

Mortalità per patologie neurologiche e prodotti fitosanitari: ipotesi eziologiche da un'analisi spaziale della provincia di Pavia

OTTAVIA ELEONORA FERRARO¹, DAVIDE GUIDO¹, ROBERTO ZAMBIANCHI¹,
SIMONE LANFRANCHI¹, ENRICO ODDONE², SIMONA VILLANI¹

¹Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina sperimentale e forense, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica, Pavia, Italia

²Università degli Studi di Pavia, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina sperimentale e forense, Unità di Medicina Del Lavoro Salvatore Maugeri, Pavia, Italia

KEY WORDS: Neurological diseases; mortality; pesticides; province of Pavia; spatial analysis

PAROLE CHIAVE: Patologie neurologiche; mortalità; pesticidi; provincia di Pavia; analisi spaziale

SUMMARY

«**Mortality for neurological diseases and pesticides: etiological hypotheses by a spatial analysis in the province of Pavia**». **Background:** Neurological and neurodegenerative diseases are multifactorial and their causes are not well understood yet. Among the relevant risk factors, pesticides and the productive activities in which they are used are included. **Objectives:** To evaluate the association of mortality from neurological diseases within the Province of Pavia (Italy) with the agricultural activities, as a proxy of pesticides exposure. **Methods:** Population data for 2012 were provided by the local health unit (ATS) and by the registry office of the Regional Health Service. Spatial analyses were carried out by both a classical and Bayesian approach, to obtain a mortality map of the relative risk for neurological diseases in the Province of Pavia. Spatial distribution of main agricultural activities within the same territory, used as proxy of pesticides use, was made possible by data from the Geoportale Territoriale of the Lombardy region. Finally, a comparison between spatial distribution of mortality from neurological diseases and spatial distribution of main agricultural activities has been conducted. **Results:** Mortality for neurological diseases in the Province of Pavia in 2012 was 4.41 for men and 6.53 for women per 10,000 subjects living in this area. Female mortality for neurological diseases showed a cluster in the Oltrepò district, where viticulture and fruit/horticulture are more common than elsewhere. More precisely, Bayesian relative risk (RR) had higher values in comparison with the median RR of the Province (100.8), with a posterior probability (PP) between 0.75 and 0.95 (not significant). Similarly, mortality for Parkinson's disease in women showed RR greater than the median value of the Province (100.6), with PP between 0.25 and 0.75 (not significant). **Conclusions:** Notwithstanding the ecological nature of the study, our results suggest the need to further investigate the possible link between pesticides exposure or related activities and neurological and neurodegenerative diseases, particularly Parkinson's disease. An ad hoc study on a random sample of the population living in the Province of Pavia, with the collection of individual data by means of standardized questionnaire, would allow to control for biases usually present when an ecological study design is applied.

Pervenuto il 3.4.2018 - Revisione pervenuta il 6.9.2018 - Accettato il 13.11.2018

Corrispondenza: Ottavia E. Ferraro, Dipartimento di Sanità Pubblica, Medicina Sperimentale e Forense, Unità di Biostatistica ed Epidemiologia Clinica, Pavia, Via Forlanini 2, 27100 Pavia, Italia - Tel 0382987552 - E-mail: ottavia.ferraro@unipv.it

RIASSUNTO

Introduzione: *Le patologie neurologiche e, soprattutto, neurodegenerative possiedono una genesi multifattoriale, non ancora del tutto chiarita. Tra i fattori di rischio per queste patologie sembrano trovare posto i pesticidi e, più in generale, le attività connesse al loro utilizzo.* **Obiettivi:** *Valutare la mortalità per patologie neurologiche in provincia di Pavia confrontandola con le attività agricole prevalenti del territorio, come proxy di esposizione a pesticidi.* **Metodi:** *I dati di popolazione relativi all'anno 2012 sono stati acquisiti dall'Azienda di Tutela della Salute di Pavia (ATS) separatamente per sesso, età e comune di residenza. I dati sono stati analizzati disgiuntamente dalle informazioni individuali. Per ottenere una mappatura del rischio relativo di mortalità per patologie neurologiche in provincia di Pavia, sono state implementate analisi spaziali con approccio classico e bayesiano. L'analisi della distribuzione geografica delle colture agricole prevalenti sul territorio, ha utilizzato come proxy della distribuzione dei pesticidi i dati disponibili nel Geoportale Territoriale della Lombardia. Quindi è stata effettuata una comparazione tra le due distribuzioni spaziali.* **Risultati:** *La stima del rischio di mortalità per patologie neurologiche nella provincia di Pavia nel 2012 era 4,41 nei maschi e 6,53 per le donne ogni 10000 residenti. Confrontando la distribuzione geografica della mortalità per malattie neurologiche con quella dei tipi di colture è emerso un cluster di mortalità per le donne nel distretto dell'Oltrepò pavese, territorio a vocazione vitivinicola e ortofrutticola. Più precisamente, i Rischi relativi (RR) bayesiani in alcuni comuni sono risultati più elevati del RR mediano provinciale (100,8), con una probabilità a posteriori (PP) compresa tra 0,75 e 0,95 (non significativi). Un risultato analogo si ha anche per la mortalità per morbo di Parkinson nelle donne: i RR mostrano valori più alti di quello mediano provinciale (100,6) pur non raggiungendo la significatività ($0,25 < PP < 0,75$).* **Conclusioni:** *I risultati di questo studio, benché non conclusivi, pongono le basi per un approfondimento sulla possibile relazione tra esposizione a pesticidi o attività che prevedono il loro utilizzo e sviluppo di patologie neurologiche e neurodegenerative, in particolare il morbo di Parkinson. La conduzione di uno studio ad hoc su un campione della popolazione con raccolta anche di dati individuali mediante questionari, permetterebbe di superare i limiti intrinseci dell'approccio di tipo ecologico utilizzato nel presente lavoro.*

