

Elpidio Maria Garzillo, Nadia Miraglia, Paola Pedata, Daniela Feola, Nicola Sannolo, Monica Lamberti

Sclerosi laterale amiotrofica ed esposizione a metalli ed altri agenti di rischio di natura occupazionale/ambientale: stato dell'arte

Department of Experimental Medicine - Section of Hygiene, Occupational Medicine and Forensic Medicine - Occupational Medicine Area - Second University of Naples, Italy

RIASSUNTO. Nella letteratura scientifica recente ha acquisito sempre più importanza lo studio dell'esposizione occupazionale ed ambientale in relazione allo sviluppo della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), una patologia neurodegenerativa a prognosi infausta caratterizzata dalla degenerazione dei motoneuroni. Lo scopo del lavoro di revisione è stato quello di valutare lo stato delle conoscenze sul tema, focalizzando l'attenzione su alcune esposizioni occupazionali o ambientali ed in particolar modo sull'esposizione a metalli pesanti. Sono stati selezionati articoli di ricerca in base a parole-chiave ed anno di pubblicazione, includendo studi che lasciano ipotizzare un'associazione tra esposizione e meccanismi di danno neuronale connessi all'insorgenza di SLA. La revisione effettuata mostra che anche se la produzione scientifica ha incrementato sempre più l'interesse per la valutazione delle cause extragenetiche di insorgenza SLA, ancora pochi sono i lavori riguardanti lo studio accurato delle attività lavorative dei singoli pazienti, inoltre, ancora carenti sono le deduzioni che si possono ad oggi trarre circa l'eventuale connessione tra esposizione occupazionale a fattori di rischio ed insorgenza di degenerazione motoneuronale.

Parole chiave: Sclerosi Laterale Amiotrofica, esposizione occupazionale/ambientale, metalli.

ABSTRACT. EXPOSURE TO METALS AND OTHER OCCUPATIONAL/ENVIRONMENTAL RISK AGENTS RELATED TO AMYOTROPHIC LATERAL SCLEROSIS: A REVIEW OF LITERATURE.
In recent years, scientific literature has been giving more and more importance to the study of the occupational/environmental exposure to risk agents related to the onset of Amyotrophic Lateral Sclerosis (ALS), a neurodegenerative disease characterized by progressive muscular paralysis reflecting degeneration of motor neurons in the primary motor cortex. Aim of this work is to verify the state of art about the eventual role of occupational/environmental exposure to risk agents. Selected articles, on the basis of keywords, year of publication and topics, are related to occupational and environmental exposure to xenobiotics, and, in particular, to the exposure to heavy metals that could lead to neuronal damage mechanisms involved in ALS onset. The review shows that although the scientific production has increased the interest in the evaluation of extra-genetic causes of ALS onset, there are still few studies concerning the careful study of the work activities of the individual patient, and the inferences that can be drawn to date about the possible connection between occupational exposure to risk factors and the onset of ALS are still lacking.

Key words: Amyotrophic Lateral Sclerosis, occupational and environmental exposure, metals.

Introduzione

La sclerosi laterale amiotrofica (SLA) è una rara e severa patologia del sistema motorio dovuta alla degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici.

I criteri per la definizione della SLA sono stati stabiliti ad El Escorial nel 1998 e rivisti ad Airly House nel 2000 e poi ad Awaji-shima dalla World Federation of Neurology (1). Le ipotesi fisiopatologiche elaborate per spiegare la neurodegenerazione che conduce alla SLA non sono ancora completamente definite: recenti ricerche hanno focalizzato l'attenzione sul ruolo di alterazioni genetiche eventualmente associate a fattori ambientali esterni; grazie al lavoro di alcuni autori si è giunti all'osservazione di una piccola percentuale di pazienti affetti dalla forma familiare di SLA (6-10%), trasmissibile come carattere autosomico recessivo o dominante (2). Nel 25% dei pazienti affetti dalla forma familiare è evidenziabile una mutazione puntiforme del gene che codifica per la superossido-dismutasi (SOD) 1, localizzato sul cromosoma 21 (3, 4).

Anche se in passato la SLA era definita come patologia neurodegenerativa ad esclusivo interesse motorio, crescenti evidenze in letteratura hanno supportato la nuova ipotesi di SLA come malattia multisistemica che colpisce anche le funzioni esecutive, comportamentali, il linguaggio e vari altri domini cognitivi, funzionalmente associati, in genere, ai lobi temporali e frontali (5).

La SLA presenta una prognosi particolarmente infausta, con un'incidenza tra 0,4 e 2,5 casi per 100000/anno e un tasso di mortalità tra 0,8 e 2,1/100000. Si tratta di una patologia dell'età adulta, con aumento dell'incidenza correlata all'aumentare dell'età (6). Nell'analisi dei lavori epidemiologici che studiano la prevalenza e l'incidenza della patologia è possibile notare un notevole intervallo di variazione del tasso di incidenza, in gran parte spiegato dai differenti metodi utilizzati per l'individuazione dei casi e dalle dimensioni del campione (7). La prevalenza per la SLA è pari a circa 6-8 casi/100000 abitanti, cioè circa 4500 persone ammalate di SLA in Italia. L'età media di esordio è di circa 65 anni, con un picco di incidenza fra i 64 e i 75 anni in entrambi i sessi. Questo porta a considerare la malattia come una patologia propria dell'età avanzata; tuttavia, sono relativamente frequenti anche i casi con esordio in età giovanile (sotto i 40 anni), che presen-

tano un decorso clinico assai più benigno rispetto ai casi con esordio in età adulta (8).

L'incremento osservazionale della patologia può essere probabilmente attribuito sia ad un miglioramento nell'accuratezza dei certificati di morte, sia ad una maggiore conoscenza dei meccanismi fisiopatologici relativi ai fattori di rischio associati, tra cui, per quanto concerne le esposizioni occupazionali ed ambientali, sono stati individuati campi elettromagnetici, esposizione a policlorobifenili, metalli e pesticidi, tabagismo, traumi cranici e professioni che richiedono grossi sforzi fisici (8, 9).

In particolare, in ambito internazionale, negli ultimi anni ha acquisito sempre maggiore rilevanza lo studio del ruolo dei fattori occupazionali nell'ambito dell'insorgenza delle patologie neurodegenerative, considerando anche fattori di rischio 'non convenzionali', quali, ad esempio, il particolato ultrafine connesso con la genesi di accumulo e verosimile danno alle cellule neuronali (10, 11) o nel caso di alcuni metalli che potrebbero essere coinvolti nei meccanismi di sviluppo di patologie neurodegenerative.

Materiali e Metodi

La revisione della letteratura attualmente disponibile in ambito scientifico è stata suddivisa in due fasi. La prima fase ha riguardato la raccolta degli articoli inerenti all'argomento oggetto di studio, in termini di fisiopatologia della SLA e dati epidemiologici, focalizzando l'attenzione circa l'esposizione ambientale/occupazionale a fattori di rischio neurodegenerativi con particolare tropismo per i motoneuroni. Successivamente gli autori si sono dedicati alla selezione degli articoli raccolti, delineando criteri di scelta e di esclusione dalla trattazione. I criteri di scelta utilizzati sono stati: anno di pubblicazione non precedente al 1988 (range di anni 1988-2014); motori di ricerca, database "medici" quali PubMed/Medline e Cochrane Database of Systematic Reviews; la ricerca di articoli rilevanti nelle banche dati on-line è stata effettuata utilizzando le parole chiave, "ALS/occupational exposure", "ALS/occupational disease", "environmental/ALS", "heavy metals/ALS".

Sono stati adottati i seguenti criteri di esclusione: articoli inerenti esclusivamente all'esposizione ambientale, senza alcun accenno all'esposizione occupazionale o ad aree di residenza precedentemente interessate da un forte

insediamento industriale; articoli riguardanti terapie occupazionali. Un ulteriore criterio di selezione è stato applicato ai lavori relativi al periodo 1988-2000, revisionato al solo scopo di includere nello studio le conoscenze, già da tempo accreditate dalla comunità scientifica, circa i meccanismi di neurotossicità degli agenti di rischio presi in esame; relativamente al periodo 1988-2000 sono state quindi selezionate pubblicazioni esaustive o complementari (evitando sovrapposizioni e studi condotti a conferma di precedenti evidenze).

Il lavoro è stato articolato in due fasi, una prima fase caratterizzata dalla raccolta degli studi presenti in letteratura, ed una seconda fase riguardante la valutazione critica degli stessi studi, evidenziando il rapporto tra settori lavorativi ed insorgenza della SLA e tra esposizione ai metalli (ed altri elementi chimici quali il Selenio) e malattia dei motoneuroni; la selezione operata per quest'ultimo argomento ha tenuto comunque conto dell'interesse in ambito occupazionale. Tale attenta analisi della letteratura ha permesso lo sviluppo, nei risultati, di due tematiche fondamentali, ovvero la SLA ed il settore lavorativo e la correlazione tra tale degenerazione motoneuronale e l'esposizione ai suddetti metalli.

Risultati

Il numero di lavori ottenuti considerando i criteri di inclusione suesposti è stato pari a 400 circa; tale numero si è ridotto a 142 secondo i criteri di esclusione sopracitati. I lavori selezionati hanno permesso di suddividere la trattazione in due macro tematiche: SLA associata all'esposizione occupazionale in genere, e SLA associata all'esposizione di agenti neurotossici, quali i metalli in particolare.

Settori lavorativi

La revisione ha permesso di analizzare in dettaglio alcuni argomenti fondamentali in merito all'associazione tra settore lavorativo e insorgenza di SLA. Sono stati analizzati oltre 50 articoli selezionati in base ai criteri sopracitati: l'analisi degli stessi ha permesso di suddividere il lavoro secondo alcuni aspetti caratteristici. I dati dettagliati e riepilogativi presenti in questo paragrafo sono riportati in tabella I.

Tabella I. Principali articoli scientifici inerenti il rapporto tra SLA ed esposizioni professionali

Esposizioni occupazionali e rischio SLA	Range anno	CIT
Studi epidemiologici di correlazione tra esposizioni ambientali ed occupazionali ed insorgenza di SLA	1991 - 2013	7;9;12-25;27;35
Esposizione a Pesticidi	2001 - 2012	28-37
Studi effettuati in lavoratori del settore industriale	1997 - 2014	40-46
Studi effettuati su lavoratori in ambito militare	2002 - 2009	47-50
Esposizione ad attività sportive intense, traumatiche, ipossia	1997 - 2014	39-40;51-59
Esposizione a campi elettromagnetici	2002 - 2012	60-68
Aspetti critici della ricerca e nuove proposte metodologiche	2009 - 2014	68;70-72;132;138-142

In primo luogo, è da evidenziare la forte presenza di articoli che riguardano il settore agricolo; tali lavori sono, per la maggior parte, studi epidemiologici svolti in ambito internazionale e nazionale, altri focalizzano l'attenzione, in termini tossicologici, sull'azione dei pesticidi a cui tale settore lavorativo espone; la presente trattazione ha selezionato un totale di 10 articoli in merito a tale argomento.

