

LA TOSSICOLOGIA NELLE VALUTAZIONI DI IMPATTO

LE PERSONE SONO COSTANTEMENTE ESPOSTE A NUMEROSI AGENTI POTENZIALMENTE NOCIVI. PER VALUTARE LE CONSEGUENZE SULLA SALUTE PUBBLICA È ESSENZIALE EFFETTUARE LA STIMA DELL'ESPOSIZIONE, CHE PUÒ ESSERE SVOLTA CON METODI DIRETTI O INDIRETTI A SECONDA DEL NUMERO DI ESPOSTI CHE DEVONO ESSERE INDAGATI.

Nello svolgimento delle comuni attività quotidiane, la popolazione è costantemente esposta a numerosi agenti potenzialmente nocivi; qualunque considerazione in merito alle possibili relative ripercussioni di questi sulla salute pubblica deve necessariamente passare attraverso una valutazione o una stima dell'esposizione. Ma un punto centrale di tale valutazione è riferito al concetto stesso di esposizione: spesso, infatti, vengono misclassificati proprio i concetti di pericolo e rischio, con quello di esposizione.

Secondo elemento rilevante è l'attribuzione della sorgente del contaminante in esame: in presenza di una realtà industriale propriamente detta, dove possono essere identificate delle sorgenti puntuali o specifiche, l'analisi spesso si semplifica, tanto che talvolta possono essere utilizzati dei modelli di simulazione per la stima dell'esposizione (approccio che però non è esule da criticità). Le stesse considerazioni possono risultare invece più complicate qualora si vogliano considerare condizioni espositive più complesse, come ad esempio quelle associate ai cosiddetti "micr inquinanti" ambientali (ovvero "inquinanti non convenzionali" presenti nell'aria in quantità molto modeste rispetto ad altri inquinanti, ma dotati di tossicità elevata, tale da renderli pericolosi anche a bassissime concentrazioni) o quando si considera un caso di "inquinamento urbano" (quindi associato tipicamente alle sorgenti diffuse del traffico veicolare, delle caldaie, e in genere di fonti di combustione tendenzialmente non industriali). In questo ultimo caso, si stanno considerando inquinanti presenti in maniera ubiquitaria in ogni ambiente di vita e potenzialmente affetti da una grande variabilità nelle condizioni e modalità di esposizione. È però evidente che in qualsiasi tipo di contesto, così come all'interno del processo della valutazione del rischio, la centralità della valutazione dell'esposizione (*exposure assessment*) è fondamentale.

La valutazione dell'esposizione rappresenta dunque una fase cruciale nell'analisi della relazione dose-risposta tra una data esposizione ambientale e un certo effetto sulla salute. Attribuire un livello di esposizione a individui in grado di sperimentare un contatto con inquinanti prodotti da un'ipotetica sorgente da cui deriverebbe un danno causale, e quindi attribuire correttamente il danno sanitario a quella sorgente (derivandone poi eventualmente il costo economico e sociale), permette di fornire elementi fondamentali e utili a mettere in atto efficaci misure di prevenzione per la salute pubblica. Se l'esposizione viene valutata in modo incompleto o errato, la successiva procedura di valutazione dei rischi per la salute risulterà invece monca o persino priva di significato (Barr & Buckley, 2011).

Le variabili che determinano l'esposizione

La valutazione dell'esposizione può essere definita una disciplina all'interno delle scienze ambientali e della vita che permette di trovare un legame fra la

concentrazione di un contaminante e il contatto con il suo organo target. Questa valutazione non può essere settoriale, ma deve sempre seguire un approccio integrato. Per quanto riguarda le vie di penetrazione, ad esempio, la più frequentemente interessata nell'esposizione in ambienti di vita e di lavoro è la via respiratoria, seguita dalla cute. La via di esposizione considerata di minore importanza è rappresentata in genere dall'apparato digerente; in realtà quest'ultima può assumere particolare rilevanza, poiché ad esempio la popolazione generale è esposta a tossici esogeni principalmente per ingestione di cibi o bevande contaminate eventualmente anche lungo la catena alimentare a seguito delle ricadute degli inquinanti emessi, e quindi successivamente immessi nell'ambiente. Tuttavia, quando un organismo vivente è esposto a un prodotto chimico, si può avere un effetto solo se la sostanza stessa viene assorbita. Definiremo quindi "assorbimento" il passaggio di una sostanza dall'ambiente esterno all'interno dell'organismo esposto e "vie di assorbimento" gli organi, sistemi o apparati attraverso i quali la sostanza esogena penetra nell'organismo. In generale, la quantità della sostanza presente

