



RAPPORTI ISTISAN 16|15

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Presenza di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor*: attuali conoscenze e letteratura scientifica

G. Settimo, L. Turrio Baldassarri, S. Brini, A. Lepore, F. Moricci,
A. de Martino, L. Casto, L. Musmeci, M.A. Nania, F. Costamagna, I. Marcello,
S. Fuselli, per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento *Indoor*



AMBIENTE
E SALUTE

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

Presenza di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor*: attuali conoscenze e letteratura scientifica

Gaetano Settimo (a), Luigi Turrio Baldassarri (a),
Silvia Brini (b), Arianna Lepore (b), Federica Moricci (b),
Annamaria de Martino (c), Lucrezia Casto (d),
Loredana Musmeci (a), Maria Alessandra Nania (e),
Francesca Costamagna (e), Ida Marcello (e), Sergio Fuselli (f),
per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento *Indoor*

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

*(b) Servizio Valutazioni Ambientali, Istituto Superiore
per la Protezione e la Ricerca Ambientale, Roma*

(c) Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria, Ministero della Salute, Roma

(d) Dipartimento Istituzionale e Territorio Direzione Generale Protezione Civile del Lazio, Roma

(e) Centro Sostanze Chimiche, Istituto Superiore di Sanità, Roma

*(f) già Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria,
Istituto Superiore di Sanità, Roma*

ISSN: 1123-3117 (cartaceo) • 2384-8936 (online)

Rapporti ISTISAN
16/15

Istituto Superiore di Sanità

Presenza di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor*: conoscenze attuali e letteratura scientifica in materia.

Gaetano Settimo, Luigi Turrio Baldassarri, Silvia Brini, Arianna Lepore, Federica Moricci, Annamaria de Martino, Lucrezia Casto, Loredana Musmeci, Maria Alessandra Nania, Francesca Costamagna, Ida Marcello, Sergio Fuselli, per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento *Indoor*
2016, vi, 30 p. Rapporti ISTISAN 16/15

Obiettivo di questo documento è quello di fornire per la CO₂ e l'H₂S, in assenza di specifici riferimenti normativi nazionali, una panoramica sui valori guida a cui fanno riferimento altri Paesi europei, l'Organizzazione Mondiale della Sanità e altre istituzioni pubbliche. I valori guida per la CO₂ si riferiscono all'aria di ambienti confinati (*indoor*) mentre per l'H₂S vengono riportati i valori guida relativi all'aria ambiente (*outdoor*).

Parole chiave: Aria indoor; Valori guida; Monitoraggio

Istituto Superiore di Sanità

Presence of CO₂ and H₂S in indoor environments: current knowledge and scientific field literature.

Gaetano Settimo, Luigi Turrio Baldassarri, Silvia Brini, Arianna Lepore, Federica Moricci, Annamaria de Martino, Lucrezia Casto Loredana Musmeci, Maria Alessandra Nania, Francesca Costamagna, Ida Marcello, Sergio Fuselli, on behalf of the National Working Group on indoor air
2016, vi, 30 p. Rapporti ISTISAN 16/15 (in Italian)

The objective of this document is to provide an overview of the guiding values for CO₂ and H₂S, in the absence of national reference norms, which other European countries, the World Health Organization and other public institutions refer to. The guiding values for CO₂ are about closed environments (*indoor*) whereas those of H₂S are relative to open air environments (*outdoor*).

Key words: Indoor air; Guidelines value; Monitoring

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

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

Citare questo documento come segue:

Settimo G, Turrio Baldassarri L, Brini S, Lepore A, Moricci F, de Martino A, Casto L, Musmeci L, Nania MA, Costamagna F, Marcello I, Fuselli S, per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento *Indoor*. *Presenza di CO₂ e H₂S in ambienti indoor: conoscenze attuali e letteratura scientifica in materia*. Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2016. (Rapporti ISTISAN 16/15).

Legale rappresentante dell'Istituto Superiore di Sanità: *Gualtiero Ricciardi*

Registro della Stampa - Tribunale di Roma n. 114 (cartaceo) e n. 115 (online) del 16 maggio 2014

Direttore responsabile della serie: *Paola De Castro*

Redazione: *Paola De Castro e Sandra Salinetti*

La responsabilità dei dati scientifici e tecnici è dei singoli autori, che dichiarano di non avere conflitti di interesse.



Il presente documento è stato elaborato dal Gruppo di Studio Nazionale sull’Inquinamento Indoor dell’ISS così come costituito con nota del 1° ottobre 2010 (Prot. PRE620/10 COR-M) dal Presidente dell’Istituto Superiore di Sanità, Prof. Enrico Garaci.

Di seguito l’elenco dei componenti:

Massimo Berico	<i>Agenzia nazionale per le nuove tecnologie, l’energia e lo sviluppo economico sostenibile</i>
Vincenza Bianchimani	<i>Regione Toscana</i>
Salvatore Bongiorno	<i>Regione Valle d’Aosta</i>
Bruno Bove	<i>Regione Basilicata</i>
Silvia Brini	<i>Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale</i>
Giuseppe Caredda	<i>Regione Sardegna</i>
Angelo Cecinato	<i>Consiglio Nazionale delle Ricerche</i>
Daniela Cimini	<i>Regione Marche</i>
Alessandro Cipriani	<i>Regione Valle d’Aosta</i>
Fabrizio Cumo	<i>Sapienza Università di Roma</i>
Annamaria de Martino	<i>Ministero della Salute</i>
Maria delle Salette Mattiacci	<i>Regione Lazio</i>
Francesco Iacono	<i>Regione Sicilia</i>
Raimondo Ibba	<i>Regione Sardegna</i>
Paolo Izzo	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Rosanna La Vecchia	<i>Regione Toscana</i>
Rosanna Mabilia	<i>Ministero dell’Istruzione, dell’Università e della Ricerca</i>
Salvatore Minardi	<i>Regione Sicilia</i>
Marinella Natali	<i>Regione Emilia-Romagna</i>
Angelo Pellegrino	<i>Regione Piemonte</i>
Enrico Procopio	<i>Regione Piemonte</i>
Federica Rossi Gasparini	<i>Associazione DonnEuropee Federcasalinghe</i>
Anna Santarsiero	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Genesio Scalon	<i>Regione Marche</i>
Gaetano Settimo	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Luigi Turrio Baldassarri	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Massimo Valsecchi	<i>Regione Veneto</i>
Antonella Pillozzi	<i>Segreteria Organizzativa, Istituto Superiore di Sanità</i>
Sergio Fuselli	<i>Coordinatore del Gruppo, Istituto Superiore di Sanità</i>

Gruppo *ad hoc* di esperti:

Silvia Brini	<i>Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale</i>
Lucrezia Casto	<i>Dipartimento Istituzionale e Territorio Direzione Generale Protezione Civile del Lazio, Roma</i>
Francesca Costamagna	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Annamaria de Martino	<i>Ministero della Salute</i>
Sergio Fuselli	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Arianna Lepore	<i>Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale</i>
Ida Marcello	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Federica Moricci	<i>Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale</i>
Maria Alessandra Nania	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Luigi Turrio Baldassarri	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>
Gaetano Settimo	<i>Istituto Superiore di Sanità</i>

INDICE

Presentazione	v
Introduzione	1
Livelli ambientali e valutazione dei riferimenti della CO₂	3
Livelli ambientali e valutazione dei riferimenti dell'H₂S	7
Effetti sulla salute umana e animale dell'esposizione ad H₂S	10
Caratteristiche generali dell'H ₂ S	10
Tossicità umana	11
Letalità acuta	11
Tossicità non letale	11
Casistiche cliniche	11
Tossicità cronica	13
Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo	14
Genotossicità	14
Cancerogenesi	14
Studi epidemiologici	15
Tossicità sugli animali	16
Alcune considerazioni particolari	17
Metabolismo e distribuzione	17
Meccanismo di tossicità	18
Problemi connessi all'esposizione concomitante ad altre sostanze	18
Studi speciali	19
Considerazioni	21
Bibliografia	23

PRESENTAZIONE

Nel nostro Paese, non esiste una specifica regolamentazione legislativa per gli ambienti *indoor* (scuole, uffici, abitazioni, ospedali, banche, aeroporti, mezzi di trasporto, ecc.). Per quanto riguarda gli aspetti dell'inquinamento dell'aria in particolare non si hanno, per detti ambienti, indicazioni normative o linee guida che definiscano in maniera puntuale e omogenea procedure di rilevazione di inquinanti di natura chimica, fisica, biologica e relativi limiti o valori di riferimento. Per superare tale assenza, di fatto, per alcuni inquinanti, si fa spesso riferimento a normative di altri Paesi europei, alla letteratura scientifica o ad altri standard quali, ad esempio, quelli relativi all'aria ambiente.

Al fine di colmare tale lacuna, nel 2010 fu istituito presso l'Istituto Superiore di Sanità (ISS) il Gruppo di Studio (GdS) nazionale "Inquinamento *Indoor*" composto da esperti dello stesso ISS, del Ministero della Salute, del Ministero dell'Istruzione, dell'Università e della Ricerca (MIUR), delle Regioni, e di altri Enti e Istituti di Ricerca (Istituto Superiore per la Protezione e la Ricerca Ambientale, ISPRA e Consiglio Nazionale delle Ricerche, CNR).

Detto GdS, dalla sua costituzione, si riunisce presso l'ISS per esaminare problematiche inerenti alle tematiche in oggetto, esaminando – su specifiche richieste formulate da Comuni, Regioni, Protezione Civile e altri Enti interessati – specifici "casi studio".

Inoltre il GdS, nell'ambito dei suoi lavori, attiva "gruppi *ad hoc*" che affrontano ed elaborano documenti su determinate tematiche, che poi vengono discusse nel gruppo allargato e che costituiscono la base per la redazione di specifici rapporti tecnici (*Rapporti ISTISAN*). All'interno di tali gruppi vengono invitati a partecipare di volta in volta anche altri esperti competenti e interessati a contribuire su aspetti peculiari.

A tutt'oggi il GdS ha elaborato i seguenti documenti:

- Rapporti ISTISAN 13/4
Strategie di monitoraggio dei Composti Organici Volatili (COV) in ambiente indoor
- Rapporti ISTISAN 13/37
Strategie di monitoraggio dell'inquinamento di origine biologica dell'aria in ambiente indoor
- Rapporti ISTISAN 13/39
Workshop. Problematiche relative all'inquinamento indoor: attuale situazione in Italia
- Rapporti ISTISAN 15/4
Workshop. La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale Inquinamento Indoor
- Rapporti ISTISAN 15/5
Strategie di monitoraggio per determinare la concentrazione di fibre di amianto e fibre artificiali vetrose aerodisperse in ambiente indoor
- Rapporti ISTISAN 15/25
Parametri microclimatici e inquinamento indoor.

Il presente documento, elaborato da un gruppo *ad hoc* costituito da esperti dell'ISS, dell'ISPRA, del Ministero della Salute e del Dipartimento della Protezione Civile della Regione Lazio, su specifica richiesta del Dipartimento Istituzionale e Territorio Direzione Generale di Protezione Civile del Lazio, a seguito dei pareri espressi dal Dipartimento Ambiente e Connessa

Prevenzione Primaria dell'ISS. Il gruppo di studio *ad hoc*, in assenza di specifici valori di riferimento nazionali (limiti o standard), ha predisposto un documento con i valori di CO₂ e H₂S riportati nella normativa di altri Paesi o comunque reperiti nella letteratura scientifica internazionale. Questo con la finalità di agevolare il processo decisionale o la messa a punto di procedure e raccomandazioni in aree in cui la qualità degli ambienti *indoor* può essere influenzata dalla presenza di detti inquinanti.

Pertanto il documento è da ritenersi un valido strumento di lavoro per gli operatori del settore, in attesa di una specifica e opportuna normativa in merito. A questo riguardo nel documento vengono riportati i valori guida della CO₂ in ambiente *indoor* e i valori guida dell'H₂S in aria ambiente presi a riferimento da diversi Paesi, oltre a quelli raccomandati dalla Organizzazione Mondiale della Sanità e da altre istituzioni internazionali.

Loredana Musmeci

Direttore

del Dipartimento di Ambiente e Connessa Prevenzione Primaria

Sergio Fuselli

Coordinatore del GdS

INTRODUZIONE

L'obiettivo di questo documento è quello di fornire una base scientifica per agevolare il processo decisionale o la messa in atto di procedure e raccomandazioni in aree in cui la qualità dell'ambiente *indoor* è influenzata dalle emissioni di anidride carbonica (CO₂) e idrogeno solforato (H₂S) provenienti da sorgenti naturali.

Il documento è stato elaborato dagli esperti del sottogruppo *ad-hoc*, attivato dal Gruppo di Studio Nazionale Inquinamento *Indoor* (GdS) dell'ISS, in seguito ad una specifica richiesta da parte del Dipartimento Istituzionale e Territorio Direzione Generale di Protezione Civile del Lazio, che richiedeva al GdS l'elaborazione di una *review* sui livelli di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor*.

Tale studio si inserisce nell'ambito delle attività che il GdS sta portando avanti per accrescere il quadro delle conoscenze sul tema della qualità dell'aria *indoor* in Italia.

Il lavoro ha compreso un'analisi critica delle conoscenze di letteratura sulla presenza di CO₂ e H₂S in ambienti *indoor* e, in assenza di valori di riferimento, standard o limiti nella legislazione italiana, su valori di riferimento presenti nella legislazione di altri Paesi o reperiti nella letteratura scientifica internazionale. Il documento realizzato riporta utili indicazioni per gli organi di controllo che possono farne un valido strumento di lavoro, in attesa di una specifica legislazione nazionale.

La Regione Lazio nella Deliberazione di Giunta Regionale 7 agosto 2010, n. 359 "Legge Regionale 11.04.1985 n. 37 art. 13, comma a, dichiarava lo "stato di calamità naturale" a seguito delle emissioni anomale di gas endogeno (anidride carbonica e idrogeno solforato) nel territorio del comune di Marino (provincia di Roma), richiedeva, pertanto, alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Protezione Civile il riconoscimento dello stato di emergenza ai sensi e per gli effetti dell'art. 5 della Legge 225/1992, con interventi, sostegni e risorse straordinarie dello Stato" (1).

