

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea

A cura di
Liliana Cori (a), Manuela Cocchi (b) e Pietro Comba (c)

*(a) Direzione per la Ricerca Ambientale e lo Sviluppo,
Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, Roma*
*(b) Direzione della Programmazione Sanitaria e dei Livelli di Assistenza e
dei Principi Etici di Sistema, Ministero della Salute, Roma*
*(c) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN
05/1

Istituto Superiore di Sanità

Indagini epidemiologiche nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni italiane previste dai Fondi strutturali dell'Unione Europea.

A cura di Liliana Cori, Manuela Cocchi e Pietro Comba

2005, iii, 153 p. Rapporti ISTISAN 05/1

La bonifica dei siti inquinati rientra nelle attività di gestione dei rifiuti finanziate nell'ambito dei Programmi Operativi Regionali (POR) dai Fondi strutturali europei, che costituiscono lo strumento con cui l'Unione Europea persegue la coesione economica e sociale fra le regioni degli Stati membri. In particolare, le regioni Obiettivo 1 (Ob. 1) sono quelle che presentano ritardi nello sviluppo, con un Prodotto Interno Lordo (PIL) *pro capite* inferiore al 79% o 75% della media comunitaria. Nelle 7 regioni italiane Ob. 1 si trovano 17 siti di interesse nazionale per le bonifiche, definiti in base all'art. 17 del DL.vo 22/1997 e dal DM 471/1999. Obiettivo del presente rapporto è esaminare l'insieme delle problematiche tecnico-scientifiche sottese alla progettazione, effettuazione e interpretazione di studi epidemiologici relativi allo stato di salute delle popolazioni residenti nei siti di interesse nazionale per le bonifiche delle regioni Ob. 1. Dalla raccolta delle indagini epidemiologiche ad oggi disponibili emerge, infatti, una condizione molto diversificata per le diverse aree. La descrizione del profilo di salute delle popolazioni residenti richiede un approccio multidisciplinare che integra dati ambientali e sanitari. Il rapporto presenta in modo specifico gli studi di mortalità su base geografica, le indagini analitiche (studi di coorte e caso-controllo), gli studi su eventi riproduttivi (in particolare, le anomalie congenite), l'utilizzo dei dati delle schede di dimissione ospedaliera e dei registri tumori, il contributo conoscitivo dei sistemi animali-sentinella e dei GIS (*Geographical Information System*). Vengono esaminate le potenzialità e le criticità degli studi attinenti le relazioni fra ambiente e salute con particolare riferimento alla problematica dei siti inquinati, e si pongono le basi per un corretto processo di informazione e comunicazione sul rischio.

Parole chiave: Siti inquinati, Epidemiologia, Risanamento ambientale

Istituto Superiore di Sanità

Epidemiological studies in sites of national interest for environmental remediation in Italian regions funded by European Union structural funds.

Edited by Liliana Cori, Manuela Cocchi and Pietro Comba

2005, iii, 153 p. Rapporti ISTISAN 05/1 (in Italian)

Environmental reclamation of polluted sites is part of the activities of the waste management cycle, and it may be funded by European Union structural funds in the frame of Regional Operational Programs. Structural funds are the tool by which the European Union pursues economical and social cohesion among Member States Regions, namely Objective 1 (Obj. 1) regions, those showing a delayed growth, with a *per capita* gross internal product beneath 75% community average. Seventeen sites of national interest for environmental remediation are located in the seven Italian Obj 1 regions, according to regulation derived from laws 22/1997 and 471/1999. The purpose of the present report is to review scientific issues underlying design, implementation and interpretation of epidemiological studies concerning populations resident in the aforementioned sites. Available epidemiologic evidence shows a wide range of amount of existing knowledge in the various areas. Reconstruction of local health profiles requires an integrated multidisciplinary approach. For this purpose, the following issues are specifically addressed in the report: geographic mortality studies, research on adverse effects on reproduction (namely, congenital malformations), use of hospital discharge files and cancer registries, analytic approach (cohort and case-control studies), contribution of sentinel animal systems and sharing of geographic information. Potential and limitations of environmental health studies with special emphasis on problems concerning sites problems are evaluated in this frame, thus providing foundation for an appropriate process of information and risk communication.

Key words: Polluted sites, Epidemiology, Environmental remediation

Si ringraziano Antonella Martino per il suo qualificato contributo alla redazione del presente rapporto, Daniele Savelli per l'organizzazione dei workshop nei quali si sono discussi i temi qui trattati, Cinzia Carboni per l'effettuazione delle ricerche bibliografiche e Giovanni Lardo per l'attività di *information retrieval*.

Per informazioni su questo documento scrivere a: comba@iss.it

Il rapporto è accessibile online dal sito di questo Istituto: www.iss.it.

Presidente dell'Istituto Superiore di Sanità e Direttore responsabile: *Enrico Garaci*
Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Redazione: *Paola De Castro, Sara Modigliani e Sandra Salinetti*
La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori.

© Istituto Superiore di Sanità 2005

INDICE

Premessa	iii
Introduzione <i>Liliana Cori e Manuela Cocchi</i>	1
 Sezione 1 PRESENTAZIONE DELLA SITUAZIONE ATTUALE	
Attività di bonifica e Fondi strutturali <i>Liliana Cori, Emilio Tassoni</i>	7
Allegato 1. Principali norme nel campo delle bonifiche	19
Allegato 2. I 17 siti di interesse nazionale nelle 7 regioni italiane Ob. 1	28
Criteri per l'individuazione delle aree oggetto di bonifica: siti di interesse nazionale <i>Loredana Musmeci</i>	35
I 17 siti del Piano nazionale delle bonifiche delle regioni Obiettivo 1: le indagini epidemiologiche ad oggi disponibili <i>Lucia Fazzo</i>	38
 Sezione 2 FINALITÀ E METODI DELLO STUDIO EPIDEMIOLOGICO DELLE AREE INQUINATE	
Aree oggetto di bonifica: Inquadramento teorico e metodologico <i>Benedetto Terracini</i>	53
Allegato. Sei episodi alla ricerca di un filo conduttore	62
Metodi e strumenti per studi epidemiologici di mortalità su base geografica in Italia <i>Marco Martuzzi, Francesco Mitis</i>	68
Metodi e strumenti per studi epidemiologici su eventi riproduttivi su base geografica in Italia, con particolare riferimento ai registri delle anomalie congenite <i>Fabrizio Bianchi</i>	75
Allegato. Indagini sulle AC	99
Utilizzo dei dati delle Schede di Dimissione Ospedaliera per le analisi geografiche in epidemiologia ambientale <i>Valeria Fano, Francesco Forastiere, Carlo A. Perucci</i>	104

Registri Tumori in Italia e loro pertinenza alle aree ad alto rischio ambientale	
<i>Benedetto Terracini</i>	111

Studi di epidemiologia analitica nei siti di interesse nazionale per le bonifiche	
<i>Pietro Comba, Stefano Belli, Roberto Pasetto, Roberta Pirastu</i>	115

Sezione 3

STRUMENTI OPERATIVI E PROPOSTE PROCEDURALI

Potenzialità, criticità e prospettive dell'integrazione ambiente-salute	
<i>Fabrizio Bianchi, Benedetto Terracini</i>	125

Studi di epidemiologia ambientale nelle aree oggetto di bonifica: il contributo degli animali sentinella	
<i>Paola De Nardo</i>	136

Condivisione dell'informazione geografica come strumento per la gestione e l'analisi di fenomeni ambientali e sanitari	
<i>Stefania Trinca</i>	141

Comunicazione del rischio, dei risultati delle ricerche e delle fasi dell'intervento	
<i>Benedetto Terracini</i>	148

PREMESSA

Il presente rapporto si compone di tre sezioni.

1. *Presentazione della situazione attuale*

Vengono trattate le tematiche generali inerenti la definizione di siti di interesse nazionale per le bonifiche, il ruolo dei fondi strutturali europei negli interventi di risanamento ambientale e il quadro delle ricerche epidemiologiche sinora condotte nei siti in esame.

2. *Finalità e metodi dello studio epidemiologico delle aree inquinate*

Dedicata alla progettazione, effettuazione e interpretazione degli studi epidemiologici nei siti inquinati. Oltre ad un inquadramento teorico, vengono fornite illustrazioni delle applicazioni di principali tipi di studio basati su sistemi informativi esistenti (mortalità, schede di dimissione ospedaliera, registri tumori, registri delle malformazioni congenite) o su indagini ad hoc da svolgersi sul campo.

3. *Strumenti operativi e proposte procedurali*

A carattere monografico, comprende alcuni approfondimenti finalizzati allo studio delle correlazioni ambiente-salute; vengono trattati in particolare il ruolo di sistemi informativi geografici e di sistemi di osservazione basati sugli animali sentinella. La sezione si conclude con una disamina di problemi connessi con la comunicazione del rischio.

INTRODUZIONE

Liliana Cori (a), Manuela Cocchi (b)

(a) *Direzione per la Ricerca Ambientale e lo Sviluppo, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, Roma*

(b) *Direzione della Programmazione Sanitaria e dei Livelli di Assistenza e dei Principi Etici del Sistema, Ministero della Salute, Roma*

Questo rapporto rappresenta una tappa importante nel percorso che vede la collaborazione di Ministero della Salute e Ministero dell'Ambiente ed alla Tutela del Territorio nella assistenza tecnica alle regioni italiane che rientrano nella categoria prevista dall'Obiettivo 1 della Unione Europea (regioni Ob. 1). Sono le regioni che registravano un Prodotto Interno Lordo (PIL) *pro capite* inferiore al 75% della media europea all'inizio del periodo di programmazione 2000-2006: in Italia sono Basilicata, Calabria, Campania, Puglia, Sardegna e Sicilia, con il Molise in fase di transizione, che dunque riceve fondi per un periodo più breve.

Per contribuire al miglioramento dell'efficienza e dell'efficacia degli interventi cofinanziati dall'Unione nell'attuale periodo di programmazione, i Ministeri, nei loro diversi ruoli, rivestono specifici compiti di assistenza tecnica. La tematica ambiente e salute, maturata di recente con forza nelle sedi politiche e tecniche dell'Unione Europea, viene affrontata in modo collaborativo dai Ministeri competenti nell'ambito dell'assistenza tecnica di supporto alla programmazione regionale, misurandosi come primo campo di operatività con un tema complesso come quello delle indagini di epidemiologia ambientale nelle aree di interesse nazionale per le bonifiche.

Il rapporto ISTISAN riflette l'elaborazione maturata in circa un anno di lavoro congiunto, con il sostegno scientifico e metodologico degli esperti autori dei contributi, e del gruppo di esperti del Ministero della Salute* che realizza l'assistenza tecnica agli Osservatori Epidemiologici Regionali (OER). Sono state raccolte le conoscenze attuali e le metodologie consolidate sul tema dell'epidemiologia ambientale nelle aree oggetto di bonifica, e più in generale della relazione tra ambiente e salute, presentando anche alcuni strumenti operativi e proposte che potranno essere utili ad approfondire il lavoro in corso, e a declinarlo nel modo più opportuno nei contesti di interesse.

Il linguaggio utilizzato si sforza di essere comprensibile anche ai non addetti ai lavori, per facilitare la discussione e la trasmissione delle competenze, sia tra il settore ambientale e quello della sanità, ma anche e soprattutto con gli esperti coinvolti nei percorsi di programmazione e progettazione degli interventi di miglioramento ambientale e promozione della salute.

L'esperienza maturata si sta concretizzando infatti in proposte che riguardano due diversi ambiti: da una parte le realtà regionali, nelle quali si auspica la realizzazione di progetti che vedano operare assieme gli OER e le Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) sull'epidemiologia ambientale, dall'altra la dimensione europea, e in particolare la programmazione dei prossimi Fondi strutturali, che verranno erogati nel periodo 2007-2013, le cui regole sono oggi in corso di definizione.

* Epidemiologia per lo Sviluppo e l'Ambiente (ESA), associazione temporanea di imprese che attua l'assistenza tecnica agli OER per conto del Ministero della Salute; ne fanno parte il Dipartimento di Statistica dell'Università di Firenze, l'Area di Epidemiologia Ambientale dell'ARPA Piemonte, il Dipartimento di Epidemiologia dell'ASL Roma E, il Servizio di Epidemiologia dell'ASL di Milano e il Servizio di Epidemiologia dell'ASL 5 del Piemonte.

Il tema ambiente e salute è diventato una priorità a livello internazionale, ripresa e rilanciata dalla IV Conferenza interministeriale Ambiente e Salute, che si è svolta a Budapest lo scorso 23-25 giugno 2004, voluta dai 52 Paesi della regione europea dell'Organizzazione Mondiale della Sanità. A Budapest l'Unione Europea ha portato come proprio contributo la proposta di Piano di azione su ambiente e salute in Europa, che identifica tra l'altro le seguenti priorità: costruzione di indicatori, monitoraggio congiunto di determinanti ambientali e stato della salute, biomonitoraggio, ricerca metodologica e ricerca mirata su campi ancora poco conosciuti.

Il contributo dell'Italia, oltre ad iniziative su qualità dell'aria e malattie respiratorie, sviluppate assieme al governo ungherese, è stato un seminario destinato ai nuovi Paesi membri della Unione Europea, che ha riportato l'esperienza sviluppata nell'ambito dei Fondi strutturali dall'Istituto Superiore della Sanità, dal Ministero della Salute e dal Ministero dell'Ambiente sull'epidemiologia ambientale nelle aree di interesse nazionale per le bonifiche.

Diversi fattori hanno contribuito a motivare la scelta di questo tema. Innanzi tutto la considerazione che i nuovi Paesi europei, che beneficeranno dal 2007 dei Fondi strutturali, entreranno in un complesso meccanismo istituzionale e di valutazione in cui l'ambiente riveste forte priorità: può essere utile quindi conoscere un'esperienza di organizzazione, e integrazione; inoltre le aree inquinate costituiscono uno dei più rilevanti problemi ambientali nei Paesi di nuova accessione: la capacità di valutare il loro impatto sull'ambiente e sulla popolazione può essere quindi cruciale per stabilire le priorità e valutare la portata degli interventi da realizzare. La positiva accoglienza del seminario suggerisce un proseguimento delle attività di accompagnamento per i Paesi membri, che possono prevedere anche fasi di formazione, di ricerca e di elaborazione congiunta.

L'assistenza definita nel Progetto operativo salute, prevede che il Ministero della Salute eserciti funzioni d'indirizzo e coordinamento a favore delle amministrazioni regionali titolari di Programmi Operativi Regionali (POR), in modo da assicurare una piena coerenza tra la politica di sviluppo regionale e gli obiettivi di tutela e promozione della salute pubblica, identificati dai documenti di programmazione europea e nazionale. In questo contesto nasce e si sviluppa il progetto di assistenza tecnica e supporto metodologico operativo per il potenziamento della funzione epidemiologica, che coinvolge le regioni Ob. 1. Le stesse regioni, oltre ad essere destinatarie delle attività, hanno anche partecipato insieme al Ministero della Salute e all'Istituto Superiore di Sanità alla fase di programmazione degli interventi e di definizione delle priorità. Ciascuna regione è stata rappresentata dal rispettivo responsabile dell'Osservatorio epidemiologico, che basandosi sull'esperienza della funzione istituzionale esercitata e sulla conoscenza del contesto locale, ha potuto esprimere nella fase di definizione dei requisiti del progetto, il fabbisogno di assistenza tecnica, in funzione del potenziamento della funzione epidemiologica.

Il progetto di assistenza tecnica del Ministero della Salute ha costituito uno strumento per potenziare la funzione epidemiologica regionale, attraverso la diffusione e l'implementazione di metodi, tecniche, informazioni e buone pratiche, essenziali al governo delle nuove sfide socio-economiche, anche in vista del ruolo e delle competenze che le Regioni hanno assunto a seguito della riforma del Titolo V della Costituzione italiana.

Il progetto si caratterizza per due tipologie di attività, la prima di tipo trasversale, finalizzata ad una ricognizione dei metodi e degli strumenti attualmente disponibili, la seconda mirata ad una precisa identificazione del tipo di assistenza tecnica da effettuare, per sostenere il processo di internalizzazione delle competenze e dei *know how* necessari all'applicazione dei metodi e degli strumenti individuati.

Nell'ambito dei diversi piani regionali, che pur individuano finalità e modalità di valutazione specifiche, sono riscontrabili alcune attività comuni, che riguardano il potenziamento delle

infrastrutture informative, disponibili in ciascuna regione, per l'analisi dello stato di salute della popolazione del territorio.

Nella fase di elaborazione dei piani operativi regionali, al fine di concorrere al raggiungimento dell'obiettivo "di Göteborg", ossia di misurare la sostenibilità dello sviluppo economico attraverso l'impatto sulla salute, è emerso il bisogno di consolidare la collaborazione tra le istituzioni responsabili delle politiche ambientali, quali le Autorità Ambientali (AA) e le ARPA, e gli Osservatori Epidemiologici Regionali (OER).

SEZIONE 1
Presentazione della situazione attuale

ATTIVITÀ DI BONIFICA E FONDI STRUTTURALI

Liliana Cori (a), Emilio Tassoni (b)

(a) *Direzione per la Ricerca Ambientale e lo Sviluppo, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, Roma*

(b) *Direzione Qualità della Vita, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio, Roma*

Fondi strutturali

Come affermato nella “Terza relazione sulla coesione economica e sociale” (1) dal Commissario europeo responsabile della politica regionale Michel Barnier, nel 2006 si chiude un periodo di programmazione che aveva l'obiettivo di contribuire a ridurre le disuguaglianze economiche, sociali e territoriali in termini di tenore di vita e livello di opportunità, e “tutti questi compiti essenziali saranno ancora lunghi dall'essere compiuti [...] Per far fronte a queste sfide politiche ed economiche, la Commissione Europea propone, per il periodo 2007-2013, una nuova politica di coesione che permetta a tutti gli Stati membri e a tutte le regioni di operare in qualità di partner per una crescita sostenibile e per una maggiore competitività. Gli sforzi futuri devono continuare a concentrarsi sugli aiuti alle regioni più povere dell'Unione, soprattutto nei nuovi Stati membri, per colmare il loro distacco”.

I Fondi strutturali costituiscono lo strumento con cui l'Unione Europea persegue la propria politica comunitaria di coesione economica e sociale tra le regioni degli Stati membri: si tratta di meccanismi finanziari che supportano le azioni dei singoli Paesi finalizzate a ridurre il divario tra i livelli di sviluppo delle varie regioni. La programmazione dei Fondi strutturali per il periodo 2000-2006 stabilisce tra le finalità della Comunità: lo sviluppo armonioso e duraturo delle attività economiche; lo sviluppo dell'occupazione; la tutela e il miglioramento dell'ambiente; l'eliminazione delle ineguaglianze; la promozione della parità tra uomini e donne.

Gli strumenti attraverso i quali vengono gestite le risorse dell'Unione sono i quattro Fondi strutturali: Fondo Europeo di Sviluppo Regionale (FESR); Fondo Sociale Europeo (FSE); Fondo Europeo Agricolo di Orientamento e Garanzia (FEOGA); Strumento Europeo di Orientamento per la Pesca (SFOP).

La maggior parte della dotazione finanziaria (circa il 90%) viene concentrata nel conseguimento di tre obiettivi principali:

- *Obiettivo 1*
promuovere lo sviluppo e l'adeguamento strutturale delle regioni che presentano ritardi nello sviluppo; rientrano in questa categoria le regioni il cui Prodotto Interno Lordo (PIL) pro capite sia inferiore al 75% della media comunitaria (regioni Ob. 1);
- *Obiettivo 2*
favorire la riconversione economica e sociale delle zone con difficoltà strutturali; rientrano in questa categoria zone delimitate di regioni con popolazione e superficie significative che presentino emergenze economiche e sociali (regioni Ob. 2);
- *Obiettivo 3*
favorire l'adeguamento e l'ammodernamento delle politiche e dei sistemi di istruzione, formazione e occupazione; rientrano in questa categoria interventi in regioni non in Ob. 1.

Per le regioni che rientrano nell'Obiettivo 1, l'erogazione dei Fondi strutturali è subordinata all'approvazione del Quadro Comunitario di Sostegno (QCS), che sancisce il formale avvio

dell'utilizzo delle risorse destinate, in Italia, allo sviluppo del Mezzogiorno. L'attuazione del QCS avviene mediante strategie e linee d'azione definite nei Programmi Operativi Nazionali (PON) e nei Programmi Operativi Regionali (POR), le cui misure di attuazione, con i rispettivi beneficiari e piani finanziari, sono esplicitati nei Complementi di Programmazione (CdP).

Per le regioni Obiettivo 2, in seguito alla definizione delle zone del territorio regionale rientranti nell'Obiettivo, si passa alla fase di elaborazione e approvazione della strategia di intervento delineata negli strumenti attuativi, i Documenti Unici di Programmazione (DOCUP), e nei rispettivi CdP.

I Fondi strutturali sono finalizzati a finanziare, per il restante 10% della loro dotazione, i Programmi di iniziativa comunitaria, che sono: INTERREG, URBAN, EQUAL, LEADER, e le azioni innovative.

In Italia i Fondi strutturali europei hanno programmato per il sessennio 2000-2006, per le regioni Ob. 1, la spesa di 50,8 miliardi di euro, di cui il 70% per i POR e il 30% PON.

I finanziamenti provengono per una quota che va dal 50 al 75% dalla Unione Europea, e per il resto dal contributo nazionale ai Fondi strutturali e da fondi di privati.

I PON sono programmi nazionali che contribuiscono agli obiettivi dei Fondi strutturali, sono gestiti dai diversi Ministeri competenti a livello centrale, e si occupano di temi che, affrontati in maniera coordinata, garantiscono maggiore efficacia attraverso un approccio unitario, economie di scala, possibilità di lavorare con portata più ampia di quella regionale. I programmi nazionali sono: "Sicurezza per lo sviluppo del Mezzogiorno"; "Ricerca scientifica, sviluppo tecnologico, alta formazione"; "Trasporti"; "La scuola per lo sviluppo"; "Pesca"; "Sviluppo imprenditoriale locale"; "Assistenza tecnica e azioni di sistema". Nel PON "Assistenza tecnica e azioni di sistema" rientra il lavoro di diversi Ministeri: tra gli altri il Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio con il Progetto operativo ambiente, e il Ministero della Salute con il Progetto operativo salute.

I POR riguardano 7 regioni: Basilicata, Calabria, Campania, Puglia, Sardegna, Sicilia, e Molise in regime transitorio (con fondi e periodi inferiori). I POR sono articolati in "assi" prioritari, uguali in tutte le regioni: risorse naturali; risorse culturali; risorse umane; sistemi locali di sviluppo; città; reti e nodi di servizio. Sulla base di una analisi della situazione regionale in ognuno dei POR vengono definite le misure in cui ciascun asse prioritario sarà suddiviso, e le risorse finanziarie destinate a ciascuna misura. Nei complementi di programmazione le misure sono definite e articolate, corredate dei beneficiari, di indicatori, di tempi di realizzazione. Ciascuna regione ha in questo modo un diverso strumento programmatico, governato dalle autorità regionali della programmazione, dai responsabili degli assi e delle misure, e gestito, con il contributo delle autorità centrali e della Commissione europea, attraverso Comitati di sorveglianza, nel quadro di procedure di controllo, verifica e valutazione che sono definiti dai regolamenti europei.

Tra le priorità di spesa dei Fondi, cosiddette trasversali, l'ambiente riveste un ruolo di primo piano: si richiede, infatti, l'integrazione degli aspetti ambientali in tutti gli interventi finanziati, e nessun intervento verrà finanziato dall'Unione Europea se non verranno applicate le Direttive in materia ambientale, e non verranno messi a regime controlli ambientali adeguati. Anche per questo motivo sono stati stabiliti incentivi per la messa in funzione delle strutture, quali le Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente (ARPA) in ogni regione.

La figura dell'autorità ambientale, istituita in tutte le regioni italiane, ha il compito di contribuire a integrare la componente ambientale nelle fasi di predisposizione, attuazione, monitoraggio e valutazione delle azioni (es. inserire specifiche graduatorie nei bandi, indicatori *ad hoc* per la valutazione di ogni azione, ecc.); deve riferire ogni anno sull'attuazione delle normative ambientali, sull'esecuzione dei programmi dal punto di vista ambientale e predisporre sintesi sullo stato dell'ambiente, pertinenti con le azioni finanziate dai Fondi. Per rafforzare le competenze dell'autorità ambientale e delle ARPA è stato promosso, nell'ambito del PON "Assistenza tecnica e azioni di sistema" il Progetto operativo ambiente, curato dal Ministero

dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Il Progetto si svolge con il supporto della task force ambiente e assiste le regioni con personale, formazione e dotazioni tecniche (2).

Nella Tabella 1 sono indicati i finanziamenti totali del POR di ciascuna regione, e le misure specifiche relative ai suddetti temi.

Tabella 1. Finanziamenti totali del POR di ciascuna regione e le misure specifiche

Regione	Totale POR (in euro)	Rifiuti/bonifiche (Misura) finanziamento	Monitoraggio (Misura) finanziamento
Basilicata	1.632.586.276	Rifiuti ed inquinamento (1.3) 35.999.998	Monitoraggio e prevenzione ambientale e territoriale (1.5) 7.000.000
Calabria	5.302.864.000	Siti inquinati ed aree ad elevato rischio ambientale (1.8) 70.616.000	Monitoraggio e controllo ambientale (1.9) 38.841.000
Campania	9.207.805.459	Programmi di risanamento delle aree contaminate (1.8) 155.086.000	Sistema regionale di monitoraggio ambientale 60.000.000
Molise	626.245.149	Aggiornamento del Piano regionale dei rifiuti con azioni d'accompagnamento (1.5) 5.171.816	Monitoraggio ambientale (1.4) 2.169.119
Puglia	6.695.376.694	Miglioramento del sistema di gestione dei rifiuti e bonifica dei siti inquinati (1.8) 82.000.000	Sistema informativo ambientale (1.5) 16.000.000
Sardegna	4.670.830.040	Gestione integrata dei rifiuti, bonifica dei siti inquinati e tutela dell'inquinamento (1.4) 74.388.000	Monitoraggio (1.7) 28.511.000
Sicilia	7.635.289.006	Riduzione compromissione ambientale (1.15) 176.000.000	Reti di monitoraggio 18.000.000

(*) di cui il 10% destinato alla bonifica dei siti inquinati

Il lavoro qui riportato si svolge nell'ambito del gruppo di lavoro "ambiente e salute", che collabora con il Ministero della Salute e si propone di promuovere l'integrazione del lavoro di autorità ambientali, ARPA e Osservatori epidemiologici regionali, proponendo di sviluppare un lavoro in comune di epidemiologia ambientale sui siti che fanno parte del "Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale dei siti inquinati" (3) (da qui in poi chiamati "siti di interesse nazionale"). Su questi siti il lavoro metodologico degli esperti, oggetto della presente pubblicazione si concentra, per delimitare il campo di attenzione nella fase attuale.

Ma le regioni non devono bonificare solo le aree comprese nei siti di interesse nazionale: vanno completati dei dettagliati Piani regionali di bonifica (4), e tutti gli interventi dei Fondi strutturali dovranno essere compresi nel Piano, inviato alla Commissione europea, pena la perdita dei finanziamenti. Inoltre il Quadro Comunitario di Sostegno (QCS) tra le strategie fornisce le seguenti indicazioni: "La prevenzione dei rischi per la salute rende necessarie, altresì, specifiche azioni volte a sviluppare la cultura di tale prevenzione e del diritto alla salute, e il potenziamento e lo sviluppo di reti informative integrate (mappatura delle aree contaminate e delle azioni di relativo risanamento, correlata con le banche dati territoriali relative alla prevalenza e all'incidenza delle patologie, al fine di renderle disponibili a nuovi utilizzi economici, residenziali o naturalistici)."

Di seguito vedremo quindi quali sono gli interventi previsti dai Fondi strutturali, quali le aree di interesse nazionale, lo stato dell'arte dei Piani regionali di bonifica e dei controlli ambientali

dedicati nelle regioni Ob. 1. In Allegato 1 si riportano le legislazioni relative alle bonifiche delle aree nazionali e regionali e le norme relative ai Piani regionali.

I POR delle 7 regioni Ob. 1 hanno finanziamenti diversi. Tutti hanno fondi riservati al monitoraggio ambientale, che vanno a sostenere e fornire le apparecchiature necessarie alle ARPA, e fondi per la bonifica dei siti inquinati, che sono inseriti nelle misure rifiuti, oppure hanno misure dedicate solo alla bonifica.

Bonifiche

La bonifica dei siti inquinati rientra nelle attività di gestione dei rifiuti, che sono finanziate nell'ambito dei POR dai Fondi strutturali europei, e che devono essere dettagliate nel "Piano per la bonifica delle aree inquinate", che forma parte integrante del Piano regionale di gestione dei rifiuti. Le misure dedicate alle bonifiche in alcune delle regioni citano la finalità di mettere appunto indagini di epidemiologia ambientale nelle aree da bonificare: un dettaglio verrà fornito più avanti, assieme alle notizie specifiche relative a ciascuna regione.

Una ricognizione della situazione delle regioni Ob. 1 (5), alla fine dell'anno 2002, rileva l'esistenza di un Piano regionale per la gestione dei rifiuti in tutte le 7 regioni, anche se diversi non hanno ottenuto l'approvazione della Commissione europea, a causa di carenze relative al settore imballaggi, o alla localizzazione degli impianti per il trattamento e lo smaltimento dei rifiuti. Tutte le regioni stanno provvedendo agli aggiornamenti necessari.

Per quanto riguarda i Piani di bonifica invece molte delle regioni non hanno completato i documenti, o non li hanno aggiornati; in alcuni casi i fondi europei sono finalizzati, per lo meno nella prima fase, alla redazione o all'adeguamento dei Piani e per la mappatura dei siti interessati alla presenza di amianto (6). In tali casi viene stabilita la data del 1 gennaio 2003, a partire dalla quale solo gli interventi previsti nei Piani potranno essere finanziati.

Nelle misure del POR solo in alcuni casi sono esplicitamente citati e finanziabili gli interventi di bonifica nei siti di interesse nazionale: di recente le autorità della programmazione hanno dato indicazione alle regioni di orientare la spesa nelle regioni ai siti di interesse nazionale, ed in questo senso verranno apportate modifiche agli strumenti di programmazione degli interventi che, come vedremo nel dettaglio regionale, segnano forti ritardi nella spesa.

Con la riprogrammazione di metà percorso, che si è svolta durante l'anno 2004 e per alcune regioni è ancora in corso, inoltre, è stato stabilito che gli interventi finanziabili a partire dal 1 gennaio 2005 dovranno essere realizzati in regime ordinario, cioè non saranno più finanziate strutture commissariali. Ciò dovrebbe coincidere con il termine del commissariamento nelle regioni interessate. Al momento sono in regime di commissariamento per la gestione dell'emergenza rifiuti e bonifiche le regioni Calabria, Campania, Puglia e Sicilia.

L'istituto del commissariamento rappresenta un modello di azione amministrativa straordinaria: il decreto del Presidente del Consiglio che nomina il Commissario, oltre alle condizioni eccezionali che determinano la decisione, deve specificare i limiti temporali dell'azione, i campi di azione e le norme che vengono derogate.

Per avviare le gestioni commissariali in tema di emergenza rifiuti in Campania e Puglia nel 1994 il Governo ha individuato nel Prefetto l'organo preposto a gestire i poteri commissariali straordinari. Successivamente, alla gestione commissariale del Prefetto è stata affiancata quella effettuata dal Presidente della Giunta della regione "commissariata". In Campania dal 1996 è stato delegato il Presidente della Giunta regionale con lo specifico compito di redazione del Piano regionale e per gli interventi urgenti in tema di smaltimento, restando invece il servizio di raccolta attribuito in via straordinaria al commissario prefettizio; in Puglia dal 2000 si è avuto un effettivo passaggio di consegne al Presidente della Giunta regionale, con il mantenimento in

capo al Prefetto delle sole competenze per il completamento degli interventi in corso o aggiudicati. Per le regioni commissariate in epoca più recente, Calabria nel 1997, Sicilia e Lazio nel 1999, la delega dei poteri commissariali, come individuati a seguito della dichiarazione dello stato di emergenza rifiuti, è stata conferita direttamente al Presidente della Giunta regionale.

È interessante in questa sede fare una rassegna dei Piani di bonifica regionali, per dare un'idea della dimensione del problema che ciascuna regione si trova a dover gestire, e della disponibilità di dati ambientali che le ARPA mettono a disposizione, e che potranno essere utilizzate anche per approfondire e articolare le indagini nel campo dell'epidemiologia ambientale.

Per quanto riguarda le conoscenze sullo stato dell'ambiente, in generale e nello specifico dei dati necessari a valutare la compromissione ambientale e lo stato della popolazione nelle aree di bonifica, è stato fatto nelle sette regioni Ob. 1 un approfondito lavoro di raccolta di tutti i dati disponibili, trasmessi alla fine dell'anno 2002 alla Commissione europea con le "valutazioni *ex ante* ambientali" di ciascuno dei POR, elaborate grazie al contributo delle task force presso le autorità ambientali e le ARPA, coordinate dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio. Tali documenti forniscono informazioni e danno nello stesso tempo un'idea delle lacune che vanno colmate, anche con il contributo dell'attuale programmazione.

I finanziamenti a disposizione, siano essi dello Stato o dai Fondi europei, vengono utilizzati per le competenze pubbliche, per le aree pubbliche o per agire in danno ai soggetti titolari dei siti da bonificare.

L'Allegato 2 fornirà le informazioni sui siti di interesse nazionale nelle regioni italiane Ob. 1, ed un approfondimento fornirà gli elementi essenziali di conoscenza per ogni regione. L'aggiornamento delle notizie, alla metà dell'anno 2004, dà conto di quanto avvenuto a circa metà della programmazione, e fornisce elementi sulle possibilità a tutt'oggi aperte di programmare azioni in collaborazione tra ARPA, autorità ambientali e Osservatori Epidemiologici Regionali, così come proposto nel quadro delle attività di assistenza tecnica del Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio assieme al Ministero della Salute. Sono in corso colloqui in tutte le 7 regioni interessate, ed è possibile aspettarsi evoluzioni positive nel corso dei prossimi mesi. Possibili azioni nel campo dell'epidemiologia ambientale, che consentissero il monitoraggio congiunto dello stato dell'ambiente e della salute della popolazione, potrebbero da una parte orientare la spesa, utilizzando i fondi a disposizione per il monitoraggio ambientale e per le bonifiche (nonché dove opportuno i fondi destinati ai sistemi informativi, alla formazione e all'occupazione) e fornire ulteriori elementi per la valutazione degli interventi dei Fondi strutturali.

I siti di interesse nazionale

I 17 siti di interesse nazionale nelle 7 regioni Ob. 1 sono i seguenti:

- *Basilicata* (2)
 - Val Basento
 - Tito
- *Calabria* (1)
 - Crotone-Cassano-Cerchiara
- *Campania* (4)
 - Napoli orientale
 - "Litorale domizio-flegreo e Agro aversano"
 - Napoli-Bagnoli-Coroglio
 - Area del litorale vesuviano

- *Molise* (1)
 - Campobasso-Guglionesi II
- *Puglia* (4)
 - Brindisi
 - Taranto
 - Manfredonia
 - Bari
- *Sardegna* (2)
 - Sulcis-Iglesiente-Guspinese
 - Porto Torres
- *Sicilia* (3)
 - Gela
 - Priolo
 - Biancavilla

L'Allegato 2 riporta le leggi che li individuano, i decreti di delimitazione, la dotazione finanziaria erogata dallo Stato, le caratteristiche dell'inquinamento della zona. Per comprendere inoltre lo *status* delle procedure in corso sono state fornite notizie su: le procedure formali; riunioni tecniche; conferenze di servizi istruttorie; conferenze di servizi decisorie aggiornate al settembre 2004; le procedure di messa in sicurezza realizzate; i piani di bonifica definitivi che sono stati approntati e dove sono stati confermati da apposito decreto.

Programmi Operativi Regionali

Di seguito un sommario per ogni regione delle notizie relative alle misure del Programmi Operativi Regionali (POR) e il loro stato di attuazione, i Piani di bonifica e le informazioni ambientali a disposizione, contenuti nelle valutazioni *ex ante* ambientali completate a fine 2002 e, nel caso della Sicilia, la relazione sullo stato dell'ambiente risalente allo stesso periodo (8).

Basilicata

La misura 1.3, "Rifiuti ed inquinamento", si occupa della problematica rifiuti nel suo complesso e, con l'azione D, della bonifica dei siti inquinati, che comprendono i siti di interesse nazionale. Gli impegni di spesa alla fine del 2003 registrano l'attivazione di circa il 30% dei finanziamenti previsti, di cui circa il 32% è stato impegnato per il settore delle bonifiche. Alla fine del 2002 erano stati finanziati 65 interventi di bonifica relativi all'azione D bonifica e ripristino delle aree contaminate, 50 in provincia di Potenza e 15 in provincia di Matera.

Basilicata: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.3 Rifiuti ed inquinamento	35.999.998	14.856.226	41,27	6.609.747
1.5 Monitoraggio e prevenzione ambientale e territoriale	7.000.000	5.479.424	78,28	1.520.101

La regione Basilicata ha approvato con Legge regionale n. 6 del 2 febbraio 2001 il “Piano regionale per la gestione dei rifiuti”. Per le varie tipologie di inquinamento sono stati individuati 890 siti, di cui 419 pozzi metaniferi o petroliferi, e 8 impianti a rischio di incidente rilevante. 117 vengono valutati come siti da bonificare a breve termine. Nel Piano sono incluse anche le informazioni relative al Piano amianto di cui al DPR 8/8/1994.

Calabria

La misura 1.8, “Siti inquinati ed aree ad elevato rischio ambientale” riguarda la bonifica di siti inquinati che fanno parte del Piano Regionale di Bonifica, con criteri di urgenza per le aree a rischio. Tra questi siti è compreso il sito di Crotone. Gli interventi si articolano nelle fasi di identificazione e monitoraggio, compreso il telerilevamento, e di caratterizzazione e bonifica, per le zone di proprietà pubblica.

L’attuazione finanziaria non registra avanzamenti, nonostante si siano realizzate attività quali la predisposizione del Piano e interventi di emergenza.

Il “Piano regionale di bonifica e ripristino ambientale delle aree inquinate della Calabria” è stato redatto dall’Ufficio del Commissario per l’Emergenza Rifiuti e recepito nel Piano regionale di gestione dei rifiuti, approvato con ordinanza del Commissario delegato per l’emergenza rifiuti n. 1771 del 26 febbraio 2002. Vengono elencate come siti potenzialmente inquinati da rifiuti con volume superiore ai 250 mc le discariche, che sono 696, di cui 300 a fine vita, non rispondenti ai requisiti di legge, chiuse per ordinanza commissariale e in attesa di bonifica. A questi vanno aggiunti le 14 discariche in costruzione o in attesa di utilizzo e i tre impianti di selezione e valorizzazione dei rifiuti: Lamezia Terme (ATO 4), Sambatello (ATO 5), Rossano (ATO 1). La distribuzione è la seguente: provincia di Catanzaro 118 discariche, di cui 5 attive; provincia di Cosenza 268 discariche, di cui 26 attive; provincia di Crotone 36 discariche, di cui 11 attive; provincia di Reggio Calabria 190 discariche, di cui 11 attive; provincia di Vibo Valentia 84 discariche, di cui 4 attive.

Calabria: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.8 Siti inquinati ed aree ad elevato rischio ambientale	70.616.000	0	0	0
1.9 Monitoraggio e controllo ambientale	38.841.000	5.479424	8,10	232.086

Le informazioni ambientali disponibili sono molto scarse. Attualmente in Calabria è presente un solo nodo di una rete di monitoraggio del suolo avente carattere sia nazionale che internazionale. Il nodo è localizzato su un’area montuosa della provincia di Reggio Calabria: il Piano della Limina. Tale sito è stato individuato nell’ambito di un programma multi-disciplinare di cooperazione internazionale sul monitoraggio integrato ed è stato realizzato nel contesto delle strategie di monitoraggio relativo agli effetti dell’inquinamento diffuso transfrontaliero della *Convention on Long-range Transboundary Air Pollution* (UN/ECE). Il sottoprogramma SC (*Soil Chemistry*) valuta le deposizioni di azoto e zolfo in relazione agli effetti di acidificazione ed eutrofizzazione e le deposizioni di metalli pesanti in relazione alla loro influenza a livello locale sulle proprietà chimiche del suolo e sugli effetti ecotossicologici.

Campania

La regione Campania ha dedicato la misura 1.8. “Programmi di risanamento delle aree contaminate” del POR alla individuazione delle aree inquinate e al recupero delle aree contaminate, compreso l’inquinamento da amianto e le discariche. Nella misura sono previsti: *azione a)* assistenza tecnica per la rilevazione, analisi e studio delle aree contaminate e per la redazione di un programma di intervento per la bonifica ed il recupero, attuata in modo parziale perché il piano è incompleto; *azione b)* realizzazione di interventi di messa in sicurezza, risanamento e recupero delle aree contaminate, ivi comprese le aree inquinate da amianto e le discariche comunali, che risulta attuata in modo molto limitato; *azione c)* recupero dei detrattori ambientali nelle aree protette, su cui non risultano effettuati interventi.

Alcuni interventi sono stati fatti nell’area di Bagnoli, e di recente la Giunta regionale ha previsto lo stanziamento di 5 milioni di euro per il Comune di Acerra.

Campania: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.8 Programmi di risanamento nelle aree contaminate	155.086.000	3.843.581	2,48	2.396.236
1.1 Sistema regionale di monitoraggio ambientale	60.000.000	12.285.716	20,48	271.648

Il “Piano regionale di bonifica di siti inquinati della Campania - Primo stralcio”, approvato con ordinanza commissariale n. 417 del 31 dicembre 2002, in base al quale vengono programmati gli interventi finanziabili, riguarda esclusivamente le discariche comunali autorizzate non più attive: esse sono 292.

Per quanto concerne la distribuzione delle aree contaminate in regione Campania, dai dati disponibili forniti dall’ARPAC (2002), si evince che dei 768 siti potenzialmente inquinati individuati in Campania, ben 556 ricadono nella provincia di Caserta, dei quali 442 all’interno del sito di interesse nazionale “Litorale domizio-flegreo e Agro aversano”. La provincia di Napoli è quella con il più alto numero di siti contaminati e con la maggiore estensione delle aree contaminate (le concentrazioni più elevate si registrano nel sito di interesse nazionale Napoli-Bagnoli-Coroglio).

Molise

Nel POR della Regione Molise non ci sono misure destinate alla bonifica di siti inquinati. La misura 1.5 “Aggiornamento del piano regionale dei rifiuti con azioni d’accompagnamento” non è stata attuata. Non c’è inoltre il Piano regionale per le bonifiche.

Molise: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.5 Aggiornamento del Piano regionale dei rifiuti con azioni d’accompagnamento	5.171.816	0	0	0
1.4 Monitoraggio ambientale	2.169.119	1.283.363	59,17	473.536

Il censimento delle aree interessate da discariche di rifiuti solidi urbani realizzato nell'ambito del "Piano di ricerca, bonifica e gestione di aree contaminate all'interno della regione Molise" ha portato all'individuazione di 30 siti di discariche abusive e/o incontrollate, compresa la discarica localizzata nel comune di Guglionesi (definita "Guglionesi II"), inserita nella lista dei siti di interesse nazionale.

Dalle informazioni estrapolate da vari atti amministrativi in possesso degli enti indicati, si evince che i siti in cui si è accertato uno stato di contaminazione e per i quali si è avviata la procedura di bonifica sono 5, di cui: 3 casi di contaminazione rilevati nel Nucleo Industriale di Termoli, provincia di Campobasso (aree industriali); 1 caso di contaminazione derivante da discarica non autorizzata presso il comune di Venafro, provincia di Isernia; 1 caso di contaminazione derivante da sversamento di olio minerale greggio a causa di un incidente stradale presso il comune di Rotello, provincia di Campobasso. È importante rilevare che i siti in cui si è avviata procedura di bonifica non corrispondono ai 30 siti individuati dal Piano, che sono solo discariche.

In generale le conoscenze ambientali del comparto suolo risultano per alcune tematiche sufficienti, nonostante siano del tutto assenti le reti di monitoraggio. I dati resi disponibili per la valutazione *ex ante* ambientale del POR sono stati reperiti attraverso l'analisi degli atti amministrativi o degli studi specifici finalizzati alla realizzazione di strumenti di pianificazione. L'attuazione di alcune misure del POR potrebbe essere indirizzata al miglioramento della conoscenza ambientale ed all'implementazione di sistemi di monitoraggio della componente suolo, in particolare la misura 1.3, difesa del suolo, e la misura 1.4, monitoraggio ambientale.

Puglia

La misura del POR che comprende gli interventi di bonifica è la 1.8 "Miglioramento del sistema di gestione dei rifiuti" il tema rifiuti nel suo complesso. Per le bonifiche la misura può finanziare gli interventi che sono a carico della regione e dei comuni, ai sensi del DL.vo n. 22/1997; può riguardare quindi i siti del programma nazionale, per la parte pubblica, e quelli identificati nel piano regionale per le bonifiche.

Tra gli altri interventi previsti dalla misura troviamo gli interventi di bonifica, con caratterizzazione, progettazione e realizzazione degli interventi che sono a carico della Regione (area di azione 5), ma anche (area di azione 4) il monitoraggio dei siti inquinati che prevede "la progettazione e realizzazione di un sistema di monitoraggio di siti inquinati in incrocio con i dati epidemiologici territoriali, con livello di applicazione su base provinciale, con l'aggiornamento del censimento dei siti inquinati in adempimento dell'art. 16 del DMA n. 471/1999". Tale azione, che è a titolarità regionale, si svolge con la collaborazione dell'ARPA, ed ha a disposizione il 13% delle risorse finanziarie a disposizione dell'intera misura (c.a. 19,5 milioni di euro).

Puglia: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/contributo	Pagamento totale
1.8 Miglioramento del sistema di gestione dei rifiuti e bonifica dei siti inquinati	82.000.000	51.810.358	34,46	30.044.904
1.5 Sistema informativo ambientale	16.000.000	3.030.672	18,94	473.563

Il “Piano di gestione dei rifiuti e delle bonifiche delle aree inquinate” è stato approvato con Decreto n. 41 del Commissario delegato per l'emergenza rifiuti del 6 marzo 2001.

È presente anche un elenco di siti interessati da segnalazioni di situazioni d'inquinamento (52 prov. Bari; 48 Brindisi; 35 Foggia; 70 Lecce; 61 Taranto).

Per quanto riguarda i siti inquinati nella regione Puglia, nel 2000 è stata aggiornata la ricognizione, a cura dell'ufficio del Commissario delegato e sono stati censiti quasi 600 siti inquinati sull'intero territorio: nella maggior parte dei casi si tratta di discariche incontrollate utilizzate dai comuni, fino ad alcuni anni fa, per lo smaltimento dei rifiuti urbani; altri siti riguardano l'abbandono di rifiuti, spesso pericolosi, di provenienza sconosciuta; altri ancora interessano insediamenti industriali abbandonati.

Vengono in questa misura dunque esplicitamente citati gli studi epidemiologici come strumento per il monitoraggio. Mentre vengono esclusi dagli interventi i siti di interesse nazionale della regione.

Sardegna

Le misure del POR di interesse per il settore sono la 1.4, specifica per le bonifiche, e la 1.7, dedicata al monitoraggio ambientale.

La misura 1.4 “Gestione integrata dei rifiuti, bonifica dei siti inquinati e tutela dall'inquinamento” riguarda la gestione dei rifiuti nel suo insieme, e tra gli altri interventi ci sono le bonifiche, a partire dai siti individuati del Piano di bonifica del 1993 viene inserito tra le priorità il sito di interesse nazionale del Sulcis Iglesiente Guspinese. La misura si articola in due parti distinte: la prima riguarda *il miglioramento del sistema di gestione integrato dei rifiuti*; la seconda gli *interventi di bonifica*, messa in sicurezza e recupero di siti inquinati.

È stato impegnato più della metà della misura, e fatti alcuni bandi per il sistema di gestione integrata dei rifiuti ed interventi per la bonifica, messa in sicurezza e recupero di siti inquinati nel caso di un'area interessata dallo smaltimento incontrollato di amianto nel territorio di Arborea (OR) e di bonifica della discarica comunale di rifiuti urbani dismessa in località “Calancoi” a Sassari.

Nella 1.7 “monitoraggio” la linea di intervento C, siti contaminati, ed F, siti inquinati da amianto, sono destinate all'aggiornamento delle conoscenze nei due settori. Per la linea di intervento C sono previsti: aggiornamento e completamento del censimento dei siti potenzialmente contaminati, la realizzazione dell'anagrafe dei siti da bonificare e la caratterizzazione dei suoli e dei corpi idrici. Per la linea F per le aree inquinate da amianto sono previsti: censimento dei siti potenzialmente contaminati e anagrafe dei siti da bonificare o mettere in sicurezza.

Per queste due linee di intervento sono stati pubblicati i bandi.

Sardegna: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.4 Gestione integrata dei rifiuti, bonifica dei siti inquinati e tutela dell'inquinamento	74.388.000	45.963.083	61,79	32.458.003
1.7 Monitoraggio	28.511.000	1.958.619	6,78	1.255.711

Il “Piano di bonifica” è stato approvato con deliberazione della Giunta regionale n. 57/2 il 17 dicembre 1998. Esso suddivide le 477 aree censite in: discariche non autorizzate, attività industriali dimesse, aree minerarie dimesse. Nel piano sono presenti informazioni relative al Piano amianto di cui al DPR 08/08/1994.

Dai dati contenuti nella valutazione *ex ante* ambientale del POR, pubblicata a fine 2002, risultano rilevati nella regione Sardegna complessivamente 691 siti contaminati, di cui 403 da discariche di rifiuti solidi urbani, 100 da attività mineraria dismessa, 77 da perdite di carburante da parte di distributori, 104 da attività industriali e 5 da amianto.

La maggior parte dei siti contaminati è localizzata nella provincia di Cagliari (328 siti), segue la provincia di Sassari con 139, quella di Nuoro con 126 e infine quella di Oristano con 98. Per quanto riguarda i siti contaminati da amianto, sono situati tutti e 5 nella provincia di Oristano. Ad oggi la regione Sardegna non ha provveduto alla redazione del “Piano regionale di protezione dell’ambiente, di decontaminazione, di smaltimento e di bonifica ai fini della difesa dei pericoli derivanti dall’amianto ex L 257/1992”.

Sicilia

La misura 1.15, “Riduzione della compromissione ambientale da rifiuti” del POR è dedicata alla bonifica dei siti inquinati e prevede come primo punto la “costruzione di un sistema di rilevamento e monitoraggio dei siti inquinati, di valutazione dello stato degli ambienti e delle relative correlazioni epidemiologiche”.

Sono previsti inoltre: censimento dei siti potenzialmente inquinati; anagrafe siti da bonificare e delle aree degradate dalla presenza di discariche abusive; interventi di bonifica e di ripristino con tecnologie a basso impatto; individuazione criteri generali per interventi di messa in sicurezza per bonifica e ripristino ambientale siti inquinati.

La valutazione dei dati epidemiologici è quindi esplicitamente citata nella misura, ma non è citata nel dettaglio degli interventi fino ad oggi attivati. L’attuazione della misura è in forte ritardo rispetto alle previsioni, e l’attuale priorità è quella di realizzare gli interventi a carico dei comuni, individuati dalla regione nel piano regionale.

Per quanto riguarda i siti di interesse nazionale sono stati effettuati interventi nell’area di Biancavilla.

Sicilia: attuazione misure POR (in euro), settembre 2004

Misure	Contributo totale	Impegno totale	Impegno/ contributo	Pagamento totale
1.15 Riduzione compromissione ambientale da rifiuti	176.000.000	5.692.519	3,56	5.425.335
1.5 Reti di monitoraggio	18.000.000	7.437.792	41,32	1.122.174

Il “Piano di bonifica delle aree inquinate” è stato approvato con Ordinanza commissariale n. 1166 del 18 dicembre 2002. Vi si trovano inquadrati gli interventi di bonifica da realizzare su tutto il territorio regionale; sono indicati nell’elenco 1009 siti di cui 15 aree industriali dimesse; 7 aree industriali attive; 728 discariche (abusive, provvisorie, controllate); 164 abbandoni; 29 depositi; 66 non specificate.

Secondo la “Relazione sullo stato dell’ambiente in Sicilia 2002”, combinando i dati raccolti dall’ufficio del Commissario per l’Emergenza Rifiuti in Sicilia con i dati relativi alla presenza di

miniere dismesse, si raccoglie un dato di 721 siti inquinati. Di essi, 363 sono discariche autorizzate su cui non sono stati effettuati interventi di bonifica, la maggior parte delle quali utilizzate per lo smaltimento di RSU e di cui nel 2001 il 67%, pari a 243 discariche, risultava dismessa, per esaurimento o per le cattive condizioni tecnico-ambientali. Ci sono poi 94 discariche abusive e 147 abbandoni e depositi al suolo; 117 siti industriali attivi e dismessi, compresi i siti minerari dismessi e le perdite da serbatoi e da condotte interrate. La relazione riporta dati relativi alla contaminazione dei suoli delle aree di interesse nazionale e di Milazzo e i dati sui siti bonificati e messi in sicurezza in regione.

L'ARPA Sicilia ha tra le proprie competenze l'avvio e la definizione del catasto dei rifiuti, che è in fase di realizzazione, mentre sono già in atto le attività di controllo degli impianti di smaltimento, trattamento e recupero rifiuti.

Note

1. Commissione Europea. Direzione Politica Regionale. Terza relazione sulla coesione economica e sociale. Febbraio 2004.
2. Con una dotazione complessiva per il periodo di programmazione di circa 45 milioni di euro.
3. DM Ambiente 18 settembre 2001, n. 468 e aggiornamenti.
4. Decreto Legislativo n. 22/1997, Decreto Ministeriale di attuazione DM 471/1999.
5. Rapporto presentato dal Gruppo di Lavoro Rifiuti della Rete delle Autorità Ambientali al Comitato di Sorveglianza del QCS, giugno 2003.
6. Attuazione DM 18 marzo 2003, n. 101.
7. I nove siti identificati dalla legge 179/2000 saranno finanziati con fondi derivati dalla ripartizione del "fondo unico degli investimenti anno 2004".
8. L'aggiornamento dello stato di avanzamento delle misure è stato fornito dal Ministero dell'Economia e delle Finanze, fonte: datamart conoscitivo MONIT, estrazione al 15 settembre 2004 eseguita il 21 settembre 2004. Le informazioni sulle valutazioni *ex ante* sono state raccolte con il contributo delle Task Force Ambiente regionali, le informazioni sui Piani regionali di bonifica sono state fornite grazie al contributo di Antonella Damian, Direzione Qualità della Vita.

Allegato 1

Principali norme nel campo delle bonifiche¹

Norme nazionali

Legge 349/1986 (art. 1- Istituzione del Ministero dell'Ambiente).
 Legge 475/1988 (art. 9 - Piani di Bonifica).
 DM 16/5/1989 (Criteri e linee guida per la redazione dei Piani Regionali di Bonifica).
 DL.vo 22 05/02/1997 (Decreto Ronchi).
 Legge 426/1998 (Nuovi Interventi in campo ambientale).
 DM 471/1999 (Regolamento attuativo dell'art. 17 DL.vo 22/1997 sugli interventi di Bonifica).
 Legge 388/2000 (art. 14 - Finanziaria 2001).
 DM 468/2001 (Programma Nazionale di Bonifica).
 Legge 179/2002 (Nuove disposizioni in campo ambientale).

Limiti di intervento

L'obbligo della bonifica (art. 4 DM 471/1999) è posto a carico del soggetto che "...cagiona il superamento dei limiti..." di accettabilità della contaminazione dei suoli, delle acque superficiali e delle acque sotterranee in relazione alla destinazione d'uso dei siti "ovvero determina un pericolo concreto ed attuale di superamento dei limiti medesimi."

Quindi ai fini dell'obbligo di bonifica il sito è "inquinato" quando è interessato da concentrazioni di inquinanti che superano i predetti limiti.

Il sito è "inquinato" se è interessato dalla presenza di "livelli di contaminazione o alterazioni chimiche, fisiche o biologiche del suolo o del sottosuolo o delle acque superficiali o delle acque sotterranee tali da determinare un pericolo per la salute pubblica o per l'ambiente naturale o costruito" ed anche se uno solo dei valori di concentrazione delle sostanze inquinanti" nelle matrici ambientali risulta superiore ai valori di Concentrazione Massima Ammissibile (CMA) (art. 2, lett. b DM 471/1999).

Il DM 471/1999 consente la permanenza di livelli di contaminazione residui rispetto a quelli stabiliti in via generale con analisi di rischio specifiche).

Al di sotto dei suddetti limiti l'inquinamento può essere giuridicamente rilevante ai fini del danno ambientale ma non ai fini dell'obbligo di bonifica.

Danno ambientale

Mentre la bonifica mira a ridurre le concentrazioni di contaminazione delle matrici ambientali a livelli accettabili, l'obiettivo prioritario dell'azione di risarcimento del danno ambientale è il ripristino dello stato dei luoghi, cioè la restituzione di un sito alla situazione ambientale esistente al momento in cui è iniziata la contaminazione.

Non c'è alcuna sovrapposizione tra le due discipline.

Modalità di bonifica

Il DM 471/1999 prevede le seguenti modalità di "bonifica" (art. 4 e 5):

- ridurre le concentrazioni di inquinanti alle CMA (all. 1 DM 471/1999);
- ridurre le concentrazioni di inquinanti ai valori del fondo naturale (anche eventualmente superiori alle CMA, ove dimostrato) presenti nell'intorno non influenzato dalla contaminazione;
- ridurre le concentrazioni di inquinanti a valori più restrittivi di quelli previsti per la destinazione d'uso del sito;
- ridurre le concentrazioni di inquinanti a valori limite meno restrittivi delle CMA, con idonee misure di sicurezza (bonifica con misure di sicurezza).

¹ A cura di Emilio Tassoni, Direzione Qualità della Vita, Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio

Bonifica con misure di sicurezza

Se i valori limite accettabili stabiliti in relazione alla specifica destinazione d'uso del sito non possono essere raggiunti neppure applicando le migliori tecnologie disponibili a costi sostenibili (art.17, comma 6 DL.vo 22/1997) il provvedimento di approvazione del progetto di bonifica può prescrivere l'adozione di misure di sicurezza volte ad impedire danni derivanti dall'inquinamento residuo (es. limitazioni temporanee o permanenti all'utilizzo dell'area bonificata).

Il DM 471/1999 ha confermato la possibilità di autorizzare interventi di bonifica con misure di sicurezza, che garantiscano comunque la tutela ambientale e sanitaria.

La bonifica con misure di sicurezza è affidata alla responsabilità del soggetto che ha provocato l'inquinamento e della pubblica amministrazione che deve approvare il progetto.

Occorre dimostrare l'impossibilità oggettiva di "bonificare", non derivata da impedimenti contingenti.

Un'apposita analisi di rischio, basata su modalità riconosciute a livello internazionale e sui criteri previsti nell'all. 4 DM 471/1999, deve dimostrare la compatibilità della permanenza delle concentrazioni residue nel sito con le esigenze di tutela della salute e dell'ambiente.

Messa in sicurezza permanente

Per autorizzare gli interventi di "messa in sicurezza permanente", che di fatto costituiscono una deroga all'obbligo di "bonifica", devono ricorrere i seguenti presupposti:

- la fonte inquinante deve essere costituita da rifiuti stoccati;
- deve essere dimostrata l'impossibilità di rimuovere i rifiuti stoccati, neppure applicando le migliori tecnologie disponibili a costi sopportabili;
- può essere effettuato nel sito solo lo stoccaggio dei rifiuti che già si trovano nel sito medesimo nonché dei residui originati dal loro trattamento (art. 6, comma 2 DM 471/1999).

Principi per l'esecuzione degli interventi

Gli interventi di bonifica devono privilegiare: tecniche in grado di ridurre la movimentazione dei terreni contaminati, il trattamento nel sito ed il riutilizzo del riporto, suolo e sottosuolo inquinati (art. 4, comma 4; art. 5, comma 4 DM 471/1999).

La messa in sicurezza permanente deve privilegiare tecnologie di trattamento di rifiuti e riduzione del volume dei rifiuti stessi (fonte inquinante) (art. 6, comma 5 DM 471/1999).

