

Roberto G. Lucchini<sup>1</sup>, Alessandro Porro<sup>2</sup>

## Sviluppo della neuro-tossicologia comportamentale nell'ultimo secolo e sue radici storiche

<sup>1</sup> Occupational Health, University of Brescia, Italy

<sup>2</sup> History of Medicine, University of Brescia, Italy

**RIASSUNTO.** La neuro-tossicologia comportamentale trae origine da radici storiche afferenti alla psicologia e alla medicina del lavoro. Nel *De Morbis Artificum*, Ramazzini descriveva gli effetti dell'esposizione a neurotossici sulla sfera psichica dei lavoratori. Nei secoli successivi la psicologia sperimentale e la neuro-psicologia rappresentarono le basi della tossicologia neuro-comportamentale, che si affermò dagli anni 1960 come disciplina strettamente integrata alla medicina del lavoro. La valutazione degli effetti dell'esposizione sul comportamento si avvale di test specifici per le funzioni cognitive motorie che si svilupparono nel corso degli anni consentendo una valutazione sempre più globale e integrata nelle varie fasce di età degli individui.

**ABSTRACT.** DEVELOPMENT OF NEUROBEHAVIORAL TOXICOLOGY IN THE LAST CENTURY AND ITS HISTORICAL ROOTS. Behavioral neuro-toxicology traces his origins back to psychology and occupational medicine. Within the *"De Morbis Artificum"*, Bernardino Ramazzini described the effects of exposure to neurotoxic agents on the workers' psychological sphere. In the following centuries, experimental psychology and neuro-psychology represented the two main roots of behavioral neuro-toxicology. This discipline emerged in the 1960' as integrated with occupational Medicine. The assessment of the effects of exposure on behavior was achieved with specific tests for motor and cognitive functions. These methods have been further developed in the following years toward a global and integrated approach to the different life stages of individuals.

**Key words:** Neurobehavioral toxicology, Motor and cognitive functions.

### Introduzione

La moderna tossicologia neuro-comportamentale trae origine da diverse componenti storiche che ne hanno posto le basi già in epoca pre-industriale e ne hanno influenzato l'evoluzione fino all'epoca attuale.

“Nel fabbricare gli specchi i lavoratori si intossicano col mercurio e diventano paralitici, asmatici (...). A Venezia, nell'isola di Murano, dove si fanno specchi di grandi dimensioni, questi lavoratori si guardano, loro malgrado, con sguardo torvo negli specchi fatti con le proprie mani e maledicono il mestiere a cui si sono dovuti dedicare”. Questo era il modo in cui il maestro Bernadino Ramazzini descriveva gli effetti tossici dell'esposizione a mercurio nel *De Morbis Artificum Diatriba* (1700-1713), Capitolo VII “Le malattie dei vetrai e dei fabbricanti di specchi”. La descrizione poneva già in risalto in rapide ma efficaci battute, l'impatto dell'esposizione sulle funzioni comportamentali oltre a quelle più strettamente neurologiche a carico delle funzioni motorie. Lo “sguardo torvo” evidenzia in modo inequivocabile l'effetto a carico dello stato dell'umore dei lavoratori addetti a questa famosa produzione.

Quella del Ramazzini potrebbe quindi essere la prima ricostruzione storica di effetti sul comportamento indotti dall'esposizione ad agenti neurotossici. In seguito, la letteratura storica indica l'esistenza di descrizioni di alterazioni comportamentali e psichiche conseguenti all'esposizione a neurotossici a seguito di ingestioni accidentali

Alla fine del Settecento si possono trovare nell'opera di Johann Peter Frank (1745-1821) (Figura 1), il riformatore (1785) della sanità, della farmacia, dell'istruzione universitaria della Lombardia Austriaca nell'epoca dell'Imperatore Giuseppe II, alcuni interessanti riferimenti agli effetti dell'intossicazione da metalli (in particolare il rame). Nel suo *Sistema compiuto di polizia medica*, pietra miliare della sanità pubblica, che comparve nell'edizione italiana in 19 volumi egli dedica un capitolo, nel sesto volume, ai *mali che avvenir possono a cagione delle stoviglie ed altri vasi* e così si esprime: *Manifestossi tra l'equipaggio della nave da guerra l'Avventura una terribilissima malattia accompagnata da delirio ed altri minacciosi sintomi, la quale tosto cessò dacché il chirurgo del vascello vedendo quanto fossero sporche le caldaje di rame, mise al male l'opportuno rimedio* (Frank 1826) (Figura 2).