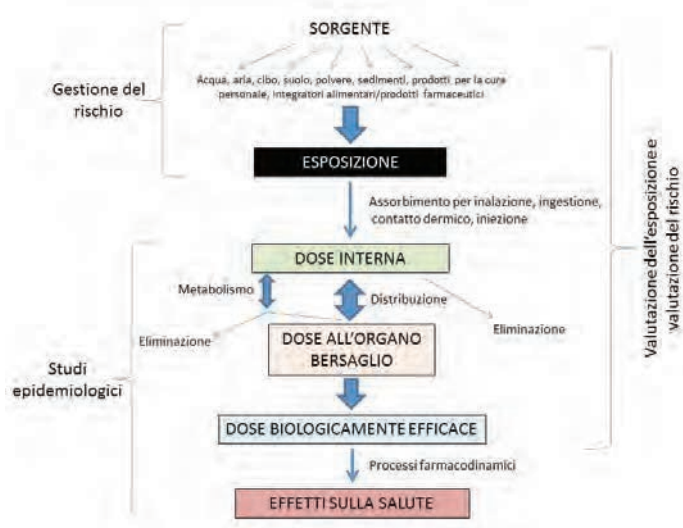


FIG. 1
PROCESSO
DI ESPOSIZIONE.

nell'ambiente ("dose esterna") che viene effettivamente assorbita dall'organismo ("dose interna") dipende, oltre che dalla quantità stessa con cui si entra in contatto, anche dalle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza e da fattori individuali dei soggetti esposti. Le variabili che entrano in gioco quando si considera l'interazione tra sostanza chimica e uomo sono dunque molteplici, ma sostanzialmente riconducibili ai quattro gruppi di seguito indicati:

- *concentrazione ambientale della*

sostanza: rappresenta la prima variabile da considerare per definire l'entità dell'esposizione che può aver luogo nelle condizioni in esame

- *durata dell'esposizione*: è uno dei fattori più importanti che condizionano l'entità dell'esposizione e, di conseguenza, l'entità dell'effetto tossico. Infatti, l'esposizione è proporzionale alla concentrazione ambientale e al tempo (esposizione = intensità x durata). Attualmente, i casi di patologie professionali e gli effetti avversi sulla popolazione generale sono per lo più generati da esposizioni prolungate nel tempo a una sostanza presente a concentrazioni molto lontane da quelle letali e non a esposizioni sub-acute e acute, che pure accadono, ma che sono sempre di tipo accidentale. Giova ricordare che il rapporto tra la durata dell'esposizione professionale rispetto a quella ambientale, che generalmente occorre negli ambienti di vita, è di circa uno a tre (8/24h)

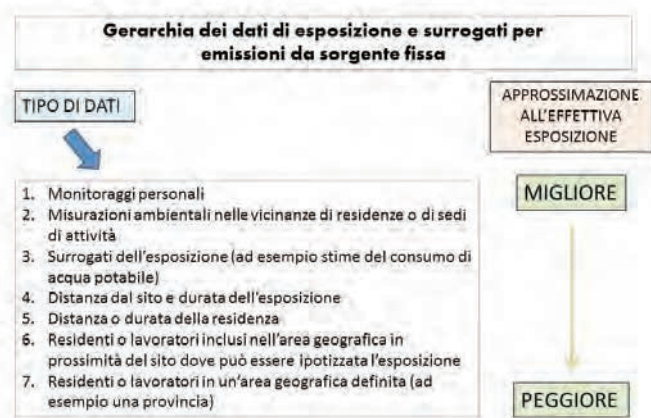
- *vie di penetrazione*: in rapporto alle specifiche caratteristiche chimico-fisiche e alle modalità di esposizione, una sostanza tossica può penetrare nell'organismo attraverso diverse vie, tra le quali la principale è generalmente rappresentata da quella inalatoria