Esiste l'obbligo di "bonifica" della parte del sito liberato dai rifiuti, con l'obiettivo di impedire che l'intervento costituisca un semplice contenimento della fonte inquinante senza alcun risanamento ambientale.

Proprietario incolpevole

La responsabilità civile e penale per la bonifica rimane in capo ovviamente al soggetto che ha causato la contaminazione.

La diffida a provvedere alla bonifica, adottata dalla competente autorità, deve essere rivolta al responsabile dell'inquinamento e non al proprietario (semplice notifica ai fini dell'attivazione dell'onere reale).

L'obbligo imposto al proprietario incolpevole ha titolo esclusivo nell'onere reale (art. 17, commi 10-11 DL.vo 22/1997), che grava sulla proprietà nell'interesse generale.

Fasi principali del "procedimento" di bonifica

Dopo l'avvio del procedimento la priorità è la realizzazione degli interventi di messa in sicurezza d'emergenza al fine di non aggravare l'inquinamento, contenere gli effetti e ridurre il rischio sanitario e ambientale [art. 17, comma 2, lett. a) e b), 3, 9, e 13 bis DL.vo. 22/1997]:

- Elaborazione del Piano della caratterizzazione del sito e sua esecuzione.
- Elaborazione e approvazione del progetto preliminare e definitivo di bonifica [art. 17, comma 2, lett. c), 3, 4, 5, 7, 9, 13 bis e 14 DL.vo 22/1997].
- Esecuzione degli interventi di bonifica e ripristino ambientale.
- Controllo sull'esecuzione degli interventi di bonifica (art. 17, comma 2, 9, 13 bis e 8 DL.vo 22/1997).

Avvio del procedimento di bonifica

Il soggetto che cagiona il superamento dei limiti, entro il termine di 48 ore dall'evento inquinante, è tenuto a comunicarlo a comune, provincia e regione nonché agli organi di controllo (art. 7, comma 1 DM 471/1999).

Entro le 48 ore successive alla scadenza del termine per informare le pubbliche amministrazioni della situazione di inquinamento in atto (entro 96 ore dall'evento), il responsabile deve comunicare ai medesimi soggetti gli interventi di messa in sicurezza d'emergenza adottati ed in fase di esecuzione, con allegata idonea documentazione tecnica.

Entro 30 giorni dal ricevimento della comunicazione degli interventi di messa in sicurezza d'emergenza adottati ed in fase di esecuzione, gli Enti devono verificare l'efficacia dei suddetti interventi nonché fissare eventuali prescrizioni ed interventi integrativi (es. misure di monitoraggio e controlli da effettuare) (art. 7, comma 3 DM 471/1999).

Il soggetto responsabile deve porre in essere in modo tempestivo e non appena si verifica l'inquinamento le prime misure di emergenza necessarie per la tutela della salute e dell'ambiente e per evitare l'aggravamento della situazione.

Progetto di bonifica

Gli elaborati progettuali hanno tre livelli di approfondimento tecnico progressivo: Piano della caratterizzazione, Progetto preliminare e Progetto definitivo, da elaborare sulla base dei criteri generali e linee guida previsti nell'all. 4 al DM 471/1999.

Momento fondamentale del procedimento di bonifica è l'elaborazione ed approvazione del progetto preliminare {definizione dell'area inquinata, individuazione delle tecnologie di bonifica da adottare, dimostrazione dell'attuabilità degli interventi di bonifica con misure di sicurezza o di messa in sicurezza permanente (art. 10)}.

Il DM 471/1999 stabilisce i termini entro i quali devono essere presentati e/o approvati:

- piano di caratterizzazione (art. 10, comma 2): entro 30 giorni dall'evento inquinante o dalla individuazione della situazione di inquinamento o dalla notifica dell'Ordinanza, ecc.;
- progetto definitivo (art. 10, comma 3): entro 1 anno dalla scadenza del predetto termine;
- approvazione del progetto definitivo da parte dell'Autorità competente (art. 10, comma 3): entro 90 giorni dalla presentazione.

Per le opere sottoposte a VIA, l'approvazione è subordinata alla acquisizione della pronuncia di compatibilità e i termini sono sospesi sino alla conclusione della procedura di VIA.

Il responsabile della bonifica può presentare contestualmente un unico progetto comprendente tutti i contenuti delle diverse fasi previste, con il rischio che, se la Pubblica Amministrazione rileva l'insufficienza del Piano di caratterizzazione, il soggetto responsabile dovrà rielaborare nuovamente il progetto.

I criteri generali, i termini e le modalità del procedimento di approvazione si applicano anche agli interventi di interesse nazionale (art. 15, comma 2).

L'approvazione del progetto definitivo autorizza gli interventi, stabilisce i tempi, indica eventuali prescrizioni e fissa le garanzie finanziarie (non meno del 20% del costo dell'intervento) a favore della regione territorialmente competente.

L'approvazione del progetto definitivo sostituisce a tutti gli effetti le autorizzazioni, le concessioni, i concerti, le intese, i *nulla osta*, i pareri e gli assensi previsti dalla legislazione vigente, ma solo ai fini della realizzazione e dell'esercizio degli impianti e delle attrezzature per l'attuazione del progetto definitivo e per il tempo strettamente necessario all'attuazione medesima.

L'approvazione costituisce variante urbanistica e comporta dichiarazione di pubblica utilità, di urgenza ed indifferibilità dei lavori qualora la realizzazione e l'esercizio dei suddetti impianti ed attrezzature rivesta appunto carattere di pubblica utilità.

Iter istruttorio dei progetti

Per snellire l'azione amministrativa, ai sensi dell'art. 1 Legge 241/1990, è previsto un esame contestuale degli interessi pubblici coinvolti nel procedimento.

I commi 3, 4 e 5 dell'art. 10 del DM 471/1999 stabiliscono che il piano di caratterizzazione, il progetto preliminare e il progetto definitivo siano approvati "sentita" una conferenza di servizi (da intendersi come istruttoria) convocata ai sensi dell'art. 14 Legge 241/1990 e ss. mm. ii., alla quale partecipano gli enti locali, l'ARPA regionale e tutte le altre amministrazioni competenti per le autorizzazioni, le concessioni, ecc., previsti dalla legislazione vigente e necessari per l'esecuzione dell'intervento di bonifica.

Controlli

I controlli, sulla conformità dei Piani di caratterizzazione dei Progetti preliminari e definitivi comprensivi delle misure di sicurezza, sono effettuati dalla Provincia, che ne deve attestare il completamento e la conformità al progetto con apposita certificazione (art. 12, comma 2).

Per gli interventi di bonifica con misure di sicurezza e di messa in sicurezza permanente devono essere effettuati controlli periodici sull'efficacia delle misure e degli interventi. Deve essere accertato, con cadenza almeno biennale, che le caratteristiche del sito sottoposto ai predetti interventi siano corrispondenti alla destinazione d'uso prevista e non comportino rischi per la salute e per l'ambiente (art. 12, comma 4 DM 471/1999).

Selezione siti interesse nazionale e perimetrazione

La selezione degli interventi di interesse nazionale avviene secondo i seguenti principi e criteri direttivi (art. 18, comma 1 lett. N DL.vo 22/1997 e art. 15, comma 1 DM 471/1999):

- bonifica riguardi territori, compresi i corpi idrici, di particolare pregio ambientale;
- bonifica riguardi territori tutelati ai sensi della Legge 431/1985;
- rischio sanitario ed ambientale sia elevato in ragione della densità della popolazione o dell'estensione dell'area interessata;
- impatto socio-economico sia rilevante;
- inquinamento costituisca un rischio per i beni di interesse storico e culturale di rilevanza nazionale;
- bonifica riguardi siti compresi nel territorio di più regioni.

Il decreto del Ministro che delimita l'area di un sito nazionale non comporta che la stessa sia tutta inquinata e da bonificare.

La perimetrazione individua un'area che, sulla base dei dati storici, è potenzialmente interessata da contaminazione e quindi deve essere sottoposta ad indagini di caratterizzazione.

Anche le aree esterne al perimetro non sono estranee a situazioni di contaminazione e qualora dovesse emergere che anche queste sono inquinate, si procederà ai necessari interventi di caratterizzazione e di bonifica.

L'utilizzo di aree potenzialmente inquinate è subordinato ai necessari accertamenti di caratterizzazione e, qualora positivi, alla bonifica.

Iter istruttorio dei progetti nei siti di interesse nazionale

I criteri generali, i termini e le modalità per la predisposizione e la presentazione dei progetti di bonifica, sono quelli generali dell'art. 10 del DM 471/1999 (art. 15, comma 2).

Il Piano di caratterizzazione, i Progetti preliminare e definitivo di bonifica sono presentati al Ministero dell'Ambiente, che per l'istruttoria tecnica si avvale dell'ANPA (ora APAT), ARPA regionale e ISS (art. 15, commi 1,2,3 DM 471/1999).

Il Ministro dell'ambiente, di concerto con i Ministri delle Attività produttive e della salute, d'intesa con la regione territorialmente competente, approva con decreto il progetto definitivo di bonifica (art. 15, comma 4 DM 471/1999).

Il Ministero dell'ambiente, avvalendosi di ANPA (ora APAT), ISS ed ENEA, predispone i progetti di bonifica se il responsabile non provvede o non è individuabile e non provvede il proprietario del sito inquinato né altro soggetto interessato.

Se gli interventi di bonifica prevedono opere sottoposte a VIA: a) l'approvazione è subordinata all'acquisizione della pronuncia di compatibilità; b) i termini del procedimento sono sospesi sino alla conclusione della procedura di VIA (art. 15, comma 5 DM 471/1999).

L'approvazione del progetto di bonifica sostituisce anche la pronuncia di VIA degli impianti da realizzare nel sito per gli interventi di bonifica, esclusi di quelli di incenerimento (art. 17, comma 14 DL.vo 22/1997).

I primi interventi di interesse nazionale: Legge 426/1998

L'art. 1 della Legge 426/1998 individua, sulla base dei criteri indicati al comma 1, dell'art. 18 del DL.vo 22/1997 (rilievo dell'impatto sull'ambiente connesso all'estensione dell'area interessata ed alla quantità e pericolosità degli inquinanti presenti), come primi interventi di interesse nazionale relativi ad aree industriali e siti ad alto rischio ambientale, i seguenti 14 interventi:

- *Venezia-Porto Marghera* (aziende chimiche, petrolchimiche, metallurgiche, meccaniche, cantieristica navale)
- *Napoli Orientale* (aziende petrolchimiche, depositi petroliferi e manifatturiere)
- *Gela e Priolo* (raffinerie, stabilimenti petrolchimici, centri di stoccaggio oli, pipeline, produzione di cemento-amianto)
- *Manfredonia* (produzione di fertilizzanti, fibre artificiali e tecnopolimeri)
- *Brindisi* (stabilimento petrolchimico, industrie metallurgiche e farmaceutiche)
- *Taranto* (raffineria, industria siderurgica e cementiera)
- *Cengio e Saliceto* (stabilimento ACNA C.O. per la produzione di intermedi organici)
- *Piombino* (aziende siderurgiche, produzione di laminati e tubazioni zincati)
- *Massa e Carrara* (aziende petrolchimiche, siderurgiche, farmaceutiche)
- *Casal Monferrato* (produzione di manufatti di cemento-amianto, presenza diffusa di coperture di edifici in cemento-amianto e di "polverino" di amianto)
- *"Litorale domizio-flegreo e Agro aversano"* (presenza diffusa di numerose discariche di rifiuti urbani e industriali)
- *Pitelli - La Spezia* (discariche di rifiuti urbani, industriali e pericolosi, carbonili, produzione di piombo, cantieristica navale)
- *Balangero* (area di estrazione, lavorazione e discariche di amianto, vasche di decantazione fanghi)
- *Pieve Vergonte* (azienda chimica dimessa dove è stato prodotto, tra l'altro, DDT).

Interventi di interesse nazionale (Legge 388/2000 - Finanziaria 2001)

Oltre ai 14 interventi già individuati dal legislatore, la legge "finanziaria" 2001 (Legge 388/2000) ha identificato come interventi di bonifica di "interesse nazionale" quelli relativi alle aree di:

- *Napoli-Bagnoli-Coroglio* (ex stabilimenti siderurgici e di produzione di cemento e cemento-amianto, produzione di fertilizzanti)
- *Sesto San Giovanni* (area siderurgica ex Falck)
- *Pioltello-Rodano - Milano* (industrie chimiche per la produzione di solventi e acetati, industria farmaceutica).

Il Programma Nazionale di Bonifica, DM 468/2001

Ripartisce tra 41 siti di bonifica di interesse nazionale circa 1056 miliardi di vecchie lire, da destinare in via prioritaria agli interventi di messa in sicurezza d'emergenza e di caratterizzazione di aree pubbliche e di competenza pubblica.

Queste risorse devono essere quindi sostanzialmente impiegate al fine di evitare l'ulteriore diffusione della fonte inquinante nonché di individuare gli inquinanti presenti ed i livelli di inquinamento, elementi indispensabili per definire i successivi interventi di bonifica.

La stesura del Programma nazionale di bonifica è stata effettuata dal Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio con la partecipazione attiva delle regioni e degli Enti locali.

In particolare il Programma Nazionale di Bonifica:

1) Individua (art. 3) come siti di interesse nazionale:

- i 14 interventi già individuati dall'art. 1, comma 4 della Legge 426/1998 come primi interventi di interesse nazionale;

- gli interventi aggiunti dal legislatore (art. 114, commi 24 e 25 Legge 388/2000 - Legge finanziaria 2001) all'elenco di cui alla suddetta Legge n. 426/1998;
 - 23 nuovi interventi, che possiedono requisiti tali da farli classificare come siti di bonifica di interesse nazionale.
- 2) Individua come interventi prioritari ai fini del finanziamento quelli di messa in sicurezza d'emergenza e di caratterizzazione oppure, nel caso in cui siano già stati realizzati interventi di messa in sicurezza d'emergenza o di caratterizzazione, gli interventi di bonifica o di messa in sicurezza permanente e di ripristino ambientale (art. 4).
- 3) Individua i soggetti beneficiari dei finanziamenti (art. 5):
- pubbliche amministrazioni per interventi in aree pubbliche o di competenza pubblica;
 - pubbliche amministrazioni per interventi in danno aventi ad oggetto beni privati, effettuati nel caso in cui il responsabile dell'inquinamento non provveda o non sia individuabile;
 - soggetti privati titolari di diritti reali su beni immobili sui quali insistano manufatti ad uso residenziale;
 - soggetti privati titolari di diritti reali su immobili destinati ad uso diverso da quello residenziale.
- Non possono in ogni caso beneficiare del contributo pubblico i soggetti responsabili di atti e fatti costituenti illecito penale o amministrativo che abbiano cagionato danno ambientale.
- 4) Affida il monitoraggio ed il controllo sull'attuazione del programma nazionale alle regioni, che si possono avvalere delle ARPA (art. 7).
- 5) Individua le procedure di revoca e di riassegnazione dei finanziamenti concessi (art. 8).
- 6) Individua le risorse finanziarie disponibili in quelle di cui all'art. 1 Legge 426/1998, all'art. 49 Legge 448/1998, al fondo di rotazione di cui all'art. 18, comma 9 bis Legge 349/1986, alle deliberazioni del CIPE destinate al finanziamento di progetti e di interventi di risanamento ambientale e nel Quadro comunitario di sostegno 2000-2006 (art. 9);
- 7) Trasferisce le risorse disponibili alle regioni e/o ai Commissari delegati per l'emergenza bonifiche (art. 9).

Gli ulteriori 23 interventi inseriti nel Programma nazionale sono stati selezionati tra quelli che le regioni hanno individuato come prioritari e che possiedono requisiti tali da farli classificare come siti di bonifica di interesse nazionale in quanto simili a quelli già classificati dal legislatore.

Si tratta degli interventi relativi ai siti di:

- *Basse di Stura - Torino* (smaltimento abusivo di rifiuti industriali)
- *Biancavilla* (inquinamento da amianto)
- *Bolzano* (ex produzione di magnesio e alluminio da bauxite)
- *Bovisa - Milano* (inquinamento da distillazione del carbone)
- *Cerro al Lambro* (inquinamento da raffinazione di oli usati e terre decoloranti esauste)
- *Basso bacino del fiume Chienti* (inquinamento da solventi dall'industria calzaturiera)
- *Cogoleto - Stoppani* (inquinamento industriale da cromo)
- *Crotone* (abbandoni incontrollati di rifiuti da attività siderurgica e chimica)
- *Emarese - Aosta* (inquinamento da miniere di amianto)
- *Fibronit - Bari* (inquinamento da fabbricazione di manufatti in cemento-amianto)
- *Fidenza* (produzione di fertilizzanti e industria petrolifera)
- *Provincia di Frosinone* (abbandoni incontrollati di rifiuti anche speciali e pericolosi)
- *Laguna di Grado e Marano* (inquinamento da mercurio da produzione di cellulosa)
- *Guglionesi II - Molise* (inquinamento da metalli pesanti per smaltimento incontrollato di rifiuti industriali)
- *Livorno* (inquinamento da attività portuale e industriale)
- *Mardimago e Ceregnano - Rovigo* (smaltimento abusivo di rifiuti industriali-fluff)
- *Fiumi Saline e Alento* (abbandoni incontrollati di fanghi di depurazione e rifiuti da produzione di solventi e vernici)
- *Comprensorio Sassuolo-Scandiano* (aree industriali dismesse del comprensorio della ceramica)
- *Sulcis Iglesiente Guspinese* (enormi aree minerarie dismesse)
- *Terni* (inquinamento da attività del comparto siderurgico)

- *Tito* (abbandoni incontrollati di fanghi di depurazione e rifiuti da produzione di concimi, cemento-amianto e da attività siderurgica)
- *Trento nord* (ex produzioni del comparto chimico e della distillazione del catrame)
- *Trieste* (area portuale interessata da raffinerie e depositi di idrocarburi).

Legge 179/2002 - Disposizioni in materia ambientale

Ha aggiunto all'elenco dei siti di bonifica di interesse nazionale i seguenti:

- *Broni* (inquinamento da amianto)
- *Brescia Caffaro* (produzione chimica di PCB)
- *Falconara Marittima* (raffineria e industria chimica dismessa)
- *Serravalle Scrivia* (rigenerazione di minerali, lubrificanti esausti)
- *Laghi di Mantova* e polo chimico (petrolchimica, industria metallurgica, raffinerie, aree lacustri e fluviali)
- *Orbetello area ex Sitoco* (stabilimento dimesso produzione fertilizzanti)
- *Aree del litorale Vesuviano* (ancora in fase di perimetrazione)
- *Aree industriali di Porto Torres* (produzioni chimiche, depositi petroliferi, centrale termo-elettrica)
- Area industriale della Val Basento

Per dare copertura agli ultimi 9 siti classificati come siti nazionali, sono stati stanziati dalla Legge finanziaria 2004 nove milioni di euro per ciascuna delle tre annualità 2004, 2005 e 2006.

Perimetrazione dei siti di interesse nazionale

Per dare puntuale attuazione al disposto legislativo dell'art. 1 della Legge 426/1998 sono stati finora perimetrati 49 siti di bonifica di interesse nazionale su 50 con decreto del Ministro dell'ambiente, sentiti i comuni territorialmente interessati.

La perimetrazione trasferisce la competenza delle procedure in corso dai comuni/regioni al Ministero dell'Ambiente e della Tutela del Territorio.

Ripartizione finanziamento per regione, in miliardi di vecchie lire

Regione	Finanziamento per regione(in miliardi lire)
Veneto	144,4
Campania	106,8
Sicilia	92,2
Puglia	119,8
Liguria	111,4
Toscana	6
Piemonte	88
Lombardia	70
Abruzzo	5
Basilicata	7
Calabria	18,8
Emilia-Romagna	39,6
Friuli-Venezia Giulia	42,8
Lazio	7,8
Marche	2,8
Molise	2,8
Sardegna	63,6
Umbria	15,6
Valle d'Aosta	7,8
Prov. aut. Bolzano	7,8
Prov. aut. Trento	29,6
Totale regioni	1048
ICRAM	11,8
Totale generale	1059,8

Piani regionali di bonifica²

Le indicazioni su contenuti, predisposizione e valutazione dei piani di bonifica regionali trovano riferimento normativo sia nel DL.vo 22/1997 “Decreto Ronchi” sia nel relativo DM di attuazione 471/1999.

DL.vo 22/1997	Art. 17 Predisposizione dell’anagrafe
	Art. 18 Competenze dello stato
	Art. 19 Competenze delle regioni
	Art. 20 Competenze delle province
	Art. 22 Piani regionali di bonifica
DM 471/1999	Art. 14 Piani regionali di bonifica
	Art. 16 Censimento
	Art. 17 Predisposizione dell’anagrafe

DL.vo 22/1997: “Decreto Ronchi”

art. 17 Bonifica e ripristino ambientale dei siti inquinati

Comma 12) “Le regioni predispongono, sulla base delle notifiche dei soggetti interessati ovvero agli accertamenti degli organi di controllo un’anagrafe dei siti da bonificare...”

art. 18 Competenze dello Stato

È competenza dello Stato:

“*Determinazione dei criteri generali per la elaborazione dei piani regionali di cui all’art. 22, ed il coordinamento degli stessi*” (tali criteri non sono stati ancora individuati)

“*la determinazione dei criteri generali degli standard di bonifica..*” (attuati mediante l’emanazione del DM 471/1999)

art. 19 Competenze delle regioni

È competenza delle regioni:

Punto c) elaborazione, approvazione e aggiornamento dei piani per la bonifica di aree inquinate.

Punto h) linee guida per la predisposizione e l’approvazione dei progetti di bonifica e di messa in sicurezza, nonché l’individuazione delle tipologie di progetti non soggetti ad autorizzazione.

art. 20 Competenze delle province

Punto b) controllo e la verifica degli interventi di bonifica del monitoraggio ad essi conseguenti

art. 22 Piani regionali

Comma 5. “Costituiscono parte integrante del piano regionale di gestione dei rifiuti i piani di bonifica delle aree inquinate”.

Comma 6. “L’approvazione del piano regionale o il suo adeguamento, è condizione necessaria per accedere ai finanziamenti nazionali”.

Comma 7. La regione approva o adegua il piano (dei rifiuti) entro due anni dall’entrata in vigore del presente decreto.

Comma 8. “In caso di inutile decorso del termine e di accertata inattività di cui al comma 7), il Ministero dell’Ambiente diffida gli organi regionali competenti ad adempiere entro un congruo termine e, in caso di protrazione dell’inerzia, adotta, in via sostitutiva, i provvedimenti necessari alla elaborazione del piano regionale”.

DM 471/1999

art. 14 Interventi effettuati dai comuni e regioni, e ordine di priorità

Regione o il comune provvede agli interventi di bonifica e ripristino ambientale secondo un ordine di priorità stabilito nel “Piano regionale per la bonifica delle aree inquinate” di cui all’art. 22 DL.vo 22/1997.

² A cura di Antonella Damian, *Direzione Qualità della Vita, Ministero dell’Ambiente e della Tutela del Territorio*

Ordine di priorità è stabilito, per i siti inseriti nell'anagrafe dei siti da bonificare secondo i criteri di valutazione stabiliti dall'ANPA.

art. 16 censimento dei siti potenzialmente inquinati

Regioni possono procedere, nei limiti delle disponibilità finanziarie, all'aggiornamento del censimento, entro un anno dall'entrata in vigore del presente regolamento.

Nello stesso articolo viene fatta una integrazione all'elenco dei siti previsti nel censimento ai sensi del DM 185 del 16/05/1989.

art. 17 Anagrafe dei siti da bonificare

Le regioni, sulla base dei criteri definiti dall'ANPA³, predispongono, entro un anno dalla data di entrata in vigore del presente decreto, l'Anagrafe dei siti da bonificare che deve contenere:

- Elenco dei siti da bonificare
- Elenco siti sottoposti ad intervento di bonifica

Per garantire l'efficacia della raccolta dei dati, l'ANPA definisce, in collaborazione con le regioni e le agenzie regionali per la protezione dell'ambiente, i contenuti e la struttura dei dati essenziali dell'anagrafe, nonché le modalità della loro trasposizione in sistemi informativi collegati alla rete di un sistema informativo nazionale.

Contenuti tecnici individuati nel DL.vo 22/1997

Art. 14	Piani regionali di bonifica
Art. 16	Censimento
Art. 17	Predisposizione dell'anagrafe

Il piano regionale di bonifica, secondo quanto prescritto dall'art. 22, comma 5 DL.vo 22/1997 deve prevedere:

- a) ordine di priorità degli interventi, basato su un criterio di valutazione elaborato dall'ANPA⁴;
- b) individuazione di siti da bonificare e delle caratteristiche generali dell'inquinamento presente; modalità degli interventi di bonifica e di risanamento ambientale, che privilegiano prioritariamente l'impiego dei materiali provenienti dalle attività di recupero dei rifiuti urbani;
- c) la stima degli oneri finanziari;
- d) modalità di smaltimento dei materiali da asportare.

L'ordine di priorità degli interventi previsto al punto a) è stabilito per i siti inseriti nell'anagrafe dei siti da bonificare, che deve individuare secondo l'art. 17, comma 12 DL.vo 22/1997:

- a) ambiti interessati, caratterizzazione e livello degli inquinanti presenti;
- b) soggetti cui compete l'intervento di bonifica;
- c) Enti di cui la regione intende avvalersi per l'esecuzione d'ufficio;
- d) stima degli oneri finanziari.

In aggiunta, ai sensi dell'art. 17 DM 471/1999 l'anagrafe deve contenere anche:

- Elenco dei siti da bonificare
- Elenco siti sottoposti ad intervento di bonifica

³ Ai sensi dell'art. 17, comma 12, DL.vo 22/1997

⁴ Il riferimento ai criteri dell'ANPA è stato aggiunto dall'art. 12, Legge 426/1998

Allegato 2

I 17 siti di interesse nazionale nelle 7 regioni italiane Ob. 1

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
BASILICATA		
1. Val Basento		
L. 179/2002 DM 26/2/2003 (GU n. 121 27/5/2003)	nota (7)	Area industriale polo chimico, manifatturiera, centrale gas. Superficie: ca. 3400 ha
Status delle procedure in corso		
<i>Riunioni tecniche:</i>	5	
<i>Conferenze di servizi istruttorie:</i>	5	
<i>Conferenze di servizi decisorie:</i>	3	
<i>Iniziate:</i>	aprile 2003	
<i>Messa in sicurezza d'emergenza:</i>	Area ex centrale gas di Ferrandina nel comune di Salandra (ENI S.p.A.)	
<i>Progetti definitivi di bonifica:</i>	nessuno	
2. Tito		
DM 468/2001 DM 8/7/2002 (GU n. 231 2/10/2002)	4.028.363	Area industriale siderurgica, concimi, presenza di amianto e serbatoi di prodotti chimici. Superficie: ca. 6 ha
Status delle procedure in corso		
<i>Riunioni tecniche:</i>	0	
<i>Conferenze di servizi istruttorie:</i>	5	
<i>Conferenze di servizi decisorie:</i>	5	
<i>Iniziate:</i>	aprile 2003	
<i>Messa in sicurezza d'emergenza:</i>	nessuna	
<i>Progetti definitivi di bonifica:</i>	nessuno	
CALABRIA		
3. Crotone-Cassano-Cerchiara		
DM 468/2001 DM 26/11/2002 (GU n. 17 22/1/2003)	9.709.389	Area industriale polo chimico, industria dello zinco, 2 discariche, arenile e area di mare prospiciente Superficie: 1 discarica 7 ha; tratto di costa: ca. 87.000 mq
Status delle procedure in corso		
<i>Riunioni tecniche:</i>	9	
<i>Conferenze di servizi istruttorie:</i>	7	
<i>Conferenze di servizi decisorie:</i>	9	
<i>Iniziate:</i>	luglio 2002	
<i>Messa in sicurezza d'emergenza:</i>	- Area ex Pertusola sud (Syndial S.p.A.) - Ex Agricoltura S.p.A. (Syndial S.p.A.) - Interventi di demolizione interni all'area industriale ex Pertusola sud.	
<i>Progetti definitivi di bonifica:</i>	Il Commissario delegato, esercitando il potere sostitutivo in danno dell'azienda Syndial S.p.A., ha affidato, tramite gara d'appalto, la realizzazione del progetto definitivo di bonifica dell'area ex Pertusola sud. Dopo numerosi incontri tecnici, si è deciso di procedere alla bonifica dell'intera area per stralcio. È stato quindi approvato il progetto definitivo di bonifica tramite la tecnica di fitorimediazione, dell'area archeologica (ca. 100 ha) a monte della zona industriale ex Pertusola sud.	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
CAMPANIA		
4. Napoli orientale		
L. 426/1998 Ord. Com. 20/11/99 (GU 8/03/2000)	27.682.089	Area industriale polo chimico, industria metallurgica e metalmeccanica, manifatturiere. Area costiera e marina antistante nel limite di 3000 m dalla linea di costa entro la batimetrica dei 50 m. Superficie: aree industriali 820 ha; fascia costiera 100 ha.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	31	
Conferenze di servizi istruttorie:	7	
Conferenze di servizi decisorie:	5	
Iniziate:	agosto 2001	
Messa in sicurezza d'emergenza:	- Agip Petroli (ora ENI Divisione Refining & Marketing) - Stabilimento Magnaghi Aeronautica S.p.A; - Deposito di prodotti petroliferi Atriplex;· - ESSO S.p.A.;· - KRC;· - Mediterranea ICIOM;· - Q8 Quaser;· - Whirpool.	
Progetti definitivi di bonifica:	Progetto definitivo di bonifica dell'area ex deposito AGIP Petroli, via Brecce, S. Erasmo. (DM 29/4/2004 registrato alla Corte dei Conti in data 25/5/2004 reg. n. 4 Fog. 61 notificato ai soggetti interessati in data 3/6/2004).	
5. "Litorale domizio-flegreo e Agro aversano"		
L. 426/1998 DM 10/1/2000 (GU n. 48 28/2/2000) DM 08/03/2001 (GU n. 123 29/5/2001)	17.662.825	Presenza diffusa di numerose discariche di rifiuti urbani e industriali. Superficie: ca .14.000 ha. fascia costiera ca. 75 km. 61 comuni inclusi.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	15	
Conferenze di servizi istruttorie:	5	
Conferenze di servizi decisorie:	6	
Iniziate:	marzo 2001	
Messa in sicurezza d'emergenza:	È stata richiesta l'immediata adozione di misure di messa in sicurezza d'emergenza per le seguenti aree: ex discarica SO.GE.RI. nel comune di Castelvoturno; ex depositi di nafta della Marina Militare nel comune di Pozzuoli; stabilimento SMC nel comune di Marcianise. Sono inoltre in atto altri interventi di MISE in altre aree localizzate all'interno del perimetro:· - Punto vendita Total Fina Elf S.p.A., comune di Capua. - Punto vendita Kuwait Petroleum S.p.A., comune di Grazzanise. - Punto vendita 1138 di Total Italia, comune di Castello di Cisterna - Stabilimento TRW Steering Wheel Systems - Falda di Acerra, ex Montefibre	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
CAMPANIA (continua)		
6. Napoli-Bagnoli-Coroglio		
L. 388/2000 DM 31/8/2001 (GU n. 250 26/10/2001)	9.812.681	Area industriale: ex stabilimenti siderurgici e di produzione di cemento e cemento-amianto, produzione di fertilizzanti. Superficie totale ca. 961 ha.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	7	
Conferenze di servizi istruttorie:	7	
Conferenze di servizi decisorie:	4	
Iniziate:	marzo 2001	
Messa in sicurezza d'emergenza:	nessuna	
Progetti definitivi di bonifica:	Progetto definitivo di bonifica delle aree ILVA ed ex Eternit (DM 28/7/2003 registrato alla Corte dei Conti in data 16/9/2003 Reg. n. 3 Fog. 376 notificato ai soggetti interessati in data 18/9/2003).	
7. Area del litorale vesuviano		
L. 179/2002 In corso di perimetrazione		
MOLISE		
8. Campobasso - Guglionesi II		
DM 468/2001 DM 16/10/2002 (GU n. 285 5/12/2002)	1.446.079	Impianto di selezione RSU per compostaggio usato impropriamente: stoccaggio rifiuti urbani e industriali con inquinamento da metalli. Superficie 8 ha.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	1	
Conferenze di servizi istruttorie:	2	
Conferenze di servizi decisorie:	1	
Iniziate:	febbraio 2004	
Messa in sicurezza d'emergenza:	Sono in atto misure su strutture, suoli e stoccaggio rifiuti.	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno	
PUGLIA		
9. Brindisi		
L. 426/1998 DM 10/1/2000 GU n. 43 22/2/2000	20.038.527	Area industriale polo chimico, industria metallurgica e farmaceutiche, cantieristica. Discariche. Tratto di mare prospiciente. Superficie: aree private ca. 21 kmq, pubbliche circa 93 kmq; tratto di mare ca. 30 km.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	33	
Conferenze di servizi istruttorie:	16	
Conferenze di servizi decisorie:	13	
Iniziate:	aprile 2001	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
9. Brindisi (continua)		
Status delle procedure in corso		
Messa in sicurezza d'emergenza:	- È stato predisposto da parte delle società Basell, Polimeri Europa, ENI S.p.A., Dow Italia, EniPower e Chemgas, coinsediate nel Petrolchimico (eccetto Celtica Ambiente) un progetto "consortile" di messa in sicurezza di emergenza della falda dell'area del petrolchimico. - La società Aventis Bulk ha in corso un intervento di messa in sicurezza di emergenza della falda tramite emungimento di acqua contaminata da sostanze organiche. - Per una porzione di area dello stabilimento ex EVC, la Società Powerco (soggetto interessato alla bonifica) ha elaborato un progetto di messa in sicurezza d'emergenza della falda. - La provincia di Brindisi ha aggiudicato la gara d'appalto concorso per l'affidamento dei lavori di messa in sicurezza d'emergenza del seno di ponente del Porto di Brindisi. - Società Brindisi LNG: area a mare in zona Capo Bianco di Brindisi. - Autorità portuale di Brindisi: <i>Hot-spot</i> area marina di Costa Morena est.	
Progetti definitivi di bonifica:	- Progetto definitivo di bonifica dei terreni delle aree di proprietà ENIPOWER (Decreto del 4.6.03 registrato alla CdC in data 9.7.03 reg. n. 3 fog. n. 187 e notificato ai soggetti interessati in data 14.7.03). - Progetto definitivo di bonifica dei suoli interessati dagli scavi per la posa di un metanodotto - Potenziamento derivazione del Polo industriale di Brindisi. SNAM (Decreto del 5.7.04. registrato alla Corte dei Conti in data 12.8.04 Reg. n. 7 Fog. 298) e notificato ai soggetti.	
10. Taranto		
L. 426/1998 DM 10/1/2000 GU 45 24/2/2000	20.038.527	Area industriale polo chimico, industria siderurgica e cementiera, cantieristica. Tratto di mare antistante. Superficie: aree private ca. 22 kmq; aree pubbliche 10 kmq; Mar Piccolo 22 kmq; Mar Grande 51,1 kmq; Salina Grande 9,8 kmq. tratto costiero ca. 17 km.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	25	
Conferenze di servizi istruttorie:	16	
Conferenze di servizi decisorie:	13	
Iniziate:	aprile 2001	
Messa in sicurezza d'emergenza:	- La società ENI S.p.A. ha presentato un progetto di messa in sicurezza di raffineria e depositi interno ed esterno ex Praoil di Punta Rondinella. - Il Commissario delegato per l'emergenza ambientale in Puglia ha presentato il progetto di messa in sicurezza d'emergenza dei suoli e della falda dell'area ex Yard Belleli. - La società ENI S.p.A. ha effettuato interventi di messa in sicurezza d'emergenza nelle seguenti aree: a) punto vendita 5579 di Taranto SS106 Jonica; b) esterna alla raffineria, oggetto di sversamento gasolio.	
Progetti definitivi di bonifica:	- Progetto definitivo di bonifica della falda acquifera sottostante la raffineria ex Agip Petroli di Taranto, oggi ENI S.p.A. divisione Refining & Marketing.	
11. Manfredonia		
L. 426/1998 DM 10/01/2000 (GU n. 47 26/02/2000)	19.522.070	Area industriale polo chimico, industria di fertilizzanti, fibre artificiali e tecnopolimeri. Incidente con fuga di arsenico. Superficie circa 201 ha; area a mare circa 8,6 kmq.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	6	
Conferenze di servizi istruttorie:	15	
Conferenze di servizi decisorie:	13	
Iniziate:	gennaio 2000	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
11. Manfredonia (continua)		
Status delle procedure in corso		
Messa in sicurezza d'emergenza:	La conferenza di servizi decisoria ha preso atto con prescrizioni dei progetti di: - sperimentazione della barriera idraulica di messa in sicurezza della falda; - messa in sicurezza della falda: progetto preliminare di estrazione e trattamento delle acque di falda inquinate; - messa in sicurezza discariche interne allo stabilimento mediante smaltimento dei rifiuti in esse stoccati; - messa in sicurezza d'emergenza degli <i>hot spots</i> mediante rimozione.	
Progetti definitivi di bonifica:	- Progetto definitivo di bonifica della falda sottostante l'area dello stabilimento ex Agricoltura in liquidazione oggi Syndial S.p.A. (Decreto del 28/10/2003 registrato alla Corte dei Conti in data 22/12/03 Reg. n. 4 Fog. 101 notificato ai soggetti interessati in data 23/12/2003); - Progetto definitivo di bonifica area stralcio ex Agricoltura oggi Syndial S.p.A. (DM 21/11/03 registrato alla Corte dei Conti in data 28/01/04 Reg. n. 1 Fog. 30 notificato ai soggetti interessati in data 5/2/2004). - Progetto definitivo di bonifica area stralcio ex Agricoltura oggi Syndial S.p.A. (Decreto di rettifica notificato ai soggetti interessati in data 6/8/2004). - Progetto definitivo di bonifica delle discariche interne alle isole 12, 14 e 17 del sito Syndial S.p.A. di Macchia S. Angelo (FG). (In data 6/10/2004 trasmesso alla firma del Ministro delle Attività Produttive).	
12. Bari		
DM 468/2001 DM 08/7/2002 (GU n. 230 1/10/2002)	2.272.410	Area industriale stabilimento di cemento-amianto. Superficie: 100.000 mq
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	2	
Conferenze di servizi istruttorie:	7	
Conferenze di servizi decisorie:	5	
Iniziate:	febbraio 2002	
Messa in sicurezza d'emergenza:	Gli interventi di MISE nel sito ex Fibronit-Bari riguardano sia le attività gestite dal comune di Bari che quelle gestite dal Commissario delegato per l'Emergenza Ambientale in Puglia. In particolare, le prime sono finalizzate all'allontanamento di tutti i rifiuti, le coperture, gli impianti e tutti i materiali contenenti amianto da tutti i capannoni presenti nel sito. Le attività di messa in sicurezza previste dal Commissario delegato comprendono: - bonifica da manufatti contenenti amianto (m.c.a.) dai capannoni D7 e D11; - rimozione della pensilina antistante i capannoni D9 e D10; - raccolta dei residui di combustione e m.c.a. dal capannone D10.	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno.	
SARDEGNA		
13. Sulcis-Iglesiente-Guspinese		
DM 468/2001 DM 12/3/2003 (GU n. 121 27/5/2003)	32.846.658	Aree minerarie dismesse. Aree industriali, polo chimico. 40 comuni inclusi.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	8	
Conferenze di servizi istruttorie:	4	
Conferenze di servizi decisorie:	2	
Iniziate:	giugno 2003	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
13. Sulcis-Iglesiente-Guspinese <i>(continua)</i>		
Status delle procedure in corso		
Messa in sicurezza d'emergenza:	- È attualmente in atto la misura di MISE del punto vendita Tamoil, nel comune di Portoscuso. - Il progetto definitivo degli interventi di MISE del bacino di decantazione fanghi "Levante" (Prot. RIBO 8168 del 12/8/2003) è stato discusso nella conferenza dei servizi il 22/10/2003 ed approvato con prescrizioni. - È stato presentato un progetto di MISE dell'ex area mineraria Su Zurfuru, che sarà discusso nella prossima conferenza dei servizi. - Sono in corso interventi di MISE in alcuni punti vendita AGIP.	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno.	
14. Porto Torres		
L. 179/2002 DM 07/2/2003 (GU n. 94 23/4/2003)	nota (7)	Area industriale, polo chimico, depositi petroliferi presenza amianto, discariche. Centrale termoelettrica con sversamenti. Area marina antistante.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	3	
Conferenze di servizi istruttorie:	4	
Conferenze di servizi decisorie:	2	
Iniziate:	giugno 2003	
Messa in sicurezza d'emergenza:	Le misure di MISE sono state adottate nelle seguenti aree all'interno della perimetrazione: Settori perimetrali nord, est, ovest, nord-ovest (area Minciaredda) e l'area al nodo stradale 25 dello stabilimento Syndial di Porto Torres; area interessata dalla condotta di scarico dei condensatori dei gruppi 1 e 2 della centrale del Fiume Santo (Endesa Italia); aree interessate dai depositi costieri Agip ed Esso italiana	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno	
SICILIA		
15. Gela		
L. 426/1998 DM 10/1/2000 (GU n. 44 23/02/2000)	19.935.236	Area industriale, polo chimico, raffinerie, centri di stoccaggio oli, pipeline, produzione di cemento-amianto. Area marina antistante. Superficie area privata circa 470 ha.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	22	
Conferenze di servizi istruttorie:	15	
Conferenze di servizi decisorie:	8	
Iniziate:	aprile 2000	
Messa in sicurezza d'emergenza:	In base ai risultati delle indagini di caratterizzazione e, comunque, attesi i dati pregressi già conosciuti sulla quasi totalità del sito, ovunque è stata rilevata la necessità di mettere in atto le misure di messa in sicurezza d'emergenza che consistono essenzialmente nell'emungimento di prodotto petrolifero disperso e galleggiante sulla falda e nella creazione di barriere plastiche in cemento bentonite o idrauliche (mediante pozzi) al fine di contrastare il deflusso della falda inquinata verso il mare. Tali barriere si estendono per tutto l'affaccio dell'area industriale del petrolchimico verso il mare (circa 3000 m).	
Progetti definitivi di bonifica:	Progetto definitivo di bonifica con misure di sicurezza della vasca A zona 2 della Raffineria di Gela. ENI S.p.A. Divisione Refining & Markrtng (in data 30/6/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Sig Ministro del MATT a fini richiesta intesa). Progetto definitivo di bonifica delle acque di falda dello Stabilimento Multisocietario di Gela. Raffineria di Gela S.p.A., Polimeri Europa S.p.A., Syndial S.p.A. e ISAF S.p.A. (in data 12/8/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Ministro del MATT a fini richiesta intesa). Progetto definitivo di bonifica costituito dal seguente elaborato:Impianto TAF-relazione tecnica descrittiva delle attività di caratterizzazione condotte e progetto preliminare e definitivo di bonifica. Raffineria di Gela (in data 5/10/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Ministro del MATT a fini richiesta intesa).	

segue

continua

Normativa istitutiva e Decreto di perimetrazione	Finanziamento assentito (euro)	Tipologia di inquinamento
16. Priolo		
L. 426/1998 DM 10/1/2000 (GU n. 44 23/2/2000)	23.653.725	Area industriale polo chimico, raffinerie, centri di stoccaggio oli, pipeline, produzione di cemento-amianto, cantieristica, discariche. Area marina antistante, area umida.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	41	
Conferenze di servizi istruttorie:	21	
Conferenze di servizi decisorie:	9	
Iniziate:	aprile 2000	
Messa in sicurezza d'emergenza:	Nel sito di Priolo, a seguito dei risultati delle attività di caratterizzazione, sono stati attivati interventi di MISE su locali criticità; questi interventi si sono estrinsecati nella realizzazione di una serie di pozzi di aggotamento della falda superficiale e di trincee drenanti.	
Progetti definitivi di bonifica:	Progetto definitivo di bonifica dell'area destinata al nuovo impianto ad idrogeno. ERG Raffinerie Mediterranee s.r.l. - Raffineria ISAB Impianti Nord (In data 12/8/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Ministro del MATT a fini richiesta intesa). Progetto definitivo di bonifica dell'area destinata al nuovo impianto CR-40". ERG Raffinerie Mediterranee S.p.A. - Raffineria ISAB Impianti Nord (in data 3/8/04 trasmessa al Ministro del MATT a fini richiesta intesa). Progetto definitivo di bonifica dell'area interessata dalla realizzazione dell'impianto di trattamento delle acque di falda. Syndial S.p.A. (in data 27/7/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Ministro del MATT a fini richiesta intesa). Progetto definitivo di bonifica delle acque di falda dello stabilimento Multisocietario di Priolo. ENI S.p.A. Divisione Refining & Marketing- Polimeri Europa-Syndial-Dow Poliuretani Italia (In data 15/6/04 trasmessa alla Reg. Siciliana nota del Ministro del MATT a fini richiesta intesa).	
17. Biancavilla		
DM 468/2001 DM 8/7/2002 (GU n. 231 2/10/2002)	4.028.363	Cava di pietrisco lavico contaminato da materiali fibrosi della famiglia dell'amianto (anfibioli, tremolite, actinolite, fluoroedenite). Città di Biancavilla e zona circostante.
Status delle procedure in corso		
Riunioni tecniche:	5	
Conferenze di servizi istruttorie:	10	
Conferenze di servizi decisorie:	2	
Iniziate:	aprile 2000	
Messa in sicurezza d'emergenza:	Le attività di messa in sicurezza d'emergenza riguardano interventi su tre diverse aree: area di cava, edifici pubblici e privati nel comune di Biancavilla; galleria della ferrovia Circumetnea. Il progetto è stato discusso in conferenza istruttoria il 16/2/2004.	
Progetti definitivi di bonifica:	nessuno	

CRITERI PER L'INDIVIDUAZIONE DELLE AREE OGGETTO DI BONIFICA: SITI DI INTERESSE NAZIONALE

Loredana Musmeci

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Le modalità, i tempi, le procedure e le responsabilità per la bonifica dei siti inquinati è dettata dall'art. 17 del DL.vo 22/1997 (Decreto Ronchi) e dal DM 471/1999 (regolamento applicativo).

La Legge 426/1998 (nuovi interventi in campo ambientale), ha individuato 14 siti da bonificare definiti "di interesse nazionale" ed ha demandato ad un apposito "Programma nazionale di bonifica", da adottare con decreto del Ministro dell'ambiente, l'individuazione di ulteriori siti di interesse nazionale e dei siti prioritari nonché delle modalità e dei criteri di finanziamento degli stessi, con le risorse finanziarie rese disponibili dalla medesima Legge 426/1998.

Più precisamente, ai sensi di quest'ultima legge sono individuati come primi interventi di interesse nazionale, in considerazione dell'impatto sull'ambiente connesso all'estensione dell'area interessata ed alla quantità e pericolosità degli inquinanti presenti, le seguenti aree industriali e siti ad alto rischio ambientale: Venezia (Porto Marghera), Napoli orientale, Gela e Priolo, Manfredonia, Brindisi, Taranto, Cengio e Saliceto, Piombino, Massa e Carrara, Casal Monferrato, "Litorale domizio-flegreo e Agro aversano" (Caserta - Napoli), Pitelli (La Spezia), Balangero, Pieve Vergonte. Inoltre viene disposto che gli ambiti degli interventi di interesse nazionale siano perimetrati dal Ministero dell'ambiente, sentiti i comuni interessati. L'elaborazione del "Programma nazionale di bonifica" è stata avviata con la partecipazione attiva delle regioni e degli enti locali che hanno svolto un ruolo importante al fine di:

- delimitare i perimetri degli interventi già classificati dal legislatore quali interventi di interesse nazionale. Il Ministro dell'ambiente, tra la fine del 1999 e l'inizio del 2000, ha emanato i decreti di perimetrazione che comprendono, in linea generale, oltre alle aree industriali, aree portuali, aree marine antistanti le aree industriali, zone lagunari, aree umide, corsi d'acqua, ecc.;

- identificare gli ulteriori interventi che potrebbero essere inseriti nel programma quali interventi di interesse nazionale.

Oltre ai 14 interventi già individuati dal legislatore con la Legge 426/1998, le regioni hanno indicato circa ulteriori 40 interventi ritenuti prioritari, sia nelle regioni del sud, che del centro, che del nord.

Criteri di selezione

L'art. 15 (relativo agli interventi di interesse nazionale), comma 1, DM 471/1999 stabilisce che "gli interventi di interesse nazionale sono individuabili in relazione alle caratteristiche del sito inquinato, alle quantità e pericolosità degli inquinanti presenti nel sito medesimo, al rilievo dell'impatto sull'ambiente circostante al sito inquinato in termini di rischio sanitario ed

ecologico nonché di pregiudizio per i beni culturali ed ambientali secondo i seguenti principi e criteri direttivi ai sensi dell'art. 18, comma 1, lettera n), del DL.vo 22 del 5 febbraio 1997:

- a) la bonifica riguardante aree e territori, compresi i corpi idrici, di particolare pregio ambientale;
- b) la bonifica riguardante aree e territori tutelati ai sensi del DL 312 del 27 giugno 1985, convertito, con modificazioni, nella Legge 431 del 8 agosto 1985;
- c) il rischio sanitario ed ambientale che deriva dall'inquinamento risulti particolarmente elevato in ragione della densità della popolazione o dell'estensione dell'area interessata;
- d) l'impatto socio-economico causato dall'inquinamento all'area sia rilevante;
- e) l'inquinamento costituisca un rischio per i beni di interesse storico e culturale di rilevanza nazionale;
- f) la bonifica riguardi siti compresi nel territorio di più regioni.

Da quanto sopra riportato si evince che l'inserimento di un'area tra i "siti di bonifica di interesse nazionale" avviene, sentiti gli enti e organismi territoriali, in base a criteri di:

- *ordine sanitario:*
 - evidenze di alterazioni dello stato di salute delle popolazioni residenti nell'area d'interesse;
 - evidenze di situazioni di potenziale rischio sanitario, valutate tramite "stime del rischio".
- *ordine ambientale:*
 - estensione dell'area potenzialmente inquinata e compromissione di tutte le matrici ambientali (suolo, acqua, aria);
 - presenza massiva di abbancamenti di rifiuti senza i presidi tecnologici;
 - caratteristiche degli inquinanti presenti in relazione ai loro aspetti di bioaccumulo e persistenza;
 - presenza di bersagli della contaminazione particolarmente sensibili, ad esempio aree lagunari, bacini lacustri con scarso ricambio idrico, ecc.
- *ordine sociale:*
 - -al di là del reale rischio sanitario e ambientale esibito dal sito d'interesse, vi sia da parte della popolazione una elevata percezione del rischio stesso, per motivazioni storiche, sociali, ambientali, ecc.;
 - le aree compromesse siano di particolare interesse e pregio ambientale, storico e culturale.

Attualmente i 50 siti di bonifica di interesse nazionale inseriti nel DM 468 del 18 settembre 2001 relativo al regolamento recante il "Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale", possono essere considerati, con buona approssimazione, esaustivi rispetto alle situazioni di elevato rischio sanitario e ambientale, oggi riscontrabili sul territorio nazionale. Ciò nonostante non si può escludere che vi siano ancora altre situazioni di rischio che potrebbero emergere, a seguito di indagini ambientali e sanitarie a vario titolo condotte.

Inoltre non si potrà escludere, altresì, l'inserimento di ulteriori siti a seguito del verificarsi di "incidenti" (perdita da serbatoi e/o condotte, ricadute atmosferiche a seguito di emissioni gassose e particellari anomale, ecc.).

I 50 siti ad oggi facenti parte del "Programma nazionale di bonifica" sono sia aree industriali dismesse, sia aree industriali in corso di riconversione, sia aree industriali in attività, sia aree che sono state oggetto in passato di incidenti e sia aree oggetto di smaltimento più o meno "abusivo" di rifiuti.

Verifica dell'avvenuta bonifica

Ad oggi non è stata stabilita a livello nazionale una procedura per la verifica dell'avvenuta bonifica di un sito contaminato. Tuttavia essa non potrà prescindere dalla valutazione del raggiungimento o meno degli "obiettivi" della bonifica stessa, costituiti sostanzialmente dai valori di concentrazione limite riportati nell'Allegato 1 (Tabella 1 e 2) del DM 471/1999 recante il regolamento per la bonifica dei siti contaminati.

Tali valori di concentrazione limite vengono considerati altamente cautelativi sia da un punto di vista sanitario che ambientale.

Ove non sia stato possibile, anche applicando le migliori tecnologie, a costi sopportabili, raggiungere i valori di concentrazione limite predefiniti (Allegato 1 (Tabelle 1 e 2) del DM 471/1999), si dovrà, comunque, verificare che vi sia stata una minimizzazione del rischio e che il "rischio residuo" sia accettabile da un punto di vista sanitario e ambientale.

Tali valutazioni/controlli dovrebbero essere eseguiti dagli enti territoriali preposti ai controlli ambientali, quali province ed Agenzie Regionali di Protezione Ambientale (ARPA).

I 17 SITI DEL PIANO NAZIONALE DELLE BONIFICHE DELLE REGIONI OBIETTIVO 1: LE INDAGINI EPIDEMIOLOGICHE AD OGGI DISPONIBILI

Lucia Fazzo

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Dalla raccolta delle indagini epidemiologiche ad oggi disponibili per le popolazioni residenti in prossimità dei siti di interesse nazionale per le bonifiche, emerge una condizione molto diversificata per le diverse aree. Si passa dal sito di Priolo in cui numerosi sono gli studi (che comunque meritano delle osservazioni) ai due siti della Basilicata e Guglionesi II del Molise per cui non esiste alcuna indagine.

Nella maggior parte dei casi il primo studio di epidemiologia ambientale a cui fare riferimento è il Rapporto ambiente e salute in Italia dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), Centro Europeo Ambiente e Salute, del 1997 (1) e l'aggiornamento del 2002 di Martuzzi *et al.* (2).

Entrambi i rapporti prendono in esame i dati di mortalità dei comuni elencati nei decreti istitutivi delle aree ad elevato rischio di crisi ambientale. Sono state considerate, in entrambi i rapporti, le aree dichiarate tali entro il 1996, in base alla Legge 349 dell'8 luglio 1986, così come richiesto dal Ministero dell'Ambiente per una valutazione dello stato di salute delle popolazioni residenti nelle aree ad elevato rischio di crisi ambientale. Oltre questi, entrambi gli studi hanno considerato anche il comune di Crotone perché nel 1994 era iniziata l'istruttoria relativa a questa area, anche se successivamente l'area non frui di tale statuto.

Nella Tabella 1 sono riportate le denominazioni dei 17 siti delle regioni meridionali e del Molise, i comuni rientranti in ciascun sito di bonifica e i comuni inclusi nell'area a rischio di crisi ambientale al 1996, e quindi compresi in entrambe le indagini dell'OMS e di Martuzzi *et al.* (1, 2).

Come si vede dalla Tabella 1, nella maggior parte dei casi il territorio dei siti di bonifica non coincide pienamente con quello delle aree a rischio, ma ci sono comuni che rientrano in entrambi. Per questi comuni, quindi, si può fare riferimento ai dati dei rapporti su menzionati, rappresentando in alcune realtà gli unici dati disponibili.

Anche se con dei limiti, che riflettono i limiti dei dati disponibili, lo studio consente di individuare differenze dello stato di salute nelle popolazioni residenti nelle aree a rischio rispetto alle popolazioni di riferimento, e di evidenziare situazioni di particolare gravità che meriterebbero ulteriori studi più approfonditi e adeguati interventi di sanità pubblica, così come riportato dagli autori stessi. Sono stati identificati gli esiti sanitari di interesse, circa una trentina di cause di morte, comprese la mortalità generale, cause tumorali e non. Per ogni area a rischio e in alcuni casi per singolo comune sono stati calcolati i tassi di mortalità e calcolati i rapporti standardizzati di mortalità (SMR), rispetto alla regione o provincia di appartenenza. Il lavoro più recente ha considerato il ruolo delle diverse realtà socio-economiche calcolando l'indice di deprivazione e i corrispondenti SMR standardizzati, così da eliminare questo fattore di confondimento. Altro elemento aggiuntivo è l'analisi degli effetti per coorte di nascita e la valutazione dell'andamento temporale per queste patologie nelle diverse aree.

Un'altra fonte di dati per alcuni comuni di queste aree è lo studio geografico relativo alla distribuzione territoriale della mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani, dal 1988 al 1997 (3). Questo tipo di patologia è causata dall'esposizione ad amianto ed è considerata quale indicatore di pregressa esposizione ad amianto. Il rapporto ha studiato la mortalità per tumore maligno della pleura sull'intero territorio nazionale, calcolati i tassi standardizzati di

mortalità a livello provinciale e regionale e i numeri di decessi nel periodo considerato a livello comunale. Si sono quindi calcolati gli SMR per ogni comune, rapportando i casi osservati con quelli attesi in base ai valori della regione di appartenenza o dell'Italia, standardizzati per sesso e classe di età. Per valutare l'andamento temporale è stato preso in esame il periodo 1969-1997.

Tabella 1. Siti regionali: denominazione, comuni e aree a rischio

Regione	Denominazione sito	Comuni sito di bonifica	Comuni area a rischio al 1996
Basilicata	Val Basento	Ferrandina, Pisticci, Grottole, Miglionico, Pomarico, Salandra	-
	Tito	Tito	-
Calabria	Crotone	Crotone, Cassano allo Jonico, Cerchiara di Calabria	Crotone (*)
Campania	Napoli-Bagnoli-Coroglio	Napoli	Napoli, con tutti i 90 comuni della provincia e 2 della provincia di Avellino
	Litorale domizio-flegreo e Agro aversano	61 comuni totali tra cui alcuni a nord della provincia di Napoli (esclusa Napoli) e altri della provincia di Caserta	
	Napoli orientale	Napoli	
	Area litorale Vesuviano	Non delimitata	
Molise	Guglionesi II	Guglionesi	-
Puglia	Bari	Bari	-
	Brindisi	Brindisi	Brindisi, Carovigno, S. Pietro Vernotico, Torchiarolo
	Manfredonia	Manfredonia, Monte S. Angelo	Manfredonia, Monte S. Angelo, S. Giovanni Rotondo
	Taranto	Taranto, Statte, S. Giorgio Jonico	Taranto, Crispiano, Massafra, Montemesola
Sardegna	Porto Torres	Porto Torres, Sassari	-
	Sulcis-Iglesiente-Guspinese	Arbus, Assemini, Buggerru, Calasetta, Capoterra, Carbonia, Carloforte, Domus de Maria, Domusnovas, Fluminimaggiore, Giba, Gonnese, Gonnosfandiga, Guspini, Iglesias, Masainas, Musei, Narcao, Nuxis, Pabillonis, Perdaxius, Piscinas, Portoscuso, Pula, S. Gavino, Monreale, S. Giovanni Suergiu, Santadi, S. Anna Arresi, S. Antioco, Sarroch, Siliqua, Teulada, Tratalias, Uta, Vallermosta, Villa S. Pietro, Villacidro, Villamassargia, Villaperuccio	Carbonia, Gonnese, Portoscuso, S. Giovanni Suergiu, Sant'Antioco
Sicilia	Biancavilla	Biancavilla	-
	Gela	Gela	Gela, Butera, Niscemi
	Priolo	Augusta, Priolo Gargallo, Melilli, Siracusa	Augusta, Priolo Gargallo, Melilli, Siracusa, Solarino, Floridia

(*): Crotone a conclusione dell'istruttoria non è stata definita come area a rischio, ma rientra nello studio.

È stata poi elaborata la distribuzione geografica e sono stati quindi evidenziati i comuni nei quali la mortalità osservata nel periodo considerato ha superato significativamente l'attesa. Tra questi compaiono i seguenti comuni che sono inseriti in siti di bonifica: Augusta, Bari, Biancavilla, Brindisi, Carloforte, Crotone, Giugliano in Campania, Napoli, Pozzuoli, Siracusa, Taranto.

Un'interpretazione dei dati geografici di mortalità in termini di nessi causali rispetto alle esposizioni ambientali delle aree in esame è resa difficoltosa da fattori quali il lungo periodo di latenza delle patologie tumorali, la non disponibilità dei dati di residenza, a livello subcomunale e la non nominatività delle cause di morte. I dati di mortalità, tuttavia, rappresentano per molti dei nostri siti le uniche conoscenze ad oggi disponibili sul piano dei rischi per la salute.

