

Valutazione del rischio di danno neuropsicologico per esposizione al piombo nell'infanzia

Paola BORELLA (a), Nicoletta STURLONI (b), Sergio ROVESTI (a), Roberto VIVOLI (a), Annalisa BARGELLINI (a) e Gianfranco VIVOLI (a)

(a) Dipartimento di Scienze Biomediche, Sezione di Igiene e Microbiologia,

(b) Dipartimento di Scienze Ginecologiche, Ostetriche e Pediatriche, Sezione di Pediatria, Università degli Studi, Modena

Riassunto. - Il problema dei potenziali effetti neurotossici del piombo sulla popolazione infantile è stato oggetto di numerose ricerche epidemiologiche. Nell'ambito di uno studio multicentrico europeo, sono stati esaminati anche bambini italiani residenti in una area industriale e caratterizzati da una esposizione al tossico non costante nel tempo, ma più elevata nel periodo prenatale e durante i primi anni di vita. Questa peculiarità ha consentito di trovare interessanti associazioni tra test neuropsicologici e livelli di Pb misurato nei denti, ma non con la piombemia che rappresenta un indicatore di esposizione di breve periodo. In particolare, è emersa una significativa influenza del Pb nei denti sui test che valutano la capacità discriminante e l'attenzione, mentre le apparenti associazioni tra Pb e test d'intelligenza scomparivano dopo correzione per il livello socio-economico dei genitori. In generale, le misure relative all'integrazione visuo-motoria e all'attenzione sono più frequentemente associate con l'esposizione a Pb rispetto alle misure d'intelligenza. Anche alla luce dei risultati ottenuti in altri paesi, è possibile affermare che l'entità degli effetti del Pb sul sistema nervoso dei bambini è modesta, almeno per gli attuali livelli di esposizione, ma anche che non è possibile identificare un livello soglia di esposizione compatibile con l'assenza totale di rischio.

Parole chiave: piombo, bambini, tossicità, effetti neuropsicologici, piombo nel sangue, piombo nei denti, piombo nei capelli, effetti sullo sviluppo.

Summary (*Risk for neuropsychological effects of lead exposure in childhood*). - Potential neurotoxicity of lead in children has been explored in many recent epidemiological studies carried out all over the world. Within a multicentric European study, an investigation was carried out also in Italy on children living in an industrial area and characterised by a non steady-state exposure condition with higher exposure at the early stages of life. This peculiar feature allowed to observe interesting associations between neurobehavioural functions and the levels of Pb measured in teeth, but not in blood. Indeed, Pb in teeth was associated with the results of psychometric tests which evaluate the discriminant ability and the attention. Other associations, like those found between the intelligence quotient (IQ) scores and Pb in teeth disappeared after correction for the socioeconomic status of parents. In general, in children exposed to environmental Pb, more consistent associations were found with visual-motor integration and attention than with IQ measurements. In agreement with literature data from other countries, we suggest that the relevance of neurotoxic effects of Pb is limited, at least at the current exposure levels, but also that a threshold Pb level associated with no effect cannot be identified.

Key words: lead toxicity, child, neuropsychological effects, Pb-blood, Pb-teeth, Pb-hair, child-development-lead-effects.

Introduzione

Il potenziale effetto neurotossico del piombo nell'infanzia è stato oggetto negli ultimi venti anni di numerosi studi. Da una parte la crescente diffusione ambientale del Pb emesso dai motoveicoli e dalle industrie, dall'altra l'affinamento delle tecniche per il dosaggio del Pb nelle diverse matrici biologiche e dei test per la valutazione delle funzioni neuropsicologiche, hanno indotto molti ricercatori a condurre studi epidemiologici di grande interesse su questa problematica. Dall'esame della letteratura, emerge che la misura più largamente impiegata per valutare l'esposizione al Pb nei bambini è la

piombemia (PbE), anche se per valutare l'esposizione pregressa in molte indagini sono stati utilizzati i denti [1-6] ed in altre i capelli [7-9]. Per quanto riguarda gli aspetti neurologici, sono stati impiegati sia test di intelligenza, che test che esplorano diverse funzioni cognitive superiori, quali l'attenzione, la capacità d'integrazione visuo-motoria e l'abilità visuo-motoria, oltre a questionari per la valutazione del rendimento scolastico e dell'iperattività. In questa rassegna, riportiamo alcuni dei dati più significativi emersi da uno studio epidemiologico condotto dal nostro gruppo di lavoro su bambini italiani, nonché i risultati di studi condotti in altri paesi. L'insieme di queste indagini ha consentito di quantificare il rischio

per il sistema nervoso centrale attribuibile all'esposizione a Pb nell'infanzia, e quindi di trarre alcune significative conclusioni.

Studio italiano

Nell'ambito di uno studio multicentrico che ha interessato vari Paesi europei [10], il gruppo italiano da noi coordinato ha indagato i rapporti tra diversi indicatori biochimici di esposizione al Pb ed alcune funzioni neuropsicologiche in un gruppo di 240 bambini tra i 7 e gli 8,6 anni residenti in una area industriale e caratterizzati da una elevata esposizione nel periodo prenatale, che si è invece attenuata negli anni successivi, grazie alla introduzione di norme per il controllo dell'inquinamento atmosferico da parte dello Stato italiano e della Regione Emilia Romagna.

