₁₀ (frazioni del particolato con diametro aerodinamico* inferiore a 10 µm) conformi a criteri definiti (ISO Standard 7708, 1995). E' tuttavia ancora molto frequente l'impiego di metodi automatici di campionamento (quali i campionatori a beta-nastro, TEOM), che appaiono meno affidabili. Per esempio, è stato segnalato che, rispetto al metodo gravimetrico a pesata manuale, il metodo TEOM sottostima le concentrazioni di PM₁₀ in maniera differenziale,¹⁸ con sottostime tanto maggiori quanto più alta è la concentrazione. Inoltre, ancora oggi risulta molto diffusa la rilevazione del particolato totale sospeso (PTS), poiché solo recentemente è stata introdotta la rilevazione del PM₁₀ o del PM_{2,5} (frazioni del particolato

con diametro aerodinamico inferiore a 2,5 µm), in accordo con le più recenti normative europee.^{1,2} Questi fattori comportano una grande eterogeneità nel tipo e nelle dimensioni delle polveri rilevate nelle varie città. Risulta particolarmente problematica la scelta dei fattori di conversione per standardizzare i dati disponibili su di un'unica misura delle particelle (per esempio da particolato totale a PM₁₀).

L'unica città per la quale sono disponibili misure effettuate con il metodo gravimetrico a pesata manuale è Torino, che tuttavia per il periodo in studio disponeva della sola misura del particolato totale sospeso. Per due città (Firenze e Palermo) erano disponibili misure di PM₁₀. Per ottenere una stima del PM₁₀ sono stati applicati ai dati disponibili di PTS dei fattori di conversione, in relazione alla strumentazione impiegata per il rilevamento del PTS,¹⁰ e precisamente 0,6 a Torino (metodo gravimetrico) e 0,8 (metodi automatici) nelle rimanenti città.

La distribuzione spaziale delle varie frazioni del particolato non è uniforme: mentre per il PM₁₀ è nota un'ampia distribuzione spaziale, le concentrazioni cioè non sono diverse in modo apprezzabile lungo distanze di alcuni chilometri, ciò non è vero per il PTS, in quanto le particelle con diametro aerodinamico più grande hanno una maggiore ricaduta in prossimità della sorgente.¹⁷ Nella maggior parte delle città sono state utilizzate le medesime stazioni che hanno fornito i dati di CO e di NO₂.

Ozono (O₃)

L'ozono è un inquinante dalle peculiari caratteristiche di distribuzione spaziale e temporale. E' un inquinante secondario, in quanto non è direttamente emesso nell'aria ma si forma attraverso reazioni fotochimiche a partire da alcuni precursori, quali i composti organici volatili e gli ossidi di azoto, in presenza dell'irraggiamento solare. La concentrazione di ozono osservata al suolo risulta da un equilibrio dinamico determinato da molteplici fattori che portano alla sua produzione e rimozione. Quest'ultima avviene in parte al suolo, in parte per diffusione nell'aria, ma soprattutto per rimozione chimica, in quanto l'ozono è un forte ossidante che reagisce chimicamente con una grande quantità di sostanze presenti nell'aria e nel suolo, tra cui l'ossido di azoto (rimozione da NO). In generale, la variabilità temporale è caratterizzata da una forte componente stagionale (con massimi nei mesi estivi) e una componente giornaliera, dipendente dai fattori locali che influenzano la formazione, il trasporto e la rimozione dell'inquinante.

Poiché i venti distribuiscono l'ozono e i suoi precursori su aree estese, le variazioni spaziali dell'ozono tendono a essere molto più gradualmente che per altri inquinanti primari. Gli episodi di elevati livelli di ozono vengono quindi in genere osservati contemporaneamente su vaste aree. Le massime concentrazioni si verificano nelle aree suburbane, sottovento agli agglomerati urbani, a distanze variabili da circa 10 a 50 Km e nelle stazioni poste a elevata altitudine (tipicamente nelle zone di montagna), dove è praticamente assente l'effetto di rimozione per deposizione e per deplezione da NO. Al contrario, in prossimità delle fonti principali di NO, come le strade a traffico intenso, i livelli di ozono sono molto più bassi. Sulla base di ciò, nel presente studio si è ritenuto che la migliore stima

dell'esposizione urbana a ozono fosse fornita dalle stazioni di *background*, localizzate in parchi urbani posti nel centro della città (di tipo A), oppure da quelle stazioni poste in zone residenziali (di tipo B) ma non direttamente influenzate dal traffico. Anche le stazioni di tipo D sono state considerate idonee, purché non collocate a una certa altitudine rispetto alla città, dove tenderebbero a sovrastimare le esposizioni.¹¹

Per la misura dell'esposizione della popolazione generale, è molto più limitata l'utilità delle stazioni prossime al traffico veicolare, dove è molto forte l'effetto della rimozione locale dell'ozono. Anche l'OMS¹⁶ consiglia di non effettuare monitoraggi di O₃ in queste condizioni. In queste stazioni, oltre alla sottostima delle esposizioni, si possono avere *pattern* giornalieri molto diversi da quelli osservati nelle stazioni di *background*.

Il confronto delle stime dell'ozono fra le città in studio appare piuttosto problematico; per alcune città (Milano, Ravenna, Roma) non sono disponibili dati forniti da stazioni di *background* urbano per il periodo di tempo considerato, mentre a Palermo sono presenti stazioni di *background*, ma molto decentrate rispetto all'area urbana o poste a notevole altitudine. Queste città sono state perciò escluse dalla metanalisi per quanto riguarda l'ozono. A Verona, dove la stazione di tipo A è posta a una discreta altitudine, è stata usata la media fra una stazione B e una D; le due stazioni incluse presentavano comunque una elevata correlazione (r = 0,96). Nelle città di Torino, Bologna e Firenze si sono invece utilizzate esclusivamente stazioni di *background* (una stazione di tipologia A e una B localizzate in ambito urbano e una di tipologia D in

Inquinante	Riferimento	Indicatore	Periodo di osservazione	Valore
CO	Valore limite	media mobile su 8 ore	8 ore	10 mg/m ³
O ₃	Livello di protezione salute DM 16/5/96	media mobile su 8 ore	8 ore	110 µg/m ³

Tabella 5. Valori limite e livelli di protezione della salute per CO e O₃ definiti dalla direttiva 2000/69/CE del 16 novembre 2000 e dal DM 16.05.1996.

Table 5. Limit values and health protections levels defined for CO and O₃ by the 2000/69/CE Directive (16 November 2000) and in the DM 16.05.1996.

	Temperatura °C	Umidità (%)
Torino	14.2	62.0
Milano	13.8	67.2
Verona	14.9	76.8
Ravenna	14.3	78.4
Bologna	13.9	69.5
Firenze	15.5	68.6
Roma	16.7	60.9
Palermo	18.2	58.9

Tabella 6. MISA 1990-99. Dati meteorologici nelle città nel periodo in studio (medie di periodo).

Table 6. MISA 1990-99. Meteorological data among the cities in the study period.

ambito suburbano a Firenze, mentre a Bologna e a Torino è stata utilizzata soltanto una stazione di *background* urbano); tuttavia a Torino l'unica stazione di fondo disponibile non presentava dati per lunghi periodi di tempo, e parte dei dati mancanti è stata interpolata con i dati provenienti da altre tre centraline extraurbane, che presentavano valori medi di correlazione superiori al 90%.

Le concentrazioni degli inquinanti rilevate

La distribuzione dei valori mediani e del 95° percentile degli inquinanti nei periodi in studio è riportata nella tabella 3. Statistiche descrittive dettagliate, così come i grafici delle serie temporali di ogni inquinante, sono riportate per ogni città in appendice al volume.

La completezza dei dati è superiore al 95% per la maggior parte degli inquinanti. I dati mancanti sono infatti superiori al 5% del totale solo a Roma (<10% limitatamente al PM₁₀ in entrambi i periodi in analisi), a Torino (<15% limitatamente all'ozono in entrambi i periodi in analisi) e a Ravenna (<25% ca. limitatamente a SO₂ e PM₁₀).