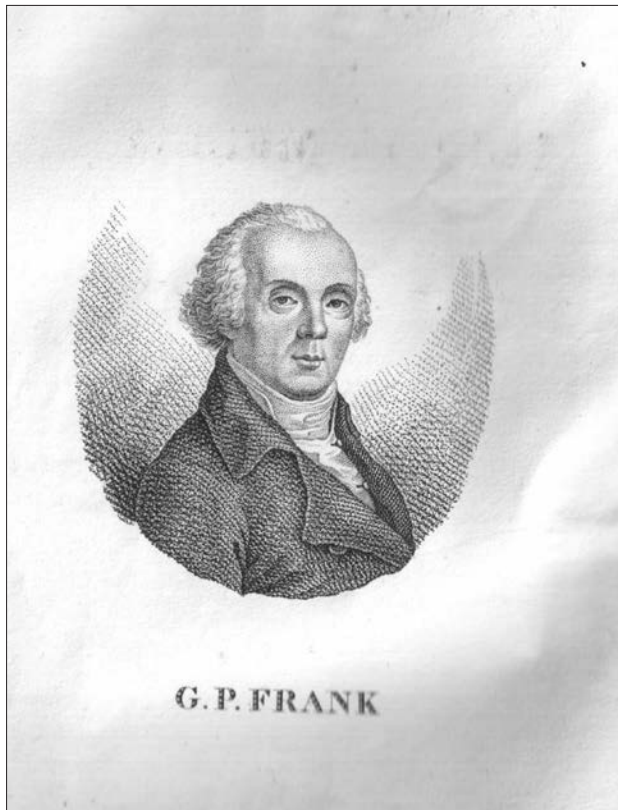


Figura 1

varsì in essi disciolte delle particelle di rame, e ce ne fanno fede il sapore metallico che ne contraggono gli alimenti, e l'ansietà e 'l vomito che avvengono in chi li mangia [...] (Frank 1826).

Fra gli altri sintomi, deve essere ricordata una sorta di ansietà, di irrequietezza, un malessere generale, che obbliga continuamente a cambiare di posizione.

## La psicologia sperimentale e la neuro-psicologia

Nel XIX secolo, gli psicologi sperimentali iniziarono a descrivere il comportamento umano analizzando la risposta a vari stimoli sensoriali tattili, cinestesici, visivi ed uditivi. Sir Francis Galton (Inghilterra, 1822-1911) è considerato il padre fondatore della psicomètria, intesa come scienza che misura la facoltà mentali. Wilhelm Maximilian Wundt (Germania 1832-1920) fondò il primo laboratorio di ricerca psicologica per lo studio dell'influenza dell'"ambiente esterno" sulla psiche.

Le prime descrizioni di "eretismo mercuriale" (Batemman e coll., 1818) e di "locura manganica" (Couper, 1837) risalgono al medesimo periodo in cui si sviluppa la psicologia sperimentale. Esse riguardano rispettivamente gli effetti psichici delle intossicazioni professionali da mercurio e da manganese, e compaiono in relazione ad un più ampio sviluppo di natura industriale.

Le esperienze condotte dagli psicologi sperimentali condussero alla nascita e allo sviluppo, nel XX secolo, della neuro-psicologia, che può essere considerata un ulteriore precursore della moderna tossicologia neuro-comportamentale. Negli esperimenti di John B. Watson (USA, 1878-1958), Ivan Pavlov (Russia, 1849-1936), Edward Thorndike (USA, 1874-1949) il cervello venne considerato come organizzato in aree differenti nelle quali hanno luogo associazioni che regolano lo sviluppo del comportamento e sulle quali non viene esercitato un controllo diretto da parte delle funzioni mentali.

Il dualismo fra le dimensioni della "mente" e del "cervello" venne rivalutato dalla neuro-psicologia con un processo che segnò il passaggio da una disciplina "comportamentista" ad una "cognitivista". La valutazione neuro-psicologica venne costruita con la somministrazione di