- *velocità di penetrazione*: un'ultima importante variabile in grado di definire i livelli di esposizione a una determinata sostanza tossica è rappresentata dalla velocità di penetrazione. In linea generale, penetrano con particolare facilità nell'organismo, attraverso qualsiasi via, le molecole apolari (capaci di diffondere facilmente attraverso il doppio strato lipidico, perché la zona interna della membrana è costituita da catene idrocarburiche) e quelle più piccole (caratterizzate dagli ingombri sterici minori).

In prima approssimazione, l'esposizione di un soggetto a un inquinante può essere dunque definita come il contatto di un soggetto con una data sostanza presente nell'ambiente a una certa concentrazione e per un certo periodo di tempo. Per questo motivo la valutazione dell'esposizione fonda le sue considerazioni a partire

FIG. 2
GERARCHIA DEI DATI
DI ESPOSIZIONE

Gerarchizzazione delle esposizioni e dei suoi surrogati (Nrc, 1991)



dalla misura delle concentrazioni di tali inquinanti. Il processo che in genere viene utilizzato per descrivere il processo di esposizione (*figura 1*) in genere considera in primo luogo la sorgente dell'agente chimico e, successivamente il suo "destino ambientale", durante il quale possono intercorrere fenomeni di varia natura e portata (trasporto, diluizione, degradazione, trasformazione, deposizione, bioaccumulo, biomagnificazione ecc). Gli esseri umani possono quindi venire in contatto con diverse componenti ambientali che contengono un agente chimico o i suoi prodotti di trasformazione (Barr & Buckley, 2011).

Metodi di valutazione dell'esposizione

L'obiettivo della valutazione dell'esposizione è quello di ottenere una caratterizzazione accurata, precisa e biologicamente rilevante nel modo più efficace ed economico. La competenza nella definizione della metodologia e la scelta delle tecniche di misura o stima diviene determinante soprattutto in presenza di contenziosi ambientali. L'esposizione infatti può essere valutata, classificata, misurata o modellizzata utilizzando differenti strumenti come questionari, rilievi ambientali e tecniche statistiche. I costi per l'*exposure assessment* aumentano ovviamente all'aumentare della accuratezza e della precisione del metodo selezionato, ed è quindi necessario riuscire a trovare un opportuno compromesso costi-benefici (Armstrong, 1996). È necessario sottolineare che i livelli di inquinanti ambientali presentano importanti variazioni spazio-temporali (Cattaneo et al., 2010a; Spinazzé et al., 2013). Nell'ambito della valutazione e della gestione del rischio, la valutazione dell'esposizione ad agenti aerodispersi, ad esempio, deve prevedere la valutazione

dei contatti di un soggetto con un determinato inquinante ambientale per un periodo di tempo sufficientemente lungo in modo da tenere conto di tutte le possibili fonti di esposizione. La valutazione completa dell'esposizione necessita pertanto di un approfondimento sia delle caratteristiche dell'inquinamento atmosferico classicamente inteso (*outdoor*) che di quello presente in ambienti chiusi non confinati (*indoor*) (Polidori et al., 2007). Specialmente per la popolazione generale, la stima dell'esposizione riguarda in genere popolazioni molto numerose e con caratteristiche variabili. Per tale motivo la scelta del metodo di misura o stima dell'esposizione è molto importante, perché condiziona la potenza dello studio di epidemiologia ambientale che ne potrebbe conseguire, anche a seconda del tipo di modello utilizzato nella stima dell'errore sia della variabilità spazio-temporale sia delle caratteristiche dei bersagli più o meno sensibili (popolazione generale verso soggetti iper-suscettibili). Nella valutazione dell'esposizione della popolazione generale spesso può risultare difficile o impossibile misurare o ricostruire le concentrazioni di interesse e per tale ragione può essere necessario utilizzare dei surrogati di esposizione. Nel 1991 il *National Research Committee* (Nrc) ha definito una gerarchizzazione delle esposizioni e dei suoi surrogati (*figura 2*). L'esposizione ad agenti aerodispersi può quindi essere indagata utilizzando diversi tipi di metodologie. Questi metodi vengono in genere differenziati in diretti e indiretti (*figura 3*).