Inoltre, questo tipo di studi geografici su scala nazionale ha un loro valore soprattutto nell'identificazione di aree da studiare con priorità, contribuendo a individuare i gruppi ad alto rischio sui quali svolgere ulteriori e più approfondite indagini finalizzate a fornire le basi scientifiche dei successivi interventi di sanità pubblica.

Dalla Tabella 2 emergono subito i siti ("Val Basento" e "Tito" della Basilicata, "Guglionesi II" del Molise) per cui non ci sono ad oggi né studi né indagini di epidemiologia ambientale; Crotone (esclusi però gli altri due comuni dell'area di bonifica) e Taranto (unico comune che compare incluso nelle aree a rischio) per cui sono disponibili solo i due studi geografici su menzionati, e Gela per cui è disponibile solo lo studio di mortalità dell'OMS e l'aggiornamento di Martuzzi (che include anche gli altri comuni dell'area a rischio, che sono diversi dal sito di bonifica).

Tabella 2. Bibliografia disponibile per sito: numero di pubblicazioni suddivise per disegno dello studio (riferimenti bibliografici in parentesi)

Regione	Studi				Altro
	geografici di mortalità	di incidenza*	caso-controllo*	di coorti professionali di valutazione dell'esposizione	
Basilicata					
Val Basento					
Tito					
Calabria					
Crotone	3 (1,2,3)				
Campania*	7 (1,2,3,4,5,6,9)	2 (7,8)			
Molise					
Guglionesi II					
Puglia					
Bari	2 (3,13)			2 (11,12)	
Brindisi	3 (1,2,3)		1 (10)		
Manfredonia	2 (1,2)				2 (14, 15)
Taranto	3 (1,2,3)				
Sardegna					
Porto Torres	1 (37)				
Sulcis-Iglesiente-Guspinese	4 (1,2,36,37)		1 (40)	1 (41)	2 (38,39)
Sicilia					
Biancavilla	3 (3,17, 22)	2 (17, 18)			3 (20, 23, 24)
Gela	2 (1,2)				2 (16,21)
Priolo	6 (1,2,3,17,25, 26)	5 (29,28,32,33)		1 (27)	2 (34, 35)
					1 (39)

* Gli studi relativi alla Campania non sono direttamente categorizzabili in funzione del sito: per una puntuale definizione dei territori in esame si rinvia alle singole pubblicazioni.

** (tumori, malformazioni)

Campania

Una discussione a parte e una valutazione completamente diversa è richiesta per i siti di bonifica della Campania, che come si vede non compaiono in forma disaggregata nella Tabella 2.

Nella regione Campania ci sono vasti territori fortemente compromessi dal punto di vista ambientale, e quindi non si dispone di indagini epidemiologiche sito specifiche e studi puntiformi per le singole aree. Come risulta dalla Tabella 2. in questa regione insistono ben quattro aree di interesse nazionale per le bonifiche, concentrate tutte tra le province di Napoli e Caserta:

- *Napoli orientale*

Il sito è il meno esteso territorialmente, ma completamente immerso nel tessuto urbano della città, caratteristica che accomuna molti di questi siti, come vedremo. Ha un'estensione di circa 8,20 kmq ed è stato interessato da una varietà di lavorazioni industriali eterogenee, in particolare dalla raffinazione del petrolio. Sono tuttora presenti depositi di idrocarburi e derivati, scarichi industriali e c'è una diffusa contaminazione da metalli pesanti.

- *Napoli-Bagnoli-Coroglio*

L'area, come quella precedente, interessa parte del solo comune di Napoli, al confine con quello di Pozzuoli. Il territorio interessato è di circa 9,95 kmq caratterizzato dalla presenza di due grossi complessi industriali quali l'ex-Ilva, con attività metallurgiche, e l'Eternit con produzione di cemento amianto. La bonifica attualmente comprende la rimozione di amianto e il risanamento dell'inquinamento dovuto all'attività metallurgica.

- *"Litorale domizio-flegreo e Agro aversano"*

Altra area delimitata da decreto, che si trova a nord del capoluogo ed interessa in totale 61 comuni della provincia di Napoli e di quella di Caserta. L'estensione complessiva è di 1400 kmq, di cui 282,9 della provincia di Napoli. Due sono i fattori di pressione principali: una miriade di siti di sversamento abusivi di rifiuti e la presenza di piccoli distretti industriali. La miriade di siti interessati da tipologie di inquinanti molto diversi e la loro localizzazione molto spesso all'interno e completamente immersa nell'abitato rendono oltremodo difficoltosa la loro caratterizzazione, e quindi anche la valutazione del loro impatto sulla salute della popolazione.

- *Area del litorale vesuviano*

È l'ultimo sito della Campania, non certo per importanza, che ancora non è stato perimetrato definitivamente. Dal II rapporto della provincia di Napoli sullo stato dell'ambiente sembra che l'ultima proposta al vaglio del Ministero dell'Ambiente debba interessare 11 comuni dell'area vesuviana, per un totale di 137 kmq.

Come si evince da questo breve *excursus* la Campania rappresenta una realtà molto particolare e diversa dagli altri siti.

Innanzitutto è da notare la vastità del territorio complessivamente inserito nei siti di bonifica di interesse nazionale, senza contare quelli regionali e provinciali. Va inoltre rilevata la presenza in molti di questi casi di una difficoltà concreta di caratterizzare i siti stessi e la tipologia di inquinanti, vista la miriade di fonti, molto diverse tra loro e molto spesso provenienti da attività non controllate. Vale a dire che nessuno dei siti su menzionati fa riferimento ad un'unica attività umana o tipologia di questa ben definita, tranne forse quella di Bagnoli Coroglio.

Altra caratteristica che rende queste aree peculiari è la stretta commistione con l'urbanizzato. Le stesse aree che interessano il capoluogo si trovano non a ridosso, ma sono esse stesse parte

integrante del tessuto urbano. E così, anzi in maniera ancora più a rete, avviene per i siti del “Litorale domizio-flegreo e Agro aversano” e del litorale vesuviano.

In questo contesto già oltremodo complesso si deve includere l’area ad elevato rischio ambientale che non coincide specificatamente con nessuno dei siti di bonifica, ma comprende tutti i 91 comuni della provincia di Napoli e 2 di quella di Avellino. Alcuni di questi, inoltre, si trovano anche all’interno di uno dei siti di bonifica.

Tutto ciò fa vedere bene come sia l’intera regione, e in particolare l’intero territorio delle province di Napoli e Caserta, ad avere una forte pressione ambientale a cui è esposta l’intera popolazione. Ecco la difficoltà di avere studi di epidemiologia ambientale su piccole aree che riescano ad isolare singole popolazioni, o loro sottogruppi, esposte a singoli *pattern* di esposizioni.

I primi studi di epidemiologia ambientale sono i due Rapporti dell’OMS sullo stato di salute delle popolazioni nelle aree a rischio (1, 2), ripresi dal II Rapporto sullo Stato dell’Ambiente della provincia di Napoli (4). Questi sono studi di tipo geografico e hanno considerato la mortalità per tutte le cause e per alcune specifiche, per il periodo dal 1980 al 1987 e il relativo aggiornamento fino al 1994, per i 91 comuni della provincia di Napoli e i 2 della provincia di Avellino, che come su detto costituiscono l’area a rischio. Quindi vi ritroviamo il comune di Napoli (che rientra nei siti di bonifica denominati “Napoli orientale” e “Napoli-Bagnoli-Coroglio”) e alcuni comuni del sito di bonifica “Litorale domizio-flegreo e Agro aversano”.

Altri dati disponibili su popolazioni di alcune aree della regione li troviamo nel recente Rapporto ISTISAN (5), in cui sono stati presi in considerazione i comuni e le province della Campania interessati dalla presenza di discariche di rifiuti urbani per le quali è stato presentato il Modello Unico di Dichiarazione ambientale (MUD) per il 1997. Dati di mortalità per 16 cause considerate (già segnalate in letteratura come possibilmente associate alla residenza in prossimità di discariche), aggiornati al 1997 sono analizzati nel capitolo “analisi della mortalità causa specifica in prossimità di impianti per lo smaltimento di rifiuti solidi urbani”. Vengono riportati SMR in eccesso, rispetto agli attesi regionali, per il comune di Napoli e per 3 dei comuni del sito di bonifica “Litorale domizio-flegreo e Agro aversano” (Caserta, Castelvolturmo e Casapesenna).

Nello studio sul mesotelioma pleurico in Italia (3) troviamo i dati di mortalità e gli SMR per mesotelioma pleurico del periodo 1988-1997 dei comuni di Giugliano in Campania e Pozzuoli (che rientrano nel sito “Litorale domizio-flegreo e Agro aversano”) e del comune di Napoli (che rientra nei siti di bonifica denominati “Napoli orientale” e “Napoli-Bagnoli-Coroglio”), che risultano in eccesso rispetto all’atteso regionale.

Sempre riguardo la mortalità per mesotelioma pleurico il lavoro di Menegozzo *et al.* (6) riporta l’analisi geografica, per i due periodi 1988-1994 e 1995-1997. Lo studio sottolinea come nel secondo triennio la mortalità per questa causa ha interessato aree geografiche e comuni nuovi, rispetto al periodo precedente.

Nel II Rapporto sullo stato dell’ambiente della provincia di Napoli oltre ai dati su menzionati è riportato lo: “Studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in provincia di Napoli”, negli anni dal 1992 al 1999 (7). Lo studio ha riguardato tutti quei comuni il cui territorio ricade (interamente o in parte) nei 5 km da una discarica con certificazione MUD. Tra i comuni per cui sono riportati eccessi significativi solo quello di Napoli rientra in un sito di bonifica.

Questi dati, comprensivi anche della provincia di Caserta e Salerno sono riportati nel capitolo: “studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in due regioni italiane” del Rapporto ISTISAN (8). Viene riportato un eccesso significativo di rischio di malformazioni congenite totali, cardiovascolari e cromosomiche sul totale delle discariche della Campania considerate.

La fonte dei dati per entrambi questi ultimi studi è il Registro delle malformazioni congenite della regione Campania.

Un recente lavoro in via di pubblicazione riguarda la popolazione di tre comuni della provincia di Napoli dalla cui caratterizzazione del territorio è risultata una significativa presenza di discariche abusive di rifiuti solidi urbani e pericolosi (9). L'area, che comprende i comuni di Giugliano in Campania, Qualiano e Villaricca rientranti nel sito di bonifica "Litorale domizio-flegreo e Agro aversano", è stata scelta quale area studio rappresentativa di una situazione presente su un territorio ben più vasto, fortemente urbanizzato e caratterizzato dalla presenza di discariche abusive in molte delle quali negli ultimi anni si ha la consuetudine di incenerire in modo del tutto incontrollato, soprattutto la frazione organica ma anche rifiuti speciali e pericolosi. Di questa area specifica si hanno informazioni dettagliate relativamente al fenomeno dello smaltimento di rifiuti, compresa la localizzazione di diversi siti di smaltimento illegale, e di caratterizzazione del territorio. I dati di mortalità per tumore comunali hanno evidenziato eccessi significativi rispetto ai dati regionali, con particolare riferimento ai tumori maligni del polmone, della pleura, laringe, vescica, fegato ed encefalo; anche le malattie circolatorie sono risultate significativamente in eccesso e il diabete mostra alcuni aumenti.

Gli autori pongono l'interrogativo di come e quale tipo di studi di campo sia possibile progettare in modo ottimale (coorti di residenti, studi caso-controllo, studi di prevalenza di indicatori di esposizione) per una maggiore validità di possibili inferenze causali in queste realtà.

Vari sono gli elementi che portano a questa indeterminazione: primo fra tutti la presenza sul territorio di innumerevoli e diversi fattori di confondimento, in mancanza di dati sull'esposizione alle diverse sostanze chimiche presenti, dinanzi a patologie ad eziologia multifattoriale. Inoltre, non ultimo dei problemi è la scelta della popolazione di riferimento, dato che ci si trova in un'area altamente compromessa dal punto di vista ambientale e socio-economico molto vasta e che interessa il territorio di intere province.

Il caso Campania, quindi, richiede una particolare riflessione su quale tipo di studi di epidemiologia ambientale siano idonei in aree così vaste e così compromesse dal punto di vista ambientale, anche per dare informazioni ai decisori riguardo gli interventi di bonifica da attuare e valutarne successivamente l'impatto.

Calabria

L'unico sito di bonifica della regione Calabria è quello denominato:

– Crotone-Cassano-Cerchiara

Interessa tre comuni: Crotone, Cassano allo Jonico e Cerchiara di Calabria.

L'unico comune per il quale sono reperibili dei dati di epidemiologia ambientale è il comune di Crotone, mentre per gli altri due non è ad oggi disponibile alcuna informazione. Anche per questo comune le informazioni provengono esclusivamente dagli studi geografici a livello nazionale su riportati, con tutti i limiti già menzionati.

Quindi, sono disponibili i dati di mortalità e gli SMR corrispondenti a tutte le cause e ad alcune specifiche per i periodi dal 1980 al 1987 (1) e dal 1990 al 1994 (2).

Crotone, inoltre, compare nello studio di Mastrantonio *et al.* tra i comuni di cui viene riportato l'SMR in eccesso significativo di mortalità per mesotelioma pleurico nel periodo 1988-1997 (3).

Puglia

Sono quattro i siti di bonifica che interessano la regione Puglia:

– *Taranto*

Gli unici studi sul sito di Taranto riguardano il comune capoluogo di provincia. Infatti gli unici studi disponibili sono i due sulle aree a rischio dell'OMS (1, 2). Il sito di bonifica di Taranto non coincide con i comuni dell'area a rischio e l'unico che compare in entrambi i raggruppamenti è quello di Taranto.

Per questo comune quindi sono disponibili i dati di mortalità per tutte le cause e per cause specifiche, e i corrispondenti SMR, per gli anni 1980-1987 e per il periodo 1990-1994.

Inoltre, il comune di Taranto compare tra quelli con un eccesso di mortalità per mesotelioma pleurico nel periodo 1988-1997, per i quali sono riportati i dati di mortalità e gli SMR nello studio di Mastrantonio *et al.* (3).

– *Brindisi*

I dati di mortalità e gli SMR per il solo comune di Brindisi (che costituisce da solo il sito di bonifica) vengono analizzati nei rapporti dell'OMS (1, 2), dove vengono trattati sia complessivamente con gli altri 3 comuni dell'area a rischio sia a sé.

La mortalità per mesotelioma pleurico dal 1988 al 1997 del comune di Brindisi viene riportata in Mastrantonio *et al.* (3).

Oltre ai tre studi geografici, recentemente è stato pubblicato uno studio caso-controllo (10) per investigare la mortalità per tumore e la residenza nelle vicinanze del petrolchimico di Brindisi. È stata considerata la popolazione di Brindisi e degli altri comuni dell'area a rischio. Lo studio ha mostrato un eccesso non significativo del rischio di mortalità per tumore del polmone, della vescica e del sistema emolinfopoietico nella popolazione residente nei 2 km dal centro del polo petrolchimico, cioè, considerando le grandi dimensioni del polo stesso, nei quartieri ubicati in una fascia di alcune centinaia di metri intorno lo stabilimento.

– *Bari*

Bari è inclusa tra i siti di bonifica per la presenza di una specifica fabbrica di cemento-amianto, la Fibronit, ed è noto che l'esposizione alle fibre di cemento-amianto porta ad una patologia specifica, il mesotelioma pleurico. Su questa ad oggi è in corso una serie di ulteriori valutazioni.

La prima indagine su quest'area è il lavoro di Belli *et al.* pubblicato nel 1998 (11), sulla mortalità per causa specifica tra i lavoratori di questa fabbrica titolari di rendita per asbestosi. Lo studio di coorte ha considerato, per problemi di reperimento dati, solo i lavoratori della Fibronit titolari di rendita per asbestosi al 31 dicembre 1979. I dati sono stati reperiti dall'archivio INAIL. La mortalità osservata nella coorte è stata poi confrontata con quella attesa in base ai dati di mortalità della Puglia. La mortalità complessiva è risultata maggiore dell'attesa, con un eccesso significativo della mortalità per asbestosi e per neoplasie del polmone, della pleura, del mediastino e del peritoneo.

Uno studio di coorte successivo (12) ha analizzato la mortalità nei lavoratori della Fibronit presenti in fabbrica dal 1972 alla chiusura della stessa. Lo studio ha quindi escluso, per problemi di reperimento dati, i lavoratori assunti precedentemente e che hanno concluso la loro attività prima del 1972. Anche in questo caso è stato evidenziato un eccesso di patologie correlabili all'esposizione ad amianto tra i lavoratori della Fibronit, arrivando a conclusioni quindi concordi rispetto allo studio precedente, anche considerando l'intera coorte dei lavoratori alla Fibronit a partire dal 1972.

Per quanto riguarda lo stato di salute della popolazione, il rapporto sulla mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani nel periodo 1988-1997 ha evidenziato un eccesso di mortalità nel comune di Bari per questa causa pari a SMR 155, rispetto al resto della regione.

Uno studio più recente di Bilancia *et al.* (13) ha analizzato spazialmente i casi di mesotelioma maligno occorsi tra i residenti di Bari, nel periodo 1980-2001, utilizzando i dati del Registro Mesoteliomi della Regione Puglia (RENAM-COR Puglia). Dallo studio emerge un eccesso tra i residenti in prossimità dello stabilimento di produzione del cemento-amianto.

– *Manfredonia*

Un evento specifico ha segnato la storia del petrolchimico di Manfredonia: l'incidente avvenuto nel 1976 allo stabilimento Anic, quando lo scoppio della colonna di lavaggio dell'impianto di ammoniaca portò alla fuoriuscita di una miscela di circa 10 tonnellate di carbonato di potassio, arsenito e arsenicato di potassio.

In seguito all'incidente si svolse un'attività di indagine sanitaria, il cui primo resoconto si ritrova nel volume curato dell'Istituto di Medicina del Lavoro dell'Università di Bari (14). In questo studio del 1982 non emerse alcun problema di tipo sanitario né nella popolazione, né nei lavoratori, tranne alcuni casi di intossicazione acuta.

Le due indagini successive dell'OMS (1, 2) hanno evidenziato a partire dal periodo 1980-1987 e confermato per il periodo 1990-1994, un quadro sostanzialmente favorevole, che presentava tuttavia un limitato numero di segnali relativi a possibili effetti avversi riconducibili a esposizioni ambientali. L'ultimo rapporto auspica, quindi, visti i lunghi tempi di latenza di eventuali patologie legate all'esposizione ad arsenico, una sorveglianza epidemiologica che in realtà non c'è mai stata.

Per avere informazioni successive si deve far riferimento al libro "I fantasmi dell'Enichem" di Di Luzio (15). Infatti, come viene da questo riportato, dal luglio 1996 interviene la magistratura e gli studi successivi sono tuttora sotto segreto istruttorio. L'intervento della magistratura avviene in seguito ad un'indagine presentata da un lavoratore da cui risulta che, al luglio 1996, 26 lavoratori sono affetti da tumori correlabili alle attività lavorative e 6 di questi avevano prestato servizio nel reparto insacco fertilizzanti. Nel libro viene riportata la perizia medica del 1998 di Comba *et al.* ordinata dalla Procura di Foggia. Dallo studio su 924 dipendenti in servizio durante l'incidente del 1976 emerge l'aumento di mortalità per cause neoplastiche, particolarmente per le sedi polmonari, epatiche e alla cistifellea, che, con tempi di latenza superiori a 15 anni, secondo gli autori stessi avvalorano un'ipotesi causale dell'esposizione ad arsenico. Il testo di Di Luzio segnala inoltre la situazione del quartiere di Monticchio, ubicato in prossimità del polo chimico, nel quale si sarebbero verificati casi di morte sospetti in assenza di uno studio epidemiologico. L'autore riporta, inoltre, problemi degli attuali interventi di bonifica, che a suo dire, non tengono conto dei rifiuti tossici presenti nel terreno degli ex-impianti.

Sicilia

In Sicilia ci sono 3 aree di bonifica:

– *Biancavilla*

È una delle poche aree che rientrano nei siti di bonifica, proprio per gli studi epidemiologici che hanno evidenziato una situazione a rischio per la salute della popolazione.

Nell'articolo di Pasetto *et al.* (16) si trova un'esauritiva rassegna degli studi disponibili finora, una descrizione del fattore di rischio individuato e degli studi in corso.

Dai dati di mortalità per mesotelioma pleurico analizzati da Di Paola *et al.* (17) per gli anni 1988-1992 e dal successivo aggiornamento (3) per l'intero periodo 1988-1997, emerge un eccesso significativo tra la popolazione di Biancavilla rispetto al resto della regione.

Nei lavori di Paoletti *et al.* del 2000 (18) e di Comba *et al.* del 2003 (19) viene identificata come possibile responsabile del *cluster* di mesoteliomi pleurici di Biancavilla la fibra di fluoro-edenite. Nella relazione di Belli (comunicazione personale) tenutasi a La Habana nel maggio 2003 si valuta l'esposizione nella popolazione di Biancavilla, alla stessa fibra che viene caratterizzata mineralogicamente da Gianfagna (20) e di cui sono stati indagati gli effetti sulle cellule epiteliali polmonari (21).

In un recente studio (22) viene investigata l'associazione fra mortalità per patologie ostruttive polmonari croniche e la mortalità per tumore maligno alla pleura, correlata all'esposizione a fluoro-edenite. Tale studio prende in considerazione i dati di mortalità di Biancavilla e di 36 comuni limitrofi, nel periodo 1980-1997 e suggerisce la presenza nell'area di Biancavilla di un problema di patologia respiratoria cronica forse riconducibile alla stessa fibra.

Per quest'area inoltre, è disponibile uno studio di epidemiologia veterinaria ambientale su capi di specie ovina, per saggiarne la possibilità di utilizzo come indicatori di inquinamento ambientale (23, 24).

– *Gela*

L'area di bonifica comprende il solo comune di Gela, mentre il sito a rischio, oggetto degli studi dell'OMS sulla mortalità, comprende, oltre Gela, i comuni di Butera e Niscemi (1, 2). In entrambi i rapporti dell'OMS ritroviamo i dati di mortalità sia per l'area complessiva che per il solo comune di Gela. Per quest'ultimo, quindi sono disponibili i dati di mortalità per causa specifici e i corrispondenti SMR rispetto alla regione, per i periodi 1980-1987 e 1990-1994.

Non esistono ad oggi ulteriori indagini.

– *Priolo*

Una delle aree col maggior numero di studi disponibili è Augusta-Priolo, per la quale sono disponibili continui aggiornamenti della mortalità, oltre a un filone di studi sulle malformazioni congenite.

I due studi dell'OMS (1, 2) analizzano i dati di mortalità dell'intera area a rischio e del solo comune di Siracusa, per cui sono disponibili gli SMR dal 1980 al 1994.

Due indagini successive di Madeddu *et al.* (25, 26) hanno analizzato i dati di mortalità per tutte le cause e per alcune specifiche per l'intera provincia di Siracusa. Sono stati anche disaggregati per Distretti Sanitari e comuni per cui sono stati calcolati gli SMR rispetto alla regione. Il primo studio si riferisce al quinquennio 1995-1999, e il secondo volume aggiorna i dati al periodo successivo (2000-2002) e analizza anche l'andamento temporale confrontando i dati dell'ultimo triennio 2000-2002 con quello precedente.

Per il sottoinsieme dei 3 comuni facenti parte del sito di bonifica e più prossimi al polo petrolchimico è disponibile lo studio geografico di mortalità per causa relativo al quinquennio 1995-1999, che ha incluso anche l'intera area a rischio. Per ogni comune e per ogni causa sono stati calcolati gli SMR rispetto alla regione (Mastrantonio, comunicazione personale).

I dati di mortalità per causa specifica per mesotelioma pleurico dei residenti dei comuni di Siracusa ed Augusta e i corrispondenti SMR compaiono nei lavori di Di Paola *et al.*

(per il periodo 1988-1992) (17), e di Mastrantonio *et al.* (dal 1988 al 1997) (3). Un lavoro precedente di Inserra *et al.* (27) ha calcolato la prevalenza di asbestosi tra i lavoratori dal 1955 al 1990 dell'Eternit di Siracusa, con almeno 5 anni di attività lavorativa.

Un'indagine sull'incidenza di mesotelioma pleurico negli anni dal 1998 al 2000 si ritrova nel Notiziario dell'Assessorato alla Sanità della regione Sicilia (28). Questo è il resoconto delle segnalazioni pervenute al centro operativo regionale del Registro nazionale mesoteliomi con sede presso il Registro tumori di Ragusa dai 9 centri referenti provinciali: riguardano i mesoteliomi della pleura, del peritoneo e del pericardio e della tunica vaginale del testicolo. Per i mesoteliomi pleurici viene descritta la distribuzione per età e sesso, la distribuzione geografica per provincia e comune di residenza. Il resoconto dell'indagine aggiornata al 2002 viene riportato nel Registro regionale siciliano dei mesoteliomi successivo ad opera dell'Osservatorio Epidemiologico (comunicazione personale).

L'articolo di Bianchi *et al.* (29) riporta ed analizza le diverse indagini e informazioni disponibili sull'incidenza delle malformazioni congenite in provincia di Siracusa, rilevate dall'Indagine Siciliana Malformazioni Congenite (ISMAL), per il periodo 1991-2000. I dati per comune di residenza sono stati confrontati con quelli del resto della provincia, della Sicilia orientale e con la prevalenza media osservata dagli altri Registri italiani. Sono stati inoltre valutati gli andamenti temporali e le diversità tra i vari comuni della provincia di Siracusa.

Precedentemente a questo già l'Osservatorio Epidemiologico regionale aveva evidenziato un eccesso per queste patologie nella relazione tecnica del 2001 (30), così come confermato dall'aggiornamento al 2002 (31), mentre Bianca *et al.* (32, 33) ha messo in evidenza una specifica malformazione, l'ipospadia, in due città del siracusano, una più rurale e Augusta, centro industriale interessato dal polo petrolchimico.

Inoltre, per quest'area sono disponibili dati di inquinamento ambientale in atmosfera fin dall'inizio degli anni '80 (34) a cui sono seguiti fin dai primi anni 1990 studi sui possibili effetti avversi sanitari riscontrati nella popolazione di quell'area (35).

Sardegna

Dei due siti di bonifica sardi solo per quello dell'area del Sulcis-Iglesiente-Guspinese sono disponibili delle informazioni sullo stato di salute della popolazione, mentre per l'area industriale di Porto Torres sono disponibili dati solo sulla mortalità per tumore maligno della pleura, elaborati in un recente lavoro (37):

– Sulcis-Iglesiente-Guspinese

Il sito di bonifica del Sulcis include molti comuni della zona, mentre l'area a rischio ne comprende solo 5. Per questi (S. Antioco, S. Giovanni Suergiu, Portoscuso, Carbonia, Gonnena) sono disponibili quindi i dati e le analisi di mortalità dal 1980 al 1987 (1) e dal 1990 al 1994 (2).

Già nel 1998 Di Paola e Casadei avevano pubblicato un primo studio sulla valutazione dello stato di salute della popolazione nell'area del Sulcis (36).

Dall'indagine della mortalità per tumore maligno della pleura di Mastrantonio *et al.*, per il periodo 1988-1997 (3) emerge il solo comune di Carloforte, tra quelli dell'area di bonifica, per cui è disponibile il numero dei casi osservati in quel periodo e il corrispondente SMR rispetto ai dati della regione.

Più recentemente il gruppo di studio SEAS (Sorveglianza Epidemiologica Amianto in Sardegna) ha studiato la mortalità per tumore maligno della pleura nei due siti di bonifica della Sardegna, confermando l'esistenza di un rischio amianto in diversi comuni (37).

Per una revisione delle indagini epidemiologiche disponibili per questo sito facciamo riferimento alla relazione di Zapponi dell'Istituto Superiore di Sanità di Roma: "Brevi considerazioni sui dati epidemiologici prodotti nel progetto: Indagine epidemiologica e monitoraggio sanitario del Sulcis-Iglesiente relativamente alla popolazione generale", del 2000 (comunicazione personale).

Per questa area sono disponibili diversi studi, la maggior parte all'interno del progetto su menzionato; non vengono utilizzati gli stessi disegni di studio e le stesse metodologie, ma comunque emerge un effettivo incremento di mortalità per tumore nei comuni a rischio.

Al di fuori di questo progetto un primo studio sulla piombemia nei bambini in età scolare nei tre comuni di Portoscuso, S. Antioco e Calasetta è stato pubblicato nel 1989 (38), seguito poi nel 1995 dal lavoro di Sanna *et al.* (39), che ha evidenziato una maggiore piombemia del sangue di bambini a Portoscuso rispetto a quelli di altri due (diversi da precedenti). Sempre per quanto riguarda l'età pediatrica è disponibile uno studio caso-controllo della leucemia infantile a Carbonia tra i casi diagnosticati dal 1980 al 1989 (40). Per quanto riguarda indagini occupazionali l'unico lavoro disponibile è uno studio di coorte di mortalità dei lavoratori nello stabilimento di Portovesme per la produzione di alluminio primario, esposti ai prodotti volatili della pece e del carbone del carbon-coke (41).

Bibliografia

1. Organizzazione Mondiale della Sanità. *Ambiente e salute in Italia*. Roma: Il Pensiero Scientifico ed.; 1997. p. 443-50.
2. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, *et al.* Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002;26(6) suppl:1-56.
3. Mastrantonio M, Belli S, Binazzi A, *et al.* *La mortalità per tumore maligno della pleura nei comuni italiani (1988-1997)*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2002. (Rapporti ISTISAN 02/12).
4. Mitis F. Ambiente e stato di salute della popolazione nell'area di Napoli. In: *Il rapporto sullo stato dell'Ambiente della provincia di Napoli*. Napoli: Provincia di Napoli - Assessorato all'Ambiente; 2004. p. 870-97.
5. Belli S, Binazzi A, Comba P, *et al.* Analisi della mortalità causa specifica in prossimità di impianti per lo smaltimento di rifiuti solidi urbani. In: *Valutazione del rischio sanitario e ambientale nello smaltimento dei rifiuti urbani e dei rifiuti pericolosi*. Musmeci L (Ed.). Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/5).
6. Menegozzo M, Trinca S, Cammino F, *et al.* Distribuzione geografica della mortalità per tumore maligno della pleura e dei soggetti ex esposti professionalmente ad amianto in Campania. *Epidemiol Prev* 2004; 3.
7. Minichilli F. Studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in provincia di Napoli. In: *Il rapporto sullo stato dell'ambiente della provincia di Napoli*. Napoli: Provincia di Napoli - Assessorato all'Ambiente; 2004. p. 897-914.
8. Minichilli F, Linzalone N, Pierini A, *et al.* Studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in due regioni italiane. In: Musmeci L (Ed.). *Valutazione del rischio sanitario e ambientale nello smaltimento dei rifiuti urbani e dei rifiuti pericolosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/5).

9. Altavista P, Belli S, Bianchi F, *et al.* Studio della mortalità per causa specifica in un'area della Campania caratterizzata dalla presenza di discariche di rifiuti industriali e solidi urbani. *Epidemiol Prev* (in stampa).
10. Belli S, Benedetti M, Comba P, *et al.* Case-control study on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *Eur J Epidemiol* 2004;19:49-54.
11. Belli S, Bruno C, Comba P, Grignoli M. Mortalità per causa specifica dei lavoratori del cemento-amianto di Bari titolari di rendita per asbestosi. *Epidemiol Prev* 1998;22:8-11.
12. Coviello V, Carbonara M, Bisceglia L, *et al.* Mortalità di una coorte di lavoratori del cemento amianto a Bari. *Epidemiol Prev* 2002;26(2):65-70.
13. Bilancia M, Cavone D, Pollice A, Musti M. Valutazione del rischio di mesotelioma: il caso di una fabbrica per la produzione di cemento-amianto nella città di Bari. *Epidemiol Prev* 2003;27:277-84.
14. Soleo L (Ed.). Esposizione ad arsenico: a cinque anni dall'incidente di Manfredonia. *Med Lav* 1982;73(Suppl. 3):262-380.
15. Di Luzio G. *I fantasmi dell'Enichem*. Milano: Baldini Castoldi Dalai; 2003.
16. Pasetto R, Bruni B, Bruno C, *et al.* Problematiche sanitarie della fibra anfibolica di Biancavilla: aspetti epidemiologici, clinici e sperimentali. *Not Ist Super Sanità* 2004;17(1):8-10.
17. Di Paola M, Mastrantonio M, Carboni M, *et al.* *La mortalità per tumore maligno della pleura in Italia negli anni 1988-1992*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/40).
18. Paoletti L, Batisti D, Bruno C, *et al.* Unusually high incidence of malignant pleural mesothelioma in a town of Eastern Sicily: an epidemiological and environmental study. *Arch Environ Health* 2003;55(6):392-8.
19. Comba P, Paoletti L, Gianfagna A. Pleural mesothelioma cases in Biancavilla are related to a new fluoro-edenite fibrous amphibole. *Arch Environ Health* 2003;58(4):229-32.
20. Gianfagna A, Ballirano P, Bellatreccia F, *et al.* Characterization of amphibole fibres linked to mesothelioma in the area of Biancavilla, Eastern Sicily, Italy. *Mineral Magaz* 2003;67(6):1221-9.
21. Travaglione S, Bruni B, Falzano L, *et al.* Effects of the new-identified amphibole fluoro-edenite in lung epithelial cells. *Toxicol in vitro* 2003;17:547-52.
22. Biggeri A, Pasetto R, Belli S, *et al.* Mortality from chronic obstructive pulmonary disease and pleural mesothelioma in a natural fibre (fluoro-edenite) contaminated area. *Scand J Work Environ Health* (in stampa).
23. De Nardo P, Bruni B, Sirianni B, Paoletti L. Uso della specie ovina come animale sentinella: il caso Biancavilla (Catania). *Atti Soc Ital Sci Vet* 2002;56:147-8.
24. De Nardo P, Bruni B, Paoletti L, *et al.* Pulmonary fibre burden in sheep living in the Biancavilla area (Sicily): preliminary results. *Sci Total Environ* (in stampa).
25. Madeddu A, Contrino L, Tisano F, Sciacca S. *La salute di Aretusa e i padroni del tempo. Atlante della mortalità per tumori e per le patologie cronico degenerative in provincia di Siracusa nel quinquennio 1995-1999*. Siracusa: Arti Grafiche Fratantonio ed.; 2001.
26. Madeddu A, Contrino L, Tisano F, Sciacca S. *La peste, gli untori e l'immaginario. Atlante della mortalità per tumori e per le patologie cronico degenerative in provincia di Siracusa dal 1995. II volume. Aggiornamento triennio 2000-2002*. Siracusa: Arti Grafiche Fratantonio ed.; 2003.
27. Inserra A, Romano S, Ramistella EM, *et al.* Rischio amianto in una fabbrica di manufatti in eternit. *Atti del seminario internazionale: Aggiornamenti in tema di neoplasie di origine professionale*. Siena: Università degli Studi; 1992. p. 115-22.
28. Tumino R, Scondotto S, Nicita C, Di Giorgi M. Relazione sullo stato di avanzamento della registrazione dei casi accertati di mesotelioma in Sicilia: 1998-2000. Regione Sicilia: Assessorato alla Sanità. *OE Notiziario*; 2002. p. 37-41.

29. Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* 2004;28(2):87-93.
30. Sciacca S, Madeddu A, Bianca S. *Relazione tecnica del gruppo di studio istituito dall'Osservatorio Epidemiologico regionale per l'indagine sull'incidenza delle malformazioni congenite osservate recentemente in provincia di Siracusa*. Regione Sicilia: Assessorato alla Sanità; 2001.
31. Madeddu A, Bianca S, Contrino L, *et al.* L'incidenza e la mortalità delle malformazioni congenite in provincia di Siracusa negli anni 1995-2000 nello studio della Commissione istituita dall'OER Regione Sicilia: Assessorato alla Sanità. *OE Notiziario*; 2003. p. 79-91.
32. Bianca S, Madeddu A, Contrino ML, *et al.* Cluster of birth defects in industrial area of Sicily. In: *Abstracts 6 European symposium on the prevention of congenital anomalies*. Catania: Università degli Studi; 2001. Abstract book, p. 107-8.
33. Bianca S, Li Volti G, Caruso-Nicoletti M, *et al.* Elevated incidence of hypospadias in two Sicilian town where exposure to industrial and agricultural pollutants is high. *Repr Toxicol* 2003;17:539-45.
34. Cerquiglini Monteriolo S, Fuselli S, Ottaviani M, *et al.* *Indagine sullo stato d'inquinamento atmosferico nella fascia costiera da Augusta a Siracusa ed il suo immediato entroterra*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1982. (Rapporti ISTISAN 82/19).
35. Ramistella EM, Bellia M, Di Mare S, *et al.* Inquinamento ambientale di origine industriale e mortalità per tumore. Revisione della situazione di Augusta e Priolo. *Boll Acc Gioenia Sci Nat* 1990;23(336): 437-62.
36. Di Paola M, Casadei G. Valutazione dello stato di salute dell'area del Sulcis. Roma: Enea; settembre 1998.
37. Marinaccio A, Budroni M, Comba P, *et al.* Sorveglianza epidemiologica del tumore maligno della pleura nei siti nazionali di bonifica in Sardegna - Gruppo SEAS. Atti del convegno "La prevenzione primaria dei tumori d'origine industriale ed ambientale in una società moderna". *Quaderni Epidemiol Prev* (in stampa).
38. Cardia P, Pau M, Ibba A, *et al.* Blood lead levels in children of S.W. Sardinia. *Eur J Epidemiol* 1989;5(3):378-81.
39. Sanna E, Cosseddu GG, Floris G, *et al.* Blood lead levels in three groups of Sardinian children. *J Prev Med Hyg* 1995;36(3/4):123-30.
40. Cocco P, Rapallo M, Targhetta R, *et al.* Analysis of risk factors in a cluster of childhood acute lymphoblastic leucemia. *Arch Environ Health* 1996;51(3):242-4.
41. Carta P, Cocco PL, Flore C, *et al.* Mortalità nell'industria di alluminio primario in Sardegna. In: Battista G, Figlioli S, Longini L (Ed.). *Atti del seminario internazionale: Aggiornamenti in tema di neoplasie di origine professionale*. Siena: Università degli Studi; 1992. p. 413-22.

SEZIONE 2
Finalità e metodi dello studio epidemiologico
delle aree inquinate

AREE OGGETTO DI BONIFICA: INQUADRAMENTO TEORICO E METODOLOGICO

Benedetto Terracini

Centro per la Prevenzione Oncologica della Regione Piemonte, Torino

Nel nostro Paese, negli ultimi anni, una serie di atti legislativi ha moltiplicato il numero di siti che richiedono attenzione per l'inquinamento ambientale, come discusso nei due capitoli precedenti.

È utile costruire una tipologia di siti, distinguendo tra siti dovuti ad “incidenti” di breve durata, ben ubicabili nel tempo (es. l'improvvisa comparsa di 2,3,7,8-tetracloro-dibenzodiossina, TCDD a Seveso il mattino del 10 luglio 1976) e inquinamenti locali che si sono instaurati subdolamente. Tra questi ultimi, per alcuni, il primo segnale è stato dato da modificazioni ambientali, anche in assenza di documentati effetti sulla salute umana (es. scarichi dell'ACNA in Valbormida), mentre per altri la prima manifestazione è stato il sospetto o la documentazione di effetti sulla salute (fluoro-edenite a Biancavilla), talora senza che fosse stata precedentemente identificata una sorgente o perfino l'esistenza di un inquinamento. L'esigenza di una categorizzazione non è soltanto accademica: il disegno degli approfondimenti epidemiologici, il piano di bonifica e la tipologia di rapporti con la popolazione possono essere diversi a seconda delle circostanze.

Le due missioni dell'epidemiologia ambientale

L'epidemiologia ambientale è “lo studio degli effetti, sulla salute delle popolazioni, dell'esposizione ad agenti fisici, chimici e biologici esterni all'organismo umano e di fattori immediati e remoti di ordine sociale, economico e culturale (urbanizzazione, sviluppo agricolo, produzione di energia) associati a tali agenti fisici, chimici e biologici” (1).

Di conseguenza, rientrano nel concetto sia l'acquisizione e valutazione di conoscenze sugli effetti di agenti presenti nell'ambiente (produzione di conoscenze di base, a valore “universale”), sia il ragionamento sulla liceità dell'attribuzione di casi di malattia a una determinata circostanza di esposizione (problema di salute pubblica, a valore “locale”).

È da notare, nella definizione sopra riportata, l'allusione ai fattori sociali, economici e culturali, pertinenti alla sociologia e all'antropologia, discipline che peraltro, a pieno titolo, appartengono alla salute pubblica. L'importanza della soggettività delle popolazioni vittime di inquinamenti ambientali ha posto in evidenza il ruolo degli studi qualitativi, di tipo etnografico (2).

Inoltre, spesso le popolazioni dei siti inquinati sono anche socialmente ed economicamente deprivate: di conseguenza, il riconoscimento della natura causale del rapporto tra esposizioni ambientali e malattia richiede che lo stato socio-economico venga considerato come possibile confondente. Sono anche possibili interazioni tra esposizioni ambientali in senso stretto e quegli aspetti dello stile di vita che sono condizionati dalle condizioni economiche. La ricostruzione dei profili di salute locale richiede quindi un approccio integrato multidisciplinare.

Negli approfondimenti dei rapporti tra esposizioni ad agenti ambientali e rischio di malattia, è diventata liturgica l'affermazione che questi ultimi interagiscono anche con fattori genetici. Effettivamente, specie nel caso di agenti chimici, i processi di attivazione e di detossificazione

possono dipendere da polimorfismi metabolici, regolati da geni. Si conoscono diversi polimorfismi genetici che influenzano il rischio di effetti tossici ed è verosimile che essi si riflettano anche nella distribuzione della suscettibilità alle malattie ambientali nelle popolazioni, ne derivano tuttavia rischi attribuibili contenuti, di scarsa rilevanza in termini di salute pubblica.

Inferenza causale

Nell'estrapolazione da osservazioni e assiomi a generalizzazioni, non bisogna confondere inferenza statistica e inferenza causale. Significatività statistica di osservazioni campionarie a un livello di confidenza che si è prestabilito essere soddisfacente non comporta necessariamente che l'associazione sia di natura causale. L'affermazione di causalità richiede la considerazione ponderata anche di altri criteri, enunciati negli anni '60 da Austin Bradford Hill e in particolare: il rapporto temporale tra presunta causa e presunto effetto, la forza dell'associazione, la coerenza di risultati tra studi diversi condotti indipendentemente l'uno dall'altro, il riconoscimento di un gradiente tra intensità dell'esposizione e intensità della risposta, la plausibilità biologica, la riproduzione delle osservazioni in condizioni sperimentali e la coerenza con le conoscenze preesistenti. Come già Bradford Hill aveva segnalato, tranne il primo criterio, nessuno è condizione *sine qua non*.

I criteri di Bradford Hill, o altri simili, stanno alla base delle valutazioni – in termini qualitativi – della capacità di un agente di produrre una particolare malattia o danno. In proposito, un importante riferimento metodologico è la trentennale attività dell'Agenzia Internazionale per la Ricerca sul Cancro (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) rivolta alla identificazione dei fattori di rischio cancerogeno. IARC ha sviluppato una scala ordinale, che consente di categorizzare in modo valido e riproducibile, gli agenti per la complessiva forza dell'evidenza della loro nocività per la specie umana: sicuramente cancerogene, probabilmente cancerogene, possibilmente cancerogene, non valutabili, probabilmente non cancerogene (3).

Nell'interpretazione di una ipotizzata associazione tra eccesso di malattia e presenza di inquinanti ambientali, il livello della evidenza che *quella* esposizione o *quell'*agente abbia la potenzialità di provocare *quella* malattia, pur importante, è solo il primo degli elementi da considerare. Se le precedenti conoscenze suggeriscono che l'associazione è plausibile, e la presumibile dose assorbita è adeguata, è anche necessario stimare quanta parte dell'eccesso è attribuibile all'inquinamento. Inoltre, molte malattie riconoscono una eziologia multifattoriale, per cui c'è da porsi il problema del modo di riconoscere i casi di una malattia attribuibili all'ipotizzata esposizione ambientale dagli altri, clinicamente simili. Infine, ai fini della valutazione della bonifica, è fondamentale chiedersi se sia possibile correlare gli andamenti temporali dell'inquinamento con quelli dell'occorrenza dei casi di malattia.

Risk assessment

Questo processo consiste nella previsione della verosimiglianza di effetti avversi di una circostanza di inquinamento, sulla base delle stime di esposizione e dei dati clinici, epidemiologici, tossicologici, ambientali o di altro genere. Esso richiede l'applicazione rigorosa di criteri scientifici validati e riproducibili e consta di 4 fasi:

- *Identificazione dell'agente* (o agenti) responsabili del problema, dei suoi effetti e delle condizioni di esposizione.
- *Caratterizzazione del rischio sulla base di osservazioni disponibili in precedenza*: descrizione dei potenziali effetti, stima del rischio di malattia alla dose zero,

identificazione della natura matematica del rapporto tra dose e risposta, identificazione di una soglia al di sotto della quale non si manifestano effetti (se esiste), riconoscimento del tempo di latenza e dell'ambito di variazione inter-individuale; stima della proporzione di esposti in cui non si verifica alcun effetto, oppure l'effetto è lieve, moderato e grave.

- *Stima dell'esposizione*: quantificazione della dose assorbita dai soggetti di una specifica popolazione (e delle differenze inter-individuali) sulla base di misure delle emissioni, livelli ambientali, monitoraggio biologico o altri criteri.
- *Stima del rischio*: considerazione congiunta della caratterizzazione del rischio, dei rapporti dose-risposta e della stima dell'esposizione, al fine di quantificare gli effetti attesi in termini di rischio assoluto, e la proporzione di soggetti destinati ad ammalarsi in una popolazione bersaglio (di cui si deve conoscere la dimensione).

Quale strategia per gli studi epidemiologici nei siti inquinati?

Interessa soprattutto l'epidemiologia ambientale a fini di salute pubblica, quella che fa uso di conoscenze di base precedentemente acquisite per stimare un rischio locale.

La situazione (relativamente) più semplice è quella di un sito inquinato con agenti di cui sono note: la natura, la presenza e la nocività, l'obiettivo prioritario è quello di quantificare, nella popolazione esposta, gli effetti tossici prevedibili sulla base di quanto è noto in precedenza. È il caso, delle indagini che, opportunamente, vengono svolte intorno ad aziende che hanno inquinato con amianto l'atmosfera generale: non mancano pregresse informazioni che consentono di estrapolare ad un sito "nuovo" ciò che è stato osservato altrove e stimare i prevedibili rischi, con procedure di *risk assessment*, anche in assenza di osservazione diretta. La stima *a priori* dei possibili rischi è funzionale alla tempestiva posta in opera di misure di bonifica ambientale, senza attendere la produzione di misure di rischio ottenute *in loco* da studi epidemiologici. Questi ultimi, invece, consentiranno di quantificare l'efficacia della bonifica, e permetteranno di individuare le vittime del pregresso inquinamento, a fini di giustizia e di indennizzo.

Una stima dei rischi *a priori* è più problematica in altre circostanze, quali (senza alcuna pretesa di esaustività):

- quando l'inquinamento può essere definito soltanto in termini grossolani e non corrispondenti in modo biunivoco alle effettive esposizioni (esalazione delle discariche dei rifiuti urbani);
- quando sono limitate e/o contraddittorie le informazioni sul possibile spettro di effetti nocivi dell'agente inquinante, anche se la sua presenza è stata misurata a livello individuale in modo attendibile con metodi sofisticati (il riscontro, nel sangue o in altri liquidi organici, di piccole quantità di sostanze "possibili cancerogeni" o di loro metaboliti).

Circostanze di questo genere richiedono approfondimenti epidemiologici *ex novo*, i cui risultati – una volta che si rendono disponibili – debbono essere valutati con cautela, congiuntamente alle precedenti conoscenze. L'affermazione della natura causale di una associazione (preliminare a eventuali interventi di prevenzione secondaria e talora di azioni legali) si deve attenere ai criteri di Bradford Hill, in particolare alla coerenza tra le osservazioni dello specifico studio con cognizioni scientifiche precedentemente acquisite.

Analoga cautela richiede l'interpretazione di indiscutibili concentrazioni temporo-spaziali di casi di malattia contestuali al riscontro di agenti ambientali la cui capacità di produrre quella

malattia è soltanto sospettata ma non dimostrata (l'epidemia di leucemie infantili a Woburn Massachusetts) in relazione alla contaminazione con tricloroetilene e tetracloroetilene dell'acqua (2).

Studi ecologici e studi analitici, studi esplorativi e studi basati su ipotesi

È bene in primo luogo essere consapevoli del tipo di studio che si può o si vuole condurre e quindi distinguere tra studi epidemiologici ecologici, descrittivi e analitici. Nei primi, le unità di analisi non sono gli individui, bensì le popolazioni (di cui viene confrontata la mortalità per cause). Gli studi descrittivi misurano la distribuzione delle variabili (il fumo di tabacco, mortalità per cause) all'interno di una popolazione, senza considerazione di alcuna ipotesi, causale o meno. Gli studi analitici sono invece disegnati per saggiare una ipotesi e misurare il rischio a livello individuale, con i noti modelli di coorte, caso-controllo o trasversale, che - se opportunamente pianificati e condotti - consentono di tenere in conto l'effetto di possibili confondenti e fornire un risultato "robusto". Le associazioni misurate in studi ecologici - in aggregati di individui - non riflettono necessariamente le associazioni esistenti a livello individuale, consentono un controllo limitato dei fattori di confondimento e possono esprimere la cosiddetta *fallacia ecologica*.

Nel caso di siti inquinati, è quindi diversa la strategia da seguire nelle situazioni in cui si conosce la natura degli agenti inquinanti (fisici, chimici o biologici) o comunque l'inquinamento è definito in termini sufficientemente precisi (emissioni da parte di inceneritori di uno specifico tipo) da ipotizzarne le possibili conseguenze e nelle situazioni in cui ha semplicemente avuto luogo una generica identificazione di sorgenti di rischio, senza una caratterizzazione di specifici agenti e senza poterne ipotizzare gli effetti. Nel primo caso, è possibile condurre studi analitici anche relativamente complessi, e arrivare ad una inferenza causale affidabile. In ogni caso, come emerge dai criteri di Bradford Hill, l'inferenza causale sarà più forte se potrà fare riferimento ai risultati di studi condotti, in modo indipendente, in altre circostanze di esposizione, confrontabili. Per contro, le situazioni dove non è possibile ipotizzare gli effetti da considerare in un modello di studio analitico, si prestano a studi ecologici e descrittivi, le cui conclusioni saranno relativamente più fragili.

Statistiche correnti disponibili (vantaggi e limiti degli studi di mortalità)

La disponibilità di statistiche correnti che quantificano l'occorrenza di malattie in una popolazione consente la (relativamente) rapida conduzione di studi di tipo ecologico, a fini di confronti tra la popolazione del sito inquinato e una popolazione di riferimento.

In Italia (come in altri Paesi occidentali), sono disponibili statistiche di mortalità per causa, di incidenza di alcune patologie e di ricoveri ospedalieri per causa (schede di dimissione ospedaliera, SDO).

Il vantaggio delle statistiche di mortalità è la loro disponibilità per tutta la popolazione nazionale da molte decenni (informatizzate a partire dagli anni settanta), disaggregabili per comune di residenza (con la possibilità di ulteriore disaggregazione fino a unità di popolazione corrispondenti alle unità censuali, di poche centinaia di persone). Il principale svantaggio è l'esclusione della patologia non letale e quindi la riduzione dello spettro di effetti sulla salute degli inquinanti ambientali che si possono analizzare in uno studio epidemiologico. La documentazione di base ha una precisione diagnostica inferiore di quella delle statistiche basate su diagnosi cliniche, ma per molte patologie la conseguente inaccuratezza delle stime di

occorrenza è misurabile (ed è stata misurata). Se si sospettano conseguenze letali di un inquinamento ambientale, analisi delle statistiche di mortalità rappresentano il primo, semplice ed economico approccio ad un rafforzamento del sospetto (non alla sua dimostrazione) e ad una quantificazione - sia pure non definitiva - del possibile rischio. Un ulteriore vantaggio delle statistiche di mortalità è che esse consentono di stimare i rischi non soltanto per luogo di residenza ma anche per luogo di nascita.

Le patologie la cui incidenza viene misurata in una dimensione di popolazione, in Italia, sono i tumori maligni e le malformazioni congenite. Rispetto alle statistiche di mortalità, la precisione diagnostica è superiore e il sistema include alcune patologie poco letali (come molte malformazioni congenite) e i casi di patologia non letale grazie agli standard terapeutici. In Italia, sia i Registri tumori, sia i Registri delle malformazioni servono una proporzione di popolazione assai inferiore al 100%: non sono quindi possibili indagini che includano anche coloro che emigrano da un luogo ad un altro.

Le SDO sono state concepite alcuni anni fa a fini amministrativi, e l'affidabilità delle diagnosi per ogni ricovero è via via aumentata nel tempo, in relazione all'esigenza di stimare precisamente i costi di ogni ricovero. Questa sorgente di informazione è disponibile praticamente in tutte le regioni italiane e - nella maggior parte dei casi - viene controllata l'accuratezza delle variabili demografiche di ciascun soggetto ricoverato. Un limite è che i record individuali non consentono di conoscere la natura della documentazione clinica retrostante ogni diagnosi.

Uso di surrogati degli indicatori di esposizione

Idealmente, uno studio epidemiologico intende misurare il rischio di malattia in relazione alla quantità dell'agente nocivo (o di un suo metabolita) che raggiunge l'organo bersaglio nell'organismo, ma tale quantità è raramente misurabile. In studi di epidemiologia ambientale, molto spesso essa viene sostituita da misure di concentrazione dell'agente nel comparto ambientale più rilevante rispetto alla via di ingresso nell'organismo. In studi analitici in aree inquinate relativi ad ipotesi eziologiche di malattie con relativamente lungo periodo di latenza, in cui interessa misurare una esposizione che ha avuto luogo tempo prima, è necessario ricorrere a modelli di varia complessità. Dato che generalmente le persone trascorrono buona parte della loro giornata nella loro abitazione, quando si ipotizza una sorgente puntiforme dell'esposizione, una misura surrogata dell'esposizione è la distanza tra la sorgente e l'abitazione, eventualmente introducendo nel modello qualche indicatore della direzione dei venti. In generale il rilievo di una relazione tra distanza dalla sorgente ed eccesso di rischio suggerisce una relazione causale, mentre la mancanza di tale relazione può esprimere semplicemente l'imperfezione delle stime o la bassa potenza statistica della base di dati. Questo si è potuto verificare, ad esempio, nella zona di Casale Monferrato, per il rischio di mesotelioma in relazione alla distanza tra principale residenza nel corso della vita e localizzazione della Eternit S.p.A. in coloro che non avevano avuto alcuna occasione di esposizione ad amianto in ambiente di lavoro (4).

Quando è possibile ottenerlo, un utile indicatore di esposizione individuale è dato dalla concentrazione dell'agente o dei suoi metaboliti in materiale organico, come siero, orina o tessuto adiposo, ottenibile con procedure non aggressive (secondo protocolli che tengano conto dei risvolti etici). A fini di studi epidemiologici, l'utilità degli indicatori di esposizione dipende dalla loro persistenza nell'organismo e dalla latenza delle malattie con le quali si sospetta un'associazione. Alcuni agenti (DDT e metaboliti) persistono nell'organismo per diversi decenni dopo la fine dell'esposizione.

Condizioni patologiche (*end-point*) da considerare in studi epidemiologici

Generalmente, gli studi epidemiologici - sia analitici, sia ecologici - riguardano malattie “codificate”, cioè entità nosologiche note e definite nelle classificazioni convenzionali delle malattie. Esse tuttavia non esprimono tutte le condizioni di malessere potenzialmente causate da esposizioni ambientali. Da una parte esistono entità nosologiche nuove, non riconosciute per i limiti degli strumenti diagnostici precedentemente disponibili, oppure perché monofattoriali e causate esclusivamente da un agente presente nell’ambiente in circostanze eccezionali. Ne è esempio la *Eosinophilia myalgia syndrome* (EMS), di cui sono state affette almeno 1500 persone negli Stati Uniti (oltre 30 letali), causata dalla comparsa, in una sola occasione, nel 1989, di alcuni contaminanti in una partita di L-triptofano usato come farmaco prodotto dalla Showa Denko Company in Giappone (5).

Sono state descritte inoltre epidemie di condizioni patologiche caratterizzate da combinazioni di sintomi soggettivi, associate a circostanze di esposizione ambientale. Un buon esempio è la cosiddetta *sick building syndrome*, definita dall’Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) come un eccesso di sensazioni di disagio e di sintomi soggettivi non specifici (cefalea, astenia, irritazione delle mucose delle vie aeree superiori) negli occupanti di edifici non industriali, che scompaiono con l’allontanamento degli affetti dall’edificio incriminato.

Infine, non va trascurata (e neppure minimizzata, quando si verifica) la possibilità di epidemie di malattia psicogenica. La malattia psicogenica, o sociogenica (spesso definita con il termine errato e dispregiativo di “isterismo collettivo”, anche perché colpisce preferibilmente giovani donne) è “una costellazione di sintomi suggestivi di una malattia organica, ma senza causa identificabile, che si verifica in due o più persone che condividono una opinione interpretativa dei sintomi stessi” (6). Peculiare di queste epidemie è che esse si verificano in luoghi pubblici, dove le persone osservano i sintomi che affliggono gli altri, e che i sintomi compaiono e scompaiono rapidamente. In Europa, forse il caso più clamoroso è stato il cosiddetto incidente della Coca Cola in Belgio (7). La diagnosi di malattia sociogenica di massa è una diagnosi di esclusione, da avanzare soltanto quando tutte le altre opzioni sono state escluse. In altre occasioni, infatti, episodi di “isterismo collettivo”, alla prova dei fatti, risultarono essere epidemie di malattie organiche.

Altri *end-point* da considerare in studi epidemiologici in siti inquinati

In tutte le società, l’opinione pubblica e le autorità di salute pubblica sono maggiormente “impressionate” dalle misure del *danno* (specie se si tratta di eventi letali o gravi) che dalle stime del *rischio* conseguente a esposizioni ambientali, anche se misurato in modo valido. Il concetto di rischio, bene o male, viene sentito con minore imminenza, specialmente nel caso di malattie multifattoriali, anche quando si tratta di stime fondate. Tuttavia, anche in considerazione dei lunghi tempi di latenza delle malattie che derivano dalle condizioni ambientali, nei siti di inquinamento ambientale sono da incoraggiare studi epidemiologici, adeguatamente disegnati e dimensionati, che misurino la prevalenza e distribuzione delle esposizioni tra i residenti. Gli indicatori più affidabili sono le concentrazioni di composti esogeni nei materiali biologici (storicamente, il migliore esempio è quello della piombemia nei bambini). La conoscenza dell’entità e della distribuzione dell’esposizione individuale, e della sua evoluzione nel tempo, è anche un utile indicatore della efficacia della bonifica (soprattutto nel caso di inquinamenti persistenti nel tempo), ed aumenta l’attendibilità dei risultati delle procedure di *risk assessment*.

Potenza statistica degli studi epidemiologici

È corretta prassi, prima di imbarcarsi in uno studio epidemiologico, conoscere le sue potenzialità e limiti e gli errori a cui esso può condurre. L'errore statistico di II tipo è quello che viene commesso accettando l'ipotesi nulla quando in realtà essa è falsa (cioè non si riconosce una associazione che invece esiste). La probabilità di commettere questo errore dipende dalla dimensione del campione, dal rischio relativo e della proporzione di esposti tra coloro che non si ammalano (o degli ammalati tra coloro che non sono esposti, a seconda del disegno dello studio). La potenza statistica di uno studio è il complementare a 1 della probabilità dell'errore statistico di II tipo. Essa quantifica la probabilità che ha uno studio di riconoscere una associazione, ammesso che l'associazione esista. È quindi possibile stimare *a priori* la dimensioni minima del campione necessaria per riconoscere un rischio relativo di un dato valore, oppure il minimo rischio relativo che lo studio è in grado di riconoscere, data la dimensione del campione. Nell'interpretazione di uno studio "negativo", è irrinunciabile la considerazione della sua potenza statistica.