La qualità dell'ambiente e in particolare dei suoi comparti può essere definita anche in relazione agli usi; ad esempio si fa riferimento a standard differenti per la qualità dell'aria negli ambienti di lavoro professionale industriali e *indoor* o per l'aria ambiente, ecc. In una valutazione dei rischi è necessario individuare gli idonei standard di riferimento e poter disporre di criteri di comparazione e di raffronto dei dati rilevati con norme, criteri di qualità, linee guida, ecc.

L'uso di valori guida, valori di riferimento, standard, ecc. (quali quelli indicati in questo lavoro) deve essere fatto tenendo ben conto del contesto nel quale i "valori stessi" sono stati elaborati e selezionando, di volta in volta, quelli che possono meglio rappresentare le reali condizioni del caso in studio.

A tale proposito è opportuno sottolineare che nella presente rassegna sono esaminate due sostanze con caratteristiche e con effetti sulla salute molto diversi, per cui le soglie per la CO₂ considerano più spesso il comfort abitativo che l'effetto sulla salute, mentre per l'H₂S è prevalente il secondo aspetto.

Va ricordato come i valori di riferimento per gli ambienti *indoor* sono più severi rispetto ai corrispondenti Valori Limite di Esposizione Professionale per gli ambienti industriali (es. VLEP-Allegati XLIII e XXXVIII del DL.vo 81/2008 s.m.i.) o ai valori limite di soglia (*Threshold Limit Value*, TLV, dell'*American Conference of Governmental Industrial Hygienists*, ACGIH, o dello *Scientific Committee on Occupational Exposure Limit Values*, SCOEL) (2), i cui riferimenti igienico-sanitari sono basati su una vita lavorativa di 8 ore al giorno per 5 giorni alla settimana e per un periodo massimo di 40 anni, e rivolti alla protezione

dei lavoratori contro le malattie professionali (per il rischio chimico i criteri da utilizzare per la valutazione sono specificati nel Titolo IX, Capo I del DL.vo 81/2008. I valori di riferimento per gli ambienti *indoor* sono infatti intesi (2, 3) a:

- minimizzare i problemi di salute delle popolazioni più vulnerabili, come i giovani, le donne in gravidanza e gli anziani in cui l'esposizione può essere di 24 ore al giorno per 7 giorni alla settimana;
- promuovere il benessere, il comfort, che si ripercuote anche sull'apprendimento (es. nel caso di istituti scolastici), di tutti gli occupanti dell'ambiente *indoor*.

Attualmente vale la pena ricordare come siano a lavoro diverse Commissioni e gruppi di lavoro su problematiche che riguardano anche gli ambienti *indoor*, con lo scopo di costituire concreti punti di riferimento per gli operatori sia pubblici che privati, in particolare per una corretta comprensione dei fenomeni di inquinamento della qualità dell'aria *indoor*, devono essere disponibili informazioni attendibili e raccolte in modo sistematico, secondo protocolli prestabiliti, sulla quantità, natura ed origine degli inquinanti.

A tale proposito si ricordano le attività del Comitato Normativo Europeo (*Comité Européen de Normalisation*, CEN) e della *International Organization for Standardization* (ISO), che forniscono una serie di norme e indicazioni specifiche sulle procedure operative con cui effettuare i controlli (2, 3).

LIVELLI AMBIENTALI E VALUTAZIONE DEI RIFERIMENTI DELLA CO₂

La concentrazione media di CO₂ nell'aria atmosferica al 2015 è di circa 719 mg/m³ (400,83 ppmv) (4).

Di solito le concentrazioni di CO₂ nell'aria *indoor* sono più elevate e dipendono dal numero e dalla presenza degli occupanti di un ambiente, che richiedono continuamente ossigeno e che producono CO₂ come sottoprodotto del sistema respiratorio. Di conseguenza un sostanziale incremento di CO₂ comporta una corrispondente diminuzione della concentrazione di ossigeno (O₂) nell'aria stessa e quindi un rischio per la salute umana.

La situazione italiana in materia di inquinamento *indoor* si è avviata verso un progressivo adeguamento agli standard europei, con il recepimento della norma UNI EN ISO 16000: parte 26 Strategia di campionamento per l'anidride carbonica (CO₂) (2) e considerando elementi come la ventilazione con le norme UNI EN 13779 "Ventilazione degli edifici non residenziali - Requisiti di prestazione per i sistemi di ventilazione e di climatizzazione" (5), e della norma UNI EN 15251 "Criteri per la progettazione dell'ambiente interno e per la valutazione della prestazione energetica degli edifici, in relazione alla qualità dell'aria interna, all'ambiente termico, all'illuminazione e all'acustica" (6). La UNI EN 13779 contiene dei valori di accettabilità della qualità dell'aria da utilizzare per la progettazione di sistemi di ventilazione e condizionamento esclusivamente per gli ambienti non residenziali, mentre la UNI EN 15251 si applica sia agli ambienti residenziali che non residenziali. Le norme contengono valori di accettabilità per l'aria *indoor*-residenziale e non residenziale espressi in termini di tre importanti descrittori: la concentrazione differenziale di CO₂ (differenza fra la concentrazione interna ed esterna C_{int}-C_{ext}), la portata d'aria specifica per occupante (Q_{aria}) o per unità di superficie (Q_s) e il numero di ricambi/ora (No).

Attualmente, nella normativa nazionale per gli ambienti *indoor* non sono presenti limiti, standard, ecc., pertanto si può fare riferimento a valori presenti nella normativa di altri Paesi o per analogia ad altri standard, quali ad esempio quelli relativi all'aria ambiente, o a valori reperiti nella letteratura scientifica (2, 3).

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (*World Health Organization*, WHO) ha elaborato per la Regione Europea linee guida per la qualità dell'aria *indoor* relative ad un certo numero di inquinanti, spesso presenti in ambienti interni, per i quali le conoscenze scientifiche relative agli effetti sull'uomo sono state giudicate sufficientemente accettabili (7). Le sostanze considerate sono benzene, biossido di azoto, formaldeide, idrocarburi policiclici aromatici (soprattutto benzo[a]pirene), monossido di carbonio, naftalene, radon, tricloroetilene e tetracloroetilene. Le linee guida hanno sostanzialmente ripreso i risultati dello studio *Critical Appraisal of the Setting and Implementation of Indoor exposure Limits in the EU* (INDEX) (8) della Commissione Europea. Complessivamente le attività dello studio, hanno consentito di individuare, attraverso un processo a stadi, una lista di sostanze prioritarie per la presenza negli ambienti confinati, per rilevanza tossicologica e per disponibilità di informazioni tossicologiche. Tra gli inquinanti considerati dallo studio non è presente la CO₂.

In Germania lo *Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden* (AG IRK/AOLG, gruppo di lavoro per la produzione di linee guida sull'aria *indoor* dell'agenzia federale dell'ambiente) (9, 10), per valutare la qualità dell'aria negli edifici dotati di ventilazione forzata, raccomanda per la CO₂ tre diversi livelli di concentrazione: livelli inferiori ai 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) sono considerati innocui, livelli tra 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) e 3.600 mg/m³

(2.000 ppmv) sono considerati elevati e quelli oltre i 3.600 mg/m³ (2.000 ppmv) sono considerati inaccettabili. Per le scuole dotate di sistemi di ventilazione dal 2005 è previsto un valore guida di 2.700 mg/m³ (1.500 ppmv). Tuttavia, a parte il valore guida iniziale di 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) raccomandato da von Pettenkofer già nel 1858 (11), attualmente non è presente alcun valore guida per gli edifici dotati di ventilazione naturale.

Anche il Regno Unito, con i lavori del *Department for Education and Employment*, che nel documento *Guidelines for environmental design in schools* (12), prevede per le scuole specifici riferimenti per la concentrazione di CO₂ espressa come media della giornata scolastica di 2.700 mg/m³ (1.500 ppmv), mentre nel documento dello *UK Department for Education and Skills (Ventilation of School Buildings)* (13) è previsto un valore di 8.980 mg/m³ (5.000 ppmv) come media della giornata scolastica e di 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) in qualsiasi momento della giornata. Inoltre la *Technical Note 12/94 (CO₂ Controlled Mechanical Ventilation Systems)* (14) della *Building Services Research and Information Association (BSRIA)* ha previsto un valore di 1.080 mg/m³ (600 ppmv) se l'obiettivo è una buona qualità dell'aria *indoor*.

In Finlandia, il *Ministry of the Environment Department Built Environment*, nel decreto *Indoor Climate and Ventilation of Buildings, Regulations and Guidelines Housing D2 National Building Code of Finland* (15), per la CO₂ è previsto un valore massimo permesso di 2.160 mg/m³ (1.200 ppmv). In aggiunta alle indicazioni presenti nella citata legislazione nazionale, vanno ricordati gli obiettivi di qualità dell'aria *indoor (Target value)* elaborati dalla *Finnish Society of Indoor Air Quality and Climate Classification* (16), su iniziativa voluta e finanziata dal *Ministry of the Environment* in collaborazione con gli esperti dei produttori e dei professionisti del settore dei materiali, tali valori obiettivo sono stati definiti come classi S1, S2 ed S3. In particolare per la CO₂ la concentrazione S1 è 1.260 mg/m³ (700 ppmv), la S2 1.650 mg/m³ (900 ppmv) e la concentrazione S3 è 2.200 mg/m³ (1.200 ppmv). In base alle attuali conoscenze, il rispetto dei valori obiettivo di questa categoria non dovrebbe causare problemi di salute nelle persone sane quando la ventilazione dell'edificio ha seguito le regole di progettazione e in assenza di sorgenti di emissione di origine eccezionale.

La Francia (17, 18) nella *Circulaire du 9 août 1978 relative à la révision du règlement sanitaire départemental type* (XX Journal Officiel de la République Française, 13 Septembre 1978) e nel *Règlement Sanitaire Départemental, Titre III, Section II : «Ventilation des locaux»*, article 64], ha previsto un valore di 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv).

Tra i Paesi nordici, anche la Norvegia, con i specifici lavori del *Norwegian Department of Health and Welfare* e del *National Institute of Public Health*, riporta nella legislazione nazionale per la CO₂ una concentrazione massima di 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) (19).

Per quanto riguarda i Paesi Bassi, nel documento "Indoor air quality in primary schools and the value of carbon dioxide as an indicator of air quality", lo *Health Council of the Netherlands* ha previsto un valore di 2.160 mg/m³ (1.200 ppmv) (20).

In Portogallo, il *Ministério Das Obras Públicas, Transportese e Comunicações*, già dal giugno 2006 con il decreto n. 79 (21), ha fissato una concentrazione massima di riferimento per la CO₂. Questo decreto, inoltre, istituisce l'obbligatorietà del monitoraggio legato al tipo e alle dimensioni dell'edificio, e prevede azioni correttive entro 30 giorni, se a seguito del monitoraggio le concentrazioni degli inquinanti, presentano livelli superiori a quanto previsto nell'articolo 29 comma 8 del decreto. A fine 2013, il *Ministérios do Ambiente, Ordenamento do Território e Energia, da Saúde e da Solidariedade, Emprego e Segurança, Social* ha pubblicato il *Regulamento de Desempenho Energético Dos Edifícios De Comércio e Serviços (RECS)* che aggiorna il riferimento per la CO₂ (22).

In aree extra-europee, analogo appare l'orientamento degli USA, dove le linee guida dell'*American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers (ASHRAE)* (23-28) stabiliscono dei livelli di concentrazione *Action Level* di 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) al

di sopra del quale possono venire meno le condizioni di comfort per gli occupanti. Questi studi suggeriscono che concentrazioni superiori ai 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv) sono indicative di un inadeguato apporto di aria fresca. Si deve notare che tali studi sono stati condotti in edifici con sistemi di ventilazione meccanica e con tasso di occupazione molto diversi da quelli presenti in residenze private. Il *Department of Public Health* dell'Illinois ha predisposto un importante documento informativo/guida che contiene riferimenti su alcuni parametri di rilevanza igienico-sanitaria per gli ambienti *indoor*; tra questi parametri è presente la CO_2 (29).

In Canada l'*Health Canada* ha fissato, sulla base di effetti dannosi alla salute, un livello di concentrazione, inteso come *range* di esposizione accettabile per lungo periodo a cui una persona può essere esposta per tutta la vita senza rischio per la salute (*Acceptable Long-Term Exposure Range* ALTER), pari a 6.300 mg/m^3 (3.500 ppmv). L'esposizione continua ad un livello doppio ha infatti provocato un incremento dell'acidità del sangue (30).

Anche la città stato di Singapore ha fissato per gli uffici pubblici una concentrazione limite di 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv) da riferirsi alle 8 ore (31); stesso valore è stato fissato in Brasile (32, 33), Corea del Sud (34) Giappone (35-36), Hong Kong (37), Taiwan (38).

La Tabella 1 riporta i valori guida o valori di riferimento presenti negli atti legislativi o in documenti di lavoro di diverse Paesi europei ed extra europei per l'aria *indoor*.

Tabella 1. Valori guida della CO_2 in ambiente *indoor* nelle legislazioni dei diversi Paesi¹

Paese	Valore guida	Rif.
Paesi europei		
	VR: 2.160 mg/m^3 (1.200 ppmv)	15
Finlandia	S1 1.300 mg/m^3 (700 ppmv); S2 1.650 mg/m^3 (900 ppmv); S3 2.200 mg/m^3 (1.200 ppmv)	16
Francia	1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv)	17, 18
	VR: 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv)	11
Germania	< 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv) concentrazione innocua; tra 1800 mg/m^3 (1000 ppmv) e 3600 mg/m^3 (2000 ppmv) concentrazione elevata; > 3600 mg/m^3 (2000 ppmv) concentrazione inaccettabile	9, 10
Norvegia	VR: 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv)	19
Paesi Bassi	scuole: 2.160 mg/m^3 (1.200 ppmv)	20
Portogallo	1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv) 2.250 mg/m^3 (1.250 ppmv)	21, 22
	VR: 1.440 mg/m^3 (800 ppmv) Inoltre, se è presente il controllo della CO_2 : 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv), livello usato se l'obiettivo è il risparmio energetico; 1.080 mg/m^3 (600 ppmv), livello usato se l'obiettivo è quello di una buona qualità dell'aria	14
Regno Unito	scuole: 2.700 mg/m^3 (1.500 ppmv) concentrazione media nella giornata scolastica	12
	scuole: 8.980 mg/m^3 (5.000 ppmv) concentrazione media nella giornata scolastica 1.800 mg/m^3 (1.000 ppmv)	13

segue

continua

Paese	Valore guida	Rif.
Paesi extra-europei		
Brasile	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	32, 33
Canada	6.300 mg/m³ (3.500 ppmv)	30
	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	30
Giappone	scuole: 2.700 mg/m³ (1.500 ppmv) concentrazione media nella giornata scolastica	35, 36
Hong Kong*	1.440-1.800 mg/m³ (800-1.000 ppmv) per 8 ore	37
Repubblica di Corea	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	34
Singapore	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) per 8 ore	31
	ASHRAE	23-28
	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	
Stati Uniti	Secondo lo standard ASHRAE 62:2001 il valore limite per l'accettabilità della qualità dell'aria <i>indoor</i> è stabilito pari ad una differenza fra concentrazione di CO ₂ interna ed esterna di 1260 mg/m³ (700 ppmv) e corrisponde a condizioni di ventilazione ritenute disagiabili da circa il 20% delle persone presenti.	
	Illinois	29
	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	
Taiwan	1.800 mg/m³ (1.000 ppmv)	38

1 Laddove il documento di riferimento non riporti il fattore di conversione mg/m³ a ppm per la CO₂, sono stati utilizzati i fattori di conversione della WHO riportati nelle linee guida per la qualità dell'aria indoor (WHO, 2010), riferiti alla temperatura di 25°C e alla pressione di 760 mmHg: 1 mg/m³ = 0,556 ppm; 1 ppm = 1,8 mg/m³.