Per il settore dei servizi e per quello industriale abbiamo incluso 9 lavori: si tratta, perlopiù, di lavori epidemiologici o meta-analisi degli stessi.

Alcune evidenze scientifiche ipotizzano una possibile associazione tra la patologia ed adibizioni a specifiche attività lavorative: gli addetti alla produzione di impianti di produzione elettrica (4 articoli selezionati), gli atleti (9 articoli), i militari (4 articoli), gli esposti a campi elettromagnetici (6 articoli) e gli addetti alla produzione di batterie al nichel cadmio (come riportato nella sezione 'metalli'), sembrano presentare, in linea generale, un rischio maggiore di insorgenza di patologia.

Metalli

Nella trattazione di tale argomento, si è potuto osservare che l'attenzione della comunità scientifica internazionale è in crescente aumento. Numerosi sono gli studi circa metalli pesanti ed altri elementi chimici che potrebbero essere implicati nell'insorgenza della patologia.

Il Pb è uno dei metalli il cui potenziale neurotossico è maggiormente noto, in quanto largamente studiato fin dal passato; infatti gli articoli scientifici disponibili in letteratura, a differenza degli altri metalli analizzati, sono numerosissimi; sono stati selezionati nel presente studio 20 articoli in totale, di cui 13, effettuati *in vitro* o su modelli sperimentali, che descrivono i meccanismi alla base dell'azione neurotossica del metallo ed i restanti 7, rappresentati da studi epidemiologici o case-report. Tali studi hanno permesso, negli anni, di correlare l'esposizione a tale metallo alla presumibile insorgenza di patologia ed inoltre di ipotizzare verosimilmente i meccanismi fisiopatologici che sottendono alla degenerazione motoneuronale.

Per il Mn sono stati riportati 13 articoli, mentre dati più carenti provengono dallo studio dell'Al, circa la possibile correlazione con l'insorgenza della SLA (8 articoli).

L'ipotesi di possibile relazione tra esposizione ambientale/occupazionale a Selenio ed insorgenza di SLA è stata supportata negli anni da un crescente numero di evi-

denze, di cui più di un terzo prodotte negli ultimi 5 anni; la nostra revisione ha compreso 13 lavori a riguardo.

Lavori relativi ad altri metalli sono stati inclusi (13 articoli), pur tuttavia va specificato che sono carenti gli studi di medicina occupazionale, essendo per la maggior parte finalizzati alla costruzione di modelli sperimentali utili al fine di comprendere i meccanismi di danno neuronale; i lavori che gli autori ritengono maggiormente rappresentativi sono riassunti in tabella II.

Discussione

Dalla fine degli anni 80 ad oggi, le conoscenze circa i meccanismi fisiopatologici delle malattie neurodegenerative hanno portato allo sviluppo di ipotesi epigenetiche circa l'insorgenza e lo progressione della degenerazione motoneuronale: da allora, la letteratura scientifica internazionale ha sviluppato, in maniera crescente, studi epidemiologici e di esposizione ambientale/occupazionale al fine di poter ricercare fattori di rischio associati alla malattia (12-19). Un'importante review di Sutedja et al. (20) ha mostrato le criticità di tutti i lavori prodotti fino ad allora (2006), quali, ad esempio, l'eterogeneità metodologica ed i diversi bias nella raccolta delle informazioni, delineando la necessità di studi ben disegnati, effettuati attraverso un'attenta valutazione standardizzata delle occupazioni indagate, al fine di fornire una risposta più definitiva sui fattori di rischio esogeni della SLA. Inoltre, gli stessi autori delineavano, tra i primi, alcuni settori lavorativi in cui gli studi mostravano una forte correlazione tra gli stessi settori e la SLA, quali, ad esempio atleti professionisti, elettricisti e militari.

Settori lavorativi

I principali lavori effettuati negli ultimi 15 anni hanno analizzato, attraverso studi epidemiologici, le possibili esposizioni ambientali, professionali ed i settori lavorativi connessi a tali esposizioni, al fine ricercare plausibili fattori di rischio correlabili con l'insorgenza della SLA (21-23). Studi epidemiologici sono stati realizzati nel corso degli anni, a partire dagli inizi degli anni '90 dello scorso secolo (24); tali studi sono stati effettuati anche sul territorio nazionale (25).

Attraverso la presente revisione, si è potuto constatare la descrizione di casi di patologia all'interno di specifici settori industriali, occorsi nell'industria dell'abbigliamento,

Tabella II. Principali articoli scientifici inerenti il rapporto tra SLA e metalli

Esposizioni a metalli e rischio SLA	Range anno	CIT
Esposizione a Pb: lavori su ipotesi di meccanismi di danno	1990 - 2013	73-79;83;88-92
Esposizione a Pb: lavori epidemiologici e case report	1992 - 2012	80-82;84-87
Esposizione a Mn: lavori su ipotesi di meccanismi di danno	2002 - 2012	100;101;103-105
Esposizione a Mn: studi epidemiologici e case reports	1989 - 2012	93-99;102
Studi sul Selenio	1998 - 2013	106-118
Studi sull'Alluminio	1992 - 2013	119-126
Alcuni studi su altri metalli (Hg, Cu-Zn)	1992 - 2013	114;124;127-137

to, in cui i lavoratori erano esposti a particolari sostanze (26), oppure occupati in diversi settori accomunati da una medesima esposizione, come nel caso dell'esposizione a scarico di motori diesel, descritta nello studio di Pamphlett et al. (27).

Più nello specifico, di seguito verranno analizzati selettivamente alcuni tra i più rappresentati settori lavorativi.

Da sempre il **settore agricolo** è ampiamente studiato per via dell'esposizione a numerose sostanze, quali, ad esempio, i pesticidi (28).

I **pesticidi**, in genere, sono da tempo indiziati come importanti fattori di rischio nella patogenesi della SLA, presentando caratteristiche tossicocinetiche e tossicodinamiche tali da produrre un danno maggiore sui motoneuroni periferici, pur considerando la malattia una patologia sistemica (29). Lavori epidemiologici circa l'esposizione a tali sostanze, effettuati anche dall'Istituto Superiore di Sanità sono stati condotti recentemente sul territorio italiano (30, 31).

Secondo alcuni studi, i fattori di rischio ipoteticamente coinvolti nella genesi della neurodegenerazione potrebbero essere specifici agenti chimici, tra cui fertilizzanti, erbicidi, fungicidi, insetticidi, ecc. (35, 36); in letteratura sono presenti lavori basati sullo studio dell'esposizione a tali sostanze la cui azione potrebbe innescare meccanismi di danno neuronale, portando all'insorgenza della SLA: tra questi, studi sull'esposizione ad acido 2,4 diclorofenossiacetico (32), ad insetticidi piretroidi (33), o ad altri metaboliti di composti organofosforici (34). Attualmente, è stata riportata un'insorgenza classica di patologia diffusa tra i lavoratori del settore agricolo, ipotizzando che non solo l'uso di fertilizzanti e pesticidi ma anche l'occorrenza di traumi derivanti dalle attività fisiche caratteristiche del lavoro agricolo – che espone ad un grosso impegno cardiometabolico e frequenti periodi di anaerobiosi – potrebbero essere annoverati come fattori di rischio nell'insorgenza della SLA (12). Una recente meta-analisi (2012), condotta valutando studi di correlazione tra esposizione ad agenti chimici in ambito agricolo e sviluppo di malattia, ha supportato la stretta relazione tra insorgenza della patologia ed attività lavorativa: il peso delle evidenze mostrava un forte legame con l'esposizione ai pesticidi (37).

In sintesi, da quanto riportato finora, si evidenzia che la maggior parte della letteratura scientifica inerente lo studio del rapporto tra l'ambito lavorativo e la SLA è caratterizzata da studi epidemiologici finalizzati alla valutazione di esposizioni note; ad esempio, tutti i lavori condotti da Malek e al. e riportati nella revisione sono rivolti in tal senso, con un focus specifico sull'azione dei pesticidi (e quindi tutti i settori lavorativi connessi al loro utilizzo), i quali sembrano svolgere un ruolo cruciale nello sviluppo e nella progressione di tale malattia neurodegenerativa.

Nel **settore dei servizi**, l'esposizione a xenobiotici provenienti dal traffico veicolare o i microtraumi vertebrali connessi alle vibrazioni trasmesse a tutto il corpo durante la guida potrebbero rappresentare fattori concausali nell'insorgenza della patologia o nella sua anticipazione di esordio (38). Alcuni autori hanno verificato l'ipotesi secondo cui la malattia si sviluppa quando un'attività fisica

molto intensa e particolari esposizioni a diversi fattori di rischio si combinano con un assetto genetico che impedisce una risposta normale all'ipossia: è stato evidenziato, ad esempio, che una professione come quella del vigile del fuoco, che appunto associa una intensa attività fisica a episodi di ipossia, comporta un rischio doppio di contrarre la SLA rispetto a quello del resto della popolazione (39).

Nel **settore industriale**, l'eterogeneità dei fattori di rischio a cui i pazienti possono essere ipoteticamente esposti non permette di trarre una conclusione univoca che consenta di individuare un particolare fattore di rischio o una determinata attività lavorativa specificamente correlabile alla patologia in esame. Secondo studi epidemiologici (40), infatti, tra i fattori di rischio più comuni in ambito industriale, si ritrovano numerose sostanze, come ad esempio, metalli quali piombo, arsenico e tallio oppure l'acrilamide, gli esacarburi, il tricloroetilene, ecc.; in base ai dati di letteratura, è plausibile ipotizzare che la molteplicità di xenobiotici chimici e fisici, così come il lavoro usurante, spesso effettuato in turni, potrebbero essere concause nello sviluppo fisiopatogenetico della neurodegenerazione (12, 39). Diversi studi in passato hanno mostrato una lieve prevalenza di patologia ed un aumentato rischio di sviluppo SLA in alcuni determinati settori industriali quale quello dell'industria elettrica, in cui operano, ad esempio, elettricisti, installatori di energia elettrica e riparatori, operatori di centrali elettriche, manutentori di apparecchiature elettriche ed elettroniche, macchinisti, installatori e riparatori telefonici (41, 42).

Tra queste attività lavorative, particolari evidenze sono state mostrate per gli addetti ad impianti di produzione di condensatori elettrici: studi epidemiologici, perlopiù statunitensi, hanno mostrato un aumento dei tassi di mortalità per patologie neoplastiche e neurodegenerative, tra cui la SLA, probabilmente correlabili all'esposizione a bifenili (43, 44).

