

## **EFFETTI SULLA SALUTE**

### **Effetti cellulari - molecolari**

I principali effetti dell'ozono si evidenziano a carico delle vie respiratorie dove si ha l'induzione di una risposta infiammatoria ed alterazioni della permeabilità sia degli epitelii di rivestimento che degli endoteli vascolari. L'insieme di queste alterazioni determina una riduzione della funzione polmonare, comparsa di iper-reattività bronchiale fino alla possibile insorgenza di edema polmonare. Dopo esposizione ad ozono, è stata dimostrata la presenza nel liquido di lavaggio nasale e bronchiale sia di elevate quantità di granulociti neutrofili che di vari mediatori della flogosi come prostaglandine ed interleuchine (prostaglandina-E2 ed interleuchina-6).

In particolare, si ritiene che l'ozono induca una risposta infiammatoria attraverso i tre seguenti meccanismi:

- a) modificazione della permeabilità cellulare per fenomeni di perossidazione dei lipidi di membrana;
- b) alterazioni della permeabilità delle vie respiratorie per azione distruttiva diretta sui componenti citoscheletrici cellulari;
- c) rilascio da parte delle cellule epiteliali ed endoteliali del microcircolo alveolare di vari mediatori pro-infiammatori (citochine, fibronectina, fattore attivante le piastrine, vari metaboliti dell'acido arachidonico).

### **Aspetti tossicologici, clinici ed epidemiologici**

Le principali considerazioni tossicologiche, cliniche in campo umano ed epidemiologiche suggeriscono di considerare gli effetti sulla salute derivanti dall'esposizione all'ozono secondo quattro principali aspetti:

Esposizioni acute a breve termine (<8 ore). Numerosi studi epidemiologici tesi a valutare i possibili effetti sulle popolazioni di esposizioni ambientali acute e a breve termine a O<sub>3</sub>, hanno evidenziato significative associazioni con un'ampia varietà di effetti tra i quali i decrementi della funzionalità respiratoria, il peggioramento di patologie respiratorie in atto, l'incremento delle ammissioni ospedaliere, la richiesta di intervento al pronto soccorso per cause respiratorie e l'incremento della mortalità.

Le trasformazioni nelle funzioni polmonari e nei sintomi respiratori si verificano dipendentemente dalla concentrazione e dalla durata dell'esposizione, oltre che

dall'intensità dell'esercizio. Gli effetti avversi dell'ozono sulla funzione polmonare e sui sintomi sono solitamente non più registrabili entro 24 ore dalla fine dell'esposizione, sebbene altre risposte possano persistere più a lungo.

- E' stata suggerita una potenziale associazione tra esposizione ad ozono e mortalità nell'arco della giornata nelle aree a livello di inquinamento da ozono molto elevato, sebbene la magnitudo di tale associazione non è ancora dato di conoscere.
- L'incremento dei livelli di ozono in atmosfera è associato con l'incremento delle ammissioni ospedaliere e delle visite al pronto soccorso per motivi respiratori. Da dati provenienti da alcune aree degli U.S.A. si evince che l'elevato inquinamento atmosferico estivo da ozono è responsabile per il 10-20 % delle visite al pronto soccorso e dei ricoveri in ospedale per motivi respiratori.
- **La funzionalità polmonare** nei bambini nel periodo estivo è positivamente associata con la concentrazione di ozono: esposizioni nell'ordine dei  $240 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  per una durata di 1 -2 ore associate ad una moderata attività fisica, inducono un decremento medio del 3-5% della **FEV<sub>1</sub>** (volume espiratorio forzato nel primo secondo)
- **La funzionalità polmonare** di soggetti sani ed adulti è positivamente associata con la concentrazione di ozono e con il tipo di attività svolta. In generale si può osservare un decremento medio del 3-5% della **FEV<sub>1</sub>** nelle seguenti condizioni (esposizioni brevi dell'ordine di 1-2 ore) :
  1. Concentrazione di ozono pari a  $1000 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  e nessuna attività fisica
  2. Concentrazione di ozono pari a  $740 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  e lieve attività fisica (ad es. camminare)
  3. Concentrazione di ozono pari a  $600 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  e moderata attività fisica (ad es. camminare velocemente)
  4. Concentrazione di ozono pari a  $360 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  e intensa attività fisica (ad es. jogging)
  5. Concentrazione di ozono pari a  $300 \mu\text{gr}/\text{m}^3$  e molto intensa attività fisica (ad es. correre velocemente)

