

Agenzia regionale di sanità della Toscana
Osservatorio di Epidemiologia



ARS TOSCANA
agenzia regionale di sanità

Esposizione ad acido solfidrico ed effetti acuti sulla salute

Uno studio case-crossover in Amiata

**Daniela Nuvolone, Davide Petri, Pasquale Pepe,
Fabio Barbone, Fabio Voller**

dicembre 2016

Indice

1. Introduzione	3
2. Metodi	4
2.1 Disegno di studio e scelta dei controlli	4
2.2 Valutazione dell'esposizione	4
2.3 Esiti in studio	7
2.4 Variabili di confondimento	8
2.5 Analisi statistica	8
3. Risultati	9
3.1 Mortalità naturale	11
3.2 Apparato respiratorio	12
3.2.1 Associazione tra i livelli di H ₂ S e mortalità per malattie respiratorie	12
3.2.2 Associazione tra i livelli di H ₂ S e ricoveri urgenti per malattie respiratorie	13
3.2.3 Associazione tra i livelli di H ₂ S e accessi al pronto soccorso per malattie respiratorie	14
3.3 Apparato cardiovascolare	15
3.3.1 Associazione tra i livelli di H ₂ S e mortalità per malattie cardiovascolari	15
3.3.2 Associazione tra i livelli di H ₂ S e ricoveri urgenti per malattie cardiovascolari	16
3.3.3 Associazione tra i livelli di H ₂ S e accessi al pronto soccorso per malattie cardiovascolari	17
4. Discussione	18
5. Bibliografia	21
Allegati	
Allegato 1: Associazione tra i livelli di H ₂ S e mortalità	24
Allegato 2: Associazione tra i livelli di H ₂ S e ricoveri urgenti	36
Allegato 3: Associazione tra i livelli di H ₂ S e accessi al pronto soccorso	44

1. Introduzione

Questo studio si inquadra nel più ampio panorama di attività previste dal progetto triennale “Geotermia e salute” finanziato da Regione Toscana, che fanno seguito ai primi studi condotti nelle aree geotermiche (1) che hanno evidenziato in Amiata delle criticità sanitarie, sulle quali si è ritenuto necessario condurre degli approfondimenti epidemiologici. L’obiettivo principale di questo progetto triennale che ARS coordina in collaborazione con ARPAT, Asl, medici di famiglia e pediatri di libera scelta, è quello di valutare lo stato di salute degli amiatini, in relazione sia alla presenza delle centrali geotermiche sia a altri fattori di rischio, individuali e ambientali.

L’obiettivo di questo studio è quello di valutare le associazioni tra gli andamenti giornalieri delle concentrazioni di acido solfidrico (H_2S) in aria e gli effetti acuti, a breve termine, sulla salute della popolazione residente.

In epidemiologia ambientale il disegno di studio che più di altri consente di studiare gli effetti acuti sulla salute, legati al verificarsi di picchi di concentrazione di inquinanti più o meno prolungati nel tempo, è il modello “case crossover”, un tipo di studio che discende da uno degli studi più consolidati in epidemiologia, il caso controllo (2).

Il principio logico alla base di questa metodologia è che per ogni esito sulla salute in studio (caso) si confronta l’esposizione nel giorno in cui l’esito è avvenuto (ad es. concentrazione giornaliera di H_2S) con quella, verificatasi sullo stesso caso, dei giorni di controllo in cui l’evento non si è verificato, precedenti o futuri. In questo modo ogni caso è anche il controllo di sé stesso e ne consegue che tutte le variabili individuali, che non variano o variano solo lentamente nel tempo, come ad esempio le principali caratteristiche socio – demografiche e gli stili di vita, non influenzano la relazione oggetto dello studio, ovvero la connessione tra H_2S e salute. Dunque il grande vantaggio di un modello case crossover è che, essendoci per disegno un appaiamento per tutte le variabili individuali che variano poco nel tempo breve (età, sesso, stato socio-economico, fumo e altri comportamenti a rischio), i modelli sono intrinsecamente aggiustati per queste variabili. Ciò consente di utilizzare in maniera più efficace le informazioni sanitarie contenute nei flussi sanitari correnti (come ad esempio, mortalità, ricoveri, accessi al pronto soccorso) che per loro natura non forniscono tutte quelle informazioni individuali che sono importanti fattori di rischio per la salute.

L’approccio case crossover è stato originariamente utilizzato nello studio della relazione tra attività fisica e insorgenza di infarto miocardico acuto e solo successivamente è stato esteso all’ambito

dell'epidemiologia ambientale per studiare gli effetti acuti dell'inquinamento atmosferico e delle temperature estreme su mortalità e ricoveri ospedalieri (3-6)

2. Metodi

2.1 Disegno dello studio e scelta dei controlli

La parte più critica nell'approccio *case-crossover* consiste nella scelta dei giorni di controllo (7). In questo studio sui comuni dell'Amiata si sono seguite le indicazioni delle principali esperienze internazionali in materia di case cross-over per lo studio degli effetti acuti degli inquinanti atmosferici. I giorni-controllo, ovvero quei giorni nei quali il soggetto non ha avuto esperienza dell'esito, sono stati selezionati secondo una tecnica denominata "time-stratified". Sostanzialmente con questa tecnica per ogni caso si definiscono delle finestre temporali mensili e, all'interno del mese, si scelgono come controlli gli stessi giorni della settimana in cui si è verificata l'esposizione sul caso, prima e dopo di esso. Se ad esempio l'evento in studio è avvenuto il secondo lunedì del mese, i giorni controllo saranno il lunedì precedente e i due lunedì successivi, all'interno dello stesso mese.

Scegliere giorni-controllo sia antecedenti sia posteriori al giorno dell'evento permette di ottenere risultati analitici che tengono conto di eventuali effetti di trend temporali e che non risultano falsati da questi parametri.

2.2 Valutazione dell'esposizione

L'esposizione ai livelli giornalieri di H₂S è stata ricostruita mediante l'acquisizione delle serie storiche delle concentrazioni orarie misurate dalle centraline di proprietà ENEL Green Power presenti nel territorio. In mappa (figura 1) si riporta la localizzazione delle centraline, delle centrali geotermiche e la distribuzione della popolazione residente.

In tabella 1 sono riportate le media annuali delle concentrazioni di H₂S rilevate nelle 5 centraline utilizzate nello studio e le relative date di installazione. A fine 2013 è entrata in funzione anche la centralina Merigar, posizionata nel comune di Arcidosso ed in prossimità delle centrali di Bagnore 3 e Bagnore 4, i cui dati di monitoraggio, limitati a pochi mesi di osservazione, non sono stati considerati in questo studio.

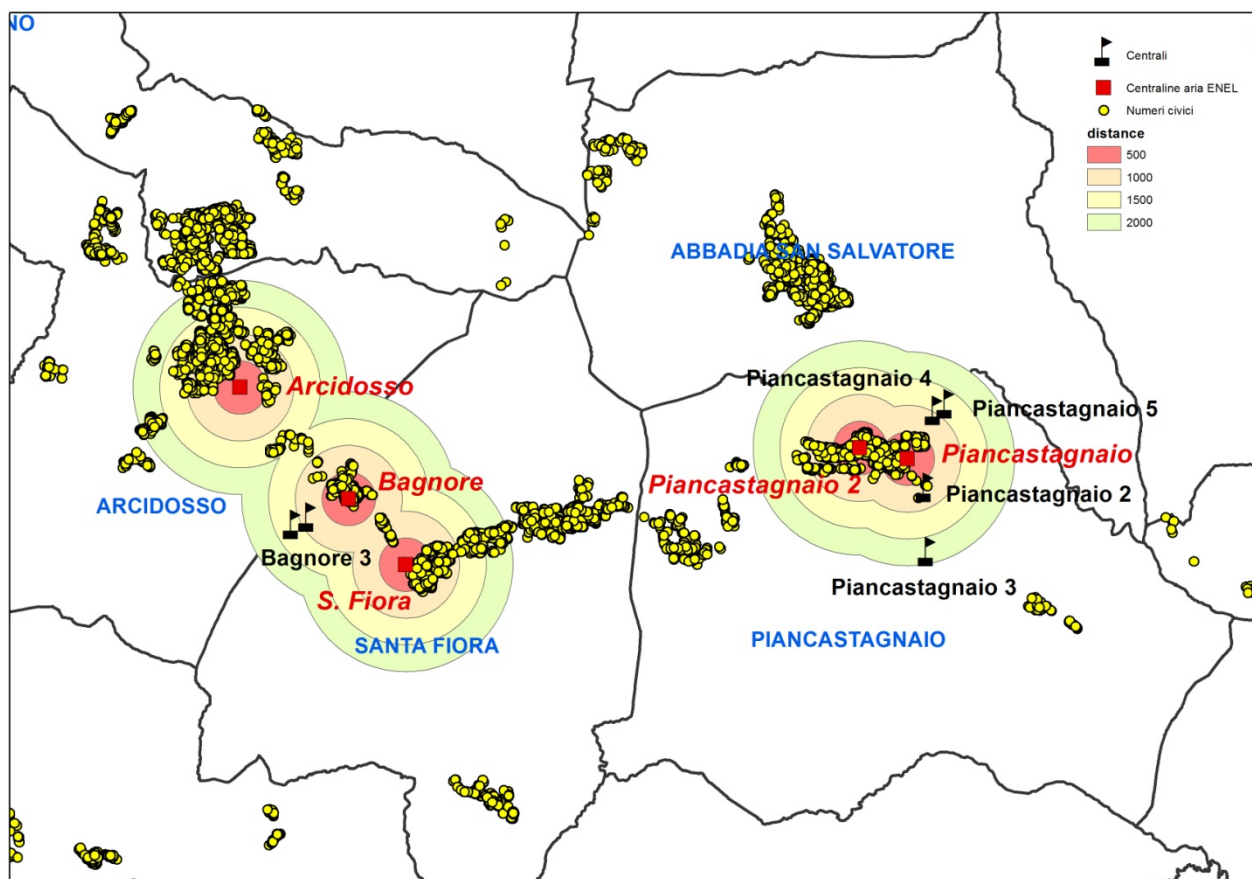


Figura 1 - Localizzazione delle centraline, delle centrali geotermiche e distribuzione della popolazione residente

Come mostrano i dati, negli anni si è verificata una progressiva riduzione dei valori di H₂S, grazie all'installazione degli impianti di abbattimento di acido solfidrico e mercurio (AMIS) e alla chiusura nel 2011 della centrale di Piancastagnaio, denominata PC2. I dati del monitoraggio mostrano valori di H₂S ben al di sotto delle raccomandazioni dell'OMS per la salute umana, per gli indicatori di breve, medio e lungo termine, che sono 150 µg/m³ per la media nelle 24 ore, 100 µg/m³ nel periodo tra 1 e 14 giorni e 20 µg/m³ fino a 90 giorni.

Tabella 1: Media annuale delle concentrazioni di H₂S (µg/m³) misurate dalle centraline

	ARCIDOSSO	PIANCASTAGNAIO	PIANCASTAGNAIO 2	BAGNORE	SANTA FIORA
Data avvio	11/12/1997	20/06/2001	01/01/2012	01/12/2001	27/05/2002
2000	5.9	n.d.	n.d.	n.d.	n.d.
2001	4.6	41.4	n.d.	n.d.	n.d.
2002	3.0	35.4	n.d.	3.1	2.4
2003	3.3	28.5	n.d.	2.5	3.0
2004	2.9	22.9	n.d.	n.d.	3.6
2005	3.8	21.7	n.d.	2.6	4.1
2006	4.7	16.3	n.d.	2.3	4.0
2007	5.3	13.9	n.d.	2.0	2.4
2008	8.3	13.2	n.d.	2.0	2.0
2009	2.9	8.8	n.d.	1.6	2.1
2010	2.9	10.6	n.d.	1.9	2.2
2011	2.1	13.8	5.4	2.0	1.9
2012	1.2	4.8	3.3	1.0	1.2
2013	1.1	8.5	4.5	1.2	1.4
2014	1.9	6.7	3.5	1.6	1.4
2015	2.4	4.7	2.4	2.0	2.3

Per approfondimenti sui dati del monitoraggio della qualità dell'aria delle aree geotermiche si rimanda ai report di ARPAT ¹.