Introduzione

L'eziopatogenesi alla base della maggioranza delle patologie neurologiche è tuttora indefinita, nonostante negli ultimi decenni la comunità scientifica abbia dedicato particolare attenzione alla comprensione di queste patologie. A questo sforzo non è stata estranea l'epidemiologia, in particolare quella occupazionale, che ha aumentato la frequenza di indagini sulla relazione tra esposizione lavorativa e le patologie neurodegenerative, come attestato dai lavori scientifici sul tema (54, 51).

Questo rinnovato interesse non è stato esente da limiti e non ha consentito, ad oggi, una chiara identificazione dei processi patologici e dei relativi fattori di rischio. I risultati non coerenti emergenti dalla letteratura potrebbero essere dovuti sia alla difficoltà nell'acquisizione dei parametri di durata, frequenza e intensità dell'esposizione dei soggetti arruolati nei diversi studi, sia al verificarsi di *bias* di informazioni dovuti alle metodologie applicate, con conseguenze

sull'interpretazione dei risultati (44). L'insieme dei limiti conoscitivi sottesi ai disturbi neurologici (e neurodegenerativi), unitamente alla difficoltà nella loro classificazione nosologica e alla sovrapposizione delle sintomatologie e processi patogenetici non permettono, ad oggi, l'assunzione di una posizione comune da parte della comunità scientifica e continuano a mantenere acceso il dibattito medico-scientifico. Inoltre, le componenti biologiche e genetiche, nonché le variabili ambientali e le abitudini di vita, contribuiscono a rendere molto complessa l'indagine sulla eziopatogenesi multifattoriale delle patologie neurologiche.

Alcune delle recenti ipotesi sulla eziopatogenesi di queste malattie pongono l'accento sul ruolo che potrebbero avere le esposizioni ambientali a xenobiotici, sia per la popolazione generale sia per specifiche categorie di lavoratori, e, tra queste ultime, in particolare gli esposti a pesticidi (53). Diverse molecole chimiche appartenenti a questa classe di composti potrebbero interagire con le strutture biologi-

che, determinando una o più conseguenze tossiche, anche a livello cellulare, fornendo quindi una base pato-fisiologica all'emergere dei sintomi neurologici e neurodegenerativi (11).

Per quanto le evidenze scientifiche non siano ancora conclusive, il morbo di Parkinson (MP) è, ad oggi, la patologia maggiormente indiziata di possedere un rapporto di causalità (o almeno con-causalità) con l'esposizione a pesticidi. Studi anche recenti hanno mostrato, infatti, aumenti di rischio sia per le popolazioni esposte in ambienti rurali (67, 66, 9, 10, 31, 45) sia per gli operatori del settore agricolo (20, 9, 45, 7, 56), tanto da portare alcuni ricercatori a considerare il MP come una patologia professionale specifica del settore stesso (21).

Inoltre, alcuni autori hanno sottolineato un possibile aumento di rischio di sviluppare la sclerosi multipla (SM) tra gli esposti del settore agricolo, tanto in termini di esposizione generica in agricoltura (28, 52, 23, 41), quanto con riferimento più specifico all'allevamento (65).

Alcuni fattori di rischio di tipo ambientale od occupazionale sono stati descritti anche nella patogenesi della Sclerosi Laterale Amiotrofica (SLA), in particolare alcuni composti chimici e alcuni metalli (62, 64). Analogamente agli studi condotti sul MP, anche per quanto riguarda la SLA l'esposizione a pesticidi, sia di natura ambientale per prossimità di residenza alle colture (24, 61) sia occupazionale (32, 42, 2, 33, 34) sembra poter essere correlata allo sviluppo della patologia. Alcuni degli studi che hanno analizzato questa possibile relazione sono stati condotti in Italia (8, 47, 12, 43).

Infine, alcune osservazioni sono state condotte anche sul possibile ruolo eziologico dell'esposizione a pesticidi sul successivo sviluppo di demenza (3, 16), in particolare della malattia di Alzheimer (MA) (27), per quanto in questo contesto le evidenze scientifiche siano molto meno abbondanti e conclusive rispetto alle altre patologie neurodegenerative.

Il presente studio si è proposto l'obiettivo di valutare la mortalità per patologie neurologiche nei comuni della provincia di Pavia per l'anno 2012, confrontandola con il riferimento nazionale e provinciale, e ponendola in relazione con le attività agricole prevalenti presenti sul territorio indagato quale *proxy* dell'esposizione a prodotti fitosanitari o

pesticidi. Sono state analizzate anche alcune specifiche patologie neurologiche: il Morbo di Parkinson e l'Alzheimer.

METODI

Disegno e popolazione allo studio

Il disegno dello studio utilizzato è di tipo descrittivo ecologico e ha interessato tutta la popolazione residente nei 190 comuni presenti nella provincia di Pavia nell'anno 2012 (figura 1S). Si precisa che dal 2014 tale numero è passato a 189, in quanto i due comuni Bastida De' Dossi e Cornale, dal 4 febbraio 2014, hanno dato origine al comune unificato di Cornale e Bastida.