Altri dati interessanti provengono dallo studio di soggetti esposti a shock elettrici in occasione di lavoro (45); tuttavia questi dati sono stati confutati recentemente da una review sistematica (46), in cui tutte le evidenze analizzate nuovamente non supportavano adeguatamente una relazione causale tra SLA ed esposizione a shock elettrici (di natura infortunistica o altro).

Altre peculiari attività o settori lavorativi, sono stati esaminati nel corso degli anni; tali studi, prevalentemente epidemiologici, hanno interessato settori ove esiste una molteplicità di esposizioni a xenobiotici o ad eventi traumatici, spesso misconosciuti, che può essere correlabile allo sviluppo di danni neuronali correlabili ad un'eventuale insorgenza di SLA.

Tra questi, sicuramente va citato l'ambito **militare**; i lavori esaminati sono però spesso carenti nello stabilire esposizione a fattori di rischio noti (47-50).

Un altro settore lavorativo peculiare è sicuramente quello degli **sportivi**; la presente revisione ha mostrato un focus di interesse, soprattutto in ambito nazionale, risalente a circa 10 anni fa, in cui studi epidemiologici mostravano la possibile correlazione tra insorgenza di patologia nei calciatori professionisti. Da questi studi emergevano nuove ipotesi, proposte per spiegare l'elevato eccesso di mortalità

per SLA tra i calciatori: attività fisica vigorosa, traumi o microtraumi specifici; l'uso di sostanze tossiche illegali o abuso cronico di farmaci (più spesso anti-infiammatori) e integratori alimentari, ed infine l'esposizione ai pesticidi utilizzati sui campi di gioco (51-57). Altri lavori hanno ipotizzato che l'ipossia, anche intermittente, legata ad attività fisica aerobica ed anaerobica di grado elevato (come quella che si osserva negli atleti professionisti), potrebbe avere un nesso di concausalità nell'insorgenza della patologia, in soggetti predisposti (39, 58). Un lavoro recente mostra, inoltre, un aumentato rischio di SLA in relazione a livelli più elevati di attività fisica, effettuati in maniera amatoriale; in tale studio, la mancanza di associazione con attività fisica occupazionale e l'assenza di una relazione dose-risposta rafforzano l'ipotesi che ad aumentare la suscettibilità per SLA non sia l'aumento dell'attività fisica di per sé ma piuttosto un determinato profilo genetico oppure uno stile di vita in cui l'attività fisica sia effettuata in maniera elevata (59).

L'esposizione ai **campi elettromagnetici** merita un approfondimento peculiare nell'ambito della presente revisione: studi per la maggior parte di natura epidemiologica (60-64), osservazionali (65), ma anche condotti in laboratorio su cavia (66) sono stati riportati nel corso degli anni. Una recente meta-analisi suggerisce un lieve ma significativo aumento di rischio SLA tra i lavoratori che presentavano alti livelli di esposizione a campi ELF-EMF (campi elettromagnetici a bassa e media frequenza), senza tuttavia negare la possibilità di bias nei dati analizzati (67).

Ciononostante, per i campi elettromagnetici esistono numerose criticità: non vi è, infatti, allo stato, alcuna correlazione evidente tra la valutazione dell'esposizione e le associazioni osservate; sarebbe auspicabile, per meglio valutare l'entità di esposizione, lo sviluppo di una più completa matrice di esposizione in grado di unire l'ambiente di lavoro e di attività, con un dettagliato indice di esposizione a campi elettrici e campi magnetici (68).

Esposizione ed effetti neurotossici dei metalli

I metalli differiscono da altre sostanze tossiche per il fatto di non essere né creati e né distrutti dall'uomo, quindi sono già presenti di per sé, in diverse matrici ambientali. Il contributo antropogenico, inoltre, non solo aumenta il livello di contaminazione di aria, acqua, suolo e cibo ma, alterando spesso lo stato fisico, la formula chimica o lo stato di ossidazione del metallo, ne influenza il potenziale effetto sulla salute.

Manganese, Ferro, Rame ed altri metalli di transizione con attività redox sono presenti in molti processi biologici e sono cofattori di diversi enzimi, ad esempio le SOD, per cui la loro alterata presenza o assenza può delineare un'alterazione funzionale a carico di diversi organi target; un accumulo degli stessi a livello tissutale a causa di modificazioni nei sistemi cellulari di catalisi, trasporto e deposito, può dar luogo a citotossicità per partecipazione a processi di stress ossidativo ed incremento della produzione di radicali liberi con conseguenze significative sul sistema neuronale (69). Da tempo i metalli pesanti sono studiati al fine di capire meglio i meccanismi patogenetici che sottendono allo sviluppo della malattia neurodegenerativa,

e ad oggi esistono prospettive di studio per lo sviluppo di tali filoni di ricerca (70). Numerosi sono gli spunti emersi dalle evidenze epidemiologiche, anche se, allo stato, non vi è ancora consenso univoco circa il coinvolgimento dei metalli nella eziologia della SLA. Nuovi progetti di ricerca sarebbero necessari per varie finalità, ovvero per una migliore impostazione dei protocolli terapeutici, per la promozione di programmi di prevenzione e per migliorare la qualità della vita degli stessi pazienti (71).

Allo stato attuale sono presenti nella letteratura scientifica più di 500 articoli inerenti lo studio della relazione SLA-metalli ed altri elementi chimici. I lavori presenti in letteratura sono più che altro volti alla comprensione dei meccanismi fisiopatologici di sviluppo di patologia ed è studiata principalmente la possibile implicazione dei metalli attraverso l'osservazione su modelli sperimentali. Infatti, dopo aver criticamente valutato la letteratura secondo le finalità della medicina occupazionale, alla ricerca di lavori circa la probabile esposizione ambientale e/o occupazionale a tali metalli, gli articoli inclusi nella presente revisione sono meno di un quinto.

Alcuni studi pubblicati nell'anno in corso si interrogano circa il ruolo dell'esposizione ambientale nella progressione di malattie neurodegenerative nel contesto della vita prenatale e postnatale, spiegando come i meccanismi molecolari che mediano i cambiamenti epigenetici possano portare a patologie di interesse neurologico (72).

I lavori effettuati allo scopo di studiare la possibile relazione tra insorgenza di SLA e metalli sono numerosi (circa 800), la maggior parte dei quali concepiti per l'analisi dei meccanismi biologici alla base del danno dei motoneuroni. La presente revisione, oltre a riportare studi fondamentali riguardo le attuali conoscenze sul meccanismo patogenetico che sottende la neurodegenerazione esplicitata nelle manifestazioni cliniche riconducibili nosograficamente alla SLA, ha focalizzato maggiormente sugli aspetti di interesse di medicina occupazionale e sanità pubblica, selezionando in particolare gli articoli inerenti Piombo, Manganese, Selenio, Alluminio ed altri metalli (Mercurio, complesso Rame-Zinco).

Il Piombo (Pb) non ha un accertato ruolo fisiologico e, sebbene non sia conosciuto la dose certa di Pb in grado di causare neurotossicità, è largamente noto che esposizioni ad alte dosi risultano tossiche per la maggior parte degli organismi viventi. La principale via di assorbimento del Pb nella popolazione generale è il cibo ma, di solito, l'assunzione eccessiva con conseguenze tossiche deriva da fonti occupazionali ed ambientali, presumibilmente controllabili (73).

Avvelenamenti da Pb nei dipendenti delle industrie che lavoravano il metallo erano comuni negli anni '30,'40 ed agli inizi degli anni '50, ma a tutt'oggi sono poco frequenti (74). Gli effetti del Pb sul sistema nervoso sono vari: sono noti effetti sulla sfera cognitiva, neuro-comportamentale e sullo sviluppo psico-motorio dell'individuo; è stato osservato che gli adulti con esposizione occupazionale al metallo e che mostravano concentrazioni ematiche anche inferiori a 40 µg/dl, possono presentare anomalie in numerosi test neuro-comportamentali (75). È riportato in letteratura, inoltre, che gli adolescenti con più alti livelli

ematici di Pb mostravano delle risposte più lente nei test di valutazione mnesica (76).

Un effetto tossico altamente significativo durante lo sviluppo psico-motorio in età intra ed extra-uterina risulta dall'alterazione delle interazioni programmate cellula-cellula indotta dal Pb che porta poi alla modificazione dei circuiti neuronali. Il Pb induce anche una precoce differenziazione della glia, causa un'alterazione delle concentrazioni di noradrenalina e dopamina e variazioni dell'attività della tirosina-idrossilasi, della fenil-etanolamina-N-metil transferasi e della colin-acetiltransferasi (77).

Allo stato attuale delle conoscenze, non v'è alcuna evidenza di correlazione tra esposizione a metalli, indipendentemente o di concerto con un polimorfismo genetico, e sviluppo o promozione di malattie neurodegenerative nell'uomo, inclusa la SLA. Tuttavia è noto che nell'intossicazione cronica da Pb, la maggior concentrazione di metallo viene riscontrata nel comparto osseo ma la tossicità è espletata a livello del sistema nervoso, ciò determinato dal fatto che composti chimici di natura lipofila (quale il piombo organico) vengono depositati in aree dell'organismo dove è presente, in percentuale, una maggiore quantità di grassi. Il Pb, infatti, è una classica neurotossina, da molto tempo conosciuta per i suoi effetti deleteri sul sistema nervoso, i quali comprendono principalmente l'alterazione del bilanciamento ionico, l'interferenza con i neurotrasmettitori chimici o con i loro recettori e l'anossia a livello cellulare (78). Un recente lavoro ha mostrato un impairment cognitivo caratterizzato da ridotto apprendimento delle facoltà visuo-spaziali e performances mnesiche in ratti esposti a Piombo: in tali gruppi i livelli di espressione delle proteine β amiloide e tau fosforilate erano aumentati, facendo ipotizzare tale meccanismo alla base del processo fisiopatologico (79).

L'associazione tra SLA ed esposizione professionale a Piombo è stata da lungo tempo studiata; un importante lavoro è stato quello effettuato da Gresham et al (80), seguito successivamente da altri lavori di natura epidemiologica (81). Inoltre, in letteratura sono presenti case report che valutano insorgenza della patologia associata a peculiari settori lavorativi caratterizzati da esposizione a Pb (86). In particolare, Kamel et al, nel corso degli anni, hanno confermato dati provenienti da studi precedenti, già citati, mostrando che l'esposizione al Pb gioca un ruolo importante nell'eziologia della SLA: un aumento della mobilizzazione di piombo dal tessuto osseo al comparto ematico potrebbe giocare un ruolo importante nella insorgenza acuta di malattia (82).