Le serie storiche giornaliere rilevate dalle centraline sono state sottoposte ad analisi di qualità del dato, test di concordanza e correlazione (8-11). La finalità di tali test è verificare se vi sia omogeneità negli andamenti, sia di breve che di lungo periodo, tra i valori misurati dalle centraline, in modo tale da poterle utilizzare nella maniera più efficace (calcolare medie, gestione dei dati mancanti) nell'attribuzione dell'esposizione. I risultati di queste analisi hanno mostrato concordanza e correlazione tra le seguenti coppie di centraline: tra Piancastagnaio e Piancastagnaio 2, e tra le centraline di Bagnore e Santa Fiora. Al contrario non è stata osservata alcuna omogeneità con la centralina di Arcidosso.

Pertanto, i valori giornalieri misurati dalle centraline sono stati assegnati a casi e controlli, a partire dal comune di residenza, seguendo il criterio mostrato in tabella 2.

¹ <http://www.arpato.toscana.it/datiemappe/bollettini/bollettino-della-qualita-dellaria-nella-zona-geotermica-del-monte-amata/archivio-bollettini/bollettino-della-qualita-dellaria-nella-zona-geotermica-del-monte-amata>

Tabella 2: Criterio di assegnazione dell'esposizione in relazione al comune di residenza dei casi/controlli

Comune di residenza	Centralina
Arcidosso	Arcidosso
Piancastagnaio	Media tra Piancastagnaio e Piancastagnaio 2 nel caso fossero presenti entrambi i valori; Se presente solo un valore, viene assegnato quel valore; Se nessun valore è presente, il dato è mancante
Santa Fiora	Media tra Santa Fiora e Bagnore nel caso fossero presenti entrambi i valori; Se presente solo un valore, viene assegnato quel valore; Se nessun valore è presente, il dato è mancante

I comuni di Castel del Piano e di Abbadia San Salvatore, originariamente inclusi nell'analisi, sono stati eliminati a causa della mancanza nel territorio dei due comuni di centraline rappresentative dell'esposizione della popolazione residente.

Al fine di valutare effetti immediati, ritardati o prolungati dell'esposizione a H₂S sono stati presi in considerazione vari intervalli (lag) temporali: lag0 (valore medio giornaliero di H₂S dello stesso giorno dell'evento), lag1 (valore medio giornaliero di H₂S del giorno precedente all'evento), lag2 (valore medio giornaliero di H₂S di due giorni precedenti all'evento) e così via, fino ad un massimo di 5. Inoltre sono stati valutati anche lag temporali cumulati, come lag0-1, ovvero la media tra il valore di esposizione dello stesso giorno dell'evento e quello del giorno prima, lag 0-5 ovvero la media tra il valore di esposizione dello stesso giorno dell'evento e quelli dei giorni precedenti, e lag 2-5.

2.3 Esiti sanitari

Gli esiti acuti sulla salute (casi) considerati nello studio sono quelli tradizionalmente studiati nella correlazione tra esposizione ad h₂S e salute: i decessi per cause naturali (tutte le cause escluse quelle violente, quali traumi, incidenti, che non sono correlate ovviamente con l'esposizione in studio), per cause respiratorie e cardiovascolari, i ricoveri urgenti e gli accessi al pronto soccorso per cause respiratorie e cardiovascolari.

I casi sono stati individuati adottando le seguenti banche dati:

- per la mortalità, la fonte dati è il Registro di Mortalità Regionale (RMR) ed è stato considerato l'intervallo temporale 2000-2012, ultimo anno disponibile;
- per i ricoveri urgenti, la fonte dati è rappresentata dalle Schede di Dimissione Ospedaliera (SDO) ed è stato considerato l'intervallo temporale 2000-2014;

- infine, per l'analisi del pronto soccorso, sono stati considerati gli accessi nel periodo 2011-2015.

2.4 Variabili di confondimento

Come spiegato nei paragrafi precedenti, il modello case crossover implicitamente tiene conto del ruolo delle variabili individuali nel determinare gli esiti di salute. E', però, importante tenere conto di un gruppo di variabili tempo-dipendenti, non legati al singolo individuo, che possono inficiare il risultato in quanto correlate all'esposizione, all'esito o a entrambi.

Le variabili prese in considerazione, anch'esse secondo le indicazioni di letteratura delle principali esperienze nazionali e internazionali (5), sono la temperatura, l'umidità, le festività, le epidemie influenzali. La temperatura e l'umidità, che insieme definiscono la temperatura effettivamente percepita, sono, come noto, causa di eventi sanitari, sia le alte che le basse temperature. E' per questo che analizzando l'effetto dell'H₂S su esiti sanitari simili è importante correggere per il possibile effetto confondente della temperatura. Così come le epidemie influenzali, che sono oggetto di una sorveglianza epidemiologica nazionale tramite la rete CIRInet², sono concentrate in periodi noti nell'arco dell'anno e potrebbero influenzare la relazione oggetto di studio. Infine è importante tener conto anche dei giorni di festa poiché in questi giorni specifici vi è un diverso utilizzo dell'uso dei servizi sanitari, ospedale e pronto soccorso, di cui è necessario tener conto nell'analisi.

2.5 Analisi statistica

Il modello statistico utilizzato è quello della regressione logistica condizionata per il calcolo degli Odds Ratio (OR) e relativi intervalli di confidenza al 95%, aggiustando per le variabili di confondimento descritte nel paragrafo precedente. L'Odds Ratio (OR) è una misura epidemiologica che misura l'associazione tra esito ed esposizione. L'intervallo di confidenza, così come dice il nome stesso, è un intervallo di valori entro i quali si stima che cada il valore vero dell'associazione tra esposizione ed esito con un livello di sicurezza che convenzionalmente si fissa al 95% (in alcuni studi si usa anche il 90%). Quando viene fornito un valore contornato da un intervallo di confidenza al 95% si sta dicendo che siamo sicuri al 95% che il valore "vero" dell'associazione ricada all'interno di quell'intervallo. L'ampiezza dell'intervallo stimato dipende anche dalla numerosità campionaria; maggiore è la numerosità campionaria e più stretto l'intervallo, più precisa la stima.

² <http://www.cirinet.it/jm/>

La variabile di esposizione, cioè la concentrazione giornaliera di H₂S, è stata inserita nel modello come variabile dicotomica utilizzando come cut-off il valore di 7µg/m³, che è il valore comunemente utilizzato come soglia olfattiva. Il che equivale a dire che si valutano gli effetti acuti sulla salute per le concentrazioni di H₂S superiori a 7µg/m³.

I risultati sono presentati in termini di incrementi percentuali di rischio (IR%), ovvero una misura che si ricava dall'OR e che indica la percentuale dell'aumento del rischio di avere esperienza dell'esito (sia esso la morte, un ricovero urgente o accesso al pronto soccorso) all'aumentare del livello dell'inquinante. Se l'intervallo inferiore è maggiore di zero allora vi è un'associazione positiva significativa tra esito e aumento dell'inquinante, se l'intervallo superiore è minore di 0 vi è una associazione negativa, o "protettiva", ovvero all'aumentare della concentrazione di H₂S diminuisce il rischio di decesso, ricovero o accesso. Se l'intervallo di confidenza contiene lo zero, allora non vi è relazione significativa tra aumento di H₂S ed esito sanitario.

Le analisi sono state stratificate per sesso, età (ovvero sopra e sotto 80 anni), stagionalità (estate e inverno) e periodo temporale (Anni<2007, Anni>2007).

3. Risultati

In tabella 3 sono mostrate le numerosità degli eventi acuti in studio, per ciascun comune e per tipologia di fonte dati: mortalità, ricoveri urgenti ed accessi al pronto soccorso.

Nelle grafici che seguono sono mostrati e commentati i risultati più significativi, si rimanda agli allegati per la consultazione completa dei risultati ottenuti.

Tabella 3: Distribuzione dei decessi , dei ricoveri e degli accessi al pronto soccorso per comune e per tipologia di esito.

Esito	Causa		Comune			Totale
			Piancastagnaio	Arcidosso	Santa Fiora	
Mortalità 2000-2012	Naturale	n	735	786	607	2128
		%	34.5	36.9	28.5	100
	App. Respiratorio	n	73	52	48	173
		%	42.2	30.1	27.7	100
	App. Circolatorio	n	284	309	160	753
		%	37.7	41.0	21.2	100
Ricoveri urgenti 2000-2014	App. Respiratorio	n	518	648	384	1550
		%	33.4	41.8	24.8	100
	App. Circolatorio	n	874	1314	838	3026
		%	28.9	43.4	27.7	100
Pronto Soccorso 2011-2015	App. Respiratorio	n	459	721	295	1475
		%	31.1	48.9	20.0	100
	App. Circolatorio	n	670	609	422	1701
		%	39.4	35.8	24.8	100

3.1 Mortalità naturale

In figura 2 sono riportati gli incrementi percentuali di rischio per i 2128 decessi per cause naturali (punti blu) e relativi intervalli di confidenza al 95% (barrette orizzontali) in relazione all'aumento delle concentrazioni di H₂S, separatamente per sesso, età, stagione e periodo temporale, e per alcuni degli intervalli (lag) temporali presi in considerazione. I dati mostrano una generale mancanza di associazione (tutte le barre orizzontali toccano la barra centrale verticale, ovvero tutti gli intervalli di confidenza contengono lo 0) tra decessi per causa naturale e fluttuazioni giornaliere di H₂S, in altre parole l'esposizione a picchi giornalieri di H₂S non ha effetto sui decessi per causa naturale.

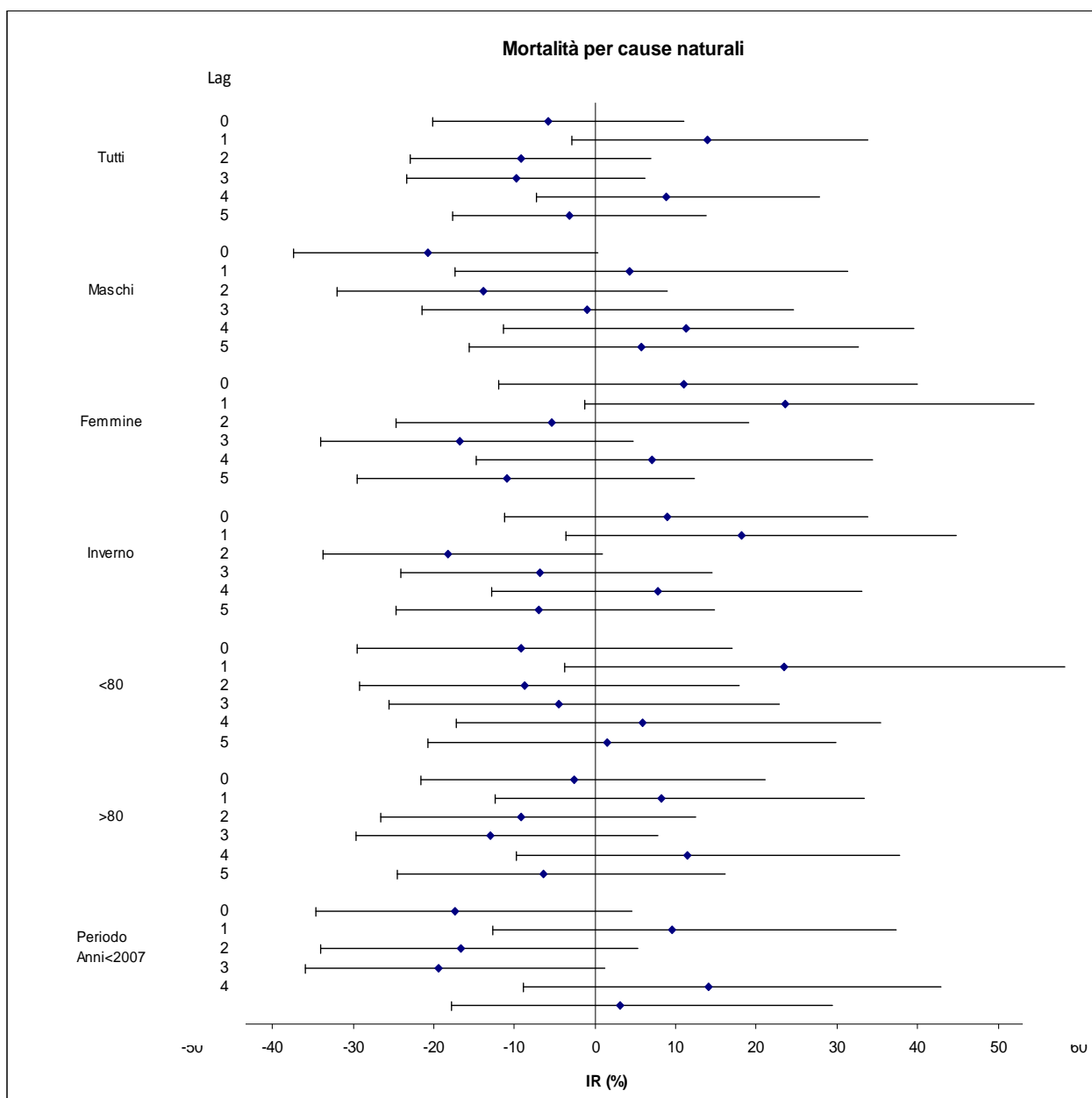


Figura 2 - Associazione tra H₂S e mortalità naturale: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità, e periodo di osservazione (IC 95%).