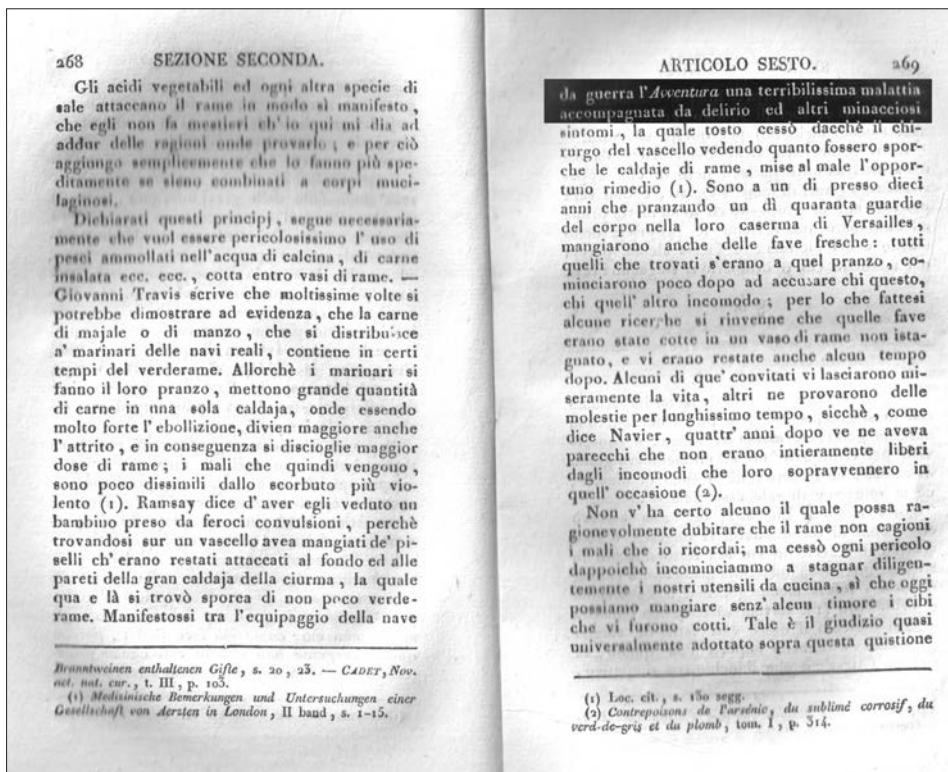


Figura 2

E più oltre, sempre a proposito delle stoviglie in rame: *se a' cibi che si fanno cuocere in vasi di rame, s'aggiunga del vino, o qualche acido, oppur che questi per alcun tempo si lascino entro il vaso metallico, discopriamo tro-*

268 SEZIONE SECONDA.  
Gli acidi vegetabili ed ogni altra specie di sale attaccano il rame in modo sì manifesto, che egli non fa mestieri ch'io qui mi dia ad addar delle ragioni onde provarlo; e per ciò aggiungo semplicemente che lo fanno più speditamente se sieno combinati a corpi mucilaginosi.

Dichiarati questi principj, segue necessariamente che vuol essere pericolosissimo l'uso di pesci ammollati nell'acqua di calca, di carne insalata ecc. ecc., cotta entro vasi di rame. — Giovanni Travis scrive che moltissime volte si potrebbe dimostrare ad evidenza, che la carne di majale o di manzo, che si distribuisce a' marinari delle navi reali, contiene in certi tempi del verdetame. Allorchè i marinari si fanno il loro pranzo, mettono grande quantità di carne in una sola caldaja, onde essendo molto forte l'ebollizione, divien maggiore anche l'attrito, e in conseguenza si discioglie maggior dose di rame; i mali che quindi vengono, sono poco dissimili dallo scorbutico più violento (1). Ramsay dice d'aver egli veduto un bambino preso da feroci convulsioni, perchè trovandosi sur un vascello avea mangiati de' pisselli ch' erano restati attaccati al fondo ed alle pareti della gran caldaja della ciurma, la quale qua e là si trovò sporea di non poco verdetame. Manifestossi tra l'equipaggio della nave

*Brantwein enthaltenen Gifte, s. 20, 25. — CADET, Nov. del. nat. cur., t. III, p. 105.*

(1) *Medicinische Bemerkungen und Untersuchungen einer Gesellschaft von Aerzten in London, II band, s. 1-15.*

ARTICOLO SESTO. 269

da guerra l'Avventura una terribilissima malattia accompagnata da delirio ed altri minacciosi sintomi, la quale tosto cessò dacchè il chirurgo del vascello vedendo quanto fossero sporche le caldaje di rame, mise al male l'opportuno rimedio (1). Sono a un di presso dieci anni che pranzando un di quaranta guardie del corpo nella loro caserma di Versailles, mangiarono anche delle fave fresche: tutti quelli che trovati s'erano a quel pranzo, cominciarono poco dopo ad accusare chi questo, chi quell'altro incomodo; per lo che fatteci alcune ricerche si rinvenne che quelle fave erano state cotte in un vaso di rame non istagnato, e vi erano restate anche alcun tempo dopo. Alcuni di que' convitati vi lasciarono miseramente la vita, altri ne provarono delle molestie per lunghissimo tempo, sicchè, come dice Navier, quatt'anni dopo ve ne aveva parecchi che non erano intieramente liberi dagli incomodi che loro sopravvennero in quell'occasione (2).