Paradossale è tuttavia la recente evidenza che dimostra che il Pb sia associato con una maggior sopravvivenza in pazienti SLA e in cavie transgeniche possedenti la mutazione per la SOD-1 G93A umana. Le basi per un presumibile ruolo neuroprotettivo del piombo nei pazienti SLA o nei topi transgenici sono ancora del tutto sconosciute, tuttavia, Barbeito et al., nel suo lavoro, ipotizza un ruolo neuroprotettivo in quanto l'esposizione al piombo comporterebbe l'attivazione degli astrociti, con conseguente produzione e crescente accumulo di antiossidanti, i quali provvederebbero a proteggere le cellule neuronali (83). Ancora, altri autori hanno riportato alcune osservazioni in me-

rito alla maggior sopravvivenza di una coorte di pazienti SLA con elevati livelli di piombemia e di piombo accumulato nella regione tibiale e patellare (84). In accordo con questi risultati, uno studio preliminare caso-controllo basato su una popolazione di pazienti affetti da SLA del Sud Italia ha mostrato che i livelli di Pb presenti non erano correlabili alla severità della patologia (85).

Questo dato è risultato nettamente controverso rispetto alla pletora di evidenze indicanti il Pb come neurotossico e non in senso neuroprotettivo (86, 87), ad esempio vari studi hanno riscontrato che un'esposizione persistente al Pb causa un rallentamento nella conduzione nervosa ed un'alterazione del metabolismo del Calcio (Ca) (88): il Pb può agire come "surrogato" del Calcio che è un componente critico in diverse funzioni metaboliche e biochimiche, determinando così sottili variazioni di funzioni essenziali. Segnali intracellulari "di Calcio" vengono ricevuti da numerose proteine recettrici, legate alla cascata di trasduzione del segnale. Il Pb, "imitando" e spiazzando il Ca, si lega ai siti allosterici delle proteine, comportando, in tal modo, numerose alterazioni nei meccanismi che sottendono la trasduzione dei segnali intracellulari. Tra le proteine che nel corso degli anni hanno destato particolare attenzione, si ritrovano la Calmodulina e la Protein Chinasi C (PKC). La Calmodulina svolge un ruolo rilevante nei processi di segnalazione intracellulare: in presenza di Ca (o Pb) subisce una variazione conformazionale che la rende in grado di legare e, quindi, attivare diverse proteine bersaglio coinvolte in numerosi processi biologici (89). Tra le risposte mediate dalla protein Chinasi C, anch'essa attivata dalla presenza di Ca o Pb quale suo surrogato, sono incluse la divisione e la proliferazione cellulare, la comunicazione cellulare e l'organizzazione del citoscheletro (90). Markovac e Goldstein (91) hanno riportato che il Pb, attivando le PKC nei capillari, può contribuire significativamente ad alterare la barriera emato-encefalica attraverso la citotossicità mediata dalla perossidazione lipidica delle membrane delle cellule astrocitarie con conseguente alterazione funzionale delle stesse, morte cellulare e perdita della peculiare funzione di barriera; inoltre è stato rilevato che il Pb riduce l'attività dopaminergica interagendo con il sistema della Dopamina (92).

I meccanismi neurotossici e le nuove evidenze in senso neuroprotettivo emerse dai recenti dati presenti in letteratura, implicabili nell'etiopatogenesi della malattia neurodegenerativa, sono riassunti nella tabella III.

Come desumibile da quanto esposto, la maggior parte degli studi condotti riguardanti il Piombo mostrano che, attraverso vari meccanismi tossicologici (tabella III), tale metallo sembrerebbe rappresentare un fattore di rischio concausale per insorgenza e sviluppo della SLA.

Il Manganese (Mn) è un elemento essenziale, in quanto funge da cofattore associandosi alla SOD ed anche a numerosi altri enzimi coinvolti nelle reazioni di fosforilazione e nella sintesi del colesterolo e degli acidi grassi.

In letteratura sono stati ritrovati pochi studi riguardanti l'esposizione ambientale/occupazionale a Mn e la SLA; la maggior parte dei lavori (spesso *in vitro*) sono focalizzati specificamente sull'approfondimento dei già noti meccanismi neurotossici del metallo, ponendo poca atten-

Tabella III. Meccanismi responsabili degli effetti neurodegenerativi e neuroprotettivi del Piombo sul sistema nervoso, potenzialmente implicabili nella genesi SLA

Meccanismi Neurodegenerativi del Pb	Meccanismi Neuroprotettivi del Pb
Degenerazione assonale con demielinizzazione Competizione con i neurotrasmettitori fisiologici a livello sinaptico Alterazione del metabolismo del Calcio Attivazione della PKC e relativa alterazione della barriera emato-encefalica Compromissione della conduzione Ca-dipendente	Attivazione astrocitaria e relativa produzione di antiossidanti

zione, soprattutto negli ultimi anni, all'inquadramento della correlazione tra tale metallo e lo sviluppo di una specifica degenerazione motoneuronale come quella presente nella sclerosi amiotrofica.

L'uso industriale del Mn ha subito una notevole espansione negli ultimi anni, specie nella produzione di leghe d'acciaio ed elettrodi per saldature (93). Studi condotti su adulti e bambini (94-97), soprattutto legati all'esposizione ambientale al metallo, ma anche altri, più specificamente legati soprattutto a valutazioni in ambito professionale (98), hanno dimostrato che l'elevata concentrazione di Manganese assorbita dall'organismo, può produrre effetti neurotossici. Recenti studi hanno evidenziato che l'esposizione a tale metallo già in età scolare può ridurre sensibilmente le capacità intellettive fino ad un importante impairment cognitivo, con evidenza di riduzione della destrezza manuale e della cinesia in toto, alterazioni della short-term memory, dell'identificazione visuale ed altre turbe neuropsicologiche (99). Le proprietà neurotossiche del Mn sono dunque ben documentate in letteratura; è tuttavia meno conosciuto il ruolo nell'insorgenza e sviluppo delle malattie neurodegenerative. Sono disponibili, infatti, solo pochi studi a riguardo, come ad esempio quello di Roos et al basato sulla determinazione mediante spettrometria di massa delle concentrazioni del metallo nel plasma e nel liquor cefalorachidiano in pazienti affetti da Sclerosi Laterale Amiotrofica (100). Evidenze recenti hanno mostrato la presenza di metalli all'interno del liquor cefalorachidiano, proponendo affascinanti prospettive per la futura ricerca in tema; in particolare, Hozumi et al. hanno descritto differenti pattern di concentrazioni di metalli, tra cui il Mn, specifici per le diverse malattie di tipo neurodegenerativo (101). Altra matrice biologica utilizzata per la determinazione dei metalli, quali Mn ed Al, è stata la matrice cheratinica ottenuta da capello, che tuttavia non mostrava un incremento sostanziale dei livelli di metallo rispetto alla popolazione di riferimento (102). Ulteriore studio recente è quello di Bowman circa i meccanismi neurodegenerativi Mn-indotti (103). Allo stato attuale, tuttavia, nessuno studio epidemiologico o di correlazione ha ancora ipotizzato meccanismi fisiopatologici riguardanti l'impairment correlato all'esposizione a Mn.

Per il Mn, come per il Pb, esistono alcune evidenze di laboratorio che sembrerebbero mostrare un'aumentata sopravvivenza di modelli sperimentali affetti da Sclerosi Laterale, esposti a tale metallo: queste evidenze sarebbero in netto contrasto con i molteplici lavori evidenziati nella presente revisione (104, 105).

Il Selenio (Se), oligoelemento che presenta proprietà nutrizionali e tossicologiche, a bassissime concentrazioni, è considerato un elemento essenziale per le regolari attività dell'organismo umano, ma l'esposizione cronica ad alte dosi può mostrare effetti tossici. Il Se, infatti, in tutte le sue forme (organiche ed inorganiche) sembra avere un ruolo importante in numerosi meccanismi patogenetici implicati nei processi neurotossici (106-108), anche se nella sua forma organica presenta una minore neurotossicità (109-112).

Le proprietà ossidanti di varie specie di Se potrebbero comportare una probabile inefficacia delle cellule ad antagonizzare i processi che portano all'apoptosi: l'esposizione a bassi livelli di Se modificherebbe sensibilmente l'accumulo di SOD1 nei mitocondri, un riscontro frequente nei motoneuroni dei pazienti affetti da SLA (113). Queste evidenze mostrano dunque un effetto tossico del Se anche a basse concentrazioni; inoltre, l'eccessiva esposizione a Selenio, è stata implicata nella patogenesi della SLA.

Altre evidenze che supportano l'associazione tra Se ed insorgenza di SLA sono state effettuate da Callaghan et al. (114), i quali ipotizzano un ruolo epigenetico di correlazione tra l'insorgenza della degenerazione motoneuronale ed esposizione ad alcuni metalli, tra cui il Se.

Una serie di studi caso-controllo ha poi esaminato i livelli tissutali di Se in pazienti SLA confrontandoli con i controlli (115, 116), con risultati contrastanti, legati a diversi bias nella selezione dei casi. Gli studi effettuati sinora relativamente al dosaggio di Se nel midollo spinale, sebbene non sia stata riscontrata una correlazione tra i livelli di metallo e il grado di severità della patologia, hanno mostrato un eccesso di concentrazione di Se nei pazienti rispetto ai controlli, suggerendo un'ipotetica connessione tra SLA ed esposizione a Se (117, 118).

Va sottolineato, dunque, un crescente interesse, da parte della letteratura scientifica, per lo studio di correlazione tra SLA ed il Selenio: in particolare numerosi lavori di natura specificamente epidemiologica hanno messo in evidenza una verosimile e stretta relazione tra l'insorgenza della malattia neurodegenerativa e il metallo in questione, attraverso studi di popolazione caso-controllo, come ad esempio riportato di recente da Vinceti et al. (113, 115).

Gli studi condotti sull'**alluminio (Al)** associato alla neurodegenerazione in esame sono circa 100, sviluppati a partire dagli anni 70.