Outcome

L'outcome primario è rappresentato dall'evento di morte per le malattie neurologiche, quelli secondari per le patologie neurodegenerative di malattia di Alzheimer e morbo di Parkinson. Per identificare gli eventi sono stati usati i codici della decima classificazione internazionale delle malattie (ICD-10): il capitolo nosologico G00-G99 relativo alle patologie neurologiche, G301 per l'Alzheimer, G20 per il Parkinson (38).

Per l'identificazione degli eventi relativi all'anno 2012 ci si è avvalsi dell'archivio elettronico delle schede di mortalità dell'Azienda di Tutela della Salute (ATS) di Pavia. Nel presente lavoro i comuni contigui di Cornale e di Bastida de' Dossi sono stati considerati come un unicum poiché i dati sull'outcome sono stati forniti aggregati, sebbene solo dal 2014 si siano uniti. Per identificare il totale dei residenti in ogni comune della Provincia è stato usato il sito demo ISTAT (17).

Lo studio ecologico è parte di un Progetto di più ampio respiro avviato in provincia di Pavia e per il quale si è avuto parere favorevole del Comitato Etico dell'Università di Pavia.

Valutazione dell'esposizione

In assenza di informazioni circostanziate in merito alle qualità e alle quantità dei pesticidi impie-

gati per comune della provincia di Pavia, si sono utilizzati gli ettari di terreno adibiti a diverse colture come indicatore indiretto dell'uso di pesticidi (*proxy*). Si tratta in questo caso di dati facilmente ricavabili dalle informazioni presenti nel Geoportale Territoriale della Lombardia, diversamente da quanto succede per le informazioni relative alle vendite di pesticidi e al loro impiego, presenti nel Registro dei pesticidi attivo in Regione Lombardia. Inoltre, il dato quantitativo aggregato sulle vendite non avrebbe comunque consentito un'adeguata descrizione della distribuzione dell'utilizzo sul territorio provinciale. Si è scelto di far riferimento alla situazione territoriale del 2012, poiché la natura dello studio (ecologico) non consentirebbe di valutare un'associazione causale, ma solo una possibile relazione.

Analisi statistiche

Distribuzione spaziale della mortalità per patologie neurologiche

Tenuto conto della natura del disegno dello studio, come unità statistica si è presa in considerazione il singolo comune. La prima parte dell'analisi spaziale ha riguardato la stima della distribuzione geografica del *rischio relativo* (RR) di mortalità per le patologie neurologiche nel loro complesso e specifico per la MA e il MP nella provincia di Pavia nel 2012. Le analisi della mortalità causa specifica sono state effettuate solo per queste due patologie in quanto hanno riportato un numero di casi sufficiente per effettuare l'approfondimento. Per stimare gli RR, che sono misure standardizzate in modo indiretto, si sono utilizzati i casi attesi di morte ricavati dai rischi di mortalità nazionali causa-specifici del 2012, derivanti dalla banca dati dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) (30) e dall'Istituto Nazionale di Statistica (ISTAT) (17).

La distribuzione spaziale degli RR è stata determinata secondo il metodo classico e, successivamente, quello Bayesiano, considerando in entrambi i casi il comune quale unità statistica elementare. Tale duplice approccio è dovuto al fatto che il metodo classico presenta alcune criticità: a) non consente di tener conto né della correlazione spaziale esistente

tra i comuni né della presenza di popolazioni comunali eterogenee; b) le stime degli RR possono essere affette da notevole variabilità casuale (15) dovuta all'utilizzo di piccole aree, come sono quelle dei comuni, che potrebbe compromettere l'interpretabilità e la plausibilità delle mappe prodotte. Per queste ragioni – è stata adottata una metodologia alternativa che limitava tali criticità. L'approccio Bayesiano (13, 14) consente di introdurre nell'analisi spaziale l'idea di "lisciamento" per comuni adiacenti, vale a dire il tentativo di smorzare i valori estremi (o semplicemente esagerati) delle stime degli RR dovuti al "rumore" di fondo piuttosto che a un reale fenomeno sottostante. Per stimare gli RR Bayesiani è stato utilizzato il *modello condizionale autoregressivo di convoluzione di Besag, York e Mollié* aggiustato per età (i.e. regressione ecologica), con una *Gaussian Markov Random Field (GMRF) prior* per stimare il RR bayesiano. Il modello è stato sviluppato da Besag et al. (5), e introdotto da Clayton e Kaldor nel 1987 (15) e prevede che gli effetti casuali area-specifici siano scomposti in una componente che tiene conto degli effetti che variano in modo strutturato nello spazio (componente di *clustering o di eterogeneità correlata*) e in una componente che modella gli effetti che variano in modo non strutturato tra le aree (*scambiabilità o eterogeneità non correlata*) (22,37). Le distribuzioni di probabilità *target* erano le distribuzioni a posteriori congiunte degli RR comunali da cui si è ottenuta la stima dei valori attesi marginali come media a posteriori. Per le cause specifiche di mortalità, ovvero MA e MP, è stato affrontato un problema di stima per eventi rari in piccole aree dato l'eccesso di mancanza di eventi in diversi comuni della Provincia di Pavia, ricorrendo alla versione *Zero-Inflated Poisson (ZIP)* del modello che ha permesso di minimizzare il rischio di avere valori di stima degli RR instabili e quindi non informativi. Nella fattispecie è stata utilizzata la variante *sample zero* di ZIP che prevedeva valori nulli casuali e strutturali (47,48).