I dati riportati meritano alcuni commenti. Emerge innanzitutto la tendenza degli inquinanti a presentare valori più alti nei grandi centri metropolitani (Milano, Torino, Roma) rispetto a città di medie dimensioni. I valori osservati sono molto alti, non solo rispetto a quelli presenti in altre città europee, ma anche in relazione ai valori guida indicati dalle recenti normative²⁻⁴ (tabelle 4 e 5).

A Milano, Torino e Roma, tra i due periodi considerati, sono stati osservati andamenti temporali differenziati. Il CO ha mostrato una diminuzione nella prima metà degli anni novanta messa in luce dall'analisi degli andamenti annuali (si veda l'appendice specifica per ogni città), da porre probabilmente in relazione all'ammodernamento del parco auto circolante. Si è rilevata anche una diminuzione meno marcata a partire dal 1997, soprattutto nelle città di medie dimensioni. Analogo andamento è stato osservato per l'SO₂, anche se legato a cause diverse (metanizzazione del riscaldamento domestico). Diminuzioni più lievi sono state osservate per l'NO₂ e per il particolato. L'ozono si mostra stabile, o con tendenza all'aumento nelle grandi città. Questo inquinante risente di variazioni legate all'irraggiamento solare, a sua volta dipendenti dall'altitudine, dalla latitudine e dalle variazioni climatiche di medio periodo: spesso sono sufficienti alcune estati molto calde e poco piovose per determinare aumenti delle medie annuali.

Dati meteorologici

La raccolta e la qualità dei dati meteorologici (temperatura e umidità relativa) non hanno presentato difficoltà particolari nell'ambito dello studio italiano. La confrontabilità e l'attendibilità di questi dati, di cui si dispone anche in Italia di lunghe serie storiche e di procedure internazionali validate e standardizzate di misura e raccolta, sono buone. I dati relativi alle medie nel periodo in studio (tabella 6) non si prestano a commenti particolari: è ben nota la correlazione tra latitudine e temperatura e la maggiore piovosità del Nord-Est rispetto al Nord-Ovest e di questi rispetto al Centro e al Sud.

L'importanza di questi parametri è relativa agli andamenti a medio termine (stagionali) delle serie giornaliere e alla loro correlazione con specifici sottogruppi di popolazione (per esempio l'effetto delle alte temperature sugli anziani).

* La dimensione (media) delle particelle può essere espressa dal loro diametro (medio). Le particelle di polvere tuttavia non sono sferiche, dunque non è appropriato parlare di diametro. Il diametro aerodinamico equivalente è il diametro che dovrebbero avere delle particelle ideali sferiche, per comportarsi dal punto di vista aerodinamico allo stesso modo delle particelle reali misurate.

Effetti degli errori di misurazione sulla misclassificazione dell'esposizione

La misclassificazione dell'esposizione è un possibile limite degli studi su base aggregata (senza campionario personale) e costituisce parte rilevante dell'*information bias* negli studi di epidemiologia ambientale.²⁰ Alcuni autori hanno infatti criticato gli studi di serie temporali sugli effetti degli inquinanti urbani, sostenendo che i valori misurati dalle centraline di rilevamento avessero una relazione incerta con l'esposizione individuale, e rilevando come gli errori fossero oltretutto differenziali tra gli inquinanti considerati.^{21,22} Studi di valutazione dell'esposizione al PM₁₀ hanno effettivamente rilevato discrete differenze tra l'esposizione personale e i valori ricavati dalle centraline ambientali, con valori medi di esposizione personali maggiori delle concentrazioni rilevate dalle stazioni di monitoraggio fisse.⁶

A questa critica sono state fornite risposte sia qualitative sia quantitative. Tra le prime, Schwartz, Dockery e Neas²³ argomentano che, essendo il numero di eventi giornalieri (morti, ricoveri) calcolato sull'intera popolazione, la misura di esposizione rilevante è la media delle esposizioni personali nel giorno, misura che è molto più correlata con il valore fornito dalle centraline ambientali che con l'esposizione individuale. Janssen *et al.*²⁴ hanno riportato che la componente maggiore della varianza delle misurazioni del PM₁₀ era tra individui e che la correlazione tra la media dei valori individuali (cioè di misure longitudinali, ripetute nel tempo) e le misure ambientali risultava relativamente alta.

Le argomentazioni quantitative principali riguardano le possibili fonti di errore e le loro conseguenze sulla stima del rischio relativo. È noto che l'errore di misura distorce in media verso il valore nullo, a meno che vi siano differenze sistematiche tra esposizione media personale e livello di concentrazione ambientale (legate per esempio a fonti di inquinamento *indoor*). Su questo problema, le analisi condotte da Zeger *et al.*^{6,7} nell'ambito dello studio PTEAM²⁵ sono confortanti per le implicazioni che hanno nel campo di applicazione delle serie temporali, in quanto suggeriscono che le stime ottenute nelle analisi di serie temporali condotte sono casomai approssimate per difetto che per eccesso rispetto al rischio vero.

Bibliografia

- Unione Europea. *Direttiva 1996/62/CE del Consiglio del 27 settembre 1996 in materia di valutazione e di gestione della qualità dell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. L 296, 21 novembre 1996. http://www.europa.eu.int/eur-lex/it/lif/dat/1996/it_396L0062.html
- Unione Europea. *Direttiva 1999/30/CE del Consiglio del 22 aprile 1999 concernente i valori limite di qualità dell'aria ambiente per il biossido di zolfo, il biossido di azoto, gli ossidi di azoto, le particelle e il piombo*. Gazzetta Ufficiale n. L 163/41, 29 giugno 1999. http://www.europa.eu.int/eur-lex/it/lif/dat/1999/it_399L0030.html
- Unione Europea. *Direttiva 2000/69/CE del Consiglio del 16 novembre 2000 concernente i valori limite per il benzene e il monossido di carbonio nell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. L 313/12, 31 dicembre 2000. http://www.europa.eu.int/eur-lex/it/lif/dat/2000/it_300L0069.html