Questi stessi effetti si possono riscontrare anche a concentrazioni inferiori ( $240 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ ) in soggetti più giovani come gli adolescenti.

- Decrementi della **FEV<sub>1</sub>** sempre nell'ordine del 5% si verificano anche a concentrazioni minori ma con esposizioni prolungate. In adulti sani si riscontrano questi effetti nelle seguenti condizioni:

1. Concentrazione di ozono pari a  $160 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizione di 5-6 ore e moderata attività fisica
  2. Concentrazione di ozono pari a  $200 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizione di 4-5 ore e moderata attività fisica
  3. Concentrazione di ozono pari a  $240 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizione di 3 ore e moderata attività fisica
- A concentrazioni pari a  $240 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizioni di 1-3 ore e intensa attività fisica è stato osservato un netto incremento, in adulti sani, di sintomi respiratori come tosse, fatica a respirare profondamente, respiro corto, etc... Gli stessi sintomi si riscontrano già a concentrazioni di  $160\text{-}200 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , in condizioni di moderata attività fisica, ma con esposizioni di 6-7 ore.
  - A concentrazioni pari a  $400 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizioni di 1-3 ore e nessuna attività fisica ed a concentrazioni pari a  $360 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizioni di 1-3 ore e intensa attività fisica è stato osservato un incremento, in adulti sani, di risposte aspecifiche delle vie respiratorie. Gli stessi sintomi si riscontrano già a concentrazioni di  $160\text{-}200 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , in condizioni di moderata attività fisica, ma con esposizioni di 6-7 ore.
  - A concentrazioni pari a  $400\text{-}600 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , esposizioni di 1-3 ore e intensa attività fisica è stata osservata, in adulti sani, una risposta infiammatoria a livello polmonare. Gli stessi sintomi si riscontrano già a concentrazioni di  $160\text{-}200 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , in condizioni di moderata attività fisica, ma con esposizioni di 6-7 ore.
  - A concentrazioni pari a  $160\text{-}200 \mu\text{gr}/\text{m}^3$ , con esposizioni di 6-7 ore e moderata attività fisica si riscontra una diminuzione della resistenza alle infezioni batteriche polmonari causata dalla diminuita attività dei macrofagi alveolari. Questo fenomeno è particolarmente accentuato negli individui anziani.

Esposizioni ripetute a breve termine (<8 ore). Durante esposizioni brevi e ripetute, alcune delle risposte indotte dall'ozono tendono ad attenuarsi parzialmente. Per esposizioni di 5 giorni le alterazioni polmonari sono maggiori durante il secondo giorno, mentre tendono a ritornare a livelli normali al quinto giorno. Alcuni parametri, come i leucociti polimorfonucleati, si comportano in questo modo, mentre altri marker di danno cellulare (come l'attività dell'enzima lattato deidrogenasi) tornano a valori normali solo dopo 10-20 giorni dalla cessazione dell'esposizione. La funzionalità polmonare torna a valori normali

dopo 7-10 giorni dalla cessazione dell'esposizione. In generale si può affermare che brevi esposizioni ripetute hanno, nel complesso, un effetto sinergico superiore ai singoli effetti di singole esposizioni.