Una volta stimati gli RR con entrambi gli approcci, è necessario procedere ad una loro categorizzazione su scala ordinale e mappatura (*diseases mapping*). Precisamente, la scala dei valori di RR è stata suddivisa in 5 intervalli disgiunti (uguali tra i due generi per garantirne la comparabilità) specificando dei *cut-off*, a ognuno dei quali è stato associato un

diverso colore sulla mappa di tonalità crescente con l'ordine. Nelle mappe si è usata una scala di blu per gli uomini e di rosso per le donne.

Successivamente è stata fatta inferenza sugli RR calcolando le *probabilità predittive a posteriori* (PP) (4,25), ovvero la probabilità (p) del RR di ogni i -esimo comune di essere più grande del valore di RR mediano provinciale (M) che rappresenta il valore di riferimento ($PP = p(RR_i > M)$). Questa probabilità è stata calcolata come proporzione su 100.000 campioni Monte Carlo simulati dalla distribuzione a posteriori degli RR comunali. Le PP sono un surrogato Bayesiano del p -value frequentista e si interpretano congiuntamente alla stima del RR. Per una migliore interpretazione anche i valori delle PP, che sono compresi tra 0 e 1, è bene mapparli dopo averli categorizzati. Nel presente lavoro i valori della PP sono stati suddivisi in 5 intervalli: <0,05, da 0,05 fino a 0,25, da 0,25 fino a 0,75, da 0,75 fino a 0,95, >0,95). Una PP superiore a 0,95 indica che l'RR del comune è significativamente superiore a quello mediano provinciale, mentre una PP minore di 0,05 sta a indicare che nell'area esaminata l'RR è significativamente inferiore a quello di riferimento. Se i valori della PP sono compresi nell'intervallo 0,75-0,95 oppure in quello 0,05-0,25 si può solo dire come vi sia un'indicazione rispettivamente di un eccesso o un difetto di rischio rispetto a quello di riferimento nel comune esaminato. Infine, quando la PP presenta valori compresi tra 0,25 e 0,75 non si hanno sufficienti elementi per trarre conclusioni sugli RR corrispondenti.

L'implementazione dell'analisi Bayesiana è stata eseguita tramite l'algoritmo computazionale del software *R v3.2.2* (57) e il suo pacchetto *R/INLA v0.0-404* (*INLA: Integrated Nested Laplace Approximation*) (60).

Distribuzione geografica delle colture cerealicole, ortofrutticole e vitivinicole

Ai fini del presente studio, è stata prodotta la distribuzione spaziale delle colture prevalenti della provincia di Pavia nello stesso anno degli eventi di morte esaminati, ossia 2012, data la natura ecologica dello studio che non prevede una antecedente temporale tra causa ed effetto. Preliminarmente è stata

acquisita la mappa amministrativa della provincia in formato *shapefile* dal Geoportale della Lombardia (39), quindi sono state elaborate tre cartografie rappresentanti le colture prevalenti della provincia, i.e., cerealicole, ortofrutticole e vitivinicole. Sono stati determinati gli ettari comunali impiegati per ciascuna coltura mediante l'algoritmo di *clustering* partizionale *K-means* (35, 26). Questa metodologia di analisi consiste nell'attribuire inizialmente le osservazioni ai *cluster* e in seguito, tramite iterazione, eventualmente riallocarle a *cluster* diversi in modo da minimizzare la varianza *intra-cluster* e al tempo stesso massimizzare l'eterogeneità rispetto alle osservazioni presenti negli altri *cluster*. Sulla base dei risultati ottenuti applicando tale analisi di *cluster* non gerarchica è stata creata una scala graduata che riproducesse il quantitativo degli ettari destinati alla coltivazione di prodotti cerealicoli, ortofrutticoli e vitivinicoli su 5 livelli per rappresentare al meglio la distribuzione delle colture da "coltivazioni assenti o presenti in traccia" sino al livello di "coltura importante".

L'analisi è stata condotta utilizzando il software statistico *R* e i suoi pacchetti *cluster* (40) e *rgdal* (6) e le mappe con *maptools* (59), *RColorBrewer* (50).

RISULTATI

La Provincia di Pavia è tipicamente suddivisa in tre aree territoriali tra loro geograficamente ed economicamente molto diverse: il Pavese, la Lomellina e l'Oltrepò (figura 1). Nel 2012, anno cui si riferisce lo studio, la popolazione della provincia era costituita da 535.666 abitanti di cui 258.596 uomini e 277.070 donne.

La mortalità per patologie neurologiche e loro distribuzione geografica

Patologie neurologiche

La stima complessiva del rischio di mortalità per patologie neurologiche dell'intera provincia di Pavia nel 2012 era 5,51 per 10000 residenti (295 casi), 4,41 (114) nei maschi e 6,53 per 10000 (181) nelle femmine. A livello nazionale, nel 2012, lo stesso rischio era inferiore, e pari rispettivamente a 4,2 per



Figura 1 - Suddivisione geografica del territorio provinciale
Figure 1 - Geographical distribution of Province of Pavia.

10000, 3,6 per 10000 nei maschi e 4,7 per 10000 nelle femmine.