- Repubblica Italiana. Decreto Ministeriale del 16 maggio 1996. *Attivazione di un sistema di sorveglianza di inquinamento da ozono*. Gazzetta Ufficiale n. 163, 13 luglio 1996.
- Katsouyanni K, Schwartz J, Spix C *et al*. Short term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiologic time series data: the APHEA protocol. *J Epid Comm Health* 1996; 50 (Suppl. 1): S12-S18.
- Samet JM, Dominici F, Zeger S, Schwartz J, Dockery DW. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS). 1. Methods and Methodological Issues. Cambridge, Mass.: Health Effects Institute, 2000. <http://healtheffects.org/pubs/samet.pdf>
- Samet JM, Zeger S, Dominici F, *et al*. The National Morbidity, Mortality, and Air Pollution Study (NMMAPS). 2. Morbidity, Mortality, and Air Pollution in the United States. Cambridge, Mass.: Health Effects Institute, 2000. <http://healtheffects.org/pubs/samet2.pdf>
- Samet JM, Dominici F, Currier FC, Coursac I, Zeger SL. Fine particulate air pollution and mortality in 20 US cities. *N Engl J Med* 2000; 343 (24): 1742-49.
- Repubblica Italiana. Decreto dei Ministri dell'Ambiente e della Sanità del 20 maggio 1991. *Criteri per la raccolta dei dati inerenti la qualità dell'aria*. Gazzetta Ufficiale n. 126, 31 giugno 1991.
- 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.
- World Health Organization-ITARIA. *Progetto PR 24. Inquinamento atmosferico: applicazione di modelli per la descrizione della qualità dell'aria e valutazione dell'impatto sulla salute delle diverse situazioni a rischio. Rapporto primo stato di avanzamento*. Roma. European Centre For Environment And Health, Rome Division. WHO-ECEH, giugno 1999. <http://www.italia.org/sal1/>
- Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. *Emissioni in atmosfera e qualità dell'aria in Italia*. Serie Stato dell'Ambiente n. 6/1999, Roma, 1999.
- Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. *Le emissioni in atmosfera da trasporto stradale. I fattori di emissione medi per il parco circolante in Italia*. Serie Stato dell'Ambiente n. 12/2000, Roma, 1999.
- Natale P. Origine di ossidi di azoto e monossido di carbonio in aree urbane. Valutazione tramite misure di emissione. *CHA Energia e Metano* 1994; 3: 9-14.
- Natale P, Grosa MM. Origine di alcuni inquinanti gassosi in aree urbane. Valutazione degli NO_x tramite misure di immissioni. *CHA Energia e Metano* 1994; 4: 13-17.
- World Health Organisation. *Monitoring ambient air quality for health impact assessment*. Eur. Ser. n. 85, WHO, 1999.
- World Health Organisation. *Air Quality Guidelines for Europe (2nd ed)*. Copenhagen. Regional Office for Europe, WHO, 2000.
- Stanger Science & Environment. Assistance with the review and assessment of PM₁₀ concentrations in relation to the proposed stage 1 of EU Limit Values. Report prepared for the Department of Environment, Transport and the Regions, the Welsh Office and the Scottish Office. March 1999.
- Repubblica Italiana. Decreto Legislativo n. 351, 4 agosto 1999. *Attuazione della Direttiva 96/62/CE in materia di valutazione e gestione della qualità dell'aria ambiente*. Gazzetta Ufficiale n. 241, 13 ottobre 1999.
- Armstrong BK, Saracci R, White E, (eds). *Principles of Exposure Measurement in Epidemiology*. New York NY, Oxford University Press, 1992.
- Lipfert FW. Clean air scepticism. *Science* 1997; 278: 19-20.
- Lipfert FW, Wyzga RE. Air pollution and mortality: The implications of uncertainties in regression modeling and exposure measurement. *J Air Waste Manage Assoc* 1997; 47: 517-23.
- Schwartz J, Dockery DW, Neas LM. Is daily mortality associated specifically with fine particles? *J Air Waste Manage Assoc* 1996; 46: 927-39.
- Janssen NA, Hoek G, Brunekreef B, Harssema H, Mensink I, Zuidhof A. Personal sampling of particles in adults: Relation among personal, indoor, and outdoor air concentrations. *Am J Epidemiol* 1998; 147: 537-47.
- Ozkaynak H, Xue J, Spengler J, Wallace L, Pellizzari E, Jenkins P. Personal exposure to airborne particles and metals: Results from the particle team study in Riverside, California. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 1996; 6: 57-78.

Metodi statistici Statistical Methods

In questo capitolo verrà descritto dettagliatamente il protocollo seguito nella metanalisi italiana. Questa si compone di due fasi: una prima fase relativa all'analisi dei dati di ogni città partecipante e una seconda fase di sintesi quantitativa.

Il capitolo si conclude con una trattazione del modello adottato per l'analisi dell'eterogeneità tra città e dei problemi di sensibilità dei risultati alle diverse strategie di analisi.

Il disegno dello studio di metanalisi dei dati italiani su inquinamento atmosferico e salute

Analisi città-specifica (prima fase)

Avendo per obiettivo di effettuare una metanalisi che combinasse i risultati ottenuti dalle serie storiche di inquinamento e mortalità/morbosità ci è sembrato opportuno definire un modello "comune" di analisi delle singole serie di dati. Nell'ipotesi di omogeneità degli effetti, che giustifica l'intento di arrivare a una stima congiunta, ogni studio rappresenta una replica tra le tante possibili. Pertanto gli studi da includere in una metanalisi dovrebbero essere il più possibile simili tra loro, sia per disegno sia per criteri di selezione e trattamento statistico dei dati. Nei capitoli 2 e 3 abbiamo discusso gli aspetti riguardanti la scelta e la comparabilità dei dati relativi agli eventi sanitari considerati e quelli di inquinamento. Per quanto riguarda l'analisi dei singoli studi, la scelta di un protocollo comune tende a minimizzare il rischio di risultati che derivano da modelli troppo ben adattati al singolo insieme di dati ma scarsamente generalizzabili. Si tratta del ben noto antagonismo tra modelli che si adattano bene ai dati osservati e modelli che cercano di stimare in modo valido parametri di popolazione.¹ Per la complessità del fenomeno studiato, la specificazione di un modello comune è un problema difficile, nei confronti del quale possono essere adottate varie strategie di soluzione. Il presente studio ha utilizzato una dettagliata analisi esplorativa preliminare il cui scopo era quello di guidare la specificazione del modello da adottare nell'analisi delle serie delle singole città. Nel seguito verrà descritta la famiglia di modelli scelta per caratterizzare l'associazione tra inquinamento ed esiti sulla salute, le fasi seguite nell'analisi esplorativa e il protocollo di analisi da essa scaturito.

Caratterizzazione della famiglia di modelli

Seguendo le indicazioni in letteratura, si è deciso di basare il protocollo di indagine sulla modellazione semiparametrica. Si è modellato l'andamento temporale di lungo periodo e la stagionalità mediante funzioni non parametriche. L'effetto delle rimanenti variabili è invece stato misurato tramite un parametro. Assunta quindi la distribuzione di Poisson per la variabilità del fenomeno in studio (la frequenza di eventi di malattia o morte), si è specificato un modello additivo generalizzato del tipo descritto dall'equazione:

$$\log(E(Y)) = \sum S(t_j; \kappa) + \sum \beta_i z_i + \lambda_1 x_{11} \quad [1]$$

dove Y rappresenta la frequenza giornaliera di eventi ed E(Y) il suo valore atteso, x_{11} è l'h-esimo inquinante, z_i è l'i-sima variabile esplicativa e $S(t_j; \kappa)$ rappresenta una generica funzione non parametrica del tempo $\{t_j\}$; κ rappresenta il grado di lisciamento della funzione.

Per modellare i termini non parametrici sono state utilizzate *spline* cubiche² secondo l'implementazione disponibile nel pacchetto S-Plus,³ in virtù delle loro caratteristiche di filtri lineari a media mobile che rendono più facilmente interpretabile il modello.

Nel contesto applicativo in esame, tre sono gli aspetti cui dedicare particolare cura nella specificazione di un modello di tipo [1], ovvero:

1. il controllo del confondimento temporale. Si tratta di depurare la misura dell'associazione tra inquinamento dell'aria ed esiti sulla salute dal confondimento legato agli effetti di andamenti temporali stagionali e di lungo periodo. Ciò è stato realizzato utilizzando una *spline* cubica sull'indicatore del giorno. La scelta del parametro di lisciamento κ della *spline* è stata effettuata nella analisi esplorativa selezionando i gradi di libertà che minimizzano il criterio di informazione bayesiano.⁴ Precedenti studi⁵ hanno mostrato che criteri alternativi, quali il criterio di informazione di Akaike⁶ e il criterio generalizzato di validazione incrociata (nel caso di modelli GAM²), rischiano in questo contesto di sovrastimare il grado di lisciamento. Per il controllo del confondimento legato al giorno della settimana, alle festività e alle epidemie di influenza, si sono inserite nel modello opportune variabili indicatrici. Per la definizione delle epidemie di influenza, per ciascuna città coinvolta si è proceduto all'esame delle serie giornaliere dei ricoveri per influenza (diagnosi principale ICD-9 487...) e dei decessi per tutte le cause con età maggiore di 74 anni compiuti. Sulla base di una analisi non parametrica di tali serie, si sono definiti degli indicatori tali da garantire una numerosità e una lunghezza dei periodi di epidemia plausibili (non superiori a 15 giorni consecutivi).

2. La eventuale trasformazione per alcune variabili esplicative. È d'obbligo chiedersi se esistano trasformazioni delle variabili esplicative che conducano a una più adeguata misura dell'effetto dell'inquinamento sulla salute. Criteri per l'adozione di tali trasformazioni sono la plausibilità biologica e la rispondenza statistica dei modelli utilizzati. Nel presente studio si è optato per la ricerca di adeguate trasformazioni per la temperatura e l'umidità a seguito di una analisi esplorativa che utilizzava *spline* cubiche con finestra annuale.