L'Al è uno dei metalli più abbondanti in natura; in ambito industriale, principalmente sottoforma di leghe, viene utilizzato in numerosi settori, tra cui quello dei trasporti e delle costruzioni, ma in particolare nel settore industriale

(119). Grazie alle sue peculiarità chimico-fisiche, inoltre, leghe di Alluminio vengono impiegate nella messa in opera di linee elettriche aeree e nella fabbricazione di numerosi prodotti di varia natura. L'Alluminio è un metallo poco assorbito, sia attraverso la barriera dermica che tramite l'apparato respiratorio; ciononostante è stato dimostrato che l'inalazione di particolato di Al può determinare un diretto trasferimento al tessuto cerebrale, attraverso il sistema olfattorio (120). Gli organi bersaglio sono i polmoni, l'apparato osteo-articolare ed il Sistema Nervoso Centrale; il cervello è particolarmente suscettibile al danno provocato dall'Al, in grado di causare neurodegenerazione e demielinizzazione: l'Al è stato messo in relazione ad alcune forme di demenza come l'Alzheimer e quelle associate alla SLA ed al Parkinson. La prima e più importante alterazione anatomico-patologica riscontrabile a seguito di esposizione ad Al è caratterizzata da un accumulo a carico dei plessi neurofibrillari nel corpo cellulare, negli assoni prossimali e nei dendriti dei neuroni di numerose aree cerebrali, associato alla perdita di sinapsi ed atrofia dell'albero dendritico. È stato osservato che le cellule della glia sono il principale target dell'azione tossica dell'Al (121). Queste rappresentano il 90% delle cellule del sistema nervoso, sono costituite dalla microglia e macroglia (astrociti, cellule di Schwann, oligodendrociti) e svolgono diversi ruoli di supporto all'attività neuronale.

Un'altra patologia neurodegenerativa che è stata messa in relazione con l'esposizione cronica ad Alluminio è il complesso SLA-Parkinsonismo (complesso ALS-PD) riscontrato nell'isola di Guam: la popolazione Chammarro delle isole Marianne, nell'Oceano Pacifico occidentale, ed in particolar modo delle isole di Guam e Rota, presenta un'incidenza insolitamente alta di malattie neurodegenerative, caratterizzate da perdita di cellule neuronali e degenerazione neuro fibrillare. Garuto et al. osservarono che il suolo vulcanico delle regioni di Guam presentava elevate concentrazioni di Al e Mn, mentre era povero di Ca e Mg, pertanto gli autori ipotizzarono che una scarsa assunzione di Ca e Mg provocasse iperparatiroidismo secondario con conseguente aumento delle concentrazioni di alluminio di calcio e di altri metalli tossici, causa di danni neuronali e morte cellulare diffusa (122). Sebbene i meccanismi con cui l'Al penetri nel cervello non siano stati ancora chiariti, il consumo abituale da parte di queste popolazioni di semi contenenti sostanze neurotossiche della *cycas revoluta* sembra giocare un ruolo fondamentale nell'incidenza di SLA riscontrata in tali aree.

Poche attenzioni sono state poste circa l'esposizione professionale ad alluminio ed insorgenza di disturbi neurologici compatibili con malattie degenerative del motoneurone; fra queste, Sinćzuk-Walczak H., in una review in lingua polacca, ha esaminato gli effetti dell'alluminio sulle funzioni del sistema nervoso in soggetti professionalmente esposti a polveri e fumi contenenti tale metallo, riscontrando però prevalentemente disturbi neuro-comportamentali e alterazioni bioelettriche cerebrali e meno frequentemente sintomi neurologici correlabili alla malattia dei motoneuroni (123).

In un recente studio sperimentale del 2013, Roos et al., già autori di studi sul Manganese presente nelle matrici biologiche dei pazienti affetti da SLA, hanno effettuato una valutazione dei metalli all'interno del liquor cefalorachi-

diano di tali pazienti trovando alte concentrazioni degli stessi, tra cui l'Alluminio (124). Altri studi sono dedicati alla valutazione di 'varianti di SLA' come la degenerazione motoneuronale osservata in un disordine multisistemico di cui sono affetti i veterani della Guerra del Golfo: uno studio osservazionale ha messo in relazione lo sviluppo di tale degenerazione motoneuronale e la somministrazione di vaccini contro l'antrace in cui era presente, tra gli eccipienti, l'idrossido di Alluminio (125). Ancora, lavori di ricerca di biologia molecolare condotti negli ultimi anni, hanno prodotto svariate speculazioni scientifiche circa i fini meccanismi d'azione del metallo nella genesi e nello sviluppo della patologia neurodegenerativa (126).

Ciononostante, l'analisi dei lavori inerenti l'Al mostra un decrescente interesse della letteratura scientifica nei confronti della correlazione tra SLA e Alluminio; pochi infatti sono gli studi recenti, principalmente osservazionali, sviluppati in tal senso. Tuttavia, date le evidenze molecolari circa il possibile danno motoneuronale (126), sarebbe auspicabile un approfondimento del caso, anche in senso epidemiologico, attraverso mirate indagini circa abitudini, aree di residenza e, non ultime, pregresse esposizioni professionali al metallo.

Altri metalli

Altri metalli studiati come possibilmente implicati nei meccanismi di patogenesi del danno motoneuronale riconducibili alla SLA sono il Mercurio e Cadmio. Da tempo noto per le sue proprietà neurotossiche, il Mercurio (Hg) potrebbe essere implicato come fattore di rischio concausale per lo sviluppo di patologia (114); storica è l'evidenza pubblicata da Schwarz et al (1996), in cui si osservavano sintomi clinici tipici della SLA in pazienti accidentalmente esposti ad Hg (127). Alcune ipotesi hanno suggerito che l'esposizione respiratoria cronica ed a basso dosaggio ad alcuni metalli, come ad esempio il Hg, potrebbe contribuire alla genesi di alcune malattie neurodegenerative, tra cui la malattia dei motoneuroni (128); vari studi di laboratorio (129), epidemiologici (130), e case report (131) hanno confermato la possibile implicazione del Hg. Anche per tale metallo, osservando le evidenze contrastanti in letteratura riguardo il ruolo del Hg nella eziologia della SLA, si auspica un illuminato e maggiore interesse per tale argomento (132).

Per il Cadmio, oltre a recenti evidenze di elevata concentrazione del metallo nel liquor cefalorachidiano di pazienti affetti dalla malattia (124), in letteratura sono presenti alcuni lavori effettuati su esposizioni professionali in determinati settori lavorativi, quali la produzione di batterie al nichel-cadmio (133, 134).

Nella comunità scientifica internazionale sono presenti numerose evidenze in modelli sperimentali circa la neurotossicità di altri metalli, quali Zinco e Rame (135, 136), tuttavia non sono presenti robusti studi condotti in ambito occupazionale. Di particolare interesse sono le proposte di alcune novità metodologiche di ricerca, come ad esempio quella di Rhoads et al., i quali hanno sviluppato un metodo rapido e sensibile attraverso l'utilizzo di una particolare tecnica in spettrometria di massa, in grado di misurare la *disomeostasi* del Cu-Zn direttamente dal midollo spinale di topi transgenici (137).

Conclusioni

La sclerosi laterale amiotrofica è una patologia del sistema motorio dovuta alla degenerazione della via piramidale e dei motoneuroni somatici. L'etiologia, così come i meccanismi d'insorgenza della patologia, non sono ancora del tutto chiariti; tuttavia le recenti evidenze mostrano una sempre più forte correlazione tra SLA e rischi occupazionali ed ambientali, tra cui l'esposizione a diversi xenobiotici, quali metalli pesanti e solventi.

La recente scoperta che mutazioni genetiche, come ad esempio quelle relative alla SOD-1 in pazienti affetti da SLA, potrebbero essere ipoteticamente riconducibili a meccanismi epigenetici rende particolarmente auspicabile orientare future ricerche verso lo studio di fattori di rischio ambientali e lavorativi in grado di produrre tali mutazioni, in quanto i meccanismi epigenetici, giocando un ruolo cruciale nel controllo dell'espressione dei geni, potrebbero essere coinvolti nella complessità della malattia nei suoi fenotipi e progressioni (138-140). In relazione all'ambito lavorativo, pochi studi di correlazione tra esposizione professionale (e quindi appartenenza ad un dato settore lavorativo) ed insorgenza/progressione di malattia sono stati condotti sinora; tuttavia, i dati di letteratura riportati ad oggi suggeriscono che soprattutto in ambito industriale, l'esposizione ad una molteplicità di agenti chimici e fisici con potenziale neurotossico possa verosimilmente rappresentare una concausa di fenomeni neurodegenerativi.

Nuove metodiche di ricerca, come ad esempio la neuroproteomica, potrebbero essere utilizzate al fine di identificare determinate proteine quali biomarkers di patologia (141); altre tecniche recenti di imaging permetterebbero la rappresentazione dei metalli in campioni biologici con elevata risoluzione spaziale e sensibilità di rilevazione (142).

La revisione effettuata mostra che anche se la produzione scientifica ha incrementato sempre più l'interesse per la valutazione delle cause extragenetiche di insorgenza SLA, ancora pochi sono i lavori riguardanti lo studio accurato delle attività lavorative dei singoli pazienti ed ancora carenti sono le deduzioni che si possono ad oggi trarre circa l'eventuale connessione tra esposizione occupazionale a fattori di rischio ed insorgenza di SLA. Lo studio dei metalli ha messo in luce alcune evidenze neurotossicologiche; nello specifico, il Pb, ampiamente studiato in passato, ha presentato rispetto alla visione classica di agente prettamente neurotossico anche evidenze sperimentali in senso di neuroprotezione; per altri elementi, quali ad esempio il complesso Zn-Cu, mancano, ad avviso degli autori, studi specifici di medicina occupazionale, essendo – al contrario – ben rappresentate le evidenze scientifiche circa i meccanismi di danno neuronale ottenuti su modelli sperimentali. Nel caso di Mn, Se, e soprattutto Al, sebbene in generale tali metalli sembrerebbero mostrare una spiccata attività neurodegenerativa, in particolare, quando messi in relazione alla SLA, si nota come, allo stato attuale delle conoscenze, manchino evidenze sperimentali significative in grado di evidenziare un'eventuale correlazione tra esposizione ai suddetti metalli ed insorgenza e progressione della malattia.