Metodi indiretti. Modelli epidemiologici.

Gli approcci tradizionali utilizzano metodologie indirette e prendono in considerazione la misura delle concentrazioni di inquinanti nell'aria mediante punti fissi di rilevamento (in genere *outdoor*) e stimano le concentrazioni ambientali mediante modelli di simulazione e dispersione.

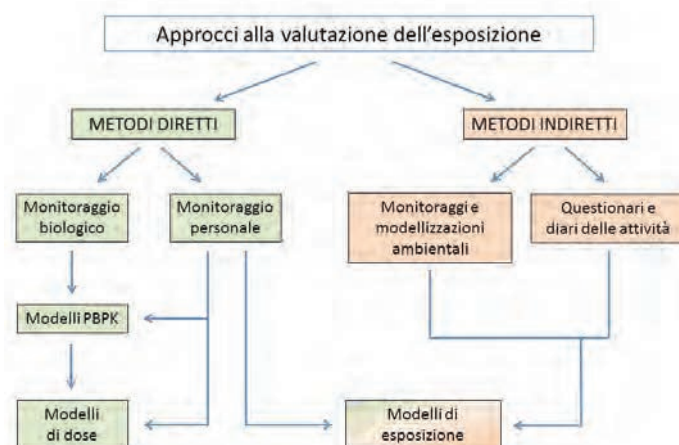
La complessità d'uso di questi modelli è ovviamente correlabile alla portata e alla rilevanza degli scopi dell'esercizio di stima in tutti gli ambiti applicativi. Tuttavia, alcune assunzioni di calcolo risultano comunque sempre fondamentali. Il progresso nell'utilizzo di queste metodologie ha permesso di condurre negli anni, numerosi studi su ampie popolazioni con costi contenuti, evidenziandone però anche alcune lacune (Kabir & Maduga, 2010). Per eventuale approfondimento, si veda la rassegna dei metodi di stima dell'esposizione usati in epidemiologia pubblicata da Zou e collaboratori (Zou et al., 2009).

Metodi diretti

Lo studio dell'esposizione a inquinanti aerodispersi mediante metodologie dirette consiste nella determinazione dell'esposizione di ogni singolo soggetto indagato attraverso la misura delle concentrazioni individuali/personali (Cattaneo et al., 2010b). Nell'ottica della caratterizzazione di scenari espositivi quanto più aderenti alla realtà, la determinazione delle concentrazioni individuali fornisce sicuramente le informazioni migliori per la valutazione dell'esposizione rispetto ai valori forniti ad esempio dalle stazioni fisse di monitoraggio dislocate all'interno di un'area geografica, anche se spazialmente ridotte. È però necessario sottolineare che i livelli espositivi della popolazione generale sono molto più bassi rispetto a quelli tipici degli scenari occupazionali e quindi, per la misura delle concentrazioni e in particolare per lo studio dell'esposizione individuale, è necessario utilizzare metodologie di campionamento e di analisi molto dispendiose, sia in termini di tempo, sia di risorse economiche da dover investire. Per tale ragione, queste metodologie risultano utilizzabili generalmente solo per studi su gruppi ristretti di popolazione, ancorché considerati a torto o a ragione rappresentativi, e magari utilizzando tecniche non ancora definitivamente valutate e/o validate in termini analitici. Si rischia in questo modo di compiere errori, se non si considera che la misura di tali concentrazioni rappresenta un punto a elevata criticità, in quanto possono sussistere problematiche sia di tipo metodologico (strategie, modelli ecc.) che tecnologico (apparecchiature, strumenti e metodi). Ad ulteriore complicazione del contesto sopra descritto, è necessario sottolineare la presenza di numerose variabili ambientali che possono influire significativamente sulla qualità del monitoraggio dell'esposizione,

FIG. 3
METODI DIRETTI
E INDIRETTI

Diversi tipi di metodologie per la valutazione dell'esposizione ad agenti aerodispersi.



contribuendo a elevare il grado di variabilità spazio-temporale delle concentrazioni dei singoli inquinanti, quali impianti di ventilazione e ricambi d'aria associati (Arvanitis et al., 2010).