La distribuzione spaziale degli RR ottenuta con il metodo classico ha restituito mappe caratterizzate da forte eterogeneità (figure 2S.a e 3S.a) in entrambi i generi, come atteso. Al contrario, la mappa degli RR Bayesiani dei maschi mostra una distribuzione spaziale sostanzialmente “appiattita”, evidenziata da una colorazione uniforme (figura 2.b), in cui la metà dei comuni riporta un RR compreso tra 99,3 e 101,5 o inferiore a 94 nella zona della Lomellina, ma in nessun caso vi sono valori significativamente (figura 2.a) diversi dall’RR mediano provinciale pari a 100,8.

Discorso diverso per le femmine, come si evince dalla mappa (figura 3.a), in cui la distribuzione spaziale mostra valori elevati di RR in buona parte dei comuni del distretto dell’Oltrepò. Per alcuni di questi comuni, come Varzi (RR=150,31, 6 casi), Menconico (RR=158,4, 2 casi), Rivanazzano (RR=129,10, 5 casi), Godiasco (RR=129,93, 2 casi) e Broni (RR=117,12, 8 casi), dal confronto con la mappa delle PP (figura 3.b) si evince però solo una indicazione ($0,75 < PP < 0,95$) di un eccesso di rischio rispetto a quello mediano provinciale (100,6).

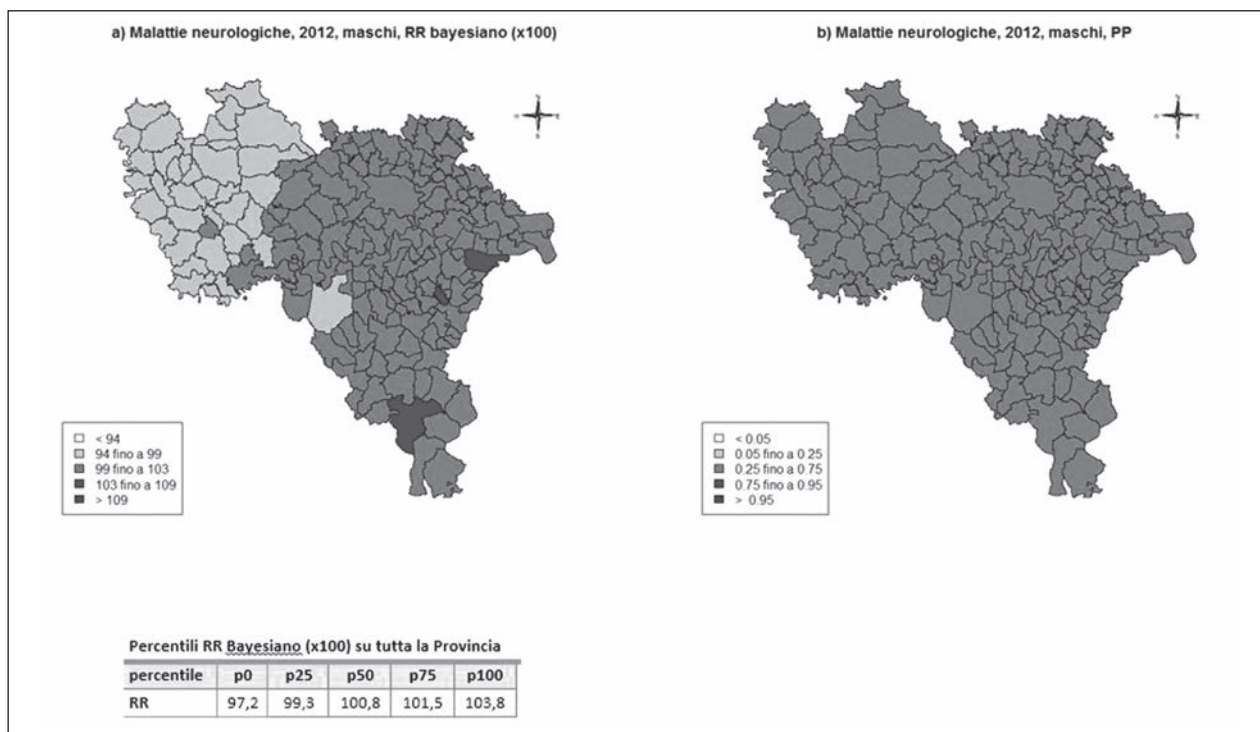


Figura 2 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per patologie neurologiche nei maschi (2012)
Figure 2 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for neurological disorders among males (2012)

Malattia di Alzheimer

La stima complessiva del rischio di mortalità per MA dell'intera provincia di Pavia nel 2012 era 2,9 per 10000 residenti (154 casi), con un lieve eccesso nelle femmine (3,6 per 10000, 100 casi) rispetto ai maschi (2,1 per 10000, 54 casi). Il rischio, a livello nazionale, nel periodo di riferimento, era più basso sia globalmente (1,8 per 10000) che in entrambi i generi (2,4 per 10000 nelle femmine e 1,3 per 10000 nei maschi).

Sebbene l'analisi spaziale classica mostri qualche valore importante di RR (figure 2S.b e 3S.b), con l'approccio Bayesiano l'eterogeneità non è confermata e le mappe si presentano con un forte "appiattimento" (figure 4.a e 5.a). In nessun comune si sono trovati valori significativamente differenti da quelli mediani provinciali sebbene a Voghera, per entrambi i generi, gli RR sono inferiori a 94, dal momento che, le probabilità predittive a posteriori (PP) risultano sempre comprese tra 0,25 e 0,75 (figure 4.b e 5.b).