Scelta della popolazione di riferimento negli studi ecologici

Si è anticipato che in molte circostanze, la prima, semplice e rapida risposta al sospetto di un focolaio di eccesso di malattia causata da una circostanza locale è il confronto degli indicatori di frequenza della malattia con quella di altre popolazioni "di riferimento" non affette dalla circostanza locale. Lo studio di mortalità nelle aree italiane ad alto rischio ambientale effettuato dall'OMS (8), ha confrontato, patologia per patologia, i numeri di morti osservati con il valore atteso, nell'ipotesi che in ciascuna area i tassi età e sesso specifico fossero gli stessi del resto della regione (o della provincia, in alcuni casi).

Di volta in volta, la scelta della popolazione di riferimento richiede molta attenzione. Idealmente, la popolazione di riferimento per un sito inquinato è una popolazione del tutto uguale in termini socio-economici, culturali, etnici, climatici e storici, ma si tratta di condizioni difficili da raggiungere. Soprattutto nel caso di presenti siti inquinanti situati alla periferia di una regione o di una provincia, può essere più corretto un confronto con la popolazione della regione o provincia limitrofa. La frequenza del cancro polmonare nell'area industriale di Carrara va più correttamente confrontata con quella della Liguria che non con quella del resto della Toscana (ad assetto economico e sociale assai diverso).

Etica e epidemiologia ambientale

A partire da John Snow, sono stati molti gli epidemiologi che hanno portato la professione, *oltre* la scienza, all'impegno per le applicazioni in salute pubblica. Sebbene i retrostanti risvolti etici siano tuttora oggetti di discussione, vi è consenso di opinioni che siano responsabilità degli epidemiologi (9):

- svolgere studi scientifici pertinenti alla salute pubblica;
- condurre tali studi al miglior livello scientifico, considerando i più alti standard etici, e, quando possibile, esprimendo un impegno con la comunità oggetto di studio;
- riferire le loro osservazioni alla comunità scientifica;
- informare la popolazione studiata e le comunità dove essa risiede;

- interpretare i risultati alla luce delle precedenti conoscenze e formulare, insieme ad altri, raccomandazioni per la prevenzione e per interventi di bonifica;
- propugnare e partecipare al processo decisionale inteso a mettere in pratica tali interventi.

Va tenuto conto che frequentemente, da parte dei non addetti ai lavori (popolazione e comitati “spontanei”, autorità di sanità pubblica, responsabili di circostanze di inquinamento), vi sono aspettative sproporzionate rispetto alla capacità informativa dell’epidemiologia e si nutrono speranze, o timori, nei confronti dell’informazione che può scaturire da studi intesi a dimostrare una ipotesi causale. L’operatore può quindi trovarsi di fronte a pressioni “esterne” per fare o non fare uno studio. Nella decisione sul dettaglio degli approfondimenti epidemiologici da porre in opera, è corretto tenere conto di tali pressioni (il che non vuole dirle accettarle supinamente) e delle loro motivazioni, purché siano esplicite. Le pressioni indebite per *non* fare uno studio sono facilmente riconoscibili e rifiutabili, soprattutto quando esse esprimono interessi di parte. Più complessa è la decisione da prendere di fronte alle pressioni, per lo più espresse in ottima fede dai portavoce della popolazione, affinché venga condotto uno studio sulla cui opportunità l’operatore ha delle incertezze perché considera che le probabilità di ottenere risultati validi sono troppo scarse (es. ipotesi non giustificata, bassa potenza statistica, difficoltà nella stima delle esposizioni).

Il problema è etico e dalle linee guida etiche in epidemiologia ambientale emerge il diritto che ha l’operatore epidemiologo di rifiutarsi a condurre una ricerca anche in contrasto con l’opinione pubblica. Condizione necessaria, tuttavia, è che l’operatore spieghi le sue motivazioni in un confronto paritetico con la popolazione coinvolta e le sue autorità sanitarie (10).

Oltre che competenza, nella sorveglianza epidemiologica dei residenti nei siti inquinati, dagli operatori ci si aspetta trasparenza e coerenza. Trasparenza significa la capacità di esplicitare tutti i punti nodali del percorso del loro ragionamento e di giustificare le loro inevitabili opzioni (es., l’intervallo fiduciale delle stime statistiche, la scelta degli *outcome* biologici, le opzioni per il modello matematico per stimare le esposizioni o il rapporto dose-risposta): in altre parole, riconoscere ed esplicitare le incertezze del sapere scientifico. La coerenza interessa in almeno due contesti: coerenza di giudizio (uguale valutazione, a fronte di incertezze qualitativamente e quantitativamente corrispondenti) e coerenza di linguaggio (corrispondenza univoca tra cognizioni e termini, compresi aggettivi e avverbi, scelti per descriverle).

Bibliografia

1. Last J. *A dictionary of epidemiology*. 4th ed. Oxford University Press: International Epidemiological Association; 2001.
2. Brown P. Qualitative methods in environmental health research. *Environ Health Perspect* 2003;111: 1789-98.
3. <http://www-cie.iarc.fr/monoeval/eval.html>
4. Magnani C, Dalmaso P, Biggeri A, Ivaldi C, Mirabelli D, Terracini B. Increased risk of malignant mesothelioma of the pleura after residential or domestic exposure to asbestos: a case-control study in Casale Monferrato, Italy. *Environ Health Perspect* 2001;109:915-9.
5. Hill RH Jr, Caudill SP, Philen RM, Bailey SL, Flanders WD, Driskel Kamb ML, Needham LL, Sampson EJ. Contaminants in L-tryptophan associated with eosinophilia myalgia syndrome. *Arch Environ Contam Toxicol* 1993;25:134-42.
6. Philen RM, Kilbourne EM, McKinley TW, Parrish RG. Mass sociogenic illness by proxy: parentally reported epidemic in an elementary school. *Lancet* 1989; ii:1372-6.

7. Nemery B, Fischler B, Boogaerts M, Lison D, Willems J. The coca-cola incident in Belgium, June 1999. *Fd Chem Toxicol* 2002;40:1657-67.
8. Martuzzi M, Mitis F, Buggeri A, *et al.* Ambiente e stato di salute nella popolazione delle aree ad alto rischio di crisi ambientale in Italia. *Epidemiol Prev* 2002;26(6) suppl.:1-56.
9. Weed DL, McKeown RE. Science and social responsibility in public health. *Environ Health Persp* 2003;111:1804-8.
10. Terracini B. When and why can an environmental epidemiologist legitimately refuse to undertake a survey requested by public authorities (or other representative of the population) on the ground that the proposal is insufficiently justified? *Rev Epidémiol Santé Publ* 1999;47:2201-3.

Allegato

Sei episodi alla ricerca di un filo conduttore

I paragrafi che seguono esemplificano, sulla base della mia esperienza, incertezze, equivoci, errori, sorprese, con cui ci si può imbattere quando si lavora in epidemiologia ambientale in piccole aree. Non vi è alcuna intenzione di descrivere compiutamente gli episodi cui si fa riferimento, di ciascuno dei quali esistono resoconti esaustivi reperibili nella letteratura scientifica.

La risposta sanitaria allo scoppio del reattore dell'Icmesa, Seveso 1976

L'Icmesa di Seveso era una piccola azienda chimica addetta alla preparazione di triclorofenolo e derivati, associata alla svizzera Hoffman La Roche. Sabato 10 luglio 1976, a causa di un incontrollato aumento della temperatura, si ruppe la valvola di sicurezza del reattore di un contenitore per la sintesi di triclorofenolo. Di conseguenza, una miscela di sostanze (tra cui almeno alcuni etti di 2,3,7,8-tetraclorodibenzodiossina, TCDD) si espanse sotto forma di nube nell'atmosfera per diversi chilometri intorno all'azienda. Gli effetti immediati furono: mortalità di animali domestici, almeno 200 bambini affetti da cloracne, aumento degli enzimi epatici nei bambini residenti nelle zone maggiormente contaminate. A medio termine, non è chiaro se vi sia stato o meno un eccesso di aborti spontanei e di malformazioni. Sono invece ben documentati due effetti a lungo termine: un modesto eccesso di mortalità per sarcomi dei tessuti molli (rilevato grazie ad un sofisticato sistema informativo avviato dalla Clinica del Lavoro di Milano) e una inversione del rapporto M/F alla nascita dei figli concepiti dagli uomini che all'epoca avevano meno di 20 anni maggiormente esposti, che si è protratta per diversi anni (rilevata in intelligenti studi epidemiologici che hanno saputo sfruttare delle banche di sieri e di altro materiale biologico allestite poco dopo l'incidente).

L'evento è rimasto esemplare, non soltanto per la presa di coscienza dell'opinione pubblica e dei governi delle potenzialità di danno per la salute dei rischi da inquinamento ambientale (e per le "Direttive Seveso") che ne sono scaturite, ma anche per l'incapacità del governo della sanità tanto di far fronte alla tensione creata nell'opinione pubblica e nei media da parte dei vistosi effetti immediati, quanto di valutare la gravità della situazione. Infatti, non si riuscì a rispondere prontamente ad una serie di domande: quale era stata la distribuzione della esposizione tra i residenti nella zona, quali erano le conoscenze sugli effetti tossici dei materiali entrati nell'ambiente e quali effetti ci si poteva aspettare nella popolazione, quali di essi si potevano prevenire, quali prestazioni aggiuntive rispetto a quelle convenzionali avrebbero dovuto fornire le strutture sanitarie della zona. Per dirla nelle parole di un successivo rapporto OMS (1):

"La complessa crisi agì sulla capacità di pianificare e condurre validi studi epidemiologici Diverse *équipe* vennero chiamate sulla scena, ma la cooperazione tra di loro e il coordinamento delle attività fu per lo più difficile. I principali problemi nell'interpretazione degli studi che vennero condotti, furono, per esempio: campioni di insufficiente dimensione, mancanza di adeguati gruppi di controllo, povertà e/o incerta validità della documentazione esistente, incompleta standardizzazione delle rilevazioni e dei metodi di misura."

Il principio che prevalse, nelle prime settimane, fu invece quello di esortare tutti i residenti a sottoporsi ad ogni sorta di esami, ignorando i principi basilici di qualsiasi programma di screening rivolto a soggetti asintomatici ma in qualche modo "a rischio" (1). Non ci si preoccupò quindi di verificare la rappresentatività di coloro che accorrevano alle strutture sanitarie rispetto a coloro che erano stati esposti e di standardizzare i metodi di rilevazione delle presunte deviazioni dalla normalità. E allo stesso tempo, la popolazione riceveva dall'autorità sanitaria (e da quella politica) messaggi che rivendicavano la capacità della medicina di identificare le vittime di eventuali problemi clinici causati dalla TCDD, risolvendoli.

L'episodio rimane, nella storia della sanità italiana, un pessimo esempio del modo come far fronte a una emergenza ambientale e di comunicazione del rischio.

L'intrepida decisione del governo spagnolo di informare la popolazione sulle cause del "male oscuro" successivamente denominato Sindrome da Olio Tossico

Il "male oscuro" (Sindrome da Olio Tossico, *Toxic Oil Syndrome*, TOS) è una malattia evolutiva alla cui base sta un danno endoteliale non necrotizzante diffuso (verosimilmente mediato da meccanismi immunitari) caratterizzata da un coacervo di sintomi (febbre, rash, prurito, eosinofilia, infiltrati polmonari e versamenti pleurici, ipertensione polmonare) che venne osservata, almeno finora, in una sola occasione. Essa colpì circa 20.000 persone (300 morti nelle fasi acute, almeno un migliaio di invalidi permanenti) a Madrid e nelle province nord ovest della Spagna nel maggio 1981 (2). Tra gli affetti vi erano molti bambini, ma non lattanti di meno di 6 mesi di età. Il quadro clinico non era mai stato descritto in precedenza e per molte settimane autorità di sanità pubblica, medici e ricercatori non riuscirono a trovare alcun appiglio per una ipotesi eziologica.

A quei tempi, in Spagna, al fine di proteggere la produzione nazionale di olio alimentare, era consentita l'importazione di olio di colza soltanto se denaturato con anilina, per uso industriale. In realtà molto di tale olio, lecitamente importato, veniva successivamente illegalmente raffinato per rimuovere il colorante e venduto come olio di oliva. Attualmente, l'ipotesi causale del TOS, sostenuta da evidenze epidemiologiche convincenti si attribuisce ad una particolare partita di olio di colza importata dalla Francia nella primavera 1981, inviata ad una raffineria di Siviglia e successivamente commercializzata in contenitori di forma tipica – anche mescolata con altri oli – da un distributore di Madrid nei mercati rionali. Si ritiene che nel processo di raffinazione di tale partita di olio di colza, vi sia stato un "incidente" (a tutt'oggi non perfettamente ricostruito), che ha determinato la comparsa di un agente tossico (a tutt'oggi non identificato).

L'ipotesi è tortuosa, ma è interessante la sua origine nella situazione caotica degli ospedali di Madrid nel maggio 1981. La distribuzione dei casi suggeriva una intossicazione alimentare piuttosto che una eziologia infettiva, e sulla natura dei tossici erano state espresse le ipotesi più disparate. Il caso, e l'intelligenza dei pediatri dell'Ospedale Nino Jesus portarono ad una idea più consistente. Di fronte ad un raro lattante con i segni tipici della malattia, da un serrato interrogatorio ai familiari emerse che la famiglia aveva l'abitudine di mescolare latte e olio nel biberon. Di qui a caratterizzare l'origine dell'olio messo nel biberon del bambino (acquistato da un venditore ambulante in una caraffa di una determinata forma) il passo fu breve. I pediatri organizzarono immediatamente, all'interno dell'ospedale, un estemporaneo e rudimentale studio caso-controllo (con controlli affetti da altre malattie), basato su un questionario alimentare di alcune decine di variabili che stimò un rischio relativo estremamente elevato per l'assunzione di olio acquistato nei mercatini o da venditori ambulanti nelle tipiche caraffe (ma anche un rischio relativo elevato, seppure in minor misura, per alcune altre variabili alimentari). Nel frattempo, campioni di olio con le caratteristiche descritte dai familiari del lattante vennero reperiti e portati ai laboratori chimici degli uffici doganali per analisi (che dimostrarono la presenza di residui di anilina). Negli stessi giorni vennero condotte *surveys* in altri ospedali di Madrid che mostrarono sistematicamente che bambini e adulti affetti dalla malattia avevano consumato olio con le stesse caratteristiche.

Il 10 giugno il governo spagnolo diede l'annuncio ufficiale che la causa, di quello che fino a quel momento veniva chiamato "il male oscuro", era stata identificata in olio venduto nei mercati rionali in contenitori con le tipiche caratteristiche. Successivi studi epidemiologici di vario disegno e condotti indipendentemente l'uno dall'altro, svolti da epidemiologi di maggiore esperienza confermarono l'associazione. Alcuni di tali studi seppero risolvere il problema del bias di ricordo utilizzando come *proxy* all'esposizione, la concentrazione di residui di anilina negli oli consumati dalle famiglie dei casi.

L'episodio illustra i limiti della "plausibilità". Con quel che si sapeva nel giugno 1981, molti epidemiologi formali avrebbero giudicato non plausibile l'annuncio del governo spagnolo e sarebbero stati riluttanti a sottoscriverlo. Oltre alla tortuosità dell'ipotesi, all'inizio di giugno l'evidenza epidemiologica era fragile (un unico studio ospedaliero basato su un questionario relativo a molte variabili, non sottoposto a *peer review*, verosimile *recall bias*, controlli scelti non si sapeva bene come, ecc). L'aspetto sorprendente, con il senno di poi, è che con ogni probabilità quegli epidemiologi di estremo rigore metodologico avrebbero avuto torto (3).

L'ascesa e il declino del *cluster* di leucemie infantili negli anni '70 e '80 a Woburn, Massachussetts

La storia è stata raccontata nel libro e nel film "A civil action". Woburn è una cittadina non lontano da Boston, nel Massachusetts, dove ha operato per decenni la *WW Grace Foods*, che produceva prodotti destinati all'alimentazione. Fin dagli anni '60 i residenti lamentavano il cattivo gusto e l'odore dell'acqua potabile. Nel 1972, l'occorrenza di una leucemia linfatica acuta (LLA) in un bambino venne attribuita dalla madre all'acqua inquinata. L'attivismo della madre suscitò la formazione di un movimento (FACE: *For A Cleaner Environment*) che, negli anni successivi, raccolse resoconti aneddotici di altri casi di LLA. Analisi delle acque dei pozzi furono condotte nel 1979 da parte della *Environmental Protection Agency* (EPA): in due pozzi municipali, G e H, vennero riscontrati livelli di tricloroetilene e tetracloroetilene fino a 4 volte superiori ai limiti allora vigenti. Successive analisi riscontrarono anche piombo, arsenico e cromo (a tutt'oggi per nessuna di queste sostanze è documentata una associazione con le LLA infantili). L'inquinamento venne attribuito alla *WR Grace Foods* e i pozzi furono chiusi. Tramite annunci sul giornale locale, il reverendo Bruce Young e le madri identificarono 12 casi diagnosticati negli anni '70. Ai primi anni '80 la presenza di un eccesso di LLA a Woburn era evidente: studi caso-controllo formali sulle LLA infantili vennero condotti in quegli anni, rispettivamente da parte dei *Centers for Disease Control* (CDC) di Atlanta e mediante una collaborazione tra FACE e l'Università di Harvard. La difficoltà consisteva nei criteri di definizione dell'esposizione a livello individuale. In assenza di analisi delle acque precedenti al 1979, lo studio CDC, come surrogato, utilizzò la distanza tra l'abitazione e i pozzi G e H (senza trovare alcuna associazione). Lo studio FACE/Harvard, concluso nel 1984, trovò invece una associazione statisticamente significativa tra occorrenza di LLA e consumo di acqua di pozzi G e H: questi pozzi fornivano mediamente, per casi e per controlli, rispettivamente 21,2% e 9,5% del consumo annuo di acqua. Uno studio successivo (4) su 19 casi e 37 controlli, misurò il consumo cumulativo di acqua dei pozzi G e H dei bambini e delle loro madri: vennero stimate *Odds Ratio* (OR) (standardizzate per condizioni socio-economiche, età e fumo materno e tipo di allattamento) di 8,3 (IC 95% 0,7-94,7, basata su 9 casi e 25 controlli esposti) per l'esposizione *in utero* e di 1,2 (0,3-5,1; 7 casi e 16 controlli esposti) per l'esposizione dopo la nascita.

Lo stesso studio descrive la distribuzione dei casi di LLA tra i bambini di Woburn dal 1969 al 1997. Complessivamente sono stati rilevati 24 casi, di cui 10, 9, 2 e 3 rispettivamente nel 1969-1976, 1977-1983, 1984-1990 e 1991-1997. L'epidemia sembra essere "rientrata". È plausibile, ma non provato, che l'assestamento dell'incidenza di LLA su valori "normali" sia stato causato dalle misure di prevenzione e in particolare dalla chiusura dei pozzi, così come non è provato che l'epidemia fosse attribuibile ad uno o più inquinanti presenti nelle acque di tali pozzi. Difficilmente indagini future consentiranno di accantonare queste incertezze.

L'inutilità di uno studio che voleva chiarire le cause di un eccesso di mortalità per tumore polmonare

Le denunce da parte dei movimenti di base sull'inquinamento causato dal polo chimico e le preoccupazioni per le possibili conseguenze sulla salute portarono alla creazione, a metà degli anni '80, di un Comitato Tecnico Popolare, tra i cui membri vi erano alcuni epidemiologi esterni all'area, me compreso. La regione Toscana stava producendo il primo atlante di mortalità per causa: fummo colpiti dall'eccesso di mortalità per cancro polmonare negli uomini (oltre che per cirrosi epatica nei due sessi) rispetto al resto della Toscana. Minore, seppure percepibile, era l'eccesso rispetto alla Liguria, la cui popolazione – data la contiguità geografica e la somiglianza dello sviluppo economico con l'area di Massa-Carrara – è forse più appropriata per un confronto.

Soprattutto, da parte mia, si insisté per un approfondimento delle cause dell'eccesso di cancro polmonare. Uno studio caso-controllo di popolazione venne infatti disegnato dal Comitato e condotto – da parte del locale Servizio di Medicina del Lavoro del Servizio Sanitario Nazionale – tra la fine degli anni '80 e i primi anni 1990. In termini di efficienza (impegno degli operatori, interviste svolte con successo, partecipazione del campione di popolazione incluso nello studio, qualità della matrice professionale-esposizioni nell'ambiente di lavoro elaborata altrove, rigore complessivo degli operatori coinvolti) lo

studio fu più che soddisfacente. I risultati tuttavia – al di fuori della conferma della prevedibile assenza di rischio associato al lavoro nelle cave di marmo – furono poco informativi ed inadeguati per proposte di conversione dell'informazione epidemiologica in interventi sull'ambiente.

Questo deludente risultato è da collegare a una serie di limiti dello studio (peraltro, mai pubblicato e quindi mai sottoposto a *peer-review* da parte di epidemiologi ambientali e occupazionali). In particolare:

- lo studio era esclusivamente esplorativo, quindi privo di ipotesi. Già in partenza, si poteva prevedere che la sua configurazione come “spedizione di pesca” avrebbe indebolito la solidità di eventuali risultati “positivi”;
- il questionario utilizzato per stimare le esposizioni negli ambienti di lavoro era stato validato altrove, ma non *in loco*;
- lo studio non si è accompagnato ad un tentativo di ricostruzione degli usi industriali di cancerogeni polmonari noti nell'area di Massa-Carrara;
- lo studio aveva una potenza statistica molto bassa per il riconoscimento di qualsiasi associazione (compresa quella con l'esposizione all'amianto) con l'eccezione del lavoro nelle cave di marmo.

A distanza di vent'anni, non mi pare che si sia trovata una spiegazione soddisfacente gli eccessi di mortalità per cancro polmonare e per cirrosi epatica. Per quest'ultima, fin dall'inizio venne ipotizzato che l'eccesso fosse attribuibile allo stile di vita piuttosto che ad esposizioni ambientali, e il tema venne accantonato.

I ritardi delle (limitate) misure per controllare l'inquinamento da amianto nell'ambiente generale a Casale Monferrato

Sono note le indagini effettuate da vent'anni a questa parte, prevalentemente dai miei collaboratori di Torino, sia sulla coorte di lavoratori della Eternit S.p.A. (5) sia sulla popolazione generale della vecchia USL 76 (100.000 abitanti di cui, poco meno della metà, residenti nella città di Casale Monferrato) (6). Sebbene l'azienda abbia cessato di produrre nel 1985 (in conseguenza, più dei cambiamenti delle strategie di mercato internazionale piuttosto che, della consapevolezza degli effetti sulla salute), ancora attualmente, nella USL, ogni anno muoiono circa 10 ex-lavoratori della Eternit S.p.A. in eccesso sul valore atteso, e ogni anno viene diagnosticato un mesotelioma pleurico a 6-8 residenti che non hanno mai lavorato alla Eternit S.p.A. ma sono stati esposti ai residui di amianto scaricati dalla Eternit S.p.A. nell'ambiente generale (sia riversati nell'atmosfera dall'azienda, sia attraverso l'utilizzo di scorie nell'edilizia locale). Meno noti sono alcuni risvolti del processo decisionale inteso a proteggere la popolazione generale dai malefici effetti dell'amianto. In particolare:

- sebbene dalle statistiche correnti disponibili fin dalla fine degli anni '60 fosse evidente un eccesso di casi di cancro della pleura e del polmone in provincia di Alessandria, *soltanto* all'inizio degli anni '80 gli epidemiologi piemontesi hanno cominciato ad analizzare i dati correnti, e a rilevare l'eccesso;
- *soltanto* il 17 settembre 1983, una lettera del Registro Tumori Piemonte (RTP), segnalò la concentrazione di morti per cancro polmonare e pleurico all'autorità politica di Casale Monferrato, suggerendo che essa fosse attribuibile all'attività della Eternit S.p.A.;
- *soltanto* più tardi, nel marzo 1987, all'autorità politica di Casale Monferrato giunse una altra segnalazione, da parte di numerosi medici attivi localmente, che esprimevano la loro preoccupazione per l'eccesso di malattie di interesse sociale e ambientale;
- *soltanto* il 2 dicembre 1987, con ordinanza 83 e a seguito delle comunicazioni dei medici e del RTP, il sindaco fece divieto dell'impiego di lastre di cemento amianto e altro materiale contenente amianto nel comune di Casale Monferrato.

I tempi di calendario parlano da soli. La scarsa attenzione data alla lettera del RTP è deplorabile, ma vent'anni fa non si poteva dare per scontato che le autorità politiche dessero molto peso ad un messaggio che proveniva dal poco noto *milieu* degli epidemiologi. Da parte nostra, sicuramente, non siamo stati capaci a superare la nostra naturale timidezza e ad esprimere la nostra preoccupazione con maggiore forza. Né per molti anni siamo stati capaci di legarci con il sindacato, che aveva percepito la gravità del problema sanitario, e con i movimenti delle vittime che si stavano creando in quegli anni.

L'epidemiologia delle esposizioni è preferibile all'epidemiologia degli effetti: l'esempio di Brescia

L'inquinamento dell'ambiente generale di Brescia con policlorobifenili (PCB) e il conseguente rischio per i residenti sono stati segnalati dai media a partire dall'estate del 2002. Due recenti rapporti (7, 8) del Comitato scientifico allora istituito dalla ASL di Brescia descrivono, tra l'altro, un interessante esempio di epidemiologia ambientale intesa a misurare le esposizioni individuali (e quindi i rischi di malattia) piuttosto che gli effetti. Data la persistenza dei PCB, le concentrazioni sieriche sono un accettabile indicatore della pregressa esposizione cumulativa. Il primo studio, condotto in condizioni di emergenza, ha incluso un campione di residenti non soddisfacentemente rappresentativo della popolazione generale, mentre la rappresentatività dei residenti in diversi quartieri di Brescia inclusi nei campioni del secondo studio era buona. I risultati, comunque, sono coerenti e plausibili. I valori medi dei livelli sierici di PCB nei residenti nelle aree adiacenti alla Caffaro (soprattutto in quelle ubicate a sud dell'azienda) sono significativamente più alti che nei residenti nelle altre zone (i quali tuttavia risultano essere stati esposti a PCB di origine indeterminata, cosa da non trascurare). Le mediane sono sistematicamente assai più basse delle medie (indicando quindi una distribuzione asimmetrica, con una significativa proporzione di *outliers* in corrispondenza di valori alti). Analisi stratificate per zona di residenza e per consumo di alimenti prodotti da azienda ubicate nell'area a sud della Caffaro suggeriscono che tale consumo abbia una sua rilevanza eziologica.

Nel complesso, quindi, da questo studio di epidemiologia biochimica sono emerse sufficienti indicazioni per misure di sanità pubblica.

Alcune lezioni emergenti dagli episodi che sono stati raccontati *(in parentesi gli episodi che maggiormente giustificano ciascuna conclusione)*

- Di fronte ad eccessi di malattia palesemente attribuibili ad esposizioni ambientali, e che consentono interventi di bonifica, non temere di essere troppo insistenti ad esprimere la propria preoccupazione all'autorità politica (Casale Monferrato).
- Piuttosto, talvolta bisogna avere il coraggio di prendere decisioni di salute pubblica di fronte ad evidenze di causalità relativamente deboli (TOS).
- Non rifiutarsi a priori di approfondire associazioni causali che a prima vista sembrano poco plausibili (TOS).
- Non imbarcarsi in studi analitici che non siano adeguatamente disegnati intorno a precise ipotesi causali che facciano riferimento a ciò che si sa sulle proprietà tossiche degli inquinanti (Carrara);
- Ove possibile, creare banche di materiali biologici per successivi approfondimenti, anche in assenza di precise ipotesi di utilizzo (Seveso, TOS).
- Utilizzare indicatori biologici di esposizione a fini di risk assessment e interventi di bonifica (Caffaro).
- In studi ecologici, ragionare sulla adeguatezza delle popolazioni di riferimento usate per i confronti (Carrara).
- In condizioni di emergenza, tenere ben distinti intervento di pronto soccorso e ricerca (Seveso).
- Può non essere possibile, anche a posteriori e dopo studi epidemiologici metodologicamente corretti, attribuire un eccesso di malattia ad una causa definita e misurare l'efficacia della bonifica (Woburn, Carrara).
- Alcune circostanze sono irripetibili in quanto non consentono lo svolgimento di studi svolti indipendentemente l'uno dall'altro: ad esse non è applicabile il criterio della coerenza esterna di Bradford Hill (Woburn).

In generale, alcune cose che non si devono fare

- Confondere inferenza statistica e inferenza causale;
- Attribuire all'ambiente (chimico, fisico, biologico) qualsiasi aggregazione spazio-temporale di malattia;
- Condurre studi epidemiologici privi di ipotesi e/o di adeguato disegno;

- Confondere ricerca con intervento;
- Rinviare interventi di bonifica al momento in cui si rendano disponibili misure epidemiologiche *in loco*;
- Nell'interazione con l'autorità politica e con il pubblico, utilizzare termini che non corrispondano in modo biunivoco a fatti e circostanze.

... e alcune raccomandazioni finali

- Imparare a essere scettici nella misura giusta;
- Accettare il fatto che, in salute pubblica, le risultanze epidemiologiche sono soltanto uno degli elementi che vengono presi in considerazione nel processo decisionale;
- Mantenere la propria autonomia di valutazione e di decisione sugli approfondimenti epidemiologici da effettuare.

... e soprattutto

- Imparare a non dire “sì” quando si vuole dire “no”.

Bibliografia

1. World Health Organization. Regional Office for Europe. *Assessing the health consequences of major chemical incidents - Epidemiological approaches*. Copenhagen: World Health Organization; 1997. (WHO Regional Publications European Series no. 79; 1997).
2. Gelpi E, Posada de la Paz, Terracini B, *et al.* The Spanish toxic oil syndrome 20 years after its onset: a multidisciplinary review of scientific knowledge. *Environ Health Perspect* 2003;11:457-64.
3. Terracini B. The limits of epidemiology and the Spanish toxic oil syndrome. *Int J Epidemiol* 2004; 33:1-2.
4. Costas K, Knorr RS, Condon SK. A case-control study of childhood leukemia in Woburn, Massachusetts: the relationship between leukemia incidence and exposure to public drinking water. *Sci Total Environ* 2002;300:23-35.
5. Magnani C, Terracini B, Bertolone D, *et al.* Mortality from tumours and other diseases of the respiratory system in cement-asbestos workers in Casale Monferrato. A historical cohort study. *Med Lav* 1987;78:441-53.
6. Magnani C, Agudo A, Gonzalez CA, *et al.* Multicentric study on malignant pleural mesothelioma and non-occupational exposure to asbestos. *Br J Cancer* 2000;83:104-11.
7. <http://www.aslbrescia.it/mc/relfinale%20cts.htm>.
8. <http://www.aslbrescia.it/webbs/Web-BS/edsalute/Comunicazi/Problema-P/Relazione-esposizione-a-PCB>.

METODI E STRUMENTI PER STUDI EPIDEMIOLOGICI DI MORTALITÀ SU BASE GEOGRAFICA IN ITALIA

Marco Martuzzi, Francesco Mitis

Organizzazione Mondiale della Sanità, Centro Europeo Ambiente e Salute, Roma

Il presente contributo intende fornire alcuni spunti di riflessione generale sulla rilevanza e il ruolo degli studi epidemiologici geografici e di “piccola area”. In particolare si prendono qui in considerazione gli studi il cui obiettivo generale è valutare lo stato di salute della popolazione residente in una determinata area, utilizzando dati correnti e normalmente disponibili.

Alcuni di questi studi, effettuati in Italia in anni recenti, hanno infatti alimentato la discussione metodologica sulle strategie più opportune da seguire in questi casi. Tipicamente, chi conduce simili studi ha la necessità di fornire indicazioni sullo stato di salute dei residenti in un’area, per esempio una porzione di una provincia, caratterizzata dalla presenza, documentata o presunta, di importanti fattori di rischio. In queste circostanze può essere utile valutare l’opportunità di:

- mettere a punto un quadro informativo del profilo di mortalità, intesa come indicatore dello stato di salute della popolazione residente;
- effettuare un approfondimento relativo alla mortalità per alcune patologie, studiando la distribuzione spaziale del rischio all’interno dell’area e i trend temporali;
- analizzare la distribuzione del rischio a livello sub-comunale per le patologie più frequentemente associate in letteratura ai fattori di rischio coinvolti, effettuando una serie di studi microgeografici che possono richiedere la acquisizione o raccolta di dati non immediatamente disponibili;
- valutare l’eventuale confondimento dovuto ai fattori socio-economici;
- valutare il verosimile impatto globale sulla salute dei determinanti eventualmente in questione.

Numerose recenti esperienze hanno messo in evidenza il contributo a questi obiettivi fornito da un utilizzo rigoroso di dati di reperibilità relativamente facile come quelli raccolti in modo sistematico dall’ISTAT o facente parte di flussi di dati consolidati. Tali dati sono quasi sempre aggregati a gruppi di popolazione, definiti da informazioni geografiche quali la residenza in un certo comune. Gli studi che utilizzano dati di questo tipo sono stati oggetto di intense riflessioni, che ne hanno messo in luce vantaggi, svantaggi e opportunità.

Studi geografici in epidemiologia: razionale

Il ruolo degli studi geografici in epidemiologia ambientale è stato più volte discusso in letteratura. Gli aspetti riguardanti la metodologia di analisi, l’interpretazione dei risultati e la valutazione delle implicazioni sono stati affrontati da numerosi autori (1, 2) e, recentemente, in un workshop internazionale organizzato dal Centro Ambiente e Salute dell’OMS di Roma (3). Un certo consenso ha preso corpo, secondo il quale lo studio della distribuzione geografica della morbosità o mortalità e della sua correlazione con esposizioni ambientali non è utile in tutte le condizioni. Le limitazioni intrinseche, imposte dall’assenza di dati verificabili individualmente, consistono principalmente nella modesta qualità del dato di esposizione e nel fatto che studi di correlazione siano vulnerabili a distorsioni creati dalla cosiddetta *fallacia ecologica*: con questo

termine si intende il possibile errore che si commette estrapolando associazioni osservate da livello di popolazione a livello individuale. In effetti, è possibile trovare esempi di studi geografici dove queste limitazioni hanno reso i risultati poco informativi o, peggio, sbagliati.

Proprio in considerazione di queste difficoltà, i criteri da soddisfare per il disegno e l'esecuzione di studi geografici informativi e corretti sono stati chiariti, anche perché, nel contempo, la disponibilità di dati correnti di buona qualità e soprattutto la forte richiesta di informazione su ambiente e salute, ha alimentato la "domanda" per questo tipo di studi. La riflessione è ancora in corso, specialmente sulle implicazioni tra evidenza epidemiologica e formulazione di politiche sanitarie, ma alcuni elementi essenziali per gli studi geografici sono stati stabiliti. In sintesi, appare chiaro che la localizzazione geografica dei casi in studio può essere considerata come l'"esposizione" di interesse in studi descrittivi volti a fornire una preliminare istruttoria di analisi di una determinata popolazione. Questo approccio ha il merito di mettere in evidenza potenziali difformità di popolazione nello stato di salute e mettere osservazioni raccolte in eventuali studi analitici in un contesto più ampio. Il contributo può essere di rilievo in termini di sanità pubblica, mentre è raro che emergano spunti eziologici nuovi (sebbene esistano esempi in tal senso).

È naturale far seguire questa fase preliminare da studi che misurino i legami fra salute ed esposizioni ambientali. Dato che i dati di esposizione disponibili normalmente si riferiscono a gruppi di popolazione (es. la distanza da fonti di inquinanti), è necessario che lo studio geografico sia condotto per piccola area, in modo da rendere i soggetti appartenenti ad un'area il più possibile omogenei. Gli studi per piccola area introducono difficoltà di analisi dovute al fatto che fluttuazioni casuali nel numero dei casi o dei decessi (il "rumore di fondo") diventano preponderanti rispetto alla variabilità della frequenza di malattia o di mortalità. Queste difficoltà, riconosciute da molto tempo, sono state sostanzialmente risolte grazie allo sviluppo, negli ultimi 10-15 anni, di metodi di analisi sofisticati, resi possibili dall'avvento e la diffusione di potenti strumenti di calcolo.

Non a caso, le applicazioni in epidemiologia geografica sono in aumento, soprattutto dove la qualità dei dati correnti è maggiore, ed importanti centri di ricerca dedicati all'argomento sono stati creati, come nel caso della *Small Area Health Statistics Unit* inglese (4). I recenti orientamenti in questo campo suggeriscono un utilizzo dello studio geografico inteso come elemento di integrazione delle conoscenze. Se è utile corredare le conoscenze biologiche, patogenetiche e cliniche con l'evidenza epidemiologica, è anche opportuno includere le osservazioni epidemiologiche ottenute a livello di popolazione. Tali osservazioni costituiscono un elemento di rilievo in sanità pubblica e consentono di individuare situazioni in cui sia opportuno condurre studi epidemiologici analitici più approfonditi (5).

I metodi utilizzati in alcuni studi recentemente effettuati in Italia sono stati prescelti per fornire un quadro il più possibile esauriente sullo stato di salute delle popolazioni in esame, nei limiti imposti dalle statistiche correnti disponibili. Lo stato di salute delle popolazioni residenti è descritto utilizzando la mortalità per varie cause, i cui vantaggi e svantaggi sono discussi in letteratura: malgrado le limitazioni dei dati di mortalità, quali il diverso lasso di tempo di latenza fra l'esposizione a fattori di rischio e l'insorgere di diverse patologie, nonché la diversa sopravvivenza e la diversa qualità della certificazione di morte, il dato di mortalità fornisce informazioni di rilievo nello studio del legame tra ambiente e salute. Come dimostrato da numerosi studi epidemiologici italiani ed esteri, l'analisi della mortalità condotta su periodi pluriennali ed interpretata alla luce delle conoscenze disponibili consente di verificare la presenza di differenze rilevanti nello stato di salute rispetto ad aree non a rischio ed eventualmente evidenziare situazioni di particolare gravità. Simili indicazioni possono sia suggerire l'opportunità di condurre studi analitici più mirati, sia fornire elementi utili in campo di sanità pubblica o ambientale, aiutando l'identificazione di eventuali priorità di intervento. Va

sottolineato il fatto che non è di norma agevole distinguere fra effetti sulla salute dovuti ad esposizioni di carattere professionale ed ambientale in senso stretto, sebbene il confronto fra uomini e donne e gli andamenti temporali possano fornire utili indicazioni in tal senso.

Sulla base di queste considerazioni è possibile identificare gli esiti sanitari di maggior interesse, quelli cioè atti a fornire indicazioni sullo stato di salute della popolazione in studio, in riferimento al possibile impatto di esposizioni ad agenti inquinanti presenti nell'ambiente di vita o di lavoro. Nello studio sulle Aree a Rischio in Italia, ad esempio, sono state utilizzate una trentina di cause di morte, elencate in Tabella 1 (6). Sono comprese tra le cause di morte la mortalità generale (tutte le cause), cause tumorali e non. Sono incluse cause frequenti come, ad esempio, le cosiddette grandi cause, per le quali differenze anche piccole dai valori attesi comportano un numero sostanziale di casi in eccesso o in difetto, e cause molto rare, come tumori di alcune sedi specifiche, per le quali anche pochi casi in eccesso possono essere un utile segnale di esposizioni ambientali e non potenzialmente di rilievo.

Tabella 1. Patologie oggetto di studio e classificazione ICD IX

Cause di morte	Codice ICD IX	Cause di morte	Codice ICD IX
Mortalità per tutte le cause	0-999	Malattie tumorali	
Malattie non tumorali		Tutti i tumori	140-239
Malattie del sistema circolatorio	390-459	Stomaco	151
Infarto	410-414	Colon e retto	153-154
Malattie cerebrovascolari	430-438	Fegato e dotti biliari	155,0-155,1; 156
Malattie apparato respiratorio	460-519	Laringe	161
Malattie croniche apparato respiratorio	490-493	Trachea, bronchi e polmoni	162
Malattie apparato digerente	520-579	Pleura	163
Cirrosi epatica	571	Vescica	188
Malattie apparato genito-urinario	580-629	Sistema nervoso centrale	191-192, 225
Malattie infettive	001-139	Sistema linfoematopoietico	200-208
Diabete	250	Linfoma non Hodgkin	200, 202
Cause maldefinite	780-799	Morbo di Hodgkin	201
Malattie neuropsichiatriche	290-303, 305-319	Mieloma multiplo	203
Traumatismi ed avvelenamenti	800-999	Leucemia	204-208
		Osso e tessuti molli	170-171
		Melanoma	172
		Utero (solo donne)	179-180, 182
		Prostata (solo uomini)	185
		Mammella (solo donne)	174
		Testicolo (solo uomini)	186
		Ovaio (solo donne)	183

Oltre ai problemi interpretativi, legati alle difficoltà di attribuire eventuali eccessi a cause specifiche, esiste anche il problema di stimare l'occorrenza e le dimensioni di eccessi non conseguenza di sole fluttuazioni casuali. Specialmente in campo di epidemiologia geografica, è stata ampiamente discussa la problematica dell'analisi di aggregazioni spazio-temporali di eventi sanitari (o *cluster*) e la stima della loro intensità, in termini di scostamento dall'atteso, e della loro significatività statistica.

In generale, è opportuno che l'elaborazione delle statistiche sanitarie ottenute da fonti di dati correnti segua metodi consolidati, anche in modo da favorire la confrontabilità con altre simili esperienze. Dato che nella maggior parte dei casi i dati disponibili sono lontani da quanto sarebbe necessario per dare risposte alle domande sollevate in tema di ambiente e salute, è naturale compiere uno sforzo per sfruttare il più possibile le informazioni disponibili, attraverso

un certo “investimento” metodologico. Così, ad esempio, allo scopo di sfruttare al meglio l'informazione contenuta nel dato di mortalità, e per meglio trasmetterla al lettore, sia esperto che non, diverse misure assolute e relative di mortalità possono essere utilizzate nelle analisi. Queste statistiche costituiscono un quadro di riferimento basato su metodi standard e direttamente confrontabile con la gran parte delle pubblicazioni in materia.

La metodologia pubblicata nella letteratura internazionale si è arricchita, negli ultimi 10-20 anni, di sofisticati metodi di analisi, quali la stima dell'eterogeneità spaziale o gli stimatori Bayesiani del rischio per piccola area; tali metodi rappresentano un approfondimento delle analisi convenzionali, inteso a fornire informazioni più dettagliate, specialmente per quanto concerne la distribuzione geografica per comune della mortalità. Tali metodi sono descritti più in dettaglio nel seguito.

Va inoltre segnalato come l'accresciuta consapevolezza dell'importanza dei fattori ambientali riguardo alla salute abbia favorito un processo per il quale anche dati di tipo ambientale, oltre che sanitario, sono raccolti e resi disponibili con maggior frequenza rispetto al passato. Dati sistematici e di buona qualità su contaminanti ambientali sono già disponibili in alcuni casi (si pensi, ad esempio, alla misura delle concentrazioni di inquinanti atmosferici in ambito urbano) ed esistono esempi di basi di dati costruite e mantenute a livello locale su numerosi agenti nocivi. Gli studi come quelli che si possono intraprendere a livello locale in Italia beneficeranno considerevolmente di queste informazioni ed è importante sottolineare come le metodologie di indagine siano in grado di utilizzare dati (sanitari ed ambientali) ad alta risoluzione e di grande dettaglio in modo da mettere in luce associazioni potenzialmente di notevole interesse.

Metodi di analisi: alcuni esempi

È importante sottolineare che per effettuare analisi come quelle qui descritte è necessario poter disporre di un minimo di dati sanitari di qualità accettabile, su base informatizzata e di sistemi di gestione ed elaborazione dati che garantiscano di eseguire agevolmente le operazioni più semplici. Certamente non tutti i metodi di analisi a cui si fa cenno di seguito sono necessari; gli esempi, che non costituiscono un campionario esaustivo, sono infatti riportati per illustrare alcune delle possibili applicazioni. Tuttavia, l'accesso a dati recenti di mortalità completi, la disponibilità di denominatori rilevanti e la produzione di tassi standardizzati e rapporti standardizzati di mortalità per unità territoriali costruite utilizzando i comuni appare irrinunciabile. Ulteriori dati sanitari quali morbosità, ricoveri ospedalieri ed esiti riproduttivi, unitamente agli appropriati denominatori, sono comunque di grande interesse e possono diventare essenziali a seconda degli obiettivi. Allo stesso modo l'accesso a dati di popolazione e sanitari di risoluzione ancora maggiore (disaggregazione per sezioni di censimento) sarà indispensabile per gli approfondimenti a livello subcomunale, che vengono richiesti con crescente frequenza.

In seguito si illustrano alcuni dei metodi utilizzati, relativi alle aree ad elevato rischio di crisi ambientale in Italia. Tali aree, come verrà discusso nel capitolo successivo, si sovrappongono ampiamente ai siti di interesse nazionale, pur con le differenziazioni evidenziate dalla Tabella 1 nel capitolo: “I 17 siti del Piano nazionale delle Bonifiche delle regioni Obiettivo 1: le indagini epidemiologiche ad oggi disponibili”.

Analisi descrittive

Una prima componente delle analisi è di natura descrittiva e prevede la produzione di statistiche, elaborate su dati ISTAT, per ognuno degli esiti selezionati.

Sono calcolate le seguenti statistiche descrittive:

- a) tassi di mortalità, grezzi e standardizzati per età;
- b) rapporti standardizzati di mortalità (*Standardized Mortality Ratio*, SMR) specifici per età;
- c) SMR standardizzati, oltre che per età, anche per indice comunale di deprivazione socio-economica (7), costruito sulla base di diverse variabili di censimento (proporzione della popolazione di più di sei anni di età con sola licenza elementare o senza, proporzione di disoccupati tra la popolazione attiva, proporzione della popolazione abitante in case non di proprietà, proporzione di famiglie di genitori soli con figli e superficie media delle abitazioni);
- d) rapporti standardizzati proporzionali di mortalità (*Standardized Proportionate Mortality Ratio*, SPMR) per residenti stabili, utilizzato; allo scopo di evidenziare eventuali differenze tra la mortalità di tutti i residenti e dei “nativi”, in modo da riconoscere la presenza di effetti legati a flussi migratori;
- e) rischio cumulativo per classi di età inferiori a 64 anni, interpretabile direttamente come la probabilità di morte per la causa in questione fino al compimento di 65 anni di età.

Tutte le analisi sono condotte separatamente per uomini e donne, in modo da mettere in evidenza gli eccessi e difetti di mortalità che hanno luogo in uno solo dei sessi. I tassi e gli SMR sono corredati di Intervalli di Confidenza (IC) al 95% per valutare statisticamente l'errore campionario associato alla stima.

Analisi spaziali

Una seconda componente delle analisi è costituita da analisi spaziali di eterogeneità. L'area studiata è suddivisa nei comuni che la compongono e collocata nel proprio contesto spaziale. L'obiettivo è quello di mettere in luce eventuali irregolarità nella distribuzione spaziale della mortalità (es. a causa della presenza di eccessi localizzati) che possano fornire indicazioni circa la presenza di fattori di rischio particolari. L'analisi è effettuata considerando una regione approssimativamente circolare e contenente i comuni intorno all'area. La popolazione residente in tale cerchio è utilizzata come riferimento per il calcolo delle stime di rischio. A causa delle onerose procedure di calcolo, le analisi spaziali per comune sono effettuate solo per alcune cause di morte: mortalità totale, per tutti i tumori, per alcune cause in eccesso significativo nelle analisi per l'area nel suo complesso e quelle per le quali le conoscenze disponibili suggeriscano l'opportunità di un approfondimento, come ad esempio precedenti segnalazioni in letteratura o presenza di esposizioni con effetti noti.

Le analisi spaziali comprendono il calcolo degli SMR per comune, il suo valore massimo e minimo tra i comuni del cerchio considerato e l'applicazione di un modello statistico (8) per la stima dell'eterogeneità fra comuni basato sull'assunzione che i rischi per comune siano distribuiti in modo regolare (secondo una distribuzione di probabilità gamma). I casi osservati ed attesi per comune sono utilizzati per valutare la significatività statistica dell'eterogeneità del rischio e per stimarne la dimensione. Infine sono calcolati il quinto ed il novantacinquesimo percentile della distribuzione del rischio stimata dal modello, che descrivono gli estremi entro i quali sono compresi il 90% dei rischi dei comuni.

Mappe

Nei casi in cui l'analisi spaziale riveli la presenza di eterogeneità spaziale di rischio, si procede alla mappatura del rischio stesso nella regione, per evidenziare i comuni a maggior rischio. In molte circostanze, tuttavia, gli SMR calcolati per comune sono instabili, in quanto basati su un numero esiguo di casi, fenomeno ancor più accentuato per le cause di morte più rare. Per non indurre il lettore ad erronee conclusioni le mappe sono preparate usando due diversi indicatori di rischio: gli SMR e gli stimatori Bayesiani empirici (EBR) (9) con i quali i valori estremi degli SMR basati su pochi casi vengono ricondotti a valori prossimi alla media ed è possibile evidenziare gli eccessi più attendibili.

Trend temporali ed effetti per coorte di nascita

Per collocare i risultati delle analisi precedenti nel contesto dell'andamento temporale della mortalità sono esaminati i valori e le evoluzioni di determinati indicatori. Per diversi periodi temporali sono calcolati sia i tassi standardizzati di mortalità che gli SMR, entrambi corredati di IC 95%. I tassi standardizzati per età sono ottenuti usando come riferimento la popolazione nazionale. Gli SMR vengono invece calcolati usando le popolazioni di riferimento regionali; viene inoltre fornito un valore di significatività statistica del loro trend (p), calcolato con un modello di regressione di Poisson. In questo modo sono paragonate variazioni assolute dei tassi di mortalità dell'area all'andamento del rischio relativo rispetto alla regione di appartenenza.

È inoltre effettuata l'analisi di coorte per alcune cause di morte ritenute di particolare interesse e per sesso. In queste analisi è seguito l'andamento della mortalità di diverse generazioni per la durata dei periodi oggetto di analisi. Per ognuna delle coorti viene calcolato il rischio cumulativo di morire entro i 65 anni per una determinata causa tramite un modello di regressione di Poisson età-coorte di nascita. I rischi cumulativi di ogni coorte sono corredati di intervalli di credibilità al 95% calcolati tramite il metodo iterativo *bootstrap* (10).

Approfondimento sub-comunale

Questa ultima parte dell'analisi necessita di dati disaggregati a livello di sezione di censimento. Sono esaminate le relazioni fra mortalità per alcune cause di morte e residenza con particolare riferimento alla distanza (intesa come misura indiretta dell'esposizione) dagli ipotetici siti inquinanti. Le analisi, una per ogni causa di morte presa in considerazione, sono effettuate separatamente per uomini e per donne. Obiettivo di ogni singolo studio microgeografico, effettuato tramite un modello di regressione di Poisson, senza far ricorso a questionari individuali, è quello di studiare l'ipotesi di rischio decrescente, all'aumentare della distanza dai siti inquinanti, per la popolazione residente nelle vicinanze. Per la valutazione di un eventuale rischio ambientale è necessario conoscere la sezione di censimento della residenza più rilevante per la patologia in esame. Le coordinate del centroide della sezione censuale sono usate per la descrizione del rischio di malattia, di per sé ed in funzione della distanza dalla sorgente ipotetica di inquinamento, con e senza aggiustamento per indice di deprivazione socio-economica.

Sono considerati tutti i deceduti per le cause di morte considerate residenti nelle sezioni di censimento entro un cerchio con centro nel sito e raggio di 5 km: il tempo di esposizione varia a seconda della patologia analizzata. Il calcolo degli attesi è effettuato utilizzando i dati disponibili per sezione di censimento e i tassi di mortalità di una regione di riferimento. Gli attesi considerati nell'analisi sono standardizzati per età, istruzione e provenienza geografica.

Alla funzione distanza-rischio risultante sono applicati due diversi metodi di regressione locale, i metodi *spline* e *loess* (11), per smussare l'influenza nel trend di eventuali unità statistiche anomale. Il test di Stone (12) è inoltre applicato a tutte le analisi effettuate per verificare l'esistenza di una relazione decrescente tra distanza dalla fonte inquinante e rischio e il corrispondente livello di significatività statistica. Per ogni cerchio concentrico attorno all'ipotetica fonte inquinante sono riportati il numero di casi (sotto l'assunzione che seguano una distribuzione di Poisson con media proporzionale ai corrispondenti valori attesi), di attesi, l'SMR corredato di significatività statistica (IC 95%) e i rischi relativi calcolati con la regressione isotonica.

Bibliografia

1. Elliott P, Martuzzi M, Shaddick, G. Spatial statistical methods in environmental epidemiology: a critique. *Stat Methods Med Res* 1995;4(2):137-59.
2. Olsen SF, Martuzzi M, Elliott P. Cluster analysis and disease mapping why, when, and how? A step by step guide. *Br Med J* 1996;313:863-6.
3. Bertollini R, Martuzzi M. Disease mapping and public health decision making. Report of a WHO meeting. *Am J Public Health* 1999;89:780.
4. Elliott P, Westlake AJ, Hills M, Kleinschmidt I, Rodrigues L, McGale, P, Marshall K, Rose G. The small area health statistics unit: a national facility for investigating health around point sources of environmental pollution in the United Kingdom. *J Epidemiol Comm Health* 1992;(46):345-9.
5. Comba P. Integration of geographic and analytical approach in environmental epidemiology. *Epidemiol Prev* 1994;18(58):4-7.
6. Martuzzi M, Mitis F, Biggeri A, Terracini B, Bertollini R. Environment and health status of the population in areas with high risk of environmental crisis in Italy. *Epidemiol Prev* 2002;26(Suppl. 6):1-53.
7. Cadum, E, Costa G, Biggeri A, Martuzzi, M. Deprivation and mortality: a deprivation index suitable for geographical analysis of inequalities. *Epidemiol Prev* 1999;23(3):175-87.
8. Martuzzi M, Hills, M. Estimating the degree of heterogeneity between event rates using likelihood. *Am J Epidemiol* 1995;141(4):369-74.
9. Clayton D, Kaldor, J. Empirical Bayes estimates of age-standardized relative risks for use in disease mapping. *Biometrics* 1987;43(3):671-81.
10. Efron B, Tibshirani R. *An introduction to the bootstrap*. Londra: Chapman e Hall; 1993. (Monogr. on Statistics and Applied Probability 57)
11. Chambers JM, Hastie TJ. Generalized additive models. In: Hall C (Ed.). *Statistical models in S*. New York, London; 1993. p. 293-5.
12. Stone RA. Investigations of excess environmental risks around putative sources: statistical problems and a proposed test. *Stat Med* 1988;7(6):649-60.

METODI E STRUMENTI PER STUDI EPIDEMIOLOGICI SU EVENTI RIPRODUTTIVI SU BASE GEOGRAFICA IN ITALIA, CON PARTICOLARE RIFERIMENTO AI REGISTRI DELLE ANOMALIE CONGENITE

Fabrizio Bianchi

Sezione Epidemiologia, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

Introduzione

I siti inquinati da bonificare e gli impianti industriali a rischio producono un ampio spettro di sostanze pericolose per l'ambiente e la salute umana e animale. Alcuni inquinanti sono presenti o emessi in quantità e livelli elevati di concentrazione, molti sono emessi in piccole quantità e a bassi livelli di concentrazione che, tuttavia, possono avere effetti negativi su ambiente e salute. L'identificazione dei pericoli e la valutazione dei rischi associati a queste condizioni risulta più difficile e laboriosa e richiama un forte sforzo metodologico e di ricerca sul campo.

Gli effetti avversi della riproduzione rappresentano un importante campo d'azione per l'effettuazione di studi eziologici e per la sorveglianza di popolazioni definite a rischio, in virtù soprattutto del periodo breve di latenza tra inizio dell'esposizione e manifestazione dell'effetto.

Le malformazioni congenite e i disordini riproduttivi sono collocati al primo posto tra le condizioni di salute stabilite come prioritarie dalla agenzia USA per le sostanze tossiche e i registri di malattia (*Agency for Toxic Substances and Disease Registry, ATSDR*), sulla base della valutazione integrata di molteplici criteri (1)*.

I sistemi riproduttivi di donne e uomini sono sensibili a insulti di agenti biologici, chimici e fisici che agiscono sul prodotto del concepimento con meccanismi complessi, diversi a seconda dell'esposizione materna o paterna.

La finestra temporale più suscettibile per l'esposizione materna a sostanze con effetto teratogeno sul feto è rappresentata dai primi tre mesi di gravidanza dal momento del concepimento, mentre il padre è suscettibile prima del concepimento, durante la spermatogenesi, per esposizioni a sostanze con azione tossica o mutagena sulle cellule germinali.

I soggetti con malformazioni alla nascita sono la quota di sopravvissuti della coorte di concepiti malformati, molti dei quali vanno incontro a morte fetale precoce (aborto) o tardiva (nato morto) o vengono interrotti a seguito di diagnosi prenatale precoce.

* *ATSDR's Priority Health Conditions* (Fonte: Johnson 1999): frequenza di associazioni tossicologiche o epidemiologiche con sostanze pericolose nei siti inclusi nella lista nazionale prioritaria (*National Priority List, NPL*) dalla *Environmental Protection Agency*, gravità della condizione, dimensione della preoccupazione di medici, operatori della sanità pubblica e comunità, capacità di riduzione dell'impatto di malattia mediante attività di cura e prevenzione.

Rassegna di studi

Negli ultimi decenni sono stati effettuati numerosi studi su esiti sfavorevoli della riproduzione in relazione ad aree o siti contaminati, classificabili secondo la fonte di esposizione a:

- discariche di rifiuti pericolosi e/o urbani
- inceneritori
- sorgenti industriali di diversa tipologia
- matrici ambientali contaminate.

Discariche di rifiuti pericolosi e/o urbani

Studi su singola discarica

Il limite principale di questi studi ha riguardato la valutazione dell'esposizione, prevalentemente aspecifica e basata sulla sola distanza dal punto sorgente, e la bassa potenza di indagine. La tipologia dei contaminanti è solitamente riferita al tipo di rifiuti conferiti (industriali, agricoli, urbani). Tra gli esiti riproduttivi indagati il basso peso alla nascita ha prodotto risultati generalmente consistenti mostrando una associazione di rischio per esposizioni durante la gravidanza (2-7). La correzione per diversi fattori confondenti (caratteristiche della madre, fumo di sigarette, livello socio-economico), non apportava significativi cambiamenti ai risultati. L'area a maggiore esposizione è stata definita entro 1 km di raggio da Berry e Bove (5), mentre Kharrazi *et al.* (6) hanno trovato una buona corrispondenza tra la zona interessata da cattivi odori e valori di concentrazione di cloruro di vinile. Alcuni studi non hanno evidenziato associazioni d'interesse (8, 9). Gli studi effettuati sulle Anomalie Congenite (AC) presentano alcune difficoltà interpretative:

- un incremento di rischio osservato da Fielder *et al.* (9) in aree di censimento vicine al sito era presente sia prima che dopo l'attività di discarica;
- il rischio di AC diminuiva da 1,9 a 1,5 escludendo i difetti minori, verosimilmente sottonotificati (10). Tassi significativamente più alti rispetto a standard esterni sono stati riportati per AC maggiori e per i difetti del tubo neurale (8), mentre uno studio simile non aveva identificato incrementi significativi (11).

Studi multisito

I risultati non sono sempre concordanti. Shaw *et al.* (12) hanno riportato un moderato incremento di rischio (OR 1,5) per malformazioni cardiovascolari in una zona definita di massima esposizione (area con discariche autorizzate e non, siti industriali, impianti di raccolta e trattamento di materiali pericolosi), dopo aver corretto per alcuni potenziali fattori di rischio (ma non per lo stato socio-economico). Lievi incrementi di rischio sono stati riferiti da Geschwind *et al.* (13) per AC del sistema nervoso, muscoloscheletriche e dei tegumenti tra residenti entro 1 miglio da siti di rifiuti pericolosi, ma un follow-up dello studio non confermava le associazioni di rischio per le AC del sistema nervoso e muscoloscheletriche (14). Anche Croen *et al.* (15) riportano lievi incrementi di rischio per difetti del tubo neurale e cardiaci in associazione con la residenza materna entro 1/4 di miglio dal sito. Lo studio europeo EUROHAZCON ha riportato incrementi di rischio del 33% per tutti i difetti congeniti non-cromosomici in associazione con la residenza entro 3 km, e incrementi statisticamente significativi per difetti del tubo neurale e del cuore (16). Il proseguo di questo studio (17) ha riportato incrementi di rischio simili anche per le anomalie cromosomiche (OR 1,41). Il principale limite nella trasferibilità dei risultati di questi due studi è rappresentato dalle

differenze di tipologia e di caratteristiche delle discariche considerate (attive, chiuse, abusive, controllate, gestione moderna o tradizionale). Incrementi statisticamente significativi di rischio per diverse AC sono riportati da un vasto studio condotto in Gran Bretagna su tutti i siti di discarica (18), che ha mostrato rischi modesti ma significativi per il totale dei difetti congeniti (OR 1,01), i difetti del tubo neurale (OR 1,05), le ipospadie (OR 1,07), i difetti della parete addominale (OR 1,08), il peso basso e molto basso alla nascita (OR 1,05 e 1,04). Lo studio presenta problemi di definizione del gruppo di controllo (la popolazione di riferimento costituiva una percentuale molto bassa rispetto alla popolazione degli esposti). Alcuni studi non hanno riportato incrementi di rischio per basso peso alla nascita (12, 19), per malformazioni congenite (esclusi i difetti del sistema circolatorio) (12) e per altri esiti riproduttivi (mortalità fetale e infantile, prematurità, AC) (19).