3.2 Apparato respiratorio

3.2.1 Associazione tra i livelli di H₂S e mortalità per malattie respiratorie

Il grafico di figura 3 mostra i risultati ottenuti per i decessi per malattie respiratorie. L'aspetto da evidenziare è l'elevata instabilità delle stime, con intervalli di confidenza molto ampi, a causa della bassa numerosità dei casi osservati. Al netto di ciò, non si osservano associazioni statisticamente significative tra aumento delle concentrazioni di H₂S e decessi per malattie respiratorie (grafico x)

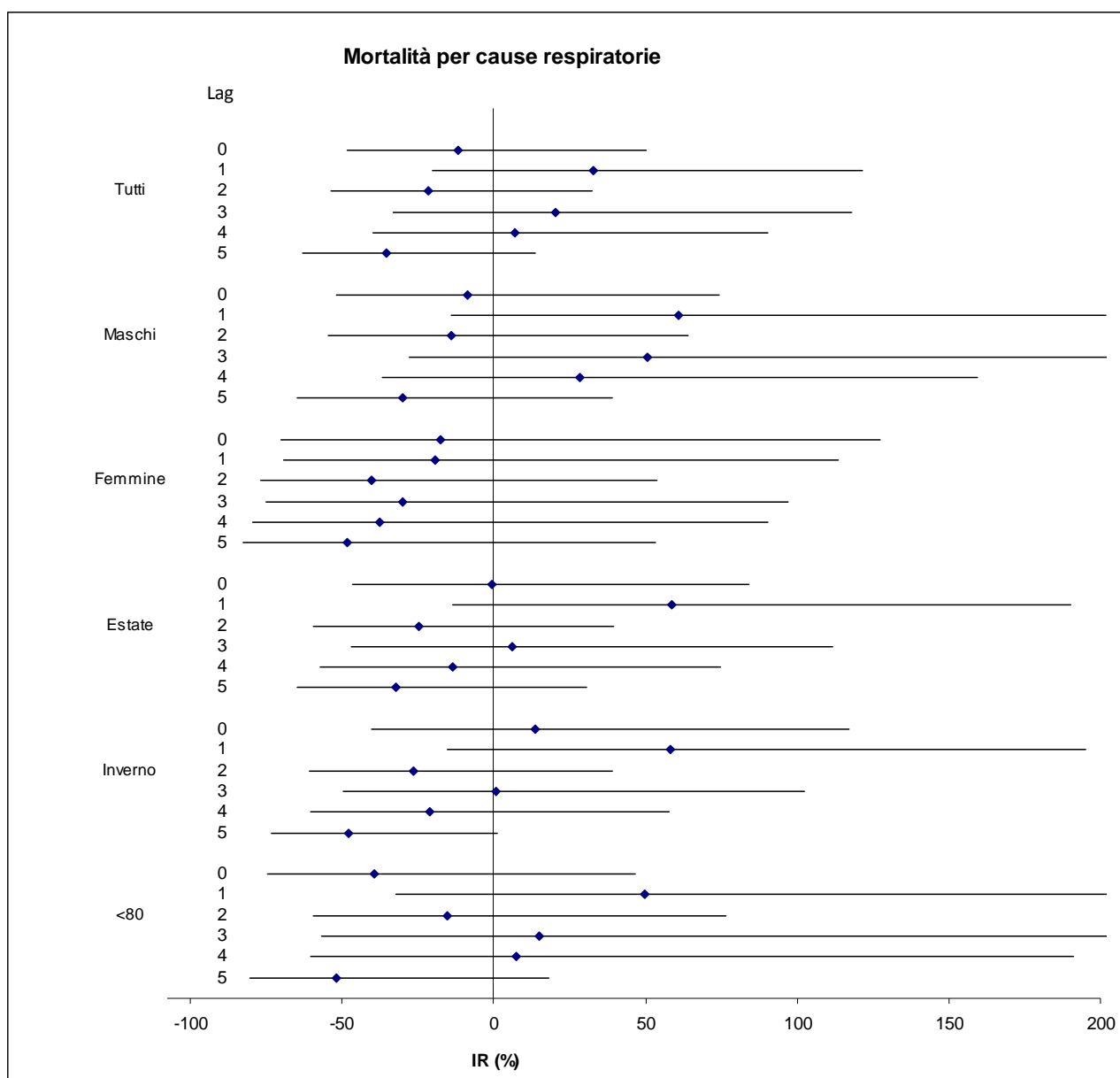


Figura 3 - Associazione tra H₂S e mortalità per malattie respiratorie: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità e periodo di osservazione (IC 95%).

3.2.2 Associazione tra i livelli di H₂S e ricoveri urgenti per malattie respiratorie

In figura 4 sono mostrati i risultati delle analisi relative ai 1550 ricoveri urgenti con diagnosi relativa a problematiche connesse all'apparato respiratorio nel periodo in esame. In verde sono evidenziati i risultati statisticamente significativi (le barrette orizzontali sono entrambe a sinistra e non toccano la barra verticale centrale, ovvero l'intervallo superiore è minore di 0).

Si osserva una generale coerenza dei risultati che mostrano una tendenza ad una associazione negativa tra le concentrazioni di H₂S ed il rischio di ricovero urgente per patologie respiratorie, ovvero all'aumentare delle concentrazioni diminuisce il rischio di ricovero, prevalentemente come effetto immediato, a lag 0. Tale diminuzione risulta dell'ordine del -30% per l'intero pool di dati, aumenta al -37% nei maschi, in inverno (-37%), nei meno anziani (-39%), nel periodo temporale precedente al 2007 (-53%) e nel comune di Piancastagnaio (-23%).

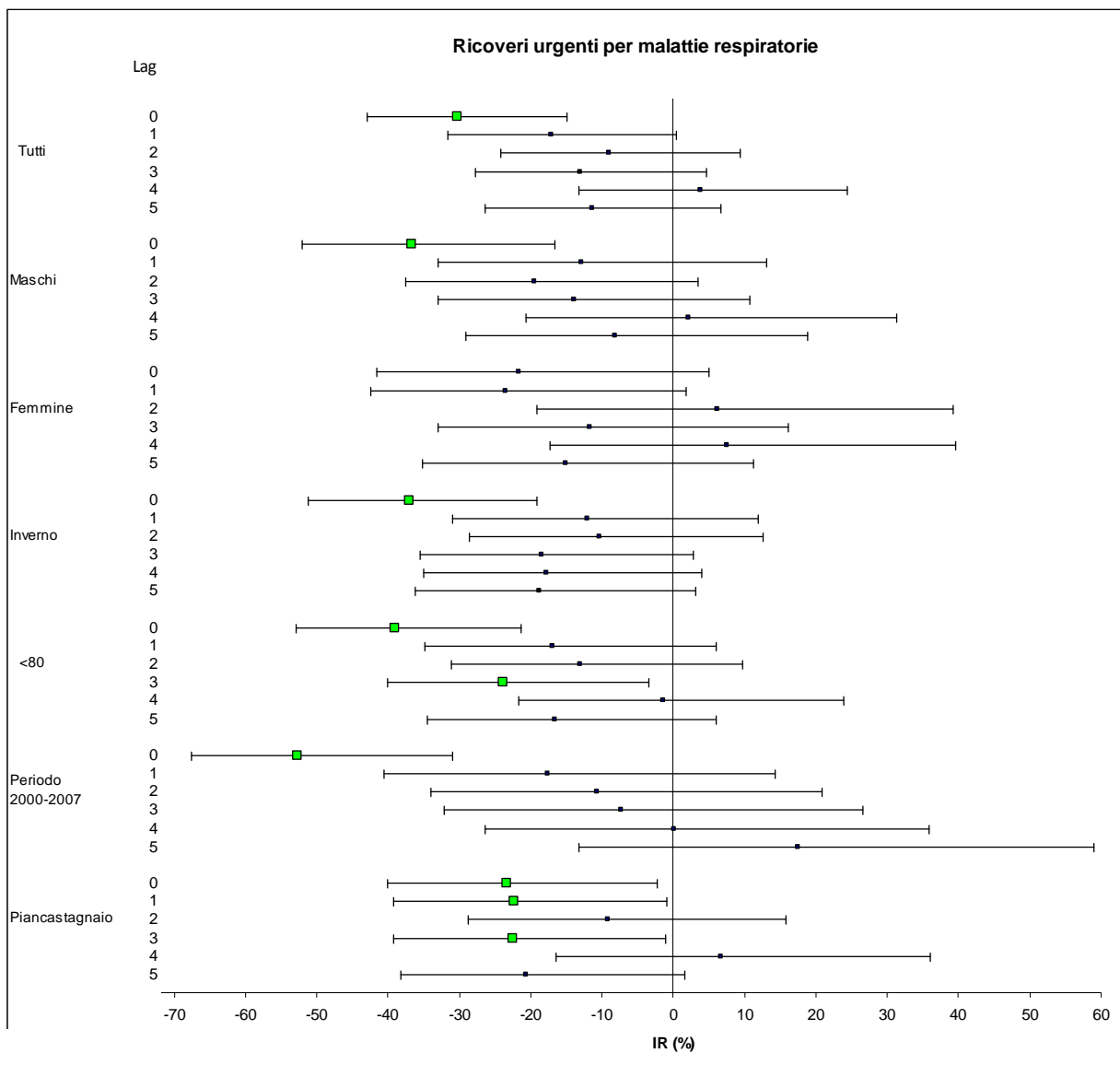


Figura 4 - Associazione tra H₂S e ricoveri urgenti per malattie respiratorie: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità, periodo di osservazione e comune (IC 95%).

3.2.3 Associazione tra i livelli di H₂S e accessi al pronto soccorso per malattie respiratorie

Le analisi effettuate sui dati degli accessi al pronto soccorso si riferiscono ad un periodo più breve e più recente, 2011-2015, rispetto a quanto elaborato per i dati di mortalità e di ricovero. Ciò è motivato dal fatto che il flusso sanitario dei dati del pronto soccorso, prodotto dalle Asl e trasmesso ad ARS da Regione Toscana, solo dal 2011 è stato approntato appunto come flusso, con codifica della diagnosi e quindi utilizzabile in studi di questo tipo.

In generale (figura 5) si osserva una sostanziale neutralità delle associazioni, ovvero all' aumentare dei livelli di H₂S non si ha alcun effetto sul rischio di accesso al pronto soccorso, salve poche e sparse indicazioni su un decremento di rischio (-17% per il totale a lag2, -33% a lag 5 per i meno anziani), dati questi in linea con quanto emerso nell'analisi dei ricoveri urgenti per malattie respiratorie.