3. La modellazione dell'effetto ritardato di alcune variabili. È ragionevole ritenere che l'inquinante e alcune variabili meteorologiche, quali per esempio la temperatura, abbiano un effetto che si prolunga al di là del giorno stesso. Una possibile strategia per tenere conto di questo consiste nell'inserire nel modello variabili ritardate.⁷ Nel presente studio si è deciso di trattare gli effetti della temperatura e dell'inquinante, secondo le seguenti modalità:

■ Temperatura: si è inserito contemporaneamente nel modello sia la temperatura corrente che la variabile costruita come scarto tra la temperatura media dei 3 giorni precedenti e la temperatura corrente, nel se-

guito denominata variabile *scarto*. Si è ritenuto preferibile utilizzare questa variabile anziché la semplice temperatura media dei 3 giorni precedenti⁷ perché ciò ha consentito di controllare i problemi di forte collinearità tra quest'ultima e la temperatura del giorno corrente.

■ Inquinante: sono stati presi in considerazione singoli ritardi (da 0 a 5 giorni) e valori medi su più giorni (media 0 e 1; 1 e 2 eccetera). L'inserimento di medie equivale alla specificazione di un modello a ritardi distribuiti⁸ in cui si vincolano gli effetti dei singoli giorni ad essere uguali. Sempre nell'analisi esplorativa, per selezionare il ritardo con maggior potere esplicativo nei confronti della misura dell'associazione tra inquinamento ed esiti sulla salute si è determinato il valore minimo di:

$$(\text{Dev}[m_0] - \text{Dev}[m_1(\text{ritardo } i)]) / \text{Dev}[m_0],$$

dove m_0 rappresenta il modello contenente tutte le variabili esplicative considerate a esclusione dell'inquinante, $\text{Dev}[m_0]$ la rispettiva devianza residua e m_1 il modello contenente l'inquinante a ritardo i .

Infine sono state condotte una serie di analisi diagnostiche e di sensibilità. Una volta stimato il modello che include l'effetto dell'inquinante è stata valutata la autocorrelazione residua per mezzo della stima e valutazione grafica delle funzioni di autocorrelazione parziale e totale dei residui fino a lag 40 (PACF). L'inquinante è stato inserito nel modello sia come *spline* sia come termine lineare. L'analisi di sensibilità è consistita nell'adattamento di una regressione di Poisson robusta² con inclusione del termine di sovradisersione e nell'adattamento di un modello transazionale (sulla base del PACF del modello finale).⁹

Analisi esplorativa

Come detto sopra allo scopo di far emergere i principali elementi di somiglianza e differenziazione tra le singole città, è stata condotta una analisi esplorativa. In tale analisi, si è individuato per ciascuna città e per ciascuna serie di eventi considerati (mortalità totale, mortalità per cause cardiovascolari e per cause respiratorie, ricoveri ospedalieri per cause cardiache e per cause respiratorie) il miglior modello contenente i termini precedentemente descritti.

In una prima fase, l'analisi è stata condotta sulle serie stratificate per età, definendo le classi di età: 0-14, 15-64, 65-74, 75+. L'esame dei risultati ha suggerito l'accorpamento delle prime due classi di età a causa della esiguità di eventi e della conseguente instabilità nei modelli statistici stimati.

Con riferimento ai tre aspetti sopra ricordati, l'analisi ha consentito di evidenziare i seguenti tratti salienti.

1. Andamenti temporali

Mortalità. A causa del ridotto numero di eventi nelle prime due classi di età non sono emersi particolari andamenti stagionali, mentre evidente e coerente tra le varie città è l'andamento stagionale bi/trimestrale della mortalità nella classe di età 75+.

Morbosità. L'analisi evidenzia maggiore eterogeneità tra i vari centri rispetto a quella emersa nell'analisi della mortalità. Seppure con lievi differenze è risultata una stagionalità tendenzialmente bi/trimestrale per la prima e l'ultima classe di età e una stagionalità tendenzialmente quadrimestrale per la classe 65-74.

2. Trasformazione di variabili

Mortalità. Con sostanziale omogeneità tra le singole città, l'effetto della temperatura corrente è risultato essere di tipo lineare decrescente per valori inferiori a un valore soglia e lineare crescente per valori superiori alla soglia. Il valore della soglia è risultato essere di circa 21 gradi centigradi per la classe di età 75+ e leggermente superiore per le rimanenti due. L'effetto della variabile scarto è risultato essenzialmente lineare, con intensità eventualmente diversa nelle diverse classi di età. Si è inoltre evidenziato un andamento quadratico della relazione con l'umidità.

Morbosità. Si è evidenziato un effetto lineare della temperatura corrente e della variabile scarto con intensità a volte dipendente dall'età. L'effetto dell'umidità è risultato essere di tipo lineare.

3. Effetti ritardati

Circa la scelta del miglior ritardo con cui inserire l'inquinante nel modello, non si è ottenuta una indicazione univoca. Ritardi anteriori al terzo non aumentavano la capacità esplicativa del modello.

Caratterizzazione del modello di analisi

Accogliendo le indicazioni emerse dall'analisi esplorativa, si è arrivati alla specificazione dei modelli di analisi sintetizzata nella tabella 1.

Si noti in particolare quanto segue.

1. Per le analisi finali, si è optato per la costruzione di analisi aggiustate piuttosto che specifiche per età. Tale scelta è motivata dall'obiettivo di stimare con maggior precisione gli effetti dell'inquinante, di controllare l'eventuale confondimento per età e di condurre test statistici per valutare la significatività dell'interazione con il fattore età.
2. Seppure non siano emerse particolari indicazioni circa l'andamento stagionale della mortalità nelle prime due classi di età, si è privilegiato un atteggiamento conservativo introducendo nei modelli variabili indicatrici di stagione. Per quanto riguarda la morbosità, la maggiore eterogeneità riscontrata nell'analisi esplorativa ha suggerito di fissare il numero di gradi di libertà delle *spline* nell'ambito di un intervallo, come indicato in tabella 1. Ciascuna città ha fatto ricorso all'analisi dell'autocorrelazione parziale dei residui dei modelli M_7 scegliendo entro l'intervallo prefissato i gradi di libertà che la rendessero minima.
3. Per quanto riguarda la scelta del ritardo, si è deciso di condurre l'analisi per tutti i ritardi compresi tra lag 0 e lag 3 e per i ritardi distribuiti più significativi (0-1, 1-2 per la mortalità e 0-3 per la morbosità).
4. Stante la forte multicollinearità esistente tra inquinanti, sono stati considerati modelli a un solo inquinante.
5. Gli inquinanti sono stati inclusi come termini lineari, non essendo emerse indicazioni contrarie.
6. Non è stato considerato il problema dell'anticipazione del decesso.
7. Non sono state considerate analisi specifiche per sesso.

Metanalisi (seconda fase)

Dalle analisi di regressione specifiche per città eseguite seguendo il protocollo presentato nella sezione precedente, sono state ottenute delle stime dell'effetto dell'inquinante aggiustate per età e per tutti gli altri fattori di confondimento considerati. La seconda fase dell'analisi, che sarà descritta in questo paragrafo, prevede l'utilizzo di queste stime al fine di ottenere una valutazione quantitativa sintetica e globale dell'effetto di ciascun inquinante attraverso una metanalisi.¹⁰