Inceneritori

I pochi studi riportati sono stati effettuati per rispondere alla preoccupazione per *cluster* di AC in comunità di residenti nei pressi di impianti. Un *cluster* riferito di nati con microftalmia non è stato confermato in Scozia (20), ma secondo gli autori c'era una probabile incompletezza nell'accertamento dei casi. Lo studio su un'area in cui è stato segnalato un *cluster* di casi con labiopalatoschisi non ha osservato alcun incremento dei tassi fino al momento in cui è iniziata l'attività dell'impianto (21). Un confronto tra nati in una clinica in area esposta rispetto ad una in area di controllo ha osservato un incremento del tasso di labiopalatoschisi di circa 4 volte, tuttavia lo studio presenta problemi di *bias* di selezione per la scelta del controllo (22). A completamento si cita la recente rassegna di Franchini *et al.* (23).

Sorgenti industriali di diversa tipologia

Fonderie

In studi ecologici in aree intorno a fonderie di rame, sono state descritti incrementi di aborti spontanei e di nati con basso peso, e incrementi di abortività spontanea, nati con basso peso, e malformazioni congenite sono stati osservati in una coorte di lavoratrici della fonderia (24, 25).

Anche una coorte di bambini residenti entro 20 km dalla fonderia e nati nell'area presentava un tasso di malformazioni più elevato (OR 1,15) rispetto ai non esposti (26); una seconda coorte di bambini nati da lavoratori della fonderia non mostrava alcun incremento dei tassi di basso peso alla nascita e di mortalità perinatale (27). Studi su una fonderia di piombo non hanno riportato eccessi di abortività spontanea tra gli esposti (anche dopo correzione per diversi confondenti) (28), del peso medio alla nascita e della lunghezza media della gestazione (29). In residenti esposti a fumi di fonderia è riportato un raddoppio del rischio di aborto spontaneo, nessuna variazione del tasso di gemellarità (30), né incrementi del ritardo di crescita intrauterina (31).

Altre sorgenti industriali puntiformi

Nessun incremento per malformazioni è stato riportato per esposizioni ad un impianto chimico (32) e per 14 gruppi di difetti in una popolazione esposta ad acrylonitrile (distanza dall'impianto < 25 km), tranne che per anomalie scheletriche (33). Nessuna associazione tra malformazioni congenite e residenza presso un impianto petrolchimico e presso siti industriali pericolosi è stata riportata da Bhopal *et al.* (34) e Oliveira *et al.* (35). Nessuna variazione significativa è stata riportata per il peso alla nascita in relazione all'esposizione a cloruro di

metile (36). Due studi sull'associazione tra esposizione a fumi di un impianto petrolchimico e prevalenza di basso peso alla nascita sono risultati positivi (35, 37), uno non ha fornito evidenze significative (34). L'esposizione occupazionale a solventi organici in impianto petrolchimico ha confermato una associazione di rischio per basso peso alla nascita (38). L'incremento di abortività spontanea è risultato associato all'occupazione di donne in un impianto petrolchimico (OR 6,6) ma non nei residenti nell'area dello stesso sito (39) né in un altro studio (32).

Uno studio condotto in Brasile sui difetti congeniti in un'area inquinata ha mostrato incrementi solo di nati con polidattilia (40). Uno studio su città industriali ha riportato associazioni significative per anencefalia e industria tessile, produzione di motori e microcefalia (41). Il peso alla nascita è stato confrontato per tre aree urbane ad alto/basso/nessun inquinamento risultando significativamente minore in area urbana ad alto inquinamento (42).

Matrici ambientali contaminate

Gli studi sono stati concentrati soprattutto sulle acque potabili contaminate, sull'inquinamento atmosferico e su pesticidi e solventi, specie in ambiente lavorativo, evidentemente a causa di potenziali effetti su ampi strati di popolazione.

Contaminazione di pozzi

Studi sugli effetti della contaminazione di pozzi da *solventi aromatici* e *clorurati* hanno evidenziato: a) incrementi di mortalità perinatale e di AC (occhio/orecchio, sistema nervoso centrale, labio-palato e cromosomi) (43); b) un eccesso significativo di anomalie cardiache in area contaminata rispetto ad una di controllo (44), non confermato in uno studio successivo con valutazione dell'esposizione basata anche sul consumo d'acqua (12); c) eccessi per malformazioni congenite totali (45), aborti spontanei (45-48) e difetti cardiaci (49).

Studi condotti in alcune regioni ritenute contaminate non hanno riportato eccessi di *outcome* della riproduzione (48, 50, 51). Studi su acque potabili contaminate da solventi organici e triometani totali hanno riportato stime di rischio (OR) superiori a 1,5 per difetti congeniti totali, del sistema nervoso, del tubo neurale, schisi orali e del cuore e associazioni significative tra peso basso e molto basso alla nascita e livelli di tetracloruro di carbonio (52). Il rischio di basso peso alla nascita è riportato in associazione con esposizione a acqua potabile contenente tetracloroetilene (53), e il tricloroetilene è risultato associato a peso alla nascita molto basso (<1500 g) (54). Sull'esposizione a sottoprodotti della clorazione (i principali sono solventi alogenati tra cui soprattutto triometani) sono stati realizzati numerosi studi con risultati non concordanti ma di forte interesse. La principale questione dibattuta riguarda la misura dell'esposizione (*proxi* della distanza e/o del consumo di acqua potabile). Per l'approfondimento di questi temi si citano le rassegne sugli studi sull'esposizione alla contaminazione delle acque potabili dovute a trattamenti di disinfezione (55-58).

Inquinamento dell'aria

Gli studi sugli effetti dell'inquinamento dell'aria sulla riproduzione umana sono numerosi ma molto disomogenei per tipo di esposizione e di inquinante considerato. Gli esiti avversi più studiati sono stati il basso peso alla nascita e la nascita pretermine, riportati più volte in associazione positiva con inquinanti aerodispersi. Associazioni di rischio tra incremento di $50\mu\text{g}/\text{m}^3$ SO_2 o PTS nel primo trimestre di gravidanza e basso peso alla nascita o nascita pretermine, sono state osservate rispettivamente da Bodin *et al.* (59) e Bobak (60). Alcuni studi hanno osservato incrementi di basso peso e prematurità per esposizioni tardive durante la gestazione (61), considerando CO , NO_x e PM_{10} (62), e alti livelli di SO_2 e PTS (63). Il ritardo

di crescita intrauterina è risultato associato a esposizione a PM10 ($> 50 \mu\text{g}/\text{m}^3$) durante il primo mese di gravidanza (OR 2,64) (64). Associazioni positive sono state riportate anche tra inquinamento atmosferico e mortalità infantile (per cause respiratorie e morte improvvisa) (65-67). Le malformazioni cardiache sono risultate associate a esposizione a CO nel secondo trimestre di gravidanza (nessuna relazione con NO₂, Ozono, PM10) (68). Un aumento di rischio di aborto spontaneo è stato messo in relazione a livelli di idrogeno solforato (69).

Esposizione a pesticidi

La maggior parte di studi sui pesticidi ha riguardato l'esposizione occupazionale, tuttavia anche gli studi residenziali sono numerosi e con risultati importanti. Associazioni di rischio di AC e residenza in un'area con rilevante uso di pesticidi sono stati riportati più volte: spina bifida (70), malformazioni totali, difetti degli arti, labiopalatoschisi (71, 72), riduzione degli arti (73), sistema nervoso centrale, difetti cuore-polmone, gastrointestinali, urogenitali, muscolo-scheletrici, malformazioni totali (74), difetti del tubo neurale (75), difetti delle grosse arterie per esposizione materna durante la gravidanza a rodenticidi ed erbicidi (76). Alcuni studi negativi hanno riguardato le schisi orofacciali (70, 75), i difetti cardiaci conotruncali e i difetti degli arti (75). La mortalità fetale per malformazioni congenite è risulta associata con quattro classi di pesticidi (fosfati, carbammati, distruttori endocrini, idrocarburi alogenati) per residenza entro 1 miglio dall'area di trattamento (77). Alcuni *case reports* e *cluster reports* riferiscono di eventi di esposizione durante la gravidanza che hanno dato origine a pattern malformativi particolari ed imputati a diversi contaminanti quali insetticidi, organofosforici e carbammati (78), chloropyrifos (79), trichlorofon (80); in tutti gli studi è stata evidenziata l'assenza di familiarità per malformazioni.

Esposizione a diossine

Vengono richiamati alcuni risultati conseguiti dagli studi su diossine e erbicidi fenolici in virtù delle diffuse preoccupazioni esistenti su questi tossici. Gli effetti avversi di diossine, Agente Orange e erbicidi fenolici sono stati trattati in diverse rassegne (81-84). Lo studio sulle AC seguito all'incidente di Seveso (esposizione a 2,3,7,8-TCDD), non ha riportato incrementi significativi per tre zone di esposizione, tuttavia la zona a maggiore esposizione presentava, nei 5 anni dello studio, una potenza statistica molto bassa) (85). Uno studio sui nati nell'area di Seveso negli anni 1977-1996 ha segnalato uno sbilanciamento a favore delle femmine per esposizione paterna a TCDD (86). Uno studio su un'area contaminata del Missouri ha individuato incrementi di rischio non significativi per mortalità infantile, fetale e perinatale (87). Le concentrazioni di diossine e furani nel latte materno sono state osservate in associazione col decremento del peso alla nascita (88). Studi ecologici sulle esposizioni a erbicidi fenolici (2,4,5-T) hanno prodotto risultati contrastanti sull'associazione con difetti del tubo neurale (89, 90). Infine, i risultati conseguiti su altre sostanze e composti di interesse per gli studi di aree a rischio ambientale, non trattati nella presente rassegna (metalli pesanti), sono riportati in una recente rassegna a cura del gruppo centrale EUROCAT (91).

Conclusioni

In sintesi, gli studi sul rischio di eventi avversi della riproduzione in aree inquinate di diversa natura e tipologia, seppure non sufficientemente numerosi e spesso poco potenti, hanno prodotto risultati diversificati:

sul rischio di AC e sull'incremento di nati con basso peso per età gestazionale, l'insieme dei risultati è importante, specie intorno a siti di trattamento di rifiuti, mentre le prove

disponibili considerando inceneritori e impianti industriali sono ad oggi meno robuste e concordanti, ma occorre tener conto del ridotto numero di studi effettuati;

gli studi sull'abortività spontanea hanno dato risultati più incerti e occorre tener conto dei ben conosciuti problemi di sottonotificazione e dei *bias* di selezione.

Inoltre, sebbene non trattato estesamente nella presente rassegna, viene richiamato il rapporto tra generi (*sex ratio*) nei nati, per il quale sono state più volte riportate significative modificazioni in relazione ad esposizioni ambientali. Le numerose pubblicazioni su cambiamenti significativi della *sex ratio* hanno riguardato esposizioni e situazioni molto diverse, come ad esempio: aria inquinata da inceneritori in Scozia (92) e da inceneritore, discariche e raffineria a Malagrotta-Roma (93), acqua clorata a Taiwan (94), diossine dopo Seveso (86), utilizzatori di pesticidi (95). Alcuni studi su situazioni ed esposizioni simili hanno dato esiti negativi, come quelli effettuati a Yucheng (Taiwan) e Yusho (Giappone) dopo incidenti simili a quello di Seveso (96).

Il problema è molto complesso e rimane aperto, sia da punto di vista della spiegazione di come sostanze e composti chimici possono avere effetto solo o prevalentemente sugli embrioni di sesso maschile (proprietà antiandogene e antiestrogene che agirebbero in momenti diversi dell'ovogenesi) sia per come altri fattori potrebbero influire sul fenomeno, come ad esempio le caratteristiche socio-demografiche (97).

Problemi metodologici nell'identificazione di cause ambientali delle anomalie congenite

L'approccio epidemiologico è importante non solo per l'identificazione delle cause ma anche per la valutazione del trasferimento dei risultati della ricerca corrente nelle decisioni e nella pratica per la prevenzione delle AC.

Partire dalla causa: cos'è una causa ambientale?

In termini generali una causa ambientale è qualsiasi fattore non genetico in grado di incrementare il rischio di AC per individui esposti. Questi fattori possono essere anomalie della nutrizione (es. acido folico) (98, 99), malattie e infezioni materne (es. diabete e rosolia) (100, 101), farmaci teratogeni assunti in gravidanza (es. talidomide, acido valproico) (102, 103), esposizioni a sostanze chimiche in ambiente lavorativo o residenziale (es. a solventi o pesticidi) (104, 105), radiazioni (es. raggi X, irradiazione da esplosione atomica) (106, 107).

Negli ultimi anni c'è stata una crescente attenzione sugli effetti della clorazione delle acque (56), sui disturbatori endocrini, con particolare riferimento all'ipospadia e al criptorchidismo (108) e sui rilasci di discariche di rifiuti (109).

Una causa ambientale può agire con un'azione mutagena pre-concezionale (per esposizione materna o paterna) o un'azione teratogena post-concezionale. Il periodo della gravidanza di maggiore suscettibilità è quello dell'organogenesi, corrispondente al primo trimestre; esposizioni rilevanti possono verificarsi molto precocemente per effetti indiretti (es. effetti sul metabolismo endocrino) o anche per accumulo nei tessuti di sostanze chimiche con lunga emivita biologica, come ad esempio i policlorobifenili (PCB). Alcuni effetti avversi, principalmente dello sviluppo cerebrale, possono verificarsi a causa di insulti ambientali nel secondo trimestre di gravidanza o oltre (107, 110).

Lo studio delle cause oltre all'attenzione ai differenti agenti biologici, chimici o fisici, deve tener conto anche dei determinanti che influenzano l'esposizione a tali agenti. Le differenze

socio-economiche sono rilevanti sia per lo studio dell'eziologia delle AC sia per orientare strategie o interventi preventivi. Gli studi effettuati su quest'aspetto sono stati pochi, tuttavia alcune hanno suggerito un'associazione tra prevalenza di anomalie cromosomiche e svantaggi socio-economici (111), che è suggerita come traccia per l'effettuazione di studi eziologici (112).

L'età materna e la sua storia riproduttiva sono indicatori di fattori endocrini o biologici o dello stile di vita o anche di esposizioni esogene. L'età materna avanzata è un fattore riconosciuto di rischio per la sindrome di Down (113), mentre le donne giovani sono a maggior rischio di prole con gastroschisi (114).

Un'origine multifattoriale, in quanto effetto di una combinazione o interazione tra fattori genetici e ambientali, è alla base della maggior parte delle AC: da una parte ci sono le *anomalie genetiche* (sindromi cromosomiche o da mutazione di un singolo gene), dall'altra ci sono le *anomalie ambientali*, dovute all'esposizione ad un agente ambientale noto, come ad esempio il talidomide, nel centro ci sono la maggior parte delle AC, prodotte dalla co-azione di fattori ambientali e genetici.

La suscettibilità genetica e la presenza di co-fattori ambientali sono di grande importanza negli studi di epidemiologia ambientale delle AC.

Prevalenza di anomalie congenite

Il primo obiettivo è quello di stabilire la frequenza di Anomalie Congenite (AC) nella popolazione e come fare confronti tra popolazioni.

Dato che una parte dei feti affetti da AC sono selettivamente persi come aborti spontanei, la prevalenza è lo stimatore più appropriato per il numero di casi diagnosticati (coorte dei sopravvissuti) in una popolazione di nascite (115). Ne discende che differenze di prevalenza possono riflettere differenze di sopravvivenza dei feti affetti durante la gravidanza, piuttosto che differenze d'incidenza.

La misura della frequenza è divenuta più complessa negli ultimi due decenni per effetto dello sviluppo della diagnosi prenatale e dell'interruzione di gravidanza. Per esempio, in 32 registri europei aderenti al network EUROCAT, nel periodo 1995-1999, il 53% dei casi registrati con spina bifida e il 33% dei casi con sindrome di Down erano interruzioni di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale (116), ma questi valori medi si collocavano in un *range* tra 0 (in regioni dove l'interruzione di gravidanza è illegale) e oltre il 75%.

Ne consegue che per confrontare prevalenze in popolazioni interessate a potenziali cause ambientali è necessario calcolare tassi totali o aggiustati per le interruzioni di gravidanza, il che presuppone un buon sistema per la loro rilevazione e registrazione.

I registri delle AC basati su popolazione geograficamente definita (madri residenti) rappresentano la principale fonte di dati di prevalenza delle AC.

Registri basati su singoli ospedali o gruppi di essi, possono produrre *bias* di selezione (casistiche selezionate a seconda della capacità di attrazione da parte dell'ospedale).

L'interpretazione di differenze di prevalenza di AC tra registri di popolazione necessita la considerazione di diversi fattori di variazione, alcuni legati alla pratica diagnostica, altri dipendenti da come i registri rilevano, collezionano e codificano le informazioni (116):

- *Attività diagnostica*
 - Tasso di autopsia di interruzioni, nati morti e morti neonatali
 - Coinvolgimento di specialisti fetopatologi
 - Tasso di cariotipo e tipizzazione DNA
 - Diagnosi e registrazione di anomalie minori
 - Ecografia (malformazioni interne)

– *Attività di registrazione*

- Periodo di inclusione (periodo neonatale, post-neonatale, infantile)
- Registrazione e classificazione di anomalie in sindromi, associazioni e sequenze (Jones (117))

Quindi, per effettuare confronti e interpretare differenze di prevalenze di AC in popolazioni diverse occorrono dati omogenei o almeno la disponibilità di informazioni necessarie per procedere a standardizzazioni.

Disegni di studio epidemiologico

Il disegno di studio osservazionale più semplice è il rapporto di casi o di serie di casi (*case report* e *case series*), che, seppure limitato e non in grado di dare informazioni sul rapporto tra causa ed effetto, ha avuto grande importanza nella storia dello studio delle AC, soprattutto come allerta dei/ per i clinici. Questi rapporti svolgono una funzione importante sul piano descrittivo, consentono di accumulare informazioni utili su associazioni ipotizzate, tanto è che sono stati all'origine della formulazione di molte importanti ipotesi per l'effettuazione di indagini epidemiologiche con risultati importanti. Esempi storici sono quelli della rosolia (100) e del talidomide (102), che ad oggi rimangono gli eventi epidemici di maggior rilievo di feti affetti da AC a causa di esposizione materna durante la gravidanza.

Pur non trattando i vari tipi di studio epidemiologico, si segnala che a causa della rarità o bassa frequenza delle AC, l'effettuazione di studi di coorte è di difficile realizzazione, essendo necessarie coorti di gravidanze molto ampie. Gli studi più frequenti sono quelli di tipo ecologico e caso-controllo, per i quali sono ben documentati i principali limiti da tenere in considerazione in fase di disegno e di conduzione (rispettivamente *fallacia ecologica* e *distorsioni differenziali di ricordo*).

Il disegno e l'interpretazione di studi osservazionali è sostanzialmente legato alla valutazione di potenziali *bias*, cioè di come le differenze tra gruppi possono essere influenzate dal metodo di selezione degli stessi gruppi. Queste differenze sono di tre tipi, riconducibili a: a) la modalità di diagnosi e accertamento delle AC; b) la modalità di misura dell'esposizione; c) la presenza di fattori di confondimento.

Le principali fonti di distorsione sono:

per gli studi caso-controllo:

- il ricordo materno (*recall bias*) differenziato tra madri di casi e controlli in relazione alla diversa attitudine al ricordo di esposizione precoce. Le situazioni che possono determinare distorsioni gravi sono ritenute abbastanza inusuali (118, 119);
- le differenti caratteristiche dei non rispondenti;
- la selezione basata sull'accesso ai presidi ospedalieri anziché sulla popolazione residente nell'area geografica oggetto di studio;
- l'inclusione limitata ai soli nati, mentre l'esposizione può essere associata alla diagnosi prenatale e interruzione di gravidanza piuttosto che a fattori di rischio ambientali;

per gli studi prospettici

- il principale problema è quello del differente accertamento delle AC nelle coorti degli esposti e non esposti.

Quanto ai confondenti, lo stato socio-economico è stato dimostrato o suggerito in associazione a molti tipi di esposizione e a diverse AC. Ad esempio popolazioni più deprivate possono essere più concentrate nelle vicinanze di siti contaminati o sorgenti d'inquinamento a causa del più basso valore immobiliare e/o per inferiore capacità di contrastare localizzazioni di impianti pericolosi.

Le distorsioni elencate possono determinare sovrastime, ma più spesso sottostime del rischio. Le misclassificazioni dell'esposizione portano di solito alla sottostima del rischio relativo, cioè oscurano il rischio vero associato all'esposizione; per esempio negli studi in prossimità di fonti di rischio, quando il modello di dispersione degli inquinanti è sconosciuto e i movimenti della popolazione target residente (donne in gravidanza nel periodo dell'organogenesi) non è debitamente tenuta in considerazione.

I marcatori biologici di esposizione individuale come la cottonina o l'arsenico nelle urine o il livello ematico di PCB, possono aiutare la valutazione dell'esposizione ma occorre porre molta attenzione a come correlare queste misure, solitamente eseguite dopo la nascita, al periodo di suscettibilità per lo sviluppo delle AC. Per esempio, i livelli di cottonina urinaria sono traccianti di una esposizione recente mentre i livelli di PCB nel siero sono indicatori di esposizione a lungo termine.

Potenza statistica

Dovendo studiare condizioni rare, come la maggior parte delle AC, ed avendo solitamente a che fare con proporzioni ridotte di popolazione esposta, ne consegue che le dimensioni campionarie debbono essere ampie per poter evidenziare delle associazioni di rischio con un significato sul piano clinico o di sanità pubblica.

Per raggiungere una potenza statistica sufficiente, sia per l'effettuazione di studi epidemiologici sia di attività di sorveglianza epidemiologica, si rende necessaria l'effettuazione di studi multicentrici o l'uso di dati di più registri di patologia.

Per aumentare la dimensione dello studio e dunque la potenza statistica si possono raggruppare differenti tipi di AC, se eziologicamente omogenee, ed anche differenti esposizioni, se potenzialmente associate agli stessi *outcome* (AC). Dato che la maggior parte delle AC sono ad eziologia ignota, bene si comprende la difficoltà di effettuare raggruppamenti omogenei (120), oltre al fatto che il raggruppamento può mascherare rischi che agiscono su una AC specifica (effetto diluizione).

Infine, è importante la decisione se studiare patologie isolate o associate, in quanto esse possono essere eziologicamente distinte. Ad esempio non è al momento del tutto chiarito se i difetti del tubo neurale (DTN) isolati e i DTN in associazione con altre AC siano sottogruppi eziologicamente distinti (121, 122).

A titolo di esemplificazione, la Tabella 1 mette in evidenza quanto grande sia la diversa capacità di un sistema di sorveglianza di evidenziare un certo incremento di rischio in relazione alla percentuale di popolazione esposta e del tasso dell'evento: con una prevalenza alla nascita da 0,1 a 10 per 1.000 l'allarme può essere ottenuto in tempo contenuto solo se la percentuale di popolazione esposta non è troppo piccola (esempi 1 e 4), al contrario, occorrono tempi lunghissimi per evidenziare l'effetto di un fattore di rischio che agisca su un sottogruppo ridotto ($\leq 1\%$), anche se la forza del rischio relativo è elevata (esempi 2 e 3).

Di questi elementi occorre tenere conto al momento della progettazione di un programma di sorveglianza o di una indagine epidemiologica, soprattutto per dimensionare correttamente l'indagine e al contempo evitare aspettative sovradimensionate rispetto alle realistiche possibilità di performance del sistema.

Tabella 1. Esempi di potenza di un sistema di sorveglianza nell'identificazione di rischi che agiscono su sottogruppi diversi di popolazione

Fattore di rischio Malformazione	Esempio 1 Talidomide Riduzione arti	Esempio 2 Acido valproico Spina bifida	Esempio 3 Solventi organici Sistema nervoso	Esempio 4 Antiemetici Labio±palato
Tasso alla nascita ($\pi\alpha$)	0,0024	0,001	0,002	0,0006
RR specifico (R')	175	20	175	15
(%) esposta a rischio	2	< 0,1	0,1	1,98
RR generico (R)	4,48	1,02	1,174	1,98
$\pi\alpha \times R$	0,0108	0,001	0,0023	0,00119
Nati prima di allarme	625	> 30.000.000	210.000	16.000
Tempo pre-allarme	≈ 9 giorni	> 1.200 anni	> 8 anni	> 33 settimane

(1, 2): esempi riadattati da Khoury e Holzman (123); (3, 4): esempi fittizi; riferiti a 25.000 nascite/anno.

Associazione o relazione causa-effetto?

La maggior parte degli studi riportano risultati dichiarati significativi al livello convenzionale del 5%, cioè la probabilità che una differenza sia dichiarata uguale o superiore a quella osservata in assenza di associazione vera è inferiore a 5 su 100. In questo contesto, quando si effettuano molti test non indipendenti tra loro (si testano 100 differenti esposizioni ambientali rispetto ad un *outcome*) ci si possono attendere fino al 5% di risultati significativi per il solo effetto del caso (5 nell'esempio).

Il problema dei test multipli deve essere affrontato in modo differenziato a seconda del tipo di indagine scelta, potendo distinguere due blocchi diversi:

studi per generare ipotesi, a volte chiamati *fishing expedition* (in assenza di evidenze *a priori* sull'esposizione);

studi per testare ipotesi (per confermare evidenze precedentemente identificate).

In questo ambito, le rassegne di studi e le meta-analisi rivestono una rilevante importanza per proteggere nei confronti di sovra-interpretazioni di risultati di singoli studi.

In letteratura possiamo ritrovare molte associazioni tra fattori di rischio ambientale e AC che possono essere dovute al caso, a distorsioni o confondimento. Per l'adozione di criteri di valutazione di una associazione a fini interpretativi di causalità si rimanda ai postulati di Hill (124, 125).

Cluster di eventi e inquinamento delle matrici ambientali

Addensamenti di eventi vengono spesso riportati, in particolare dai media, e messi in associazione con caratteristiche ambientali di determinati territori. Spesso anche le comunità locali esprimono, in forme diverse, la loro legittima preoccupazione per eccessi reali o percepiti di eventi patologici, la cui causa viene ricercata nelle fonti di inquinamento più vicine, come la presenza di un sito contaminato, di un inceneritore, di un elettrodotto e altro ancora. Le AC sono state storicamente e sono recentemente uno dei "bersagli" più riferiti, ed anche in Italia ci sono state molte segnalazioni a loro riguardo, fino a quella più recente di Augusta-Priolo (126).

I principali aspetti metodologici da tenere in considerazione sono:

una distribuzione *random* di casi nello spazio e/o nel tempo non è una distribuzione uniforme e vi possono essere discontinuità e "macchie", con maggiore o minore concentrazione di casi;

la concentrazione *post hoc* del contesto è un approccio affetto dal limite del c.d. pistolero texano, che prima spara e poi disegna il bersaglio esattamente centrato sul colpo di proiettile.

Dato che un *cluster* di eventi è per definizione costituito da un numero di casi così ridotto da non essere sufficiente per alcun tipo di studio epidemiologico di tipo eziologico, una linea di pensiero è quella di non fare indagini e procedere invece a “ripulire il disordine” dovuto all’inquinante sospetto senza richiedere prove di causalità (127).

Una diversa posizione è basata su linee guida per l’indagine di *cluster*, che danno indicazioni tecniche di aiuto per decidere quali *cluster* studiare (numero di casi, significatività statistica, tipo di preoccupazioni espresse localmente).

Un efficace livello d’indagine può essere quello di studi multi-sito, come ad esempio lo studio EUROHAZCON effettuato intorno a discariche di rifiuti pericolosi (16) o la proposta di farne uno su comunità residenti vicino ad inceneritori (128).

È importante segnalare che la maggior parte dei *cluster* di AC riportati nella letteratura scientifica, per i quali è stata poi dimostrata un’associazione con una esposizione ambientale, hanno riguardato contaminazioni di alimenti, come nel caso dell’incidente di Minamata, dove pesci e molluschi erano inquinati da metilmercurio (129), della contaminazione con PCB di olio da cucina a Taiwan e in Giappone (130), dell’abuso di pesticidi in una azienda di acquicoltura in Ungheria (80).

Epidemiologia genetica

È lo studio del ruolo di fattori genetici e della loro interazione con i fattori ambientali nell’occorrenza di malattie nelle popolazioni umane (13). Ad oggi i geni più studiati sono stati quelli del metabolismo dei folati (132) e quelli coinvolti nella detossificazione di xenobiotici (133, 134). Pur non essendo questa la sede per trattare l’argomento, si evidenzia che la conoscenza della suscettibilità genetica a esposizioni ambientali può essere di grande aiuto per identificare sottogruppi di esposti-suscettibili e nel chiarimento di meccanismi biologici e quindi del potenziale effetto di agenti ambientali. Le conoscenze che vanno accumulandosi sui geni candidati coinvolti nel metabolismo di sostanze chimiche, possono consentire studi epidemiologici avanzati, basati su elementi importanti, talvolta fondamentali, per comprendere le risposte individuali alle sollecitazioni dell’ambiente (135).

Strumenti informativi per lo studio delle anomalie congenite

Ci sono molti tipi diversi di registro delle AC (136), con forti differenze in termini di quantità e qualità (copertura di indagine e completezza di rilevazione).

Le principali differenze sono dovute alle caratteristiche costitutive del programma di registrazione:

- tipo di copertura delle nascite, su base di una definita popolazione o di reti di ospedali (per gli studi di epidemiologia ambientale sono necessari registri del primo tipo);
- periodo di diagnosi della casistica oggetto di rilevazione e registrazione (prenatale, entro la prima settimana dopo la o nascita neonatale precoce, entro il primo mese o neonatale tardivo, dal primo mese al primo anno o post-neonatale, nati vivi, nati morti);
- casistica oggetto di rilevazione/registrazione (interruzioni volontarie di gravidanza a seguito di diagnosi prenatale, nati vivi, nati morti, soggetti in età infantile o pediatrica).

Vengono di seguito approfondite le principali caratteristiche del registro delle AC, in quanto strumento più adeguato per la realizzazione di studi in aree geografiche definite.

Registro delle anomalie congenite

Il Registro delle AC è una struttura epidemiologica che realizza la registrazione continua ed esaustiva dei casi della patologia/e selezionata/e in una data regione geografica e su una popolazione definita e che, a partire da questa registrazione, è capace di promuovere studi tesi a migliorare le conoscenze sulla patologia.

Si tratta dunque di una struttura originale che associa un'attività di routine ad una attività di ricerca, potenzialmente in grado di contribuire al tutte le attività di studio epidemiologico, di interesse della presente trattazione:

- osservazione pianificata (indagine epidemiologica analitica);
- osservazione sistematica (sorveglianza epidemiologica);
- osservazione non sistematica (attenzione epidemiologica, con segnalazione episodica di casistica o aggregati (*cluster*)).

Definizione di anomalia congenita

È essenziale stabilire:

- definizione formale e definizione operativa;
- classificazione e codifica.

Selezione di anomalia congenita da registrare

Nella individuazione delle AC da includere nella registrazione occorre:

- rendere chiare le motivazioni della selezione;
- rendere chiari i criteri della selezione.

I problemi principali da considerare sono:

- i cambiamenti di definizione nel tempo (sviluppo delle tecniche diagnostiche, cambio di procedure operative, trasferimento di nuove conoscenze);
- il completamento della diagnosi nel tempo (dal periodo prenatale a quello infantile);
- il coinvolgimento di professionalità e centri diagnostici diversi (dall'anatomo-patologo esperto in patologia fetale per la diagnosi dei feti abortiti, agli specialisti di branche pediatriche, come la cardiologia pediatrica e le chirurgie pediatriche, per la diagnosi dopo la nascita).

Tipo di eventi e periodo di registrazione

I registri di AC prevedono i seguenti tipi di evento:

- aborto spontaneo
- interruzione di gravidanza
- nato morto
- nato vivo
- bambino, in epoca infantile o pediatrica

Un maggiore dettaglio è riportato nella Tabella 2.

Tabella 2. Periodi e relativi outcome oggetto di sorveglianza a fini di registrazione

Periodo	Outcome
Prenatale	Morte fetale
<i>molto precoce (<5 settimane)</i>	aborto spontaneo precoce
<i>precoce (5-13 settimane)</i>	aborto spontaneo
<i>tardivo (13-28 settimane)</i>	aborto spontaneo
Alla nascita	Nato vivo o nato morto
<i>neonatale (< 4 settimane)</i>	Vivo o morte neonatale
<i>neonatale precoce (<7 giorni)</i>	vivo o morte neonatale precoce
<i>neonatale tardivo (2-4 settimane)</i>	vivo o morte neonatale tardiva
Postneonatale (2-12 mesi)	vivo o morte postneonatale
Infantile (primo anno di vita)	vivo o morte infantile

Accertamento

La identificazione di casistica con AC presuppone un'attiva ricerca (*case finding*) e l'uso di fonti informative multiple per un pieno accertamento (*full case ascertainment*), da effettuare in ciascun luogo in cui può essere posta una diagnosi, con particolare riferimento a:

- servizio di diagnosi prenatale;
- unità/reparto/dipartimento di ostetricia e ginecologia;
- laboratorio di citogenetica e genetica molecolare;
- sala parto/unità di neonatologia;
- servizio/dipartimento di anatomia patologica;
- centri/dipartimenti pediatrici specialistici clinici e chirurgici.

L'uso di fonti informative multiple è molto utile, anche in caso di flussi incompleti, soprattutto per:

- confermare o cambiare o arricchire la diagnosi;
- migliorare la validità e la completezza delle informazioni incluse nella scheda di registrazione;
- reperire informazioni utili a decidere se e come attivare uno studio specifico (es. di follow-up), anche mediante uso di metodi statistici di analisi avanzata, come quelli cattura-ricattura.

Codifica e classificazione

Il sistema di codifica e l'operatore responsabile della codifica devono essere scelti in fase di programmazione del registro, per l'importanza che questo assume per la definizione della scheda di registrazione e nell'organizzazione del registro.

È importante prevedere la possibilità di registrare un certo numero di patologie (usualmente 8), prevedendo un adeguato spazio per i codici (di solito 7 o 8 campi) e un adeguato spazio per la indispensabile descrizione della patologia (80 caratteri).

Per la codifica, attualmente viene utilizzata la versione 10 del sistema ICD (*International Classification of Disease*), oltre a codici ad uso locale se ritenuti utili per un dettaglio ulteriore.

L'adozione della 10^a revisione dell'ICD implica un sistema di trans-codifica dalla 9^a, utilizzata fino ad oggi da parte di molti registri. Alcune modificazioni dell'ICD sono proposte dalla BPA-CD (*British Paediatric Association Classification of Diseases*) e da EUROCAT (*European Registration of Congenital Anomalies and Twins*).

Quante e quali variabili oggetto di registrazione?

A questa domanda non c'è una risposta univoca, dipendendo dalla principale finalità del registro, che schematicamente può essere per uso routinario o per studi *ad hoc*.

L'uso principale del registro è:

- uso diretto di casi registrati per svolgere indagini a seguito di segnalazioni di eccessi, trend, *cluster* da parte del sistema di sorveglianza o di operatori sanitari;
- uso indiretto di casi registrati per disegnare e attivare nuovi studi eziologici;
- uso a supporto a studi effettuati con altre fonti informative, routinarie (Scheda di Dimissione Ospedaliera, SDO) o ad hoc (indagini tramite intervista), per mezzo di *linkage*, in particolare per l'ottenimento di informazioni sull'esposizione.

La tentazione di rilevare un grande numero di variabili deve essere bilanciato con considerazioni inerenti:

- la pesantezza e difficoltà dell'intervista;
- il rischio di non accuratezza e non completezza;
- le difficoltà di gestione;
- i costi in termini di risorse umane e finanziarie.

Raggruppamento di anomalia congenita

Il raggruppamento di AC può essere fatto in tre modi diversi secondo:

- *Sistema o apparato d'organo*

È il sistema di raggruppamento più usato nei programmi di registrazione internazionali, in quanto i principali sistemi di classificazione (ICD, BPA) sono basati sul sistema d'organo (Tabella 3).

Tabella 3. Esempi di AC secondo gruppi, sottogruppi e specifiche del sistema o apparato d'organo

Gruppo	Sottogruppo	AC specifica
<i>Esempio 1</i>		
Sistema nervoso	Difetti del tubo neurale	Anencefa Spina bifida Encefalocele
	Idrocefalia Microcefalia Arinencefalia/oloprosencefalia	
<i>Esempio 2</i>		
Fissurazioni orali	Labioschisi con o senza palatoschisi Palatoschisi	
<i>Esempio 3</i>		
Arti	Riduzione/assenza arti superiori o inferiori	Longitudinali (pre- o post-assiali) Terminali trasversi Prossimali intercalari
	Polidattilia / Sindattilia	

- *Eziologia*

- Eziologia nota
condizioni conosciute: sindromi, sequenze, ambientali)
- Eziologia ignota

Esempio 1

Anomalie cromosomiche

Non-disgiunzione (al momento della formazione delle cellule germinali)

Delezione o traslocazione (da precedente generazione)

Esempio 2

<i>Origine monogenica</i>	recessiva
	dominante
<i>Origine poligenica</i>	con familiarità
	senza familiarità

– *Patogenesi*

Molte AC, anche molto diverse tra loro, possono avere una patogenesi comune. Questo può riguardare sia anomalie multiple comprendenti pattern simili di anomalie sia patologie con la stessa finestra temporale di suscettibilità e con linea di sviluppo simile. Questo tipo di aggregazione richiede profonde conoscenze in campi diversi, *in primis* sulla genetica dello sviluppo, sulle interazioni gene-gene e gene-ambiente. In tale contesto si inquadrano discussioni scientifiche ancora aperte come nel caso del talidomide a causa della simultanea presenza di malformazioni molto diverse tra loro (riduzione degli arti, aplasia della vagina, anomalie oculari).

Analisi dei dati

Per effettuare analisi di dati relativi alle AC sui tre livelli dell'osservazione, non sistematica (indagine su *cluster*), sistematica (sorveglianza epidemiologica) e pianificata (indagine epidemiologica analitica), possono essere utilizzate le diverse fonti informative correnti esistenti e i registri delle AC, le cui potenzialità e limiti sono presentati in Tabella 4.

Tabella 4. Principali fonti informative e loro potenzialità e limiti

Fonte informativa	Potenzialità	Limiti
Intervista e/o questionario	In grado di raccogliere informazioni dettagliate su storia riproduttiva, esposizioni dei genitori, familiarità	<i>Bias</i> di accertamento, dispendioso in termini di tempo e di risorse
Scheda di dimissione ospedaliera	Facile accesso, buon controllo di qualità e di completezza, presenza di cause accessorie	Informazioni incomplete e di scarso dettaglio sulla patologia, incompleta o non inclusione di interruzioni di gravidanza (*)
Documentazione medica relativa al parto, in Italia certificato di assistenza al parto-CEDAP	Flusso informativo corrente facilmente accessibile, ricco di informazioni sulla madre e, in modo minore, sul padre, include uno specifico aggancio al registro delle ac (137). È lo strumento d'elezione per fornire dati sul peso alla nascita e sulla durata di gestazione (basso peso in nati a termine) e sui sessi (<i>sex ratio</i>)	Non comprende le IVG (*), compilazione eterogenea tra e entro regioni, patologia poco specifica e dettagliata.
Registro di patologia	Ricco di informazioni su fattori di rischio e di dettaglio sulla patologia	Laborioso da mantenere

(*) Non viene trattato il flusso delle interruzioni volontarie di gravidanza (IVG) in quanto le AC non sono oggetto di sufficientemente rilevamento.

Per effettuare indagini di epidemiologia ambientale le informazioni chiave sono la patologia riportata in modo specifico e dettagliato, informazioni su alcuni fattori di rischio e su confondenti (soprattutto riguardanti la gravidanza) e le informazioni anagrafiche che consentono di localizzare la casistica sul territorio. Ne discende che lo strumento più adeguato è il registro delle AC, non tralasciando possibilità concrete d'uso del certificato di assistenza al parto e delle SDO. In assenza di queste sorgenti dovranno essere attivate rilevazioni *ad hoc* per l'acquisizione prospettica di dati o il recisero retrospettivo di essi (si veda oltre l'esempio di Augusta-Priolo).

L'analisi dei dati di AC per la realizzazione di studi geografici si articola su due livelli:

1. Calcolo della prevalenza di base (*baseline*) da usare come riferimento (standard), che deve essere robusta e stabile nello spazio e nel tempo (territorio/popolazione sufficientemente ampio, periodo sufficientemente lungo d'osservazione, condizioni di rilevamento costanti). In assenza si possono usare standard esterni ottenibili da esperienze consolidate di registrazione, come esistono in Italia in alcune regioni. Nel periodo 1992-1999 i Registri hanno avuto una diversa capacità di copertura dei nati residenti: intorno al 95% quelli della Toscana, Emilia Romagna e nord-est, circa il 75% quello campano e della Sicilia orientale. Nel periodo 1998-2000 a cui fa riferimento la Tabella 5, la percentuale era cresciuta ulteriormente.

Tabella 5. Caratteristiche dei registri delle malformazioni congenite attivi in Italia

Registro	Acronimo	Area coperta	Anno di attivazione	Numero nati sorvegliati/anno*
Lombardia	RLDC	Lombardia nord	1996	30.000
Nord-est	NEI	Veneto, Friuli-Venezia Giulia, Trento, Bolzano	1989	55.000
Emilia-Romagna	IMER	regione	1981	25.000
Toscana	RTDC	regione	1980	27.000
Campania	RCDC	regione	1991	50.000
Sicilia	ISMAC	Sicilia orientale	1991	17.000
Totale				204.000

* Media arrotondata del triennio 1998-2000.

Tassi standard sono ottenibili dal Rapporto ISTISAN 02/36 (Bianchi F, Taruscio D (Ed.). *Registro nazionale malattie rare. Epidemiologia di 44 malformazioni congenite rare in Italia*. Roma. Istituto Superiore di Sanità; 2002) e dal sito web di EUROCAT (www.eurocat.ulster.ac.uk).

2. Analisi dei dati per l'effettuazione di studi osservazionali, secondo scopi prefissati e dichiarati sulla base di una ipotesi robusta; presentata con quattro esempi:
 - Indagine su *cluster*: l'esempio dell'anoftalmia e del fungicida benomyl.
 - Studio geografico su base comunale con dati del registro delle malformazioni congenite: l'esempio di Augusta-Priolo-Melilli.
 - Studio geografico su base comunale con stimatori bayesiani gerarchici con dati del registro delle malformazioni congenite: l'esempio delle discariche in Campania.
 - Studio caso-controllo con dati di residenza georeferenziati: l'esempio dello studio multicentrico EUROHAZCON.

Conclusioni

Oltre alla definizione di tassi standard i risultati dello studio, e più in generale della collaborazione tra registri, possono essere di utilità per:

- svolgere approfondimenti su possibili interazioni salute-ambiente;
- distinguere le AC con tassi di prevalenza omogenei tra i registri da quelle con tassi eterogenei, e formulare ipotesi interpretative o investigative per l'approfondimento sulle motivazioni delle eterogeneità osservate;
- proporre modelli di analisi da impiegare a vasto raggio su temi emersi come problematici;
- offrire indicatori stabili e aggiornati, utili per la programmazione e gestione della salute e per la ricerca scientifica.

Bibliografia

1. Johnson BL. *Impact of hazardous waste on human health: hazard, health effects, equity, and communication issues*. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1999.
2. Vianna NJ, Polan AK. Incidence of low birth weight among love canal residents. *Science* 1985;226(4679):1217-9.
3. Goldman LR, Paigen B, Magnant MM, Highland JH. Low birth weight, prematurity and birth defects in children living near the hazardous waste site, love canal. *Hazardous Waste Hazardous Mat* 1985;2(2):209-23.
4. Goldberg MS, Goulet L, Riberdy H, Bonvalot Y. Low birth weight and preterm births among infants born to women living near a municipal solid waste landfill site in Montreal, Quebec. *Environ Res* 1995;69:37-50.
5. Berry M, Bove F. Birth weight reduction associated with residence near a hazardous waste landfill. *Environ Health Perspect* 1997;105(8):856-61.
6. Kharrazi M, *et al.* A community-based study of adverse pregnancy outcomes near a large hazardous waste landfill in California. *Toxicol Ind Health* 1997;13(2/3):299.
7. Baibergenova A, Kudiyakov R, Zdeb M, Carpenter DO. Low birth weight and residential proximity to PCB-contaminated waste sites. *Environ Health Perspect* 2003;111(10):1352-7.
8. Dodds L, Seviour R. Congenital anomalies and other birth outcomes among infants born to women living near a hazardous waste site in Sydney, Nova Scotia. *Can J Public Health* 2001;92(5):331-4.
9. Fielder H, Poon-King M, Palmer S, Moss N, Coleman G. Assessment of impact on health of residents living near the Nant-y-Gwyddon landfill site: retrospective analysis. *Br Med J* 2000;320:19-23.
10. Fielder HM, Palmer SR, Poon-King C, Moss N, Coleman G. Addressing environmental health concerns near Trecatti landfill site, United Kingdom. *Arch Environ Health* 2001;56(6):529-35.
11. Budnick LD, Sokal dC, Falk H, Logue JN, Fox JM. Cancer and birth defects near the Drake Superfund site, Pennsylvania. *Arch Environ Health* 1984;39(6):409-13.
12. Shaw GM, Malcoe LH, Milea A, Swan SH. Chlorinated water exposures and congenital cardiac anomalies [letter]. *Epidemiology* 1991;2(6):459-60.
13. Geschwind SA, *et al.* Risk of congenital malformations associated with proximity to hazardous waste sites. *Am J Epidemiol* 1992;135(11): 1197-207.

14. Marshall E, Gensburg L, Geary N, Deres D, Cayo M. Maternal residential exposure to hazardous waste sites and risk of central nervous system and musculoskeletal birth defects. *Epidemiology* 1997;6(2):S63.
15. Croen LA, Shaw GM, Sanbonmatsu L, Selvin S, Buffler PA. Maternal residential proximity to hazardous waste sites and risk of selected congenital malformations. *Epidemiology* 1997;8:347-54.
16. Dolk H, Vrijheid M, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Garne E, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe: the EUROHAZCON study. *Lancet* 1998;352:423-7.
17. Vrijheid M, Dolk H, Armstrong B, Abramsky L, Bianchi F, Fazarinc I, Garne E, Ide R, Nelen V, Robert E, Scott JES, Stone D, Tenconi R. Chromosomal congenital anomalies and residence near hazardous waste landfill sites in Europe. *Lancet* 2002;359:320-2.
18. Elliott P, Briggs D, Morris S, de Hoogh C, Hurt C, Jensen TK, Maitland I, Richardson S, Wakefield J, Jarup L. Risk of adverse birth outcomes in populations living near landfill sites. *Br Med J* 2001;323(7309):363-8.
19. Sosniak WA, Kaye WE, Gomez TM. Data linkage to explore the risk of low birthweight associated with maternal proximity to hazardous waste sites from the national priorities list. *Arch Environ Health* 1994;49:251-5.
20. Scottish Home and Health Department. *Report of a working party on microphthalmia in the Forth Valley Health Board Area 1988*. Edinburgh: Scottish Office; 1988.
21. Jansson B, Voog L. Dioxin from Swedish municipal incinerators and the occurrence of cleft lip and palate malformations. *Int J Environ Studies* 1989;34:99-104.
22. ten Tusscher GW, Stam GA, Koppe JG. Open chemical combustions resulting in a local increased incidence of orofacial clefts. *Chemosphere* 2000;40(9-11):1263-70.
23. Franchini M, Rial M, Buiatti E, Bianchi F. Health effects of exposure to waste incinerator emissions: a review of epidemiological studies. *Ann Ist Super Sanità* 2004;40(1):101-15.
24. Nordstrom S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks around a smelter in Northern Sweden. III. Frequencies of spontaneous abortion. *Hereditas* 1978;88:51-4.
25. Nordstrom S, Beckman L, Nordenson I. Occupational and environmental risks in and around a smelter in Northern Sweden. I. Variations in birth weight. *Hereditas* 1978;88:43-6.
26. Wulff M, Hogberg U, Sandstrom-Holmgren A. Congenital malformations in the vicinity of a 69 smelter in Northern Sweden, 1973-1990. *Paediatr Perinatal Epidemiol* 1996;10:22-31.
27. Wulff M, Hogberg U, Sandstrom AIM. Perinatal outcome among the offspring of employees and people living around a Swedish smelter. *Scand J Work Environ Health* 1995;21:277-82.
28. Murphy MJ, *et al.* Past pregnancy outcomes among women living in the vicinity of a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Am J Public Health* 1990;80(1):33-5.
29. Factor-Litvak P, *et al.* A prospective study of birthweight and length of gestation in a population surrounding a lead smelter in Kosovo, Yugoslavia. *Int J Epidemiol* 1991;20:722-8.
30. Saric M. Reproduction and lead. *Ann Ac Med Sing* 1984;13 (Suppl. 2):383-8.
31. Philion JJ, Schmitt N, Rowe J, Gelpke PM. Effect of lead on fetal growth in a Canadian smelter city, 1961-1990. *Arch Environ Health* 1997;52:472-5.
32. Kallen B, Thorbert G. A study of pregnancy outcome in a small area around a chemical factory and a chemical dump. *Environ Res* 1985;37(2):313-9.
33. Czeizel AE, Hegedus S, Timar L. Congenital abnormalities and indicators of germinal mutations in the vicinity of an acrylonitrile producing factory. *Mutat Res* 1999;427(2):105-23.

34. Bhopal RS, Tate JA, Foy C, Moffatt S, Phillimore PR. Residential proximity to industry and adverse birth outcomes [letter]. *Lancet* 1999;354(9182):920-1.
35. Oliveira LM, Stein N, Sanseverino MT, Vargas VM, Fachel JM, Schuler L. Reproductive outcomes in an area adjacent to a petrochemical plant in Southern Brazil. *Rev Saude Publica* 2002;36(1):81-7.
36. Bell BP, Franks P, Hildreth N, Melius J. Methylene chloride exposure and birthweight in Monroe County, New York. *Environ Res* 1991;55:31-9.
37. Lin MC, Yu HS, Tsai SS, Cheng BH, Hsu TY, Wu TN, Yang CY. Adverse pregnancy outcome in a petrochemical polluted area in Taiwan. *J Toxicol Environ Health A* 2001;63(8):565-74.
38. Ha E, Cho SI, Chen D, Chen C, Ryan L, Smith TJ, Xu X, Christiani DC. Parental exposure to organic solvents and reduced birth weight. *Arch Environ Health* 2002;57(3):207-14.
39. Axelsson G, Molin I. Outcome of pregnancy among women living near petrochemical industries in Sweden. *Int J Epidemiol* 1988;17:363-9.
40. Monteleone Neto R, Castilla EE. Apparently normal frequency of congenital anomalies in the highly polluted town of Cubatao, Brazil. *Am J Med Genet* 1994;52(3):319-23.
41. Castilla EE, Campana H, Camelo JS. Economic activity and congenital anomalies: an ecologic study in Argentina. ECLAMC ECOTERAT Group. *Environ Health Perspect* 2000;108(3):193-7.
42. Hansteen IL, Kjuus H, Fandrem SI. Birth weight and environmental pollution in the county of Telemark, Norway. *Int J Occup Environ Health* 1998;4(2):63-70.
43. Lagakos SW, Wessen BJ, Zelen M. An analysis of contaminated well water and health effects in Woburn, Massachusetts. *JASA* 1986;81(395):583-96.
44. Swan SH, Shaw G, Harris JA, Neutra RR. Congenital cardiac anomalies in relation to water contamination, Santa Clara County, California, 1981-1983. *Am J Epidemiol* 1989;129(5):885-93.
45. Deane M, Swan SH, Harris JA, Epstein DM, Neutra RR. Adverse pregnancy outcomes in relation to water contamination, Santa Clara County, California, 1980-1981. *Am J Epidemiol* 1989; 129(5):894-904.
46. Deane M, Swan SH, Harris JA, Epstein DM, Neutra RR. Adverse pregnancy outcome in relation to water consumption: a re-analysis of data from the original Santa Clara Study, California, 1980-1981. *Epidemiology* 1992;3:94-7.
47. Wrensch M, Swan SH, Lipscomb J, Epstein DM, Neutra RR, Fenster L. Spontaneous abortions and birth defects related to tap and bottled water use, San Jose, California, 1980-1985. *Epidemiology* 1992;3:98-103.
48. Swan SH, Waller K, Hopkins B, Windham G, Fenster L, Shaefer C, Neutra RR. A prospective study of spontaneous abortion: relation to amount and source of drinking water consumed in early pregnancy. *Epidemiology* 1998;9(2):126-33.
49. Shaw GM, Malcoe LH, Milea A, Swan SH. Chlorinated water exposures and congenital cardiac anomalies [letter]. *Epidemiology* 1991;2(6):459-60.
50. Wrensch M, *et al.* Pregnancy outcomes in women potentially exposed to solvent-contaminated drinking water in San Jose, California. *Am J Epidemiol* 1990; 131(2):283-300.
51. Wrensch M, *et al.* Hydrogeologic assessment of exposure to solvent-contaminated drinking water: pregnancy outcomes in relation to exposure. *Arch Environ Health* 1990;45(4): 210-6.
52. Bove FJ, Fulcomer MC, Klotz JB, Esmart J, Dufficy EM, Savrin JE. Public drinking water contamination and birth outcomes. *Am J Epidemiol* 1995;141(9):850-62.
53. Sonnenfeld N, Hertz-Picciotto I, Kaye WE. Tetrachloroethylene in drinking water and birth outcomes at the US Marine Corps Base at Camp Lejeune, North Carolina. *Am J Epidemiol* 2001; 154(10):902-8.

54. Rodenbeck SE, Sanderson LM, Rene A. Maternal exposure to trichloroethylene in drinking water and birth-weight outcomes. *Arch Environ Health* 2000;55(3):188-94.
55. Reif SJ, Hatch MC, Bracken M, Holmes LB, Schwetz BA, Singer PC. Reproductive and developmental effects of disinfection by-products in drinking water. *Environ Health Perspect* 1996; 104(10):1056-61.
56. Nieuwenhuijsen MJ, Toledano MB, Eaton NE, *et al.* Chlorination disinfection byproducts in water and their association with adverse reproductive outcomes: a review. *Occup Environ Med* 2000;57:73-85.
57. Bove F, Shim Y, Zeitz P. Drinking water contaminants and adverse pregnancy outcomes: a review. *Environ Health Perspect* 2002;110 (Suppl 1):61-74.
58. Graves CG, Matanoski GM, Tardiff RG. Weight of evidence for an association between adverse reproductive and developmental effects and exposure to disinfection by-products: a critical review. *Reg Toxicol Pharmacol* 2001;34(2):103-24.
59. Bodin L, Axelsson G, Ahlborg G Jr. The association of shift work and nitrous oxide exposure in pregnancy with birth weight and gestational age. *Epidemiology* 1999;10(4):429-36.
60. Bobak M. Outdoor air pollution, low birth weight, and prematurity. *Environ Health Perspect* 2000; 108(2):173-6.
61. Wang X, Ding H, Ryan L, Xu X. Association between air pollution and low birth weight: a community-based study. *Environ Health Perspect* 1997;105:514-20.
62. Ritz B, Yu F. The effect of ambient carbon monoxide on low birth weight among children born in southern California between 1989 and 1993. *Environ Health Perspect* 1999;107(1):17-25.
63. Rogers JF, Thompson SJ, Addy CL, McKeown RE, Cowen DJ, Decoufle P. Association of very low birth weight with exposures to environmental sulfur dioxide and total suspended particulates. *Am J Epidemiol* 2000;151(6):602-13.
64. Dejmeek J, Selevan SG, Benes I, Solansky I, Sram RJ. Fetal growth and maternal exposure to particulate matter during pregnancy. *Environ Health Perspect* 1999;107(6):475-80.
65. Bobak M, Leon DA. Air pollution and infant mortality in the Czech Republic, 1986-'88. *Lancet* 1992;340:1010-4.
66. Woodruff TJ, Grillo J, Schoendorf KC. The relationship between selected causes of postneonatal infant mortality and particulate air pollution in the United States. *Environ Health Perspect* 1997;105(6):608-12.
67. Bobak M, Leon DA. The effect of air pollution on infant mortality appears specific for respiratory causes in the postneonatal period [see comments]. *Epidemiology* 1999;10:666-70.
68. Ritz B, Yu F, Fruin S, Chapa G, Shaw GM, Harris JA. Ambient air pollution and risk of birth defects in Southern California. *Am J Epidemiol* 2002;155(1):17-25.
69. Hemminki K, Niemi ML. Community study of spontaneous abortions: relation to occupation and air pollution by sulfur dioxide, hydrogen sulfide, and carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 1982;51(1):55-63.
70. White FMM, Cohen FG, Sherman G, McCurdy R. Chemicals, birth defects and stillbirths in New Brunswick: associations with agricultural activity. *Can Med Ass J* 1988;138:117-24.
71. Gordon JE, Shy CM. Agricultural chemical use and congenital cleft lip and/or palate. *Arch Environ Health* 1981;36(5):213-21.
72. Thomas DC, Petitti DB, Goldhaber M, Swan SH, Rappaport EB, Hertz-Picciotto I. Reproductive outcomes in relation to malathion spraying in the San Francisco Bay area, 1981-1982. *Epidemiology* 1992;(3):32-9.

73. Schwartz DA, LoFerfo JP. Congenital limb reduction defects in the agricultural setting. *Am J Pub Health* 1988;78:654-9.
74. Garry VF, Schreinemachers D, Harkins ME, Griffith J. Pesticide applicers, biocides, and birth defects in rural Minnesota. *Environ Health Perspect* 1996;104(4):394-99.
75. Shaw GM, Wasserman CR, O'Malley CD, Nelson V, Jackson RJ. Maternal pesticide exposure from multiple sources and selected congenital anomalies. *Epidemiology* 1999;10:60-6.
76. Loffredo CA, Silbergeld EK, Ferencz C, Zhang J. Association of transposition of the great arteries in infants with maternal exposures to herbicides and rodenticides. *Am J Epidemiol* 2001;153(6):529-36.
77. Bell EM, Hertz-Picciotto I, Beaumont JJ. A case-control study of pesticides and fetal death due to congenital anomalies. *Epidemiology* 2001;12(2):148-56.
78. Romero P, Barnett PG, Midtling JE. Congenital anomalies associated with maternal exposure to oxydemeton-methyl. *Environ Res* 1989;50:256-61.
79. Sherman JD. Chlorpyrifos (Dursban). Associated birth defects: report of four cases. *Arch Environ Health* 1996;51(1):5-8.
80. Czeizel A, Elek C, Gundy S, *et al.* Environmental trichloroform and cluster of congenital abnormalities. *Lancet* 1993;341:539-42.
81. Sterling TD, Arundel AV. Health effects of phenoxy herbicides. A review. *Scand J Work Environ ealth* 1986;12:161-73.
82. Silbergeld EK, Mattison DR. Experimental and clinical studies on the reproductive toxicology of 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Ind Med* 1987;1(2):131-44.
83. Lilienfeld DE, Gallo MA. 2,4-D, 2,4,5-T, and 2,3,7,8-TCDD: an overview. *Epidemiol Rev* 1989;11: 28-58.
84. Skene SA, Dewhurst IC, Greenberg M. Polychlorinated dibenzo-p-dioxins and polychlorinated dibenzofurans: The risks to human health: a review. *Human Toxicol* 1989;8:173-203.
85. Mastroiacovo P, Spagnolo A, Marni E, Meazza L, Bertollini R, Segni G. Birth defects in the Seveso area after TCDD contamination. *JAMA* 1988;259:1668-72.
86. Mocarelli P, *et al.* Paternal concentrations of dioxin and sex ratio of offspring. *Lancet* 2000; 355 (9218):1858-63.
87. Stockbauer JW, Hoffman RE, Schram WF, Edmonds LD. Reproductive outcomes of mothers with potential exposure to 2,3,7,8-tetrachlorodibenzo-p-dioxin. *Am J Epidemiol* 1988;128:410-9.
88. Vartiainen T, Jaakkola JJ, Saarikoski S, Tuomisto J. Birth weight and sex of children and the correlation to the body burden of PCDDs/PCDFs and PCBs of the mother. *Environ Health Perspect* 1998;106(2):61-6.
89. Field B, Kerr C. Herbicide use and incidence of neural-tube defects. *Lancet* 1979;1:1341-2.
90. Thomas HF. 2,4,5-T use and congenital malformations in Hungary. *Lancet* 1980;2:214-5.
91. EUROCAT Working Group. *EUROCAT special report: a review of environmental risk factors for congenital anomalies*. part iii; 2004 (www.eurocat.ulster.ac.uk/).
92. Williams FL, Lawson AB, Lloyd OL. Low sex ratio of births in areas at risk from air pollution from incinerators, as shown by geographical analysis and 3-dimensional mapping. *Int J Epidemiol* 1992;21 (2):311-9.
93. Michelozzi P, Fusco D, Forastiere F, Ancona C, Dell'Orco V, Perucci CA. Small area study of mortality among people living near multiple sources of air pollution. *Occup Environ Med* 1998;55 (9):611-5.