La zona presa in esame è quella di Sassuolo (Modena), un distretto industriale dove il Pb ha creato problemi di esposizione anche per la popolazione non professionalmente esposta a causa dalla inusuale concentrazione di aziende ceramiche (oltre cento) dislocate in pochi chilometri quadrati di superficie [11]. Va sottolineato che la zona ha avuto il suo massimo sviluppo nel periodo 1965-75, senza alcun tipo di piano regolatore, il che ha consentito che tutt'intorno alle aziende ceramiche sorgessero case di abitazione. Delle circa 17 000 case dell'area, il 72% è stato costruito dopo il 1960 e oltre il 50% nel periodo 1961-75, periodo di massima affluenza di lavoratori soprattutto dal sud Italia, richiamati dalla fiorente industria ceramica. Nel 1975 i livelli di inquinamento atmosferico da Pb nella zona erano tra 2,4 e 3,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, il Pb nelle polveri sedimentabili raggiungeva il valore medio mensile di 43,4 mg/m^2 nel centro di Sassuolo ed era circa 6 volte più elevato di quello trovato nello stesso periodo nel centro di Modena, che pure era caratterizzato da un notevole inquinamento da traffico veicolare [12]. Negli anni successivi, la situazione è andata via via migliorando tanto che già nel 1985, a Sassuolo, i livelli di Pb nell'aria oscillavano tra 0,2 e 1,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$. Le emissioni di Pb avevano determinato l'inquinamento, non tanto delle acque, dove il metallo tende a sedimentare più che a rimanere in sospensione [13], quanto quello dei vegetali coltivati nella zona che sono stati oggetto di nostre ripetute indagini [14,15]. Nell'anno dello studio (1988), a Sassuolo risiedevano 54 563 persone, di cui la metà circa non lavorava e, tra la popolazione attiva, circa il 63% lavorava in ceramica. Inoltre, il 65% della popolazione aveva un livello di istruzione elementare, il 22% la licenza di scuola media, solo l'11% aveva frequentato la scuola media superiore e l'1,2% l'Università.

Per valutare il livello complessivo di esposizione dei bambini al Pb, sono stati utilizzati tre differenti indicatori di esposizione, la piombemia (PbE), il livello di Pb nei

capelli e la concentrazione di Pb nei denti decidui, oltre ad un indicatore di effetto rappresentato dalla attività dell'enzima ALA-deidrataasi (ALA-D) negli eritrociti (GR).

Per valutare le funzioni cognitive superiori sono stati utilizzati diversi test psicometrici standardizzati ed in particolare: a) la scala dell'intelligenza di Wechsler nella versione ridotta adattata per i bambini (reduced WISC, WISC-R) [16]; questa scala fornisce un punteggio totale (quoziente di intelligenza, QI) che deriva dalla somma dei punteggi ottenuti in due subtest verbali (vocabolario e comprensione) e di performance (completamento figure e disegno nei cubi); b) il Bender Gestalt (GFT) test che valuta le capacità d'integrazione visuo-motorie, utilizzato sia nella versione normale, GFT (nv: normal version), che nella versione con substrato confondente, GFT (iv: interference version) [17]; c) il test Trail Making, che valuta le abilità visuo-motoria (parte A) e visuo-sequenziale (parte B) secondo il modello proposto dal gruppo di studio Danese [18]; d) il test di cancellazione Toulouse-Piéron, che valuta la capacità di identificazione di simboli, la capacità discriminante e l'attenzione (T_1 e T_2 in base al tempo, E_1 ed E_2 in base al numero di errori effettuati); e) il tempo di reazione ritardata, effettuato tramite un programma computerizzato che elabora i risultati ottenuti al terzo blocco (12 secondi di ritardo) [19]; f) la scala di iperattività secondo Needleman, somministrata sia ai genitori che ai maestri dei bambini esaminati.

E' importante sottolineare che per questo studio sono state adottate procedure rigorose sia nella selezione del campione che nell'analisi dei dati e nella valutazione dei risultati. Il campione è stato ottenuto con la scelta casuale di 11 delle 15 scuole elementari della zona di Sassuolo e, nell'ambito delle scuole selezionate, includendo tutti i bambini che frequentavano la seconda elementare (in totale 532). Di questi, 314 hanno aderito con consenso informato da parte dei genitori e, dopo esclusione di 74 bambini sulla base dei criteri dell'OMS [18], sono rimasti 240 bambini (134 maschi e 106 femmine) di età compresa tra 7 e 8,6 anni. Particolare attenzione è stata posta nella divisione dei bambini in base ai livelli socioculturali, assegnando un punteggio (da 0 a 4) sia al grado di istruzione di entrambi i genitori che all'occupazione e poi suddividendo i bambini in tre livelli socioeconomici in base al punteggio complessivo: da 3 (punteggio minimo) a 6 punti, basso livello (n. = 95), da 7 a 10 punti, medio livello (n. = 98), da 11 a 14 punti (punteggio massimo), alto livello (n. = 32). Per 15 bambini non era possibile, a causa della mancata compilazione del questionario da parte dei genitori, determinare il livello socioeconomico. Il 35% dei bambini aveva al momento dello studio almeno un genitore occupato in ceramica, il 6% entrambi i genitori.