Non v'ha certo alcuno il quale possa ragionevolmente dubitare che il rame non cagioni i mali che io ricordai; ma cessò ogni pericolo dappoichè incominciammo a stagnar diligentemente i nostri utensili da cucina, sì che oggi possiamo mangiare senz'alcun timore i cibi che vi furono cotti. Tale è il giudizio quasi universalmente adottato sopra questa questione

(1) *Loc. cit., s. 150 segg.*

(2) *Contrepoisons de Parézie, du sublimé corrosif, du verd-de-gris et du plomb, tom. I, p. 514.*

stimoli per lo studio dell'efficienza di risposta a test specifici. Venne standardizzata sia la misura dell'accuratezza della risposta (come rapporto fra risposte corrette e non-corrette) che dei tempi impiegati a produrre la risposta stessa (tempi di reazione). Test specifici vennero sviluppati e validati dalla neuro-psicologia clinica per lo studio di effetti da danno cerebrale conseguente a varie patologie di natura vascolare, traumatica, tumorale, oltre che di origine psichiatrica e neurodegenerativa.

Queste valutazioni vennero utilizzate anche per lo studio di effetti psichici nelle intossicazioni professionali da agenti neurotossici.

---

### Lo studio della "sindrome psico-organica"

I casi di intossicazione professionale da solfuro di carbonio (CS<sub>2</sub>) rappresentarono un primo significativo momento di applicazione delle metodiche di indagine neuro-comportamentale in medicina del lavoro. Già nel 1930 venne condotta in Pennsylvania una indagine psicometrica su lavoratori esposti a CS<sub>2</sub> e sulle loro famiglie, nella quale vennero esaminati gli effetti psichici, parallelamente a quelli più strettamente pertinenti al sistema nervoso (Braceland, 1942; Hamilton and Hardy, 1949). Negli anni '60 vennero svolte ricerche analoghe in Finlandia da Helena Hanninen, ed in Italia (Cassitto e coll., 1978) in lavoratori di impianti per la produzione di rayon viscosa comportanti esposizione a CS<sub>2</sub>. Fu la nascita ufficiale della "tossicologia comportamentale", sebbene la Hanninen preferisse il termine di "tossico-psicologia", che enfatizzava la psicologia come la disciplina madre" (Hänninen, 1985). Negli anni '70, l'Unità di Psico-fisiologia in Svezia iniziò sotto la direzione di Francesco Gamberale lo sviluppo di metodi psicometrici automatizzati computerizzati (Gamberale e Svensson, 1974). In quegli anni la neurotossicologia comportamentale risultava largamente sconosciuta, diversamente da altre branche della medicina del lavoro che avevano già prodotto informazioni sostanziali sulle metodologie necessarie per la rilevazione di effetti dovuti alla esposizione ad altri fattori di rischio. Accanto ai cambiamenti tecnologici negli ambienti di lavoro che riducevano il lavoro manuale incrementando il carico di lavoro mentale e psicologico, venne riconosciuto che il maggiore coinvolgimento del sistema nervoso richiedeva ulteriori informazioni sui possibili effetti avversi causati da agenti neurotossici. Inoltre, divenne gradualmente possibile rilevare effetti precoci a livello cerebrale che vennero raccolti nella definizione di "sindrome psico-organica".

---

### L'affermazione internazionale della tossicologia neuro comportamentale

Il primo congresso internazionale interamente dedicato alla tossicologia comportamentale venne tenuto dal

NIOSH a Cincinnati, OH, USA nel 1973 e organizzato da Charles Xintaras, Barry Johnson e Ido de Groot. Quel meeting indicò la necessità di una revisione periodica delle nuove acquisizioni in questa emergente disciplina e fu seguito ad un anno di distanza da un secondo congresso organizzato da Bernie Weiss a Rochester, NY, USA. Emerse qui anche la necessità di un approccio metodologico condiviso per lo studio degli effetti neuro-comportamentali nei luoghi di lavoro. Sulla base di queste premesse, il nuovo Comitato Scientifico sulla Neurotossicologia e Psico-fisiologia della International Commission on Occupational Health (ICOH), in collaborazione con la Organizzazione Mondiale della Sanità di Ginevra, favorì la nascita di una serie di simposi internazionali sull'impiego dei metodi neuro-comportamentali in medicina del lavoro e dell'ambiente (Lucchini e coll., 2005). I primi tre simposi (Milano, 1982; Copenhagen, 1985; Washington DC, 1988) furono finalizzati allo scambio di informazioni ed esperienze sullo sviluppo e sulla applicazione di metodi neuro-comportamentali in medicina del lavoro e ambientale. Ciò in collaborazione con colleghi e centri di ricerca di vari paesi in via di sviluppo, al fine di individuare metodiche di indagine utilizzabili anche in realtà caratterizzate da più elevati livelli di esposizione e meno efficaci interventi di prevenzione.