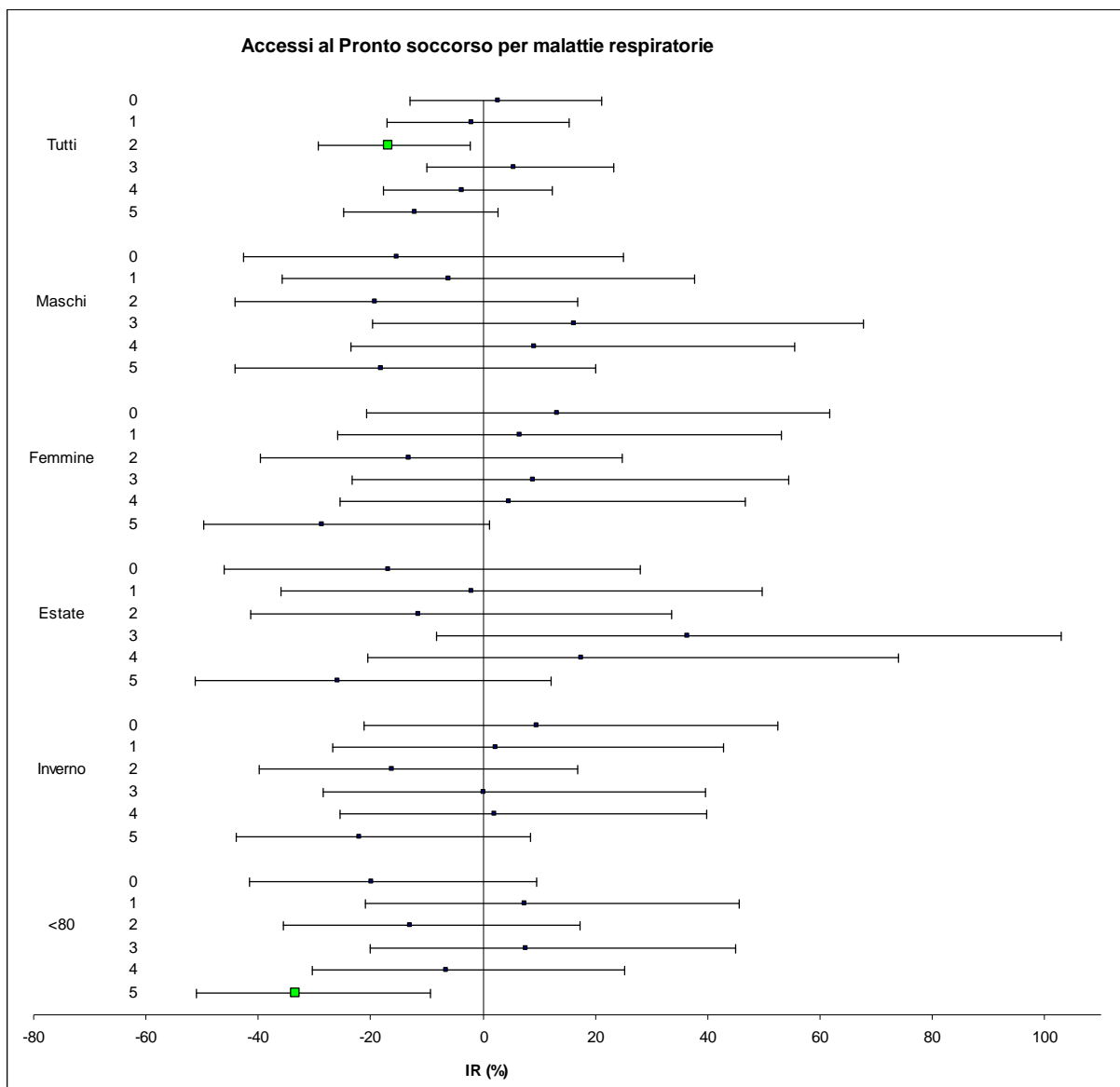


Figura 5 - Associazione tra H₂S e accessi al pronto soccorso per malattie respiratorie: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età e stagionalità (IC 95%).

3.3 Apparato cardiovascolare

3.3.1 Associazione tra i livelli di H₂S e mortalità per malattie cardiovascolari

Relativamente all'associazione tra aumenti di concentrazione di H₂S e decessi per malattie cardiovascolari, i risultati mostrano un quadro contrastante e poco coerente (figura 6). Si osservano, infatti, sia associazioni positive (quadrati rossi), che indicano un aumento di rischio, sia negative (quadrati verdi), ovvero un decremento del rischio di decesso per malattie cardiovascolari, anche a lag temporali molto ravvicinati, come nel caso dei risultati relativi al periodo estivo, nei quali a lag 3 diminuisce il rischio e a lag 4 il rischio si inverte ed aumenta, situazione questa poco plausibile.

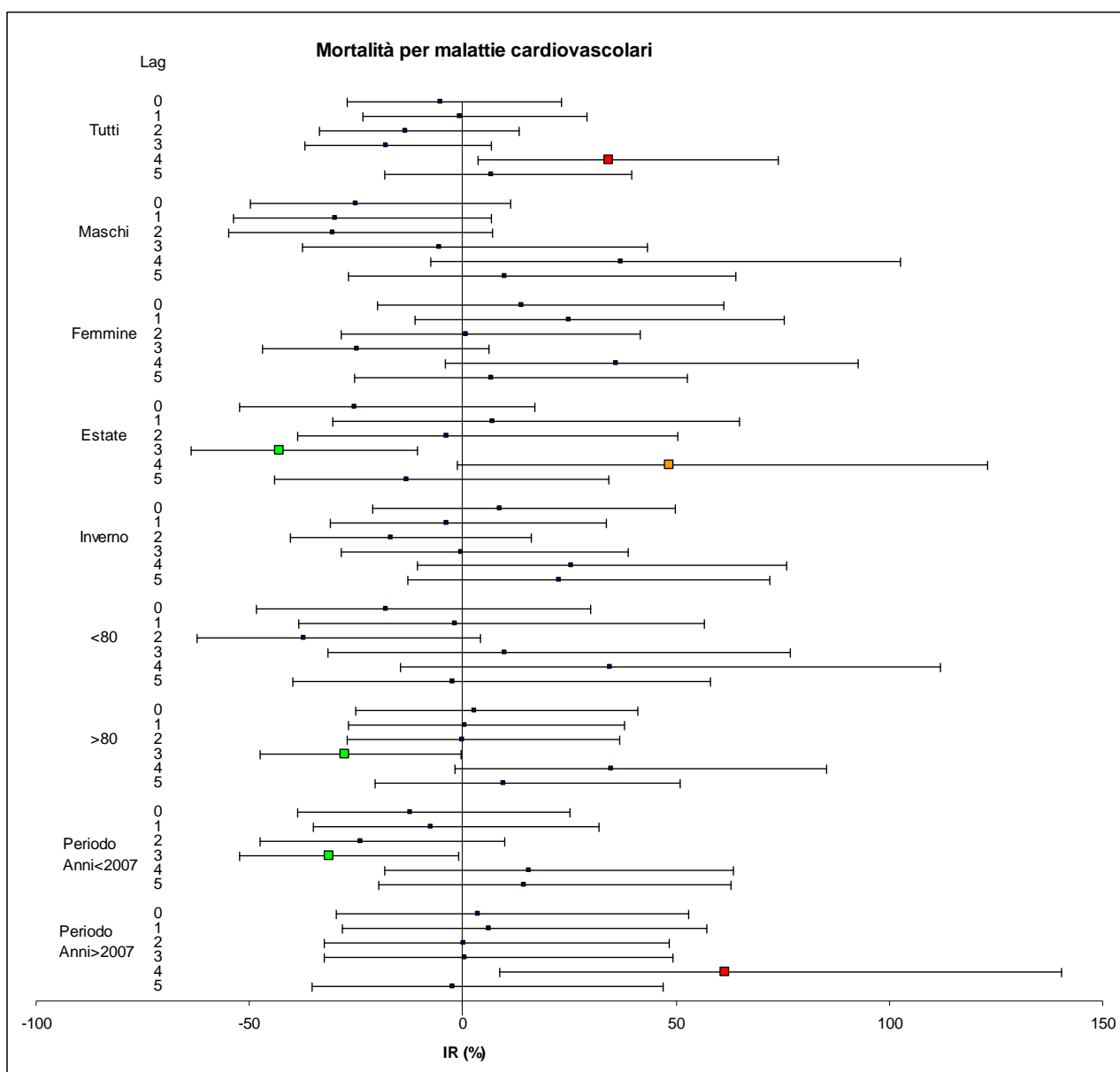


Figura 6 - Associazione tra H₂S e mortalità per malattie cardiovascolari: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità, e periodo di osservazione (IC 95%).

3.3.2 Associazione tra i livelli di H₂S e ricoveri urgenti per malattie cardiovascolari

L'analisi sui dati dei ricoveri per malattie cardiovascolari, al contrario di quanto osservato per i dati di mortalità, mostra risultati più coerenti, orientati verso un aumento di rischio all'aumentare delle concentrazioni di H₂S, soprattutto come effetto immediato, a lag 0 (figura 7). Tale aumento è dell'ordine del 14%, ai limiti della significatività statistica nel totale della popolazione, aumenta al 23% e diventa significativo nelle femmine, è del 48% in estate e del 27% nei meno anziani.

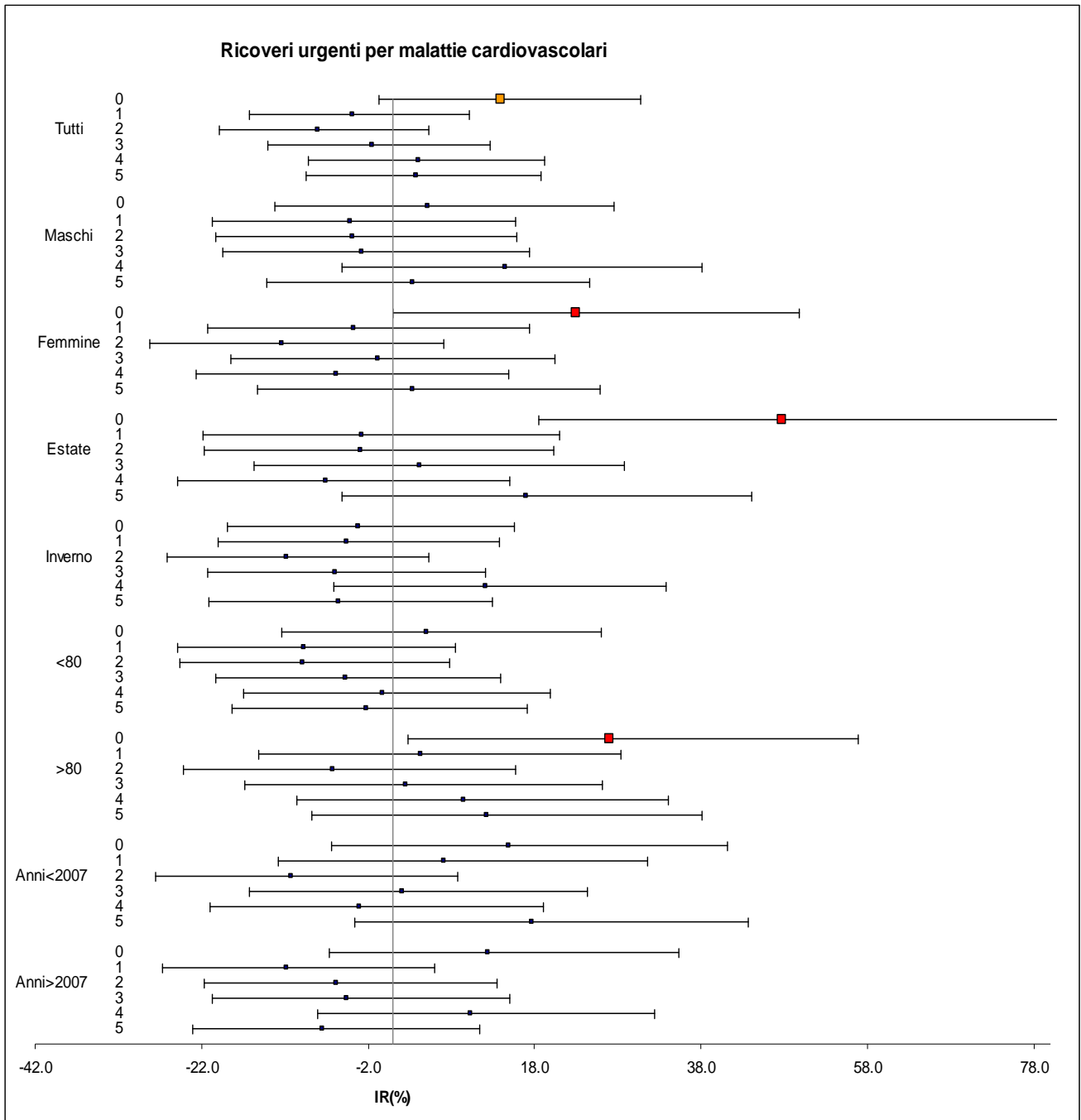


Figura 7 - Associazione tra H₂S e ricoveri urgenti per malattie cardiovascolari: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità, e periodo di osservazione (IC 95%).