S1 la qualità dell'aria interna è elevata con un alto livello di soddisfazione degli occupanti e bassi livelli di rischi per la salute, le condizioni termiche sono confortevoli, che sia in estate che in inverno. L'individuo può controllare le condizioni termiche e migliorare la qualità dell'aria interna, aumentando la ventilazione quando è necessario;

S2 buona qualità dell'aria interna senza fenomeni di correnti d'aria, con la temperatura che sale oltre i livelli di comfort durante i giorni più caldi dell'estate;

S3 a qualità dell'aria interna e le condizioni termiche del locale soddisfano i requisiti fissati dalle norme edilizie. La temperatura sale di solito sopra i livelli di comfort nelle giornate estive.

* Dove non è possibile effettuare misure continue per 8 ore utilizzare una strategia di misurazione che consideri la media delle misurazioni di 30 minuti condotte in quattro fasce orarie. Le quattro fasce orarie devono essere egualmente distribuite nell'orario d'ufficio, mentre per i luoghi pubblici dovrebbero coprire periodi di massima occupazione.

LIVELLI AMBIENTALI E VALUTAZIONE DEI RIFERIMENTI DELL'H₂S

L'H₂S comunemente denominato idrogeno solforato o acido solfidrico, N. CAS 7783-06-4 presenta una concentrazione media in aria ambiente compresa nel *range* 0,14-0,4 µg/m³ (39). Le concentrazioni di H₂S proveniente da fonti naturali sono stimate tra 0,154-0,462 µg/m³ e nei centri urbani sono generalmente inferiori a 1,4 µg/m³ (1 ppbv) (39).

La legislazione italiana in materia di inquinamento *indoor* non prevede valori di riferimento o valori limite per l'H₂S. Come già detto precedentemente, la WHO ha elaborato le linee guida per la qualità dell'aria *indoor* (7). Tra gli inquinanti considerati nelle linee guida non è presente l'H₂S. Pertanto, in assenza di limiti normativi nazionali, al fine di una valutazione della situazione si potrà fare riferimento alle indicazioni della WHO e dell'Agenzia di Protezione Ambientale statunitense (*US Environmental Protection Agency*, EPA).

Sempre la WHO ha elaborato per l'aria ambiente le linee guida per alcuni inquinanti atmosferici (40). Le linee o valori guida dovrebbero rappresentare concentrazioni e tempi di esposizione riferiti a sostanze chimiche presenti nell'aria che rappresentino un rischio praticamente nullo (oppure ampiamente accettabile) per l'uomo. In particolare per l'H₂S le linee guida riportano un valore di 150 µg/m³ come concentrazione media giornaliera e una concentrazione di 7 µg/m³ come concentrazione di breve periodo (30 minuti) al di sotto del quale non si dovrebbero rilevare lamentele tra la popolazione esposta. La concentrazione di 150 µg/m³, come concentrazione media giornaliera, viene ricavata dalla *Lowest Observed Effect Level* (LOAEL), ovvero il livello più basso di esposizione ad una sostanza tossica, per il quale sono stati osservati effetti negativi per la salute. Tale valore, a cui è associata una irritazione degli occhi, è pari a 15 mg/m³. Ad esso viene poi applicato un fattore di incertezza di 100.

Nel documento *Hydrogen sulfide human health aspects* pubblicato nella serie della WHO *Concise International Chemical Assessment Document* (CICAD 53) (41), sono state definite le concentrazioni tollerabili in aria ambiente per esposizione di breve e medio periodo. Tali concentrazioni sono pari a 100 µg/m³ per un'esposizione a breve termine e 20 µg/m³ per un'esposizione di medio termine. I valori sono stati ricavati sulla base dell'analisi degli effetti respiratori conseguenti ad un'esposizione di durata compresa tra 1 e 14 giorni e ad un'esposizione di durata superiore fino a 90 giorni (rispettivamente breve e medio periodo).

Lo studio del *Committee on Acute Exposure Guideline Levels, Committee on Toxicology Board on Environmental Studies and Toxicology Division on Earth and Life Studies*, "Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals" (42) definisce il *Level of distinct Odor Awareness* (LOA), come la concentrazione al di sopra della quale è previsto che più della metà della popolazione esposta possa percepire un odore distinto di H₂S e circa il 10% della popolazione possa invece avvertire un odore forte. Tale concentrazione LOA è pari a 14 µg/m³.

L'agenzia statunitense *Agency for Toxic Substances and Disease Registry* (US ATSDR) ha elaborato inoltre livelli di rischio minimo – *Minimal Risk Level* (MRL) – che forniscono una stima dell'esposizione giornaliera a una sostanza pericolosa che è probabile sia senza rischio apprezzabile di effetti avversi non cancerogeni sulla salute (43). I valori di MRL sono pari a 98 µg/m³ per inalazione acuta e 28 µg/m³ per inalazione intermedia. L'US EPA ha definito, anche per questo inquinante, un valore di *Reference Concentration* (RfC) di esposizione inalatoria giornaliera, per l'intero arco della vita, inclusi sottogruppi sensibili, che si prevede sia privo di effetti dannosi; tale valore è pari a 2 µg/m³ ed è inteso come stima, con una incertezza di circa un ordine di grandezza (44).

La Tabella 2 riporta i valori di riferimento dell'H₂S in aria ambiente adottati da diversi Stati degli USA (43, 44), dal Canada (45), Nuova Zelanda (46) e da altre organizzazioni e Istituti internazionali. Si osserva che in Nuova Zelanda le linee guida sulla qualità dell'aria prevedono per l'H₂S una concentrazione pari a 7 µg/m³ come media su un'ora (46), mentre l'Ontario (Canada) prevede una concentrazione di 7 µg/m³ come media su 24 ore e una concentrazione di 13 come media di 10 minuti (45).

Tabella. 2. Valori di guida/riferimento di H₂S in aria ambiente in alcuni Paesi extra-europei e istituzioni internazionali

Stato o istituzione	Valore guida/riferimento	Rif.
Canada, Ontario	7 µg/m ³ (4,97 ppbv) media su 24 ore; 13 µg/m ³ (9,75 ppbv) media su 10 min	45
Nuova Zelanda	7 µg/m ³ (4,97 ppmv) media su 1 ora	46
Stati Uniti¹		
Arizona	63 µg/m ³ (45 ppbv) media su 1 ora 37,8 µg/m ³ (27 ppbv) media giornaliera	43
California	42 µg/m ³ (30 ppmv) media su 1 ora	43
Delaware	84 µg/m ³ (60 ppmv) media della concentrazione rilevata ogni 3 min consecutivi 42 µg/m ³ (30 ppmv) media della concentrazione rilevata ogni 60 min consecutivi	43
Minnesota	70 µg/m ³ (05 ppmv) come media su 30 min da non superare più di due volte l'anno 42 µg/m ³ (30 ppbv) media su 30 min che non deve essere superata per più di 2 volte in 5 giorni consecutivi	43
Missouri	70 µg/m ³ (50 ppbv) media su 30 min	43
Montana	70 µg/m ³ (50 ppbv) media su 1 ora che non deve essere superata più di 1 volta l'anno	43
Nevada	112 µg/m ³ (80 ppbv) media su 1 ora	43
New York	14 µg/m ³ (10 ppbv) come media su 1 ora	43
Wisconsin	116,2 µg/m ³ (83 ppbv) media su 24 ore	43
Hawaii	35 µg/m ³ (25 ppbv) media su 1 ora	47
ATSDR	MRL ² livelli di rischio minimo: 98 µg/m ³ (70 ppbv) per inalazione acuta 28 µg/m ³ (20 ppbv) per inalazione intermedia	43
EPA	RfC: 2 µg/m ³ (1,42 ppbv) per inalazione cronica	44
NRC	LOA (<i>Level of Distinct Odor Awareness</i>): 14 µg/m ³ (9,94 ppbv)	42
IVHHN	35 µg/m ³ (25 ppbv) media su 1 ora	48
WHO	150 µg/m ³ (106,5 ppbv) media giornaliera	40, 41
	7 µg/m ³ (4,97 ppmv) media breve periodo (30 min) per evitare l'insorgenza di odore sgradevoli	
	100 µg/m ³ (71 ppbv) concentrazione tollerabile in aria per esposizione di breve periodo	
	20 µg/m ³ (14,2 ppbv) concentrazione tollerabile in aria per esposizione di medio periodo	

IVHHN International Volcanic Health Hazard Network; NRC National Research council of the National Academies

¹ I fattori di conversione utilizzati per l'H₂S in aria, (alla temperatura di 20°C e alla pressione di 101,3 kPa) sono i seguenti: 1 mg/m³ = 0,71 ppm; 1 ppm = 1,4 mg/m³ (41).

² MRL: stima dell'esposizione umana giornaliera a una sostanza pericolosa che è probabile che non mostri apprezzabile rischio sulla salute per effetti avversi non tumorali nel periodo di esposizione e secondo uno specifico percorso.

La maggior parte degli Stati o Paesi riportano per l'H₂S valori di riferimento per l'aria ambiente riferiti al tempo di mediazione di un'ora; i valori di riferimento variano da un minimo di 7 µg/m³ in Nuova Zelanda ad un massimo di 112 µg/m³ negli Stati Uniti nello Stato del Nevada (43). Alcuni Stati, oltre a fornire un valore limite di concentrazione per l'H₂S, definiscono anche il numero massimo di volte che tale limite non deve essere superato per uno specifico arco temporale. È il caso ad esempio dello Stato del Minnesota (43) il cui limite di 70 µg/m³, come media su 30 minuti, non deve essere superato più di due volte l'anno, mentre il valore di 42 µg/m³ come media su 30 minuti, non deve essere superato più di due volte in 5 giorni consecutivi. Nello Stato del Montana il valore limite di 70 µg/m³, come media su un'ora, non deve essere superato più di una volta l'anno. Mentre nelle Hawaii è presente un limite di 35 µg/m³ come media su 1 ora (47); valore presente anche nel documento dell'*International Volcanic Health Hazard Network* (IVHHN) (48).

Infine nella Tabella 3 sono riportati i valori *Acute Exposure Guidelines Levels* (AEGL) delle linee guida dell'US EPA, definiti in caso di esposizione acuta all'H₂S (49, 50). Gli AEGL fissano i limiti di esposizione per l'intera popolazione e sono applicabili ai periodi di esposizione di emergenza che vanno da 10 minuti a 8 ore. In particolare sono riportati tre livelli, AEGL-1, AEGL-2, e AEGL-3 per ogni periodo di esposizione (10 minuti, 30 minuti, 1 h, 4 h e 8 h); inoltre gli AEGL si distinguono per i diversi livelli di gravità degli effetti tossici.

Tabella. 3. Valori guida AEGL della US EPA per l'esposizione acuta all'H₂S per la prevenzione sul rilascio accidentale di sostanze tossiche regolamentate

Concentrazione* e tempo di esposizione	Valore guida (mg/m ³)
Interim AEGL-1	
10 minuti	1,05 (0,75 ppmv)
30 minuti	0,84 (0,60 ppmv)
60 minuti	0,714 (0,51 ppmv)
4 ore	0,504 (0,36 ppmv)
8 ore	0,462 (0,33 ppmv)
Interim AEGL-2	
10 minuti	57,4 (41 ppmv)
30 minuti	44,8 (32 ppmv)
60 minuti	37,8 (27 ppmv)
4 ore	28 (20 ppmv)
8 ore	23,8 (17 ppmv)
Interim AEGL-3	
10 minuti	106,4 (76 ppmv)
30 minuti	82,6 (59 ppmv)
60 minuti	70 (50 ppmv)
4 ore	51,8 (37 ppmv)
8 ore	43,4 (31 ppmv)

Interim AEGL-1 concentrazione al di sopra della quale è previsto che la popolazione generale, compresi i soggetti sensibili, possa avvertire notevole disagio, irritazione, o taluni effetti asintomatici non sensoriali. Tuttavia, gli effetti non sono invalidanti e sono transitori e reversibili con la cessazione dell'esposizione.

Interim AEGL-2 concentrazione al di sopra della quale è previsto che la popolazione generale, comprese le persone sensibili, possa subire effetti sulla salute di lunga durata, irreversibili o altri gravi effetti, o una capacità ridotta di fuggire.

Interim AEGL-3 concentrazione nell'aria al di sopra della quale si prevede che la popolazione generale, compresi i soggetti sensibili, possa sperimentare effetti negativi sulla salute pericolosi per la vita, o la morte

* I fattori di conversione utilizzati per l'H₂S in aria ambiente sono quelli presenti nel documento CICAD 53 (41), riferiti alla temperatura di 20°C e alla pressione di 101,3 kPa: 1 mg/m³ = 0,71 ppm; 1ppm = 1,4 mg/m³.

EFFETTI SULLA SALUTE UMANA E ANIMALE DELL'ESPOSIZIONE AD H₂S

Questa rassegna affronta gli effetti sulla salute umana dovuti all'esposizione a H₂S con particolare riferimento all'esposizione cronica a basse dosi.