Nei simposi successivi (Tokyo, 1991; Cairo, 1994, Shanghai, 1997) le tematiche discusse si focalizzarono maggiormente sulle rispettive aree geografiche affrontando tematiche di applicazione "locale" delle metodiche di indagine. Temi specifici furono quelli degli effetti provocati dalla esposizione ad agenti neurotossici specifici, della applicazione di batterie di test, quali la WHO Neurobehavioral Core test battery (NCTB), con rilevazione delle variazioni culturali in funzione delle etnie delle popolazioni esaminate. Altri temi discussi nei simposi sono rappresentati dall'impiego delle tecniche di imaging e l'identificazione di biomarkers di effetto precoce. Negli anni successivi i simposi internazionali hanno incluso temi quali le interazioni fra l'esposizione ad agenti neurotossici con l'invecchiamento e i fattori genetici, nella genesi delle patologie neurodegenerative. Parallelamente, la tossicologia neuro comportamentale ha aperto un nuovo importante filone di ricerca sugli effetti della esposizione in età pediatrica sia pre- che post-natale e degli effetti sul neuro sviluppo, in grado di determinare effetti nocivi anche nell'età adulta. Questi nuovi approcci vennero rappresentati ampiamente nei meeting organizzati dal Comitato Scientifico sulla Neurotossicologia e Psico-fisiologia a Stoccolma nel 1999, Brescia nel 2002, Gyeongju, Corea, nel 2005, San José, Costa Rica nel 2008 e Xian, Cina, nel giugno 2011. Queste iniziative hanno contribuito allo sviluppo della moderna tossicologia neuro-comportamentale, portando ad un approccio globale (Lucchini e Zimmerman, 2009) che abbraccia le diverse classi di età e gli effetti che l'esposizione protratta può determinare nel corso della vita degli individui, partendo dall'embrione, passando al bambino ed al lavoratore, fino al soggetto anziano.

---

**Bibliografia**

- Bateman T. Notes of a case of Mercurial Erethism. *Med Chir Trans* 1818; 9 (1): 220-233.
- Braceland FJ. Mental symptoms following carbon disulphide absorption and intoxication. *Ann Int Med* 1942; 16: 246-261.
- Cassitto MG, Bertazzi PA, Bulgheroni C. Subjective and objective behavioral alteration in carbon disulphide workers. *Med Lavoro* 1978; 69:144-150.
- Couper J. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol* 1837; 1: 41-2.
- Frank JP. *Sistema compiuto di polizia medica*. Vol. VI. Milano: Pirotta, 1826; 268-269; 283.
- Gamberale F, Svensson G. The effect of anesthetic gases on the psychomotor and perceptual functions of anesthetic nurses. *Work Environ Health*. 1974; 11 (2): 108-13.
- Hamilton A, Hardy HL. *Industrial Toxicology*. Second Ed. New York Paul B Hoeber Inc. 1949.
- Hänninen, Twenty-Five years of Behavioral toxicology within Occupational Medicine: A personal account. *Am J Ind Med* 1985; 7: 19-30.
- Lucchini R, Benedetti L, Albini E, Alessio L. Neurobehavioral Science In Hazard Identification And Risk Assessment Of Neurotoxic Agents - What Are The Needs For Further Development? *Int Arch Occup Environ Health* 2005; 78: 427-437.
- Lucchini RG, Zimmerman N. Lifetime cumulative exposure as a threat for neurodegeneration: Need for prevention strategies on a global scale. *NeuroToxicology* 2009; 30: 1144-1148.

**Richiesta estratti:** *Roberto Lucchini - Dipartimento di Medicina Sperimentale e Applicata, Sezione di Medicina del Lavoro, Università di Brescia, P.le Spedali Civili 1, 25123 Brescia, Italy - E-mail: lucchini@med.unibs.it*