3.3.3 Associazione tra i livelli di H₂S e accessi al pronto soccorso per malattie cardiovascolari

In generale, come si evince dalla figura 8, i risultati non indicano alcuna associazione tra incrementi dei livelli di H₂S e aumento del rischio di accesso al pronto soccorso per malattie cardiovascolari.

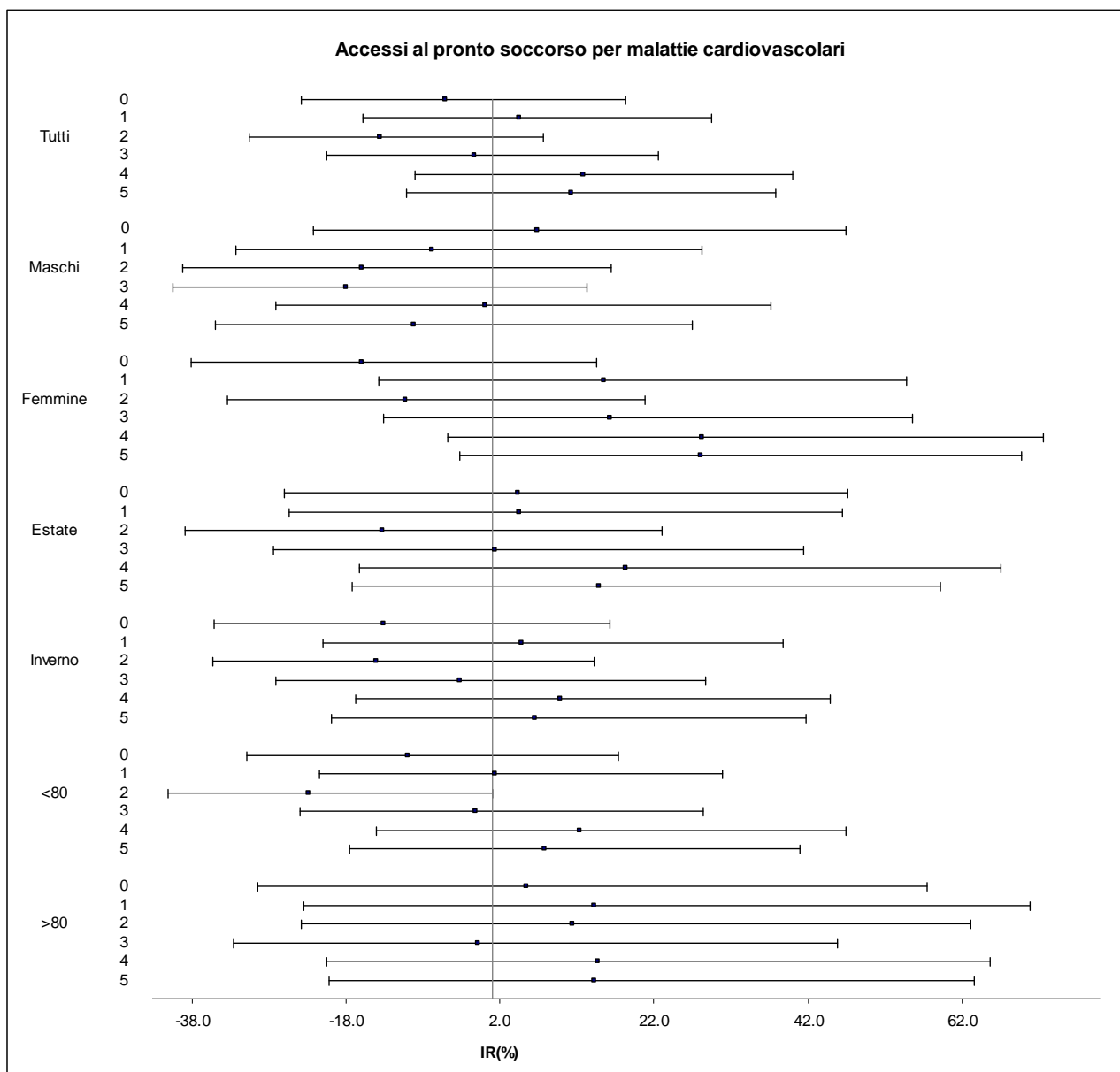


Figura 8 - Associazione tra H₂S e accessi al pronto soccorso per malattie cardiovascolari: incrementi percentuali di rischio (IR%) per genere, età, stagionalità, e periodo di osservazione (IC 95%).

4. Discussione

Lo studio aveva l'obiettivo di valutare gli eventuali effetti sanitari acuti dei residenti esposti alle emissioni di H₂S delle centrali geotermiche nell'area dell'Amiata. Il metodo case crossover consente di indagare le associazioni tra il verificarsi di eventi sanitari acuti, come un accesso al pronto soccorso, un ricovero urgente o un decesso, e l'occorrenza di picchi di concentrazione di H₂S. Se, infatti, le concentrazioni di H₂S misurate in aria mostrano valori largamente inferiori alle raccomandazioni dell'OMS, sia per le medie di breve e medio termine che per quelle di lungo termine, il verificarsi del fermo-impianto può determinare dei picchi di concentrazione di breve durata, che potrebbero avere effetti acuti sulla salute della popolazione. Ciò è particolarmente rilevante per gli anni meno recenti, in cui i casi di blocco impianto erano più frequenti.

Tra i punti di forza di questo studio sull'Amiata va considerato innanzitutto il fatto che la tipologia di studio utilizzata, il case crossover, consente di tener implicitamente conto dei fattori di rischio individuali che non variano nel breve termine e che solitamente non sono disponibili quando si utilizzano dati dei flussi sanitari amministrativi, come mortalità, ricoveri e pronto soccorso. La disponibilità di lunghe serie storiche giornaliere dei dati ambientali e sanitari, ad eccezione dei dati del pronto soccorso, ha consentito di valutare i possibili effetti a breve termine dell'H₂S anche in periodi storici in cui l'esposizione della popolazione potrebbe essere stata diversa, e più rilevante, rispetto alla situazione attuale e degli anni più recenti. Sempre da un punto di vista metodologico va considerato anche il fatto che lo studio ha previsto l'esecuzione di numerosi test statistici, che danno luogo al cosiddetto problema dei "test multipli", ovvero all'aumentare della numerosità dei test statistici aumenta la probabilità di evidenziare associazioni significative, sia positive che negative, per puro effetto del caso. In questi casi è possibile applicare delle correzioni matematiche che vanno a ridurre questa probabilità, in modo tale da evidenziare quelle significatività più solide e non osservate per casualità. In ogni caso la pratica comune in epidemiologia da parte di chi interpreta i risultati molte analisi, che è stata seguita anche nella valutazione complessiva dei risultati di questo studio, è quella di ponderare il significato delle associazioni individuate, privilegiando la valutazione della coerenza interna dei risultati, della plausibilità biologica degli stessi, dei fattori di rischio noti delle malattie in studio, del confronto con i risultati di altri studi.

Gli effetti sull'apparato respiratorio costituiscono ad oggi gli esiti di salute più studiati in letteratura in relazione all'esposizione ad acido solfidrico, in particolare nei casi di concentrazioni medio-basse. Sono escluse in questa trattazione i casi di avvelenamento o intossicazione acuta ad

alte dosi di H₂S, che si verificano prevalentemente in ambito occupazionale. Una revisione sistematica di Lewis et al. del 2014 (12) fa il punto sullo stato delle conoscenze su H₂S e salute. Relativamente agli effetti sull'apparato respiratorio, secondo questa revisione, gli studi hanno mostrato dei segnali di una possibile relazione tra l'esposizione ad H₂S e varie conseguenze, come tosse, irritazioni a naso, gola, bronchite, asma, dispnea e difficoltà respiratorie in generale (13-19). Gli autori della revisione notano, però, come molti di questi studi siano affetti da errori e distorsioni (definiti "bias" nel linguaggio tecnico) nella selezione del campione oggetto di studio e/o nell'attribuzione dell'esposizione. Negli ultimi anni, un forte contributo è stato fornito dallo studio condotto a Rotorua, isola della Nuova Zelanda dove vive la più grande comunità esposta a emissioni geotermiche naturali, dal gruppo di ricerca di Michael Bates (Università di Berkley, California). Lo studio di Rotorua (20-21), metodologicamente il più solido ed accurato rispetto agli altri studi revisionati, mostra per l'apparato respiratorio una inversione di tendenza dell'associazione con l' H₂S, sia rispetto ai precedenti studi ecologici di Bates (22-24) sia alle altre esperienze internazionali. Infatti, l'indagine campionaria a Rotorua non evidenzia alcun effetto dell'esposizione ad H₂S su sintomi respiratori, asma o sintomi asma-correlati, e sulla funzionalità respiratoria, semmai gli autori rilevano segnali di effetti protettivi dell'acido solfidrico sull'apparato respiratorio (20-21).

Come negli studi di Rotorua, anche per l'Amiata i risultati degli studi condotti mostrano una inversione di tendenza nelle relazioni tra H₂S e salute respiratoria. Lo studio ecologico, su base comunale, condotto dagli stessi Autori nelle aree geotermiche della Toscana (1) aveva, infatti, segnalato nei comuni amiatini degli eccessi, sia di mortalità che di ospedalizzazione, per malattie respiratorie. Lo studio case crossover pur avendo un'impostazione e finalità diverse rispetto all'indagine più recenti e più approfondite a Rotorua, ha evidenziato risultati simili, ovvero una tendenza ad un decremento del rischio di ricoveri per patologie respiratorie, associato all'aumentare dei livelli di H₂S.

Lo studio nei comuni dell'Amiata ha, invece, messo in evidenza, alcune relazioni tra l'esposizione ad acido solfidrico ed effetti acuti a carico del sistema cardiovascolare, soprattutto nelle donne, anziane ed in estate.

Sempre riferendosi alla già citata revisione sistematica di Lewis et al. (12), al contrario di quanto discusso sull'apparato respiratorio, l'evidenza di letteratura sugli effetti delle concentrazioni medio-basse di H₂S sul sistema cardiovascolare è davvero scarsa e non consente di fornire indicazioni su potenziali rischi per la salute. Successivamente a questa revisione, però, sono stati pubblicati due lavori di un gruppo di ricercatori islandesi (25-26), che hanno utilizzato, come nel

caso dell'Amiata, proprio lo studio case crossover per valutare gli effetti acuti dell'H₂S, nella capitale Reykjavik. Anche nello studio islandese, livelli crescenti di H₂S (>7 µg/m³) sono risultati significativamente associati a ricoveri e visite urgenti per malattie del cuore (ischemie, scompenso cardiaco, aritmie). D'altro canto, bisogna far notare che nella letteratura medica degli ultimi anni assistiamo ad una esplosione di studi e ricerche in cui bassi livelli intracellulari di acido solfidrico potrebbero ridurre la vasocostrizione e quindi promuovere il benessere cardiovascolare (27-29). Nel complesso, quindi, lo studio non ha fatto emergere situazioni di particolare criticità, in particolare in relazione al verificarsi di picchi di concentrazione di acido solfidrico. Pur non avendo rilevato associazioni tra incrementi di H₂S ed esiti respiratori acuti, la salute respiratoria, in particolare le patologie di tipo cronico, così come altri aspetti, continuerà ad essere oggetto degli approfondimenti in corso sulla salute della popolazione amiatina. Anche la salute cardiovascolare, sulla quale esistono maggiori dubbi ed incertezze circa i meccanismi biologici di interferenza dell'H₂S, sarà ancora al centro delle attività in corso e future.