Modello	Variabile esplicativa	Termini del modello
M_0	Età	intercetta per ogni classe di età
M_1	Festività	M_0 + variabile indicatrice
M_2	Epidemie di influenza	M_1 + interazione tra indicatori per influenza ed età
Mortalità		
M_3	Giorno della settimana	M_2 + variabile indicatrice
M_4	Temperatura corrente	M_3 + spezzata a 21° con interazione per età
M_5	Temperatura ritardata (scarto)	M_4 + interazione tra termine ed età
M_6	Umidità	M_5 + termine lineare + termine quadratico
M_7	Andamento temporale	M_6 + variabili indicatrici per la stagione per le prime due classi di età + spline con 5 gdl per anno per la terza classe di età
$M_{g(i)}$ $i=0,1,2,3$	Inquinamento	M_7 + termine lineare al ritardo i
$M_{g(j)}$ $j=a,b$	Inquinamento distribuito	M_7 + media dei ritardi $a=(0,1)$ e $b=(1,2)$
Morbosità		
M_3	Giorno della settimana	M_2 + interazione tra variabile indicatrice ed età
M_4	Temperatura corrente	M_3 + interazione tra termine lineare ed età
M_5	Temperatura ritardata (scarto)	M_4 + interazione tra termine lineare ed età
M_6	Umidità	M_5 + termine lineare
M_7	Andamento temporale	Cause circolatorie M_6 + spline con 4-6 gdl per anno per la prima classe di età + spline con 3-5 gdl per anno per la seconda classe + spline con 4-6 gdl per anno per la terza classe Cause respiratorie M_6 + spline con 5-7 gdl per anno per la prima classe di età + spline con 3-5 gdl per anno per la seconda classe + spline con 4-6 gdl per anno per la terza classe
$M_{g(i)}$ $i=0,1,2,3$	Inquinamento	M_7 + termine lineare al ritardo i
M_g	Inquinamento distribuito	M_7 + media dei ritardi 0, 1, 2 e 3

Tabella 1. MISA 1990-1999. Sintesi dei modelli utilizzati per l'analisi delle serie giornaliere di mortalità o ricoveri ospedalieri di ciascuna città.

Table 1. MISA 1990-1999. Lay-out of the modelling strategy used for the analysis of daily series of mortality and hospital admissions of each city.

Le unità statistiche oggetto di analisi in questa seconda fase del lavoro sono le stime dei coefficienti di regressione delle variabili di inquinamento e dei relativi errori standard ottenute dai modelli città-specifici. Poiché il modello città-specifico è una regressione di Poisson i coefficienti sono interpretabili come il logaritmo del rapporto tra tassi, relativamente a un incremento unitario nella concentrazione dell'inquinante. In fase di presentazione dei risultati questi coefficienti sono stati usati per calcolare la variazione percentuale della mortalità e dei ricoveri as-

sociata a un incremento di 10 microgrammi per metro cubo dell'inquinante (1 mg per quanto riguarda il monossido di carbonio), che è la misura di effetto comunemente utilizzata per questo tipo di studi.

In questa sezione presenteremo i metodi che abbiamo utilizzato per ottenere le stime globali presentate nel capitolo dei risultati (capitolo 5): il metodo a effetti fissi e il metodo a effetti casuali. Illustreremo poi i concetti fondamentali alla base della metanalisi bayesiana, accennando al modello di regressione che sarà successivamente utilizzato per indagare eventuali fonti di eterogeneità degli effetti tra città.

Presenteremo infine un'analisi di sensibilità in cui confronteremo, attraverso alcuni esempi, i risultati ottenuti utilizzando i tre diversi approcci alla metanalisi.

Metanalisi a effetti fissi

Indichiamo con $\hat{\lambda}_1, \hat{\lambda}_2, \dots, \hat{\lambda}_n$ le stime dei coefficienti di regressione relative all'effetto di un inquinante sulle n città analizzate e con $\hat{\sigma}_1, \hat{\sigma}_2, \dots, \hat{\sigma}_n$ le stime dei rispettivi errori standard. Per ottenere una stima sintetica globale dell'effetto di interesse a partire dalle stime individuali si può effettuare una media pesata dei $\hat{\lambda}_i$:

$$\bar{\lambda} = \hat{\lambda}_1 w_1 + \hat{\lambda}_2 w_2 + \dots + \hat{\lambda}_n w_n \quad [2]$$

dove i pesi w_j sono non negativi e sommano a 1. Definizioni diverse dei pesi portano a stime sintetiche differenti. Assegnando a ciascuna città un peso proporzionale all'inverso della sua varianza,

$$w_j = \frac{1/\hat{\sigma}_j^2}{\sum_j 1/\hat{\sigma}_j^2}$$

si ottiene il cosiddetto stimatore a effetti fissi, che indichiamo con $\hat{\lambda}_{FE}$. Si noti che nel calcolo di $\hat{\lambda}_{FE}$ hanno maggior peso le stime città-specifiche più precise (con minore varianza), nel nostro caso quelle delle città più popolose in cui il numero medio giornaliero di morti e ricoveri è più alto.

La varianza dello stimatore a effetti fissi $\hat{\lambda}_{FE}$ è data da

$$\left[\sum_j (1/\hat{\sigma}_j^2) \right]^{-1}$$

Sotto l'ipotesi che le stime dei coefficienti provengano da studi tra loro indipendenti e siano realizzazioni di variabili casuali normali con stessa media λ e varianza nota $\hat{\sigma}_j^2$ ($j=1, \dots, n$), la stima sintetica a effetti fissi massimizza la verosimiglianza per il parametro di interesse λ , che rappresenta l'effetto unico sottostante il fenomeno osservato.¹¹ Nel nostro caso l'ipotesi di normalità delle stime città-specifiche può essere facilmente sostenuta, tenuto conto della lunghezza delle serie storiche analizzate in ogni centro, che varia da 1095 a 1825 giorni.

Metanalisi a effetti casuali

Utilizzando lo stimatore a effetti fissi si assume implicitamente che l'unica fonte di variabilità nei dati sia quella entro città e che l'effetto del-

l'inquinante sia omogeneo tra i vari centri. In alcune situazioni questa assunzione può risultare troppo forte. La metanalisi a effetti casuali tiene conto della possibile eterogeneità tra i singoli studi e quindi di una fonte di variabilità aggiuntiva rispetto a quella entro centro. Nel nostro caso assumeremo che ciascun coefficiente stimato durante la prima fase dell'analisi sia la realizzazione di una variabile casuale normale con media città-specifica λ_j e varianza nota $\hat{\sigma}_j^2$ e che a loro volta i parametri città-specifici costituiscano un campione casuale da una super-popolazione normale con media λ e varianza τ^2 :

$$\hat{\lambda}_j | \lambda_j, \hat{\sigma}_j^2 \sim N(\lambda_j, \hat{\sigma}_j^2)$$

$$\lambda_j | \lambda, \tau^2 \sim N(\lambda, \tau^2)$$

Si noti che, dati λ e τ^2 (chiamati iper-parametri), ciascun $\hat{\lambda}_j$ ha distribuzione normale con valore atteso λ e varianza $\hat{\sigma}_j^2 + \tau^2$.

Il parametro di principale interesse della metanalisi è λ , che può essere interpretato come una media globale dell'effetto d'interesse. La variabilità tra città degli effetti studiati è espressa dal parametro τ^2 .

Così come lo stimatore a effetti fissi, lo stimatore a effetti casuali, $\hat{\lambda}_{RE}$, è della forma [2], ossia costituisce una media pesata delle stime individuali con pesi pari a:

$$w_j = \frac{1/(\hat{\sigma}_j^2 + \hat{\tau}^2)}{\sum_j 1/(\hat{\sigma}_j^2 + \hat{\tau}^2)}$$

dove $\hat{\tau}^2$ è una stima della varianza tra centri. Se il valore stimato della varianza tra centri è relativamente piccolo lo stimatore a effetti casuali è molto simile a quello a effetti fissi.

D'altro canto maggiore è τ^2 , minore è il ruolo giocato nella determinazione dei pesi dalle varianze entro città e maggiore è la differenza tra la stima a effetti fissi e la stima a effetti casuali. Rispetto alla stima sintetica $\hat{\lambda}_{FE}$, la stima a effetti casuali penalizza meno le stime $\hat{\lambda}_j$ lontane dalla media globale.