Numerose casistiche cliniche documentano decessi umani dopo esposizioni singole a elevate concentrazioni (> 700 mg/m³) di H₂S (51). Molti dei casi fatali associati all'esposizione ad H₂S sono avvenuti in spazi relativamente confinati; le vittime hanno perso conoscenza velocemente dopo inalazione della sostanza, a volte dopo solo uno o due respiri. Tuttavia, molti dei casi studio relativi a intossicazioni accidentali, non descrivevano le concentrazioni e/o la durata di esposizione. In seguito a singole esposizioni a concentrazioni elevate di H₂S il decesso sembra dovuto a insufficienza o arresto respiratorio che, nella maggior parte dei casi, è evidenziato inizialmente con insufficienza respiratoria, edema polmonare non cardiogenico, coma e cianosi (40).

Le informazioni disponibili sulla mortalità associata a esposizione inalatoria umana cronica a H₂S sono limitate. La maggior parte degli studi ha riportato aumentata comparsa di sintomi soggettivi di irritazione respiratoria sia in lavoratori che in residenti che vivevano in prossimità di cartiere. I limiti riscontrati in questi studi sono scarsa caratterizzazione dell'esposizione e coesposizione ad altre sostanze (52). Nessuno studio condotto su animali ha esaminato la tossicità cronica dell'H₂S ma studi di durata intermedia supportano l'identificazione del tratto respiratorio e del sistema nervoso come target sensibili.

In generale, gli effetti dell'esposizione a lungo termine sono difficili da quantificare, poiché si tratta di effetti cumulativi nel corso degli anni (53) tuttavia, studi a breve e lungo termine sia nell'uomo che negli animali, forniscono forte evidenza che il tratto respiratorio, in particolare l'epitelio olfattivo nasale, e il sistema nervoso sono gli organi più sensibili alla tossicità dell'H₂S (52).

L'esposizione cronica a basse dosi può causare inoltre disturbi motori e cardiaci e potrebbe determinare un'aumentata frequenza di aborti spontanei nelle donne. Da alcuni studi emerge anche la potenzialità dell'H₂S alle basse dosi, di stimolare la comparsa di tumore del colon retto (54).

Caratteristiche generali dell'H₂S

L'H₂S, è un gas incolore, più pesante dell'aria, infiammabile a temperatura e pressione ambiente che può formare con l'aria miscele esplosive. Per evitare incendi ed esplosioni sono necessarie precauzioni volte a mantenere H₂S in forma aerodispersa a una percentuale inferiore allo 0,43% (concentrazioni di H₂S in aria superiori al 4% sono esplosive).

A basse concentrazioni ha odore tipico di uova marce ed è sia irritante che asfissiante. La soglia olfattiva varia in un ampio intervallo di concentrazioni in funzione della sensibilità individuale dei soggetti esposti. Sono stati riportati intervalli diversi quali: 0,70-14 µg/m³ (0,5-10 ppbv) (55), 11,2-182 µg/m³ (8-130 ppbv) (51), 14-420 µg/m³ (10-300 ppbv) (56). A concentrazioni pari o superiori a 140 µg/m³ (100 ppbv) si può verificare affaticamento olfattivo, che determina assenza di rilevazione dell'odore, e a 210 µg/m³ (150 ppbv) è stata riportata paralisi del nervo olfattivo, che aumenta di molto l'insidiosità dell'H₂S (57).

È una sostanza che trova un impiego piuttosto limitato. Circa il 90% dell'H₂S presente in aria ambiente proviene da fonti naturali. La via principale di esposizione umana è l'inalazione di aria contenente la sostanza (43).

L'H₂S si forma per riduzione batterica di solfati a composti contenenti zolfo organico e può accumularsi in grandi quantità in pozzi idrici, fogne, pozzi neri e gallerie. Viene emesso da petrolio grezzo, acque stagnanti o contaminate, scarichi e concime o miniere di carbone a basso contenuto di ossigeno. Una piccola quantità di H₂S viene emessa da vulcani, pozzi fangosi solforici e formazioni geologiche simili. Altre possibili fonti di emissione di H₂S in aria possono essere cartiere, reflui e impianti di trattamento di rifiuti urbani, aziende suinicole e operazioni di trattamento del letame, raffinerie e petrolchimici, impianti di gas naturale, forni a *coke* e aziende di trasformazione di prodotti alimentari e concerie. I batteri che si trovano nella bocca e nel tratto gastrointestinale producono H₂S durante la digestione di alimenti contenenti proteine vegetali o animali (43).

Popolazioni residenti in prossimità di fonti naturali o di industrie che rilasciano H₂S sono in genere esposte a concentrazioni di H₂S molto più alte del normale che spesso superano i 126 µg/m³ (90 ppbv = 0,09 ppm) (43).

Tossicità umana

Letalità acuta

In letteratura sono segnalati molti casi di decessi conseguenti all'inalazione di H₂S; tuttavia, in questi incidenti, concentrazioni e durata di esposizione non sono definiti in modo rigoroso (58).

Concentrazioni nell'ordine o superiori ai 700-140000 mg/m³ (500-1000 ppmv) sono di solito fatali entro alcuni minuti (59-61). La maggior parte dei decessi avviene in spazi confinati (reti fognarie, impianti di lavorazione di animali, cisterne di letame) ed è conseguente a danno respiratorio che si presenta con insufficienza respiratoria, edema polmonare non cardiogenico, coma o cianosi. In molti casi, i soggetti esposti perdono conoscenza dopo solo uno o due respiri (43).

Tossicità non letale

Organi bersaglio dell'esposizione acuta inalatoria a H₂S sono il sistema nervoso centrale e il tratto respiratorio (62). Gli effetti non-letali di natura neurologica consistono in vertigini, agitazione, confusione, mal di testa, sonnolenza, tremori, nausea, vomito, convulsioni, pupille dilatate e perdita di coscienza. Quelli di natura polmonare si manifestano con: tosse, oppressione toracica, dispnea, cianosi (per mancanza di ossigeno), emottisi, edema polmonare (fluidi nei polmoni) e apnea con effetti cardiaci secondari (63).

Casistiche cliniche

Coloro che sopravvivono a un'intossicazione acuta da H₂S possono soffrire di albuminuria ed ematuria (64), danno del tronco cerebrale e danno corticale (65), nevralgia, amnesia e altri disturbi psichici e difficoltà di equilibrio dovuta a tremore. Soggetti esposti per via acuta a concentrazioni basse ma non letali presentano comunemente lacrimazione, fotofobia, opacità corneale, tachipnea, dispnea, tracheobronchite (con elevato rischio di broncopolmonite), disturbi

gastrointestinali (nausea, vomito, diarrea), aritmie e palpitazioni che generalmente si risolvono immediatamente dopo lo spostamento dell'intossicato all'aria aperta. Il paziente può presentare tosse residua, iposmia, disosmia o fantosmia (66, 67). A seguito di esposizione a concentrazioni molto più alte, nei pazienti che sopravvivono, il recupero dal coma può essere relativamente rapido e il decorso clinico è di solito completo ma lento. Negli infortunati che presentano una respirazione ridotta o assente è appropriata la respirazione artificiale che costituisce un supporto per contrastare lo sviluppo dell'edema polmonare (68).

L'ossigenoterapia è indicata in pazienti con sindrome da insufficienza respiratoria acuta (58).

Le numerose casistiche cliniche di effetti non letali dovuti a H₂S, spesso non riportano oppure stimano soltanto i parametri, le concentrazioni e la durata di esposizione. I sintomi di esposizione acuta a H₂S includono irritazione oculare e del tratto respiratorio, nausea, mal di testa, perdita di equilibrio, perdita di memoria, paralisi olfattiva, perdita di coscienza, tremori e convulsioni (40-41). La cheratocongiuntivite (*gas eye*) è comune tra i lavoratori esposti ad H₂S per alcune ore al giorno in tunnel, gallerie e fogne (69).

Questa condizione è caratterizzata da: lacrimazione, bruciore e irritazione oculare e da sintomi quali il disturbo polmonare restrittivo lieve che generalmente si risolve al cessare dell'esposizione, senza intervento o conseguenze (70). La soglia per l'irritazione oculare causata dalla sola H₂S è di 14-28 mg/m³ (10-20 ppmv). L'esposizione a concentrazioni di H₂S comprese tra 140-210 mg/m³ (100-150 ppmv) causa infiammazione della cornea, congiuntivite, irritazione oculare, lacrimazione e tosse (56).

Quattordici lavoratori intossicati da H₂S, rilasciato da servizi igienici le cui fosse delle deiezioni non risultavano collegate al sistema di scarico, hanno lamentato irritazione a carico di occhi, naso e gola; nausea, vertigini, vomito e dispnea (69). In uno dei lavoratori, deceduto poche ore dopo il ricovero in ospedale, l'autopsia ha evidenziato bronchite emorragica e asfissia. La maggior parte dei lavoratori hanno recuperato senza eventi di rilievo; tuttavia, dopo un periodo di tre settimane privo di sintomi, un lavoratore ha riportato dispnea, rigidità toracica e emottisi. La radiografia del torace ha riscontrato lieve fibrosi bilaterale interstiziale e i test di funzionalità polmonare hanno mostrato un lieve difetto ventilatorio restrittivo. Cinque mesi dopo l'incidente, il paziente risultava asintomatico tranne che per una dispnea residua da sforzo (58).

Sei pazienti esposti accidentalmente a concentrazioni non note di H₂S e rimasti privi di conoscenza per 5-20 minuti in atmosfera di H₂S sono stati esaminati per periodi da cinque a dieci anni (71, 72). I sintomi neurologici persistenti includevano disturbi della vista, perdita di memoria, ridotte capacità motorie, tremori, atassia, disturbi nell'apprendimento e nella memoria e lieve atrofia cerebrale. Un paziente presentava una forma grave di demenza (58).

Trentasette lavoratori (di età compresa tra 24 e 50 anni), esposti accidentalmente a una concentrazione non determinata di H₂S, durante la trivellazione di una buca per gettare le fondamenta di una stazione comunale di pompaggio di acque reflue, presentavano sintomi che includevano mal di testa, vertigini, respiro corto, tosse, sensazione di bruciore al petto, tosse e irritazione oculare, nausea e vomito (63). La maggior parte dei lavoratori ha recuperato e non presentava segni degni di nota; tuttavia, un lavoratore è deceduto e un altro è rimasto in coma per 5 giorni. Il paziente comatoso è stato trattato in modo aggressivo con ossigeno iperbarico, e, dimesso dall'ospedale dopo 15 giorni, presentava verbalità non fluente, deficit di attenzione, facile distraibilità, amnesia retrograda isolata, diminuita capacità di comunicare, memoria visiva danneggiata e scarsa memoria delle informazioni recenti. La sua condizione è rimasta non modificata per un periodo di 12-18 mesi dopo l'esposizione (58).

Numerosi altri rapporti documentano effetti neurologici permanenti o persistenti dopo esposizione a H₂S (74-76) tuttavia, come in altre casistiche cliniche, questi rapporti non riportano i parametri completi dell'esposizione (58).

Tossicità cronica

La maggior parte degli studi che hanno esaminato la tossicità cronica dell'H₂S inalato ha riportato aumentata comparsa di effetti respiratori, incluso irritazione e alterazione della funzionalità polmonare, sia in lavoratori (60, 77, 78) che in residenti che vivevano in prossimità di miniere (79-84), di aziende suinicole (85, 86) o di aree con livelli elevati di H₂S (87-89). Quasi tutti gli studi presentano il limite comune di livelli di esposizione descritti in modo insufficiente (o assenza di dati di monitoraggio) e di esposizione concomitante ad altri composti inclusi mercaptani, SO₂, NH₃ e materiale particolato totale-PTS (52).

In due comunità: una esposta a H₂S proveniente da sorgenti industriali (Odessa in Texas) e l'altra residente in un'area a forte attività vulcanica (Puna nelle Hawaii) sono stati studiati, mediante interviste condotte da intervistatori opportunamente formati, gli effetti dell'esposizione cronica a bassi livelli di H₂S (89). A Odessa, le concentrazioni medie annuali di H₂S erano di 9,8-37,8 µg/m³ (7-27 ppbv) mentre per Puna non erano disponibili misurazioni affidabili. I sintomi più comunemente osservati, che includevano disturbi a carico del sistema nervoso centrale (affaticamento, irrequietezza, depressione, perdita di memoria a breve termine e dell'equilibrio, disturbi del sonno, ansia, letargia, mal di testa, vertigini e tremori), del sistema respiratorio (affanno, respiro corto, tosse persistente), e disturbi a carico di udito, naso e gola, si presentavano con un'incidenza maggiore rispetto a quelli osservati nei residenti di tre comunità di riferimento in cui non vi era alcuna fonte nota di H₂S di provenienza industriale.

L'effetto sul tono dell'umore dell'odore emanato da aziende suinicole è stato valutato somministrando a 44 residenti che abitavano nei pressi dell'azienda il *Profile of Mood States*¹ (POMS) (9). Questo studio è importante in quanto, anche se gli odori provenivano da aziende suinicole e non da impianti petroliferi o di gas, il H₂S ha causato odori persistenti in quantità superiori rispetto a quelli generati in prossimità di impianti di raffinazione del petrolio e di impianti di trattamento del gas. Lo studio ha concluso che il costante odore di uova marce è associato ad aumento di tensione, depressione, stanchezza, confusione e determina uno stato generale di debolezza.

L'impatto sulla salute dell'esposizione cronica a basse concentrazioni di H₂S è stato analizzato nei 19 membri di una congregazione residente a Odessa, in Texas, che vivevano sottovento rispetto a una raffineria di petrolio e spesso avvertivano il caratteristico odore di uova marce dell'H₂S e occasionalmente avevano sofferto di nausea e vomito (90, 92). Nei soggetti esaminati a Odessa sono stati osservati: disturbi dell'equilibrio, ritardo nel numero di parole di un racconto ricordate a distanza di alcuni minuti (*delayed verbal recall*), difficoltà nel riconoscere i colori. Anche i lavoratori e la popolazione che vivevano sottovento rispetto a un altro impianto di raffinazione del petrolio a Nipoma Mesa vicino San Luis Obispo, California, hanno mostrato rallentamento nel tempo di reazione, disturbi dell'equilibrio, depressione e difficoltà nel ricordare a memoria.