5 Bibliografia

1. Minichilli F, Nuvolone D, Bustaffa E, Cipriani F, Vigotti MA, Bianchi F (2012). State of health of populations residing in geothermal areas of Tuscany. *Epidemiol Prev.* Sep-Oct;36 (5 Suppl 1):1-104. Italian
2. Maclure M. (1991). The case-crossover design:a method for studying transient effects on the risk of acute events. *Am J Epidemiol*;133(2):144-53.
3. Samoli E, Peng R, Ramsay T ry al. (2008). Acute effects of ambient particulate matter on mortality in Europe and North America: results from the APHENA study. *Environ Health Perspect*;116(11):1480-6.
4. Chiusolo M, Cadum E, Stafoggia M et al. (2011). Short Term Effects of Nitrogen Dioxide on Mortality and Susceptibility Factors in Ten Italian Cities:the EpiAir Study. *Environ Health Perspect*;119(9):1233-8.
5. Katsouyanni K, Touloumi G, Samoli E et al. (2001). Confounding and effect modification in the short-term effects of ambient particles on total mortality: results from 29 European cities within the APHEA2 project. *Epidemiology*;12(5):521-3.
6. Forastiere F, Stafoggia M, Berti G et al; SISTI group. (2008). Particulate matter and daily mortality: a case-crossover analysis of individual effect modifiers. *Epidemiology*;19(4):571-80.
7. Levy, D., Lumley, T., Sheppard, L., Kaufman, J., & Checkoway, H. (2001). Referent Selection in Case-Crossover Analyses of Acute Health Effects of Air Pollution. *Epidemiology*;12(2), 186-192.
8. Biggeri A, Baccini M, Accetta G et al, Gruppo MISA (2003). Quality assessment of air pollutants concentration in epidemiologic time series on short-term effects of pollution on health. *Epidemiol Prev*; 27: 365-75 Italian.
9. van Belle G, Fischer LD. *Biostatistics. A Methodology for the Health Sciences*. New York, John Wiley & Sons 1996.
10. Lin LI-K. (1989). A concordance correlation coefficient to evaluate reproducibility. *Biometrics*; 45:255-68.
11. Bland JM, Altman DG. (1999). Measuring agreement in method comparison studies. *Stat Methods Med Res*; 8: 135-60.
12. Lewis RJ, Copley GB (2014). Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: A review of the epidemiological evidence. *Critical Reviews in Toxicology*;45(2), 93-123.
13. Amaral AF, Rodrigues AS (2007). Chronic exposure to volcanic environments and chronic bronchitis incidence in the Azores, Portugal. *Environmental Research*;103(3), 419-423.

14. Campagna D, Kathman SJ, Pierson R, Inserra SG, Phifer BL, Middleton DC, White MC. (2004). Ambient hydrogen sulfide, total reduced sulfur, and hospital visits for respiratory diseases in northeast Nebraska, 1998–2000. *Journal of Exposure Analysis and Environmental Epidemiology*; 14(2), 180-187.
15. Dales RE, Spitzer WO, Suissa S, Schechter MT, Tousignant P, Steinmetz N (1989). Respiratory Health of a Population Living Downwind from Natural Gas Refineries. *American Review of Respiratory Disease*;139(3), 595-600.
16. Jaakkola JJ, Vilkkä V, Marttila O, Jäppinen P, Haahtela T (1990). The South Karelia Air Pollution Study: The Effects of Malodorous Sulfur Compounds from Pulp Mills on Respiratory and Other Symptoms. *American Review of Respiratory Disease*; 142(6_pt_1).
17. Legator MS, Singleton C R, Morris DL, Philips DL (2001). Health Effects from Chronic Low-Level Exposure to Hydrogen Sulfide. *Archives of Environmental Health: An International Journal*; 56(2), 123-131.
18. Lim E, Mbowe O, Lee AS, Davis J (2016). Effect of environmental exposure to hydrogen sulfide on central nervous system and respiratory function: A systematic review of human studies. *International Journal of Occupational and Environmental Health*; 22(1), 80-90.
19. Partti-Pellinen K, Marttila O, Vilkkä V, Jaakkola JJ, Jäppinen P, Haahtela T (1996). The South Karelia Air Pollution Study: Effects of Low-Level Exposure to Malodorous Sulfur Compounds on Symptoms. *Archives of Environmental Health: An International Journal*;51(4), 315-320.
20. Bates MN, Garrett N, Crane J, Balmes J.R (2013). Associations of ambient hydrogen sulfide exposure with self-reported asthma and asthma symptoms. *Environmental Research*;122, 81-87.
21. Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N (2015). Investigation of Hydrogen Sulfide Exposure and Lung Function, Asthma and Chronic Obstructive Pulmonary Disease in a Geothermal Area of New Zealand. *PLOS ONE*; 10(3).
22. Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D (1998). Cancer incidence, morbidity and geothermal air pollution in Rotorua, New Zealand. *International Journal of Epidemiology*; 27(1), 10-14.
23. Bates MN, Garrett N, Graham B, Read D (1977). Air pollution and mortality in the Rotorua geothermal area. *Aust N Z J Public Health Australian and New Zealand Journal of Public Health*; 1(6), 581-586.
24. Bates MN, Garrett N, Shoemack P (2002). Investigation of Health Effects of Hydrogen Sulfide from a Geothermal Source. *Archives of Environmental Health: An International Journal*; 57(5), 405-411.

25. Finnbjornsdottir RG, Oudin A, Elvarsson BT, Gislason T, Rafnsson V (2015). Hydrogen sulfide and traffic-related air pollutants in association with increased mortality: A case-crossover study in Reykjavik, Iceland. *BMJ Open*; 5(4).
26. Finnbjornsdottir RG, Carlsen HK, Thorsteinsson T, Oudin A, Lund SH, Gislason T, Rafnsson V (2016). Association between Daily Hydrogen Sulfide Exposure and Incidence of Emergency Hospital Visits: A Population-Based Study. *PLOS ONE*;11(5).
27. Andreadou I, Iliodromitis EK, Rassaf T, Schulz R, Papapetropoulos A, Ferdinandy P (2014). The role of gasotransmitters NO, H₂S and CO in myocardial ischaemia/reperfusion injury and cardioprotection by preconditioning, postconditioning and remote conditioning. *British Journal of Pharmacology*;172(6), 1587-1606.
28. Hosoki R, Matsuki N, Kimura H (1997). The Possible Role of Hydrogen Sulfide as an Endogenous Smooth Muscle Relaxant in Synergy with Nitric Oxide. *Biochemical and Biophysical Research Communications*; 237(3), 527-531.
29. Mancuso C, Navarra P, Preziosi P (2010). Roles of nitric oxide, carbon monoxide, and hydrogen sulfide in the regulation of the hypothalamic-pituitary-adrenal axis. *Journal of Neurochemistry*; 113(3), 563-575.

Allegati

Allegato 1: Associazione tra i livelli di H₂S e mortalità

	LAG	MORTALITA' PER CAUSE NATURALI		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	-5.8	-20.1	11
	1	14	-2.9	33.8
	2	-9.2	-22.8	7
	3	-9.8	-23.3	6.1
	4	8.9	-7.3	27.8
	5	-3.2	-17.7	13.8
	0-1	6.5	-10.3	26.5
	0-5	-4.1	-21.3	16.9
	2-5	-13.1	-27.9	4.6
Maschi	0	-20.7	-37.4	0.4
	1	4.2	-17.3	31.3
	2	-13.9	-32	8.9
	3	-1	-21.5	24.7
	4	11.2	-11.3	39.5
	5	5.8	-15.6	32.6
	0-1	-2.5	-24.1	25.2
	0-5	-10.2	-32.8	20.1
	2-5	-21.4	-40.4	3.6
Femmine	0	11	-12	39.9
	1	23.5	-1.2	54.4
	2	-5.3	-24.7	19
	3	-16.8	-34	4.7
	4	7	-14.8	34.4
	5	-11	-29.5	12.4
	0-1	15.5	-8.9	46.6
	0-5	2	-22.1	33.5
	2-5	-5.2	-26.4	22.1

	LAG	MORTALITA' PER CAUSE NATURALI		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	-27.3	-44.9	-4.1
	1	7.5	-17.2	39.4
	2	7.2	-17.4	39.2
	3	-13.9	-34	12.3
	4	10.6	-13.6	41.5
	5	2.6	-20.4	32.1
	0-1	4.5	-21.4	39.1
	0-5	-7.4	-31.3	24.8
	2-5	-8.6	-31.1	21.4
Inverno	0	9	-11.2	33.8
	1	18.1	-3.6	44.9
	2	-18.3	-33.7	0.9
	3	-6.8	-24.1	14.5
	4	7.7	-12.8	33
	5	-7	-24.6	14.8
	0-1	7.6	-13.3	33.5
	0-5	-1.2	-24.2	28.7
	2-5	-16.4	-34.6	7
Età < 80 anni	0	-9.1	-29.5	17
	1	23.4	-3.7	58.2
	2	-8.7	-29.2	17.8
	3	-4.4	-25.6	22.8
	4	5.9	-17.2	35.4
	5	1.5	-20.7	29.9
	0-1	8.3	-17	41.3
	0-5	16.9	-13.7	58.5
	2-5	-18	-38.7	9.9
Età > 80 anni	0	-2.5	-21.6	21.2
	1	8.2	-12.3	33.5
	2	-9.1	-26.6	12.5
	3	-12.9	-29.7	7.8
	4	11.5	-9.8	37.8
	5	-6.4	-24.5	16.1
	0-1	6.4	-15.1	33.3
	0-5	-15.4	-34.8	9.8
	2-5	-8.4	-28.1	16.8

	LAG	MORTALITA' PER CAUSE NATURALI		
		IR %	IC 95%	
Anni < 2007	0	-17.4	-34.7	4.5
	1	9.5	-12.6	37.3
	2	-16.6	-34	5.3
	3	-19.4	-35.9	1.2
	4	14.2	-8.8	42.9
	5	3.2	-17.8	29.5
	0-1	-2.9	-24.3	24.5
	0-5	-7.4	-31	24.2
	2-5	-10.3	-31.5	17.6
Anni > 2007	0	7	-15.3	35.1
	1	18	-6.1	48.4
	2	-1.1	-21.4	24.5
	3	1.5	-19.6	28.2
	4	2.8	-18.3	29.3
	5	-8.8	-27.6	14.9
	0-1	16.2	-8.6	47.7
	0-5	-1.6	-24.8	28.7
	2-5	-15.3	-34.5	9.4
Piancastagnaio	0	-8.2	-26.5	14.6
	1	14.3	-8.8	43.1
	2	-22.7	-38.3	-3
	3	-5.9	-24.9	17.8
	4	4	-17	30.3
	5	5.1	-16.2	31.7
	0-1	14.4	-10.5	46.1
	0-5	-11.6	-34.6	19.6
	2-5	-21	-40	4
Arcidosso	0	1.5	-22.4	32.7
	1	7.3	-17	38.6
	2	19.6	-6.8	53.6
	3	-6.1	-27.6	21.7
	4	21.6	-4.7	55.1
	5	-10.7	-31.3	16
	0-1	2.1	-21.8	33.3
	0-5	7.6	-18.1	41.5
	2-5	0.1	-23	30.2

	LAG	MORTALITA' PER CAUSE NATURALI		
		IR %	IC 95%	
Santa Fiora	0	-22	-59.4	50
	1	44	-15	143.9
	2	-43.2	-70.9	10.8
	3	-50.1	-73.9	-4.7
	4	-18	-56.5	54.6
	5	-10.8	-49.8	58.6
	0-1	-19	-59.3	61
	0-5	-38.1	-75.3	55.6
	2-5	-49.3	-78.9	21.9

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	-11.8	-48.3	50.4
	1	33	-20.3	121.7
	2	-21.6	-53.5	32.2
	3	20.5	-33.4	117.8
	4	6.8	-40.1	90.2
	5	-35.3	-63.1	13.7
	0-1	6.8	-39	87.2
	0-5	-38.7	-69.1	22
	2-5	-33.8	-66.8	31.7
Maschi	0	-8.6	-52.1	74.4
	1	61	-14.1	202
	2	-13.8	-54.7	64
	3	50.8	-27.9	215.5
	4	28.2	-36.6	159.2
	5	-30.1	-64.9	38.9
	0-1	24.8	-37.5	149.1
	0-5	-36.8	-73.7	51.9
	2-5	-22.8	-69.6	95.9
Femmine	0	-17.7	-70.2	127.5
	1	-19.2	-69.4	113.6
	2	-40.1	-76.7	53.7
	3	-29.9	-75	97
	4	-37.5	-79.5	90.2
	5	-48.2	-82.5	53.1
	0-1	-29.3	-74.6	96.6
	0-5	-45.3	-83.3	78.6
	2-5	-55.1	-85.1	35.8