Come si evince da quanto detto sopra, nell'impostazione a effetti casuali gioca un ruolo importante la stima della varianza tra città. Esistono diversi stimatori di questa quantità.¹⁰ Nel presente lavoro abbiamo utilizzato lo stimatore basato sul metodo dei momenti, noto anche come stimatore di DerSimonian e Laird:¹²

$$\hat{\tau}^2 = \max \left[0, (Q - (K - 1)) / \left(\sum_j \hat{\sigma}_j^{-2} - \frac{\sum_j (\hat{\sigma}_j^{-2})^2}{\sum_j \hat{\sigma}_j^{-2}} \right) \right]$$

$$Q = \sum_j \frac{1}{\hat{\sigma}_j^2} (\hat{\lambda}_j - \hat{\lambda}_{FE})^2 \quad [3]$$

Per quanto riguarda un confronto tra i due metodi, la stima secondo il modello a effetti fissi si interpreta come la miglior stima dell'effetto, mentre la stima secondo il modello a effetti casuali si interpreta come la stima di un effetto medio, data la presenza di una eterogeneità degli effetti nelle singole città.

Si può osservare inoltre che la varianza dello stimatore a effetti casuali, stimata dalla quantità

$$\left[\sum_j 1/(\hat{\sigma}_j^2 + \hat{\tau}^2) \right]^{-1}$$

risulta sempre maggiore (o al limite uguale) a quella dello stimatore a effetti fissi. Quindi l'intervallo di confidenza dello stimatore combinato $\hat{\lambda}_{RE}$ è più ampio di quello dello stimatore $\hat{\lambda}_{FE}$. Si noti tuttavia che la metanalisi a effetti casuali non è necessariamente più conservativa di quella a effetti fissi, perché la minor precisione può essere controbilanciata da una stima puntuale più elevata.

Il test di eterogeneità

In linea di principio l'utilizzazione dello stimatore a effetti casuali è giustificata qualora l'eterogeneità tra studi risulti significativamente diversa da 0. Il test d'ipotesi usualmente utilizzato per verificare l'omogeneità delle stime ottenute dagli studi individuali è basato sulla statistica Q definita nella [3], che sotto ipotesi nulla ha distribuzione χ^2 con $(n-1)$ gradi di libertà.¹² In letteratura è stato più volte mostrato che questo test ha una bassa potenza,¹³ per cui è consigliabile farne un uso prudente. Nel presente lavoro abbiamo riportato sempre sia la stima globale a effetti fissi sia quella a effetti casuali indipendentemente dall'esito del test, indicando in corsivo le situazioni in cui il valore di Q è risultato significativo ($p < 0.05$).

Modelli bayesiani

In linea teorica si può dimostrare come le stime dell'eterogeneità tra studi discusse in precedenza siano non ottimali, in particolare lo stimatore [3] basato sul metodo dei momenti sottostima in media la varianza tra studi. Si può tuttavia obiettare che, fintanto che si è interessati alla stima di un effetto medio globale, sia lo stimatore a effetti fissi $\hat{\lambda}_{FE}$ che quello a effetti casuali $\hat{\lambda}_{RE}$ sono robusti.

Questo però non è più vero quando il nostro interesse si sposta sulla valutazione dell'eterogeneità e delle sue cause. L'impostazione bayesiana consente di affrontare il problema in modo più flessibile e naturale¹⁴, pp. 148-54; perciò presentiamo qui una breve descrizione del metodo bayesiano e introduciamo la modellazione della eterogeneità che verrà utilizzata nel prosieguo del lavoro.

Il modello formulato per la metanalisi a effetti casuali può essere interpretato anche da un punto di vista bayesiano, introducendo un'appropriata distribuzione a priori sull'effetto medio globale e sulla varianza tra studi e basando l'inferenza sulla distribuzione a posteriori congiunta dei parametri e sulle distribuzioni a posteriori marginali d'interesse ottenibili da essa mediante integrazione.¹⁴

Nel nostro caso si assume che la variabilità dei coefficienti città-specifici segua un modello gaussiano con media λ_j e varianza $\hat{\sigma}_j^2$ (che è considerata nota e pari al valore stimato):

$$\hat{\lambda}_j | \lambda_j, \hat{\sigma}_j^2 \sim N(\lambda_j, \hat{\sigma}_j^2)$$

Si ipotizza inoltre che a loro volta i λ_j (gli effetti veri per ogni città) siano funzione di una media generale λ che rappresenta l'effetto medio globale e che ogni città si discosti da questo valore per quantità casuali u_j . La varianza τ^2 dei termini casuali si interpreta come la variabilità tra studi. In pratica si assume il seguente modello lineare per gli effetti città-specifici:

$$\lambda_j = \lambda + u_j \quad [4]$$

ossia, in perfetta analogia con il modello a effetti casuali:

$$\lambda_j | \lambda, \tau^2 \sim N(\lambda, \tau^2) \quad [5]$$

Per poter fare inferenza su λ (l'effetto medio globale) e τ^2 (la varianza tra studi), il metodo bayesiano prevede di usare la distribuzione di probabilità dei parametri dati i valori osservati, chiamata distribuzione a posteriori. La distribuzione a posteriori può essere ottenuta usando il teorema di Bayes; per esempio, indicando con $p(\lambda | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2)$ la distribuzione a posteriori per λ , si ha:

$$p(\lambda | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2) = \frac{p(\hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2 | \lambda) p(\lambda)}{\int p(\hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2 | \lambda) p(\lambda)}$$

dove $p(\hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2 | \lambda)$ è la cosiddetta funzione di verosimiglianza e $p(\lambda)$ è la distribuzione a priori sull'effetto medio globale.

Nel nostro caso, per ottenere la distribuzione a posteriori è necessario specificare una distribuzione a priori sugli iper-parametri λ e τ^2 (di solito si preferisce, per esigenze computazionali, modellare la precisione τ^{-2} anziché la varianza). In assenza di informazioni specifiche è opportuno scegliere delle distribuzioni a priori che riflettano la nostra mancanza di conoscenza. Nel caso in cui questa mancanza di conoscenza sia espressa mediante opportune distribuzioni di probabilità (che integrano a 1) si parla di distribuzioni a priori proprie. Per esempio su λ si potrebbe definire una distribuzione a priori normale con media μ nulla e varianza ν^2 molto grande (per esempio 1000):

$$\lambda \sim N(\mu, \nu^2)$$

e sulla precisione τ^{-2} una distribuzione gamma inversa:

$$\tau^{-2} \sim IG(a, b)$$

dove a e b sono scelti in modo tale che la distribuzione risulti iperdispersa.

Metaregressione bayesiana

Qualora si voglia studiare l'eventuale modificazione di effetto dovuta a particolari caratteristiche delle città, la generalizzazione del modello fin qui descritto a un modello di metaregressione è molto semplice. La [4] diventa infatti:

$$\lambda_i = \lambda + \sum_k x_{ik} \beta_k + u_i \quad [6]$$

In questo caso, oltre che su λ e τ^2 , è necessario definire delle distribuzioni a priori anche sui coefficienti di regressione β_k , per esempio normali con media zero e varianza 1000. Il contributo esplicativo di differenti modelli di metaregressione rispetto alla eterogeneità tra città può essere facilmente valutato confrontando le diverse stime della varianza tra studi τ^2 .

I modelli di regressione da noi utilizzati, riportati nel capitolo 5, sono i seguenti:

$$1. \quad \lambda_{jj} = \lambda + \beta \cdot periodoj + u_j \quad i = 1, \dots, 8 \quad j = 1, 2$$

$$2. \quad \lambda_{jj} = \lambda + \beta \cdot periodoj + \gamma \cdot x_{jj} + u_j \quad i = 1, \dots, 8 \quad j = 1, 2$$

dove i denota le città incluse nell'analisi, j i periodi di calendario (1990-1994 e 1995-1999). Il primo modello include come unica variabile esplicativa la variabile indicatrice del periodo, il secondo include anche un modificatore di effetto x_{jj} . Dato che per alcune città (Milano, Torino e Roma) si disponeva di due distinte valutazioni dell'effetto dell'inquinante relative ai due periodi sopra ricordati, abbiamo inserito in entrambi i modelli di metaregressione dei termini casuali città-specifici u_j (che non variano al variare di j) così da tener conto della correlazione tra i dati relativi a una stessa città ottenuti nel primo e nel secondo periodo.