Morbo di Parkinson

La stima complessiva del rischio di mortalità per MP dell'intera provincia di Pavia nel 2012 era 1,6 per 10000 residenti (85 casi), leggermente più alta nelle femmine che nei maschi, 1,9 per 10000 (53 casi) vs 1,2 per 10000 (32 casi). Come per la MA, i valori sono più alti di quelli nazionali: 0,8 per 10000 complessivamente, 0,9 per 10000 nei maschi e 0,8 per 10000 nelle femmine.

Similmente alla MA, anche per il MP la distribuzione spaziale stimata con approccio classico è risultata eterogenea tra i comuni (figure 2S.c e 3S.c). L'analisi Bayesiana, di contro, ha restituito una distribuzione sostanzialmente omogenea per la popolazione maschile per quanto nei comuni di Mortara, Robbio in Lomellina e di Voghera in Oltrepò gli RR siano inferiori al valore mediano provinciale di 100,5 e invece in quello di Castana sia superiore (figure 6.a): le stime degli RR comunali non sono risultate diverse dal valore mediano provinciale (figura 6.b).

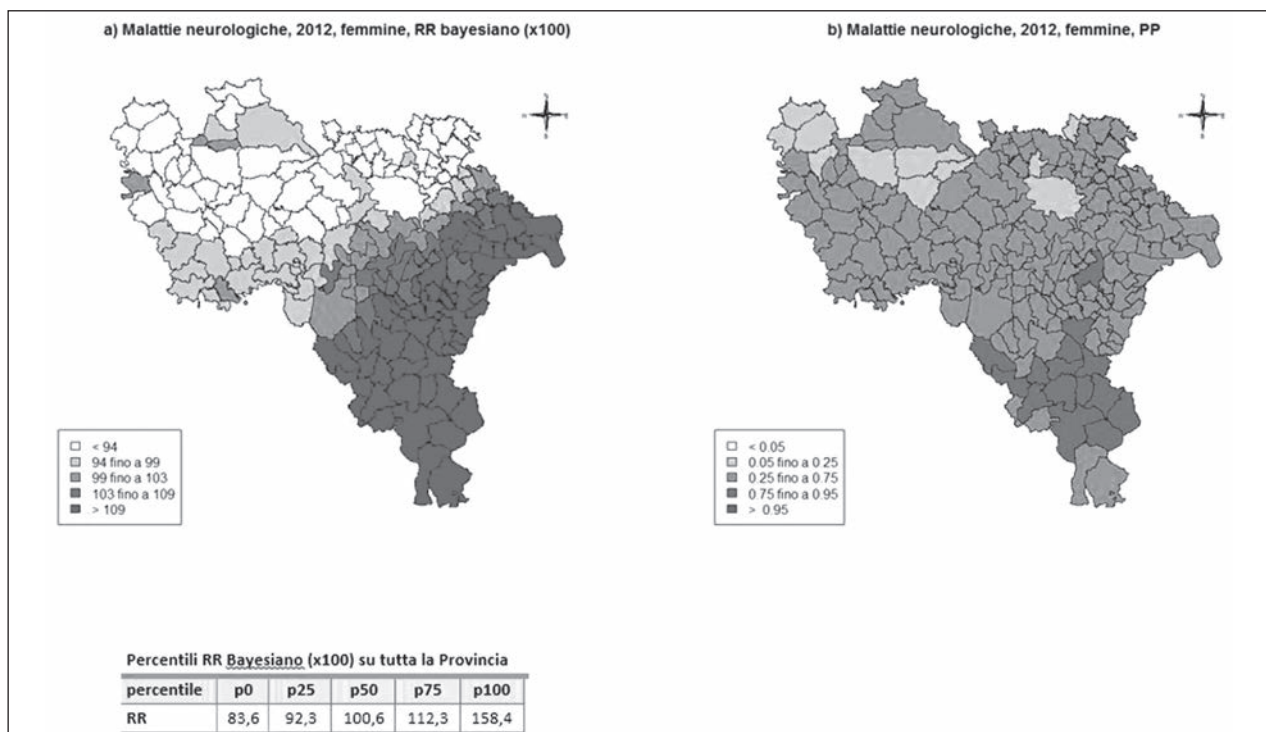


Figura 3 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per patologie neurologiche nelle femmine (2012)
Figure 3 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for neurological disorders among females (2012)