Un altro aspetto che è stato preso in attenta considerazione riguardava la somministrazione dei test da parte degli psicologi (4 in tutto e sotto la guida di un

supervisore). Per evitare distorsioni (bias), in ogni scuola i bambini venivano assegnati a caso ad uno dei quattro psicologi, i test venivano effettuati tutti alla stessa ora del mattino e con la medesima sequenza (WISC-R, GFT (nv), Trail making, GFT (iv) e Toulouse-Piéron), effettuando l'ultimo test, quello del tempo di reazione ritardata, dopo una settimana per evitare che i bambini si stancassero troppo. La validità della randomizzazione è stata confermata dal fatto che al termine dello studio, nessuna differenza significativa è stata osservata nella media dei punteggi ottenuti per ciascun test da ogni psicologo. Riguardo alle misure del Pb, esse sono state effettuate in spettroscopia di assorbimento atomico in fornello di grafite. Per la PbE, è stata adottata una procedura di analisi diretta del sangue intero, previa semplice diluizione del campione in detergente [20] e l'accuratezza delle analisi è stata verificata con la regolare partecipazione al controllo di qualità organizzato dal Regno Unito (UKEQAS) [21]. I campioni di capelli, raccolti con procedura standardizzata dalla regione nucale, sono stati lavati utilizzando un detergente non ionico come proposto da Harrison *et al.* [22], pesati e digeriti in miscela solfo-nitro-perclorica. Per valutare l'accuratezza dell'analisi è stato utilizzato il metodo degli standard per aggiunta nel range 1-20 µg/g (recupero = 94-107%), oltre ad analizzare il campione certificato di fegato bovino del National Bureau of Standards (NBS). La raccolta dei denti decidui, protrattasi per 6 mesi, ha consentito di ottenere campioni di incisivi (superiori e/o inferiori) da 115 bambini in cui il Pb è stato misurato secondo il metodo di Ewers *et al.* [23]. L'accuratezza e la precisione sono state verificate nell'ambito del Programma di Controllo di Qualità per le analisi del Pb nei denti organizzato dal WHO-Euro Research Project on Monitoring of Lead Neurotoxicity in Children (1984). I 115 bambini che hanno collezionato i loro denti non differivano per l'esposizione al Pb valutata con gli altri tre indicatori (PbE, Pb nei capelli e ALA-D) da quelli che non hanno raccolto i denti. L'attività ALA-D eritrocitaria è stata misurata col metodo standardizzato europeo [24].

Particolarmente complessa è stata infine la elaborazione statistica dei dati, effettuata utilizzando i pacchetti statistici BMDP e SPSS/PC. Prima dell'uso di test

parametrici, le misure del Pb sono state trasformate in logaritmo, così come i risultati del test Toulouse-Piéron T_1 e T_2 che risultavano distribuiti in modo asimmetrico. Quando anche la trasformazione logaritmica non normalizzava i dati, come nel caso dei test di Needleman e Toulouse-Piéron E_1 e E_2 , sono stati applicati test non parametrici come la ANOVA di Kruskal-Wallis e il test U di Mann-Whitney. Il coefficiente di correlazione di Pearson è stato utilizzato per valutare le associazioni tra i test neuropsicologici e gli indicatori di esposizione al Pb, oltre che per indagare le associazioni tra i test biochimici. L'influenza delle variabili di confondimento (età, sesso e livello socioeconomico dei genitori) è stata valutata con l'analisi della varianza (ANOVA). Infine per calcolare la varianza dei test psicometrici spiegata dai parametri biochimici è stata applicata la misura della covarianza (ANCOVA) che permette di effettuare la correzione per le variabili di confondimento.

Come emerge dalla Tab. 1, i bambini esaminati nel nostro studio presentavano livelli medi di PbE pari a 11,0 µg/100 ml, più bassi di quelli evidenziati negli anni precedenti (17,7 µg/100 ml nel 1979) [25]. Parimenti, nei capelli la concentrazione media di Pb (6,7 µg/g) era inferiore a quella evidenziata negli anni precedenti nella stessa area [11], a dimostrazione di un progressivo calo dell'esposizione ambientale nella zona. Il Pb nei denti è invece risultato superiore a quello riportato in altre popolazioni con paragonabili livelli di PbE [26], confermando che l'esposizione nella nostra popolazione non era stabile, ma piuttosto è stata caratterizzata da più elevati livelli espositivi alla nascita, al momento della formazione del dente. Le femmine presentavano livelli medi di Pb leggermente più elevati dei maschi soprattutto nei denti (6,64 vs 5,56 µg/g) senza che tuttavia le differenze raggiungessero la significatività statistica. Il 10% dei bambini presentava livelli di PbE superiori a 15,7 µg/100 ml, nei capelli superiori a 20,3 µg/g e nei denti superiori a 11,2 µg/g.