Lo studio dell'esposizione mediante metodologie dirette consiste nella determinazione dell'esposizione di ogni singolo soggetto indagato attraverso la misura delle concentrazioni riferite all'individuo stesso.

La misura delle concentrazioni personali e individuali (si veda a tal proposito una proposta di differenziazione terminologica in Cattaneo et al., 2010b) attraverso campagne di monitoraggio organizzate e realizzate da esperti "exposure assessors" è quindi di fondamentale importanza nell'ambito della valutazione del rischio in senso lato. Tale contributo va considerato come gold standard e risulta quindi ancor più valido per il rafforzamento e/o verifica, o anche eventuale correzione, dei dati ricavati dalle simulazioni modellistiche per la caratterizzazione dell'esposizione: esso permette quindi di definire, oltre alle variazioni di concentrazione dei diversi parametri in funzione dei tempi di permanenza nei diversi micro-ambienti, anche i reali profili espositivi di soggetti-tipo che possono essere utilizzati per validare modelli espositivi esistenti o costruirne di nuovi sulla base delle caratteristiche della specifica realtà analizzata.

Dall'esposizione alla dose

La quantità della sostanza presente nell'ambiente ("dose esterna") che viene effettivamente assorbita dall'organismo dipende, oltre che dalla quantità stessa con cui si entra in contatto, anche dalle caratteristiche fisico-chimiche della sostanza e da fattori individuali. Per

quanto riguarda il tratto respiratorio, la penetrazione di gas, vapori, fumi e sostanze particolate (polveri, fibre ecc.) è influenzata da numerosi fattori comprendenti: fattori anatomici da ricercare nella costituzione corporea del singolo individuo, fattori di ordine fisiologico, come ad esempio l'entità della ventilazione polmonare, che può essere condizionata dallo sforzo fisico, dall'età, dal peso corporeo, dall'allenamento e infine da patologie che possono determinare una maggior o minore penetrazione di sostanze nel tratto respiratorio (per esempio l'eventuale presenza di stenosi nasale, di un'eccessiva produzione di muco, di una riduzione del calibro delle vie aeree).

È chiaro e importante ricordare che nessuna sostanza è un veleno come tale ma, in base alle concentrazioni raggiunte a livello degli organi bersaglio, tutte le sostanze possono agire come veleni. Questa concentrazione dipende dalle modalità dell'interazione della sostanza con l'organismo, dalle proprietà fisico-chimiche della sostanza, dai fattori biologici propri dell'organismo e infine dai fattori ambientali in cui la sostanza esogena viene a trovarsi. Appare quindi determinante la misura o, quantomeno, la miglior stima possibile della concentrazione disponibile all'assorbimento meglio definita come "livello di esposizione".

Ricordiamo inoltre che si definisce "assorbimento" il passaggio di una sostanza dall'ambiente esterno all'interno dell'organismo esposto e "vie di assorbimento" gli organi, sistemi o apparati attraverso i quali la sostanza esogena penetra nell'organismo. L'assorbimento di uno xenobiotico nell'organismo umano dipende da numerose variabili che possono essere schematicamente inquadrare in tre distinti sottogruppi:

- *variabili riferite all'ambiente* (temperatura e umidità, aerazione ecc.)
 - *variabili riferite al soggetto esposto* (ventilazione polmonare, frequenza cardiaca, condizioni del tegumento cutaneo, condizioni generali di salute ecc.)
 - *variabili intrinseche della sostanza in esame* (caratteristiche chimico-fisiche). Le proprietà chimico-fisiche delle sostanze ne condizionano la tossicità (pericolosità), nonché la possibilità di essere assorbite dall'organismo (rischio).
 Infine, il tipo di formulazione della sostanza (polvere, liquido ecc.), cioè la forma fisica nella quale la sostanza stessa è disponibile all'impiego, e la associazione con altre sostanze, modifica in modo sostanziale la sua disponibilità biologica e rappresenta quindi una caratteristica fondamentale da considerare nella valutazione tossicologica (Campo et al., 2011).