Bibliografia

- 1) Brooks BR, Miller RG, Swash M, Munsat TL for the World Federation of Neurology Research Group on Motor Neuron Disease. El Escorial revisited: revised criteria for the diagnosis of amyotrophic lateral sclerosis. *ALS and other motor neuron disease* 2000; 1: 293-299.
- 2) Rabin BA, Griffin JW, Crain BJ, Scavina M, Chance PF, Cornblath DR. Autosomal dominant juvenile amyotrophic lateral sclerosis. *Brain* 1999; 122: 1539-1550.
- 3) Appel SH, Zhao W, Beers DR, Henkel JS. The microglial-motoneuron dialogue in ALS. *Acta Myol* 2011 Jun; 30(1): 4-8.
- 4) Rosen DR, Siddique T, Patterson D. et al. Mutations in Cu/Zn superoxide dismutase gene are associated with familial amyotrophic lateral sclerosis. *Nature* 1993; 362: 59-62.
- 5) Abrahams S, Goldstein LH, Suckling J et al. Frontotemporal white matter changes in amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol* 2005; 252(3): 321-331.
- 6) Altavista P, Belli S, Binazzi A, Comba P, Mastrantonio M, Uccelli R, Vanacore N. Increase in mortality for motor neuron disease in Italy, 1980-1999. *Epidemiol Prev* 2006; 30(2): 108-113.
- 7) Worms PM. The epidemiology of motor neuron diseases: a review of recent studies. *J Neurol Sci* 2001; 191(1-2): 3-9.
- 8) Qureshi MM, Hayden D, Urbinelli L, Ferrante K, Newhall K, Myers D, Hilgenberg S, Smart R, Brown RH, Cudkovic ME. Analysis of factors that modify susceptibility and rate of progression in amyotrophic lateral sclerosis (ALS). *Amyotroph Lateral Scler* 2006; 7: 173-182.
- 9) Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JH, Van Den Berg LH. Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2008; 8: 1-20.
- 10) Pedata P, Garzillo EM, Sannolo N. Ultrafine particles and effects on the body: review of the literature. *G Ital Med Lav Ergon* 2010 Jan-Mar; 32(1): 23-31.
- 11) Sannolo N, Lamberti M, Pedata P. Human health effects of ultrafine particles. *G Ital Med Lav Ergon* 2010 Oct-Dec; 32(4 Suppl): 348-51.
- 12) Das K, Nag C, Ghosh M. Familial, environmental and occupational risk factors in development of Amyotrophic Lateral Sclerosis. *N Am J Med Sci* 2012; 4(8):350-355.
- 13) Armon C, Kurland LT, Daube JR, O'Brien PC. Epidemiologic correlates of sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Neurology* 1991 Jul; 41(7): 1077-84.
- 14) Chió A, Meineri P, Tribolo A, Schiffer D. Risk factors in motor neuron disease: a case-control study. *Neuroepidemiology* 1991; 10(4): 174-84.
- 15) Fang F, Quinlan P, Ye W, Barber MK, Umbach DM, Sandler DP, Kamel F. Workplace exposures and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2009 Sep; 117(9): 1387-92.
- 16) Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, Kromhout H, Wokke JH, Huisman MH, Heederik DJ, Van den Berg LH. Lifetime occupation, education, smoking, and risk of ALS. *Neurology* 2007 Oct 9; 69(15): 1508-14.
- 17) Weisskopf MG, McCullough ML, Morozova N, Calle EE, Thun MJ, Ascherio A. Prospective study of occupation and amyotrophic lateral sclerosis mortality. *Am J Epidemiol* 2005 Dec 15; 162(12): 1146-52.
- 18) McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997 Jun 15; 145(12): 1076-88.
- 19) Strickland D, Smith SA, Dolliff G, Goldman L, Roelofs RI. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational history. A pilot case-control study. *Arch Neurol* 1996 Aug; 53(8): 730-3.
- 20) Sutedja NA, Fischer K, Veldink JH, van der Heijden GJ, Kromhout H, Heederik D, Huisman MH, Wokke JJ, van den Berg LH. What we truly know about occupation as a risk factor for ALS: a critical and systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009 Oct-Dec; 10(5-6): 295-301.
- 21) Vinceti M, Bottecchi I, Fan A, Finkelstein Y, Mandrioli J. Are environmental exposures to selenium, heavy metals, and pesticides risk factors for amyotrophic lateral sclerosis? *Rev Environ Health* 2012; 27(1): 19-41.

- 22) Pamphlett R. Exposure to environmental toxins and the risk of sporadic motor neuron disease: an expanded Australian case-control study. *Eur J Neurol* 2012 Oct; 19(10): 1343-8.
- 23) Bettini M, Gargiulo-Monachelli GM, Rodríguez G, Rey RC, Peralta LM, Sica RE. Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis patients in a centre in Buenos Aires. *Arq Neuropsiquiatr* 2011 Dec; 69(6): 867-70.
- 24) Gunnarsson LG, Lindberg G, Söderfeldt B, Axelson O. Amyotrophic lateral sclerosis in Sweden in relation to occupation. *Acta Neurol Scand* 1991 Jun; 83(6): 394-8.
- 25) Bergomi M, Guidetti D, Vivoli R, Vinceti M. The occupational risk factors for amyotrophic lateral sclerosis in an Italian community. *Ann Ig* 1998 Jul-Aug; 10(4): 249-53.
- 26) Pinkerton LE, Hein MJ, Meyers A, Kamel F. Assessment of ALS mortality in a cohort of formaldehyde-exposed garment workers. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013 Sep; 14(5-6): 353-5.
- 27) Pamphlett R, Rikard-Bell A. Different occupations associated with amyotrophic lateral sclerosis: is diesel exhaust the link? *PLoS One* 2013 Nov 11; 8(11): e80993.
- 28) Furby A, Beauvais K, Kolev I, Rivain JG, Sébille V. Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study. *J Neurol* 2010 May; 257(5): 792-8.
- 29) Hargreaves AJ. Neurodegenerations induced by organophosphorous compounds. *Adv Exp Med Biol* 2012; 724: 189-204.
- 30) Govoni V, Granieri E, Fallica E, Casetta I. Amyotrophic lateral sclerosis, rural environment and agricultural work in the Local Health District of Ferrara, Italy, in the years 1964-1998. *J Neurol* 2005 Nov; 252(11): 1322-7.
- 31) Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, Pietrini V, Vinceti M. Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanita* 2010; 46(3): 284-7.
- 32) Freedman M. Amyotrophic lateral sclerosis and occupational exposure to 2,4-dichlorophenoxyacetic acid. *Occup Environ Med* 2001 Sep; 58(9): 609-10.
- 33) Doi H, Kikuchi H, Murai H, Kawano Y, Shigeto H, Ohyagi Y, Kira J. Motor neuron disorder simulating ALS induced by chronic inhalation of pyrethroid insecticides. *Neurology* 2006 Nov 28; 67(10): 1894-5.
- 34) Kanavouras K, Tzatzarakis MN, Mastorodemos V, Plaitakis A, Tsatsakis AM. A case report of motor neuron disease in a patient showing significant level of DDTs, HCHs and organophosphate metabolites in hair as well as levels of hexane and toluene in blood. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011 Nov 1; 256(3): 399-404.
- 35) Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Heiman-Patterson T, Lacomis D, Rana S, Youk A, Stickler D, Lackland DT, Talbott EO. Environmental and Occupational Risk Factors for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study. *Neurodegener Dis* 2013 Nov 12 Epub ahead of print.
- 36) Kamel F, Umbach DM, Bedlack RS, Richards M, Watson M, Alavanja MC, Blair A, Hoppin JA, Schmidt S, Sandler DP. Pesticide exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurotoxicology* 2012 Jun; 33(3): 457-62.
- 37) Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, Youk A, Talbott EO. Pesticides exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis of epidemiological studies. *Environ Res* 2012; 117: 112-119.
- 38) Pupillo E, Messina P, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Micheli A, Millul A, Vitelli E, Beghi E; EURALS Consortium. Trauma and amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study from a population-based registry. *Eur J Neurol* 2012; 19(12): 1509-1517.
- 39) Vanacore N, Cocco P, Fadda D, Dosemeci M. Job strain, hypoxia and risk of amyotrophic lateral sclerosis: Results from a death certificate study. *Amyotroph Lateral Scler* 2010; 11(5): 430-434.
- 40) McGuire V, Longstreth WT Jr, Nelson LM, Koepsell TD, Checkoway H, Morgan MS, van Belle G. Occupational exposures and amyotrophic lateral sclerosis. A population-based case-control study. *Am J Epidemiol* 1997; 145(12): 1076-1088.
- 41) Johansen C. Exposure to electromagnetic fields and risk of central nervous system disease in utility workers. *Epidemiology* 2000, 11, 539-543.
- 42) Hakansson N, Gustavsson P, Johansen C, Floderus B. Neurodegenerative diseases in welders and other workers exposed to high levels of magnetic fields. *Epidemiology* 2003, 14, 420-426.
- 43) Savitz DA, Loomis DP, Tse CK. Electrical occupations and neurodegenerative disease: analysis of U.S. mortality data. *Arch Environ Health* 1998 Jan-Feb; 53(1): 71-4.
- 44) Ruder AM, Hein MJ, Hopf NB, Waters MA. Mortality among 24,865 workers exposed to polychlorinated biphenyls (PCBs) in three electrical capacitor manufacturing plants: a ten-year update. *Int J Hyg Environ Health* 2014 Mar; 217(2-3): 176-87.
- 45) Johansen C, Olsen JH. Mortality from amyotrophic lateral sclerosis, other chronic disorders, and electric shocks among utility workers. *Am J Epidemiol* 1998 Aug 15; 148(4): 362-8.
- 46) Abhinav K, Al-Chalabi A, Hortobagyi T, Leigh PN. Electrical injury and amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review of the literature. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2007, 78, 450-453.
- 47) Barth SK, Kang HK, Bullman TA, Wallin MT. Neurological mortality among U.S. veterans of the Persian Gulf War: 13-year follow-up. *Am J Ind Med* 2009 Sep; 52(9): 663-70.
- 48) Ascherio A, Weisskopf MG, O'Reilly EJ, McCullough ML, Calle EE, Thun MJ. ALS and military service. *Neurology* 2005 Sep 27; 65(6): 972.
- 49) Mundt DJ, Dell LD, Luippold RS, Sulsky SI, Skillings A, Gross R, Cox KL, Mundt KA. Cause-specific mortality among Kelly Air Force Base civilian employees, 1981-2001. *J Occup Environ Med* 2002 Nov; 44(11): 989-96.
- 50) Homer RD, Feussner JR, Kasarskis EJ. Prospective study of military service and mortality from ALS. *Neurology* 2005 Jul 12; 65(1): 180-1.
- 51) Chiò A, Benzi G, Dossena M, Mutani R, Mora G. Severely increased risk of amyotrophic lateral sclerosis among Italian professional football players. *Brain* 2005 Mar; 128(Pt 3): 472-6.
- 52) Al-Chalabi A, Leigh PN. Trouble on the pitch: are professional football players at increased risk of developing amyotrophic lateral sclerosis? *Brain* 2005 Mar; 128(Pt 3): 451-3.
- 53) Lehman EJ, Hein MJ, Baron SL, Gersic CM. Neurodegenerative causes of death among retired National Football League players. *Neurology* 2012 Nov 6; 79(19): 1970-4.
- 54) Chiò A, Calvo A, Dossena M, Ghigliione P, Mutani R, Mora G. ALS in Italian professional soccer players: the risk is still present and could be soccer-specific. *Amyotroph Lateral Scler* 2009 Aug; 10(4): 205-9.
- 55) Vanacore N, Binazzi A, Bottazzi M, Belli S. Amyotrophic lateral sclerosis in an Italian professional soccer player. *Parkinsonism Relat Disord* 2006 Jun; 12(5): 327-9.
- 56) Belli S, Vanacore N. Proportionate mortality of Italian soccer players: is amyotrophic lateral sclerosis an occupational disease? *Eur J Epidemiol* 2005; 20(3): 237-42.
- 57) Pupillo E, Messina P, Giussani G, Logroscino G, Zoccolella S, Chiò A, Calvo A, Corbo M, Lunetta C, Marin B, Mitchell D, Hardiman O, Rooney J, Stevic Z, Bandettini di Poggio M, Filosto M, Cotelli MS, Perini M, Riva N, Tremolizzo L, Vitelli E, Damiani D, Beghi E; and the EURALS Consortium. Physical activity and amyotrophic lateral sclerosis: A European population-based case-control study. *Ann Neurol* 2014 Apr 5. doi: 10.1002/ana.24150. Epub ahead of print.
- 58) Veldink JH, Kalmijn S, Groeneveld GJ, Titulaer MJ, Wokke JH, van den Berg LH. Physical activity and the association with sporadic ALS. *Neurology* 2005 Jan 25; 64(2): 241-5.
- 59) Huisman MH, Seelen M, de Jong SW, Dorresteyn KR, van Doormaal PT, van der Kooij AJ, de Visser M, Schelhaas HJ, van den Berg LH, Veldink JH. Lifetime physical activity and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2013 Sep; 84(9): 976-81.
- 60) Davanipour Z, Sobel E, Vu H, Will AD. Electromagnetic field exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Neuroepidemiology* 1991; 10(5-6): 308.
- 61) Ahlborn IC, Cardis E, Green A, Linet M, Savitz D, Swerdlow A. Review of the epidemiologic literature on EMF and Health; ICNIRP (International Commission for Non-Ionizing Radiation Protection) Standing Committee on Epidemiology. *Environ Health Perspect* 2001 Dec; 109 Suppl 6: 911-33.
- 62) Li CY, Sung FC. Association between occupational exposure to power frequency electromagnetic fields and amyotrophic lateral sclerosis: a review. *Am J Ind Med* 2003 Feb; 43(2): 212-20.
- 63) Parlett LE, Bowman JD, van Wijngaarden E. Evaluation of occupational exposure to magnetic fields and motor neuron disease mortality in a population-based cohort. *J Occup Environ Med* 2011 Dec; 53(12): 1447-51.