Il calo dell'esposizione può spiegare anche la assenza di correlazione tra le misure del Pb nel sangue e nei denti, correlazione trovata in popolazioni con esposizioni più stabili [27]. E' invece emersa una significativa relazione negativa tra ALA-D e PbE ($r = -0,316$; $p < 0,001$), con-

Tabella 1. - Livelli medi (media geometrica e aritmetica) dei parametri di esposizione al Pb nei bambini divisi per sesso

Parametri biochimici	Totale				Maschi				Femmine			
	n.	Media geom.	Media aritm.	DS	n.	Media geom.	Media aritm.	DS	n.	Media geom.	Media aritm.	DS
Pb-sangue (µg/100 ml)	211	11,00	11,48	3,45	120	10,80	11,19	2,97	91	11,28	11,86	3,98
Pb-capelli (µg/g)	208	6,71	9,74	8,60	117	6,28	9,20	8,75	91	7,31	10,44	8,41
Pb-denti (µg/g)	115	6,06	6,84	3,47	60	5,56	6,16	2,80	55	6,64	7,58	3,98
ALA-D-(mU/ml GR)	208		50,50	8,02	118		50,62	7,00	90		50,33	9,23

fermando la sensibilità di questo indicatore di effetto per livelli di esposizione al Pb relativamente bassi; è interessante però sottolineare che le associazioni si modificavano in base ai livelli espositivi: per esempio, la relazione inversa tra PbE e ALA-D era più forte ($r = -0,449$; $p < 0,0005$) considerando i bambini con livelli di PbE superiori a $12,88 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$ ($> 75^{\circ}$ percentile), mentre spariva nei bambini con livelli medio-bassi di PbE ($r = 0,149$ e $0,125$, rispettivamente).

Relazioni significative, anche se più deboli, sono emerse anche tra Pb nei denti e Pb nei capelli ($r = 0,216$; $p < 0,05$) e tra Pb nel sangue e Pb nei capelli ($r = 0,144$; $p < 0,05$). L'associazione tra Pb nei denti e PbE, che non risultava statisticamente significativa prendendo i soggetti tutti insieme, diventava significativa nel gruppo dei bambini con i più elevati livelli di Pb nei denti ($r = 0,339$; $p < 0,05$).

Oltre al sesso, il fattore di confondimento più importante nel valutare correttamente l'esposizione al Pb nell'infanzia è il livello socioeconomico (Fig. 1). Come ci si poteva attendere, i bambini degli strati socio-economici più deboli presentavano livelli più alti di Pb nei denti ($F = 3,30$; $p < 0,05$), mentre la differenza non è emersa per il sangue, probabilmente per il calo generale dell'inquinamento nella zona ed anche per un aumento dei livelli di educazione sanitaria, con l'acquisizione di una maggiore consapevolezza dei rischi derivanti dalla esposizione ambientale al Pb anche nelle famiglie appartenenti agli strati socioculturali più deboli. Tra l'altro, è emerso che erano soprattutto i maschi a mostrare un maggior grado di esposizione al Pb in relazione al livello sociale, molto probabilmente da mettere in relazione con il gioco nelle strade a contatto con la polvere molto più

diffuso tra i maschi. Infatti, la differenza osservata in base alle categorie socio-economiche è più evidente e significativa solo nel sesso maschile ($F = 3,77$; $p < 0,05$). Inoltre tra i maschi quelli appartenenti alle classi sociali medio-alte avevano valori medi di ALA-D più elevati dei maschi della classe sociale bassa ($F = 5,62$; $p < 0,005$).

Nella Tab. 2 sono presentati i risultati dei test psicometrici sia sul totale che nei bambini divisi in base allo strato socioeconomico. Anche in questo caso emerge l'importanza della variabile socioeconomico, che influisce fortemente sui punteggi del test di intelligenza, con differenze tra le medie fino a 16 punti. Effettuando l'analisi della varianza, le tre scale del WISC-R (verbale, performance, totale) risultavano significativamente influenzate dalla condizione socioeconomico, così come il test Toulouse-Piéron T_1 . Il sesso influiva significativamente solo sul test Trail making, parte B ($F = 5,61$; $p < 0,02$), con più elevati valori nelle femmine.

Riguardo all'iperattività dei bambini, misurata con la scala di Needleman, secondo gli insegnanti il 53,6% dei bambini presentava diversi gradi di iperattività, contro il 72,5% riportato dai genitori. Inoltre, la scala degli insegnanti non era influenzata dalle variabili di confondimento, mentre quella dei genitori risentiva della situazione socioeconomico ($p < 0,01$).

L'analisi della covarianza effettuata per valutare l'influenza degli indicatori di esposizione al Pb sui test psicometrici, tenendo conto delle variabili di confondimento, ha evidenziato che il livello di Pb nei denti spiegava complessivamente il 4,7% della variabilità del test Toulouse-Piéron T_2 che valuta la percezione e la discriminazione delle figure (Tab. 3) e i due parametri erano anche significativamente correlati tra loro ($r = 0,67$; $p < 0,05$). Ripetendo l'analisi sui bambini divisi secondo lo strato sociale, è emerso però che la correlazione tra Pb nei denti e Toulouse-Piéron T_2 rimaneva significativa solo nei bambini dello strato sociale basso, che presentavano un più forte accumulo di Pb nei denti. Applicando i test non parametrici, è inoltre stato osservato che il numero di errori effettuati con il test Toulouse-Piéron (test di Kruskal-Wallis E_1 , $\chi^2 = 7,16$, $p < 0,05$; E_2 , $\chi^2 = 5,95$, $p < 0,05$) aumentava con l'aumentare del Pb nei capelli (Fig. 2). Infine, la PbE correlava con l'iperattività dei bambini secondo quanto riportato dagli insegnanti, la cui valutazione era probabilmente più imparziale rispetto a quella riportata dai genitori che in effetti era influenzata dal loro stato sociale.