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	-37.1	-78.9	87.8
	1	-17	-68.8	120.7
	2	-14.9	-68.7	131.2
	3	69.6	-49.2	466.7
	4	64.6	-40.6	355.9
	5	-45.4	-82.3	68.5
	0-1	-49.5	-84.4	63.6
	0-5	-19.7	-76.4	173
	2-5	-28	-78.9	145.7
Inverno	0	-0.7	-46.4	84.2
	1	58.4	-13.5	190.2
	2	-24.7	-59.3	39.3
	3	6	-47	111.9
	4	-13.6	-57.4	74.9
	5	-32.4	-65	30.7
	0-1	36.9	-29	163.8
	0-5	-46.9	-77.2	23.5
	2-5	-38.9	-73.7	41.7
Età < 80 anni	0	-44.2	-79.1	49.5
	1	-3.7	-61.8	142.9
	2	-21	-68.3	97.1
	3	87.5	-43.8	524.8
	4	127.2	-29.3	630
	5	35.7	-54.4	304
	0-1	-41.3	-77.8	55.3
	0-5	-0.7	-72.4	257.3
	2-5	56.1	-59.5	502.6
Età > 80 anni	0	13.7	-40.4	116.9
	1	58	-15.4	195.1
	2	-26.3	-61	39.1
	3	0.6	-49.9	102.2
	4	-21.2	-60.6	57.7
	5	-48.1	-73.3	1
	0-1	55	-22.9	211.7
	0-5	-49.5	-78.1	16.4
	2-5	-52.2	-79.1	9.4

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Anni < 2007	0	-39.2	-74.8	46.5
	1	49.8	-32.1	230.8
	2	-15.3	-59.3	76.5
	3	15	-56.6	205.2
	4	7.2	-60.5	191.1
	5	-52.1	-80.5	17.9
	0-1	4.5	-58.1	160.5
	0-5	-83.2	-96.5	-18.5
	2-5	-54.7	-85.7	43.6
Anni > 2007	0	14	-42.7	126.8
	1	24.4	-36.9	145.3
	2	-24.8	-64.8	60.7
	3	25.2	-40.8	164.7
	4	10.3	-46.1	125.7
	5	-21.4	-61.8	61.9
	0-1	11.2	-46	129.3
	0-5	9.9	-53.5	159.3
	2-5	-13.3	-64.2	110.1
Piancastagnaio	0	-12.7	-57.6	79.7
	1	29.3	-33.7	152.4
	2	-50.6	-75.6	-0.1
	3	17.3	-43.8	145.1
	4	15.1	-46.1	145.9
	5	-37.7	-69.2	26.2
	0-1	-15.1	-59.7	79.1
	0-5	-50.8	-80.3	23
	2-5	-40	-76.1	50.5
Arcidosso	0	-45.9	-81.7	59.5
	1	41.5	-42.1	245.6
	2	41.8	-40.1	235.3
	3	71.7	-50.6	496.1
	4	-45.3	-83.2	78.3
	5	-37.4	-80	95.7
	0-1	37.3	-46.7	253.7
	0-5	-16.2	-74.2	171.6
	2-5	-23.4	-76.7	151.9

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Santa Fiora	0	61.7	-73	868.8
	1	145	-62.9	1517.2
	2	29	-77.4	637.3
	3	-44.5	-93.8	394.7
	4	595.8	-52.3	10046.2
	5	29.8	-87.7	1273.1
	0-1	161.1	-63.1	1749.9
	0-5	n.c.	n.c.	n.c.
	2-5	n.c.	n.c.	n.c.

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	-5.2	-27	23.1
	1	-0.6	-23.4	29
	2	-13.4	-33.6	13.1
	3	-18.1	-37.1	6.7
	4	34.1	3.5	73.9
	5	6.8	-18.2	39.5
	0-1	0.7	-23.4	32.4
	0-5	5.7	-25.2	49.5
	2-5	6.2	-20	41.2
Maschi	0	-25.1	-49.7	11.3
	1	-29.8	-53.8	6.6
	2	-30.4	-54.7	7.1
	3	-5.4	-37.6	43.3
	4	36.9	-7.4	102.5
	5	9.7	-26.7	64.1
	0-1	-13.2	-43.3	33
	0-5	-12.7	-49.6	51.2
	2-5	-12.5	-44.2	37.1
Femmine	0	13.7	-19.8	61.1
	1	24.9	-11.1	75.4
	2	0.6	-28.5	41.6
	3	-24.9	-46.8	6
	4	36	-4	92.7
	5	6.8	-25.3	52.8
	0-1	13	-21.2	62
	0-5	22.4	-21.8	91.7
	2-5	24.8	-13.9	80.7

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	-25.4	-52.4	16.9
	1	7.1	-30.5	65
	2	-3.9	-38.6	50.4
	3	-43	-63.7	-10.5
	4	48.4	-1.4	123.2
	5	-13.3	-44	34.2
	0-1	17	-28	90
	0-5	-9.1	-47.7	58
	2-5	7.4	-31	67.3
Inverno	0	8.8	-21.1	49.9
	1	-3.9	-30.9	33.7
	2	-16.9	-40.4	15.9
	3	-0.4	-28.5	38.7
	4	25.4	-10.5	75.8
	5	22.5	-12.8	72.1
	0-1	-5.9	-32.6	31.3
	0-5	18.3	-24.5	85.6
	2-5	5.7	-27.2	53.3
Età < 80 anni	0	-18.1	-48.3	29.9
	1	-1.8	-38.5	56.7
	2	-37.3	-62.3	4.2
	3	9.8	-31.7	76.7
	4	34.6	-14.6	112.1
	5	-2.4	-39.8	58
	0-1	-0.9	-39	61
	0-5	47.5	-21.3	176.4
	2-5	-9.5	-45.6	50.6
Età > 80 anni	0	2.7	-25.2	41.1
	1	0.6	-26.7	38
	2	-0.1	-27	36.9
	3	-27.6	-47.5	-0.3
	4	34.9	-1.8	85.4
	5	9.4	-20.7	51
	0-1	3.2	-26	43.8
	0-5	-6.3	-38.3	42.2
	2-5	15	-18.5	62.2

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Anni < 2007	0	-12.3	-38.7	25.3
	1	-7.5	-35.1	31.8
	2	-24	-47.5	10
	3	-31.2	-52.2	-1.1
	4	15.6	-18.2	63.5
	5	14.4	-19.6	62.9
	0-1	-0.1	-30.8	44.3
	0-5	-16.3	-48.3	35.5
	2-5	1.1	-30.9	47.9
Anni > 2007	0	3.7	-29.6	52.9
	1	6.2	-28.2	57.2
	2	0.2	-32.4	48.4
	3	0.4	-32.4	49.2
	4	61.5	8.6	140.3
	5	-2.5	-35.3	47
	0-1	1.8	-32.6	53.7
	0-5	39.7	-18.1	138.4
	2-5	11.8	-27.5	72.4
Piancastagnaio	0	-3.5	-32.8	38.5
	1	9.9	-23.8	58.6
	2	-27.7	-50.7	6.1
	3	-24.8	-48	8.7
	4	35.5	-7.5	98.3
	5	13	-23	65.8
	0-1	15.3	-22	70.3
	0-5	0.4	-39.3	66
	2-5	-2.4	-38.4	54.5
Arcidosso	0	9.1	-27.9	65.1
	1	-11.8	-42.2	34.8
	2	24.5	-16.8	86.5
	3	-6.5	-38.3	41.7
	4	46.2	-1.7	117.3
	5	13.2	-25.5	71.8
	0-1	-5.5	-38.6	45.2
	0-5	34.9	-18.5	123.1
	2-5	30.6	-11.5	92.6

	LAG	MORTALITA' PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Santa Fiora	0	-41.4	-81.9	89.3
	1	-9.6	-65	133.7
	2	-58	-86.3	28.4
	3	-55.9	-85.1	30.3
	4	-24	-70.8	97.7
	5	-23.8	-70.8	99
	0-1	-36.8	-80.3	102.3
	0-5	n.c.	n.c.	n.c.
	2-5	-49.8	-84	57.7

Allegato 2: Associazione tra i livelli di H₂S e ricoveri urgenti

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	-30.3	-42.9	-14.9
	1	-17.1	-31.6	0.5
	2	-8.9	-24.2	9.5
	3	-13	-27.7	4.6
	4	3.9	-13.3	24.5
	5	-11.4	-26.4	6.7
	0-1	-20.5	-35.1	-2.5
	0-5	-11.3	-28.6	10.2
	2-5	-6.8	-24.2	14.6
Maschi	0	-36.7	-52	-16.7
	1	-12.9	-32.9	13
	2	-19.6	-37.5	3.5
	3	-13.8	-32.9	10.7
	4	2	-20.7	31.3
	5	-8.2	-29.1	18.8
	0-1	-24.2	-42.8	0.4
	0-5	-14.1	-36.2	15.7
	2-5	-2.1	-25.9	29.4
Femmine	0	-21.7	-41.6	5
	1	-23.5	-42.5	1.8
	2	6.2	-19.1	39.3
	3	-11.7	-32.9	16.2
	4	7.5	-17.3	39.6
	5	-15.1	-35.2	11.2
	0-1	-17.6	-38.8	11.1
	0-5	-8.8	-33.8	25.7
	2-5	-13.1	-36.2	18.6

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	-17	-40.3	15.5
	1	-25.5	-45.9	2.5
	2	-6.7	-31.9	27.8
	3	-1.8	-27.6	33.2
	4	52.3	14.1	103.3
	5	1.7	-24.3	36.5
	0-1	-18	-42	15.9
	0-5	-3.7	-31.2	34.6
	2-5	-0.2	-2.6	2.1
Inverno	0	-37.1	-51.1	-19.1
	1	-12	-30.9	11.9
	2	-10.3	-28.5	12.5
	3	-18.5	-35.5	2.8
	4	-17.7	-34.9	4.1
	5	-18.8	-36.2	3.2
	0-1	-21.8	-39.2	0.6
	0-5	-15.8	-36.7	11.9
	2-5	-16.2	-36.1	9.9
Età < 80 anni	0	-39.1	-52.8	-21.4
	1	-16.9	-34.8	5.9
	2	-13.1	-31.2	9.6
	3	-23.9	-40	-3.5
	4	-1.5	-21.7	23.9
	5	-16.7	-34.5	6
	0-1	-19.2	-37.4	4.5
	0-5	-20.1	-39.3	5.1
	2-5	-18.8	-37.5	5.5
Età > 80 anni	0	-13.7	-37.3	18.8
	1	-18	-40.3	12.6
	2	1.2	-25.2	36.9
	3	10.2	-17.9	48
	4	11.8	-16.6	50
	5	-3.8	-28.3	29
	0-1	-24.3	-46	6.2
	0-5	7.5	-24.7	53.4
	2-5	18.8	-15.3	66.7

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Anni < 2007	0	-52.7	-67.6	-31
	1	-17.6	-40.6	14.3
	2	-10.7	-34	20.9
	3	-7.3	-32.1	26.7
	4	0.1	-26.3	35.9
	5	17.5	-13.2	59.1
	0-1	-41.2	-60	-13.7
	0-5	-19.4	-45.4	19.1
	2-5	7.2	-25	53.2
Anni > 2007	0	-16.9	-34.6	5.5
	1	-16.5	-34.2	5.9
	2	-8.4	-27.4	15.5
	3	-15.8	-33.2	6.1
	4	7	-14.6	34
	5	-23.5	-39.6	-3.1
	0-1	-8.2	-28	17.1
	0-5	-7.4	-28.8	20.5
	2-5	-11.7	-31.5	13.9
Piancastagnaio	0	-23.4	-40	-2.2
	1	-22.4	-39.2	-0.9
	2	-9.2	-28.8	15.8
	3	-22.5	-39.2	-1.1
	4	6.6	-16.4	36
	5	-20.7	-38.1	1.6
	0-1	-16.7	-35.6	7.8
	0-5	-25.6	-44.6	-0.1
	2-5	-25.4	-43.9	-0.8
Arcidosso	0	-40.9	-60.2	-12
	1	-1.6	-29.4	37
	2	7.6	-20.6	45.9
	3	8	-20.1	46.1
	4	7.4	-19.9	44
	5	4.2	-23.2	41.4
	0-1	-18.6	-43.1	16.3
	0-5	19	-13.7	63.9
	2-5	28.4	-5.5	74.6

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Santa Fiora	0	-48.7	-79.7	29.5
	1	-35.8	-73.4	54.8
	2	-65.1	-85.5	-16.1
	3	-21.7	-65	74.8
	4	-25.5	-67.7	71.9
	5	5.1	-45.8	103.9
	0-1	-60.6	-87.2	21.5
	0-5	-67.1	-91.3	23.8
	2-5	-28.3	-73.7	95.8