Esposizioni croniche continuative. I dati a disposizione indicano che esposizione ad ozono per mesi ed anni causano cambiamenti strutturali in molte regioni dell'albero respiratorio, soprattutto nell'area di confluenza tra alveoli e bronchioli dove maggiori sono gli scambi gassosi; questa stessa regione è anche quella tipicamente coinvolta in molte patologie respiratorie croniche. L'esposizione continuativa anche per una sola stagione può avere un effetto cumulativo che dura per alcuni anni.

Tuttavia bisogna specificare che queste osservazioni si riferiscono a dati sperimentali ottenuti su animali; la differenza di sensibilità per esposizioni croniche risente di una notevole variabilità tra diverse specie e, quindi, risulta difficile trasporre queste conoscenze dall'animale all'uomo. Osservazioni di natura epidemiologica dimostrano comunque che esiste un legame tra esposizioni croniche ad ozono ed effetti irreversibili della salute.

Esposizioni croniche di topi femmine a livelli di  $2000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  hanno causato un piccolo, ma statisticamente significativo, incremento di tumore polmonare. Altri studi condotti su ratti con esposizioni croniche a livelli di  $1000 \mu\text{g}/\text{m}^3$  indicano che l'ozono non si comporta, in questi animali, da promotore tumorale.

In conclusione, per ciò che riguarda l'uomo, non sono al momento noti con precisione gli effetti causati da esposizioni croniche ad ozono, ma alcune importanti agenzie scientifiche (come l'EPA o l'American Lung Association) ipotizzano, oltre ai danni respiratori già citati, la possibilità di insorgenza di asma, enfisema ed anche danni al sistema cardiocircolatorio.

Esposizioni contemporanea ad ozono ed altri inquinanti. Gli studi condotti con esposizione combinate di ozono con  $\text{NO}_2$ ,  $\text{SO}_2$ ,  $\text{H}_2\text{SO}_4$ ,  $\text{HNO}_3$  e  $\text{CO}$  mostrano che gli effetti risultanti possono essere additivi, sinergici ma anche antagonistici, a seconda delle condizioni espositive. Gli effetti riguardano sempre la funzionalità polmonare e i sintomi respiratori. Alcuni Autori hanno sottolineato una azione superadditiva (sinergica) con l'anidride solforosa.

## **FATTORI E CARATTERISTICHE CHE AUMENTANO LA SUSCETTIBILITA' ALL'OZONO**

L'identificazione dei gruppi di popolazione che mostrano una elevata sensibilità all'ozono è basata sui seguenti fattori:

- Preesistenti patologie respiratorie
- Tipologie di attività fisica svolta
- Storia espositiva personale
- Fattori personali (età, stato nutrizionale, etc..)

La maggior parte degli studi eseguiti per caratterizzare gli effetti sulla salute sono riferiti a soggetti sani, non fumatori, fisicamente attivi e con un'età tra gli 8 e i 45 anni. Questi studi indicano che esiste una grandissima variabilità tra questi individui, con una sensibilità che può variare anche di 10 volte tra un soggetto ed un altro; inoltre, anche lo stesso individuo può mostrare variazioni di sensibilità attraverso l'anno in conseguenza alle variazioni stagionali di ozono. Esiste, quindi, anche tra categorie non particolarmente sensibili, una elevata variabilità interindividuale, il che rende difficile stabilire dei valori soglia per la difesa della salute umana che possano valere per tutta la popolazione.

Inoltre, esistono individui con preesistenti patologie respiratorie che sono particolarmente a rischio in quanto presentando già normalmente alterazioni respiratorie risentono notevolmente dell'azione irritante ed infiammatoria dell'ozono

Alcuni studi riportano una esacerbazione dell'asma e un decremento del picco espiratorio, particolarmente nei bambini asmatici; tuttavia, questi studi possono essere soggetti a fattori di confondimento come l'esposizione a aeroallergeni o particolati atmosferici, la gravità dell'asma dei soggetti considerati, le medicine usate per la cura dell'asma. Comunque, molti studi epidemiologici indicano una relazione diretta tra i ricoveri ospedalieri estivi urgenti per attacchi di asma e livelli di ozono ambientale.