Confronto con altri studi

Dal nostro studio è emersa l'associazione tra l'esposizione a Pb ed i risultati ottenuti con alcuni test che valutano funzioni cognitive superiori, come la percezione e l'attenzione. I nostri risultati in parte non concordano con quanto trovato complessivamente nello studio

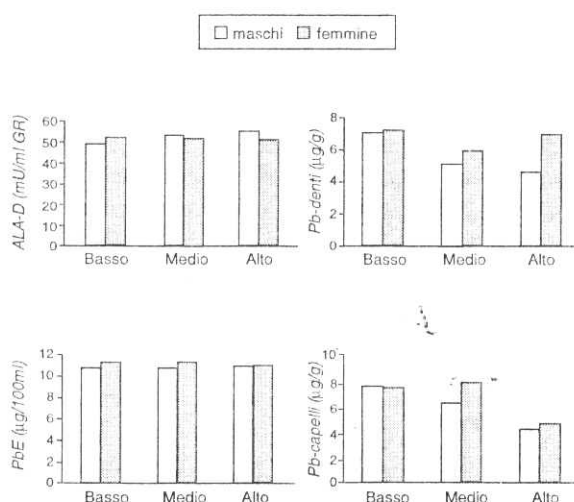


Fig. 1. - Livelli di Pb nelle diverse matrici biologiche e attività ALA-D deidratasi eritrocitaria nei bambini suddivisi in tre gruppi (basso, medio e alto) in base al livello socio-economico dei genitori.

Tabella 2. - Punteggi dei test psicometrici nei bambini divisi secondo lo stato socio-economico dei genitori

Test psicometrici	Stato socio-economico genitori				F
	Tot Media	Basso (n. 95) Media	Medio (n. 98) Media	Alto (n. 32) Media	
WISC-R (QI totale)	120,2	114,8	121,8	130,9	9,35 ^(a)
(QI verbale)	119,2	114,2	120,6	129,8	5,91 ^(a)
(QI performance)	117,0	112,3	118,6	126,3	7,79 ^(a)
Bender-Gestalt nv (errori)	19,2	19,4	19,2	18,5	0,33
Bender-Gestalt iv (errori)	21,4	21,6	21,6	20,3	0,59
Trail making -parte A (secondi)	46,5	46,0	46,5	46,8	0,04
Trail making -parte B (secondi)	94,2	96,8	92,4	92,4	0,25
Delayed reaction time (secondi)	511	507	521	497	0,21
Toulouse-Piéron T ₁ (secondi)	531	525	525	450	3,23 ^(b)
T ₂ (secondi)	463	420	457	388	2,96
^(c) E ₁ (errori)	3	3	3	3	0,32
^(c) E ₂ (errori)	2	2	2	2	0,25

(a) $p < 0,005$; (b) $p < 0,05$; (c) punteggi mediani.

Tabella 3. - Analisi della covarianza: influenza del Pb nei denti sul test Toulouse-Piéron T₂ dopo correzione per i fattori confondenti

	Toulouse-Piéron T ₂		
	F	p	Varianza spiegata (%)
Pb-denti	5,54	0,020	4,73
Stato socio-economico genitori	1,39	0,254	2,32
Sesso	0,03	0,861	0,00
Interazione a due vie	0,13	0,878	0,26

multicentrico condotto in Europa [10], in cui l'associazione più significativa tra esposizione al Pb e test psicometrici è stata evidenziata per il test Bender Gestalt, anche se il risultato è riferito alla sola PbE, il cui contributo alla variabilità del test non eccedeva lo 0,8%. In uno studio recente, in cui i livelli di Pb nei capelli erano simili a quelli da noi trovati, è stata confermata una significativa correlazione con i deficit di attenzione [7]. Considerato che non abbiamo osservato associazioni utilizzando strumenti quali la scala di intelligenza, si potrebbe concludere che il Pb, almeno per i livelli misurati nella nostra popolazione, non interferisce in maniera rilevante con lo sviluppo delle competenze di apprendimento nei bambini. Data la plasticità del sistema nervoso in via di sviluppo, si può ipotizzare che quanto prima si verifica un danno, tanto più facilmente esso può essere riparato. In effetti, risultati negativi vengono riportati circa una associazione tra PbE misurata alla nascita e deficit mentali o motori misurati a 4-5 anni [28, 29], o tra PbE materno e del cordone ombelicale e deficit di sviluppo

psicomotorio in bambini fino a 3 anni [30]. Tuttavia, in generale, l'esistenza di una qualche relazione tra funzioni neuropsicologiche ed indicatori di esposizione al Pb è stata documentata soprattutto quando l'esposizione si è verificata nelle prime fasi della vita [31]. Nel nostro studio, la migliore correlazione è stata trovata con il Pb nei denti, che meglio degli altri indicatori indica la esposizione precoce, il che confermerebbe che il successivo sviluppo delle abilità neuropsicologiche può essere influenzato dal Pb assunto nella prima infanzia. Ciò è in linea con i risultati degli studi sugli animali, che dimostrano che i deficit neurocomportamentali conseguenti ad una esposizione precoce al Pb possono permanere anche nell'animale adulto dopo che l'esposizione è cessata [32]. Questo sembra confermato anche nell'uomo: in un recente studio effettuato in Nuova Zelanda è stata dimostrata una associazione tra i livelli di Pb misurati a 6-8 anni nella dentina e il comportamento scolastico valutato a distanza di 10 anni: chi aveva i livelli più alti di Pb aveva minor capacità di lettura e registrava maggiori insuccessi scolastici, con più frequente abbandono della scuola, questo anche dopo correzione per le variabili di confondimento, in particolare quelle sociali e familiari [6], confermando analoghi studi condotti precedentemente sui bambini americani [33, 34]. Anche quando gli effetti della esposizione nei primi anni di vita (tra 15 mesi e 7 anni) è stata valutata utilizzando la scala d'intelligenza a 13 anni, è stata confermata una associazione negativa tra PbE, misurata prima (nel cordone ombelicale) e dopo la nascita e a varie età successive ed il QI [35], ed è stato calcolato che il QI totale cala mediamente di 3 punti per un incremento medio di PbE nel corso della vita da 10 a 20 µg/100 ml [35-37]. In effetti, in un gruppo di bambini messicani di età compresa tra 7 e 12 anni in cui l'esposizione al Pb aumentava progressivamente per la vicinanza di una industria me-