94. Yang CY, Cheng BH, Tsai SS, Wu TN, Hsu TY, Lin KC. Chlorination of drinking water and sex ratio at birth in Taiwan. *J Toxicol Environ Health* 2000;60(7):471-6.
95. Garry VF, Harkins ME, Erickson LL, Long-Simpson LK, Holland SE, Borroughs BL. Birth defects, season of conception, and sex of children born to pesticide applicators living in the Red River Valley of Minnesota. *Environ Health Perspect* 2002;110 (Suppl. 3):441-9.
96. Yoshimura T, Kaneko S, Hayabuchi H. Sex ratio in offspring of those affected by dioxin and dioxin-like compounds: the Yusho, Seveso, and Yucheng incidents. *Occup Environ Med* 2001;58:540-1.
97. Martuzzi M, Di Tanno ND, Bertollini R. Declining trends of male proportion at birth in Europe. *Arch Environ Health* 2001;56(4):358-64.
98. MRC Vitamin Research Group. Prevention of neural tube defects: results of the Medical Research Council Vitamin Study. *Lancet* 1991;338:131-7.
99. Rothman KJ, Moore LL, Singer MR, *et al.* Teratogenicity of high vitamin A intake. *N Engl J Med* 1995;333:1369-73.
100. Gregg NM. Congenital cataract following German measles in the mother. *Trans Ophthalmol Soc Aust* 1941;3:35-46.
101. McLeod L, Ray JG. Prevention and detection of diabetic embryopathy. *Comm Genet* 2002;5:33-9.
102. Lenz W. Kindliche Missbildungen nach medicament-einnahme wahrend der graviditat? *Dtsch Med Wochenschr* 1961;86:2555.
103. Schardein JL. *Chemically induced birth defects*. New York: Marcel Dekker, 3rd ed.; 2000. p. 179-236.
104. Cordier S, Bergeret A, Goujard J, *et al.* Congenital malformations and maternal occupational exposure to glycol ethers. *Epidemiology* 1997;8:355-63.
105. Garcia AM, Fletcher T. Maternal occupation in the leather industry and selected congenital malformations. *Occup Environ Med* 1998;55:284-6.
106. Lione A. Ionizing radiation and human reproduction. *Reprod Toxicol* 1987;1:3-16.
107. Otake M, Schull WJ. *In utero* exposure to A bomb radiation and mental retardation; a reassessment. *Br J Radiol* 1984;57:409-14.
108. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104:741-803.
109. Vrijheid M. Health effects of residence near hazardous waste landfill sites: a review of epidemiologic literature. *Environ Health Perspect* 2000;108(Suppl. 1):101-12.
110. Evrard P, Kadhim HJ, Sasint-Goerges P, Gadisseux JF. Abnormal development and destructive processes of the human brain during the second half of gestation. In: Evrard P, Minkowski A (Ed.). *Developmental neurobiology*. New York: Raven Press; 1989.
111. Vrijheid M, Dolk H, Stone D, Abramsky L, Alberman E, Scott JES. Socioeconomic inequalities in risk of congenital anomaly. *Arch Dis Child* 2000;82:349-52.
112. Dolk H, Busby A, Armstrong B, Walls P. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-1994. *Br Med J* 1998;317:905-10.
113. Kline J, Kinney A, Levin B, Warburton D. Trisomic pregnancy and earlier age at menopause. *Am J Hum Genet* 2000;67:395-404.
114. Torfs CP, Velie EM, Oeschli FW, Bateson TF, Curry CJ. A population-based study of gastroschisis: demographic, pregnancy and lifestyle factors. *Teratology* 1994; 50:44-53.
115. Schulman J, Shaw G, Selvin S. On "rates" of birth defects. *Teratology* 1988;38: 427-9.

116. EUROCAT Working Group. EUROCAT Report 8: *Surveillance of congenital anomalies in Europe* 1980-1999. University of Ulster 2002. (www.eurocat.ulster.ac.uk).
117. Jones KL. *Smith's recognizable patterns of human malformation*. Philadelphia: WB Saunders & Co.; 1997.
118. Khoury MJ, James LM, Erickson JD. On the use of affected controls to address recall bias in case-control studies of birth defects. *Teratology* 1994;49:273-81.
119. Drews CD, Greenland S. The impact of differential recall bias on the results of case-control studies. *Int J Epidemiol* 1990; 11,5: 1107-12.
120. Rasmussen SA, Olney RS, Holmes LB, *et al.* Guidelines for case classification for the National Birth Defects Prevention Study. *Birth Defects Res (Part A)* 2003;67:193-201.
121. Dolk H, *et al.* Heterogeneity of neural tube defects in Europe: the significance of site of defect and presence of other major anomalies in relation to geographic differences in prevalence. *Teratology* 1991;44:547-59.
122. Khoury JM, Erickson JD, James LM. Etiologic heterogeneity of NTD: clues from epidemiology. *Am J Epidemiol* 1982;115:538-48.
123. Khoury MJ, Holtzman MA. On the ability of birth defects monitoring to detect new teratogens. *Am J Epidemiol* 1987;126(1):136-43.
124. Hill BA. The environment and disease: Association or causation? *Proc R Soc Med* 1965;58:295-300.
125. Rothman KJ, Greenland S. Causation and causal inference. In: *Modern epidemiology*. Rothman & Greenland ed. Philadelphia: Lippencott-Raven; 1998. p. 8-28.
126. Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* 2004;28(2):87-93.
127. Rothman KJ. A sobering start for the cluster busters' conference. *Am J Epidemiol* 1990;132 (Suppl. 1):S6-13.
128. Dolk H. The role of the assessment of spatial variation and clustering in the environmental surveillance of birth defects. *Eur J Epidemiol* 1999;15:839-45.
129. Harada M. Congenital minamata disease: intrauterine methylmercury poisoning. In: *Teratogen update: environmentally induced birth defect risks*. Alan R Liss; 1986. p. 123-6.
130. Rogan WJ. PCBs and Cola coloured babies: Japan, 1968 and Taiwan 1979. In: *Teratogen update: environmentally induced birth defect risks*. Alan R Liss; 1986. p. 127-30.
131. Khoury MJ, James LM. Population and familial relative risks of disease associated with environmental factors in the presence of gene-environment interaction. *Am J Epidemiol* 1993;137 (11):1241-50.
132. Botto LD, Yang Q. 5,10-methylenetetrahydrofolate reductase gene variants and congenital anomalies: a HuGE review. *Am J Epidemiol* 2000;151:862-77.
133. Van Rooij IA, Groenen PM, van Drongelen M, Te Morsche RH, Peters WH, Steegers-Theunissen RP. Orofacial clefts and spina bifida: N-actyltransferase phenotype, maternal smoking, and medication use. *Teratology* 2002;66:260-6.
134. Shaw GM, Nelson V, Iovannisci DM, *et al.* Maternal occupational chemical exposures and biotransformation genotypes as risk factors for selected congenital anomalies. *Am J Epidemiol* 2003; 157:475-84.
135. Kelada S, Eaton DL, Wang SS, Rothman NR, Khoury MJ. The role of genetic polymorphisms in environmental health. *Environ Health Perspect* 2003;111:1055-64.

136. World Health Organization. *World atlas of birth defects*. 2nd ed. Geneva: WHO Human Genetics Programme; 2003.
137. Italia. Decreto del Presidente del Consiglio dei Ministri 9 luglio 1992. Atto di indirizzo e coordinamento alle Regioni e alle Province Autonome di Trento e Bolzano in materia di accertamenti utili alla diagnosi precoce delle malformazioni e all'obbligatorietà del controllo per l'individuazione ed il tempestivo trattamento dell'ipotiroidismo congenito, della fenilchetonuria e della fibrosi cistica”.

Allegato

Indagini sulle AC

Indagine su *cluster*:

l'esempio dell'anoftalmia e del fungicida benomyl

Obiettivo: Indagare un *cluster* di nati senza il bulbo oculare (anoftalmia) segnalato dalla stampa inglese nel 1993, che aveva suggerito l'associazione causale con l'uso del fungicida benomyl (DuPont, Willington, DE) in quanto i casi risultavano prevalentemente localizzati in area rurale (Paduano *et al.* A. Mystery of babies with no eyes. *Observer*, 17 January 1993; p. 3).

Materiali e metodi: Uso di registri delle malformazioni congenite per rispondere velocemente in Inghilterra e in altri Paesi e continenti, data l'ampia diffusione dell'uso di benomyl e assimilati a livello internazionale.

Il punto di partenza fu un'attenta analisi del contenuto della comunicazione giornalistica e alcuni successivi approfondimenti che portarono a fondamentali precisazioni. Infatti, erano stati segnalati:

- 9 casi in Lincolnshire e sud Galles dell'Inghilterra, altri 20 in Galles e 8 nell'area occidentale di Londra (sulla base dei luoghi di nascita e non di residenza e distribuiti su un'area vasta);
- non solo casi con anoftalmia ma anche con microftalmia (a causa della difficile diagnosi differenziale precoce);
- gli eventi erano accaduti in un arco di tempo lungo 12 anni;
- nessuna informazione specifica sull'uso di benomyl per piccole aree.

Risultati: In pochi mesi furono effettuati alcuni studi di diversa tipologia.

Sulla base dei tassi EUROCAT (0,3/10.000 per anoftalmia e 1,4/10.000 per microftalmia) le frequenze osservate non risultavano statisticamente superiori a quelle attese (1).

Studi basati sui registri italiani (2), su quello norvegese (3) e latino-americano (4), furono in grado di verificare celermente l'assenza di incrementi di anomalie congenite del bulbo oculare, senza tuttavia poter escludere la presenza di pattern e legami ambientali a livello microgeografico.

Uno studio condotto in Italia in 18 delle 20 regioni, sulla prevalenza di anomalie nel periodo 1986-1990 secondo la quantità di benomyl consumato per ettaro di terreno coltivato, non aveva identificato una associazione pesticida-patologia, né tra lavoro dei genitori in agricoltura e anomalie oculari nella prole (5).

Un successivo studio caso-controllo su nati con anoftalmia-microftalmia in Gran Bretagna nel 1988-1994, ha messo in evidenza un eccesso di prevalenza di circa due volte nelle aree rurali, ma, applicando metodi più sofisticati di analisi spaziale come quelli proposti da Cuzick e Edwards (6) e da Diggle e Chetwynd (7), deboli variazioni tra regioni e distretti e scarse evidenze di cluster localizzati (8). Questi risultati venivano consegnati al Dipartimento della salute, che aveva commissionato lo studio, con considerazioni che pur non escludendo possibili associazioni di rischio di lieve entità, non orientavano alla continuazione di ricerche sul rapporto tra benomyl e anoftalmie ma piuttosto all'approfondimento sull'associazione più generale con la residenza in aree urbane/rurali.

Studio geografico su base comunale con dati

del registro delle malformazioni congenite: l'esempio di Augusta-Priolo-Melilli

Titolo dello studio: Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa (9).

Obiettivo: Indagare la prevalenza di malformazioni alla nascita nei comuni della provincia di Siracusa, con specifica attenzione ai comuni di Augusta, Priolo, Melilli, area ad alto rischio di crisi ambientale per la presenza del polo petrolchimico.

Materiali e metodi: Indagine siciliana sulle malformazioni congenite (ISMAL) e registro territoriale di patologia della provincia di Siracusa. Per soggetti con diagnosi complessa o imprecisata sono state valutate le cartelle cliniche da parte di un gruppo di genetisti.

Denominatori (nati vivi e morti residenti) per il calcolo dei tassi sono stati forniti dalle anagrafi comunali, relativamente al periodo 1991-2000 (n. = 44.586).

Standard: tassi relativi agli stessi raggruppamenti riportati dal Registro ISMAC nella Sicilia Orientale e dalla media dei Registri operanti in Italia.

Codifica e classificazione: ICD - 9^a revisione e raggruppamenti EUROCAT.

Analisi dei dati: valutazione statistica di:

- disomogeneità tra comuni nel decennio mediante test χ^2 ;
- disomogeneità tra anni per l'intera provincia mediante test χ^2 per il trend;
- differenze tra la prevalenza alla nascita osservata in ciascun comune, nell'intera provincia e nell'area Augusta-Priolo-Melilli rispetto agli standard.

Risultati: Per il totale delle malformazioni nei comuni di Augusta-Priolo-Melilli è emerso un eccesso al limite della significatività rispetto agli standard (RSM=1,1 e 1,2) e significativo rispetto al resto della provincia (rapporto tra prevalenze=1,9). Nella stessa area le ipospadie sono risultate in eccesso significativo (RSM=1,9, 2,4, 2,5) e le anomalie del sistema digerente (RSM=2,1, 1,9, 2,6). Il risultato sulle ipospadie è di particolare interesse in relazione a potenziali associazioni con fattori ambientali con azione di disturbo del metabolismo endocrino (10, 11).

Sulla base dei risultati ottenuti è stato attivato uno studio caso-controllo sulle patologie osservate in eccesso ed è in corso di elaborazione un protocollo per la sorveglianza di patologie sensibili in aree riconosciute a rischio ambientale.

Lo studio è un esempio di integrazione tra due diversi registri territoriali di patologia in collaborazione con esperti per la revisione di diagnosi complesse.

Altre situazioni caratterizzate da assenza di copertura da parte di registri di patologia, obbligano ad un impegnativo recupero di informazioni da altre fonti informative correnti, per altro aspecifiche. Ad esempio per l'effettuazione di uno studio sulla prevalenza di malformazioni nei nati residenti a Gela – attualmente in corso su incarico della locale Procura della Repubblica – si è resa necessaria una intensa attività di revisione di oltre 50.000 cartelle cliniche relative a tutti i ricoveri presso il presidio ospedaliero di Gela nel periodo 1991-2002, che ha comportato 3 mesi/uomo di lavoro e ha potuto produrre dati con dettaglio informativo molto inferiore a quello di un registro di patologia.

Studio geografico su base comunale mediante stimatori bayesiani gerarchici con dati del registro delle malformazioni congenite: l'esempio delle discariche in Campania

Titolo dello studio: Studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in due regioni italiane (12).

Obiettivi: Indagare potenziali associazioni tra la residenza della madre vicino a siti di discarica autorizzati censiti MUD, di diversa categoria, tipologia e diversa quantità di rifiuti contenuta, ed eccessi di rischio di AC; valutare i vantaggi del modello bayesiano (BMR) rispetto a quello classico (SMR) in questo tipo di studi.

Materiali e metodi: Dati sulle AC dai registri della Campania (RCDC) e Emilia Romagna (IMER), su nati vivi, nati morti, IVG, nel periodo 1992-1999.

Gruppi di AC studiati: difetti del tubo neurale, cardiovascolari, urogenitali cromosomiche, totale. Codifica con il sistema EUROCAT, basato su 9^a rev. ICD.

I denominatori (nati a livello comunale) sono stati ottenuti dal Servizio di statistica delle regioni Campania e Emilia Romagna.

Le discariche oggetto di studio erano localizzate 5 in provincia di Napoli, 2 di Caserta, 1 di Salerno, 1 di Reggio Emilia e 1 di Modena.

Le informazioni sui siti di discarica sono riferiti al censimento MUD del 1997.

L'area considerata a maggior esposizione è definita come la totalità dei comuni con centro urbano parzialmente o interamente all'interno della circonferenza con raggio 5 km intorno ad una delle discariche selezionate. L'area di controllo è definita come la totalità dei comuni della stessa provincia esterni al raggio di 5 km.

Analisi: Calcolo di Rischi Relativi (RR) grezzi e aggiustati per indice di deprivazione; SMR calcolati a livello comunale (con riferimento provinciale) grezzi e corretti per indice di deprivazione, RR bayesiani grezzi corretti per indice di deprivazione, esposizione (si/no) ad altre discariche comunali. I RR sono stati stimati mediante il Rapporto Bayesiano di Morbosità (BMR) (13) calcolato utilizzando il modello bayesiano gerarchico di convoluzione gaussiana di Besag, York e Mollié (14).

Risultati: La mappa della distribuzione dell'indice di deprivazione nei comuni delle province di Caserta, Napoli e Salerno (Figura A1), mostra la forte eterogeneità esistente, importante per spiegare le notevoli differenze che talvolta emergono tra RR grezzi e RR aggiustati.

Sono di seguito riportati i risultati ottenuti per l'aggregato dei comuni intorno a due discariche di primario interesse localizzate in provincia di Caserta e per i singoli comuni facenti parte di detti aggregati.

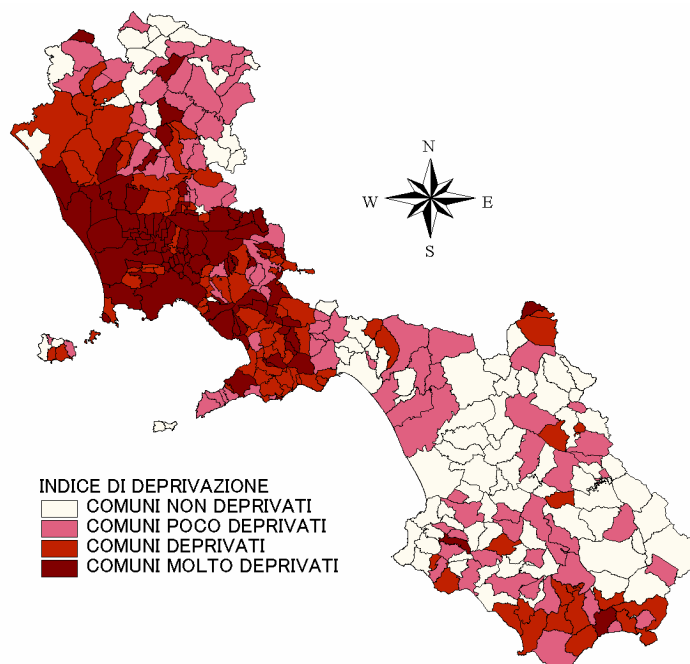


Figura A1. Mappe comunali dell'indice di deprivazione nelle province di Caserta, Napoli e Salerno, dati al censimento 1991

I risultati riportati nelle due tabelle esemplificano le diversità di analisi:

- la prima (Tabella 7) per aggregati di comuni studiati mediante stimatore tradizionale (RR), mostra un risultato significativo, sia per il RR grezzo che per l'aggiustato, per il complesso delle anomalie congenite intorno alla discarica di Sogeri, mentre intorno alla discarica di Uttaro e sul totale delle due discariche i rischi sono intorno o più bassi dell'unità;
- la seconda (Tabella 8), per singolo comune studiato mediante stimatore bayesiano gerarchico, mostra un SMR significativo sul totale delle malformazioni nel comune ove è localizzata la discarica di Sogeri, non confermato dal BMR che tiene conto della componente spaziale nelle aree adiacenti; inoltre, emerge un SMR significativo in un solo comune intorno alla discarica di Uttaro, anch'esso non confermato dallo stimatore bayesiano.

Commento: i risultati confermano l'utilità di affiancare al tradizionale rapporto tra eventi osservati e eventi attesi sulla base di tassi standard (SMR) stimatori bayesiani in grado di tener conto dell'andamento spaziale nell'intorno delle aree oggetto di studio.

Tabella A1. Risultati analisi geografica per aggregati comunali intorno a discariche di primario interesse della provincia di Caserta

Discariche	MC	RR grezzo	IC (95%)	RR aggiustato	IC (95%)
Sogeri (CE)	cromosomiche	2,51	0,78-8,06	6,42(*)	1,11-38,45
	DTN	2,38	0,57-9,93	2,15	0,38-12,19
	Genitali	4,62(*)	1,06-20,02	4,30 lim	0,95-20,08
	MCV	2,62	0,62-10,97	2,13	0,49-9,28
	Totali	1,89(*)	1,01-3,57	3,94(**)	1,59-9,74
Uttaro (CE)	cromosomiche	1,04	0,57-1,90	1,04	0,53-2,04
	DTN	0,40	0,16-1,05	0,47	0,17-1,30
	Genitali	0,87	0,31-2,41	0,80	0,27-2,40
	MCV	0,81	0,37-1,80	0,81	0,34-1,94
	Totali	0,76	0,55-1,16	0,84	0,60-1,18
Discariche Provincia di Caserta	cromosomiche	1,01	0,57-1,80	0,98	0,52-1,84
	DTN	0,62	0,29-1,33	1,01	0,47-2,09
	Genitali	1,04	0,41-2,66	0,94	0,34-2,54
	MCV	0,81	0,38-1,72	0,87	0,37-2,12
	Totali	0,78	0,57-1,23	0,94	0,68-1,27

(*) $p < 0,05$; (**) $p < 0,01$, (***) $p < 0,001$; @ RR è stato aggiustato anche per provincia dove è stata testata una differenza significativa tra i rischi di MC. Lim: RR ai limiti della significatività.

Tabella A2. SMR e BMR aggiustati dei comuni intorno a discariche di primario interesse della provincia di Caserta

Discariche	Cod. ISTAT Comuni	MC cromosomiche		MC DTN		MC genitali		MC MCV		MC totali	
		SMR	BMR	SMR	BMR	SMR	BMR	SMR	BMR	SMR	BMR
Sogeri (CE)	61027	3,25	1,05	2,31	1,09	4,10	1,33	3,99	0,81	2,43(**)	1,09
Uttaro (CE)	61013	3,38	1,49	0,00	0,48	0,00	1,43	0,00	1,40	2,85(**)	1,46
	61018	1,12	1,28	0,00	0,51	0,00	0,96	5,88	1,01	1,14	0,87
	61021	0	1,24	0,00	0,50	0,00	1,06	0,00	0,86	0,60	0,87
	61022	0,68	1,18	1,50	0,55	2,22	1,16	1,29	0,71	1,03	0,83
	61032	0	1,26	0,00	0,50	0,00	1,14	0,00	0,97	0,00	0,85
	61047	0	1,28	0,00	0,50	3,14	1,68	0,00	1,37	0,36	0,97
	61048	0,65	1,25	0,84	0,51	0,00	1,29	0,77	1,62	0,75	1,00
	61049	0,50	0,70	1,08	0,97	0,00	0,88	0,00	0,53	0,57	0,64
	61062	1,86	1,37	0,00	0,51	0,00	1,26	0,00	1,13	1,11	1,04
	61067	1,61	1,34	0,00	0,51	4,60	1,37	0,00	0,94	2,03	1,11
	61078	2,59	1,42	0,00	0,52	0,00	0,87	2,82	0,68	1,26	0,83
	61104	0	1,27	0,00	0,88	0,00	1,16	0,00	1,01	0,00	0,88

(*) $p < 0,05$.

Studio caso-controllo con dati di residenza geo-referenziati: l'esempio dello studio multicentrico EUROHAZCON

Titolo dello studio: rischio di anomalie congenite vicino a discariche di rifiuti pericolosi in Europa: lo studio EUROHAZCON (16).

Obiettivo: indagare se la residenza vicino a siti di discarica di rifiuti pericolosi è associata all'incremento di rischio di malformazioni congenite, mediante uno studio caso-controllo multicentrico europeo.

Oggetto: 21 discariche di rifiuti pericolosi di origine non domestica (Direttiva 91/689/EEC) in 15 aree coperte da 10 registri delle malformazioni congenite su basati su popolazione, in 5 nazioni europee (Gran Bretagna, Francia, Belgio, Danimarca, Italia).

Area di studio: 7 km intorno ai siti, o combinazioni di zone di 7 km di raggio intorno a 2 o più siti.

Disegno dello studio caso-controllo: Casi: malformati nati vivi, nati morti e da IVG da madre residente nell'area di studio; Controlli: 2 nati normali successivi a ciascun caso, da madre residente nella stessa area.

Misura di esposizione: distanza della residenza alla nascita dal sito di discarica [dicotomica (0-3, 3-7 km) e continua]. Casi e controlli georeferenziati mediante *post-code* o GPS e mappati con GIS.

Analisi statistica: regressione logistica multipla.

Risultati: lo studio ha evidenziato un rischio per il totale delle malformazioni del 33% più elevato per le donne residenti < 3 km dalla discarica rispetto alle residenti nella fascia 3-7 km. Il rischio è risultato significativo per le malformazioni del tubo neurale e alcuni difetti cardiovascolari. Un rischio non significativo per l'ipospadia è interessante per gli effetti potenziali di composti chimici xenobiotici presenti nell'ambiente. L'andamento del rischio è risultato significativamente decrescente al crescere della distanza dalla discarica.

Bibliografia

1. Dolk H, Elliott P. Evidence for "clusters of anophthalmia" is thin. *Br Med J* 1993;307(6897):203.
2. Bianchi F, Calabro A, Calzolari E, Mastroiacovo PP, Petrelli G, Spagnolo A, Tenconi R. Clusters of anophthalmia. No link with benomyl in Italy... *Br Med J* 1994;15;308(6922):205.
3. Kristensen P, Irgens LM. Clusters of anophthalmia ... or in Norway. *Br Med J* 1994;308(6922):205-6.
4. Castilla EE. Clusters of ophthalmia. No further clues from global investigation. *Br Med J* 1994; 308(6922):206.
5. Spagnolo A, Bianchi F, *et al.* Anophthalmia and benomyl in Italy: a multicenter study based on 940,615 newborns. *Repr Toxicol* 1994 8(5):397-403.
6. Cuzick J, Edwards R. Spatial clustering for inhomogeneous populations. *J R Statist Soc B* 1990;52:73104.
7. Diggle P, Chetwynd AG. Second-order analysis of spatial clustering for inhomogeneous populations. *Biometrics* 1991;47:1155-63.
8. Dolk H, Busby A, Armstrong B, Walls P. Geographical variation in anophthalmia and microphthalmia in England, 1988-1994. *Br Med J* 1998;317:905-10.
9. Bianchi F, Bianca S, Linzalone N, Madeddu A. Sorveglianza delle malformazioni congenite in Italia: un approfondimento nella provincia di Siracusa. *Epidemiol Prev* 2004;28(2):87-93.
10. Toppari J, Larsen JC, Christiansen P, *et al.* Male reproductive health and environmental xenoestrogens. *Environ Health Perspect* 1996;104:741-803.
11. Sultan C, Balaguer P, Terouanne B, *et al.* Environmental xenoestrogens, antiandrogens and disorders of male sexual differentiation. *Mol Cell Endocrinol* 2001;10(178(1-2)):99-105.
12. Minichilli F, Linzalone N, Pierini A, Calzolari E, Scarano G, Bianchi F. Studio epidemiologico sul rischio di malformazioni congenite in prossimità di siti di discarica in due regioni italiane. In: Musmeci L (Ed.). *Valutazione del rischio sanitario e ambientale nello smaltimento dei rifiuti solidi urbani e dei rifiuti pericolosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2004. (Rapporti ISTISAN 04/5).
13. Lawson A, Biggeri A, Böhning D, Lesaffre E, Viel JF, Bertolini R. *Disease mapping and risk assessment for public health*. New York: Wiley J. & Sons LTD; 1999.
14. Besag J, York J, Mollié A. Bayesian image restoration, with application in spatial statistics. *Ann Inst Statistical Mathematics* 1991;48(1):1-59.

UTILIZZO DEI DATI DELLE SCHEDE DI DIMISSIONE OSPEDALIERA PER LE ANALISI GEOGRAFICHE IN EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE

Valeria Fano, Francesco Forastiere, Carlo A. Perucci
Dipartimento di Epidemiologia ASL RME, Roma

La legislazione nazionale ha progressivamente definito dagli anni 1990 un quadro di riferimento omogeneo per il sistema informativo sui ricoveri ospedalieri e ne ha stabilito il ruolo base per il finanziamento delle strutture ospedaliere, pubbliche e private. Alla fine del 1991, un decreto del ministero della sanità ha istituito la Scheda di Dimissione Ospedaliera (SDO), ossia un modello per la rilevazione di un set predeterminato di dati relativi a ciascuna dimissione dagli istituti di ricovero. La SDO costituisce l'elemento base del flusso informativo sull'assistenza ospedaliera di supporto per i processi di valutazione, programmazione, gestione e controllo dell'attività ospedaliera. Nello stesso tempo il flusso informativo delle SDO rappresenta una fonte di informazioni di carattere epidemiologico che consente l'avvio di indagini senza bisogno di costi aggiuntivi di rilevazione.

La buona qualità delle SDO raggiunta in molti Paesi ha reso possibile l'uso di questo strumento per la valutazione dei servizi sanitari, fornendo informazioni utili per la comprensione del ruolo dei determinanti individuali nell'accesso ai servizi, nonché per le valutazioni di efficacia. Uno dei vantaggi consiste nella possibilità di basare l'analisi dei dati su informazioni che riguardano aree estese del sistema sanitario, e spesso la totalità dei servizi, senza selezioni di popolazione. In Italia, le SDO hanno raggiunto una copertura nazionale a partire dagli anni 1997-1998 e sono state usate in molteplici studi di epidemiologia valutativa. Solo ad esempio citiamo la valutazione di esito delle procedure chirurgiche di rivascolarizzazione coronaria (1), della cardiologia invasiva (2), delle terapie intensive coronariche (3).

L'utilizzo dei dati di dimissione ospedaliera in epidemiologia ambientale è recente, specie in Italia. Le applicazioni maggiori sono state realizzate nello studio degli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico (studio delle serie temporali) dove è stata valutata la frequenza giornaliera dei ricoveri per cause cardiovascolari e respiratorie in relazione con il livello degli inquinanti ambientali. L'Italia ha partecipato a studi multicentrici Europei (APHEA (4), HEAPSS3) su questo tema e ha sviluppato il progetto nazionale MISA (6). Di recente, i dati delle SDO, opportunamente linkati ai dati di mortalità, sono stati utilizzati per studiare la frequenza giornaliera di eventi coronarici fatali e non fatali (7). In questa sede, saranno considerati i dati sui ricoveri per valutazioni di carattere geografico in epidemiologia ambientale e le problematiche epidemiologiche correlate.

Studi sulle differenze geografiche in epidemiologia ambientale: breve rassegna

L'uso delle SDO nelle analisi geografiche di epidemiologia ambientale trova applicazioni negli studi esplorativi volti alla formulazione di ipotesi eziologiche da approfondire successivamente con studi analitici (caso-controllo o coorte). È chiaro che questa fonte di dati è utile tutte le volte in cui la patologia in esame presenta una bassa mortalità e per la quale il

ricorso al ricovero ospedaliero rappresenta un fenomeno frequente. In Gran Bretagna è stato sviluppato un sistema di rapida consultazione (RIF), all'interno dell'Unità Statistica per la Salute nelle Piccole Aree (SAHSU) (8), per l'individuazione di eccessi di rischio o di *cluster* di casi in piccole aree; una versione del RIF è stata sviluppata anche per altri Paesi europei (9). Negli Stati Uniti molti dipartimenti di sanità pubblica si sono organizzati per elaborare velocemente dati di routine e rispondere a quesiti epidemiologici riguardo l'esistenza di un rischio in un'area geografica definita, ma non esistono sistemi dedicati come quello inglese.

L'uso dell'archivio dei ricoveri ospedalieri negli studi di epidemiologia ambientale su piccole aree trova applicazioni modeste in letteratura e gli studi pubblicati sono prevalentemente inglesi. Wilkinson *et al.* (10) hanno condotto uno studio caso-controllo nell'area di Londra per studiare l'associazione tra i ricoveri per malattie respiratorie nei bambini e la residenza in zone trafficate. Uno studio inglese sul rischio associato alla vicinanza ad impianti di cokerie (11) ha utilizzato come misura di esito i ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie e cardiovascolari. Un altro studio inglese ha calcolato i tassi standardizzati di ricovero per malattie renali in un'area molto contaminata da agenti nefrotossici (12). Elliott *et al.* (13) hanno utilizzato le dimissioni ospedaliere per indagare sulla tossicità del piombo in Inghilterra. In Italia, in un'indagine recente condotta nell'area industriale di Civitavecchia (14), il sistema informativo ospedaliero è stato utilizzato per stimare i tassi standardizzati indiretti di ricovero per cause specifiche potenzialmente legate a contaminazione ambientale o ad esposizioni professionali.

Il problema della qualità dei dati

Esiste una lunga tradizione di valutazione della qualità del certificato di morte per l'uso dei dati di mortalità a fini epidemiologici; la situazione per quanto riguarda i dati delle dimissioni ospedaliere è molto più carente. La valutazione di completezza e di accuratezza dei dati, d'altra parte, è una condizione indispensabile affinché essi possano essere usati per studi epidemiologici. Se l'obiettivo è quello di valutare la frequenza di ricoveri in rapporto ad esposizioni ambientali, si deve necessariamente conoscere il grado di accuratezza con il quale il sistema rileva i dati e la sufficienza del supporto informativo nel raccogliere le informazioni necessarie alla corretta identificazione del caso e alla descrizione della gravità del paziente. Per valutare questi aspetti è necessario esaminare la documentazione clinica e, considerando quest'ultima come *gold standard*, valutare l'accuratezza dei dati della SDO. Questo tipo di valutazione è conosciuto in letteratura con il termine *re-abstract study* (15). Esistono poche esperienze del genere in Italia (16-19) e tutte indicano l'utilità della valutazione di qualità. Nello studio condotto nel 2002 nel Lazio (18), è stata effettuata una rilevazione dati da cartelle cliniche relative ad un campione di ricoveri ospedalieri nella regione nel periodo 1997-1998. Dall'archivio sono stati selezionati i ricoveri incidenti per cinque patologie/procedure: infarto acuto del miocardio, by-pass aorto-coronarico, disturbi circolatori dell'encefalo, chirurgia della mammella, polmonite di comunità. La documentazione clinica è stata richiesta alle Direzioni Sanitarie (1964 cartelle cliniche). Medici esperti in sistemi di classificazione dei pazienti hanno revisionato la documentazione clinica secondo una griglia di valutazione concordata. È stata osservata una variabilità nella completezza ed accuratezza dei dati sanitari in funzione della patologia. La diagnosi principale, infatti, è stata confermata secondo le seguenti percentuali: 95,9% per l'infarto, 80,1% per la polmonite, 94,7% per i disturbi circolatori dell'encefalo. L'intervento di by-pass aorto-coronarico è stato confermato nel 98% delle revisioni, mentre per la chirurgia della mammella sono stati confermati il 98% degli interventi conservativi e l'88% degli interventi non conservativi. Per quanto riguarda le patologie concomitanti, è stata documentata una sottonotifica (es. per l'infarto del miocardio, *range* di sensibilità: dal 18,4%

per le malattie del sistema vascolare periferico al 56,1% per l'ipertensione arteriosa; *range* di specificità: dal 75,2% per le malattie del cuore al 100% per le malattie croniche del rene). Gli autori hanno concluso che il livello di accuratezza con cui viene registrata la diagnosi principale è abbastanza soddisfacente e questo rassicura sul fatto di poter utilizzare gli archivi informatizzati per la selezione di casistiche in studi analitici. La registrazione delle diagnosi secondarie è invece molto lacunosa, con bassa sensibilità anche se la specificità è spesso soddisfacente. L'uso delle diagnosi secondarie può essere utile dunque nelle condizioni in cui è sufficiente una elevata specificità ma la sensibilità acquista una importanza relativa.

Esistono altre esperienze in corso in Italia. La valutazione della qualità delle SDO nell'ambito cardiovascolare è considerata con attenzione nel progetto di registrazione degli eventi coronarici e cerebrovascolari coordinato in Italia dall'ISS20. Nel caso della patologia tumorale, le indicazioni sono di una maggiore qualità dei dati quando la patologia presenta un accertamento diagnostico ben definito. Per quanto riguarda il mesotelioma pluerico, uno studio condotto nel Lazio ha evidenziato un basso tasso di conferma (solo il 31,6% dei casi sono confermati), dopo valutazione clinica accurata dei casi riportati dal sistema informativo regionale sui ricoveri (21).

Attribuzione dei casi in base alla diagnosi principale o a tutte le diagnosi

Negli studi che utilizzano gli archivi dei ricoveri ospedalieri come fonte dei dati occorre stabilire e giustificare i criteri in base ai quali si attribuiscono i casi ad una categoria diagnostica. Una possibilità è quella di attribuire i casi considerando solo la diagnosi principale alla dimissione, altrimenti si possono considerare una o più diagnosi secondarie, attribuendo il caso ad una categoria se la diagnosi compare in una qualsiasi delle sei posizioni previste nella SDO (fino al 2001 erano una principale più tre secondarie; dal 2001 le secondarie sono cinque). Nell'atlante dei ricoveri ospedalieri della regione Lazio, pubblicato nel 1998 (22), il criterio utilizzato per la costruzione delle mappe è quello della sola diagnosi principale, intesa come causa principale del ricovero. Nell'atlante della regione Lombardia pubblicato di recente (23) il criterio utilizzato per la costruzione delle mappe è quello dell'uso di tutte le diagnosi (una più quattro secondarie). Ovviamente considerando tutte le diagnosi il numero di casi è maggiore. Esaminando nello studio lombardo le differenze percentuali tra i ricoveri calcolati con la diagnosi principale e i ricoveri calcolati con tutte le diagnosi, per patologia, area geografica e sesso, si osserva che nel determinare le differenze è più importante la patologia che l'area geografica: si registra infatti una relativa stabilità delle differenze percentuali tra le ASL e tra i due sessi, a fronte di una grande variabilità tra patologie. Per alcune cause vengono riportate le mappe dei rapporti proporzionali per patologia, calcolate sia con la sola diagnosi principale sia con tutte e quattro le diagnosi. Per le malattie quasi interamente rappresentate dalla diagnosi principale (es. tumori, traumatismi), i modelli spaziali calcolati con i due criteri sono molto simili, mentre per le malattie ischemiche del cuore la mappa calcolata con la sola diagnosi principale non individua un eccesso in un'area geografica che invece si osserva utilizzando le quattro diagnosi. Un modello basato su tutte le diagnosi risente dunque molto dell'accuratezza nella compilazione delle SDO che può presentare una propria variabilità geografica. Gli autori dell'atlante della Lombardia hanno osservato un numero medio di diagnosi per scheda (standardizzato per età) più elevato nelle zone in cui l'accuratezza nella compilazione (misurata come percentuale di diagnosi per posizione nella SDO) è maggiore.

In ogni caso, se si assume che i codici riportati nella diagnosi principale rappresentino l'incidenza di un evento legato ad una specifica malattia, mentre le diagnosi secondarie rappresentino le co-morbidità ovvero le condizioni prevalenti, un limite nell'uso di tutte le diagnosi è quello di mescolare dati di incidenza con dati di prevalenza.

Ricoveri o persone ricoverate

Un problema frequente nell'uso delle SDO è quello della sovrastima dei casi dovuta a ricoveri multipli di uno stesso soggetto per la stessa diagnosi. Per i ricoveri ripetuti una soluzione può essere quella di effettuare un record *linkage* all'interno dello stesso data set utilizzando chiavi di *linkage* legate ai dati anagrafici (codice fiscale) e alla diagnosi. Si noti che per correggere eventuali errori nel codice identificativo dell'individuo a cui si riferisce una SDO occorre controllare i dati anagrafici. Nello studio di Civitavecchia (14), in una prima fase, l'analisi è stata condotta sull'evento "ricovero", comprensivo dei ricoveri ripetuti dallo stesso individuo nell'arco del periodo considerato. Successivamente, si è deciso di eliminare i ricoveri ripetuti riferiti allo stesso individuo ed alla stessa causa principale tramite procedure di *record linkage* ed è stata condotta l'analisi delle "persone ricoverate". La chiave di *linkage* utilizzata è il codice fiscale presente nella scheda SDO, una variabile ottenuta con un algoritmo che elabora le variabili cognome, nome, sesso, luogo e data di nascita. Il problema è che queste variabili possono presentare degli errori determinando l'attribuzione allo stesso individuo, in due ricoveri distinti, di codici fiscali differenti (a causa dell'errore) provocando una sovrastima dei casi. Tale sovrastima è risultata molto contenuta in questo specifico studio ma deve essere valutata in situazioni diverse.

Nella Tabella 1 è riportata una sintesi dei principali risultati dello studio di Civitavecchia per i maschi per quanto riguarda il tumore del polmone, il tumore della pleura, e l'asma bronchiale in età pediatrica (0-14 anni), e le malattie renali.

Tabella 1. Rapporti standardizzati indiretti di mortalità e morbosità (SMR) per cause selezionate nel comune di Civitavecchia nel periodo 1996-2003 (*). Osservati (OSS), SMR e IC al 95%. Morti, ricoveri ospedalieri, persone ricoverate. Maschi

Causa (ICD9)		OSS	SMR	IC 95%	
Tumore dei bronchi e dei polmoni (162)	Morti	141	121	102	143
	Ricoveri	485	111	101	121
	Persone ricoverate	281	108	96	122
Tumore maligno della pleura (163)	Morti	7	420	169	865
	Ricoveri	22	239	150	361
	Persone ricoverate	13	212	113	362
Asma 0-14 anni (493)	Ricoveri	114	128	106	154
	Persone ricoverate	101	124	101	151
Malattie del rene (580-89)	Morti	23	179	113	268
	Ricoveri	69	25	20	32
	Persone ricoverate	65	36	28	46
	Persone in dialisi	40	129	92	176
	(**)				

(*) 1996-2000 per la mortalità; 1996-2003 per i ricoveri e le persone ricoverate;

(**) incidenza nel periodo 1996-2003 dei soggetti in dialisi per insufficienza renale cronica (fonte: Registro Dialisi del Lazio).

Sono riportati i tassi standardizzati indiretti di mortalità e morbosità (SMR) ed i rispettivi Intervalli di Confidenza (IC) al 95%, relativi alla mortalità del periodo 1996-1999 ed ai ricoveri ospedalieri ed alle persone ricoverate nel periodo 1996-2003. Osservando gli andamenti degli SMR si nota che per le cause tumorali riportate (polmone e pleura) la morbosità è coerente con la mortalità (SMR superiori all'atteso regionale) sia quando si considerano i ricoveri che gli individui ricoverati. A loro volta gli SMR relativi ai ricoveri e agli individui ricoverati sono coerenti tra di loro.

Abitudini locali nella modalità di ricovero e di codifica

Per alcune cause il numero di ricoveri o di ricoverati può dipendere fortemente dalle abitudini locali al ricovero e/o alla codifica. Rilevando solo la diagnosi principale possono sfuggire dei ricoveri legati alla causa considerata che viene però, per qualche motivo, indicata tra le diagnosi secondarie con modalità che possono variare tra una struttura e l'altra. Utilizziamo l'esempio delle malattie renali nello studio di Civitavecchia (14). Nella Tab. 1 vengono riportati sia il tasso di morbosità calcolato sul registro delle SDO (ricoveri e persone ricoverate) sia il tasso calcolato sul dato di incidenza di insufficienza renale cronica derivato dal Registro Dialisi della regione Lazio. Confrontando gli SMR con quelli della mortalità si nota che utilizzando le SDO si sottostima il fenomeno, che viene invece meglio rappresentato con il dato del Registro Dialisi (l'SMR è più vicino a quello della mortalità). Da una verifica effettuata sui ricoveri per malattie renali diagnosticate a Civitavecchia nel periodo 1996-2003, risultano 173 ricoveri con diagnosi principale di malattia renale contro 868 ricoveri che hanno la stessa diagnosi in una qualsiasi delle diagnosi (primaria o secondarie).

Popolazione di riferimento

La scelta della popolazione di riferimento è di particolare importanza negli studi condotti su piccole aree. Esistono diversi metodi statistici per l'analisi geografica (es. test di Stone per la distanza, stime Bayesiane) quando si dispone di informazioni dettagliate relative alla residenza di un soggetto. Nei casi in cui il confronto deve limitarsi al livello comunale è importante definire la popolazione di riferimento. Spesso la popolazione regionale non fornisce una comparabilità ottimale, non solo per la diversa distribuzione di fattori socio-economici (lo stato socio-economico è un importante determinante della salute e della mortalità), ma anche per la disponibilità delle strutture ospedaliere locali. È importante dunque tenere conto di eventuali particolarità nel ricorso ai servizi sanitari legate alle zone geografiche esaminate. In un recente studio inglese (24) gli autori propongono un metodo di analisi in cui la struttura ospedaliera viene trattata come un confondente, al pari di altri fattori (livello socio-economico); gli eccessi di rischio per malattie respiratorie riscontrati tra i residenti in prossimità di una cockeria diminuivano dopo aver controllato per struttura ospedaliera. Nello studio di Civitavecchia (14) si è scelto di escludere dal riferimento la popolazione residente a Roma poiché si sono registrati tassi di ricovero maggiori nell'area urbana rispetto alle altre aree regionali, a causa della maggiore concentrazione di strutture sanitarie nella metropoli (25). In sintesi, come nelle valutazioni epidemiologiche che utilizzano la mortalità, la popolazione più vicina all'area in esame fornisce un confronto adeguato fatti salvi i problemi di numerosità e potenza statistica.

Conclusioni

I dati derivanti dai sistemi informativi ospedalieri forniscono una risorsa aggiuntiva per la valutazione epidemiologica delle esposizioni ambientali. Lo strumento deve essere utilizzato con attenzione rispetto ai problemi di validità, e sono necessarie molte valutazioni prima di poter gestire i dati disponibili con sicurezza. L'utilizzo di questa fonte di dati impone impegno verso problemi metodologici nuovi rispetto a quanto già consolidato per gli studi che utilizzano la mortalità, ma le prospettive sono sicuramente promettenti.

Bibliografia

1. Agabiti N, Ancona C, Forastiere F, Arcà M, Perucci CA. Evaluating outcomes of hospital care following coronary artery bypass surgery in Rome, Italy. *Eur J Cardiothorac Surg* 2003;23(4):599-606.
2. Saugo M, Martini B, Michieletto F, Blengio G, Caffi S, Palumbo F. Prestazioni di cardiologia invasiva nella cardiopatia ischemica nella Regione Veneto. *Not Ist Super Sanità* 2003;16(6). (<http://www.epicentro.iss.it/ben/2003/giugno2003/2.htm>).
3. Saitto C, Ancona C, Fusco D, Arcà M, Perucci CA. Outcome of patients with cardiac diseases admitted to coronary care units: a report from Lazio, Italy. *Med Care* 2004;42(2):147-54.
4. Katsouyanni K, Zmirou D, Spix C, Sunyer J, Schouten JP, Ponka A, Anderson HR, Le Moullec Y, Wojtyniak B, Vigotti MA. Short-term effects of air pollution on health: a European approach using epidemiological time-series data. The APHEA project: background, objectives, design. *Eur Respir J* 1995;8(6):1030-8.
5. HEAPSS (Health Effects of Air Pollution on Susceptible Subpopulations): <http://www.epiroma.it/heapss>
6. Biggeri A, Bellini P, Terracini B. Italian MISA Group. Metanalisi italiana degli studi sugli effetti a breve termine dell'inquinamento atmosferico. *Epidemiol Prev* 2001;25(Suppl. 2):1-71
7. Stafoggia M, Picciotto S, Forastiere F, D'Ippoliti D, Cattani G, Marconi A, Perucci CA. Inquinamento atmosferico ed eventi coronarici fatali e non fatali a Roma. (*Epidemiol Prev*, in stampa).
8. Elliott P, Westlake AJ, Hills M, Kleinschmidt I, Rodrigues L, McGale P, Marshall K, Rose G. The Small Area Health Statistics Unit: a national facility for investigating health around point sources of environmental pollution in the United Kingdom. *J Epidemiol Comm Health* 1992;46(4):345-9.
9. EUROHEIS. London Imperial College. Available from: <http://www.med.ic.ac.uk/divisions/60/euroheis/EUROHEIS1.htm>
10. Wilkinson P, Elliott P, Grundy C, Shaddick G, Thakrar B, Walls P, Falconer S. Case-control study of hospital admission with asthma in children aged 5-14 years: relation with road traffic in North West London. *Thorax* 1999;54(12):1070-4.
11. Aylin P, Bottle A, Wakefield J, Jarup L, Elliott P. Proximity to coke works and hospital admissions for respiratory and cardiovascular disease in England and Wales. *Thorax* 2001;56(3):228-33.
12. Hodgson S, Nieuwenhuijsen MJ, Hansell A, Shepperd S, Flute T, Staples B, Elliott P, Jarup L. Excess risk of kidney disease in a population living near industrial plants. *Occup Environ Med* 2004; 61(8):717-9.
13. Elliott P, Arnold R, Barltrop D, Thornton I, House IM, Henry JA. Clinical lead poisoning in England: an analysis of routine sources of data. *Occup Environ Med* 1999;56(12):820-4.

14. Fano V, Forastiere F, Papini P, Tancioni V, Di Napoli A, Di Lallo D, Perucci CA. Analisi della mortalità e dei ricoveri ospedalieri nel comprensorio di Civitavecchia, 1996-2003. (*Epidemiol Prev*, in stampa).
15. Hsia DC, Krushat WM, Fagan AB, Tebbutt JA, Kusserow RP. Accuracy of diagnostic coding for medicare patients under the prospective-payment system. *N Engl J Med* 1998;318:352-5.
16. Alberti V, Flor L. Studio sulla qualità dei dati di dimissione ospedaliera. *Epidemiol Prev* 1992; 52:32-8.
17. Lorenzoni L, Da Cas R, Aparo UL. The quality of abstracting medical information from the medical record: the impact of training programmes. *Int J Qual Health Care* 1999;11(3):209-13.
18. Agabiti N, Picconi O, Papini P, Schifano P, De Luca A, Cardo S, Gentile D, Scarinci M, Forastiere F, Arcà M, Perucci CA. *La valutazione della qualità della compilazione e codifica della scheda di dimissione*. Roma: Agency for Public Health; 2002. Available from: http://www.asplazio.it/asp_online/att_ospedaliera/val_esito/rap_doc_sem.php?valesito=rapdocsem
19. Chio A, Ciccone G, Calvo A, Vercellino M, Di Vito N, Ghiglione P, Mutani R. Piemonte and Valle d'Aosta Register for ALS. Validity of hospital morbidity records for amyotrophic lateral sclerosis. A population-based study. *J Clin Epidemiol* 2002;55(7):723-7.
20. Ferrario M, Cesana G, Vanuzzo D, Pilotto L, Segà R, Chiodini P, Giampaoli S. Surveillance of ischaemic heart disease: results from the Italian MONICA populations. *Int J Epidemiol* 2001;30 (Suppl. 1):S23-9.
21. Palange S, Ascoli V, Carnovale-Scalzo C, Forastiere F, D'Ippoliti D, Presti EL, Di Domenicantonio R, Pasetto R, Perucci CA. Stime di incidenza del mesotelioma pleurico nel Lazio, 1997-2000. *Med Lav* 2004;95(1):45-54.
22. Spadea T, Arcà M, Ferro S, Rossi L, Materia E, Cesaroni G, Saitto C, Perucci CA. Atlante dei ricoveri ospedalieri. Regione Lazio; 1996. *Progetto Salute* 1998;43.
23. Federico P, Tasco C, Zocchetti C. Atlante dei ricoveri in Lombardia, 1998-1999. Direzione Generale Sanità 2003. Regione Lombardia. (http://www.sanita.regione.lombardia.it/pubblicazionivarie/atlantericoveri_9899/index.htm).
24. Bottle A, Wakefield J. Controlling for provider of treatment in the modelling of respiratory disease risk near cokeworks. *Stat Med*;23(20):3139.
25. http://www.asplazio.it/asp_online/att_ospedaliera/sio/sio_rapporti.php?sio=rapporti

REGISTRI TUMORI IN ITALIA E LORO PERTINENZA ALLE AREE AD ALTO RISCHIO AMBIENTALE

Benedetto Terracini

Centro per la Prevenzione Oncologica della Regione Piemonte, Torino

Rete dei registri

La rete è stata descritta recentemente (1) da parte dell'Associazione Italiana Registri Tumori (AIRT). I registri italiani che all'inizio del nuovo millennio producevano dati attendibili secondo standard accettati internazionalmente erano 17 e servivano una popolazione complessiva di 13.300.000, corrispondente al 23.4% della popolazione italiana:

- Comune di Torino
- Provincia di Biella
- Comune di Genova
- Provincia di Varese
- Province di Bolzano e Trento e Regione Friuli-Venezia Giulia
- 11 ASL della Regione Veneto
- Provincia di Parma
- Provincia di Modena
- Provincia di Ferrara
- Province di Ravenna, Forlì e Rimini
- Province di Firenze e di Prato
- Provincia di Macerata
- Regione Umbria
- Provincia di Latina
- ASL Napoli 4
- Provincia di Sassari
- Provincia di Ragusa

La loro distribuzione tuttavia era estremamente disomogenea: le proporzioni servite erano 31,4, 32,0 e 6,9%, rispettivamente dei residenti nel nord, nel centro e nel sud (isole comprese). Queste stime escludono i registri ospedalieri e i registri di popolazione mirati su specifiche patologie, quali quelli infantili (in Piemonte e nelle Marche), intestinali (a Modena) e dei mesoteliomi.

L'incompleta copertura della popolazione italiana da parte della registrazione dei tumori significa in primo luogo che soltanto occasionalmente può accadere che i residenti in un'area corrispondente ad un sito ad alto rischio ambientale siano compresi nella popolazione servita da un registro tumori. In questa favorevole ma rara circostanza, è possibile confrontare l'incidenza tumorale tra i residenti nella zona interessata con quella dei residenti in altre zone servite dallo stesso registro tumori. L'indicatore maggiormente usato è il Rapporto Standardizzato di Incidenza (*Standardized Incidence Ratio*, SIR).

La normativa italiana prevede la creazione di un registro nazionale dei mesoteliomi (ReNaM) come convergenza di rilevazioni regionali. Queste sono state avviate in diverse regioni italiane (2) e sono utilizzabili per approfondimenti epidemiologici in siti inquinati da amianto, anche perché il ReNaM prevede criteri standardizzati per la rilevazione delle anamnesi

professionali e residenziali di coloro cui viene diagnosticato un mesotelioma pleurico o peritoneale.

Anche nella più frequente circostanza di aree ad alto rischio ambientale esterne alle popolazioni servite dalla rete di registrazione sono comunque possibili confronti tra l'incidenza tumorale misurata *ad hoc* e l'incidenza tumorale in popolazioni di riferimento servite da un registro tumori. Tuttavia, vi sono due elementi di grande delicatezza in questo confronto: la scelta della popolazione di riferimento e la rilevazione dell'incidenza tumorale *in loco*.

Scelta della popolazione di riferimento

Anche all'interno del nostro Paese sono ben note persistenti eterogeneità di distribuzione dell'incidenza tumorale. Tenzionalmente (ma con eccezioni) è più alta l'incidenza, soprattutto dei tumori epiteliali, nel centro-nord rispetto al sud. La mortalità per cancro, disponibile per la totalità della popolazione italiana, si presta a questo tipo di confronto ancora meglio dei dati di incidenza, pur essendo influenzata, oltre che dall'incidenza anche dalla letalità (a sua volta determinata dalla qualità dell'attenzione sanitaria per i malati di cancro). Anche la mappa di mortalità per tutti i cancri e per molte specifiche forme di cancro mostra, alla fine degli anni 1990, un marcato gradiente nord-sud. La differenza, in buona parte (ma non nella sua totalità) è attribuibile alla diversità nelle tradizioni alimentari e all'effetto protettivo della "dieta mediterranea".

Per questo motivo, e anche per la frequente diversità di incidenza tumorale tra aree urbane e aree rurali, nel frequente caso delle aree ad alto rischio ambientale non servite da un registro tumori, la scelta della popolazione di riferimento per confronti di incidenza è problematica e l'interpretazione di qualsiasi stima emergente dal confronto richiede una attenta considerazione di tutti i possibili fattori di confondimento. Il problema è molto bene esemplificato dal confronto che è stato fatto dell'incidenza tumorale tra i militari reduci dalla Bosnia e Kosovo e quella del pool delle popolazioni italiane servite da un registro tumori. L'interpretazione che è stata data (3) del basso SIR emergente da tale confronto per i militari (circa 0,50) allude al fatto che la maggior parte dei militari erano di origine meridionale mentre la maggior parte della popolazione italiana servita da registri tumori risiede nel nord. Ciò è plausibile, ma in questa sede non interessa tanto approfondirla (e neppure commentare la preoccupante osservazione di un eccesso di casi di linfoma di Hodgkin tra i reduci) quanto richiamare l'attenzione sulla complessità dei confronti che possono emergere dagli studi epidemiologici.

La scelta più ovvia per individuare una popolazione di riferimento per i residenti in una zona ad alto rischio ambientale è quella di un'altra popolazione, ad essa il più simile possibile per una serie di parametri: vicinanza geografica, livello di urbanizzazione, indice di deprivazione (o altro indicatore di livello socio-economico), mortalità generale e per cause diverse dal cancro. Nel valutare l'importanza di un eventuale eccesso di incidenza tumorale rispetto a quanto sarebbe atteso sulla base di un registro tumori considerato "idoneo" per il confronto, è utile introdurre alcuni altri elementi. In primo luogo, si deve tenere in conto quanto eterogenea è l'incidenza dello stesso tumore tra i registri tumori italiani (e anche altrove) e quali sono le interpretazioni che vengono correntemente date di tale eterogeneità. Inoltre, l'estensione del confronto ai dati di mortalità (che sono sempre disponibili) contribuisce a stimare la validità delle osservazioni.

Rilevazione *ad hoc* dell'incidenza tumorale nei residenti in una piccola area

La motivazione per effettuare studi di questo genere è quella di effettuare confronti con altre popolazioni a incidenza tumorale nota, e quindi identificare eventuali eccessi e le loro peculiarità (per sesso, classi di età, periodo di nascita, ecc). Tuttavia, ciò deve essere fatto in modo oculato. Una condizione essenziale è che l'incidenza tumorale *in loco* sia misurata secondo gli stessi standard di quella con cui è misurata nella popolazione di riferimento. Gli standard tradizionalmente indicati dalla *International Association of Cancer Registries* (4) riguardano diversi aspetti dell'attività dei registri: l'eshaustività della rilevazione, i criteri di inclusione/esclusione dei singoli casi, la proporzione di casi privi di verifica istologica o documentati unicamente dal certificato di morte, il riconoscimento dei casi prevalenti, i denominatori per la stima dei tassi.

Si possono immaginare due scenari: una rilevazione retrospettiva e la creazione di un registro tumori *ex novo*.

Una rilevazione retrospettiva dei casi di tumore incidente tra i residenti in un'area relativamente circoscritta può essere condotta in tempi relativamente brevi e può essere efficiente, soprattutto se rivolta a un tipo di cancro o a pochi tipi di cancro afferenti allo stesso tipo di servizio di cura (es. otorinolaringoiatria, ove il problema locale sia quello di un possibile eccesso di cancri delle vie aerodigestive superiori). Dato il carattere retrospettivo della rilevazione, i criteri per l'identificazione dei casi prevalenti debbono essere particolarmente rigorosi: in caso contrario il confronto dei tassi stimati con quelli di riferimento è distorto. Anche importante è la conoscenza dei flussi dei pazienti, in modo da assicurare che la rilevazione sia esaustiva. Eccessi di incidenza assai forti possono essere identificati (seppur sottostimati) mediante una rilevazione di esaustività discutibile.