- 64) Noonan CW, Reif JS, Yost M, Touchstone J. Occupational exposure to magnetic fields in case-referent studies of neurodegenerative diseases. *Scand J Work Environ Health* 2002 Feb; 28(1): 42-8.
- 65) Rööslä M, Lörtcher M, Egger M, Pfluger D, Schreier N, Lörtcher E, Locher P, Spoerri A, Minder C. Mortality from neurodegenerative disease and exposure to extremely low-frequency magnetic fields: 31 years of observations on Swiss railway employees. *Neuroepidemiology* 2007; 28(4): 197-206.
- 66) Poullietier de Gannes F, Ruffié G, Taxile M, Ladevèze E, Hurtier A, Haro E, Duleu S, Charlet de Sauvage R, Billaudel B, Geffard M, Veyret B, Lagroye I. Amyotrophic lateral sclerosis (ALS) and extremely-low frequency (ELF) magnetic fields: a study in the SOD-1 transgenic mouse model. *Amyotroph Lateral Scler* 2009 Oct-Dec; 10(5-6): 370-3.
- 67) Zhou H, Chen G, Chen C, Yu Y, Xu Z. Association between extremely low-frequency electromagnetic fields occupations and amyotrophic lateral sclerosis: a meta-analysis. *PLoS One* 2012; 7(11): e48354.
- 68) Kheifets L, Bowman JD, Checkoway H, Feychting M, Harrington JM, Kavet R, Marsh G, Mezei G, Renew DC, van Wijngaarden E. Future needs of occupational epidemiology of extremely low frequency electric and magnetic fields: review and recommendations. *Occup Environ Med* 2009 Feb; 66(2): 72-80.
- 69) Sayre LM, Smith MA, Perry G. Chemistry and biochemistry of oxidative stress in neurodegenerative disease. *Curr Med Chem* 2001; 8(7): 721-738.
- 70) D'Amico E, Factor-Litvak P, Santella RM, Mitumoto H. Clinical perspective on oxidative stress in sporadic amyotrophic lateral sclerosis. *Free Radic Biol Med* 2013 Dec; 65: 509-27.
- 71) Bastos AF, Orsini M, Machado D, Mello MP, Nader S, Silva JG, da Silva Catharino AM, de Freitas MR, Pereira A, Pessoa LL, Sztajn bok FR, Leite MA, Nascimento OJ, Bastos VH. Amyotrophic lateral sclerosis: one or multiple causes? *Neurol Int* 2011 Jun; 3(1): e4.
- 72) Modgil S, Lahiri DK, Sharma VL, Anand A. Role of early life exposure and environment on neurodegeneration: implications on brain disorders. *Transl Neurodegener* 2014 Apr 29; 3: 9. eCollection 2014.
- 73) Casarett & Doull's - Tossicologia - I fondamenti dell'azione delle sostanze tossiche Klaasen, EMSI Ed. VII Edizione, 2010 ISBN: 978-88-86669-76-4.
- 74) Wegman DH, Fina LJ. Occupational health in the 1990s. *Annu Rev Public Health* 1990; 11: 89-103.
- 75) Lindgren KN, Masten VL, Ford DP. Relation of cumulative exposure to inorganic and neuropsychological test performance. *Occup Environ Med* 1996; 53: 472-477.
- 76) Carta P, Aru G, Carta L, Carta R, Casula F, Caracoi S, Biggio A, Ibba A, Flore C, Randaccio FS. Environmental exposure to inorganic lead and neurobehavioural tests among adolescents living in the Sulcis-Iglesiente, Sardinia. *G Ital Med Lav Ergon* 2007; 29(3): 550-552.
- 77) Mason LH, Harp JP, Han DY. Pb Neurotoxicity: Neuropsychological Effects of Lead Toxicity. *Biomed Res Int* 2014; 2014: 840547.
- 78) Baranowska-Bosiacka I, Gutowska I, Rybicka M, Nowacki P, Chlubek D. Neurotoxicity of lead. Hypothetical molecular mechanisms of synaptic function disorders. *Neurol Neurochir Pol* 2012 Nov-Dec; 46(6): 569-78.
- 79) Liu F, Xue Z, Li N, Huang H, Ying Y, Li J, Wang L, Li W. Effects of lead exposure on the expression of amyloid β and phosphorylated tau proteins in the C57BL/6 mouse hippocampus at different life stages. *Trace Elem Med Biol* 2014 Jan 29.
- 80) Gresham LS, Molgaard CA, Golbeck AL, Smith R. Lead exposure and ALS. *Neurology* 1992 Nov; 42(11): 2228-9.
- 81) Kamel F, Umbach DM, Munsat TL, Shefner JM, Hu H, Sandler DP. Lead exposure and amyotrophic lateral sclerosis. *Epidemiology* 2002 May; 13(3): 311-9.
- 82) Kamel F, Umbach DM, Hu H, Munsat TL, Shefner JM, Taylor JA, Sandler DP. Lead exposure as a risk factor for amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2005; 2(3-4): 195-201.
- 83) Barbeito AG, Martinez-Palma L, Vargas MR, Pehar M, Mañay N, Beckman JS, Barbeito L, Cassina P. Lead exposure stimulates VEGF expression in the spinal cord and extends survival in a mouse model of ALS. *Neurobiol Dis* 2010; 37(3): 574-580.
- 84) Kamel F, Umbach DM, Stallone L, Richards M, Hu H, Sandler DP. Association of lead exposure with survival in amyotrophic lateral sclerosis. *Environ Health Perspect* 2008; 116: 943-947.
- 85) Daniele L, Garzillo EM, Trojsi F, Monsurrò M, Tedeschi G. Role of Occupational and Environmental Exposure to Heavy Metals in Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-control Study in Campania Region. In *Neurol. Sciences, Proceedings of the 43rd Congress of the Italian Neurological Society, Rimini, Italy, 6-9 October 2012*; Springer-Verlag Italia: Milan, Italy, 2012.
- 86) Oh SS, Kim EA, Lee SW, Kim MK, Kang SK. A case of amyotrophic lateral sclerosis in electronic parts manufacturing worker exposed to lead. *Neurotoxicology* 2007; 28, 324-327.
- 87) Fang F, Kwee LC, Allen KD, Umbach DM, Ye W, Watson M, Keller J, Oddone EZ, Sandler DP, Schmidt S. Association between blood lead and the risk of amyotrophic lateral sclerosis. *Am J Epidemiol* 2010; 171, 1126-1133.
- 88) Lockitch G. Perspectives on lead toxicity. *Clin Biochem* 1993; 26(5): 371-381.
- 89) Wagner S, Rokita AG, Anderson ME, Maier LS. Redox regulation of sodium and calcium handling. *Antioxid Redox Signal* 2013; 20; 18(9): 1063-1077.
- 90) Mochly-Rosen D, Das K, Grimes KV. Protein kinase C, an elusive therapeutic target? *Nat Rev Drug Discov* 2012; 11(12): 937-57.
- 91) Markovac J, Goldstein G.W. Lead Activates protein kinase C in immature rat brain microvessels. *Toxicol Appl Pharmacol* 1988; 96: 14-23.
- 92) Lasley SM. Regulation of dopaminergic activity, but not tyrosine hydroxylase, is diminished after chronic inorganic lead exposure. *Neurotoxicology* 1992; 13(3): 625-635.
- 93) Apostoli P, Porru S, Alessi L. Are current biomarkers suitable for the assessment of manganese exposure in individual workers? *Am J Ind Med* 2000; 37: 283-290.
- 94) Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health* 1989; 44(3): 175-178.
- 95) Roels HA, Bowler RM, Kim Y, Claus Henn B, Mergler D, Hoet P, Gocheva VV, Bellinger DC, Wright RO, Harris MG, Chang Y, Bouchard MF, Riojas-Rodriguez H, Menezes-Filho JA, Téllez-Rojo MM. Manganese exposure and cognitive deficits: a growing concern for manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 2012; 33(4): 872-880.
- 96) Wasserman GA, Liu X, Parvez F, Ahsan H, Levy D, Factor-Litvak P, Kline J, van Geen A, Slavkovich V, Lolocono NJ, Cheng Z, Zheng Y, Graziano JH. Water manganese exposure and children's intellectual function in Arai hazar, Bangladesh. *Environ Health Perspect* 2006; 114(1): 124-129.
- 97) Lucchini RG, Guazzetti S, Zoni S, Donna F, Peter S, Zacco A, Salmistraro M, Bontempi E, Zimmerman NJ, Smith DR. Tremor, olfactory and motor changes in Italian adolescents exposed to historical ferro-manganese emission. *Neurotoxicology* 2012 Aug; 33(4): 687-96.
- 98) Zoni S, Bonetti G, Lucchini R. Olfactory functions at the intersection between environmental exposure to manganese and Parkinsonism. *J Trace Elem Med Biol* 2012 Jun; 26(2-3): 179-82.
- 99) He P, Liu DH, Zhang GQ. Effects of high-level-manganese sewage irrigation on children's neurobehavior. *Zhonghua Yu Fang Yi Xue Za Zhi* 1994; 28(4): 216-218.
- 100) Roos PM, Lierhagen S, Flaten TP, Syversen T, Vesterberg O, Nordberg M. Manganese in cerebrospinal fluid and blood plasma of patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Exp Biol Med* 2012; 237(7): 803-810.
- 101) Hozumi I, Hasegawa T, Honda A, Ozawa K, Hayashi Y, Hashimoto K, Yamada M, Koumura A, Sakurai T, Kimura A, Tanaka Y, Satoh M, Inuzuka T. Patterns of levels of biological metals in CSF differ among neurodegenerative diseases. *J Neurol Sci* 2011 Apr 15; 303(1-2): 95-9.
- 102) Royce-Nagel G, Cudkovic M, Myers D, Nicholson K, Shui A, Schoenfeld D, Huang X, Brown RH Jr. Vanadium, aluminum, magnesium and manganese are not elevated in hair samples in amyotrophic lateral sclerosis. *Amyotroph Lateral Scler* 2010 Oct; 11(5): 492-3.
- 103) Bowman AB, Kwakye GF, Herrero Hernández E, Aschner M. Role of manganese in neurodegenerative diseases. *J Trace Elem Med Biol* 2011 Dec; 25(4): 191-203.