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	13.9	-0.7	30.7
	1	-3.9	-16.3	10.2
	2	-8.1	-19.9	5.3
	3	-1.6	-14.1	12.7
	4	4	-9.2	19.1
	5	3.7	-9.5	18.8
	0-1	8.7	-5.9	25.6
	0-5	0	-14.8	17.4
	2-5	1.6	-12.8	18.3
Maschi	0	5.2	-13.2	27.6
	1	-4.2	-20.7	15.8
	2	-3.9	-20.3	15.9
	3	-2.8	-19.5	17.4
	4	14.5	-5.1	38.1
	5	3.4	-14.2	24.7
	0-1	6.3	-12.9	29.7
	0-5	17.7	-6	47.4
	2-5	8.4	-12.4	34.2
Femmine	0	23	1	49.8
	1	-3.8	-21.2	17.5
	2	-12.4	-28.3	7.1
	3	-0.9	-18.5	20.5
	4	-5.8	-22.7	14.9
	5	3.3	-15.3	25.9
	0-1	11.1	-10	37
	0-5	-15.1	-32.6	6.9
	2-5	-4.5	-23.2	18.8

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	47.8	18.5	84.3
	1	-2.7	-21.8	21
	2	-2.9	-21.7	20.3
	3	4.2	-15.6	28.8
	4	-7.1	-24.9	15
	5	16.9	-5.1	44.1
	0-1	28.8	2.2	62.3
	0-5	17.2	-7.6	48.6
	2-5	3.2	-18.2	30.2
Inverno	0	-3.2	-18.9	15.6
	1	-4.6	-20	13.8
	2	-11.8	-26.1	5.3
	3	-6	-21.3	12.2
	4	12.1	-6.1	33.8
	5	-5.6	-21.1	13
	0-1	-2	-18.6	18
	0-5	-12.4	-29.5	8.7
	2-5	0.9	-17.6	23.4
Età < 80 anni	0	5	-12.4	26
	1	-9.8	-24.9	8.5
	2	-9.8	-24.6	7.9
	3	-4.7	-20.3	13.9
	4	-0.2	-16.9	19.9
	5	-2.2	-18.4	17.1
	0-1	-4.3	-21	16
	0-5	-6.7	-24.8	15.7
	2-5	0.7	-17.9	23.6
Età > 80 anni	0	27	2.8	56.9
	1	4.4	-15.1	28.3
	2	-6.3	-24.2	15.8
	3	2.5	-16.8	26.2
	4	9.5	-10.6	34.1
	5	12.3	-8.8	38.2
	0-1	28.6	3.3	60.2
	0-5	8.4	-14.7	37.8
	2-5	2.4	-18.6	28.8

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Anni < 2007	0	15	-6.4	41.1
	1	7.1	-12.8	31.6
	2	-11.2	-27.6	8.8
	3	2.1	-16.3	24.4
	4	-3	-21	19.1
	5	17.7	-3.6	43.8
	0-1	18.3	-5.2	47.8
	0-5	-11.6	-31.3	13.9
	2-5	-100	-100	-100
Anni > 2007	0	12.3	-6.7	37.3
	1	-11.8	-26.7	-32.7
	2	-5.8	-21.7	-13.5
	3	-4.5	-20.7	-31.4
	4	10.4	-8	24.3
	5	-7.4	-23.1	1
	0-1	1.9	-15.7	6.4
	0-5	8.9	-11.7	8.9
	2-5	0.9	-20.1	-10
Piancastagnaio	0	20.2	-1.2	46.1
	1	-11.9	-27.5	6.9
	2	-0.6	-18.1	20.7
	3	-2.1	-19.6	19.1
	4	10.9	-9.4	35.6
	5	-6.2	-23.1	14.5
	0-1	10.6	-10.2	36.3
	0-5	4.1	-18.9	33.8
	2-5	1.2	-20	28
Arcidosso	0	9.7	-11.1	35.3
	1	4.4	-15	28.3
	2	-14.1	-30.4	6
	3	0.6	-17.6	22.8
	4	5.8	-13.1	28.7
	5	16.2	-4.3	41.1
	0-1	3	-16.9	27.6
	0-5	5.9	-14.7	31.5
	2-5	9.6	-11.1	35.1

	LAG	RICOVERI URGENTI PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Santa Fiora	0	6.4	-39.9	88.2
	1	18.3	-29.7	98.9
	2	-19.7	-54.8	42.7
	3	-6	-46.2	64.2
	4	-47.2	-72.9	2.9
	5	-7.3	-47.7	64.3
	0-1	62.7	-8.5	189.6
	0-5	-56	-82.8	12.7
	2-5	-45.2	-75.1	20.8

Allegato 3: Associazione tra i livelli di H₂S e accessi al pronto soccorso

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	2.7	-13	21.2
	1	-2.1	-17	15.4
	2	-16.9	-29.4	-2.3
	3	5.4	-9.9	23.4
	4	-3.8	-17.7	12.4
	5	-12.2	-24.9	2.6
	0-1	-4.3	-19.5	13.8
	0-5	-22.6	-35.3	-7.3
	2-5	-19.6	-38.8	5.6
Maschi	0	-15.3	-42.6	24.9
	1	-6	-35.9	37.6
	2	-19.2	-44.1	16.7
	3	16.1	-19.6	67.6
	4	9	-23.5	55.4
	5	-18.1	-44.1	20
	0-1	-11.8	-40.1	29.9
	0-5	-30.4	-53.5	4
	2-5	-15.3	-42.3	24.5
Femmine	0	13.3	-20.7	61.8
	1	6.4	-26	53
	2	-13.2	-39.6	24.7
	3	8.8	-23.4	54.5
	4	4.5	-25.5	46.7
	5	-28.8	-49.8	1.1
	0-1	14.8	-20.8	66.5
	0-5	-19.1	-45.1	19.3
	2-5	-23.5	-48.2	12.8

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	-16.9	-46	27.9
	1	-2	-35.9	49.8
	2	-11.6	-41.4	33.6
	3	36.4	-8.3	102.9
	4	17.5	-20.6	73.8
	5	-26	-51.2	12.2
	0-1	-25.3	-53.6	20
	0-5	-15.9	-43.9	26.2
	2-5	-11.1	-40.6	33.1
Inverno	0	9.6	-21.2	52.5
	1	2.2	-26.8	42.7
	2	-16.2	-39.9	16.9
	3	0	-28.4	39.6
	4	2	-25.6	39.9
	5	-22	-43.8	8.5
	0-1	16.5	-15.7	61.2
	0-5	-29.6	-52.1	3.4
	2-5	-23.7	-47.4	10.8
Età < 80 anni	0	-20	-41.5	9.6
	1	7.3	-20.9	45.6
	2	-13	-35.5	17.3
	3	7.6	-20.2	45
	4	-6.6	-30.3	25.3
	5	-33.4	-51	-9.4
	0-1	-10.2	-34.7	23.3
	0-5	-40	-57.2	-15.9
	2-5	-32.1	-51.2	-5.4
Età > 80 anni	0	72.5	4.1	185.9
	1	-18.1	-51.4	38.1
	2	-24	-54.7	27.5
	3	25.7	-22.7	104.4
	4	49.9	-4.2	134.5
	5	12	-31.1	82.1
	0-1	37.5	-17.2	128.4
	0-5	34.5	-19.3	124.3
	2-5	22.6	-25.5	101.7

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE RESPIRATORIE		
		IR %	IC 95%	
Piancastagnaio	0	-8.4	-30.9	21.3
	1	3.1	-22.6	37.4
	2	-6.8	-30.6	25.1
	3	16.3	-12.4	54.5
	4	8.6	-18.1	44
	5	-23.2	-43	3.4
	0-1	1.2	-24.8	36.2
	0-5	-28.5	-49	0.3
	2-5	-21.3	-43	8.6
Arcidosso	0	94.6	-4.6	296.6
	1	-19.6	-60.1	62
	2	-34.8	-63.3	15.8
	3	-9	-49.9	65.2
	4	-2.7	-42.1	63.5
	5	-28.4	-58	22
	0-1	7.6	-43.9	106.2
	0-5	-20.5	-51.3	30
	2-5	-18.8	-51.3	35.5
Santa Fiora	0	n.c.	n.c.	n.c.
	1	n.c.	n.c.	n.c.
	2	n.c.	n.c.	n.c.
	3	n.c.	n.c.	n.c.
	4	117.3	-81.1	2401.2
	5	n.c.	n.c.	n.c.
	0-1	n.c.	n.c.	n.c.
	0-5	n.c.	n.c.	n.c.
	2-5	n.c.	n.c.	n.c.

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Popolazione totale	0	-5.1	-23.9	18.3
	1	4.4	-15.8	29.6
	2	-13.6	-30.6	7.7
	3	-1.3	-20.5	22.5
	4	12.9	-9	40
	5	11.3	-10.1	37.8
	0-1	-11	-29.2	11.9
	0-5	-10.9	-30.6	14.3
	2-5	-7	-27.2	18.8
Maschi	0	6.9	-22.3	47
	1	-6.9	-32.4	28.2
	2	-16	-39.3	16.4
	3	-18	-40.6	13.3
	4	0	-27.1	37.3
	5	-9.2	-35.1	26.9
	0-1	-4.9	-32.1	33.2
	0-5	-20	-44.7	15.8
	2-5	-27.2	-49.8	5.5
Femmine	0	-15.9	-38.2	14.5
	1	15.5	-13.8	54.8
	2	-10.4	-33.5	20.8
	3	16.2	-13.2	55.6
	4	28.2	-4.9	72.7
	5	28.1	-3.3	69.7
	0-1	-16.9	-39.3	13.8
	0-5	-1.8	-30	37.8
	2-5	14.8	-17.3	59.5

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Estate	0	4.3	-26.1	47.1
	1	4.5	-25.4	46.5
	2	-13.4	-39	23
	3	1.3	-27.4	41.5
	4	18.3	-16.3	67.2
	5	14.8	-17.3	59.2
	0-1	6.7	-25.6	53.2
	0-5	22.6	-14.4	75.4
	2-5	0.4	-29.3	42.5
Inverno	0	-13.2	-35.1	16.2
	1	4.7	-21	38.8
	2	-14.1	-35.3	14.2
	3	-3.2	-27.2	28.8
	4	9.8	-16.8	44.9
	5	6.5	-19.9	41.7
	0-1	-23	-42.9	3.7
	0-5	-33.8	-53.3	-6
	2-5	-14	-39.1	21.4
Età < 80 anni	0	-9.9	-30.9	17.4
	1	1.4	-21.5	30.9
	2	-22.9	-41.2	1.1
	3	-1.3	-24	28.3
	4	12.4	-14.1	46.9
	5	7.8	-17.5	41
	0-1	-6.2	-28.3	22.9
	0-5	-13.3	-35.6	16.8
	2-5	-16.5	-38.1	12.5
Età > 80 anni	0	5.4	-29.5	57.4
	1	14.2	-23.6	70.8
	2	11.4	-23.9	63.2
	3	-0.9	-32.7	45.8
	4	14.8	-20.5	65.7
	5	14.2	-20.3	63.7
	0-1	-22.8	-50.1	19.3
	0-5	-5.4	-40.2	49.8
	2-5	16.8	-24.5	80.6

	LAG	ACCESSI AL PS PER MALATTIE CARDIOVASCOLARI		
		IR %	IC 95%	
Piancastagnaio	0	-6.3	-25.7	18.2
	1	3.5	-17.9	30.3
	2	-14.3	-32.5	8.8
	3	-1.4	-22.1	24.7
	4	15.7	-8.8	46.8
	5	8.3	-14.5	37.3
	0-1	-12.9	-31.9	11.4
	0-5	-11.4	-32.8	16.7
	2-5	-8.2	-30.1	20.6
Arcidosso	0	1	-53.5	119.3
	1	13.7	-38.3	109.7
	2	-4.2	-48.2	77.2
	3	10.2	-37.3	94
	4	-1.2	-43	71.3
	5	38.4	-17.9	133.4
	0-1	4.6	-45.3	100
	0-5	-2.6	-45	72.4
	2-5	7.8	-38.4	88.7
Santa Fiora	0	n.c.	n.c.	n.c.
	1	n.c.	n.c.	n.c.
	2	n.c.	n.c.	n.c.
	3	n.c.	n.c.	n.c.
	4	90.4	-83.1	2047.2
	5	n.c.	n.c.	n.c.
	0-1	n.c.	n.c.	n.c.
	0-5	n.c.	n.c.	n.c.
	2-5	n.c.	n.c.	n.c.