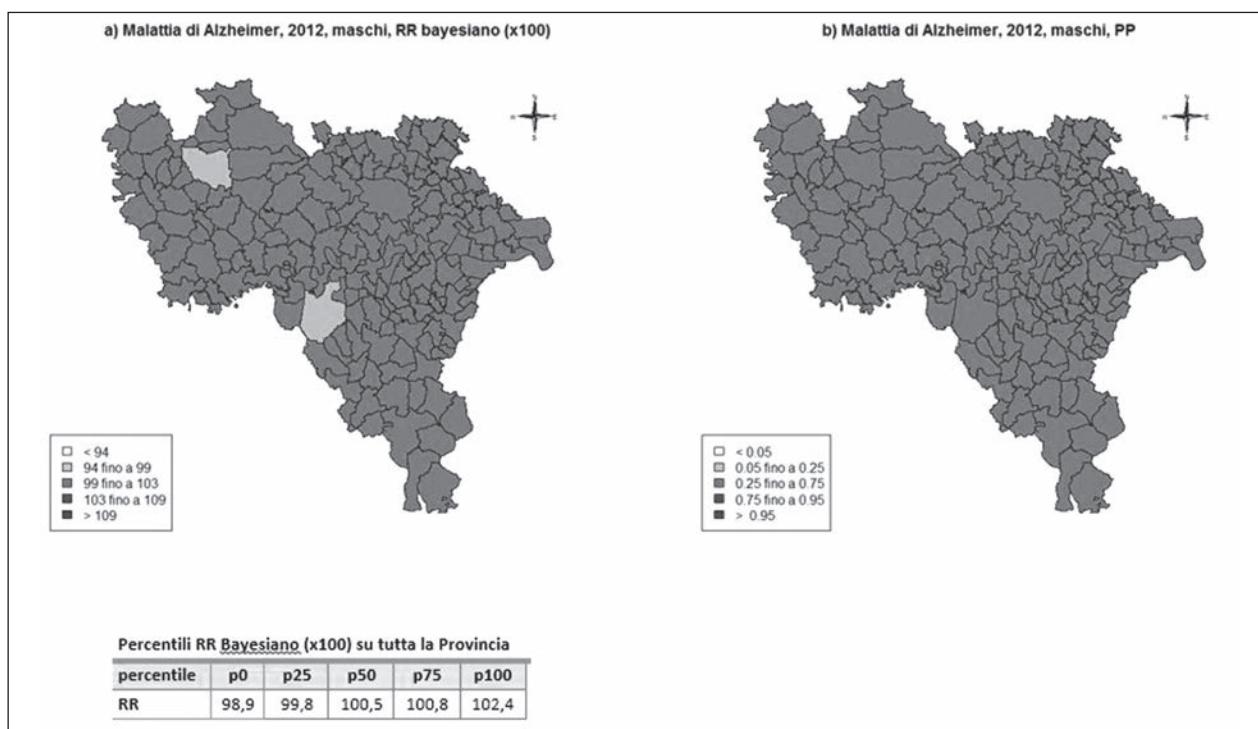


Figura 4 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per malattia di Alzheimer nei maschi (2012)
Figure 4 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for Alzheimer's disease among males (2012)

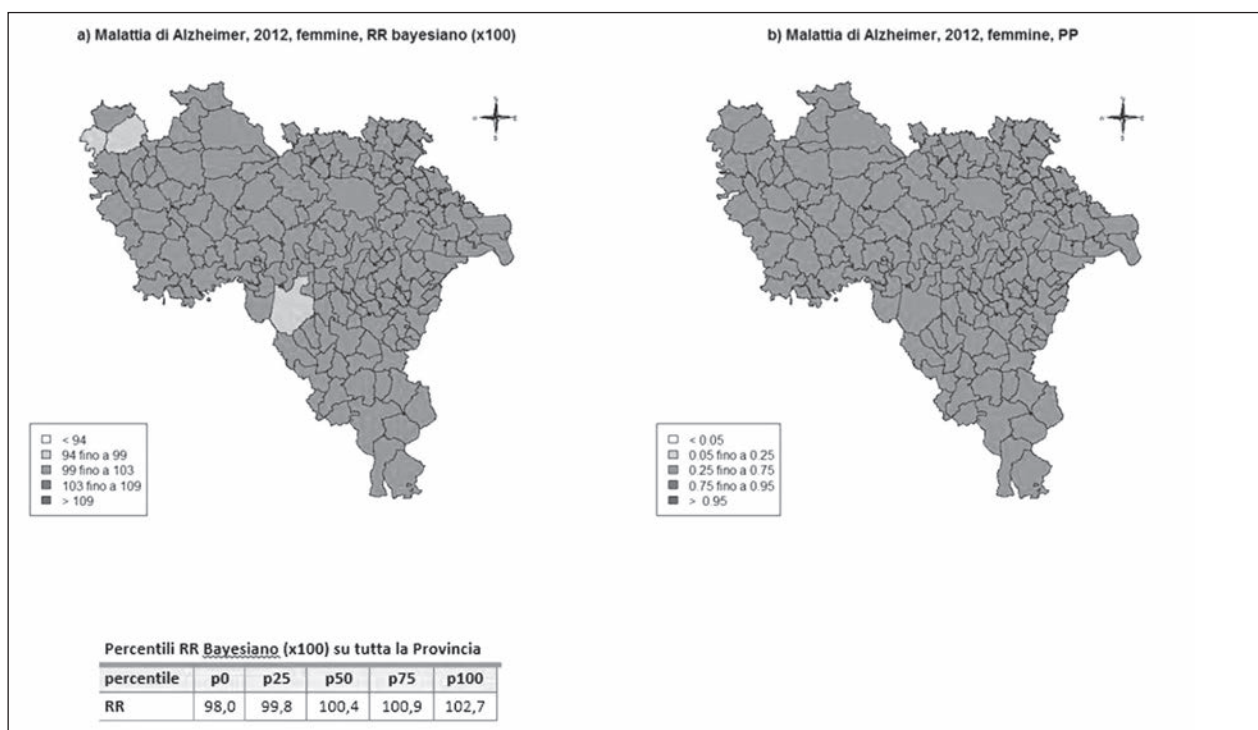


Figura 5 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per malattia di Alzheimer nelle femmine (2012)
Figure 5 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for Alzheimer's disease among females (2012)