Poiché usualmente per ottenere le distribuzioni a posteriori sui parametri di interesse è necessario risolvere integrali complessi, l'inferenza sui modelli bayesiani viene condotta ricorrendo ad approssimazioni numeriche. In questo lavoro abbiamo usato il software WinBugs che permette di implementare l'algoritmo di Gibbs. Tale algoritmo, che sfrutta le proprietà ergodiche delle catene di Markov, consente di ottenere un campione dalla distribuzione congiunta dei parametri campionando in modo ricorsivo dalle singole distribuzioni condizionate complete, che nel nostro caso, facendo tesoro della natura gerarchica del problema, possono essere derivate facilmente.¹⁵

Da un certo numero di iterazioni in poi i valori campionati dalle condizionate costituiscono un insieme tratto dalla distribuzione congiunta. In pratica questo metodo di simulazione consente di ottenere un campione (di diecimila o centomila valori) dalla distribuzione a posteriori dei parametri di interesse. L'inferenza sui parametri è poi basata sulla descrizione della distribuzione a posteriori; per esempio si possono produrre la media dei valori simulati e gli intervalli di credibilità (i centili corrispondenti per esempio al 2.5% e al 97.5% per un intervallo del 95%).

Nella metanalisi bayesiana presentata in questo capitolo abbiamo approssimato la distribuzione a posteriori congiunta dei parametri $p(\lambda, \tau, \lambda_1, \dots, \lambda_n | \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2)$ attraverso 10000 iterazioni del-

l'algoritmo di Gibbs, scartando le prime 2000. Le distribuzioni a posteriori marginali d'interesse sono state ottenute dall'insieme dei dati simulati facendo una semplice media rispetto agli altri parametri. Per quanto riguarda i modelli di metaregressione sono state effettuate per ciascun modello 100000 iterazioni dell'algoritmo di Gibbs delle quali le prime 4000 sono state scartate. Per eliminare il problema dell'auto-correlazione tra i valori campionati, si è scelto di approssimare la distribuzione a posteriori utilizzando un valore ogni cinque simulati. Si è infine valutata la convergenza per ogni parametro di interesse con il metodo di Gelman e Rubin.¹⁶

Nel nostro caso oltre alle distribuzioni a posteriori marginali per l'effetto medio e per la varianza tra centri, sono di particolare interesse anche le distribuzioni a posteriori marginali degli effetti città-specifici, $p(\lambda_i, \hat{\lambda}_1, \dots, \hat{\lambda}_n, \hat{\sigma}_1^2, \dots, \hat{\sigma}_n^2)$, che offrono una valutazione dell'effetto

Stima globale	Mortalità per tutte le cause naturali (lag 0-1)		Ricoveri per cause cardiache (lag 0-3)		Ricoveri per cause respiratorie (lag 0-3)	
	vp	IC 95%	vp	IC 95%	vp	IC 95%
Effetti fissi	1.11	(0.81, 1.41)	1.02	(0.73, 1.32)	2.06	(1.73, 2.39)
Effetti casuali	1.27	(0.62, 1.92)	1.15	(0.62, 1.68)	2.41	(1.72, 3.11)
Stima bayesiana	1.26	(0.43, 2.17)	1.13	(0.59, 1.77)	2.39	(1.65, 3.38)

Tabella 2. MISA 1995-1999. Stime globali (ed intervalli fiduciali) a effetti fissi, a effetti casuali e stime bayesiane relative all'effetto del PM₁₀ sulla mortalità per tutte le cause naturali e sui ricoveri per malattie cardiache e respiratorie. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Table 2. MISA 1995-1999. Overall effect estimates (and confidence intervals) by fixed, random effects and bayesian models of the effect of PM₁₀ on mortality for all causes and hospital admissions for cardiac or respiratory diseases. The effects are expressed as percent increase in risk (vp) by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

in ciascun centro aggiornata alla luce delle informazioni provenienti da tutte le città incluse nella metanalisi.

Nella metanalisi bayesiana compare una fonte aggiuntiva d'incertezza relativa agli iper-parametri λ e a τ^2 , che non sono considerati come quantità fisse, ma come variabili casuali. Questo motiva in parte perché l'intervallo di credibilità dell'effetto medio globale λ ottenuto col metodo bayesiano risulta più ampio dell'intervallo di confidenza dello stimatore a effetti casuali.

Come già osservato per il modello a effetti casuali, non è tuttavia possibile affermare in generale che i risultati di una metanalisi bayesiana siano più conservativi di quelli ottenuti da un modello a effetti casuali o a effetti fissi (si veda la bibliografia ai punti 17 e 18 per applicazioni alle serie temporali).

Analisi di sensibilità

Nel capitolo dei risultati (capitolo 5) saranno riportate le stime combinate ottenute con il metodo a effetti fissi e con il metodo a effetti casuali. In questa sezione presenteremo un'analisi di sensibilità basata sul confronto tra questi due metodi e quello bayesiano, esaminando alcuni esempi di particolare interesse.

Abbiamo scelto di sintetizzare i risultati città-specifici relativi alla relazione tra PM₁₀ e mortalità totale, ricoveri per patologie cardiache e ricoveri per patologie respiratorie. Queste analisi sono particolarmente in-

teressanti dal punto di vista statistico per la presenza di eterogeneità tra città e dal punto di vista epidemiologico poiché il problema relativo all'effetto nocivo delle polveri appare attualmente il più controverso.

In tabella 2 sono riportati i valori della variazione percentuale per incremento di 10 mg/m³ di PM₁₀ per la mortalità generale e per il tasso di ricovero per malattie cardiache e respiratorie. Accanto alla stima sono riportati gli intervalli di credibilità al 95%.

Per evitare il problema di un'eventuale eterogeneità dell'effetto dell'inquinante dovuta al diverso periodo di studio considerato, l'analisi di sensibilità è stata condotta solo sui risultati ottenuti dalle serie relative alla seconda metà degli anni novanta. Per quanto concerne la mortalità totale e i ricoveri per cause cardiache i dati disponibili provenivano dalle città di Torino, Milano, Bologna, Firenze, Roma e Palermo. Per quanto riguarda invece i ricoveri per cause respiratorie la metanalisi ha compreso anche la città di Verona (figura 1).

I risultati riportati in questa sezione sono stati ottenuti definendo delle distribuzioni a priori proprie sugli iperparametri (normale e gamma inversa rispettivamente), con varianze molto grandi. Si sono comunque usate altre distribuzioni non informative: uniforme tra due valori soglia, uniforme impropria (cioè definita tra $-\infty$ e $+\infty$) e t di student (distribuzione sovradiersa rispetto alla normale), ottenendo risultati simili.

Per quanto riguarda la mortalità totale, i risultati città-specifici mostrano una mancanza di omogeneità, evidenziata dal test di eterogeneità ($Q=18.96$ con 5 gdl, $p<0.001$), in parte attribuibile alla città di Palermo in cui l'effetto stimato è risultato particolarmente elevato (figura 1). Nel capitolo sui risultati verranno presentati modelli di metaregressione bayesiana con i quali si è cercato di individuare le fonti

	Stima di prima fase		Stima bayesiana	
	vp	(IC 95%)	vp	(IC 95%)
Torino	0.91	(0.45, 1.38)	0.96	(0.51, 1.40)
Milano	0.57	(-0.14, 1.29)	0.75	(0.05, 1.39)
Bologna	0.94	(-0.12, 2.01)	1.06	(0.16, 1.92)
Firenze	1.02	(-0.31, 2.38)	1.12	(0.08, 2.16)
Roma	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)

Tabella 3. MISA 1995-1999. Stime degli effetti del PM₁₀ (lag 0-1) sulla mortalità per tutte le cause naturali per ogni città sulla base delle singole analisi di prima fase e stime bayesiane a posteriori. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali (vp) associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³.

Table 3. MISA 1995-1999. Effect estimates of PM₁₀ (lag 0-1) on mortality for all causes for each city by separate phase 1 analyses and bayesian posterior estimates. The effects are expressed as percent increase in risk (vp) by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration.