A causa di pozzi scarsamente coibentati in un impianto petrolifero e di gas smantellato a Long Beach, California la comunità ivi residente, le cui abitazioni erano state costruite a ridosso di questo sito, è stata esposta a H₂S che si stratificava sotto le fondamenta di cemento e si diffondeva lentamente negli spazi delle abitazioni e in una zona bassa che si trovava in prossimità di una piscina comunale (93). I tassi di H₂S misurati erano nell'intervallo 140-1400 µg/m³ (0,1-1 ppmv) con alcuni picchi fino a 7000 µg/m³ (5 ppmv). Sono state esaminate 24 persone di questa comunità e sono state registrate, rispetto a gruppi di controllo, difficoltà nel mantenere l'equilibrio a occhi chiusi, nel *delayed verbal recall*, nel riconoscere i colori e nella forza di presa.

¹ *Profile of Mood States* (POMS) questionario composto da 6 scale che misurano: tensione, depressione, rabbia, vigore, fatica e confusione.

Due casi di un considerevole aumento delle concentrazioni ambientali di H₂S sono stati riportati nel 1950 a Great Kanawha River Valley, West Virginia e nel 1964 a Terre Haute, Indiana (94).

A Terre Haute le concentrazioni ambientali di H₂S erano comprese in un intervallo da 2800-11200 µg/m³ (2-8 ppmv) e venivano emanate da una laguna.

In West Virginia, secondo l'unica informazione disponibile la concentrazione più alta era 410 µg/m³ (293 ppbv). In entrambi i casi i sintomi includevano malessere, irritabilità, mal di testa, insonnia e nausea mentre, la popolazione esposta a Terre Haute riportava, tra gli altri effetti, anche irritazione alla gola, respiro affannoso, irritazione oculare, diarrea e perdita di peso. Questi casi forniscono una qualche evidenza relativamente all'impatto sulla salute dell'esposizione cronica a livelli ambientali di H₂S che possono essere confrontabili a quelli previsti in prossimità di impianti petroliferi o a gas.

Ricercatori, che stavano studiando gli effetti dell'aumento delle fonti antropogeniche di emissioni di zolfo sul ciclo dello zolfo hanno raccolto dati pertinenti anche per altre ricerche. Tra questi, concentrazioni massime notturne di H₂S tra 1,4 e 7 µg/m³ (1-5 ppbv) (95). Mentre questa concentrazione di H₂S è solo sufficiente a produrre un odore, la persistenza del medesimo può essere un fastidio ed è stato associato ad aumento di tensione, depressione, affaticamento, confusione e a uno stato generale di debolezza.

L'esposizione a H₂S gassoso è stata legata in modo non concludente a una varietà di *outcome* cognitivi negativi (predominantemente velocità psicomotoria, abilità motoria, memoria, attenzione e umore) segnalati in studi condotti sia in ambito occupazionale che non (66, 75, 76, 96-98).

Gli effetti avversi dell'esposizione professionale a lungo termine a bassi livelli di H₂S sono stati valutati mediante esami fisici, neurologici, psichiatrici e chemosensoriali (odore e sapore) su quattro lavoratori che erano presenti, ma non hanno perso conoscenza, durante un caso di rilascio accidentale in un cantiere (99). Nessuno tra i quattro lavoratori è risultato positivo per problemi funzionali ma tutti hanno risposto ai criteri diagnostici per almeno tre, e fino a otto, disturbi clinici neuropsichiatrici indotti da H₂S e da zero a due per disturbi subclinici. Tutti i quattro lavoratori presentavano potenziali evocati P300 anomali (test neurofisiologici elettrici delle onde cerebrali). I dati indicano che esposizioni anche a concentrazioni relativamente basse di H₂S sono pericolose. Lo studio segnala la necessità di uno studio epidemiologico rigoroso su persone che lavorano a contatto con H₂S considerata l'elevata incidenza di sequele neuropsichiatriche croniche nei quattro soggetti.

Tossicità per la riproduzione e lo sviluppo

Si veda nella sezione studi epidemiologici, lo studio retrospettivo che ha valutato l'associazione tra esposizione ad H₂S e aborti spontanei in lavoratrici di un impianto petrolchimico a Pechino (100).

Genotossicità

Non sono disponibili studi di genotossicità in individui esposti a H₂S.

Cancerogenesi

Non sono disponibili studi di cancerogenesi in individui esposti ad H₂S. Tuttavia, non è stata osservato alcun aumento nell'incidenza tumorale in uno studio condotto su una coorte

residenziale di individui che vivevano sottovento ad un impianto di raffinazione di gas naturale ad Alberta in Canada dal 1970 al 1984 (52). In una popolazione residente in un sito ad alta attività geotermica è stato riscontrato aumentato rischio di cancro nasale (101).

È stato osservato che l'H₂S prodotto nell'intestino tenue da batteri commensali solfato riduttori può produrre danno al DNA genomico (52). L'H₂S danneggia l'epitelio dell'intestino e potenzialmente contribuisce ai disturbi intestinali cronici che sono dipendenti dalle interazioni tra fattori genetici e ambientali. Per esempio, numerosi studi epidemiologici e clinici hanno valutato la relazione tra batteri solfato riduttori o H₂S e malattie infiammatorie intestinali (come la colite ulcerosa) o tumore del colon retto e hanno sottolineato la possibilità che l'H₂S possa, attraverso le sue proprietà tossiche, danneggiare l'epitelio favorendo l'infiammazione cronica. Tuttavia, non è stato ancora completamente formulato un modello meccanicistico che spieghi la connessione tra H₂S e insorgenza di colite ulcerosa o tumore del colon retto. In uno studio che ha esaminato la citotossicità cronica e la genotossicità dell'H₂S in cellule ovariche di *hamster* cinese, l'H₂S ha evidenziato citotossicità cronica e non è risultato genotossico; tuttavia, in un saggio in cui è stata inibita la riparazione del DNA è stato osservato un marcato effetto genotossico (54). I risultati dello studio indicano che, ipotizzando una predisposizione genetica che comprometta la riparazione del danno al DNA, l'H₂S può almeno in parte essere responsabile dell'instabilità genomica o delle mutazioni cumulative riscontrate in polipi adenomatosi che portano al tumore del colon retto.

Studi epidemiologici

In uno studio trasversale, nell'ambito di un'indagine basata su un questionario di autovalutazione, sono stati esaminati gli effetti sulla salute (irritazione oculare, sintomi a carico del tratto respiratorio e del sistema nervoso centrale) dell'esposizione a livelli molto bassi nell'aria ambiente di composti maleodoranti dello zolfo, incluso H₂S (84). Lo studio ha coinvolto 336 adulti residenti in prossimità di una cartiera nella regione di Carelia (Finlandia) e 380 individui di una comunità di riferimento non contaminata. Nella comunità esposta le concentrazioni medie annuali di composti ridotti dello zolfo (TRS)² e di SO₂, misurate in due stazioni, erano rispettivamente 2-3 µg/m³ e 1 µg/m³. Nella popolazione esposta è stata riscontrata aumentata incidenza di sintomi a carico del sistema respiratorio (irritazione e tosse) e del SNC (mal di testa, emicrania). È stato anche riportato un eccesso di infezioni acute respiratorie (1,5 volte per anno nel gruppo studiato rispetto a 1,1 volte per anno nel gruppo di controllo).

In un grande impianto petrolchimico a Pechino in Cina, uno studio epidemiologico retrospettivo ha valutato nelle lavoratrici l'associazione tra esposizione e aborti spontanei (98). L'impianto era costituito da 17 impianti principali per la produzione suddivisi in officine separate che consentivano la valutazione dell'esposizione a sostanze chimiche specifiche. Allo studio hanno partecipato donne sposate (n. = 2853) tra i 20 e i 44 anni che non avevano mai fumato e non avevano mai consumato alcolici. Queste donne hanno riferito almeno una gravidanza nel corso del loro impiego nell'impianto. L'associazione tra esposizione professionale e aborto spontaneo è stata aggiustata per età, livello culturale, turno di lavoro nell'impianto, ore di permanenza in piedi e inginocchiate durante il lavoro, livello di rumore, concentrazione del materiale particolato PTS, fumo passivo a casa, al lavoro e il tipo di dieta. Nelle 106 donne (3,7% della popolazione dello studio) esposte esclusivamente ad H₂S i dati

² I composti ridotti dello zolfo (TRS) rappresentano la somma dei seguenti composti ridotti dello zolfo generati durante il processo di produzione della pasta per carta: acido solfidrico, metilmercaptano, dimetilsolfuro e dimetildisolfuro, espressi come solfuri.

hanno mostrato un'associazione significativa tra esposizione professionale alla sostanza e aumentata frequenza di aborti spontanei. Il tasso di aborti spontanei era del 12,3 % (OR: 2,3, intervallo di confidenza del 95%: 1,2-4,4) nelle lavoratrici esposte ad H₂S rispetto al 2,9% nel gruppo di controllo. Lo studio non riportava alcuna concentrazione di esposizione a H₂S.

Tossicità sugli animali

Studi di mortalità condotti in laboratori diversi hanno prodotto risultati simili. Tutti i ratti F344 esposti a concentrazioni da 700 a 980 mg/m³ (500-700 ppmv) di H₂S per 4 ore sono deceduti (101) mentre non si è osservato alcun decesso per esposizioni a concentrazioni fino a 560 mg/m³ (400 ppmv) per 4 ore (102-107). In ratti *Sprague-Dawley*, *Long Evans*, e F344 i valori di CL₅₀ variavano da 956-997 mg/m³ (683-712 ppmv) per 10 minuti-1 ora (106, 107) a 469-822 mg/m³ (335-587 ppmv) per 2-6 ore (110, 111). Nei topi, i valori di CL₅₀ variavano da 888-1624 mg/m³ (634-1160 ppmv) per periodi di 10 minuti - 1 ora (108, 109).

Studi di tossicità hanno identificato come bersaglio principale dell'H₂S il sistema respiratorio e quello nervoso con un coinvolgimento cardiaco. È stata osservata patologia nasale (necrosi ed esfoliazione dei passaggi nasali e diminuzione della conta dei macrofagi nel liquido di lavaggio bronco-alveolare) in ratti esposti a 560 mg/m³ (400 ppmv) di H₂S per 4 ore (104, 105) e alterazione dell'attività enzimatica (LDH, citocromo c ossidasi, succinato ossidasi) in ratti esposti a 70-560 mg/m³ (50-400 ppmv) di H₂S per 4 ore (102-104).

In ratti esposti per 4 ore a 420 mg/m³ (300 ppmv) di H₂S sono stati osservati edema polmonare e atelectasia (106). Cambiamenti nell'attività elettrica dell'encefalo (ElettroEncefaloGramma, EEG) sono stati identificati in ratti esposti ripetutamente a concentrazioni di 35-140 mg/m³ (25-100 ppmv) di H₂S mentre in topi esposti a 140 mg/m³ (100 ppmv) per 2 ore è stata osservata alterazione biochimica dell'encefalo (112).

Studi di durata intermedia, condotti su animali, supportano l'identificazione del tratto respiratorio e del sistema nervoso come target sensibili (52).

Non è stata riscontrata alcuna alterazione significativa nei turbinati nasali di ratti *Sprague-Dawley* o F344 esposti per 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana per 13 settimane a concentrazioni pari o inferiori a 112 mg/m³ (80 ppmv) di H₂S (113, 114). In topi B6C3F1 esposti a 112 mg/m³ (80 ppmv) per 6 ore/giorno per 5 giorni/settimana per 13 settimane è stata osservata infiammazione della porzione squamosa della mucosa nasale (115); il NOAEL per questi effetti è 42 mg/m³ (30 ppmv) (52). Tuttavia, un riesame dei campioni istologici provenienti da questo studio ha rivelato un aumento statisticamente significativo nell'incidenza della perdita di neuroni olfattivi nei ratti *Sprague-Dawley* e F344 e nei topi B6C3F1 esposti a 0 o 112 mg/m³ (0 o 80 ppmv); a 14 mg/m³ (10 ppmv) non è stata osservata alcuna lesione (116). Inoltre, aumentata incidenza di iperplasia e ipertrofia dell'epitelio bronchiolare è stata osservata in ratti *Sprague-Dawley* femmine esposti a 30 o 80 ppm e in ratti *Sprague-Dawley* maschi e in ratti F344 esposti a 112 mg/m³ (80 ppmv) (52).

La sensibilità dell'epitelio olfattivo è stata inoltre confermata da studi di durata acuta; degenerazione dell'epitelio olfattivo è stata osservata in ratti esposti a 560 mg/m³ (400 ppmv) di H₂S per 4 ore (103), in ratti esposti a 280 mg/m³ (200 ppmv) per 3 ore (117) e in ratti esposti a 112 mg/m³ (80 ppmv) per 3 ore/giorno per 5 giorni (115). Inoltre, i dati raccolti utilizzando un modello per la fluidodinamica computazionale dell'epitelio nasale dei ratti (118) indicano che l'epitelio olfattivo è più sensibile rispetto all'epitelio respiratorio nasale e all'interno delle aree del naso delimitate dall'epitelio olfattivo è stata riscontrata una elevata correlazione tra flusso di H₂S previsto e incidenza di lesioni olfattive (52).

La neurotossicità dell'H₂S in animali adulti in seguito a un'esposizione di durata intermedia è stata valutata in studi che prendevano in esame peso dell'encefalo, funzioni neurologiche (postura, andatura, tono dei muscoli facciali e riflessi delle pupille) e istopatologia; la performance neurocomportamentale non è stata valutata adeguatamente in studi di durata maggiore. In ratti *Sprague-Dawley* esposti a 112 mg/m³ (80 ppmv) di H₂S per 6 ore/giorno, 5 giorni/settimana per 13 settimane è stata osservata diminuzione del 5% nel peso assoluto dell'encefalo; a 42 mg/m³ (30 ppmv) non è stata osservata alcuna alterazione (114).

Non è stata osservata alcuna alterazione nell'istopatologia o nella funzione neurologica in questi ratti (114) o in ratti F344 (113) esposti in modo simile o in topi B6C3F1 (115). Studi di tossicità per lo sviluppo neurologico non hanno riscontrato alcuna alterazione indicativa di neurotossicità. Nella prole di ratti esposti per 7 ore/giorno dal 5° giorno di gestazione fino al 21° giorno post-natale, i riscontri includono alterazioni nelle caratteristiche di architettura e crescita dei dendriti delle cellule del *Purkinje* a 28 mg/m³ (20 ppmv) (118), diminuzione della norepinefrina e aumento nella serotonina nella corteccia frontale a 28 mg/m³ (20 ppmv) (120), e diminuzione nei livelli di aminoacidi nel cervello a 105 mg/m³ (75 ppmv) (121, 122).