La creazione di un registro tumori di popolazione *ex novo* viene spesso proposta in aree di contaminazione ambientale come strumento *sine qua non* per monitorare possibili associazioni tra inquinamento ambientale e incidenza tumorale. Questo tipo di proposta va considerato con cautela. La registrazione dei tumori costa e richiede la disponibilità di specifiche competenze professionali (non sempre a portata di mano). Il tempo di rodaggio di un registro di nuova formazione, per arrivare alla produzione di dati correnti è di alcuni anni: anche nelle migliori delle ipotesi, questi sono troppi per dare una risposta alle domande create dal riscontro di contaminazioni ambientali con cancerogeni. Di volta in volta, è bene guardare quanto si guadagna in più rispetto ad un uso attento delle statistiche di mortalità, oggi disaggregabili nei numeratori e nei denominatori – con la collaborazione delle autorità comunali – anche a livelli sottocomunali come le sezioni di censimento. Vi sono esempi rispettabili di creazione di registri tumori *ad hoc*, in particolare a Seveso (5) ma essi hanno prodotto un limitato valore aggiunto rispetto alle elaborazioni dei dati di mortalità.

Conclusioni

A prima vista, studi sulla eterogeneità geografica tra aree servite da registri tumori sembrerebbero l'evoluzione naturale dell'attività di registrazione dei tumori. In Italia, come altrove, "Atlanti" e studi descrittivi sono stati prodotti da molti registri, ma deve essere riconosciuto che, ai fini della problematica degli studi in piccole aree, essi non hanno aggiunto molto ai risultati delle corrispondenti analisi di mortalità. A dire il vero, con poche eccezioni,

confermare l'esistenza di sospettati *cluster* di cancro incidenti (o letali) è risultato molto più difficile di quanto si poteva sperare originariamente (5).

Nel caso di sospetti eccessi tumorali in aree relativamente circoscritte, due atteggiamenti da parte delle autorità sanitarie sono auspicabili. Da una parte, opporsi nel modo più assoluto a proposte strumentali intese soltanto a dare visibilità ad un possibile interesse dei politici per il problema. Dall'altro, ove tutte le considerazioni preliminari portino alla conclusione che una registrazione dei tumori sia opportuna, gli operatori destinati a costruire il registro vanno posti nella condizione di espletare materialmente le funzioni che ci si aspetta da loro.

Bibliografia

1. Falcini F, Paci E, La Rosa F, Marani E, De Lisi V, Tonini G, Zanetti R e gruppo AIRT. La rete italiana dei Registri Tumori. In: Zanetti R, Gafà L, Pannelli F, Conti E, Rosso S (Ed.). *Il cancro in Italia: i dati di incidenza dei registri tumori*. Roma: Il Pensiero Scientifico ed.; 2002. p. 3-11.
2. Nesti M, Marinaccio A, Chellini E. Malignant mesothelioma in Italy 1997. *Am J Industr Med* 2004; 45:55-62.
3. Grandolfo M, Mele A, Ferrigno L, Nuccietelli C, Risica S, Tosti E: Uranio impoverito e linfomi di Hodgkin nei soldati italiani in Bosnia e Kosovo: una possibile associazione? *Not Ist Super Sanità* 2003;16:1-11.
4. Parkin DM, Whelan SL, Ferlay J, Teppo L, Thomas DB. Cancer incidence in five continents Lyon: International Agency for Research on Cancer; 2003. (IARC, Scientific Publication vol. VIII).
5. Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini M, Baccinelli A, Bertazzi PA. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 2003;41:127-38.
6. Elliott P, Cuzick J, English D, Stern R (Ed.). *Geographical and environmental epidemiology: methods for small area studies*. Oxford: University Press; 1992.

STUDI DI EPIDEMIOLOGIA ANALITICA NEI SITI DI INTERESSE NAZIONALE PER LE BONIFICHE

Pietro Comba (a), Stefano Belli (a), Roberto Pasetto (a), Roberta Pirastu (a, b)

(a) Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Dipartimento di Biologia Animale e dell'Uomo, Università degli Studi "La Sapienza", Roma

Obiettivo del presente contributo è illustrare il ruolo degli studi epidemiologici analitici, in particolare caso-controllo e coorte, nelle valutazioni dello stato di salute di popolazioni residenti in siti inquinati oggetto di bonifica, attraverso l'esame di alcuni casi concreti.

Preliminarmente all'esame dei *case-studies* è utile inquadrare il problema in termini generali. L'opportunità di condurre studi analitici in aree territoriali caratterizzate dalla presenza di particolari insediamenti a elevato impatto ambientale è stata oggetto di riflessione in precedenti documenti ai quali si rinvia (1). Interessa in questa sede sottolineare che la disponibilità di dati di epidemiologia geografica, in particolare dei dati di mortalità (2) e di altri dati di interesse disaggregati a livello comunale o sub-comunale, ad esempio Schede di Dimissioni Ospedaliere (SDO) nel capitolo di Fano *et al.*, fornisce elementi per la scelta della patologia da investigare nel territorio in esame e per la stima della potenza statistica. Se lo studio geografico mostra l'aumento, in un determinato territorio, della mortalità per un certo numero di malattie che ammettono un ruolo eziologico di esposizioni ambientali la cui presenza è accertata o sospettata a livello locale, viene generalmente fornita l'indicazione di effettuare uno studio caso-controllo.

A questo proposito si consideri, a titolo di esempio, l'insieme degli studi di epidemiologia condotti nell'area di Brindisi, che sono stati esaminati nel capitolo di Fazzo. Già nel primo Rapporto dell'OMS emergevano indicazioni di un'accresciuta mortalità per i tumori polmonari, pleurici, vescicali e le neoplasie linfomatoide. In questo quadro un gruppo di lavoro costituito da Istituto Superiore di Sanità (ISS), Centro Europeo Ambiente e Salute dell'OMS e ASL di Brindisi ha ritenuto opportuno condurre uno studio caso-controllo per saggiare l'associazione fra le neoplasie in esame e la residenza in prossimità del polo petrolchimico di Brindisi (3).

La popolazione in esame è costituita dai residenti nei comuni di Brindisi, Carovigno, S. Pietro Vernotico e Torchiara.

I casi sono i soggetti deceduti nel periodo 1996-1997 per una delle seguenti cause di morte:

- tumore maligno di trachea, bronchi e polmone;
- tumore maligno della pleura;
- tumore maligno della vescica;
- tumori maligni del sistema linfomatoide.

I controlli sono soggetti (uomini e donne) residenti nei comuni in studio e deceduti nel periodo 1996-1997 per qualsiasi causa, eccetto le precedenti, estratti dai rispettivi registri comunali in numero proporzionale alle relative popolazioni residenti.

L'acquisizione dell'informazione relativa alle esposizioni è stata effettuata come segue. Per ogni soggetto nello studio (caso o controllo) è stato individuato, attraverso gli uffici anagrafici competenti, il più stretto parente vivente. A questa figura, previo consenso informato, è stato somministrato un questionario *ad hoc* relativo alla seguente informazione: ultima residenza e residenze precedenti, attività lavorativa principale, livello di istruzione, abitudine al fumo e consumo di alcol.

Per l'analisi dei dati, la residenza principale di ogni individuo, definita come quella di maggior durata esclusi gli ultimi 10 anni, è stata riportata su una mappa digitalizzata dell'area

considerata, utilizzando il software MapInfo. Per ogni individuo è stata calcolata la distanza tra la residenza principale ed il punto centrale dell'area in cui sorge il polo petrolchimico. Le *odds ratio* (OR) sono state stimate adottando modelli di regressione logistica.

La Tabella 1 mostra la distribuzione della popolazione studiata per residenza e professione.

Tabella 1. Distribuzione dei soggetti in studio per sede tumorale, comune di residenza e tipo di attività lavorativa svolta

Comune di residenza	Tumore polmonare	Mesotelioma pleurico	Tumore vescicale	Neoplasie linfomop.	Totale casi	
Brindisi	64	5	10	23	102	
Carovigno	12	0	0	2	14	
S. Pietro Vernotico	17	0	3	6	26	
Torchiarolo	2	0	0	0	2	
Totale	95	5	13	31	144	

Attività lavorativa					Totale Casi	Controlli
Agricoltura, allevamento e pesca	24	0	5	5	34	47
Siderurgia e metalmeccanica	5	1	1	0	7	4
Chimica e petrolchimica	11	0	1	2	14	10
Edilizia, attività estrattiva e lavori stradali	16	0	0	2	18	14
Altro: casalinghe e studenti, trasporti, forze armate e di polizia, artigianato servizi e terziario	39	4	6	22	71	95
Totale	95	5	13	31	144	170

La Tabella 2 mostra incrementi di rischio, che non raggiungono la significatività statistica, per i tumori polmonari, vescicali e linfomopoietici, nella popolazione residente entro 2 km dal centro del polo petrolchimico di Brindisi.

Tabella 2. Stima dell'associazione fra i tumori considerati e la distanza della residenza principale dal polo petrolchimico

Distanza in km	Tumore polmonare		Tumore vescicale		Neoplasie linfomop.	
	OR (IC 95%)	Casi	OR (IC 95%)	Casi	OR (IC 95%)	Casi
< 2	3,1 (0,83-12)	10	3,9 (0,33-47)	2	2,7 (0,45-17)	4
2-3	0,34 (0,14-87)	11	0,30 (0,02-3,9)	1	0,39 (0,10-1,6)	7
3-4	1,0 (0,47-2,2)	27	2,8 (0,52-15)	6	0,26 (0,06-1,1)	5
4-5	0,70 (0,26-1,9)	13	non stimabile	0	0,57 (0,14-2,4)	5
> 5 (riferimento)	1	34	1	4	1	10

IC: Intervallo di Confidenza

Tali aumenti sussistono anche tenendo conto di altri fattori di rischio accertati o sospettati, in particolare: abitudine al fumo e attività professionale; per quanto riguarda quest'ultima, le stime del rischio associate alle principali attività professionali sono riportate nella Tabella 3.

Tabella 3. Stima dell'associazione fra i tumori considerati e la principale tipologia di attività lavorativa

Attività lavorativa	Tumore polmonare		Tumore vescicale		Neoplasie linfomop.	
	OR (IC 95%)	Casi	OR (IC 95%)	Casi	OR (IC 95%)	Casi
Agricoltura, allevamento e pesca	1,0 (0,48-2,1)	24	1,3 (0,29-5,6)	5	0,93 (0,28-3,9)	5
Siderurgia e metalmeccanica	2,3 (0,54-9,8)	5	1,6 (0,12-23)	1	non stimabile	0
Chimica e petrolchimica	1,9 (0,67-5,1)	11	1,5 (0,13-17)	1	1,6 (0,27-9,2)	2
Edilizia, attività estrattiva e lavori stradali	1,9 (0,77-4,7)	16	non stimabile	0	1,3 (0,24-7,5)	2
Altro (riferimento)	1	39	1	6	1	22

I risultati dello studio sono compatibili con le indicazioni provenienti da altre analoghe indagini (4).

La precisione delle stime, misurata dall'ampiezza degli Intervalli di Confidenza (IC), è risultata bassa a causa dell'esiguità numerica della popolazione studiata.

Sulla base di queste considerazioni, gli autori hanno formulato alcune raccomandazioni per ulteriori approfondimenti:

- integrare l'uso dei dati di mortalità con documentazione clinica e patologica;
- costruire un modello di esposizione che associ alla distanza dal petrolchimico una stima delle ricadute delle fonti di emissioni del polo industriale;
- ampliare lo studio con riferimento agli anni successivi al fine di disporre di una popolazione di numerosità più elevata, pervenendo quindi a stime del rischio caratterizzate da una maggiore precisione.

Lo studio caso-controllo si rivela un valido approccio anche quando gli elementi iniziali che attivano l'indagine provengono dalle segnalazioni dei medici di medicina generale.

Si consideri a questo proposito la problematica dei sarcomi dei tessuti molli in prossimità del polo industriale di Mantova (5).

Nel 1998, un medico di base di Mantova segnalava un sospetto *cluster* di cinque casi di sarcoma dei tessuti molli, contro un numero di attesi compreso fra 0,5 e 1, osservati in prossimità del polo industriale; i casi erano stati diagnosticati fra il 1984 e il 1991 (6). Il polo industriale di Mantova comprende uno stabilimento chimico, una raffineria, una cartiera, una fabbrica metalmeccanica ed un inceneritore di rifiuti industriali che aveva operato dal 1974 al 1991.

In questo contesto è stato svolto, da parte dell'ISS e della ASL di Mantova, uno studio caso-controllo finalizzato a stimare il rischio associato alla residenza in prossimità del polo industriale. Questa attività è stata richiesta e sostenuta dal Ministero della Salute e dalla Regione Lombardia, e l'ISS ha fornito un contributo relativo agli aspetti tecnico-scientifici del disegno dello studio, dell'analisi basata sulla distribuzione spaziale dei casi e della valutazione dei risultati in termini di possibili nessi causali.

Lo studio ha preso in esame tutti i casi di sarcomi dei tessuti molli diagnosticati nel decennio 1989-1998 nella popolazione adulta residente a Mantova e nei tre comuni limitrofi di

Roncoferraro, Virgilio e San Giorgio. Le fonti dei casi erano rappresentate dalle SDO relative a tutta la Lombardia, dagli archivi di anatomia patologica di tutta la Lombardia e degli ospedali del Veneto e dell'Emilia Romagna maggiormente utilizzati dai pazienti di Mantova. Lo studio ha incluso tutti i casi di sarcoma dei tessuti molli con conferma istologica, utilizzando le categorie della classificazione di Enzinger e Weiss, che è simile alla classificazione OMS, e le raccomandazioni dell'*Association of Directors of Anatomic and Surgical Pathology*. I tipi istologici sono stati messi in corrispondenza con i codici morfologici ICD-O/SNOMED. Sono stati esclusi dalla rilevazione i mesoteliomi e i sarcomi di Kaposi, oggetto, questi ultimi, di una trattazione separata (7).

I controlli sono stati estratti in modo randomizzato dai registri anagrafici al fine di riflettere la proporzione di popolazione residente nei vari quartieri di Mantova e nei tre comuni limitrofi, garantendo la comparabilità con i casi con riguardo alla distribuzione per età e sesso.

Per tutti i soggetti è stata ricostruita la storia abitativa a partire dal 1960. La "residenza principale" è stata definita come quella in cui il soggetto ha trascorso il maggior numero di anni con l'esclusione degli ultimi dieci anni prima della diagnosi (per i casi) e prima del reclutamento (per i controlli).

Le coordinate geografiche delle residenze principali, rilevate con un GPS (*Geographic Positioning System*), sono state riportate su di un sistema cartografico informatizzato. Per ogni soggetto è inoltre stata valutata la pregressa attività lavorativa presso il polo chimico attraverso un *record linkage* con la base dei dati relativi ad uno studio di coorte precedentemente svolto dall'ASL di Mantova (8).

L'analisi dei dati così raccolti è stata effettuata con il software STATA 1999. Il rischio di sarcoma dei tessuti molli è stato indagato in funzione della distanza della residenza dall'inceneritore dei rifiuti industriali, con anelli di un raggio di un chilometro. Il primo anello ha un raggio di due chilometri perché una vasta parte dell'area in esame è all'interno del polo industriale e non c'è popolazione residente.

Lo studio ha incluso 37 casi (17 uomini e 20 donne) di età compresa fra 26 e 85 anni e 171 controlli (82 uomini e 89 donne) di età compresa fra 24 e 90 anni. L'età media dei casi (alla diagnosi) e dei controlli (all'arruolamento) era rispettivamente $60,9 \pm 14,8$ e $59,9 \pm 15,7$.

L'associazione fra sarcoma dei tessuti molli e distanza della residenza dall'inceneritore è stata valutata con l'analisi della regressione logistica; la OR associata alla residenza entro 2 km, standardizzata per età e sesso, è risultata pari a 31,4 (IC 95%: 5,6-176,1, basato su 5 casi osservati). A distanze maggiori, il rischio decresce rapidamente fluttuando intorno al valore nullo di 1 (Tabella 4).

Tabella 4. Rischio di sarcoma dei tessuti molli in relazione alla distanza dall'inceneritore della residenza principale

Distanza (km)	N. casi	N. controlli	OR	IC 95%
≤2	5	1	31,4	5,6-176,1
2-3	3	26	0,7	0,2-3,1
3-4	11	57	1,2	0,4-3,4
4-5	11	43	1,6	0,6-4,5
> 5	7	44	1	

OR: Odds ratio, aggiustato per età e sesso; IC: Intervallo di confidenza

Se si considera la distanza dell'abitazione dall'inceneritore come una variabile continua, si osserva una diminuzione del rischio non significativa sul piano statistico (OR=0,90, IC 95%: 0,73-1,1). Dei cinque casi che risiedevano entro 2 km dall'inceneritore, un paziente di sesso

maschile affetto da *dermatofibrosarcoma protuberans* aveva in precedenza lavorato nel polo chimico di Mantova, mentre quattro pazienti di sesso femminile (due casi di liposarcoma e due casi di leiomiomasarcoma) non avevano lavorato nello stabilimento.

Il principale risultato di questo studio è l'indicazione di un'accresciuta incidenza di sarcomi dei tessuti molli nella popolazione residente in prossimità dell'inceneritore dei rifiuti di Mantova. In assenza di una categorizzazione dell'esposizione basata sul monitoraggio ambientale delle emissioni del polo industriale (composti organici volatili, metalli pesanti, idrocarburi policiclici aromatici, composti clorurati come le policlorodibenzodiossine e i policlorodibenzofurani), la distanza della residenza da una fonte di emissione appare un ragionevole indicatore indiretto di esposizione. Questo approccio, ad esempio, è stato recentemente utilizzato per valutare il rischio di sarcomi dei tessuti molli in prossimità di un inceneritore di rifiuti in Francia (9). Fra gli agenti chimici plausibilmente emessi da un inceneritore di rifiuti industriali, solo le diossine risultano associate ai sarcomi dei tessuti molli (10). Poiché la principale fonte di assunzione di diossine per l'uomo è rappresentata dalla dieta, sarà opportuno saggiare l'ipotesi di una contaminazione del suolo e della catena alimentare.

Lo studio sui sarcomi dei tessuti molli a Mantova è stato avviato in seguito alla segnalazione di un sospetto *cluster*, coerentemente con autorevoli linee guida internazionali e con il punto di vista dell'ISS, per il quale i sospetti *cluster* vanno indagati per valutare se sussistano realmente e se possano avere un significato sul piano eziologico. Dei cinque casi del *cluster* originale, solo uno era incluso nello studio caso-controllo, che aveva una diversa finestra temporale; rimuovendo quel caso, la OR entro i 2 km decresceva leggermente, ma rimaneva significativamente elevata (OR=25,1, IC 95%: 4,2-150,8).

Precedentemente a questo studio, quasi tutte le indagini sui sarcomi dei tessuti molli in relazione ad agenti chimici potenzialmente contaminati da diossina avevano preso in esame esposizioni lavorative. Uno studio finlandese aveva segnalato un incremento del rischio di questa patologia nella popolazione residente in un distretto in cui l'acqua potabile conteneva 70-140 mg/l di clorofenoli a causa dell'inquinamento dell'acqua determinato da un'industria del legno (11). Lo studio francese precedentemente citato riportava un rapporto di incidenza standardizzata pari a 1,44 ($p=0,04$) associato alla residenza in prossimità di un inceneritore di rifiuti solidi urbani.

Lo studio caso-controllo segnala quindi per la prima volta un accresciuto rischio di sarcoma dei tessuti molli in prossimità di un inceneritore di rifiuti industriali. Un ampio progetto di monitoraggio ambientale nell'area è attualmente in corso con la partecipazione dell'ISS, dell'ASL di Mantova e dell'ARPA Lombardia.

Accanto allo studio caso-controllo, in un certo numero di situazioni, possono esservi indicazioni per l'effettuazione di studi di coorte. Tali studi possono essere giustificati da due principali ordini di ragioni.

In primo luogo, può esservi la consapevolezza che il quadro sanitario dell'area in esame sia determinato in larga misura, o comunque per una certa entità, dalla distribuzione delle cause di morte o malattia nella componente della popolazione caratterizzata da esposizioni professionali attuali o pregresse. Facendo riferimento ai siti di interesse nazionale per le bonifiche, questo è certamente il caso di Casale Monferrato (12) e potrebbe verosimilmente anche essere il caso di Broni; tuttavia in questo sito non si dispone di dati adeguati in quanto, a fronte dei numerosi studi di epidemiologia geografica pubblicati nell'ultimo ventennio (13), nessuna istituzione pubblica ha sinora realizzato lo studio di coorte dello stabilimento per la produzione di manufatti in cemento-amianto della Fibronit di Broni.

Nei siti di interesse nazionale caratterizzati dalla presenza di grandi impianti chimici e petrolchimici gli studi di coorte assumono un significato particolare, soprattutto quando è

possibile definire una coorte di soggetti in base a un criterio relativo nell'esposizione a uno o a più agenti chimici.

È questo il caso della coorte di esposti a CVM/PVC di Porto Marghera (14).

Nell'indagine è stata studiata la mortalità degli esposti a cloruro di vinile monomero a Porto Marghera. La coorte comprendeva 1658 lavoratori assunti dal 1950 e presenti al lavoro al 1956, anno di inizio reclutamento della coorte e da tutti coloro che sono stati assunti successivamente ma non oltre il 31 dicembre 1985. Il follow-up è stato eseguito nel periodo dal 1 gennaio 1973 al 31 luglio 1999, con un totale di 248 decessi.

La mortalità per tutte le cause, confrontata con la popolazione generale del Veneto, è risultata inferiore all'attesa (SMR 0,75; IC 90% 0,68-0,83), quella per tutti i tumori maligni sovrapponibile all'attesa (SMR 0,94; IC 90% 0,81-1,09) mentre l'SMR per tumore primitivo del fegato è risultato significativamente superiore al valore nullo (SMR 2,78; IC 90% 1,86-4,14).

Il tasso di mortalità per angiosarcoma epatico (6 casi) è risultato aumentare al crescere della latenza e dell'esposizione cumulativa (test per il trend $p < 0,001$), non si sono osservati casi per durata dell'impiego inferiore a 12 anni, latenza inferiore a 10 anni e nella categoria di esposizione cumulativa inferiore a 2379 ppm-anni. Anche i tassi di mortalità per carcinoma epatocellulare (12 casi) e cirrosi (20 casi) sono risultati crescenti in relazione all'esposizione cumulativa.

Tra coloro addetti esclusivamente alla mansione di insaccatore la mortalità per tumore del polmone rispetto ai non addetti è pari a 2,31 (IC 90% 1,15-4,61), aggiustando per latenza e anno di ingresso.

L'andamento della mortalità per tutte le cause, i tumori maligni, le malattie cardiovascolari per tempo dall'assunzione (latenza) è coerente con lo stemperarsi nel tempo dell'Effetto Lavoratore Sano (*Health Worker Effect*, HWE). I risultati documentano la complessità dell'HWE e indicano che sono necessarie analisi della mortalità articolate per le variabili temporali.

L'alto SMR nel primo anno dalla fine dell'impiego, documenta che l'accesso al Petrolchimico si basava su una selezione di coloro in buono stato di salute ma una successiva forte pressione in termini di esposizione ad agenti tossici allontanava presto i soggetti che si ammalavano. I risultati sono coerenti con l'evidenza epidemiologica relativa al nesso causale tra l'esposizione a CVM e l'angiosarcoma del fegato, essi confermano l'esistenza di un aumento di rischio per il carcinoma epatocellulare e la cirrosi epatica come anche per il tumore del polmone tra coloro che hanno svolto esclusivamente la mansione di insaccatore.

Altri studi di coorte relativi a poli chimici ubicati nei siti di interesse nazionale tuttora in corso presso l'ISS riguardano, tra gli altri, Manfredonia e Gela.

Un secondo filone applicativo degli studi di coorte nei siti inquinati riguarda la popolazione residente.

In questo ambito, gli studi più validi e più ampi condotti in Italia sono quelli di Bertazzi *et al.* (15, 16) relativi alla popolazione residente a Seveso. L'insieme di tali studi ha consentito di documentare l'impatto sulla salute dei cittadini di Seveso della esposizione a diossina conseguente all'incidente industriale del 1976. In particolare il follow-up della coorte dei residenti durato 20 anni successivi all'incidente, ha mostrato un incremento di rischio di mortalità per tumori del sistema linfemopoietico, di quello digestivo e di quello respiratorio. Nelle analisi sui dati di incidenza sono risultati in eccesso anche i tumori della tiroide e della pleura. I tessuti molli sono risultati in eccesso nella sub-coorte più grande ma meno esposta. Inoltre, le osservazioni effettuate sulla popolazione esposta in questo sito, hanno permesso di avvalorare alcune ipotesi di associazione tra effetti non neoplastici ed esposizione a diossina: effetti cardiovascolari (possibile conseguenza dell'esposizione chimica insieme con lo stress conseguente ad una tale esperienza), effetti endocrini (diabete tra le donne), effetti riproduttivi

(l'esposizione alla diossina per gli uomini è risultata associata con una più bassa *sex-ratio* uomini/donne relativa alla loro prole) (16).

Alla luce di quanto sinora esposto è possibile formulare alcune considerazioni conclusive sul ruolo degli studi di epidemiologia analitica nei siti di interesse nazionale per le bonifiche.

Tali studi possono in certi casi consentire di rispondere a specifici quesiti di interesse eziologico. L'interesse di questi studi è funzione della bontà del loro protocollo, che a sua volta riflette, oltre allo standard professionale degli autori, la disponibilità o meno di accesso a dati sanitari e ambientali nelle aree in esame. In aggiunta ai vincoli tuttora rappresentati dalla possibilità dei dati si aggiungono le restrizioni imposte da problemi di fattibilità, quali in particolare la disponibilità di risorse umane e finanziarie. Tutto ciò contribuisce a mantenere basso il numero di studi portati a termine e pubblicati su riviste *peer-reviewed*.

Gli studi sinora pubblicati, generalmente, hanno poggato sullo sforzo collaborativo di istituzioni centrali e periferiche. Alcuni di questi studi e alcune ricerche tuttora in corso sono state effettuate su richiesta della Magistratura nell'ambito di procedimenti penali. Ciò ha consentito in alcuni casi di acquisire dati difficilmente reperibili nell'attività routinaria della sanità pubblica e della ricerca epidemiologica.

La frammentarietà e l'occasionalità delle ricerche sinora svolte dovrà in futuro essere superata attraverso un approccio basato sulla programmazione e l'individuazione delle priorità. In questo quadro le tre questioni che richiedono la massima attenzione e lo sforzo più intenso sono la formazione in epidemiologia del personale operante nelle strutture periferiche, l'integrazione fra quanti operano sulle misure di interesse sanitario e quanti lavorano ai profili di esposizione e la saldatura della ricerca epidemiologica a carattere eziologico con l'attività di costruzione e utilizzo dei sistemi informativi.

Bibliografia

1. Comba P. L'integrazione dell'approccio geografico e analitico in epidemiologia ambientale. *Epidemiol Prev* 1994;18(58):4-7.
2. Martuzzi M, Mitis M. Metodi e strumenti per gli studi epidemiologici di mortalità su base geografica in Italia. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2005. (Rapporti ISTISAN 05/...).
3. Belli S, Benedetti M, Comba P, Lagravinese D, Martucci V, Martuzzi M, Morleo D, Trinca S, Viviano G. Case-control study on cancer risk associated to residence in the neighbourhood of a petrochemical plant. *Eur J Epidemiol* 2004;19(1):49-54.
4. Benedetti M, Iavarone I, Comba P. Cancer risk associated with residential proximity to industrial sites: a review. *Arch Environ Health* 2001;56(6):567.
5. Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Gatti L, Ricci P, Tieghi A. Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighbourhood of an incinerator of industrial wastes. *Occup Environ Med* 2003;60(9):680-3.
6. Costani G. Incidenza anomala di sarcomi dei tessuti molli a Mantova. *Epidemiol Prev* 1998;22:1.
7. Ascoli V, Belli S, Benedetti M, Trinca S, Ricci P, Comba P. High incidence of classic Kaposi's sarcoma in Mantua, Po valley, Northern Italy (1989-1998). *Br J Cancer* 2001;85(3):379-82.
8. Merler E, Ricci P, Colin D, *et al.* Cancer mortality in a cohort of styrene production workers. 25th International Congress on Occupational Health. Stockholm 15-20 September 1996. Book of Abstracts; 1996. p. 210.
9. Viel JF, Arveux P, Baverel J, Cahn JY. Soft tissue sarcoma and non-Hodgkin's lymphoma cluster around a municipal solid waste incinerator with high dioxin emission levels. *Am J Epidemiol* 2000; 152(1):13-9.

10. Axelson O. The epidemiologic evidence of health effects of tetrachlorodibenzodioxin (TCDD) in human beings. In: Ballarin-Denti A, Bertazzi PA, Facchetti S, Fanelli R, Mocarelli P (Ed.). *The Seveso Accident 20 years on*. Elsevier Science Ltd.; 1999. p. 29-38.
11. Lampi P, Hakulien T, Loustarinen T, Pukkala E, Teppo L. Cancer incidence following chlorophenol exposure in a community in Southern Finland. *Arch Environ Health* 1992;47:167-75.
12. Magnani C, Terracini B, Ivaldi C, Mancini A, Botta M. Mortalità per tumori e altre cause tra i lavori del cemento-amianto a Casale Monferrato. *Med Lav* 1996;87(2):133-46.
13. Amendola P, Belli S, Binazzi A, Cavallai A, Comba P, Mastrantonio M, Trinca S. Mortalità per tumore maligno della pleura a Broni (Pavia), 1980-1997. *Epidemiol Prev* 2003; 27(2):86-90.
14. Pirastu R, Baccini M, Biggeri A, Comba P. Studio epidemiologico dei lavoratori esposti a cloruro di vinile nello stabilimento di Porto Marghera: aggiornamento della mortalità *Epidemiol Prev* 2003;27(3):161-72.
15. Bertazzi PA, Consonni D, Bachetti S, Rubagotti M, Baccarelli A, Zocchetti C, Pesatori AC. Health effects of dioxin exposure: a 20-year mortality study. *Am J Epidemiol* 2001;153(11):1031-44.
16. Pesatori AC, Consonni D, Bachetti S, Zocchetti C, Bonzini M, Baccarelli A, Bertazzi PA. Short- and long-term morbidity and mortality in the population exposed to dioxin after the "Seveso accident". *Ind Health* 2003;41(3):127-38.

SEZIONE 3
Strumenti operativi e proposte procedurali

POTENZIALITÀ, CRITICITÀ E PROSPETTIVE DELL'INTEGRAZIONE AMBIENTE-SALUTE

Fabrizio Bianchi (a), Benedetto Terracini (b)

(a) Sezione Epidemiologia, Istituto di Fisiologia Clinica, Consiglio Nazionale delle Ricerche, Pisa

(b) Centro Prevenzione Oncologica della Regione Piemonte, Torino

Introduzione

La preoccupazione pubblica, sulle relazioni esistenti tra salute umana e ambiente si manifesta di consueto ad un livello così generale da essere difficilmente affrontabile per dare risposte specifiche efficaci da parte degli operatori coinvolti nei settori ambiente e salute.

Sistemi informativi finalizzati a valutare il rischio ambientale per la salute umana debbono essere progettati utilizzando un sistema, o almeno una batteria, di Indicatori Ambiente-Salute (IAS), che diano informazioni utili ai decisori e aiutino a rispondere all'apprensione collettiva. Ciascun indicatore deve adempiere ad una finalità specifica: una sua chiara identificazione è quindi la pre-condizione da realizzare.

Un sistema di IAS deve rispondere a molteplici obiettivi in modo più specifico di quanto siano in grado di produrre sistemi informativi su ambiente e salute che "lavorino" separatamente. Questo può avvenire garantendo:

- l'identificazione dei potenziali *link* tra rischi ambientali e effetti sanitari per effettuare un monitoraggio specifico;
- il monitoraggio dell'andamento dello stato dell'ambiente, orientato a identificare e valutare nel tempo i potenziali rischi per la salute;
- il monitoraggio dell'andamento dello stato di parametri di salute associati o associabili all'esposizione a fattori di rischio ambientale, orientato soprattutto alla valutazione d'impatto sulla salute della popolazione esposta;
- le comparazioni tra ambiti territoriali diversi;
- la valutazione d'interventi;
- l'informazione a portatori d'interesse e decisori;
- il contributo qualificato alla realizzazione di un sistema pubblico di informazione e comunicazione.

In aggiunta alla specificità (cioè la capacità di riconoscere soltanto circostanze meritevoli di intervento sull'ambiente), gli IAS debbono essere:

- accurati, in modo da fornire un quadro non distorto della situazione;
- sensibili ai cambiamenti;
- trasparenti e facilmente ed univocamente interpretabili da parte utenti.

Considerando la definizione del World Health Organization (WHO) di salute ambientale (*conseguenze sulla salute d'interazioni tra la popolazione e il complesso di fattori ambientali d'origine naturale e antropica*) (1), la qualità e le modificazioni delle matrici ambientali sono solo una parte dei "determinanti non strettamente sanitari" di salute. Esistono anche determinanti di altra natura, di fondamentale importanza per poter effettuare valutazioni epidemiologiche, ed in particolare gli indicatori socio-sanitari.

Una buona lista di caratteristiche sul piano scientifico e dell'uso è stata proposta da Eyles e Furgal (2).

Poiché la definizione degli indicatori ambiente-salute è intesa a rispondere alla preoccupazione – a torto o a ragione – che vi siano effetti sulla salute dovuti ad esposizioni ambientali, le necessarie caratteristiche di accuratezza, tracciabilità e trasparenza debbono essere raggiunte, non solo, sui versanti ambiente e salute ma anche, e soprattutto, sulla interazione tra ambiente e salute.

Infatti, la mancata o parziale definizione della relazione a tre dimensioni matrice ambientale-esposizione a rischio-effetto sanitario può portare ad indicatori generici, non rispondenti allo scopo dichiarato e non univocamente interpretabili da parte degli utenti.

Le difficoltà principali sono dovute al fatto che le associazioni ambiente-salute possono essere:

- molteplici (più malattie causate dallo stesso agente, più agenti che causano la stessa malattia), in contrasto con la specificità (intesa come rapporto esclusivo);
- tenui, quindi non facilmente definibili o misurabili;
- affette dall'incertezza delle informazioni disponibili sui due ambiti ambiente e salute, e da una “sovra” incertezza dell'interazione a causa della inesistente, o limitata conoscenza dei meccanismi di interazione.

Ciò implica necessariamente affrontare e non nascondere queste intrinseche difficoltà e orientare le risorse per produrre studi mirati (quando si realizzino le condizioni per la loro conduzione), basati su ipotesi solide, con margini d'incertezza contenuti. Questo potrà comportare dei piani operativi più facili, se in presenza di conoscenze più solide e provate. Nel caso invece di piani operativi più complessi e difficili, soprattutto a causa delle incertezze scientifiche, si dovrà valutare di volta in volta l'opportunità di mettere in opera il principio di precauzione.

La proposta della *World Health Organization* (WHO) è di sviluppare un approccio analitico per la classificazione di indicatori avendo a riferimento il rapporto causa-effetto come *continuum*, in modo da evitare di produrre lunghe liste di variabili disconnesse tra loro. L'approccio adottato dal WHO, a partire da quello proposto dalla *Organization for Economic Co-operation and Development* (OECD) basato sul modello Pressione-Stato-Risposta (PSR), è quello del DPSEEA (*Driving Forces, Pressure, State, Exposure, Effects*) (3, 4).

Risulta evidente che la crucialità principale risiede nella complessità della identificazione di tutti i possibili *linkage* coinvolti.

È assolutamente prioritario un ambito integrato di lavoro di operatori ambientali e sanitari (a livello di regione e, all'occorrenza, di singola area), che funzioni come camera di compensazione (*clearinghouse*) delle diverse competenze e esperienze, con l'obiettivo principale di rendere i dati ambientali e sanitari trasferibili in un sistema informativo integrato ambiente-salute, primo passo per la realizzazione di un sistema di valutazione e sorveglianza ambiente-salute.

Un processo di armonizzazione dei livelli di aggregazione dei dati ambientali e sanitari (matrice interattiva di dati in grado di dialogare tra loro) si presenta come pre-condizione per la realizzazione degli elementi basilari del sistema, gli IAS.

Gli IAS possono essere suddivisi secondo la problematica cui si riferiscono, includendo la via di esposizione o la fonte (es. aria, acqua), l'agente potenziale di rischio (es. piombo, mercurio, solventi, pesticidi), il tipo di evento (es. incidente, evento sentinella).

Gli IAS possono anche essere categorizzati per il modo come entrano nella matrice ambiente-salute. A tale proposito i *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) propongono quattro tipi di indicatori (5):

- *Indicatori di rischio ambientale*

Condizioni o attività che comportano il rischio potenziale di esposizione o effetto avverso.

– *Indicatori di esposizione*

Questi coprono una vasta gamma di circostanze, dalle rilevazioni (anche routinarie) della presenza di inquinanti nei diversi settori dell'ambiente, a forme di rilevazione sistematica della presenza di sostanze esogene potenzialmente nocive, o dei loro metaboliti, in tessuti o liquidi biologici degli individui (es. livello ematico di piombo nei bambini, concentrazione in sangue e urine di metalli pesanti, metaboliti di pesticidi in tessuti, concentrazioni sieriche di PCB).

– *Indicatori di effetto sanitario*

Misure di occorrenza di effetti avversi (o anche di incerto significato biologico) associati ad esposizione a rischi ambientali conosciuti o sospetti (es. mortalità e morbosità per cause specifiche la cui eziologia comprende esposizioni ambientali conosciute o sospette).

– *Indicatori di intervento*

Misure di attuazione di programmi o misure che influiscono sulle precedenti classi d'indicatori (accordo con buone pratiche, con linee-guida, con regole, con standard, con programmi e, in generale, di attuazione di politiche di miglioramento ambientale, sorveglianza e sistemi di allarme).

Sul piano della metodologia si richiama l'inventario di metodi e strumenti per le valutazioni ambiente e salute proposti dal WHO Europa (6).

Nell'ambito della strategia europea su ambiente e salute un sottogruppo di studio sugli indicatori su ambiente e salute ha prodotto un documento su opzioni per l'azione, raccomandazioni e una prima batteria di indicatori (7). I principali gruppi di indicatori che vengono proposti sono:

- indicatori *proxi* di esposizione, come la distanza di abitazioni da strade, impianti industriali, elettrodotti;
- indicatori per la valutazione d'impatto sulla salute (rischi e benefici);
- indicatori per gruppi e periodi della vita vulnerabili (bambini, anziani).

Vengono inoltre indicati alcuni temi di problematicità suggeriti per l'approfondimento:

- sviluppo di metodi per il monitoraggio e la valutazione dell'effetto di esposizioni combinate (es. inquinanti fisici, condizioni sociali, stile di vita, sostrato genetico);
- sviluppo dell'uso di indicatori aggregati (es. anni di vita persi, anni di vita aggiustati per la qualità della vita, anni di vita aggiustati per la disabilità);
- espansione, uso e razionalizzazione delle biobanche per la valutazione degli effetti a lungo termine.

Inoltre sono proposti strumenti per il supporto alle decisioni e la valutazione degli effetti di azioni preventive e per la comunicazione e la formazione.

Integrazione ambiente-salute per la valutazione d'impatto sulla salute di siti inquinati e di bonifica

Lo scopo generale è quello di valutare l'impatto sanitario dell'inquinamento in aree a rischio e di misurare il miglioramento a seguito di bonifica dei siti contaminati.

Condizione necessaria è la disponibilità di basi di dati ambientali e sanitari adeguate per effettuare valutazioni integrate.

Strumento operativo per l'integrazione è il database integrato ambiente-salute, costituito da:

- parametri ambientali di interesse sanitario, suddivisi secondo le matrici aria, acque superficiali e profonde e suolo;
- eventi avversi di salute specifici di esposizioni a breve, medio e lungo termine, tipiche di siti inquinati, secondo la tipologia di sito;
- fattori non sanitari con implicazioni o effetti sulla salute (es. variabili dello stato socio-economico, caratteristiche demografiche).

In generale, e in questo ambito in particolare, diventa assolutamente necessario garantire agli operatori coinvolti, che devono costruire un database adattato alla circostanza in cui si trovano a lavorare, l'accesso guidato a banche-dati tossicologiche come TOXLINE, IRIS, TOMES, POISINDEX, REPRORISK (8), e alla documentazione delle agenzie internazionali e nazionali (WHO-IARC, ATSDR, EPA, NIOSH, OSHA, ACGIH)*. Questo è necessario, in primo luogo per consentire l'identificazione e la caratterizzazione di rischio dei siti contaminati e delle aree limitrofe e poi per permettere la definizione dell'esposizione delle comunità residenti e lo svolgimento di studi sull'impatto sulla salute e programmi di sorveglianza epidemiologica. Si tenga presente tuttavia che l'enorme massa di informazione scientificamente valida oggi esistente sulle proprietà tossiche di agenti ambientali non copre necessariamente tutte le circostanze di inquinamento con cui ci si può imbattere.

A scopo esemplificativo dell'uso di banche dati sugli effetti cancerogeni, nella Tabella 1 sono riportati alcuni risultati della caratterizzazione effettuata dall'ATSDR dei 530 siti US inclusi nella *National Priority List* (NPL).

Tabella 1. Caratteristiche di alcune delle sostanze più rappresentate in 530 siti pericolosi della NPL

Sostanza	% siti in cui è presente l'inquinante	Categoria cancerogena*	Basi di classificazione Evidenza/esposizione/sede tumore
Tricloroetilene	40	2A	Animali/Ingestione/fegato, emopoietico
Tetracloroetilene	30	2B	Animali/Ingestione/fegato
Arsenico	23	1 (inorg.)	Uomo/inalazione/sist. respiratorio, fegato, pelle, vescica
Benzene	21	1	Uomo/inalazione/emopoietico
Cadmio	17	1	Uomo/inalazione/sist. respiratorio, prostata
Cromo	17	1 (VI)	Uomo/inalazione/polmone
PCB	15	2A	Animali/Ingestione/fegato

* Classificazione IARC: 1. cancerogeno nell'uomo; 2A. probabile cancerogeno nell'uomo; 2B. possibile cancerogeno nell'uomo.

L'integrazione tra ambiente e salute richiede di essere sviluppata su tre diversi livelli di complessità:

- armonizzazione dei livelli di riferimento spazio-temporali dei parametri ambientali (valori di *background*) con quelli dei parametri sanitari (valori di *baseline*);
- sviluppo del sistema integrato passando da dati separati a matrice comune;

* WHO-IARC: *International Agency for Research on Cancer* (www.iarc.fr)
 ATSDR: *US Agency on Toxic Substances and Disease Registry* (www.atsdr.cdc.gov/atsdrhome.html)
 EPA: *US Environmental Protection Agency* (www.epa.gov)
 NIOSH: *US National Institute of Occupational Safety and Health* (www.cdc.gov/niosh/homepage.html)
 OSHA: *Occupational Safety and Health Administration* (www.osha.gov)
 ACGIH: *American Conference of Governmental Industrial Hygienists* (www.acgih.gov)

- c) sviluppo del sistema di indicatori ambiente-salute, predisposto, sia per le valutazioni *ex-post*, sia per la realizzazione del sistema di sorveglianza ambiente-salute.

La crescita in complessità del database dei dati ambientali e sanitari è possibile passando da un modello basato su indicatori di esito (*outcome*) ad un modello basato anche su indicatori di esposizione.

L'uso di biomarcatori di risposta fisiologica e di esposizione è fortemente raccomandato in quanto la definizione dell'esposizione è l'attività di maggiore criticità per l'effettuazione di studi epidemiologici validi e mirati. Inoltre, la valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*) costituisce una delle fasi della valutazione del rischio (*risk assessment*). Infine, è etico che gli interventi di bonifica vengano posti in opera senza attendere lo sviluppo di casi di malattia conclamata.

Marcatori come *outcome* di effetto

Marcatori di risposta fisiologica (es. micronuclei) misurati in campioni biologici possono segnalare evidenze precoci di cambiamenti del rischio per la salute.

La loro alterazione indica la pregressa esposizione ad agenti con proprietà di modificare il substrato biologico, senza che gli indicatori abbiano necessariamente un valore predittivo nei confronti del successivo sviluppo di malattia.

Dalla fine degli anni '80 è stato suggerito l'uso di biomarcatori per indagare i rischi rappresentati da agenti ambientali senza dover attendere di osservare eventi avversi (9).

Il *National Research Council* ha effettuato studi su marcatori biologici specifici per cinque classi di effetti di tossicità: riproduttiva, polmonare, sistema nervoso, funzione immunologica, tratto urinario, e per ognuna di queste ha prodotto raccomandazioni raccolte in monografie specifiche che costituiscono una base importante per l'effettuazione di indagini di valutazione dell'esposizione (10-14).

L'identificazione di biomarcatori specifici o generici di esposizione o di risposta fisiologica sulla salute rappresenta una sfida prioritaria.

Per quanto si possono spingere gli approfondimenti mirati sui sistemi ecologici e sulle vie di contaminazione (*pathway*) ad aggregati di microaree geografiche, essi possono produrre informazioni riferibili ad aggregazioni collettive (ecologiche) o comunque difficilmente riportabili al livello individuale, a meno di effettuare studi epidemiologici analitici *ad hoc*.

Biomarcatori d'esposizione, specie se misurati in campioni di popolazioni definite, permettono di identificare cambiamenti del profilo di esposizione della popolazione nel tempo più precocemente, rispetto a biomarcatori di effetto, anche fisiologico, anche pre-clinico, che misurano comunque un cambiamento o un danno già avvenuto o in corso.

I concetti e i principi di applicazione dei biomarcatori per la valutazione del rischio per la salute e i criteri per la loro selezione e validazione sono stati approntati da una *task force* del WHO già nel 1992 (15).

Il *biomonitoraggio* è particolarmente utile per la valutazione dell'esposizione a metalli (16) e a numerose sostanze organiche (17) e in generale a sostanze che non vengono metabolizzate rapidamente. Il suo utilizzo per valutare gli effetti sulla salute in popolazioni residenti nelle vicinanze di impianti di trattamento di rifiuti è stato proposto quasi dieci anni fa (18).

Alcuni esempi di sostanze presenti nell'ambiente per le quali sono stati sviluppati biomarcatori d'esposizione sono riportati in Tabella 2.

Tabella 2. Esempi di sostanze inquinanti per le quali sono stati sviluppati biomarcatori di esposizione

Sostanze	Biomarcatori
Piombo	Piombo nel sangue
Cadmio	Cadmio nelle urine
Cromo	Legami incrociati proteina-DNA
Mercurio	Mercurio nelle urine
Policlorobifenili (PCB)	PCB serico
Composti organici volatili (COV)	COV nel sangue
Pesticidi organoclorurati	Pesticidi nel latte materno
Idrocarburi policiclici aromatici (IPA)	Addotti al DNA
DDT	DDE e altri metanoli nel tessuto adiposo

Quattro elementi di pregio appaiono rilevanti nell'uso di biomarcatori di esposizione:

- possibilità di identificare gruppi più esposti (e/o che accumulano l'agente in questione o i suoi metaboliti) in misura maggiore del resto della popolazione;
- potenzialità di indagine della relazione tra concentrazione ambientale e esposizione individuale. Un decremento di concentrazione può non corrispondere ad un proporzionale declino di esposizione individuale. Questa, oltre che dalla entità delle emissioni e dalle proprietà intrinseche del contaminante (come la sua persistenza nell'ambiente) è anche condizionata da cambiamenti di comportamento e/o attitudine della popolazione;
- possibilità di quantificare la relazione tra esposizione e dose interna;
- la distribuzione spaziale dell'esposizione e quindi della popolazione da studiare.

Occorre tuttavia considerare alcune criticità dell'uso di biomarcatori, in particolare la relazione tra l'agente che misura il biomarcatore e l'effetto sulla salute deve essere dimostrata e validata sul campo.

In secondo luogo, la concentrazione di biomarcatori di esposizione (e la retrostante esposizione) è spesso fortemente condizionata da determinanti non sanitari di salute, quali le condizioni socio-economiche, etniche e altre esposizioni ambientali che debbono essere conosciute. A titolo di esempio in Tabella 3 si riporta il livello ematico di piombo in bambini con meno di 5 anni negli USA, che bene evidenzia l'associazione con la condizione socio-economica e con l'etnia (a sua volta associata alla condizione socio-economica).

Tabella 3. Percentuale di bambini USA di 0-5 anni, con livello ematico di piombemia > 10 µg/dl

Etnia	(%)	Reddito	(%)	Area urbana	(%)
Neri, non ispanici	11,2	Basso	8,0	> 1 milione ab.	5,4
Messicani	4,0	Medio	1,9	< 1 milione ab.	3,3
Bianchi, non ispanici	2,3	Alto	1,0	-	-

Fonte: CDC, 1997.

Le azioni per stimare esposizione o dose con l'ausilio di biomarcatori possono essere molteplici, ma sostanzialmente riconducibili a due filoni:

- indagini campionarie periodiche (*survey*) o monitoraggio di popolazione su larga scala, in cui il problema dei costi del monitoraggio individuale può rappresentare un elemento limitante;
- studi su piccola scala per documentare esposizione e dose individuale prima e dopo un intervento specifico (indagini campionarie).

L'uso di biomarcatori deve essere comunque valutato a valle di considerazioni ragionate sul piano dei costi e dei benefici rispetto a sistemi tradizionali, quali i questionari.

L'esempio della Tabella 4 mette in evidenza che l'uso del questionario è almeno tanto informativo quanto l'uso della più laboriosa e costosa misura del PCB nel sangue del cordone ombelicale (19). Da notare che talora, la standardizzazione dei dati, ottenuti attraverso questionario (variabilità tra osservatori, imprecisioni nella conversione di variabili di primo livello in variabili di secondo livello, ecc.) si presenta molto più laboriosa della standardizzazione – peraltro necessaria – dell'uso di metodiche di laboratorio. Ciò tuttavia non esime dalla necessità della massima attenzione nella stima della precisione e della validità di queste stime.

Tabella 4. Dimensioni neonatali ed età gestazionale secondo il consumo cumulativo di pesce contaminato da PCB o il livello serico di PCB misurato nel cordone ombelicale

Parametri	Consumo di pesce (a)		Livello serico di PCB nel cordone (b)	
	no (n. = 71)	sì (n. = 242)	< 3 ng/ml (n. = 166)	≥ 3 ng/ml (n. = 75)
Peso neonatale (g)	3660	3470 (*)	3750	3410 (*)
Circonferenza cranica (cm)	35,5	35,0 (*)	35,3 (*)	34,6 (*)
Settimane di gestazione	39,9	39,2 (*)	39,4	39,5
Score di maturità	20,0	18,5 (*)	20,0	19,0

(a): Aggiustato per peso della madre, tipo di esito, alcol, caffeina, farmaci antinfluenzali.

(b): Aggiustato per sesso del neonato, tipo di esito, età materna, perdita di peso in gravidanza.

(*): Differenza statisticamente significativa rispetto al controllo, $p < 0.05$.

Responsabilità degli interventi

La misurazione di biomarcatori di esposizione, a fianco degli strumenti tradizionali, è rilevante anche per la valutazione di responsabilità degli interventi (*assessing of accountability*) e per la Valutazione di Impatto Sanitario (VIS).

La tempistica di identificazione dei rischi per la salute umana e per l'ambiente, merita un'ulteriore riflessione. Non solo essa si colloca alla base delle finalità e della funzione stessa dell'epidemiologia ambientale, ma una ricostruzione del calendario di molte "scoperte" illustra ritardi che mettono in luce, retrospettivamente, la rilevanza del principio di precauzione, quale strumento procedurale per la protezione dell'ambiente e della salute, e con i valori etici sottostanti (20).

La maggior parte delle analisi che sono state effettuate riguarda i ritardi con cui la comunità scientifica e i decisori di salute pubblica hanno accertato ed accettato l'esistenza di rischi, tuttavia analogo ragionamento è estendibile anche alle problematiche su scala locale, in particolare riferite a ritardi o assenze delle autorità locali (e degli operatori nei settori dell'ambiente e della salute) nel rendersi conto dell'esistenza di un problema.

La storia recente è costellata di ritardi, a volte incredibilmente lunghi, tra la prima segnalazione di pericoli per l'ambiente e la salute ascrivibili a certi processi e sostanze e le risposte sul piano politico ed economico. I casi-studio su asbesto, benzene e PCB sono buoni esempi di come l'orizzonte a breve-termine di governi e imprese abbia rappresentato un ostacolo nei confronti di politiche di protezione sul medio e lungo periodo (21).

L'identificazione precoce di pericoli e rischi e l'attuazione delle conseguenti azioni di prevenzione è una necessità etica e rilancia con forza il ruolo dell'epidemiologia ambientale a forte connotazione eziologica e di sorveglianza.

Un buon sistema di indicatori ambiente-salute può avere un ruolo significativo nel contenimento dei tempi di identificazione dei rischi, della formulazione di ipotesi di approfondimento o di misure protettive/preventive e della comunicazione ai decisori e ai soggetti interessati.

Una proposta: gruppi integrati di consulenza per la sanità pubblica

Gruppi integrati di consulenza per la sanità pubblica possono essere uno strumento efficace per affrontare in modo integrato i problemi ambientali e sanitari in situazioni specifiche *pro-attive*, quali l'effettuazione di una bonifica, o *responsive*, come in presenza di una fonte di preoccupazione di origine ambientale (es. contaminazione) o sanitaria (es. addensamento di eventi avversi di salute o incremento di prevalenza/incidenza di una certa condizione).

L'esperienza dei *Public Health Advisories* dell'ATSDR costituisce un interessante riferimento (22).

Il gruppo di consulenza di sanità pubblica dovrebbe essere il luogo dell'integrazione tra gli operatori ambientali (Agenzie Regionali per la Protezione dell'Ambiente, ARPA) e quelli della salute pubblica (Osservatori epidemiologici, Unità Sanitarie Locali), integrati dal supporto di esperti di istituzioni nazionali e internazionali con esperienza e competenza riconosciute nel campo ambiente e salute.

In questo contesto discende la proposta di veri e propri gruppi di lavoro multidisciplinari, dove le diverse funzioni e competenze possono trovare forme di integrazione utili sul piano operativo e più in generale della crescita scientifica e culturale (*clearinghouse* o *camera di compensazione*).

È in questa sede che possono essere considerati in modo integrato:

- i livelli (o concentrazioni) delle sostanze pericolose nell'ambiente;
- se e come le persone possono essere esposte e attraverso quali destini ecologici (*pathways*);
- quali danni le esposizioni possono arrecare alla salute;
- se e come la residenza e l'attività lavorativa vicino ai siti contaminati determina il rischio;
- la presenza di altre fonti di pericolo.

I primi tre livelli sono tipici di una sede scientifica centrale, mentre gli ultimi due richiedono la conoscenza della situazione locale.

Nell'esperienza dell'ATSDR questi gruppi di lavoro (quasi trenta dal 1987), costituiti da personale di strutture pubbliche, hanno compiti di consulenza a fini operativi, con implicazioni di grande rilievo come:

- la decisione se e come trasferire persone o gruppi esposti a rischio;
- l'effettuazione della decontaminazione;
- l'offerta di presidi "sani" (es. acqua potabile controllata);
- la formazione ed educazione di operatori locali e residenti, il tutto sulla base di opportune valutazioni costo-beneficio.

Seppure occorra considerare le differenze della situazione Italiana, una *clearinghouse* con compiti d'integrazione può rappresentare uno strumento appropriato e funzionale, almeno per la formazione di posizioni comuni su problemi ambiente-salute di difficile gestione separata. L'esperienza vista in questa accezione si andrebbe a collocare nel contesto della Valutazione Ambientale Strategica (VAS), in corso di applicazione a livello dell'UE (23, 24).

Uno dei campi di applicazione più promettenti per un gruppo di lavoro integrato ambiente-salute sarebbe quello della *definizione e caratterizzazione dei siti e delle aree a rischio*, che assume significato ed implicazioni assai diverse a seconda che l'approccio sia mirato

all'intervento sul sito (bonifica) o alla valutazione dell'esposizione e all'intervento di sanità pubblica (sorveglianza, studi analitici, azioni di prevenzione).

La definizione dell'area di studio sulla base della valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*), presuppone un allargamento dal sito contaminato all'area a rischio, ovvero l'area dove risiedono persone potenzialmente in grado di avere effetti negativi dalla contaminazione o anche positivi dalla decontaminazione.

A continuazione si riprendono i principi di base proposti negli Stati Uniti per circostanze di inquinamento ambientale che causa problemi di salute per i residenti (22):

- *Documentazione dell'esposizione*
 - Inventario di materiali e sostanze nel sito contaminato
 - Determinazione delle emissioni nell'ambiente
 - Determinazione delle vie di esposizione per l'uomo
 - Stima o misura dell'esposizione
- *Definizione della popolazione esposta*
 - Definizione dei gruppi a rischio
 - Selezione dei gruppi non esposti (di controllo)
- *Documentazione di malattie e condizioni*
 - Definizione dei test per la misura individuale dell'esposizione (biomarcatori)
 - Conduzione di esami medici o di laboratorio (biomarcatori)
- *Associazione esposizione-malattia*
 - Confronto tra esposti e non esposti
 - Confronto tra esposti e dati di riferimento
 - Indagine su relazione esposizione-effetto
 - Applicazione dei criteri di causalità (*Hill's postulates*)

Essi evidenziano la necessità della connessione tra competenze ambientali e sanitarie per gli approfondimenti epidemiologici, compreso il monitoraggio su indicatori ambiente-salute, biomarcatori, ecc. e indagini epidemiologiche non pianificate (indagini su *cluster* di eventi avversi).

Le adeguate risposte alla principale domanda degli epidemiologi di conoscere le aree di ricaduta degli inquinanti atmosferici, la contaminazione dei suoli, l'inquinamento delle falde, ecc. per poter valutare, o almeno stimare, l'esposizione a sostanze tossiche, cancerogene, mutagene, teratogene, possono venire solo da un lavoro integrato con le competenze ambientali, ricercando un linguaggio comune per il raggiungimento di obiettivi condivisi di protezione ambientale e prevenzione della salute.

Conclusioni

Per accrescere il patrimonio informativo per la protezione ambientale e la promozione della salute occorre uno sforzo integrato per la definizione della relazione tra rischio ambientale-esposizione-effetto e la creazione di un sistema informativo integrato ne rappresenta la condizione di base.

Un sistema d'indicatori specifici della relazione tra ambiente e salute è lo strumento di base e la valutazione dell'esposizione appare l'elemento cerniera.

Programmi di monitoraggio e indagini su indicatori ambiente-salute, con particolare riferimento a quelli di esposizione, e studi di valutazione del rischio, unitamente alle più tradizionali attività di indagine ambientale e agli studi di epidemiologia ambientale,

costituiscono il complesso di attività che possono rispondere alle preoccupazioni delle comunità interessate e dare informazioni ai decisori. Infine, la costituzione di organi di consulenza tecnico-scientifica che lavorino in modo integrato su ambiente e salute possono dare un forte valore aggiunto agli obiettivi descritti.