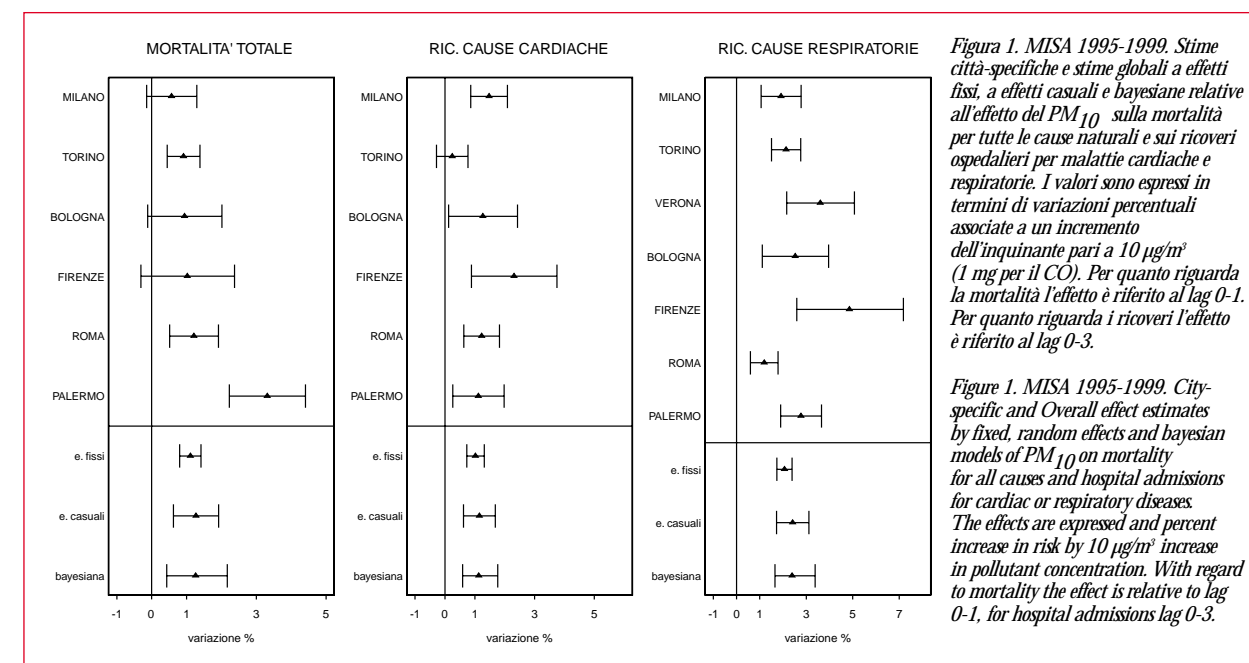


Figura 1. MISA 1995-1999. Stime città-specifiche e stime globali a effetti fissi, a effetti casuali e bayesiane relative all'effetto del PM₁₀ sulla mortalità per tutte le cause naturali e sui ricoveri ospedalieri per malattie cardiache e respiratorie. I valori sono espressi in termini di variazioni percentuali associate a un incremento dell'inquinante pari a 10 µg/m³ (1 mg per il CO). Per quanto riguarda la mortalità l'effetto è riferito al lag 0-1. Per quanto riguarda i ricoveri l'effetto è riferito al lag 0-3.

Figure 1. MISA 1995-1999. City-specific and Overall effect estimates by fixed, random effects and bayesian models of PM₁₀ on mortality for all causes and hospital admissions for cardiac or respiratory diseases. The effects are expressed as percent increase in risk by 10 µg/m³ increase in pollutant concentration. With regard to mortality the effect is relative to lag 0-1, for hospital admissions lag 0-3.

di eterogeneità che agiscono come modificatori di effetto per il PM₁₀. Come atteso, l'ampiezza dell'intervallo di credibilità della stima globale bayesiana è sempre maggiore rispetto a quella relativa all'intervallo di confidenza della stima a effetti casuali; il valore puntuale tuttavia non differisce di molto. Complessivamente si può affermare che i risultati ottenuti utilizzando il modello a effetti casuali e il modello bayesiano sono abbastanza simili, a conferma della robustezza delle analisi presentate nel capitolo dei risultati.

Nella tabella 3 sono riportate per la sola mortalità totale le stime a posteriori bayesiane dell'effetto città-specifico. Queste mostrano un effetto significativo per tutte le città e costituiscono un miglioramento rispetto alle stime di prima fase. Si noti inoltre come l'effetto relativo alla città di Palermo risulti regredito verso la media generale. Si noti inoltre il gradiente Nord-Sud negli effetti.

La stima dell'effetto globale attraverso l'analisi bayesiana e quella a effetti casuali, seppure tengano conto della eterogeneità non possono considerarsi esaustive (il loro significato non va oltre quello di un effetto medio su realtà che possono essere tra loro anche molto differenti). La metanalisi dovrebbe essere completata dall'indagine sulle eventuali fonti di eterogeneità. Nelle metanalisi cliniche questo equivale allo studio di sottoinsiemi omogenei mentre in quelle epidemiologiche si enfatizza il ruolo di opportuni modelli di metaregressione. Vi sono ancora pochi esempi in letteratura, ma come vedremo nel capitolo dei risultati questi sono di particolare interesse nel nostro contesto. Vogliamo qui sottolineare tuttavia il carattere esplorativo e generatore di ipotesi delle metanalisi e il rischio dei modelli di metaregressione di incorrere nella cosiddetta fallacia ecologica.

Bibliografia

- McCullagh P, Nelder JA. *Generalized linear models* 2nd ed. Chapman Hall, 1989.
- Hastie, T. J. and Tibshirani, R. J. *Generalized additive models*. Chapman and Hall, 1990.
- Splus 2000 Statistical Software, MathSoft, 1999.
- Schwarz G. Estimating the Dimension of a Model. *Annals of Statistics* 1978; 9:1135-51.
- Biggeri A., Baccini M., Lagazio C., Sunyer J. Modelling Daily Mortality Series by Non Parametric Function of Time. Dep of Statistics, University of Florence Working Paper 90, 2001.
- Akaike, H. Information theory and an extension of the maximum likelihood principle. In: *2nd International Symposium on Information Theory*. Eds B.N. Petrov and F. Csaki, 1973. Budapest, Akademia Kiado: 267-81.
- Kelsall J, Samet J and Zeger S. Air Pollution and Mortality in Philadelphia, 1974-1988. *Am J Epidemiol* 1997; 146: 750-62.
- Schwartz J. The Distributed Lag Between Air Pollution and Daily Deaths. *Epidemiology* 2000; 11: 320-26.
- Brumback BA, Ryan LM, Schwartz JD, Neas LM, Stark PC, Burge HA. Transitional Regression Models, with Application to Environmental Time Series. *JASA* 2000; 95: 16-27.
- Normand S. Meta-analysis: formulating, evaluating, combining, and reporting. *Statist Med* 1999; 18: 321-59.
- Böhning D. *Computer-Assisted Analysis of Mixtures and Applications*. Chapman and Hall, 1999.
- DerSimonian R and Laird N. Meta-analysis in clinical trials. *Controlled Clinical Trials* 1986; 7: 177-88.
- Breslow NE, Day NE. *Statistical Methods for Cancer research*. Vol I. IARC Sci Pub, 1982.
- Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DB. *Bayesian Data Analysis*. Chapman and Hall, 1995.
- Spiegelhalter DJ, Thomas A, Best NG, Gilks WR. BUGS: Bayesian Inference Using Gibbs Sampling. Medical Research Council Biostatistics Unit, Cambridge, 1996.
- Gelman A, Rubin DR. Inference from iterative simulation using multiple sequences (with discussion). *Statistical Science* 1992; 7: 457-511.
- Thompson S and Sharp SJ. Explaining heterogeneity in meta-analysis: a comparison of methods. *Statist Med* 1999; 18, 2693-708.
- Dominici F, Samet JM, Zeger SL. Combining evidence on air pollution and daily mortality from the 20 largest US cities: a hierarchical modelling strategy. *JR Statist Soc A* 2000; 163, 263-302.