Tuttavia, nella prole di ratti esposta per 6 ore/giorno, 7 giorni/settimana, per due settimane prima dell'accoppiamento, durante l'accoppiamento, dal 5° al 19° giorno di gestazione e dal 5° al 18° giorno post-natale non sono state osservate alterazioni nella performance neurocomportamentale (valutata mediante attività motoria, evitamento passivo, spavento acustico e batteria di test di valutazione funzionale), ritardo nello sviluppo (distacco del padiglione auricolare, riflesso di raddrizzamento, geotassi negativa e distacco delle palpebre) o neuropatologia (123). Questi dati indicano che esposizioni a 28-112 mg/m³ (20-80 ppmv) possono determinare alterazioni subcliniche nella neurochimica e nella neuroanatomia (52).

Nessuno studio si è focalizzato sulla tossicità cronica o la cancerogenicità dell'H₂S in animali da laboratorio. Non è stata osservata alcuna mutagenicità nel test di Ames in *S. typhimurium* TA97, TA98 e TA100 (sia in presenza che in assenza di frazioni S9 epatiche di *hamster Syrian golden* o ratti *Sprague-Dawley* maschi (52). Poiché i limitati studi di genotossicità disponibili indicano che è improbabile che l'H₂S sia un cancerogeno, gli studi di cancerogenicità per l'intera vita negli animali non rappresentano una priorità. In assenza di dati di tossicità e di dati di farmacocinetica specifici in funzione della via di esposizione non è possibile identificare i corrispondenti organi bersaglio (52).

Alcune considerazioni particolari

Metabolismo e distribuzione

L'H₂S è presente come sostanza endogena in tessuti di mammiferi normali (124-126).

Tessuti normali contengono concentrazioni relativamente elevate (dell'ordine di µg/g) di ione solfuro endogeno (HS-) (123). Il solfuro endogeno proviene anche da attività batterica nell'intestino tenue (124) e vi è qualche evidenza che l'H₂S partecipi alla normale trasmissione nervosa (128). L'H₂S è assorbito principalmente attraverso i polmoni e, inoltre, attraverso la cute integra e l'apparato digerente (62).

La principale via di metabolica e di escrezione dell'H₂S implica l'ossidazione del solfuro a solfato. Il meccanismo esatto dell'ossidazione non è noto, tuttavia, sono stati proposti sia sistemi catalitici enzimatici (solfuro ossidasi) che non enzimatici. Il glutatione stimola l'ossidazione mitocondriale del tiosolfato a solfito *in vitro* ed è possibile che un intermedio del solfito possa essere convertito a solfato a opera della solfito ossidasi. Dopo ossidazione, l'H₂S viene escreto nelle urine come solfato libero o come solfato coniugato (51).

Per l'H₂S sono state identificate altre due vie metaboliche: metilazione dell'H₂S per produrre metantiolo e dimetilsolfuro e reazione dell'idrosolfuro con enzimi che contengono metalli o disolfuro (123). I dati indicano che la tiolo S-metiltransferasi catalizza la metilazione dell'H₂S per produrre metantiolo che è meno tossico e dimetilsolfuro (51). La reazione di H₂S con metallo enzimi, come la citocromo ossidasi, è un meccanismo di tossicità (57).

L'H₂S può anche ridurre i ponti disolfuro nelle proteine e questa reazione è probabilmente responsabile dell'inibizione della deidrogenasi succinica indotta da H₂S. Il glutatione ossidato (ma non ridotto) protegge dall'intossicazione da H₂S. Questo meccanismo di protezione è probabilmente dovuto all'inattivazione dell'idrosolfuro a opera del legame disolfuro glutatione ossidato, prevenendo quindi la reazione del disolfuro con altre sedi enzimatiche (51).

Meccanismo di tossicità

L'H₂S agisce in modo simile al cianuro interrompendo la catena di trasporto degli elettroni mediante inibizione della citocromo ossidasi. Risultano particolarmente interessati i tessuti che richiedono maggiore quantità di ossigeno (e.g. muscolo cardiaco, encefalo) (129). A pH fisiologico l'anione idrosolfuro dissociato e l'H₂S non dissociato ($K_1 = 1,0 \times 10^{-7}$) sono in equilibrio (130). A concentrazioni elevate, non fisiologiche, l'H₂S (come HS⁻) si comporta in modo simile al cianuro (come CN⁻) inibendo direttamente e reversibilmente la citocromo c-ossidasi mitocondriale (ferrocitocromo c-ossigeno ossidoreduttasi), la principale ossidasi terminale del metabolismo aerobico (103, 131, 132). L'anione solfuro forma un complesso reversibile con i gruppi prostetici eme A dei citocromi a e a₃ (gli elettroni ricevuti dal citocromo c mediante il citocromo eme a sono normalmente trasferiti al citocromo eme a₃). Dati spettrali dimostrano che gli anioni solfuro e cianuro si legano al ferro trivalente del citocromo a₃ (131); è interessante notare che le affinità del cianuro e dell'idrosolfuro per le sedi di legame alla citocromo ossidasi sono del medesimo ordine di grandezza (133). A causa del blocco del trasferimento di elettroni sono compromessi la fosforilazione ossidativa e il metabolismo aerobico, aumenta la pressione parziale dell'ossigeno nei tessuti periferici, diminuisce la pendenza di scarico per l'ossiemoglobina. Concentrazioni elevate di ossiemoglobina vengono quindi ritrovate nel ritorno venoso determinando arrossamento della cute e delle membrane mucose. Acidemia lattica si verifica come risultato dell'aumentata domanda sulla glicolisi. Sebbene i segni di intossicazione da H₂S siano essenzialmente identici a quelli da intossicazione da cianuro, l'H₂S ha una maggiore propensione a produrre congiuntiviti ed edema polmonare (134).

L'H₂S può anche stimolare direttamente i chemorecettori dei corpi carotidei e aortici producendo iperipnea e irregolarità cardiaca. Tuttavia, il decesso è dovuto ad arresto respiratorio che, a concentrazioni elevate di H₂S, può avvenire entro alcuni minuti (134).

Problemi connessi all'esposizione concomitante ad altre sostanze

I dati suggeriscono che il consumo di etanolo può potenziare gli effetti tossici dell'H₂S. In uno studio è stato riportato che "era stata sufficiente una piccola quantità" di H₂S per uccidere sei persone che avevano bevuto molto per un periodo di 16-24 ore prima di rientrare al lavoro (135).

Ratti pretrattati con etanolo (0,33 o 0,66 g/kg peso corporeo, per via i.p.) 0,5 ore prima dell'esposizione per un massimo di 20 minuti a 1110 mg/m³ (800 ppmv) di H₂S hanno perso conoscenza in un tempo inferiore del 35% rispetto a ratti esposti solo ad H₂S (136). Tuttavia, i

risultati dello studio su roditori sono dubbi poiché tutti i ratti esposti solo a H₂S per 20 minuti sono deceduti mentre alcuni ratti pretrattati con alcool etilico sono sopravvissuti (58).

In laboratori di una cartiera finlandese, esposti simultaneamente a H₂S (picco fino a 28 mg/m³ (20 ppmv), metil mercaptani ed SO₂, è stato osservato un aumento cronico e ricorrente di mal di testa (58).

Studi speciali

Nella comunità urbana di Rotorua, isola vulcanica della Nuova Zelanda, dove risiede la più numerosa popolazione del mondo (oltre 60 mila persone) esposta a emissioni geotermiche naturali, contenenti anche H₂S, un campione di 1637 adulti di età compresa tra i 18 e i 65 anni ha partecipato a un esteso progetto di studio, finanziato dal *National Institute of Environmental Health Sciences of the National Institutes of Health*, finalizzato a valutare lo stato di salute e i possibili effetti avversi dell'esposizione cronica a bassi livelli di H₂S. Lo studio neozelandese, articolato in linee di ricerca diverse, ha valutato gli effetti a carico del sistema respiratorio, neurologico e sulle funzioni cognitive. I partecipanti allo studio, cui è stato somministrato un questionario sulla loro storia residenziale e lavorativa e sulle loro abitudini individuali e caratteristiche sociali e demografiche, sono stati sottoposti a diversi test e visite mediche. I soggetti sono stati poi classificati in base a quattro livelli crescenti di esposizione ad H₂S. Campagne di misurazioni effettuate dai gruppi di ricerca partecipanti al progetto hanno evidenziato valori di concentrazione di H₂S (sia in ambienti di vita che di lavoro) nel range 0-64 ppb (0-89,6 µg/m³). Nei tre studi del progetto neozelandese ad oggi pubblicati (98, 137, 138), gli autori dichiarano che sono state contattate 4498 persone, 976 delle quali non sono state reclutate e che 1927 (54,7%) hanno acconsentito a partecipare allo studio ma, a causa di limitazioni legate alla griglia temporale dello studio su campo, solo 1637 persone hanno effettivamente partecipato all'indagine (138). La bassa risposta dei partecipanti rappresenta un limite chiave del progetto neozelandese (139).

Nel primo studio neozelandese, uno studio epidemiologico trasversale, l'esposizione cronica a basse concentrazioni di H₂S non è risultata associata a incrementi di rischio per asma e sintomi respiratori simili all'asma (137). Al contrario, lo studio suggerisce una diminuzione della prevalenza di asma e sintomi asma-correlati nei soggetti esposti a concentrazioni più alte di H₂S. Gli autori sottolineano la necessità di confermare i risultati neozelandesi con studi condotti su altre popolazioni esposte cronicamente a H₂S. Inoltre, gli stessi autori non escludono la presenza di possibili distorsioni (*bias*) dell'interpretazione dei risultati, come ad esempio un *survivor effect*, ossia il fatto che pazienti sofferenti di asma potrebbero essersi allontanati dalle zone più esposte a H₂S. Un limite chiave dell'intero studio è il basso tasso di risposta dei partecipanti (138).

Nell'ambito del medesimo progetto neozelandese, un'altra linea di ricerca ha analizzato i possibili effetti sulla funzione cognitiva dell'esposizione cronica a basse concentrazioni di H₂S (99). I partecipanti sono stati sottoposti a test neurofisiologici per valutare attenzione, velocità psicomotoria, memoria e altre funzioni cognitive. I test statistici non hanno evidenziato alcuna associazione tra aumento dell'esposizione a H₂S e peggioramento delle funzioni cognitive indagate. Al contrario, per alcuni test neurofisiologici (quali il *simple reaction time (SRT)* e il *digit symbol*) emerge qualche segnale di una migliore performance al crescere dell'esposizione. Anche in questo studio gli autori suggeriscono che dovrebbero essere considerati potenziali *bias* di selezione, *bias* di informazione e di confondimento. Anche questo studio presentava il medesimo basso tasso di risposta dei partecipanti dello studio di Bates (137-139).

Infine, un articolo pubblicato sugli esiti di una terza linea di ricerca del progetto neozelandese, ha analizzato sempre nell'area geotermica di Rotorua l'associazione tra esposizione cronica inalatoria a H₂S e funzionalità respiratoria, malattie polmonari croniche ostruttive (BroncoPneumopatia Cronica Ostruttiva, BPCO) e asma (138). Lo studio non ha evidenziato alcuna associazione tra esposizione recente o cronica ad H₂S e riduzione della funzionalità polmonare, BPCO o asma a concentrazioni relativamente elevate quali quelle riscontrate a Rotorua. Inoltre, lo studio segnala un possibile miglioramento dei parametri di funzionalità polmonare associato all'esposizione recente ad H₂S. Gli autori concludono che quest'ultimo dato necessita di ulteriori conferme da altri studi epidemiologici, anche se studi sperimentali su animali da laboratorio hanno evidenziato che l'esposizione a H₂S è associata a un miglioramento dei danni a carico dell'apparato respiratorio indotti dal fumo di tabacco, presumibilmente attraverso il rilassamento muscolare delle vie aeree (139, 140). Anche in questo studio la risposta dei partecipanti è stata bassa (134). Si sottolinea che le concentrazioni di H₂S misurate nel progetto neozelandese nel *range* di 0-89,6 µg/m³ (0-64 ppbv) sia in ambienti *indoor* che di lavoro professionale sono considerevolmente inferiori alla concentrazione media giornaliera di 150 µg/m³ identificata dalla WHO (40) come valore guida per prevenire l'irritazione oculare. Inoltre, va rilevato che il progetto neozelandese si è focalizzato esclusivamente sull'esposizione ad H₂S non considerando eventuali effetti cumulativi e sinergici di altri inquinanti presenti nella stessa area. Quanto precede implica che un confronto tra l'H₂S emesso in zone contaminate a Rotorua non può prescindere dai diversi livelli di concentrazione e di esposizione dell'H₂S e dal suo effetto sinergico con altri inquinanti.

In conclusione, la letteratura documenta ampiamente ed esaurientemente la tossicità e i rischi per la salute umana legati a esposizione acuta ad H₂S. Anche le esposizioni a lungo termine sono ampiamente documentate ma la loro quantificazione è complessa in quanto si tratta di effetti cumulativi nel corso degli anni. Tuttavia, da un'estesa letteratura relativa a studi condotti su popolazioni residenti in prossimità di aree (sorgenti naturali e industriali) in cui è presente H₂S a basse concentrazioni, emerge chiaramente che l'esposizione cronica anche a bassi livelli di H₂S può causare disturbi neurologici, affaticamento, debolezza, perdita della memoria, mal di testa, problemi alla vista, alla circolazione del sangue, svenimenti. Inoltre in molti centri dove i livelli di H₂S conseguenti ad attività industriali si attestano attorno ai 350-420 µg/m³ (250-300 ppbv), il continuo odore di zolfo causa cefalee, nausea, depressione e problemi di insonnia (53).

CONSIDERAZIONI

Nel documento vengono esaminate le fonti più qualificate di informazione relative ai livelli ambientali di CO₂ e H₂S.

Per quanto riguarda la CO₂ tali informazioni consentono di avere un quadro di riferimento, aggiornato al 2014, su quelli che sono i valori adottati normalmente negli ambienti *indoor*; in particolare il valore di concentrazione pari a 1.800 mg/m³ (1.000 ppmv) rappresenta un riferimento standard per diversi Paesi della UE ed extra UE.