Bibliografia

1. World Health Organization Europe. *The European charter and commentary*. Frankfurt:WHO; 1989. (www.who.dk/eprise/main/who/Progs/HEP/20030612_1).
2. Eyles J, Furgal C. Indicators in environmental health: identifying and selecting common sets. *Can J Public Health* 2002;93 (Suppl. 1):S62-7.
3. World Health Organization European Region. Environmental Health Indicators for the WHO European Region. Updated of methodology. Copenhagen: WHO; 2000. (<http://www.euro.who.int/document/e76979.pdf>)
4. Von Schirnding YE. Health-and-environment indicatore in the context of substeinable development. *Can J Public Health* 2002;93 (Suppl 1): S9-15. <http://www.cdc.gov/indicators>
5. World Health Organization European Region. Environmental health indicators for the WHO European Region: survey methods for environmental health assessment. Bonn: WHO; 2002.
6. SCALE (Science-Children-Awareness Legal instruments-Evaluation), Environment and health indicators: options for actions and recommendations. Under the framework of the European Environment and Health Strategy (COM 2003, 338 final). Brussels: Technical Working Group on Indicators and Priority diseases, 30 March 2004. (www.brussels-conference.org)
7. Documentazione Regionale Salute-Centro di Documentazione per la Promozione della Salute, Regione Piemonte (<http://www.dors.it/pag.php?idem=16>)
8. National Research Council. Biological markers in environmental health research. *Environ Health Persp* 1987;74:3-7.
9. National Research Council. *Biological markers in reproductive toxicology*. Washington DC: National Academy Press; 1989.
10. National Research Council. *Biological markers in pulmonary toxicology*. Washington DC: National Academy Press; 1989.
11. National Research Council. *Biological markers in neurotoxicology*. Washington DC: National Academy Press; 1992.
12. National Research Council. *Biological markers in immunotoxicology*. Washington DC: National Academy Press; 1992.
13. National Research Council. *Biological markers in urinary toxicology*. Washington DC: National Academy Press; 1995. p. 29-37.
14. World Health Organization. *Biomarkers and risk assessment: concepts and principles*. Geneva: WHO; 1993. (Environmental Health Criteria no. 155).
15. Elinder CG, et al. *Biological monitoring of metals*. Geneva: WHO, International Programme on Chemical Safety; 1994. (Chemical Safety Monographs WHO/EHG/94.2).
16. Lauwerys R, Hoet P. *Industrial chemical exposure. Guideline for biological monitoring*. 2nd ed. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1993.
17. Indulski JA, Lutz W. Biomarkers used for the assessment of health hazards in population living in the vicinity of comunal and industrial waste dump sites. *Int J Occup Med Environ Health* 1995;8:11-16.
18. Fein GG, Jacobson JL, Jacobson SW, et al. Prenatal exposure to polychlorinated biphenyls: effects on birth size and gestational age. *J Pediatr* 1984;105:315-20.

19. World Health Organization, Regional Office for Europe. *The precautionary principle: protecting public health, the environment and the future of our children*. Martuzzi M, Tickner JA (Ed.). Copenhagen: WHO; 2004.
20. European Environment Agency. Late lessons from early warnings “the precautionary principle 1986-2000”. Copenhagen: EEA; 2001.
21. Johnson BL. Impact of hazardous waste on human health: hazard, health effects, equity, and communication issues. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 1999.
22. Direttiva 42/2001/CE del Parlamento Europeo e del Consiglio del 27 Giugno 2001, concernente la valutazione degli effetti di determinati piani e programmi sull’ambiente. (www.minambiente.it/Sito/settori_azione/via/docs/direttiva_CE_42_2001.pdf)
23. Partidario MR, Clark R. *Perspectives on SEA*. Boca Raton, USA: Lewis Publishers; 2000.

STUDI DI EPIDEMIOLOGIA AMBIENTALE NELLE AREE OGGETTO DI BONIFICA: IL CONTRIBUTO DEGLI ANIMALI SENTINELLA

Paola De Nardo

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Gli animali domestici e selvatici sono esposti come l'uomo ai contaminanti presenti nell'aria, nel suolo, nell'acqua e nel cibo e come questo risentono dei possibili effetti acuti e cronici conseguenti a tali esposizioni.

Gli animali offrono attraverso lo studio "sul campo" (cioè in ambiente non controllato sperimentalmente) degli effetti biologici e sanitari nonché delle patologie conosciute, insorte spontaneamente e non evocate in laboratorio, un altro tipo di approccio alla stima del rischio per la salute umana caratterizzato al momento dalla ricerca di una modalità adeguata per osservare e valutare eventi insorti spontaneamente. Le malattie spontanee, a differenza di quelle indotte sperimentalmente negli animali da laboratorio, riflettono, infatti, una naturale esposizione ad una ampia varietà di cancerogeni ambientali, agenti infettivi, o farmaci, e molti tumori manifestano interessanti similitudini (anatomo-istopatologiche ed epidemiologiche) con i tumori negli uomini.

Alcune specie animali trascorrono l'intera vita (più breve di quella dell'uomo) in uno stesso ambiente; il tempo di induzione-latenza delle loro patologie risulta essere inferiore a quello delle stesse forme nell'uomo; l'alimentazione e gli stili di vita sono spesso costanti per tutto l'arco di vita ed i trattamenti farmacologici potrebbero essere facilmente individuabili.

Le popolazioni animali esposte a contaminanti nell'ambiente, i cui dati possono essere regolarmente e sistematicamente raccolti ed analizzati, possono essere definiti "sistemi sentinella animali" (SSA) ed essere utilizzati per identificare o monitorare una ampia varietà di inquinanti ambientali pericolosi per la salute umana, per le diverse specie animali e per gli ecosistemi.

Ad essi viene riconosciuta una particolare utilità in tutte quelle circostanze in cui le procedure convenzionali sono ricche di incertezze ovvero nelle valutazioni in presenza di misture chimiche complesse, quando la biodisponibilità delle sostanze è incerta o in presenza di agenti scarsamente caratterizzati. Gli ambiti di intervento dei sistemi sentinella animali possono essere diversi: evidenziare contaminanti ambientali, monitorare la contaminazione durante le diverse fasi della catena alimentare, investigare la biodisponibilità dei contaminanti nei molteplici distretti ambientali o facilitare la stima di un rischio derivante da una esposizione.

Gli animali possono monitorare ogni tipo di ambiente: posto di lavoro, abitazioni, ed ecosistemi sia acquatici che terrestri garantendo un'osservazione dell'ambiente investigato nella sua globalità e non artificialmente ricostruito nei laboratori sperimentali.

Considerando l'evidenza degli effetti tossici negli animali sentinella alcune delle incertezze nel predire i rischi per l'uomo potrebbero essere diminuite.

Attualmente i dati dei test sugli animali da laboratorio costituiscono la componente principale per la stima del rischio in quanto le informazioni cliniche ed epidemiologiche provenienti dai soggetti umani risultano frammentarie e non prive di lacune per molte sostanze diffuse nell'ambiente in senso lato, e soprattutto perché vi è un generale orientamento a non assegnare all'epidemiologia il compito di identificare i rischi ma di assegnarlo alla ricerca tossicologica *in vivo ed in vitro*.

Mentre più in generale si va consolidando il razionale sotteso all'uso degli animali sentinella, nelle esperienze correnti è ormai acquisito come necessità l'inserimento in modo organico e sistematico un punto di osservazione sul fronte animale. I servizi di prevenzione, le agenzie per la protezione dell'ambiente e le diverse strutture sanitarie territoriali in seguito ad una più aggiornata visione della salute legata all'ambiente sollecitano sempre più la comunità scientifica affinché le conoscenze dei diversi comparti ambientali possano confluire in un organico tentativo di valutazione (2).

Da una prima analisi della letteratura internazionale risultano frammentari gli esempi di indagini per la valutazione degli effetti nocivi sulle diverse specie animali associati all'esposizione spontanea a sostanze tossiche o pericolose. Le specie animali più investigate comprendono gli uccelli selvatici (3), pesci (4), anfibi (5) e piccoli mammiferi ratti, topi e criceti (6-11). Vanno inoltre segnalati alcuni studi sulla valutazione degli effetti derivanti da rifiuti urbani utilizzati come fertilizzanti in zootecnia (12-14).

Sempre rimanendo nell'ambito degli animali domestici e da compagnia la maggioranza degli studi condotti, numericamente limitati se confrontati con quelli relativi alle misure su altri comparti ambientali, è costituita da studi pilota, circoscritti a siti pericolosi e/o aree a rischio e le indagini sono indirizzate per lo più a verificare la plausibilità scientifica dell'uso degli animali sentinella nelle diverse fasi di monitoraggio ambientale in aree potenzialmente inquinate.

Diversi esempi applicativi riguardano la problematica dell'amianto per la quale sono disponibili molti modelli animali per lo studio del mesotelioma (15) e per la ricerca delle fibre come possibili indicatori di diffusione ambientale (16). Quest'ultimo studio è relativo a uno dei 17 siti oggetto del presente rapporto. Lo studio mostra che il monitoraggio di popolazioni animali in particolari contesti di esposizioni ambientali può concorrere sia alla individuazione di nuove aree a rischio che alla valutazione delle efficacia degli interventi di risanamento. A Biancavilla sono state rinvenute fibre di fluoro-edenite nei polmoni di pecore residenti in prossimità di una cava il cui materiale, usato per l'edilizia locale e stato riconosciuto responsabile della esposizione ambientale a fibre di fluoro-edenite. Questo risultato oltre a rinforzare il ruolo della pecora come indicatore della diffusione delle fibre nell'ambiente rurale o semi-rurale suggerisce future applicazioni del "modello pecora" nell'area oggetto di interesse. In particolare la definizione del carico polmonare delle fibre permetterà di mettere a confronto allevamenti residenti in aree diverse da quelle della cava al fine di individuare eventuali altre fonti di esposizione e concorrere, a bonifica ultimata, alla valutazione dell'efficacia delle opere intraprese. Per altri agenti diversi dall'amianto Salman *et al.* (17) valutano attraverso uno studio pilota l'opportunità di utilizzare un sistema di sorveglianza su animali da reddito quali i bovini al fine di procedere ad un monitoraggio ambientale di inquinanti noti. In particolare vengono analizzati nel siero di bovini, residenti in diverse aree del Colorado, undici insetticidi procedendo ad una valutazione critica delle condizioni migliori per programmare un monitoraggio ambientale attraverso l'utilizzazione di campioni di siero raccolti nella routine di campagne di controllo delle malattie infettive. Schilling *et al.* (18) valutano attraverso un questionario rivolto ai proprietari gli effetti sulla salute degli animali da compagnia del 2,3,7,8-TCDD in Missouri in prossimità di una discarica di oli combustibili.

Zarski *et al* (19) confrontano il livello di mercurio presente nel tessuto muscolare e nei reni di cavalli e conigli domestici allevati in zone altamente industrializzate ed in zone agricole raffrontando la risposta delle due specie animali in assenza di analisi di marcatori per la

neurotossicità. Gunson *et al.* (20) studiano la relazione tra l'insorgenza di osteocondrosi, osteoporosi, e nefrocalcinosi in cavalli allevati in prossimità di un sito inquinato da zinco e cadmio.

Reif *et al* (21) valutano i livelli di arsenico, cadmio, rame, piombo, manganese e zinco, in pecore residenti in vicinanza di un sito inquinato da rifiuti pericolosi, con un campionamento di suolo e analisi di tessuto epatico suggerendo interessanti ipotesi per studi futuri. Anche gli studi riguardanti la valutazione del danno genetico come biomarcatore attraverso il test dei micronuclei (frequenze anomale di strutture cromatidiche in cellule in divisione) ed il test della cometa (misura delle rotture nelle catene del DNA) risultano essere scarsi ed ancora orientati alla validazione ed adattamento su specie animali quali pesci (22) od uccelli (23). Va ricordato ancora che gli animali domestici e da compagnia non sono stati oggetto di frequenti processi di validazione come sentinelle, né gli studi riguardanti la calibratura dei risultati ottenuti su organismi diversi dall'uomo hanno coinvolto di fatto queste specie animali (24). Sicuramente le raccomandazioni dei partecipanti al Workshop oggetto dell'articolo di Van der Scalie (1) hanno dato un impulso alla ricerca in tal senso ed il lavoro di Backer *et al* (25) ne costituisce un esempio recente. Qui per la prima volta si procede ad analizzare parametri clinici, saggiare eventuali effetti genotossici attraverso il test dei micronuclei indagando contemporaneamente la risposta immunitaria con la valutazione delle sottopopolazioni linfocitarie su cani residenti in prossimità di un sito inquinato.

Attualmente in Italia possiamo riconoscere almeno tre problemi principali che rendono difficile intraprendere studi epidemiologici ambientali in popolazioni animali:

- la peculiarità dei diversi tipi di allevamento ed utilizzazione degli animali da reddito e l'assenza per gli animali da compagnia di un monitoraggio sistematico degli interventi diagnostici, terapeutici e di certificazione;
- la difficoltà, amplificata da un'attenzione inadeguata e dall'apparente conflitto di competenze, ad ottimizzare gli interventi di monitoraggio già esistenti, per esempio nel campo della sorveglianza delle malattie infettive;
- la presenza frammentaria, o spesso l'assenza sul territorio regionale di sistemi di registrazione di patologie specifiche o di malformazioni congenite con indicazioni di copertura territoriale o temporale. Questo ha reso possibile sinora la realizzazione di studi, circoscritti e poco strutturati, come quello svolto a Montalto di Castro riguardante la descrizione di malformazioni in bovini residenti in prossimità della centrale nucleare oggetto di tesi di laurea che pur offrendo un'informazione limitata in termini epidemiologici costituisce un'esperienza pilota forse non unica di una letteratura più difficile da raggiungere.

Proprio alla luce delle problematiche relative all'utilizzazione delle informazioni derivanti dall'osservazione degli effetti biologici e sanitari in popolazioni di animali che spaziano dalle lacune nelle conoscenze di base in biologia, patologia, ecologia all'assenza di un sistema di raccolta dei dati correnti strutturato ed efficace, si può affermare che l'attivazione di indagine mirate, in aree particolari come quelle oggetto di bonifica, rappresenta oltre che un esercizio innovativo, una concretizzazione di *iter* procedurali la cui valutazione critica finale costituisce un primo tentativo per il superamento dei limiti stessi e quindi una risposta fattiva alla serie di raccomandazioni e sollecitazioni per sviluppare, affinare ed implementare l'uso dei sistemi animali raccolte in occasione del workshop promosso dalla *Agency for Toxic Substances and*

Disease Registry (ATSDR). dal *National Center for Environmental Assessment of the Environmental Protection Agency* (US EPA) e dal *US Army Center for Environmental Health Research* (1).

Programmare un *iter* procedurale adeguato per saggiare una metodologia di indagine costituisce uno dei primi passi per attivare fattivamente un processo di validazione dei sistemi sentinella animali come possibili indicatori delle interazioni ambiente-salute e concorrere al miglioramento delle conoscenze necessarie per valutare la plausibilità scientifica e la fattibilità metodologica di un approccio investigativo che può trovare varie applicazione sia nelle problematiche relative alla protezione ambientale in senso lato sia alla promozione della salute contribuendo alla comprensione delle interazioni ambiente-uomo-animale.

Bibliografia

1. Van der Schalie WH, Gardner HS Jr, Bantle JA, De Rosa CT, Finch RA, Reif JS, Reuter RH, Backer LC, Burgher J, Folmar LC, Stokes WS. Animals as sentinels of human health hazards of environmental chemicals. *Environ Health Perspect* 1999;107 (4):309-15.
2. De Nardo P. Animali come sentinelle di inquinamento ambientale. *Epidemiol Prev* 2003;27:26-31.
3. Fry DM. Reproductive effects in birds exposed to pesticides and industrial chemicals. *Environ Health Perspect* 1995;103(Suppl. 7):165-71.
4. Matsui M, Hose JE, Garrahan P, Jordan GA. Developmental defects in fish embryos from Salton Sea, California. *Bull Environ Contam Toxicol* 1992;48:914-20.
5. Mizgireuv IV, Flax NL, Borkin LJ, Khudoley VV. 1984. Dysplastic lesions and abnormalities in amphibians associated with environmental conditions. *Neoplasma* 1984;31(2):175-81.
6. Mc.Bee K, Bickham JW, Brown KW, Donnelly KC. 1987. Chromosomal aberration in native small mammals (*Peromyscus leucopus* and *Sigmodon hispidus*) at a petrochemical waste disposal site: I standard karyology. *Arch Environ Contam Toxicol* 16;(6):681-8.
7. McBEE K. 1991. Chromosomal aberrations in native small mammals (*Peromyscus Leucopus*) at a petrochemical waste disposal site: II. Cryptic and inherited aberrations detected by G-band analysis. *Environ Toxicol Chem* 1991;10:1321-9.
8. Rowley MH, Christian JJ, Basu DK, Pawlikowski MA, Paigen B. Use of small mammals (voles) to assess a hazardous waste site at Love Canal of Folls, New York. *Arch Environ Contam Toxicol* 1983;12:383-97.
9. Flickinger EL, Nichols JD. Small mammal populations at hazardous waste disposal sites near Houston, Texas, USA. *Environ Pollution* 1990;65:169-80.
10. Eckl PM, Riegler D. Levels of chromosomal damage in hepatocytes of wild rats living within the area of a waste disposal plant. *Sci Total Environ* 1996;196:141-9.
11. Thompson RA, Schroder GD, Connor HC. Chromosomal aberrations in the cotton rat, *Sigmodon hispidus*, exposed to hazardous waste. *Environ Mol Mutagen* 1988;11:359-67.
12. Hogue DE, Parrish JJ, Foote RH, Stouffer JR, Anderson JL, Stoewsand GS, Telford JN, Bache CA, Gutenman WH, Lisk DJ. Toxicological studies with male sheep grazing on municipal sludge-amended soil. *J Toxicol Environ Health* 1984;14(2):153-61.
13. Smith GS, Hallford DM, Watkins JB 3rd. Toxicological effects on gamma-irradiated sewage solid fed as seven percent of diet to sheep for four years. *J Anim Sci* 1985; 61(4):931-41.
14. Telford JN, Thonney ML, Hogue DE, Stouffer JR, Bache CA, Gutenman WH, Lisk DJ, Babish JB, Stoewsand GS. Toxicological studies in growing sheep fed silage corn cultured on municipal sludge-amended acid subsoil. *J Toxicol Environ Health* 1982;10:73-85.

15. De Nardo P. Il mesotelioma pleurico del cane come indicatore di esposizione ambientale ad amianto. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 1996. (Rapporti ISTISAN 96/38).
16. DeNardo P, Bruni B, Paletti L, Pasetto R, Siriani B. Pulmonary fibre burden in sheep living in the Biancavilla area (Sicily): preliminary results. *Sci Total Environ* 325(2004):51-8.
17. Salman MD, Reif JS, Rupp L, Aaronson MJ. Chlorinated hydrocarbon insecticides in colorado beef cattle serum: a pilot environmental monitoring system. *J Toxicol Environ Health* 1990;31:125-32.
18. Schilling RJ, Stehr-Green PA. Health effects in family pets and 2,3,7,8-TCDD contamination in Missouri: a look at potential animal sentinels. *Arch Environ Health* 1987;42(2):137-9.
19. Zarski TP, Debski B, Rokicki E, Samek M, Válka J, Beseda I. Free living animals as bioindicators of mercury pollution. *Ekológia* 1995;14 (2):113-7.
20. Gunson DE, Kowalczyk DF, Shoop CR, Ramberg CF. Environmental zinc and cadmium pollution associated with generalized osteochondrosis, osteoporosis, and nephrocalcinosis in horses. *J Am Vet Med Assoc* 1982; 180(3):295-9.
21. Reif JS, Ameghino E, Aaronson MJ. Chronic exposure of sheep to a zinc smelter in Perú. *Environ Res* 1989;49:40-9.
22. Bombail V, Aw D, Gordon E, Batty J. Application of the comet and micronucleus assays to butterfish (*Pholis gunnellus*) erythrocytes from the Firth of Forth, Scotland. *Chemosphere* 2001;44:383-92.
23. Pastor N, López-Lázaro M, Tella J, Baos R, Forrero MG, Hiraldo F, Cortés F. DNA damage in bird after the mining waste spill in Southwestern Spain: a comet assay evaluation. *J Environ Pathol Toxicol Oncol* 2001;4:317-24.
24. Beeby A. What do sentinels stand for? *Environ Pollution* 2001;112 (2):285-98.
25. Backer LC, Grindem CB, Corbett WT, Cullins JL, Hunter JL. Pet dogs as sentinels for environmental contamination. *Sci Total Environ* 2001;274:161-9.

CONDIVISIONE DELL'INFORMAZIONE GEOGRAFICA COME STRUMENTO PER LA GESTIONE E L'ANALISI DI FENOMENI AMBIENTALI E SANITARI

Stefania Trinca

Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria, Istituto Superiore di Sanità, Roma

Introduzione

Nella procedura di analisi delle aree soggette a bonifica la caratterizzazione ambientale dei siti contaminati riveste un ruolo rilevante per individuare e valutare i rischi per l'uomo e l'ambiente e per definire le azioni da intraprendere per la bonifica.

Generalmente tale procedura viene applicata alle zone occupate dagli impianti allo studio e a quelle immediatamente attigue ad essi e richiede l'acquisizione di dati ed informazioni in dettaglio sulle caratteristiche tecniche dell'impianto stesso e/o del sito inquinato e sulle sostanze rilasciate. In questo contesto, oltre alla raccolta di dati di concentrazione dei diversi inquinanti nelle matrici ambientali (acqua, aria, suolo) e in quelle biologiche (vegetali, animali, soggetti umani esposti), per tener conto di quei fattori che ne potrebbero ulteriormente favorire la diffusione nell'ambiente o il contatto con l'uomo vengono considerati anche altri parametri, quali ad esempio lo studio dei venti, le precipitazioni atmosferiche, la presenza di corpi idrici, la presenza di particolari ecosistemi, la distanza dalle zone urbanizzate con la relativa densità di popolazione, ecc. Tutto ciò sarà oggetto della successiva analisi, basata sull'applicazione di modelli matematici di diffusione degli inquinanti e su competenze tossicologiche ed ecotossicologiche, per la valutazione del rischio per l'ambiente e per la salute umana legato all'esposizione delle sostanze in esame.

Lo studio della componente salute nelle attività di bonifica sta assumendo un ruolo sempre più rilevante e in molti casi vengono introdotti studi di epidemiologia ambientale volti a valutare gli effetti sanitari sulle popolazioni residenti nelle aree di interesse.

Per favorire l'integrazione di questi due diversi approcci è necessario tener conto di una serie di fattori:

- la crescita delle esigenze informative del sistema;
- la creazione di un sistema informativo integrato ambientale e sanitario che favorisca la messa a punto di indicatori ambiente-salute;
- lo sviluppo di nuove metodologie per l'analisi congiunta dei dati ambientali e sanitari.

Il presente contributo è dedicato principalmente alla trattazione dei due primi punti sopra citati e fornisce alcuni spunti per impostare una metodologia di lavoro in merito ad essi.

Esigenze informative del sistema integrato ambiente salute

Con l'introduzione degli studi di epidemiologia ambientale nelle analisi delle aree soggette a bonifica variano anche le esigenze informative del sistema. L'area definita dallo studio non può essere limitata a quella interessata dal sito perimetrato ufficialmente (es. polo industriale), ma

deve estendersi maggiormente sul territorio per consentire di individuare eventuali gruppi di popolazione a rischio per i quali, oltre agli indicatori di esposizione (rilevazioni della presenza di inquinanti) e a quelli di effetto (misure di occorrenza di effetti avversi sulla salute), vanno considerati anche altri fattori o elementi di rischio e/o di pressione che, se presenti, potrebbero agire da amplificatori o confondenti degli effetti sanitari studiati.

Pertanto, alla caratterizzazione ambientale del sito, più puntuale e generalmente circoscritta alle sue immediate vicinanze, va associata la caratterizzazione ai fini epidemiologici del territorio circostante, più estesa dal punto di vista geografico e più articolata dal punto di vista informativo.

In questo contesto anche la conoscenza del territorio va quindi approfondita considerando informazioni e dati relativi ai suoi principali aspetti quali:

- *Geomorfologia*
che comprende la collocazione geografica dell'area in esame, i limiti amministrativi, i rilievi e l'altimetria, l'idrografia, la vegetazione, il clima, la meteorologia.
- *Antropizzazione*
che si basa principalmente sulla conoscenza dell'uso del suolo e delle attività umane prevalenti (agricoltura, commercio, industria, servizi, urbanizzazione, zone naturali, ecc.), della distribuzione geografica degli insediamenti umani (zone residenziali, industriali, rurali, ecc.), delle diverse vie di comunicazione.
- *Stato dell'ambiente*
definito, oltre che per mezzo degli indicatori di esposizione, anche attraverso i dati di monitoraggio e controllo delle componenti ambientali acqua, aria e suolo, degli ecosistemi.
- *Caratteristiche delle popolazioni*
struttura per età e distribuzione della popolazione, movimenti migratori, condizioni socio-economiche, abitudini di vita, occupazione prevalente.
- *Stato di salute delle popolazioni*
definito dagli indicatori di effetto come per esempio, la mortalità per causa, l'incidenza di specifiche patologie, le dimissioni ospedaliere, le prestazioni sanitarie, il consumo di farmaci.

Considerando la grande quantità di informazioni necessarie e la loro eterogeneità nella forma e nei contenuti si pongono a questo punto due serie di problemi:

- come reperire le informazioni valide per questo tipo di studio;
- come associare ed analizzare in modo congiunto dati così eterogenei.

Reperimento delle informazioni

Grazie agli sviluppi degli ultimi decenni nei campi dell'informatica, della telematica e della scienza dell'informazione, è oggi possibile reperire molte delle informazioni sopra elencate prodotte da fonti informative specifiche presenti sia a livello centrale, sia a livello locale.

Infatti, gran parte degli enti e delle istituzioni che si occupano di ambiente, di territorio, di scienze sociali, di salute pubblica (Ministeri, ISTAT, APAT, ARPA, Assessorati regionali, provinciali, comunali, uffici tecnici, ospedali, ecc.) hanno sviluppato propri sistemi di raccolta e gestione dati dando vita a sistemi informativi territoriali, sistemi informativi dedicati, basi di dati tematiche, archivi di dati e informazioni *ad hoc*, repertori di dati.

A volte i fruitori dell'informazione possono trovarsi in difficoltà nella scelta delle fonti informative più adatte ai loro scopi dato che la proliferazione di banche dati, se pur acquisiti con metodologie differenti, ha generato duplicazioni e ripetizioni (soprattutto per ciò che riguarda i dati ambientali) di repertori di dati. Incoraggiare la pianificazione e sostenere un'opera di omogeneizzazione e standardizzazione di tali sistemi, sia a livello locale (tra strutture che operano nello stesso territorio), sia a livello interregionale o nazionale, consente di:

- evitare inutili sprechi di risorse;
- migliorare il contenuto informativo (sensibilità e specificità);
- potenziare i confronti tra aree geografiche;
- individuare delle aree geografiche o dei settori per i quali può esservi carenza o inadeguatezza di informazione.

Gli strumenti di gestione delle informazioni sopra descritti contengono spesso dati georeferenziati, associati cioè alle proprie coordinate geografiche, e sono anche in grado di fornire cartografie tematiche che rappresentano la distribuzione spaziale dei fenomeni. Può accadere però che solo gli addetti ai lavori siano al corrente della loro esistenza, nonostante molti di questi strumenti informativi siano consultabili anche attraverso i siti web delle varie istituzioni.

Naturalmente l'accesso ai dati non è sempre facile e talvolta essi sono vincolati da regole che ne possono limitare l'acquisizione.

Trattandosi poi di dati raccolti per scopi diversi, possono presentarsi problemi relativi alla fruibilità dei dati stessi; può accadere infatti che le loro caratteristiche non corrispondano del tutto alle esigenze dello studio per ciò che riguarda il livello di dettaglio, gli ambiti territoriali, la definizione geografica o i periodi temporali di riferimento. Va sempre effettuata inoltre una verifica della loro validità, intesa come accuratezza e sensibilità.

Rispetto alle considerazioni precedenti è importante sottolineare come la grande diffusione di sistemi di gestione di basi di dati (*Data Base Management Systems*, DBMS) e di sistemi informativi geografici (*Geographic Information System*, GIS) abbia dato l'impulso ad un nuovo modo di lavorare che ha fatto sì che la maggior parte delle istituzioni, sia centrali, sia locali, che si occupano a vario titolo di tematiche del territorio, producano dati georeferenziati e cartografia digitalizzata seguendo determinati standard e ciò, oltre a garantire una qualità migliore dei dati, ne favorisce un uso interdisciplinare.

A questo proposito va ricordato che nel 1996 è stata stipulata un'intesa tra Stato-Regioni e Enti locali sui GIS per modificare in termini positivi la situazione dell'informazione geografica in Italia. Il sito web Intesagis.it (1) oltre alle informazioni relative al protocollo d'Intesa Stato-Regioni e Enti locali per la realizzazione dei GIS, è in grado di fornire molte altre informazioni sulla cartografia prodotta in Italia, le fonti di dati esistenti, le attività e gli eventi di interesse.

Va inoltre citato il Centro Interregionale di Documentazione (2) che da più di quindici anni promuove il confronto e la collaborazione tra tutti gli enti che nelle regioni italiane svolgono attività di analisi e rappresentazione del territorio, intesa come produzione di cartografia, fotografie aeree, di immagini telerilevate, ecc. Il Centro pubblica la rivista "Documenti del Territorio" ricca di contributi dedicati alla lettura e alla descrizione del territorio italiano, soprattutto dal punto di vista ambientale, e fornisce l'elenco dei referenti regionali per la cartografia.

La crescente necessità di attingere alle molteplici fonti di dati, ambientali e sanitari, e il contemporaneo incremento dell'offerta di nuovi strumenti informativi richiederebbe lo sviluppo di uno specifico sistema integrato di metainformazione dedicato alle problematiche ambiente-salute, in grado di comunicare quali dati esistono, chi li ha prodotti, quali sono le loro caratteristiche principali, come accedervi, ecc.

A questo proposito si possono citare alcuni esempi di strumenti informatizzati, e non, dedicati alla diffusione della conoscenza di fonti informative specializzate nella gestione di dati concernenti problematiche sanitarie-ambientali (3-5).

Un importante contributo in questo senso è rappresentato inoltre dall'“Annuario dei dati ambientali” (6-9) che l'Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i servizi Tecnici (APAT) produce dal 2001. Si tratta di un volume rivolto alla diffusione delle informazioni sulle condizioni dell'ambiente in Italia, basato soprattutto sulla definizione e la caratterizzazione (contenuti informativi, metadati e dati, qualità) degli indicatori ambientali secondo il modello DIPSIR (Determinanti, Pressioni, Impatti, Stato e Risposte) proposto dalla Agenzia Europea per l'Ambiente (AEA) come evoluzione e integrazione dello schema PSR (Pressione, Stato, Risposta) dell'OECD (*Organization for Economic Cooperation and Development*).

Sviluppo dei sistemi per l'integrazione di dati ambientali e sanitari attraverso i GIS

Pur avendo caratteristiche assai diverse, tutte le tipologie di dati descritte in precedenza possono essere analizzate insieme se si riferiscono alla stessa localizzazione geografica. Per raccogliere, gestire, elaborare dati così eterogenei (cartografici, alfanumerici, immagini) sono oggi disponibili, come già accennato in precedenza, specifici strumenti informatici: i GIS.

Tali strumenti, introdotti sul mercato alla fine degli anni '80, già agli inizi degli anni 1990 venivano utilizzati diffusamente in campo ambientale e territoriale, settori nei quali la cartografia gioca un ruolo importante (nell'aprile del 1990 ebbe luogo ad Amsterdam la “I European GIS Conferences, EGIS”).

In campo sanitario l'interesse per le applicazioni GIS negli studi di epidemiologia geografica e ambientale è sorto in tempi successivi (10, 11), inizialmente in quei Paesi, come la Gran Bretagna e i Paesi Nord Europei, dove i dati epidemiologici erano già disponibili ad un livello di disaggregazione subcomunale, registrati cioè attraverso i *postcode*.

Da circa dieci anni i GIS vengono adottati in campo ambientale e in campo sanitario anche in Italia (12); le applicazioni di tipo ambientale sono molteplici e vanno dalla gestione di reti di monitoraggio, allo sviluppo di modelli di simulazione, alla lettura del territorio attraverso immagini telerilevate, ecc.

In epidemiologia ambientale i GIS vengono utilizzati negli studi di tipo geografico, per disegnare le mappe di distribuzione degli effetti sanitari (mortalità/incidenza per causa specifica) e per confrontare tali mappe con la distribuzione geografica di indicatori di esposizione (13). Negli studi di tipo analitico questi strumenti vengono prevalentemente utilizzati per mappare la distribuzione spaziale dei soggetti allo studio (casi-controlli) rispetto alla fonte di rischio (14, 15). Altre applicazioni, di recente sperimentazione, sono tese a migliorare, attraverso l'associazione di dati provenienti da più fonti, la caratterizzazione delle fonti di rischio e di conseguenza, la stima dell'esposizione (16).

Tecnicamente i GIS sono dei prodotti software costituiti da più componenti, ognuna con specifiche funzioni, che operano in maniera combinata:

- *Grafica*
per la gestione della cartografia digitalizzata e delle immagini;
- *Database*
per la gestione delle informazioni;
- *Analitica*
per le analisi dei dati di tipo spaziale e di tipo statistico.

Questi strumenti offrono la possibilità di implementare una database geografico comprensivo di tutte le informazioni precedentemente acquisite e associate tra loro, sia dal punto di vista spaziale, sia dal punto di vista logico.

Con i GIS è possibile effettuare vari tipi di elaborazioni:

- Associando i dati e le cartografie digitalizzate relative agli elementi di base del territorio (limiti amministrativi, orografia, idrografia, vegetazione, uso del suolo, reti di comunicazione e reti tecnologiche, ecc.) è possibile sviluppare un primo quadro dell'area in esame che rappresenta lo scenario sul quale verrà studiata la distribuzione spaziale dei fenomeni ambientali e sanitari.
- I dati sulle fonti di rischio (industrie, ciminiere, discariche, ecc.) e quelli chimico-fisici sulle matrici ambientali (acqua, aria, suolo), rappresentati da indicatori sintetici di esposizione e/o di rischio, possono essere utilizzati per la realizzazione di mappe della diffusione spaziale del rischio e per definire le aree di esposizione (18, 19).
- Analogamente si procede all'analisi della distribuzione spaziale dei fenomeni sanitari che, oltre a definire le zone di maggior interesse, consente di individuare eventuali *cluster* di mortalità o di morbosità per alcune patologie specifiche (20) e di stimare il rischio in funzione della distanza dalla sorgente (21).
- Il confronto tra le diverse mappe tematiche fornisce elementi importanti per lo sviluppo di studi di correlazione, in quanto consente di mettere in relazione gli indicatori di effetto sanitario con quelli di esposizione (13) e di individuare, utilizzando ad esempio indicatori di tipo socio-economico, ulteriori elementi esplicativi degli effetti studiati presenti nelle aree allo studio.
- Dall'analisi delle carte tematiche delle foto aeree e delle immagini telerilevate è inoltre possibile individuare elementi del territorio o fenomeni altrimenti non rilevabili. Per esempio, confrontando mappe dell'uso del suolo prodotte a distanza di qualche anno è possibile definire anche dal punto di vista spaziale e topografico il livello di trasformazione del territorio dovuto alla continua antropizzazione. Un altro esempio interessante riguarda le tecniche di lettura delle immagini da satellite che consentono di evidenziare e caratterizzare fenomeni ambientali di particolare interesse, quali l'estensione e la concentrazione del *plume* delle emissioni in aria dovute all'attività delle industrie (come anche quella dei vulcani), il rilascio in acqua di inquinanti, la caratterizzazione della vegetazione e delle varie fasi vegetative, ecc.
- Si possono effettuare diverse operazioni di tipo spaziale sui dati (*overlay mapping*, *buffering*, analisi di reti, misurazioni di distanze/aree, rappresentazione tridimensionale, ecc.) per rilevare e studiare elementi di interesse, presenti all'interno o nelle immediate vicinanze di particolari zone, come pure per individuare e/o aggregare elementi che possiedono determinate caratteristiche richieste dallo studio.

Questi esempi su come utilizzare i GIS negli studi di correlazione ambiente-salute evidenziano il loro valido contributo per la messa a punto di nuovi indicatori, connessi anche a parametri di tipo spaziale, ed offrono nuovi spunti metodologici per le analisi congiunte dei dati (22-25); analisi da sviluppare con questi strumenti o con altri software che consentono ulteriori indagini più sofisticate. Va comunque ricordato che tutto ciò presuppone che la qualità dei dati cartografici sia verificata in base ad una serie di criteri che ne definiscono:

- *qualità globale*
della carta digitalizzata, caratterizzata attraverso:
 - *esaustività*: misura dell'eccesso o della mancanza di informazioni;
 - *attualità*: percentuale di cambiamenti intervenuti tra la data della rilevazione e quella attuale;
 - *genealogia*: insieme di informazioni sulle fonti e sui trattamenti;

– *qualità locale*

relativa a ciascun singolo oggetto cartografico, caratterizzata attraverso:

- *precisione metrica*: differenza della posizione di un punto sulla cartografia rispetto alla sua posizione reale nel sistema di riferimento cartografico utilizzato;
- *risoluzione*: data dalle dimensioni del più piccolo particolare rappresentato;
- *precisione semantica*: definita come corrispondenza tra la realtà e l'attributo qualitativo associato all'oggetto;
- *congruenza geometrica*: assenza di errori di forma e posizione che non possono essere rilevati senza una verifica diretta sul campo.

Conclusioni

L'introduzione di applicazioni GIS negli studi di correlazione ambiente salute ha favorito lo sviluppo di un nuovo metodo di lavoro che richiede competenze di tipo multidisciplinare (geografiche, ambientali, epidemiologiche, di gestione e analisi dei dati, di conoscenza delle fonti informative, ecc.) che vanno oltre quelle sull'uso dello strumento informatico.

I vantaggi offerti da questo nuovo approccio non debbono comunque far perdere di vista il fatto che la validità di tali indagini è fondata sul rigore scientifico applicato alla scelta di un appropriato disegno dello studio, alla corretta analisi dei dati e all'attenta verifica della validità dei dati di input nel sistema. A questo proposito è particolarmente importante sottolineare che gli errori di georeferenziazione dei dati possono comportare un ulteriore fattore di misclassificazione.

Per ogni area allo studio è oggi possibile realizzare un sistema informativo ambientale-sanitario integrato facendo ricorso a strumenti quali i GIS e alle molteplici informazioni alfanumeriche e cartografiche esistenti che nell'insieme sono in grado di offrire l'opportunità di mettere a punto nuovi indicatori specifici e di testare nuovi approcci analitici.

Data però la complessità delle tematiche da affrontare, l'implementazione di un simile sistema deve essere in ogni caso fondata su competenze approfondite in campo epidemiologico-sanitario e in campo ambientale, nonché sulle indicazioni fornite da chi ha acquisito una profonda conoscenza del territorio in esame.

Bibliografia

1. <http://www.intesagis.it>. Intesa stato-regioni. Enti locali per la realizzazione dei sistemi informativi geografici.
2. <http://www.centrointerregionale.it>. Centro Interregionale di Documentazione per le informazioni territoriali.
3. Curtale MT, Trinca S. *I dati sanitari per la valutazione di impatto ambientale. Descrizione e analisi delle fonti*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. Rapporti ISTISAN 87/56 (1987).
4. Trinca S, Marongiu C. FITOARC - a databank of pesticide data sources in Italy. In: *17th International Online Information Meeting Proceedings*. Oxford: Learned Information Inc. 1993; p. 515-26
5. <http://www.wiz.uni-kassel.de/dain/index.html>. DAIN Metadatabase of Internet Resources for Environmental Chemicals -University of Kassel.
6. *Verso l'annuario dei dati ambientali. Primo popolamento degli indicatori SINAnet*. Roma: Agenzia Nazionale per la Protezione dell'Ambiente. (ANPA 05/2001).

7. *Annuario dei dati ambientali*. Roma: Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici (APAT); 2002.
8. *Annuario dei dati ambientali*. Roma: Agenzia per la Protezione dell'Ambiente e per i Servizi Tecnici (APAT); 2003.
9. <http://www.sinanet.apat.it> - La rete del Sistema Informativo Nazionale Ambientale (APAT).
10. De Lepper MJC, Scholten HJ, Stern RM (Ed.). The added value of Geographical Information Systems in public and environmental health. Dordrecht: Kluwer Academic Publishers; 1995..
11. Gatrell A, Loytonen M. In: *GIS and health GISDATA*. Series no. 6 European Science Foundation. London: Taylor & Francis; 1998.
12. Trinca S. GIS Application for environment and health in Italy. In: *GIS and health GISDATA*. Series no. 6 European Science Foundation. London: Taylor & Francis; 1998.
13. Menegozzo M, Trinca S, Cammino F, *et al.* Distribuzione geografica della mortalità per tumore maligno della pleura e dei soggetti ex esposti professionalmente ad amianto in Campania. *Epidemiol Prev* 2004;3:150-5.
14. Comba P, Ascoli V, Belli S, Benedetti M, *et al.* Risk of soft tissue sarcomas and residence in the neighborhood of an incinerator. *Occup Environ Med* 2003;60:680-3.
15. Bilancia M, Cavone D, Pollice A, Musti M., Valutazione del rischio di mesotelioma: Il caso di una fabbrica per la produzione di cemento-amianto nella città di Bari. *Epidemiol Prev* 2003;27(5);277-84.
16. Altavista P, Belli S, Bianchi F, Binazzi A, Comba P, Del Giudice R, Fazzo L, Felli A, Mastrantonio M, Menegozzo M, Musmeci L, Pizzuti R, Bavarese A, Trinca S, Uccelli R. Mortalità per causa in un'area della Campania con numerose discariche di rifiuti. *Epidemiol Prev* 2004 (in stampa).
17. Bellino M, Falleni F, Forte T, Piccardi A, Trinca S. Caratterizzazione ambientale dei siti di discarica oggetto dello studio. In: Musmeci L (Ed.). *Valutazione del rischio sanitario ambientale dello smaltimento dei rifiuti urbani e pericolosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità. (Rapporti ISTISAN 04/05).
18. Collins S. Modelling spatial variations in air quality using GIS. In: *GIS and health GISDATA*. Series no. 6 European Science Foundation. London: Taylor & Francis; 1998. p. 81-95.
19. Floret N, MaunY F, Callier B, Arveux P, Cahn J-Y, Viel J-F. Dioxin emissions from a solid waste incinerator and risk of non-Hodkin's lymphoma. *Epidemiology* 2003;14:392-8.
20. Lawson AB, Williams FLR. An introductory guide to disease mapping. Chichester, New York, Weinheim, Toronto: John Wiley & Sons LTD; 2001.
21. Mitis F, Martuzzi M, Bertollini R, *et al.* Studio di mortalità nelle vicinanze di due discariche di rifiuti a Torino. In: Musmeci L (Ed.). *Valutazione del rischio sanitario ambientale dello smaltimento dei rifiuti urbani e pericolosi*. Roma: Istituto Superiore di Sanità (Rapporti ISTISAN 04/05).
22. Nuckolson JR, Ward MH, Jarup L. Using geographic Information Systems for exposure assessment in environmental epidemiology studies. *Environ Health Persp* 2004;112(9):1007-14.
23. Japur L. Health and environment information systems for exposure and disease mapping, and risk assessment. *Environ Health Persp* 2004;112(9):995-7.
24. Lawson A, Biggeri A, Bohning D, Lesaffre E, Viel J-F, Bertollini R. *Disease mapping and risk assessment for public health*. West Sussex, England: John Wiley Sons Ltd;1999.
25. Elliot P, Wartenberg D. Spatial epidemiology: current approaches and future challenges. *Environ Health Persp* 2004;112(9):998-1006.

COMUNICAZIONE DEL RISCHIO, DEI RISULTATI DELLE RICERCHE E DELLE FASI DELL'INTERVENTO

Benedetto Terracini

Centro per la Prevenzione Oncologica della Regione Piemonte, Torino

Peculiarità dell'analisi del rischio di origine ambientale in epidemiologia nelle aree ad alto rischio ambientale

L'analisi del rischio (stima, gestione e comunicazione) in aree inquinate è connotata da alcuni elementi, e in particolare:

- Nel frequente caso della disponibilità di dati sulla contaminazione ambientale, è possibile formulare ipotesi sui verosimili effetti degli inquinanti.
- Le indagini epidemiologiche intese a *definire natura ed entità dei rapporti causa-effetto* (da quella puramente descrittiva alla stima del rischio individuale) sono funzionali (o dovrebbero esserlo) alle decisioni che l'autorità di sanità pubblica deve prendere in merito a misure di prevenzione nel contesto locale. Indipendentemente da ciò, può anche accadere che si possa prendere vantaggio da circostanze di contaminazione locale per approfondirne le conoscenze *sui meccanismi biologici dell'azione tossica* degli inquinanti sulla specie umana. Questo filone di ricerca, spesso, è irrilevante per la salute dei residenti nella zona inquinata. Confusione può derivare dalla mancata esplicitazione della pertinenza alle misure di prevenzione primaria di ogni progetto di ricerca e delle ipotesi di utilizzo dei risultati.
- Le circostanze spesso suscitano clamore (non necessariamente giustificato): rispetto ad altri contesti in cui si svolge attività epidemiologica, è elevato il numero di *stakeholder*, cioè di persone in qualche modo interessate.
- La consapevolezza che l'area ha avuto qualche forma di riconoscimento ufficiale di essere “ad alto rischio ambientale” induce maggiore preoccupazione e partecipazione da parte della opinione pubblica (nelle sue varie espressioni, compresi i media e la magistratura).
- Tale preoccupazione si può esprimere con una particolare vigilanza da parte di “non addetti ai lavori” sulle decisioni riguardanti disegno e conduzione di indagini epidemiologiche, sull'efficienza con cui vengono prodotti risultati e sulla congruità degli stanziamenti finanziari.
- I risultati degli studi epidemiologici vengono prontamente portati all'attenzione dell'opinione pubblica, che può valutarli e interpretarli in modo conflittuale rispetto ai criteri convenzionali del milieu scientifico.

Stime di rischio per i residenti nelle aree ad alto rischio ambientale possono essere ottenute secondo due filoni. Stime dirette, relative ai residenti nell'area possono derivare da studi ecologici (con tutti i loro limiti) e da studi analitici osservazionali, imperfetti per definizione (per ovvii motivi, alle circostanze qui trattate non sono pertinenti studi epidemiologici sperimentali). Si tratta quindi di stime *a posteriori*. Il secondo filone è quello di una stima del rischio sulla base delle informazioni epidemiologiche e tossicologiche (derivate dalla letteratura scientifica) che sono disponibili al momento in cui viene identificato il problema locale e della

misura e distribuzione dell'esposizione dei residenti. Rispetto al precedente filone, la stima del rischio *a priori* anticipa le indicazioni per la bonifica ambientale.

È stato fatto notare (1) che in epidemiologia ambientale, la definizione di una strategia non è un processo lineare. La responsabilità del processo decisionale (e quindi dell'azione da intraprendere) è dei gestori della salute pubblica. Questi si trovano di fronte a una caotica schiera di informazioni, opinioni e pressioni. Oltre che dall'ambito di applicazioni della legge, le informazioni provengono dalle considerazioni economiche, dalla previsione di efficacia delle opzioni decisionali e *anche* dalla stima del rischio per la salute umana e per l'ambiente, con tutte le incertezze che questa si trascina. Le pressioni provengono dalle forze politiche e sociali, dai movimenti di base, dai gruppi ambientalisti, dall'industria.

Difficile rapporto tra epidemiologi e resto del mondo

Sia nel caso di studi osservazionali, sia nel caso di stime del rischio *a priori*, non è infrequente la circostanza in cui gli elementi disponibili sono insufficienti per una stima di rischio precisa e attendibile. Quanto meno chiara è la risposta "*evidence based*", tanto più le decisioni saranno influenzate da altri elementi, non basati su evidenza scientifica, che non richiedono di essere interpretati da parte degli esperti (2).

I responsabili delle politiche sanitarie si attendono una indicazione univoca dall'uso del metodo scientifico, e in particolare:

- Stime di rischio che consentano di identificare livelli di esposizione innocui (o consapevolmente accettabili).
- Identificazione dei confondenti pertinenti alla situazione reale, possibilmente con una stima dei loro possibili effetti sulla stima del rischio.
- Spiegazione dei risultati delle analisi statistiche sofisticate (multivariate) che non sia una "scatola nera", ma permetta una comprensione critica da parte degli utenti. Talora, semplici analisi univariate e/o stratificate conducono a risultati ugualmente convincenti, sono di maggiore comprensione da parte dei non addetti ai lavori, e quindi più condivisibili.
- Esclusione di partigianeria nella produzione delle osservazioni scientifiche. Poiché la ricerca epidemiologica sottintende alcune decisioni da parte del ricercatore, è necessario dettagliare e spiegare tali scelte: ad esempio, l'ampiezza dell'intervallo di confidenza delle stime, i modelli per l'estrapolazione da alte a basse dosi, la considerazione tenuta delle fasce di popolazione più vulnerabili, ecc.
- Disponibilità ad integrare i propri risultati con quelli di studi tossicologici *in vivo* o *in vitro*.
- Disponibilità ad accettare *peer review* e controllo qualità dei propri dati.

Protocolli multifasici: il caso dei *cluster* di malattia e quello delle aree ad alto rischio ambientale

La sequenza di approfondimenti proposta oltre dieci anni fa dai *Centers for Disease Control and prevention* (CDC) di Atlanta (USA) per lo studio di *cluster* di eventi sanitari. (3) è un utile punto di riferimento. Non tutte le aree ad alto rischio ambientali corrispondono a concentrazioni di casi di malattia, e tanto meno ad aree la cui problematicità emerge attraverso il riconoscimento di concentrazioni di casi di malattia. Tuttavia, lo schema del CDC propone un

utile modello operativo multifasico, applicabile anche ad altre circostanze in cui si debba decidere fino a quale dettaglio deve essere condotta l'indagine epidemiologica ambientale.

Le fasi proposte dal CDC sono quattro. Successivamente al *contatto iniziale* (1^a fase) si impone una *valutazione preliminare* (2^a fase) della verosimiglianza che ci si trovi di fronte a un evento meritevole di approfondimenti. Se la preoccupazione inizialmente espressa fa riferimento a contaminazioni ambientali, è questa la fase della raccolta di notizie bibliografiche sulle potenziali proprietà nocive sulla specie umana, sugli animali domestici, selvatici e di laboratorio e sull'ambiente. La eterogeneità degli approcci scientifici che producono dati pertinenti richiede spesso una valutazione da parte di una *équipe* multidisciplinare. Se la segnalazione riguarda una presunta concentrazione di casi di malattia, si deve procedere da una parte a raccogliere la documentazione clinica e stabilire quanto attendibili siano le diagnosi della specifica malattia (valutazione dei casi), dall'altra a definire i confini temporali e spaziali del presunto eccesso ed identificare le basi di dati necessarie per stabilire numeratore e denominatore per la stima dei tassi (di incidenza, prevalenza o mortalità, a seconda delle circostanze).

Dopo questa valutazione preliminare, le linee guida del CDC per far fronte a *cluster* di casi malattia, prevedono tre possibili circostanze:

- che l'eccesso sia confermato e che il complesso delle conoscenze epidemiologiche e biologiche permetta di formulare una ipotesi causale;
- che l'eccesso sia confermato ma che non sia possibile ipotizzare alcuna associazione con qualche forma di esposizione ambientale;
- che l'eccesso non sia confermato.

Le linee guida correttamente sottolineano che soltanto la prima circostanza si presta a valutare l'opportunità di approfondimenti propri di uno studio epidemiologico analitico. Se manca una ipotesi (o se tutto ciò che si riesce ad esprimere sono congetture poco suffragate da riscontri nella letteratura scientifica) sono sconsigliabili studi analitici esplorativi alla ricerca di ipotesi "nuove". Nei loro risultati non sarebbe possibile discriminare tra associazioni statistiche spurie e associazioni reali. Inoltre, data la limitata dimensione della popolazione coinvolta, la loro potenza statistica sarebbe comunque bassa e nel caso dell'identificazione di associazioni statistiche.

Oltre che da un verificato eccesso di casi di malattia, l'opportunità di uno studio epidemiologico analitico basato su una ipotesi può emergere dalla natura della contaminazione ambientale e dalle cognizioni bibliografiche che saranno state raccolte durante la valutazione preliminare. In ciascuno dei due casi, è bene che siffatto studio sia preceduto da uno *studio di fattibilità* (3^a fase). L'investigazione eziologica richiede infatti una serie di decisioni metodologiche in merito alla sua potenza statistica, ai limiti geografici e temporali della popolazione da studiare, alla stima dell'esposizione, alla scelta dei controlli, alla pianificazione delle analisi. Vanno anche definiti gli aspetti logistici della raccolta ed elaborazione dei dati e – soprattutto – va considerato l'interazione che la ricerca deve avere con la popolazione (di cui uno ma non l'unico aspetto è la previsione della partecipazione allo studio e la valutazione del conseguente rischio di una distorsione da selezione).

Soltanto alla luce di queste considerazioni potrà essere deciso di condurre uno *studio analitico-eziologico* (4^a fase) in un'area ad alto rischio ambientale. Le condizioni per svolgerlo sono:

- a) ipotesi di una associazione causale tra inquinante e malattia sufficientemente forte e suffragata da una ragionevole plausibilità biologica;
- b) condizioni logistiche soddisfacenti;

- c) accettabilità da parte della popolazione. La prima condizione è anche sufficiente per avviare procedure di bonifica, che non vi è alcun motivo essere ritardate a causa dell'incompletezza del ragionamento epidemiologico.

“Comunicazione del rischio” e rapporti scritti

Nel caso delle aree ad alto rischio ambientale, sono molteplici i destinatari della comunicazione del rischio: la popolazione in generale dell'area (di cui sono sottospecie gli esposti e le vittime dell'esposizione), l'autorità di sanità pubblica responsabile dei momenti decisionali, le organizzazioni dei lavoratori e degli imprenditori (nel caso di inquinamento di identificata origine industriale), la stampa, il *milieu* scientifico e la magistratura.

Le linee guida del CDC raccomandano che in ciascuna delle fasi del processo multifasico da parte dei responsabili epidemiologi vengano prodotti rapporti scritti rivolti a tutte le componenti interessate. La raccomandazione è condivisibile e può essere estesa quando il problema locale origina da un presunto o reale inquinamento.

Vi sono diversi motivi per la produzione di tali rapporti. Essi contengono osservazioni scientifiche e – come è stato fatto notare (4) – le osservazioni scientifiche di fatto non esistono fino a quanto non sono presentate in forma scritta. Nelle aree ad alto rischio ambientale, i rapporti rappresentano un momento di condivisione dell'informazione tra esperti e resto del mondo, e quindi di trasparenza (e quindi di ricerca di un linguaggio comprensibile da parte dei non addetti ai lavori, che vengono incoraggiati ad una autonoma valutazione della gravità della situazione). Infine, protocolli archiviati proteggono nei confronti di possibili successive contestazioni e complicazioni legali.

Anche la più recente comunicazione della Commissione Europea sul principio di precauzione (5) raccomanda che ogni volta che sia possibile, sia preparato un rapporto che valuti le conoscenze pregresse e l'informazione disponibili, esprima l'opinione degli scienziati sulla affidabilità della stima e sulle incertezze residue nonché (se necessario) identifichi gli argomenti per successive ricerche. La rilevanza e le modalità di manifestazione delle incertezze scientifiche sono anche espresse in un documento proveniente dall'Organizzazione Mondiale del Commercio che afferma che talora uno stato di incertezza scientifica può essere indicato dalla stessa esistenza di divergenze tra scienziati qualificati che hanno studiato la specifica circostanza (5).

È evidente che il contenuto dei rapporti varia in base a diversi elementi specifici di ciascuna circostanza e anche dalla fase nella sequenza di fasi che è stata più sopra delineata. Alcuni tra gli elementi da condividere con i lettori e da memorizzare per future valutazioni sono:

- identità dei segnalatori del problema locale;
- elementi sui quali si è basata la segnalazione;
- definizione delle coordinate temporospatiali del problema (possibile *cluster* di malattie, popolazione potenzialmente esposta ad un inquinamento);
- sorgenti di dati tossicologici consultate e natura delle patologie che possono essere coinvolte nell'episodio;
- numero assoluto di casi di patologie pertinenti nel periodo pertinente tra i residenti nell'area pertinente (inclusendo ed escludendo i casi a diagnosi incerta): distribuzione per sesso, età, occupazione, residenza, data diagnosi, tipo di diagnosi e loro attendibilità;
- adeguatezza della popolazione di riferimento per stimare Rapporti Standardizzati di Incidenza e/o di Mortalità (SIR e/o SMR);
- stima di SIR e/o SMR (inclusendo ed escludendo nel numeratore i casi a diagnosi incerta);

- plausibilità dell'esistenza di un eccesso e plausibilità della eventuale esposizione ipotizzata;
- potenza statistica delle osservazioni epidemiologiche (effettuate o programmate) e possibile interpretazione di risultati "negativi";
- protocollo dettagliato dell'eventuale studio analitico (se si decide di procedere in tal senso);
- modalità per massimizzare *compliance* da parte della popolazione;
- per ogni proposta di approfondimento che viene effettuata, previsione di costo.

Peer review

L'attività degli epidemiologi in aree ad alto rischio ambientale, intesa a produrre elaborazioni lunga una vasta gamma compresa tra la valutazione critica di segnalazioni altrui all'inferenza causale è un'attività scientifica. In tal senso può soltanto fruire da procedimenti di *peer review*. Questo termine indica il processo di revisione di proposte di ricerca o di manoscritti sottoposti per pubblicazione ad una rivista scientifica, che vengono giudicati per i loro meriti scientifici e tecnici da parte di altri scienziati nello stesso campo (6). Il direttore scientifico emerito degli *Annals of Internal Medicine* ha fatto recentemente notare due motivi a favore della *peer review* (4). Uno è che – dato che le asserzioni scientifiche non possono essere provate ma soltanto falsificate – i dubbi che sollevano i *peer reviewer* sono un elemento fondamentale nel ragionamento scientifico. L'altro è che lo scambio di informazioni per riconoscimento professionale è il principale strumento del controllo sociale all'interno della comunità.

Concetti simili non sono stati espressi soltanto a proposito della scelta degli articoli meritevoli di essere pubblicate nelle riviste scientifiche, ma stanno anche alla base delle decisioni in merito a finanziamenti di ricerche. Anche in Italia, è prassi di molte agenzie che finanziano ricerche scientifiche quella di richiedere pareri esterni sulla coerenza scientifica, fattibilità (e congruenza della richiesta di risorse) di singoli progetti. Nella recente campagna elettorale, John Kerry (7) ha sottolineato come la *peer review* sta "nel cuore" del successo dei programmi di ricerca e sviluppo finanziati dal governo federale (ma il presidente Bush non aveva usato termini granché diversi).

È quindi altamente consigliabile l'introduzione di procedure di *peer review* anche nella conduzione di studi epidemiologici in aree ad alto rischio ambientale, mediante il ricorso a osservatori competenti indipendenti, possibilmente esterni all'area. In molti casi, la *peer review* dovrebbe essere condotta in merito alla produzione di una stima di rischio e di altre considerazioni inferenziali (l'opportunità di sottoporre a valutazioni esterne il protocollo di singoli progetti è da valutare di volta in volta, anche sulla base della *expertise* degli operatori locali). Per i motivi che sono stati menzionati, l'espressione di osservazioni e commenti, anche critici, è utile e benefica. Nelle aree ad alto rischio ambientale, tuttavia, va tenuta presente, da parte dei *peer reviewers* la rilevanza che ha la ricerca epidemiologica (e anche quella tossicologica ed ecotossicologica) per la fase decisionale da parte dell'autorità locale. In qualsiasi critica si deve esprimere chiaramente se si ritiene o meno che essa infici o meno le conclusioni che vengono trasmesse a questo interlocutore. Mentre puntualizzazioni metodologiche sono sempre benefiche, chi le esprime deve essere esplicito sulla sua opinione se i dati epidemiologici siano così viziati da essere inutili per il processo decisionale.

Bibliografia

1. The Presidential/Congressional Commission on Risk Assessment and Risk Management. *Risk assessment and risk management in regulatory decision-making*. Final Report vol. 2 Washington DC, Government Printing Office 1991. <http://www.riskworld.com/Nreports1997/risk-rpt/volume2/pdf/v2epa.pdf>
2. Matanoski G. Conflicts between two cultures: implications for epidemiological researchers in communicating with policy makers. *Am J Epidemiol* 2001;154(suppl. 112):S31-42.
3. Guidelines for investigating clusters of health events. *MMWR* 1990 / 39(RR-11);1-16,
4. Davidoff F. Improving peer review: who's responsible? *Br Med J* 2004;328:657-8.
5. Commission of the European Communities. Communication from the Commission on the precautionary principle. 2000. Brussels: European Union; 2000. (COM(2000) 1). Disponibile all'indirizzo: http://europa.eu.int/comm/dgs/health_consumer/library/pub/pub07_en.pdf.
6. Last J. *A dictionary of epidemiology*. 4th ed. Oxford: University Press; 2001.
7. Bush GW, Kerry J. Bush and Kerry offer their views on science. *Science* 2004;306:46-52.

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

*Stampato da Ditta Grafiche Chicca & C. snc
Via di Villa Braschi 143, 00019 Tivoli (Roma)*

Roma, marzo 2005 (n. 1)