In generale, si può affermare che gli asmatici sono un gruppo di popolazione a maggiore rischio per l'esposizione ad ozono, e che non esiste un valore soglia al di sotto del quale non si riscontrano effetti; la relazione dose-risposta è lineare alle concentrazioni riscontrabili in ambiente.

Altri gruppi di popolazione con preesistenti limitazioni alle funzioni polmonari (polmoniti croniche ostruttive, bronchiti croniche) o con preesistenti patologie cardiache (ischemie del miocardio) sono stati esaminati al fine di valutare una loro maggiore sensibilità all'ozono. Sfortunatamente i risultati di questi studi non sono stati utili a trarre conclusioni definitive;

tuttavia, gli effetti dell'esposizione ad ozono in questi individui comportano in ogni caso un peggioramento delle situazioni cliniche maggiore rispetto agli individui sani.

I bambini, a causa dell'elevata frequenza dei loro atti respiratori, inalano quantità maggiori, rispetto al peso corporeo, di inquinanti (e quindi anche di ozono). Secondo l'Academy of Pediatrics americana non esiste un margine di sicurezza per bambini (cioè una dose soglia al di sotto della quale non si riscontrano effetti), sono quindi da considerarsi soggetti particolarmente suscettibili.

Per quanto riguarda altri fattori personali che influenzano la risposta all'esposizione ad ozono le conoscenze a riguardo permettono di trarre le seguenti conclusioni:

- Studi effettuati su popolazioni umane mostrano un decremento nella funzionalità polmonare in risposta all'esposizione ad ozono con l'aumentare dell'età.
- I dati tossicologici ed epidemiologici indicano, anche se non in maniera conclusiva, che non esistono differenze tra maschi e femmine.
- Per quanto riguarda le differenze etniche o di razza i dati a disposizione sono troppo carenti per portare a conclusioni univoche.
- Le informazioni derivanti da individui fumatori sono limitate; in via generale sembra che i fumatori siano meno sensibili dei non fumatori. Questa minore sensibilità scompare quando si smette di fumare.
- Lo stato nutrizionale, inteso soprattutto come assunzione di antiossidanti, sembra avere una parte importante nel definire la sensibilità di un individuo. Tuttavia nessun dato certo è al momento disponibile.

## **CONCENTRAZIONI DI OZONO E PROTEZIONE DELLA SALUTE**

Per l'ozono non sono stati stabiliti i valori di NOAEL (la dose massima che non provoca effetto) e di LOAEL (la dose minima che causa un effetto). Questo significa che non pare esistere una dose soglia al di sotto della quale vi sia totale assenza di effetti.

Risulta molto utile, a questo proposito, riferirsi ai valori forniti dall'Organizzazione Mondiale della Sanità, che, per la protezione della salute di tutta la popolazione, indica un valore medio di 100-120  $\mu\text{g}/\text{m}^3$ , valore peraltro in linea con quello indicato dalla legislazione italiana.

Volendo definire delle coordinate per la protezione della salute si può fare riferimento ai seguenti valori:

- 110  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 8 ore (180  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 1 ora) come limite per la protezione della salute per i soggetti più sensibili.
- 140  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 8 ore (240  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 1 ora) come limite per la protezione della salute per soggetti meno sensibili.
- Oltre 220  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 8 ore (oltre 360  $\mu\text{g}/\text{m}^3$  media di 1 ora) come limite per la protezione della restante parte della popolazione.

Va comunque tenuto in considerazione che l'attività fisica influisce notevolmente sui potenziali effetti dell'ozono; quindi, se si aumenta l'attività fisica all'aperto, si possono riscontrare effetti analoghi a quelli appena descritti anche a concentrazioni ambientali di ozono più basse.