Per l'H₂S, invece, le indicazioni elaborate per la qualità dell'aria ambiente dalla WHO (40) possono essere un primo utile riferimento anche per gli ambienti *indoor*; pertanto i valori di 7 µg/m³ (concentrazione di breve periodo) e di 150 µg/m³ (concentrazione media giornaliera) sono stati indicati come valori guida che potrebbero essere utilizzati nelle valutazioni del rischio sulla salute.

Inoltre, ai fini della valutazione del rischio è di particolare importanza considerare non solo il parametro valore guida/riferimento, ma anche altri elementi fondamentali come la vulnerabilità della popolazione e le condizioni di esposizione.

BIBLIOGRAFIA

1. Regione Lazio. Deliberazione della Giunta Regionale 7 agosto 2010, n. 359. Legge regionale 11 aprile 1985, n. 37, art. 13, comma a, dichiarazione dello «stato di calamità naturale» a seguito delle emissioni anomale di gas endogeno (anidride carbonica ed idrogeno solforato) nel territorio del Comune di Marino (RM). Richiesta alla Presidenza del Consiglio dei Ministri, Dipartimento Protezione Civile del riconoscimento dello stato di emergenza ai sensi e per gli effetti dell'art. 5 della legge 24 febbraio 1992, n. 225, con interventi, sostegni e risorse straordinarie dello Stato. *Bollettino ufficiale Regione Lazio* n. 33, 7 dicembre 2010.
2. Settimo G. Inquinamento dell'aria in ambienti confinati: orientamenti e valutazioni in campo nazionale e comunitario. In: Fuselli S, Musmeci L, Pillozzi A, Santarsiero A, Settimo G per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor (Ed.). *Workshop. Problematiche relative all'inquinamento indoor: attuale situazione in Italia. Istituto Superiore di Sanità. Roma, 25 giugno 2012. Atti.* Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2013. (Rapporti ISTISAN 13/39). p. 7-20.
3. Settimo G. Qualità dell'aria negli ambienti confinati: In: A. Santarsiero, L. Musmeci e S. Fuselli per il Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor (Ed.). *Workshop. La qualità dell'aria indoor: attuale situazione nazionale e comunitaria. L'esperienza del Gruppo di Studio Nazionale sull'Inquinamento Indoor. 28 maggio 2014. Atti. Istituto Superiore di Sanità Roma: Istituto Superiore di Sanità; 2015.* (Rapporti ISTISAN 15/4). p. 1-10.
4. National Oceanic and Atmospheric Administration (NOAA). Earth System Research Laboratory Global Monitoring Division. Disponibile all'indirizzo: ftp://aftp.cmdl.noaa.gov/products/trends/co2/co2_annmean_gl.txt; ultima consultazione: 21/11/15.
5. UNI EN 13779. Ventilazione degli edifici non residenziali - Requisiti di prestazione per i sistemi di ventilazione e di climatizzazione. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2008.
6. UNI EN 15251. Criteri per la progettazione dell'ambiente interno e per la valutazione della prestazione energetica degli edifici, in relazione alla qualità dell'aria interna, all'ambiente termico, all'illuminazione e all'acustica. Milano: Ente Nazionale Italiano di Unificazione; 2008.
7. World Health Organization, Regional Office for Europe. *WHO guidelines for indoor air quality: selected pollutants.* Copenhagen: WHO; 2010.
8. Kotzias D, Koistinen K, Kephelopoulos S, Schlitt C, Carrer P, Maroni M., Jantunen M, Cochet C, Kirchner S, Lindvall T, McLaughlin J, Møhlave L, de Oliveira Fernandes E, Seifert B. *Final report of the INDEX project, critical appraisal of the setting and implementation of indoor exposure limits in the EU.* 2005.
9. Arbeitsgruppe Innenraumrichtwerte der Innenraumlufthygiene-Kommission des Umweltbundesamtes und der Obersten Landesgesundheitsbehörden (AG IRK/AOLG). Gesundheitliche Bewertung von Kohlendioxid in der Innenraumluft. *Bundesgesundheitsbl - Gesundheitsforsch - Gesundheitsschutz* 2008;51(11):1358-69.
10. DIN EN 1946-2: 1999-04. Thermal performance of building products and building components - Specific criteria for the assessment of laboratories measuring heat transfer properties - Part 2: Measurements by guarded hot plate method. Berlin: Beuth Verlag; 1999.
11. von Pettenkofer M. *Über den Luftwechsel in Wohngebäuden.* Munchen: Literalsch; 1858.
12. UK Department for Education and Employment. *Guidelines for environmental design in schools. (Revision of Design Note 17).* London: Department for Education and Employment; 1997. (Building Bulletin 87).
13. UK Department for Education and Skills. *Ventilation of school buildings. Version 1.4.* London: Department for Education and Skills; 2006. (Building Bulletin 101)

14. Potter IN, Booth WB. *CO₂ controlled mechanical ventilation systems*. Bracknell, Berkshire: Building Services Research and Information Association (BSRIA); 1994. (Technical Note 12/94).
15. Finland. Ministry of the Environment, Housing and Building Department. *Indoor climate and ventilation of buildings. Regulations and Guidelines 2010. Decree of the Ministry of the Environment on the indoor climate and ventilation of buildings*. Helsinki: Ministry of the Environment, Housing and Building Department; 2008.
16. Säteri J. Finnish classification of indoor climate 2000: revised target values. In: *Proceedings of Indoor Air 2002 - The 9th International Conference on Indoor Air Quality and Climate, Monterey (CA, USA), June 30-July 5, 2002*. p. 643-8.
17. France. Règlement Sanitaire Départemental, Titre III, Section II: «Ventilation des locaux», article 64. Circulaire du 9 août 1978 relative à la révision du règlement sanitaire départemental type. *Journal Officiel de la République Française*, 13 Septembre 1978.
18. France. Circulaire du 9 août 1978 relative à la révision du règlement sanitaire départemental type. *Journal Officiel de la République Française*, 13 Septembre 1978.
19. Norway. Rundskriv NR. IK-39/91 91/06422/1/EWI Normer for Inneluft-Kvalite. September 1991.
20. Health Council of the Netherlands. *Indoor air quality in primary schools and the value of carbon dioxide as an indicator of air quality*. The Hague: Health Council of the Netherlands, 2010; publication no. 2010/06E.
21. Portugal. Ministério Das Obras Públicas, Transportes e Comunicações. Decreto-Lei n.79/2006 de 4.de Abril. *Diário da República*, I SÉRIE-A N° 67-4 De Abril De 2006.
22. Portugal. Ministérios Do Ambiente, Ordenamento Do Território E Energia, Da Saúde E Da Solidariedade, Emprego E Segurança Social. *Diário da República*, 1.ª série -N.º 235-4 de dezembro de 2013.
23. ANSI/ASHRAE 62-1989. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers; 1989.
24. ANSI/ASHRAE 62-1999. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers;1999.
25. ANSI/ASHRAE 62-2001. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers; 2001.
26. ANSI/ASHRAE 62.1-2004. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers; 2004.
27. ANSI/ASHRAE 62.1-2007. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers; 2007.
28. ANSI/ASHRAE 62.1-2010. *Ventilation for acceptable indoor air quality*. Atlanta, GA: American Society of Heating, Refrigerating and Air-Conditioning Engineers; 2010.
29. Illinois Department of Public Health. *IDPH guidelines for indoor air quality* Springfield, IL: Illinois Department of Public Health; 2011.
30. Minister of Supply and Services. *Exposure guidelines for residential indoor air quality*. Ottawa: Minister of Supply and Services Canada; 1995.
31. Institute of Environmental Epidemiology, Ministry of the Environment. *Guidelines for good indoor air quality in office premise*. Singapore: Institute of Environmental Epidemiology, Ministry of the Environment; 1996.
32. Brasil. Resolução - RE n° 9, de 16 de janeiro de 2003. ANVISA: Referenciais de Qualidade do Ar Interior em Ambientes Climatizados Artificialmente de Uso Público e Coletivo. D.O.U. - Diário Oficial da União; 2003.

33. de Aquino Neto FR, de Góes Siqueira LF. Guidelines for indoor air quality in offices in Brazil. In: *Proceedings of the Conference Healthy Buildings 2000. Espoo (Finland), August 6-10, 2000*. Vol. 4, p. 549-554.
34. Jeong JY. *Recently issues on Indoor air quality in Korea*. Ulsan: Korea Occupational Safety & Health Agency; 2005.
35. Japanese Government, Ministry of Health, Labour and Welfare. *Law for Maintenance of Sanitation in Buildings*. Tokyo: National Printing Bureau; 1990.
36. Japanese Government Ministry of Education, Culture, Sports, Science and Technology of Japan. *Standards of school environmental hygiene*. Tokyo: National Printing Bureau; 2004.
37. Government of the Hong Kong Special Administrative Region-Indoor Air Quality Management Group. *Guidance Notes for the management of indoor air quality in offices and public places*. Hong Kong; 2003.
38. Taiwan Environmental Protection Administration of the Republic of China. *Indoor Air Quality Control Act 2013*. Taiwan: Taiwan EPA; 2013.
39. World Health Organization, Regional Office for Europe. *Air quality guidelines for Europe. 2nd edition*. Copenhagen: WHO Regional Office for Europe; 2000 (European Series, No. 91).
40. ATSDR. *Draft toxicological profile for hydrogen sulfide and carbonyl sulfide*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2015.
41. Selene CH, Chou J. *Hydrogen sulphide: human health aspects*. Geneva: World Health Organization; 2003. (CICAD 53)
42. National Research Council of the National Academies. *Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals - Volume 10*. Washington, DC: The National Academies Press; 2011.
43. ATSDR. *Toxicological Profile for hydrogen sulfide*. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, Public Health Service, Agency for Toxic Substances and Disease Registry; 2006.
44. US EPA. *Toxicological review of hydrogen sulfide (CAS No. 7783-06-4) in support of summary information on the integrated Risk Information System (IRIS)*. Washington, DC: US Environmental Protection Agency; 2003. (EPA/635/R-03/005).
45. Ontario. Ministry of the Environment. Ontario's Ambient Air Quality Criteria Standards Development Branch Ontario Ministry of the Environment. April 2012.
46. Ministry for the Environment and the Ministry of Health. *Ambient air quality guidelines.*; Wellington (Nuova Zelanda): Ministry for the Environment and the Ministry of Health; 2002.
47. State of Hawaii Department of Health, Clean Air Branch. *Annual Summary of the 2007 Hawaii Air Quality Data*. Honolulu (Hawaii): Department of Health, Clean Air Branch; 2008.
48. International Volcanic Health Hazard Network (IVHHN). *Volcanic Gases and aerosols guidelines*. Disponibile all'indirizzo: http://www.ivhhn.org/images/pdf/gas_guidelines.pdf; ultima consultazione 4/03/2014.
49. US EPA. Acute Exposure Guideline Levels for Airborne Chemicals (AeGL). Disponibile all'indirizzo: <http://www.epa.gov/oppt/aegl/pubs/results57.htm>; ultima consultazione 13/03/14.
50. Beauchamp RO Jr, Bus JS, Popp JA, Boreiko CJ, Andjelkovich DA. A critical review of the literature on hydrogen sulfide toxicity. *CRC Critical Reviews in Toxicology*. 1984; 13(1):25-97.
51. D'Orsogna MR, Chou T. Danni alla salute umana causati dall'idrogeno solforato. Los Angeles: Department of Mathematics, California State University at Northridge, CA 91330-8313; Department of Biomathematics, David Geffen School of Medicine, University of California, CA 90095-1766; 2010.

52. Attene-Ramos MS, Wagner ED, Plewa MJ, Gaskins HR. Evidence that hydrogen sulfide is a genotoxic agent. *Mol Cancer Res* 2006; 4:9-14.
53. Ruth JH. Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: A review. *Am Ind Hyg Assoc J* 1986; 47:142-51.
54. Guidotti TL. Occupational exposure to hydrogen sulfide in the sour gas industry: Some unresolved issues. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 1994; 66(3):153-60.
55. Hazardous Substances Data Bank. *Hydrogen sulfide*. Bethesda, MD: National Library of Medicine; 2013.
56. National Research Council. *Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals*. Washington, DC: National Academies Press; 2010.
57. American Petroleum Institute. *API toxicological review (hydrogen sulfide)*. New York: API; 1948.
58. Ahlborg GG. Hydrogen sulfide poisoning in shale oil industry. *AMA Arch Ind Hyg Occup Med* 1951;3(3):247-66.
59. Reiffenstein RJ, Hulbert WC, Roth SH. Toxicology of hydrogen sulfide. *Ann Rev Pharmacol Toxicol* 1992; 32:109-34.
60. Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area. List of MAK and BAT values 2013. Report 49. Deutsche Forschungsgemeinschaft. In: Hartwig A (Ed.). *Part I: MAK Value Documentations 2013*. Weinheim: Wiley-VCH; 2013. p. 87.
61. Snyder JW, Safir EF, Summerville GP, Middleberg RA. Occupational fatality and persistent neurological sequelae after mass exposure to hydrogen sulfide. *Am J Emerg Med* 1995;13(2):199-203.
62. Osborn LN, Crapo RO. Dung lung: A report of toxic exposure to liquid manure. *Ann Intern Med* 1981;95(3):312-4.
63. Hurwitz LJ, Taylor GL. Poisoning by sewer gas with unusual sequelae. *Lancet* 1954;266(6822):1110-2.
64. Kilburn KH, Warshaw RH. Hydrogen sulfide and reduced-sulfur gases adversely affect neurophysiological functions. *Toxicol Ind Health* 1995;11(2):185-97.
65. Hirsch AR, Zavala G. Long-term effects on the olfactory system of exposure to hydrogen sulphide. *Occup Environ Med* 1999;56(4):284-7.
66. Gosselin RE, Smith RP, Hodge HC. Section III: Therapeutics index. In: *Clinical toxicology of commercial products*. 5th ed. Baltimore (MD): Williams and Wilkins; 1984. p. 198-202.
67. Vanhoorne M, de Rouck A, de Bacquer D. Epidemiological study of eye irritation by hydrogen sulfide and/or carbon disulphide exposure in viscose rayon workers. *Ann Occup Hyg* 1995;39(3):307-15.
68. Grant WM. *Toxicology of the eye*. 4th ed. Springfield, IL: Charles C. Thomas; 1993.
69. Parra O, Monso E, Gallego M, Morera J. Inhalation of hydrogen sulfide: A case of subacute manifestations and long term sequelae. *Br J Ind Med* 1991; 48(4):286-7.
70. Tvedt B, Edlund A, Skyberg K, Forberg O. Delayed neuropsychiatric sequelae after acute hydrogen sulfide poisoning: Affection of motor function, memory, vision, and hearing. *Acta Neurol Scand* 1991; 84(4):348-51.
71. Tvedt B, Skyberg K, Aaserud O, Hobbesland A, Mathiesen T. Brain damage caused by hydrogen sulfide: A follow-up study of six patients. *Am J Ind Med* 1991; 20(1):91-101.
72. Wasch HH, Estrin WJ, Yip P, Bowler R, Cone JE. Prolongation of the P-300 latency associated with hydrogen sulfide exposure. *Arch Neurol* 1989; 46(8):902-4.