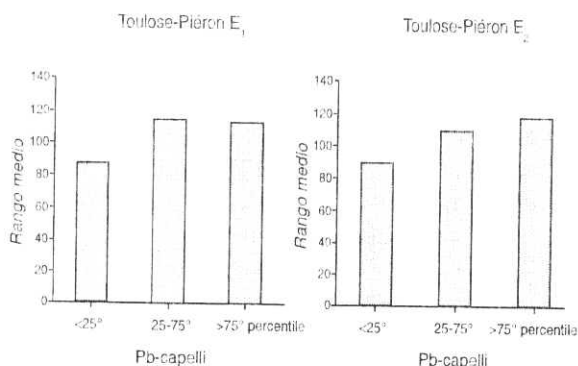


Fig. 2. - Aumento degli errori effettuati col test Toulouse-Piéron con l'aumentare del livello di Pb nei capelli.

tallurgica, e con PbE medie iniziali di 19,2 µg/100 ml che raggiungevano dopo tre anni il valore di 27,5 µg/100 ml, i punteggi dei test d'intelligenza e di coordinazione motoria erano significativamente più bassi rispetto a quelli di un gruppo analogo di bambini residenti a maggior distanza dalla fabbrica con livelli medi di PbE pari a 8 µg/100 ml [38].

Uno degli aspetti più critici di questo tipo di indagine è che il principale fattore di confondimento, il livello socio-economico, correla sia con l'intelligenza che con il livello di esposizione al tossico, ed è quindi molto difficile valutare correttamente l'influenza di questa covariata, dato che il reale effetto del Pb potrebbe essere mascherato da un ipercontrollo di questa variabile. In un gruppo di bambini residenti in area urbana, a più alti livelli di Pb alla nascita, ma non successivamente, erano associate minori capacità di integrazione visuo-spaziale e visuo-motoria misurate a 4 anni, ma solamente nei bambini delle famiglie più povere [39]. Interferenze tra funzioni neuropsicologiche, esposizione al Pb e grado di istruzione dei genitori sono state confermate anche in altri studi [40, 41].

Conclusioni

L'esame complessivo dei dati della letteratura fa ritenere che le misure relative alla integrazione visuo-motoria, alla capacità di reazione e all'attenzione sono più frequentemente associate con l'esposizione a Pb nell'infanzia rispetto alle misure d'intelligenza [32, 42]. Si può altresì concludere che non è possibile evidenziare per il Pb un vero e proprio livello soglia che definisca l'assenza del rischio [9, 43], ma anche che l'entità dell'effetto del Pb sulle funzioni cognitive è limitata, almeno per i livelli di esposizione attuali [44]. In sostanza, la neurotossicità del Pb è meglio dimostrata negli animali che nelle condizioni di esposizioni umana e manca una teoria convincente sui meccanismi che pre-

siedono ad una maggior vulnerabilità al Pb del cervello in via di sviluppo, anche se sembra che il Pb sia in grado di alterare l'omeostasi del calcio nel cervello immaturo. Sulla base degli studi fin qui effettuati, si è stabilito di fissare un limite di sicurezza per la PbE nei bambini pari a 10 µg/100 ml [36, 45, 46].

La messa a punto e l'impiego di nuovi test capaci di saggiare le funzioni neurologiche più fini, ma non influenzabili da fattori sociali e culturali, quali ad esempio i test di neurofisiologia, potrà chiarire se questi limiti biologici, attualmente non superati almeno nel nostro paese, siano sufficienti a prevenire ogni forma di danno neurologico nella popolazione infantile.

Ringraziamenti

Si ringraziano tutti coloro che hanno collaborato e partecipato allo studio italiano. Un particolare ringraziamento, alla memoria, va al Dr. Pierluigi Tartoni per l'eccellente contributo nell'elaborazione statistica.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 29 luglio 1997.