Considerazioni conclusive

L'obiettivo nella definizione dell'esposizione è quello di ottenere una caratterizzazione accurata, precisa e biologicamente rilevante nel modo più efficace ed economico. I costi per l'*exposure assessment* aumentano all'aumentare dell'accuratezza e della precisione ed è necessario riuscire a trovare un opportuno compromesso costi-benefici (Armstrong, 1996).
 Specialmente in ambito ambientale, la stima dell'esposizione riguarda in genere popolazioni molto numerose e per tale motivo la scelta del metodo è determinante, perché condiziona la potenza dello studio epidemiologico anche a seconda del tipo di modello utilizzato nella stima dell'errore (classico o Berkson). Esistono due metodi principali per lo studio dell'esposizione umana ad agenti chimici: *metodi indiretti* (modelli di previsione ambientale) e *metodi diretti* (monitoraggio ambientale e biologico). Tutti questi metodi hanno l'obiettivo di fornire informazioni sulla portata, la frequenza e la durata dell'esposizione. Infatti, come evidenziato in questo sintetico lavoro, la "semplice" misura di tali concentrazioni rappresenta un punto a elevata criticità in quanto sussistono problematiche sia di tipo metodologico (strategie, modelli, ecc.) che tecnologico (apparecchiature, strumenti e metodi). A ulteriore complicazione, è necessario sottolineare la presenza nella realtà ambientale di numerose variabili che possono influire significativamente contribuendo a elevare il grado di variabilità spazio-temporale delle concentrazioni dei singoli inquinanti.

Non esiste una strategia specifica per il monitoraggio dell'esposizione, ma questa dipende dal disegno sperimentale dello studio e da altri fattori (ad esempio l'ampiezza della popolazione indagata). Ad ogni modo, l'esposizione e/o la dose assorbita, devono essere valutate nella maniera più accurata possibile. Risulta evidente come in questo percorso sia di elevata rilevanza, per non dire essenziale,

la competenza e l'esperienza proprie dell'*igienista occupazionale*, oggi sempre più *igienista ambientale*.

**Domenico Maria Cavallo,
 Andrea Cattaneo, Andrea Spinazzè,
 Davide Campagnolo**

Dipartimento di Scienza e alta tecnologia,
 Università degli studi dell'Insubria, Como