73. Kilburn KH. Case report: Profound neurobehavioral deficits in an oil field worker overcome by hydrogen sulfide. *Am J Med Sci* 1993;306(5):301-5.
74. Kilburn KH. Exposure to reduced sulfur gases impairs neurobehavioral function. *South Med J* 1997;90(10):997-1006.
75. Hessel PA, Herbert FA, Melenka LS, *et al.* Lung health in relation to hydrogen sulfide exposure in oil and gas workers in Alberta, Canada. *Am J Ind Med* 1997;31:554-7.
76. Richardson DB. Respiratory effects of chronic hydrogen sulfide exposure. *Am J Ind Med* 1995;28:99-108.
77. Haahtela T, Marttila O, Vilkkä V, *et al.* The South Karelia air pollution study: Acute health effects of malodorous sulfur air pollutants released by a pulp mill. *Am J Public Health* 1992;82:603-5.
78. Jaakkola JJ, Vilkkä V, Marttila O, *et al.* The South Karelia air pollution study. The effects of malodorous sulfur compounds from pulp mill on respiratory and other symptoms. *Am Rev Respir Dis* 1990;142:1344-50.
79. Marttila O, Haahtela T, Silakoski I, *et al.* The South Karelia air pollution study: Relationship of outdoor and indoor concentrations of malodorous sulfur compounds released by pulp mills. *J Air Waste Manag Assoc* 1994;44:1093-6.
80. Marttila O, Jaakkola JJK, Vilkkä V, *et al.* The South Karelia air pollution study: The effects of malodorous sulfur compounds from pulp mills on respiratory and other symptoms in children. *Environ Res* 1994; 66:152-9.
81. Marttila O, Jaakkola JJK, Partti-Pellinen K, *et al.* South Karelia air pollution study: Daily symptom intensity in relation to exposure levels of malodorous sulfur compounds from pulp mills. *Environ Res* 1995;71:122-7.
82. Partti-Pellinen K, Marttila O, Vilkkä V, Jaakkola JJ, Jäppinen P, Haahtela T. The South Karelia Air Pollution Study: effects of low-level exposure to malodorous sulfur compounds on symptoms. *Arch Environ Health* 1996;51(4):315-20.
83. Kilburn KH. Human impairment from living near confined animal (hog) feeding operations. *J Environ Public Health* 2012: 565-690.
84. Schinasi L, Horton RA, Guidry VT, *et al.* Air pollution, lung function, and physical symptoms in communities near concentrated Swine feeding operations. *Epidemiology* 2011;22(2):208-15.
85. Campagna D, Kathman SJ, Pierson R, *et al.* Ambient hydrogen sulfide, total reduced sulfur, and hospital visits for respiratory diseases in northeast Nebraska, 1988-2000. *J Expo Anal Environ Epidemiol* 2004;14(2):180-7.
86. Carlsen HK, Zoega H, Valdimarsdottir U, *et al.* Hydrogen sulfide and particle matter levels associated with increased dispensing of anti-asthma drugs in Iceland's capital. *Environ Res* 2012;113:33-9.
87. Legator MS, Singleton CR, Morris DL, *et al.* Health effects from chronic low-level exposure to hydrogen sulfide. *Arch Environ Health* 2001;56(2):123-31.
88. Schiffman SS, Miller EA, Suggs MS, Graham BG. The effect of environmental odors emanating from commercial swine operations on the mood of nearby residents. *Brain Res Bull* 1995;37:369-75.
89. Kilburn K H. *Endangered brains: how chemicals threaten our future*. Birmingham (AL): Princeton Scientific Publishers Company Inc; 2004.
90. Skrtic L. *Hydrogen sulfide, oil and gas, and people's health*. Berkeley: Energy and Resources Group University of California; 2006.
91. Kilburn KH. Evaluating health effects from exposure to hydrogen sulfide: Central nervous system dysfunction. *Environ Epidemiol Toxicol* 1999;1(3-4):207-16.

92. US Environmental Protection Agency. *Report to Congress on hydrogen sulfide air emissions associated with the extraction of oil and natural gas*. Research Triangle Park, NC: EPA, Office of Air Quality Planning and Standards; 1993. (EPA453R93045. PB94131224).
93. Tarver GA, Dasgupta PK. Oil field hydrogen sulfide in Texas: Emission estimates and fate. *Environ Sci Technol* 1997;31:3669-76.
94. Horton RA, Wing S, Marshall SW, Brownley KA. Malodor as a trigger of stress and negative mood in neighbors of industrial hog operations. *Am J Public Health* 2009;99(Suppl. 3):S610-5.
95. Kilburn KH. Effects of hydrogen sulfide on neurobehavioral function. *South Med J* 2003;96:639-46.
96. Reed BR, Crane J, Garrett N, Woods DL, Bates MN. Chronic ambient hydrogen sulfide exposure and cognitive function. *Neurotoxicol Teratol* 2014;42:68-76.
97. Hirsch AR. Hydrogen sulfide exposure without loss of consciousness: chronic effects in four cases. *Toxicology and Industrial Health* 2002;18(2):51-61.
98. Xu X, Cho SI, Sammel M, *et al.* Association of petrochemical exposure with spontaneous abortion. *Occup Environ Med* 1998; 55:31-6.
99. Bates MN, Garrett N, Graham B, *et al.* Cancer incidence, morbidity and geothermal air pollution in Rotorua, New Zealand. *Int J Epidemiol* 1998; 27:10-4.
100. Khan AA, Schuler MM, Prior MG, Yong S, Coppock RW, Florence LZ, Lillie LE. Effects of hydrogen sulfide exposure on lung mitochondrial respiratory chain enzymes in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 1990; 103(3):482-490.
101. Lopez A, Prior M, Yong S, Albassam M, Lillie LE. Biochemical and cytologic alterations in the respiratory tract of rats exposed for 4 hours to hydrogen sulfide. *Fundam Appl Toxicol* 1987; 9(4):753-62.
102. Lopez A, Prior M, Yong S, Lillie L, Lefebvre M. Nasal lesions in rats exposed to hydrogen sulfide for 4 hours. *Am J Vet Res* 1988;49(7):1107-11.
103. Khan AA, Yong S, Prior MG, Lillie LE. Cytotoxic effects of hydrogen sulfide on pulmonary alveolar macrophages in rats. *J Toxicol Environ Health* 1991; 33(1):57-64.
104. Green FH, Schurch S, DeSanctis GT, Wallace JA, Cheng S, Prior M. Effects of hydrogen sulfide exposure on surface properties of lung surfactant. *J Appl Physiol* 1991;70(5):1943-9.
105. Lefebvre M, Yee D, Fritz D, Prior MG. Objective measures of ocular irritation as a consequence of hydrogen sulfide exposure. *Vet Hum Toxicol* 1991; 33(6):564-6.
106. MacEwen JD, Vernot EH. Acute toxicity of hydrogen sulfide. *oxic Hazards Research Unit Annual Technical Report: 1972*. Aerospace Medical Research Laboratory Aerospace Medical Division Air Force Systems Command Wright-Patterson Air Force Base, Ohio; 1972 August. p. 66-70. Report No. ARMLTR-72-62.
107. Zwart A, Arts JHE, Klokman-Houweling JM, Schoen ED. Determination of concentration-time-mortality relationships to replace LC50 values. *Inhal Toxicol* 1990; 2(2):105-17.
108. Tansy MF, Kendall FM, Fantasia J, Landin WE, Oberly R, Sherman W. Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced-sulfur compounds. *J Toxicol Environ Health* 1981;8(1-2):71-88.
109. Prior MG, Sharma AK, Yong S, Lopez A. Concentration-time interactions in hydrogen sulfide toxicity in rats. *Can J Vet Res* 1988;52(3):375-9.
110. Skrajny B, Reiffenstein RJ, Sainsbury RS, Roth SH. Effects of repeated exposures of hydrogen sulfide on rat hippocampal EEG. *Toxicol Lett* 1996;84(1):43-53.
111. CIIT. *90-Day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Fischer 344 rats*. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology; 1983. (CIIT docket #22063).

112. CIIT. *90-Day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats*. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology; 1983. (CIIT docket #32063).
113. CIIT. *90-Day vapor inhalation toxicity study of hydrogen sulfide in B6C3F1 mice*. Research Triangle Park, NC: Chemical Industry Institute of Toxicology; 1983. (CIIT docket #42063).
114. Dorman DC, Struve MF, Gross EA, *et al.* Respiratory tract toxicity of inhaled hydrogen sulfide in Fischer-344 rats, Sprague-Dawley rats, and B6C3F1 mice following subchronic (90-day) exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;198:29-39.
115. Brenneman KA, Meleason DF, Sar M, *et al.* Olfactory mucosal necrosis in male CD rats following acute inhalation exposure to hydrogen sulfide: Reversibility and the possible role of regional metabolism. *Toxicol Pathol* 2002;30(2):200-8.
116. Moulin FJ-M, Brenneman KA, Kimbell J, *et al.* Predicted regional flux of hydrogen sulfide correlates with distribution of nasal olfactory lesions in rats. *Toxicol Sci* 2002;66:7-15.
117. Hannah RS, Roth SH. Chronic exposure to low concentrations of hydrogen sulfide produces abnormal growth in developing cerebellar Purkinje cells. *Neurosci Lett* 1991;122:225-8.
118. Skrajny B, Hannah RS, Roth SH. Low concentrations of hydrogen sulphide alter monoamine levels in the developing rat central nervous system. *Can J Physiol Pharmacol* 1992;70:1515-8.
119. Hannah RS, Hayden LJ, Roth SH. Hydrogen sulfide exposure alters the amino acid content in developing rat CNS. *Neurosci Lett* 1989;99:323-7.
120. Hannah RS, Bennington R, Roth SH. A relationship between hydrogen sulfide exposure and taurine levels in maternal rats. *Proc West Pharmacol Soc* 1990;33:177-9.
121. Dorman DC, Brenneman KA, Struve MF, *et al.* Fertility and developmental neurotoxicity effects of inhaled hydrogen sulfide in Sprague-Dawley rats. *Neurotoxicol Teratol* 2000;22:71-84.
122. Warenycia MW, Goodwin LR, Francom DM, Dieken FP, Kombian SB, Reiffenstein RJ. Dithiothreitol liberates non-acid labile sulfide from brain tissue of H₂S-poisoned animals. *Arch Toxicol* 1990;64(8):650-5.
123. Kage S, Nagata T, Takekawa K, Kimura K, Kudo K, Imamura T. The usefulness of thiosulfate as an indicator of hydrogen sulfide poisoning in forensic toxicological examination: A study with animal experiments. *Jpn J Forensic Toxicol* 1992;10(3):223-7.
124. Mitchell TW, Savage JC, Gould DH. High-performance liquid chromatography detection of sulfide in tissues from sulfide-treated mice. *J Appl Toxicol* 1993;13(6):389-94.
125. National Research Council. *Hydrogen sulfide*. Baltimore: University Park Press; 1977.
126. Kimura H. Hydrogen sulfide induces cyclic AMP and modulates NMDA receptor. *Biochem Biophys Res Commun* 2000;67(1):129-33.
127. Ammann HM. A new look at physiologic respiratory response to H₂S poisoning. *J Hazard Mater* 1986; 13(3):369-74.
128. Williams VR, Williams HB. *In Basic Physical Chemistry for the Life Sciences*. San Francisco: W.H. Freeman; 1967. p. 138.
129. Nicholls P. The effect of sulphide on cytochrome aa₃. Isosteric and allosteric shifts on the reduced alpha-peak. *Biochim Biophys Acta* 1975;396(1):24-35.
130. Kruszyna H, Smith RP. The effect of methemoglobin on the inhibition of cytochrome c oxidase by cyanide, sulfide or azide. *Biochem Pharmacol* 1977;26(23):2247-50.
131. Wever R, van Gelder BF, Dervartanian DV. Biochemical and biophysical studies on cytochrome c oxidase. XX. Reaction with sulphide. *Biochim Biophys Acta* 1975; 387(2):189-93.
132. Smith RP. Toxic responses of the blood. In: Klaassen CD (Ed.). *Cassarett and Doull's toxicology: the basic science of poisons*. 5th ed. New York: Macmillan; 1996. p. 335-54.

133. Poda GA. Hydrogen sulfide can be handled safely. *Arch Environ Health* 1966;12(6):795-800.
134. Beck JF, Cormier F, Donini JC. The combined toxicity of ethanol and hydrogen sulfide. *Toxicol Lett* 1979;3(5):311-3.
135. Bates MN, Garrett N, Crane J, Balmes JR. Associations of ambient hydrogen sulfide exposure with self-reported asthma and asthma symptoms. *Environ Res* 2013;122:81-7.
136. Bates MN, Crane J, Balmes JR, Garrett N. Investigation of hydrogen sulfide exposure and lung function, asthma and chronic obstructive pulmonary disease in a geothermal area of New Zealand. *PLoS ONE* 2015;10(3):e0122062.
137. Lewis RJ, Copley GB. Chronic low-level hydrogen sulfide exposure and potential effects on human health: A review of the epidemiological evidence. *Critical Reviews in Toxicology* 2015;45(2):93-123
138. Han W, Dong Z, Dimitropoulou C, Su Y. Hydrogen sulfide ameliorates tobacco smoke-induced oxidative stress and emphysema in mice. *Antioxid Redox Signal* 2011;15:2121-34.
139. Chen YH, Wang PP, Wang XM, He YJ, Yao WZ, Qi YF, *et al.* Involvement of endogenous hydrogen sulfide in cigarette smoke-induced changes in airway responsiveness and inflammation of rat lung. *Cytokine* 2011;53:334-41.

*Serie Rapporti ISTISAN
numero di giugno 2016, 2° Suppl.*

*Stampato in proprio
Settore Attività Editoriali – Istituto Superiore di Sanità*

Roma, giugno 2016