BIBLIOGRAFIA

1. POCOCK, S.J., ASHBY, D. & SMITH, M.A. 1987. Lead exposure and children's intellectual performance. *Int. J. Epidemiol.* **16**: 57-67.
2. HANSEN, O.N., TRILLINGSGAARD, A., BEESE, I., LYNGBYE, T. & GRANDJEAN, P. 1989. A neuropsychological study of children with elevated dentine lead level: assessment of the effect of lead in different socio-economic groups. *Neurotoxicol. Teratol.* **11**: 205-213.
3. VIVOLI, G., BERGOMI, M., BORELLA, P., FANTUZZI, G., SIMONI, L., CATELLI, D., STURLONI, N., CAVAZZUTI, G.B., MONTORSI, R., CAMPAGNA, R., TAMPIERI, A. & TARTONI, P.L. 1989. Evaluation of different biological indicators of lead exposure related to neuropsychological effects in children. In: *Lead exposure and child development: an international assessment*. M.A. Smith, L.D. Grant & A.I. Sors (Eds). Kluwer Academic Publisher, Dordrecht, Boston, London. p. 224-229.
4. FERGUSSON, J.E. & KINZETT, N.G. 1989. A longitudinal study of dentine lead levels and intelligence, school performance and behaviour: the measurement of dentine lead. *Sci. Total Environ.* **80**: 229-241.
5. FERGUSSON, D.M. & HORWOOD, L.J. 1993. The effects of lead levels on the growth of word recognition in middle childhood. *Int. J. Epidemiol.* **22**: 891-897.
6. FERGUSSON, D.M., HORWOOD, L.J. & LYNSKEY, M.T. 1997. Early dentine lead levels and educational outcomes at 18 years. *J. Child. Psychol. Psychiatry* **38**: 471-478.
7. BERGOMI, M., BORELLA, P., FANTUZZI, G., VIVOLI, G., STURLONI, N., CAVAZZUTI, G., TAMPIERI, A. & TARTONI, P.L. 1989. Relationship between lead exposure indicators and neuropsychological performance in children. *Dev. Med. Child Neurol.* **31**: 181-190.

8. MINDER, B., DAS-SMAAL, E.A., BRAND, E.F. & ORLEBEKE, J.F. 1994. Exposure to lead and specific attentional problems in schoolchildren. *J. Learn Disabil.* **27**: 393-399.
9. TUTHILL, R.W. 1996. Hair lead levels related to children's classroom attention-deficit behavior. *Arch. Environ. Health* **51**: 214-220.
10. WINNEKE, G., BROCKHAUS, A., EWERS, U., KRAMER, U. & NEUF, M. 1990. Results from the European multicenter study on lead neurotoxicity in children: implications for risk assessment. *Neurotoxicol. Teratol.* **12**: 553-559.
11. BERGOMI, M., BORELLA, P., FANTUZZI, G. & VIVOLI, G. 1985. Distribuzione del piombo nel sangue e nei capelli di una popolazione infantile residente in un'area industriale. *Ann. Ist. Super. Sanità* **21**: 43-52.
12. OLIVO, R., VECCHI, G.P. & VIVOLI, G. 1976. Alcuni problemi igienici legati all'industria della ceramica. Parte I a: l'inquinamento atmosferico nei comuni di Sassuolo e Fiorano. *Difesa Sociale* **55**: 117-121.
13. BORELLA, P., PAREA, G.B. & PREDIERI, G. 1984. La contaminazione da metalli nei fanghi attuali dei fiumi Secchia e Panaro in provincia di Modena. *Inquinamento* **26**: 37-41.
14. BORELLA, P., CASELGRANDI, E. & PINI, A. 1979. Indagine sul contenuto in piombo degli alimenti di origine vegetale prodotti nel comprensorio delle ceramiche. *Riv. It. Ig.* **39**: 5-6
15. BORELLA, P., FANTUZZI, G. & CASELGRANDI, E. 1982. Contaminazione da piombo negli alimenti prodotti in un'area industriale. *Tecn. San.* **2**: 95-104
16. WECHSLER, D. 1974. *Wechsler intelligence scale for children-revised*. Psychological Corporation, New York.
17. BENDER, L. 1983. *A visual motor gestalt test and its clinical use*. American Orthopsychiatric Association, New York. (Research Monograph, 3).
18. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1984. *Consultation on monitoring of lead neurotoxicity in children*. Executive summary. European Regional programme on Chemical Safety, Düsseldorf.
19. HUNTER, J., URBANOWICZ, M.A., YULE, W. & LANSDOWN, R. 1985. Automated testing of reaction time and its associations with lead in children. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **57**: 27-34.
20. FERNANDEZ, F.J. 1975. Micromethod for lead determination in whole blood by atomic absorption with use of the graphite furnace. *Clin. Chem.* **21**: 558-561.
21. BULLOCK, D.G., SMITH, N.J. & WHITEHEAD, T.P. 1986. External quality assessment of assays of lead in blood. *Clin. Chem.* **32**: 1884-1889.
22. HARRISON, W.W., YURACHEK, J.P. & BENSON, D.A. 1969. The determination of trace elements in human hair by atomic absorption spectroscopy. *Clin. Chim. Acta* **23**: 83-91.
23. EWERS, U., BROCKHAUS, A., GENTER, E., IDEL, H. & SCHURMANN, E.A. 1979. Untersuchungen über den zahnbleichhalt von schulkindern aus zwei unterschiedlich belasteten Gebieten in Nordwestdeutschland. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **44**: 65-71.
24. BERLIN, A. & SCHALLER, K.H. 1974. European standardized method for the determination of delta-aminolevulinic acid dehydratase activity in blood. *Z. Klin. Chem. Klin. Biochem.* **12**: 389-390.
25. MORISI, G., PATRIARCA, M., MANCINELLI, R., MATTIELLO, G., BORTOLI, A., GELOSA, L., FORTUNA, E., VIVOLI, G., BORELLA, P., BERGOMI, M., CONSOLINO, A., PALLOTTI, G., PORROZZI, G., PIOVANO, V., RAMPA, P.L., PIOMBINO, O., BARRA, V., CHIAROTTI, F. & TAGGI, F. 1983. *Programma comunitario sulla sorveglianza biologica della popolazione contro il rischio di saturnismo. Risultati Italiani: Fase II (1980-81)*. Istituto Superiore di Sanità, Roma. (Rapporti ISTISAN, 83/43).
26. EWERS, U., BROCKHAUS, A., WINNEKE, G., FREIER, I., JERMANN, E. & KRAMER, U. 1982. Lead in deciduous teeth of children living in a non-ferrous smelter area and a rural area of the FRG. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* **50**: 139-151.
27. SMITH, M., DELVES, T., LANSDOWN, R., CLAYTON, B. & GRAHAM, P. 1983. The effects of lead exposure on urban children: the Institute of Child Health/Southampton study. *Dev. Med. Child Neurol. Suppl.* **47**: 1-54.
28. COONEY, G.H., BELL, A., MCBRIDE, W. & CARTER, C. 1989. Neurobehavioural consequences of prenatal low level exposures to lead. *Neurotoxicol. Teratol.* **11**: 95-104.
29. DIETRICH, K.N., SUCCOP, P.A., BERGER, O.G. & KEITH, R.W. 1992. Lead exposure and the central auditory processing abilities and cognitive development of urban children: the Cincinnati lead study cohort at age 5 years. *Neurotoxicol. Teratol.* **14**: 51-56.
30. COONEY, G.H., BELL, A., MCBRIDE, W. & CARTER, C. 1989. Low level exposure to lead: the Sydney lead study. *Dev. Med. Child Neurol.* **31**: 640-649.
31. BELLINGER, D., LEVITON, A. & SLOMAN, J. 1990. Antecedents and correlates of improved cognitive performance of children exposed in utero to low levels of lead. *Environ. Health Perspect.* **89**: 5-11.
32. WINNEKE, G. 1996. Inorganic lead as a developmental neurotoxicant: some basic issues and the Düsseldorf experience. *Neurotoxicology* **17**: 565-580.
33. NEEDLEMAN, H.L., SCHELL, A., BELLINGER, D., LEVITON, A. & ALLRED, E.N. 1990. The long term effects of exposure to low doses of lead in childhood. An 11 year follow up report. *N. Engl. J. Med.* **322**: 83-88.
34. WHITE, R.F., DIAMOND, R., PROCTOR, S., MOREY, C. & HU, H. 1993. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *Br. J. Ind. Med.* **50**: 613-622.
35. TONG, S., BAGHURST, P., McMICHAEL, A., SAWYER, M. & MUDGE, J. 1996. Lifetime exposure to environmental lead and children's intelligence at 11-13 years: the Port Pirie cohort study. *Br. Med. J.* **312**: 1569-1575.
36. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1995. *Inorganic lead*. WHO, Geneva. (Environmental Health Criteria, 165).
37. WINNEKE, G., LILIENTHAL, H. & KRAMER, U. 1996. The neurobehavioural toxicology and teratology of lead. *Arch. Toxicol. Suppl.* **18**: 57-70.
38. CALDERON-SALINAS, J.V., HERNANDEZ-LUNA, C., VALDEZ-ANAYA, B., MALDONADO-VEGA, M. & LOPEZ-