BIBLIOGRAFIA

- Armstrong, B.G., 1996, "Optimizing power in allocating resources to exposure assessment in an epidemiologic study", *American Journal of Epidemiology*, 144 (2), 192-197.
- Arvanitis, A., Kotzias, D., Kephelopoulou, S., Carrer, P., Cavallo, D.M., Cesaroni, G., De, B., De, O.F., Forastiere, F., Fossati, S., Fromme, H., Haverinen-Shaughnessy, U., Jantunen, M., Katsouyanni, K., Kettrup, A., Madureira, J., Mandin, C., Molhave, L., Nevalainen, A., Ruggeri, L., Schneider, T., Samoli, E., Silva, G., 2010, "The INDEX-PM project: health risks from exposure to indoor particulate matter". *Fresenius Environ Bull*, 19, 2458-2471.
- Barr, D.B. & Buckley, B., 2011, in *Assessing human exposure to environmental toxicants-Encyclopedia of Environmental Health*, ed. Elsevier.
- Cattaneo, A., Taronna, M., Consonni, D., Angius, S., Costamagna, P., Cavallo, D.M., 2010 (a), "Personal exposure of traffic police officers to particulate matter, carbon monoxide, and benzene in the city of Milan, Italy", *J. Occup. Environ. Hyg.*, 7, 342-351.
- Cattaneo, A., Taronna, M., Garramone, G., Peruzzo, C., Schlitt, C., Consonni, D., Cavallo, D.M., 2010 (b), "Comparison between personal and individual exposure to urban air pollutants", *Aerosol Sci. Technol.*, 44, 370-379.
- Cattaneo, A., Peruzzo, C., Garramone, G., Urso, P., Ruggeri, R., Carrer, P., Cavallo, D.M., 2011, "Airborne particulate matter and gaseous air pollutants in residential structures in Lodi province, Italy", *Indoor Air*, 21, 489-500.
- Campo, L., Cattaneo, A., Consonni, D., Scibetta, L., Costamagna, P., Cavallo, D.M., Bertazzi, P.A., Fustinoni, S., 2011, "Urinary methyl tert-butyl ether and benzene as biomarkers of exposure to urban traffic". *Environ Int*, 37, 404-411.
- EPA, 1998, *Analysis of the CALMET/CALPUFF modeling system in a screening mode*, U.S. Environmental Protection Agency, Office of Air Quality Planning and Standards Emissions, Monitoring and Analysis Division. Research Triangle Park, NC 27711.
- Hänninen, O.O., Lebre, E., Ilacqua, V., Katsouyanni, K., Kuenzli, N., Sram, R.J., Jantunen, M., 2004, "Infiltration of ambient PM_{2.5} and levels of indoor generated non-ETS PM_{2.5} in residences of four European cities", *Atmos. Environ*, 38, 6411-6423.
- Jenkins, P.L., Philipps, T.J., Mulberg, J.M., Hui, S.P., 1992, "Activity patterns of Californians: use of and proximity to indoor pollutant sources", *Atmos. Environ.*, 26A, 2141-2148.
- Kabir, G. & Maduga, A.I., 2010, "Assessment of environmental impact on air quality by cement industry and mitigating measures: a case study", *Environmental Monitoring and Assessment*, 160, 91-99.
- Ott, W., Wallace, L., Mage, D., 2000, "Predicting particulate (PM₁₀) personal exposure distributions using a random component superposition statistical model", *J. Air Waste Manage. Assoc.*, 50, 1398-1406.
- Peters, S., Vermeulen, R., Olsson, A., Van, G., Kendzia, B., Vincent, R., Savary, B., Williams, N., Woldbaek, T., Lavoue, J., Cavallo, D.M., Cattaneo, A., Mirabelli, D., Plato, N., Dahmann, D., Fevotte, J., Pesch, B., Bruening, T., Straif, K., Kromhout, H., 2012, "Development of an exposure measurement database on five lung carcinogens (ExpoSYN) for quantitative retrospective occupational exposure assessment", *Ann. Occup. Hyg.*, 56, 70-79.
- Polidori, A., Arhami, M., Sioutas, C., Delfino, R.J., Allen R., 2007, "Indoor/Outdoor relationships, trends, and carbonaceous content of fine particulate matter in retirement homes of the Los Angeles Basin", *J. Air Waste Manag. Assoc.*, 57, 366-379.
- Scire, J.S., Robe, F.R., Fernau, M.E., Yamartino, R.J., 2000 (a), in *A user's guide for the CALMET meteorological model*, ed. Earth Tech Inc., Concord, MA.
- Scire, J.S., Strimaitis, D.G., Yamartino, R.J., 2000 (b), in *A user's guide for the CALPUFF dispersion model*, ed. Earth Tech Inc., Concord, MA.
- Spinazzè, A., Cattaneo, A., Garramone, G., Cavallo, D.M., 2013, "Temporal variation of size-fractionated particulate matter and carbon monoxide in selected microenvironments of the Milan urban area", *J. Occup. Environ. Hyg.*, 10, 652-662.
- Zou, B., Wilson, J.G., Zhan, F.B., Zeng, Y., 2009, "Air pollution exposure assessment methods utilized in epidemiological studies", *J. Environ. Monit.*, 2009, 11, 475-490.