- 104) Crow JP, Calingasan NY, Chen J, Hill JL, Beal MF. Manganese porphyrin given at symptom onset markedly extends survival of ALS mice. *Ann Neurol* 2005 Aug; 58(2): 258-65.
- 105) Flanagan SW1, Anderson RD, Ross MA, Oberley LW. Overexpression of manganese superoxide dismutase attenuates neuronal death in human cells expressing mutant (G37R) Cu/Zn-superoxide dismutase. *J Neurochem* 2002 Apr; 81(1): 170-7.
- 106) Rasekh HR, Soliman KFA, Davis MD. Effect of selenium on central nervous system of male S-D rats: Evidences for neurotoxicity of selenium. *Toxicol Lett* 1998; 95(1): 64.
- 107) Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. *Arch Environ Contam Toxicol* 2000; 39: 32-37.
- 108) Nogueira CW, Meotti FC, Curte E, Pilissao C, Zeni G, Rocha JB. Investigations into the potential neurotoxicity induced by diselenides in mice and rats. *Toxicology* 2003; 183: 29-37.
- 109) Rasekh HR, Davis MD, Cooke LW, Mazzio EA, Reams RR, Soliman KF. The effect of selenium on the central dopaminergic system: a microdialysis study. *Life Sci* 1997; 61: 1029-35.
- 110) Vinceti M, Mandrioli J, Borella P, Michalke B, Tsatsakis A, Finkelstein Y. Selenium neurotoxicity in humans: Bridging laboratory and epidemiologic studies. *Toxicol Lett* 2013 Nov 22. pii: S0378-4274(13)01422-7.
- 111) Tsunoda M, Johnson VJ, Sharma RP. Increase in dopamine metabolites in murine striatum after oral exposure to inorganic but not organic form of selenium. *Arch Environ Contam Toxicol* 2000; 39: 32-37.
- 112) Gupta N, Porter TD. Inhibition of human squalene monooxygenase by selenium compounds. *J Biochem Mol Toxicol* 2002; 16: 18-23.
- 113) Vinceti M, Maraldi T, Bergomi M, Malagoli C. Risk of chronic low-dose selenium overexposure in humans: insights from epidemiology and biochemistry. *Rev Environ Health* 2009; 24: 231-48.
- 114) Callaghan B, Feldman D, Gruis K, Feldman E. The association of exposure to lead, mercury, and selenium and the development of amyotrophic lateral sclerosis and the epigenetic implications. *Neurodegener Dis* 2011; 8(1-2): 1-8.
- 115) Vinceti M, Bonvicini F, Rothman KJ, Vescovi L, Wang F. The relation between amyotrophic lateral sclerosis and inorganic selenium in drinking water: a population-based case-control study. *Environ Health* 2010; 6: 9: 77.
- 116) Bergomi M, Vinceti M, Nacci G, Pietrini V, Bratter P, Alber D, Ferrari A, Vescovi L, Guidetti D, Sola P, Malagu S, Aramini C, Vivoli G. Environmental exposure to trace elements and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Environ Res* 2002; 89: 116-123.
- 117) Mitchell JD, East BW, Harris IA, Pentland B. Manganese, selenium and other trace elements in spinal cord, liver and bone in motor neuron disease. *Eur Neurol* 1991; 31: 7-11.
- 118) Markesbery WR, Ehmann WD, Candy JM, Ince PG, Shaw PJ, Tandon L, Deibel MA. Neutron activation analysis of trace elements in motor neuron disease spinal cord. *Neurodegeneration* 1995; 4: 383-390.
- 119) Apostoli P, Lucchini R, Maccarrone R, Alessio L. Biological monitoring of occupational exposure to aluminum. *Med Lav* 1992 Sep-Oct; 83(5): 475-83.
- 120) Tjälve H, Henriksson J. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 1999 Apr-Jun; 20(2-3): 181-95.
- 121) Campbell A, Hamai D, Bondy SC. Differential toxicity of aluminum salts in human cell lines of neural origin: implication for neurodegeneration. *Neurotoxicology* 2001; 22(1): 63-71.
- 122) Yasui M, Ota K, Garruto RM. Concentrations of zinc and iron in the brains of Guamanian patients with amyotrophic lateral sclerosis and parkinsonism-dementia. *Neurotoxicology* 1993; 14(4): 445-450.
- 123) Sinéczuk-Walczak H. Nervous system disorders induced by occupational exposure to aluminium compounds: a literature review. *Med Pr* 2001; 52(6): 479-81.
- 124) Roos PM, Vesterberg O, Syversen T, Flaten TP, Nordberg M. Metal concentrations in cerebrospinal fluid and blood plasma from patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Biol Trace Elem Res* 2013 Feb; 151(2): 159-70.
- 125) Shaw CA, Petrik MS. Aluminum hydroxide injections lead to motor deficits and motor neuron degeneration. *J Inorg Biochem* 2009 Nov; 103(11): 1555-62.
- 126) Thinnes FP. Opening cell membrane-standing type-1 VDAC/porin channels by trivalent aluminium-a factor in amyotrophic lateral sclerosis and Alzheimer's disease? *Mol Genet Metab* 2010 Oct-Nov; 101(2-3): 299-300.
- 127) Schwarz S, Husstedt I, Bertram HP, Kuchelmeister K. Amyotrophic lateral sclerosis after accidental injection of mercury. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 1996; 60: 698.
- 128) Roos PM, Dencker L. Mercury in the spinal cord after inhalation of mercury. *Basic Clin Pharmacol Toxicol* 2012 Aug; 111(2): 126-32.
- 129) Pamphlett R, Kum Jew S. Uptake of inorganic mercury by human locus ceruleus and corticomotor neurons: implications for amyotrophic lateral sclerosis. *Acta Neuropathol Commun* 2013 May 9; 1(1): 13.
- 130) Zahir F, Rizwi SJ, Haq SK, Khan RH. Low dose mercury toxicity and human health. *Environ Toxicol Pharmacol* 2005 Sep; 20(2): 351-60.
- 131) Praline J, Guennoc AM, Limousin N, Hallak H, de Toffol B, Corcia P. ALS and mercury intoxication: a relationship? *Clin Neurol Neurosurg* 2007 Dec; 109(10): 880-3.
- 132) Rooney J. Further thoughts on mercury, epigenetics, genetics and amyotrophic lateral sclerosis. *Neurodegener Dis* 2011; 8(6): 523-4.
- 133) Bar-Sela S, Reingold S, Richter ED. Amyotrophic lateral sclerosis in a battery-factory worker exposed to cadmium. *Int J Occup Environ Health* 2001 Apr-Jun; 7(2): 109-12.
- 134) Bar-Sela S, Levy M, Westin JB, Laster R, Richter ED. Medical findings in nickel-cadmium battery workers. *Isr J Med Sci* 1992 Aug-Sep; 28(8-9): 578-83.
- 135) Tokuda E, Ono S, Ishige K, Naganuma A, Ito Y, Suzuki T. Metallothionein proteins expression, copper and zinc concentrations, and lipid peroxidation level in a rodent model for amyotrophic lateral sclerosis. *Toxicology* 2007; 229, 33-41.
- 136) Valentine JS, Hart PJ. Misfolded, CuZn SOD and amyotrophic lateral sclerosis. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2003; 100: 3617-3622.
- 137) Rhoads TW, Lopez NI, Zollinger DR, Morrè JT, Arbogast BL, Maier CS, DeNoyer L, Beckman JS. Measuring copper and zinc superoxide dismutase from spinal cord tissue using electrospray mass spectrometry. *Anal Biochem* 2011 Aug 1; 415(1): 52-8.
- 138) Qureshi IA, Mehler MF. Advances in epigenetics and epigenomics for neurodegenerative diseases. *Curr Neurol Neurosci Rep* 2011; 11: 464-473.
- 139) Trojsi F, Monsurrò MR, Tedeschi G. Exposure to Environmental Toxicants and Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: State of the Art and research perspective. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 15286-15311.
- 140) Sreedharan J, Brown RH Jr. Amyotrophic lateral sclerosis: Problems and prospects. *Ann Neurol* 2013 Sep; 74(3): 309-16.
- 141) Mendonça DM, Pizzati L, Mostacada K, de S Martins SC, Higashi R, Ayres Sá L, Moura Neto V, Chimelli L, Martinez AM. Neuroproteomics: an insight into ALS. *Neurol Res* 2012 Dec; 34(10): 937-43.
- 142) Bourassa MW, Miller LM. Metal imaging in neurodegenerative diseases. *Metallomics* 2012 Aug; 4(8): 721-38.

Corrispondenza: Paola Pedata, Department of Experimental Medicine - Section of Hygiene, Occupational Medicine and Forensic Medicine - Occupational Medicine Area - Second University of Naples, Via L. De Crecchio, 7 - 80138, Naples, Italy, E-mail: ppedata@libero.it, paola.pedata@unina2.it, ph. no: +390815665901, fax no: +390815665898