- MIRANDA, A. 1996. Evolution of lead toxicity in a population of children. *Hum. Exp. Toxicol.* **15**: 376-382.
39. DIETRICH, K.N., SUCCOP, P.A., BERGER, O.G., HAMMOND, P.B. & BORNSCHEIN, R.L. 1991. Lead exposure and the cognitive development of urban preschool children: the Cincinnati lead study cohort at age 4 years. *Neurotoxicol. Teratol.* **13**: 203-211.
40. BELLINGER, D., LEVITON, A., WATERNAUX, C., NEEDLEMAN, H.L. & RABINOWITZ, M. 1988. Low level lead exposure, social class, and infant development. *Neurotoxicol. Teratol.* **10**: 497-503.
41. RABINOWITZ, M.B., WANG, J.D. & SOONG, W.T. 1991. Dentine lead and child intelligence in Taiwan. *Arch. Environ. Health* **46**: 351-360.
42. BELLINGER, D., SLOMAN, J., LEVITON, A., RABINOWITZ, M., NEEDLEMAN, H.L. & WATERNAUX, C. 1991. Low level lead exposure and children's cognitive function in the preschool years. *Pediatrics* **87**: 219-227.
43. McMICHAEL, A.J., BAGHURST, P.A., WIGG, N.R., VIMPANI, G.V., ROBERTSON, E.F. & ROBERTS, R.J. 1988. Port Pirie cohort study: environmental exposure to lead and children's abilities at the age of four years. *N. Engl. J. Med.* **319**: 468-475.
44. FULTON, M., RAAB, G., THOMSON, G., LAXEN, D., HUNTER, R. & HEPBURN, W. 1987. Influence of blood lead on the ability and attainment of children in Edinburgh. *Lancet* **1**(8544): 1221-1226.
45. CENTERS FOR DISEASE CONTROL. 1993. State activities for prevention of lead poisoning among children in the United States. *Morb. Mortal Wkly Rep.* **42**: 171-172.
46. FELDMAN, R.G. & WHITE, R.F. 1992. Lead neurotoxicity and disorders of learning. *J. Child Neurol.* **7**: 354-359.