Per le femmine il discorso è diverso, come si evince dalla figura 7.a: sono emerse tre aree con un trend crescente di rischio, evidenziato dall'intensità della colorazione delle mappe, da nord a sud. Infatti, valori più elevati di RR sono stati stimati in alcuni comuni dell'Oltrepò: Menconico (RR=107,92, 2 casi), Varzi (RR=104,93, 1 caso), Rivanazzano (RR=103,89, 2 casi), Borgoratto Mormorolo (RR=104,23, 1) e Ruino (RR=104,17, 1 caso). In tali comuni, benché si riscontrino pochi casi, una tendenza di area non è trascurabile, per quanto gli eccessi di rischio non siano mai significativamente più alti del valore mediano provinciale (100,6) come attestato dalla mappa delle PP i cui valori sono compresi tra 0,25 e 0,75 (figura 7.b).

Le colture cerealicole, ortofrutticole e vitivinicole e loro distribuzione geografica

Le colture cerealicole sono risultate interessare la quota maggiore di superficie, espressa in ettari (Ha), pari a 134.213 (45,22 % del suolo coltivato), segui-

te da quelle vitivinicole e ortofrutticole, rispettivamente pari a 15.355 Ha (5,17%) e 7.124 Ha (2,4%). Ogni coltura è caratterizzata dall'impiego di specifici prodotti fitosanitari come schematizzato nella tabella 1 che possono avere una funzione diversa: erbicida, fungicida, insetticida, concianti.

Esaminando la distribuzione geografica delle colture si sono evidenziate delle differenze (figura 8) se rapportate alla suddivisione nei tre distretti provinciali, Oltrepò, Pavese e Lomellina (figura 1). Più precisamente, la produzione di cereali, riso e frumento nel 2012 interessava prevalentemente la superficie agricola della Lomellina e del Pavese, mentre quelle delle colture ortofrutticole e vitivinicole erano prevalenti nell'Oltrepò.

Confronto tra la distribuzione geografica della mortalità e delle colture agricole

Dal confronto della distribuzione geografica della mortalità per tutte le malattie neurologiche (figure 2.a e 3.a) con quella delle colture (figura 8) si è

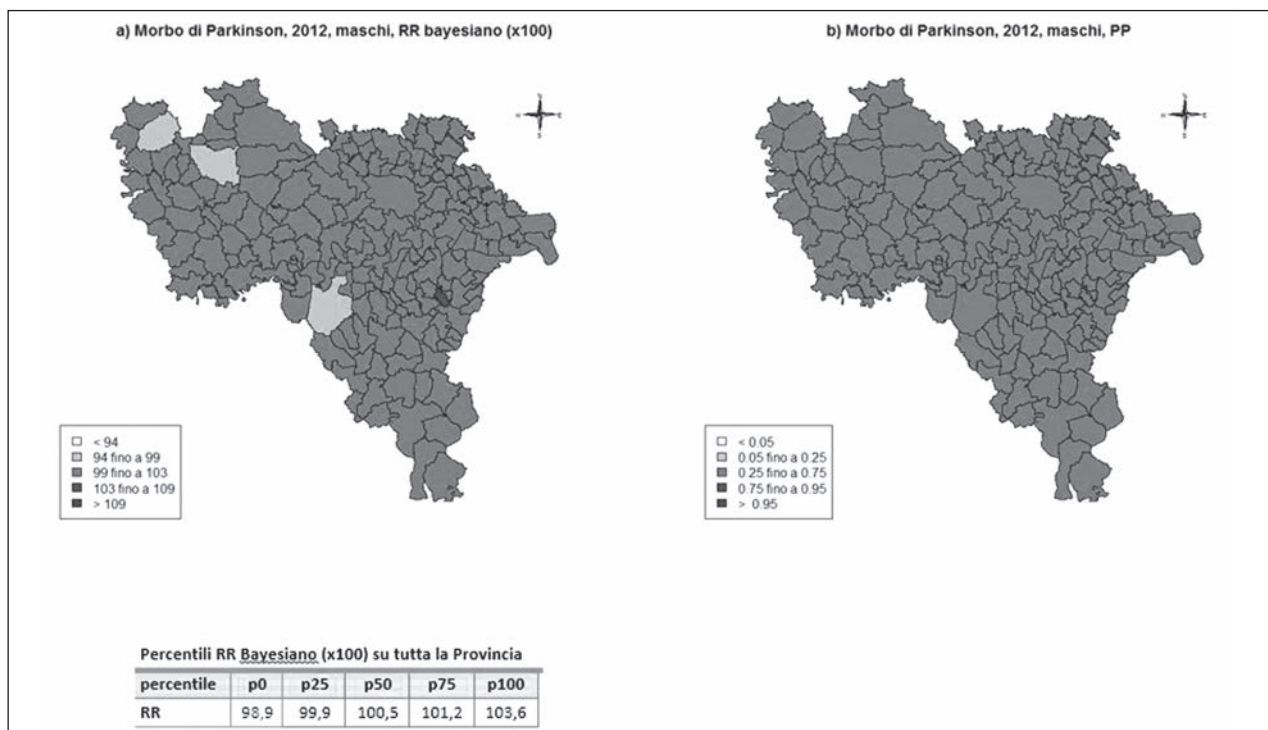


Figura 6 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per morbo di Parkinson nei maschi (2012)

Figure 6 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for Parkinson's disease among males (2012)

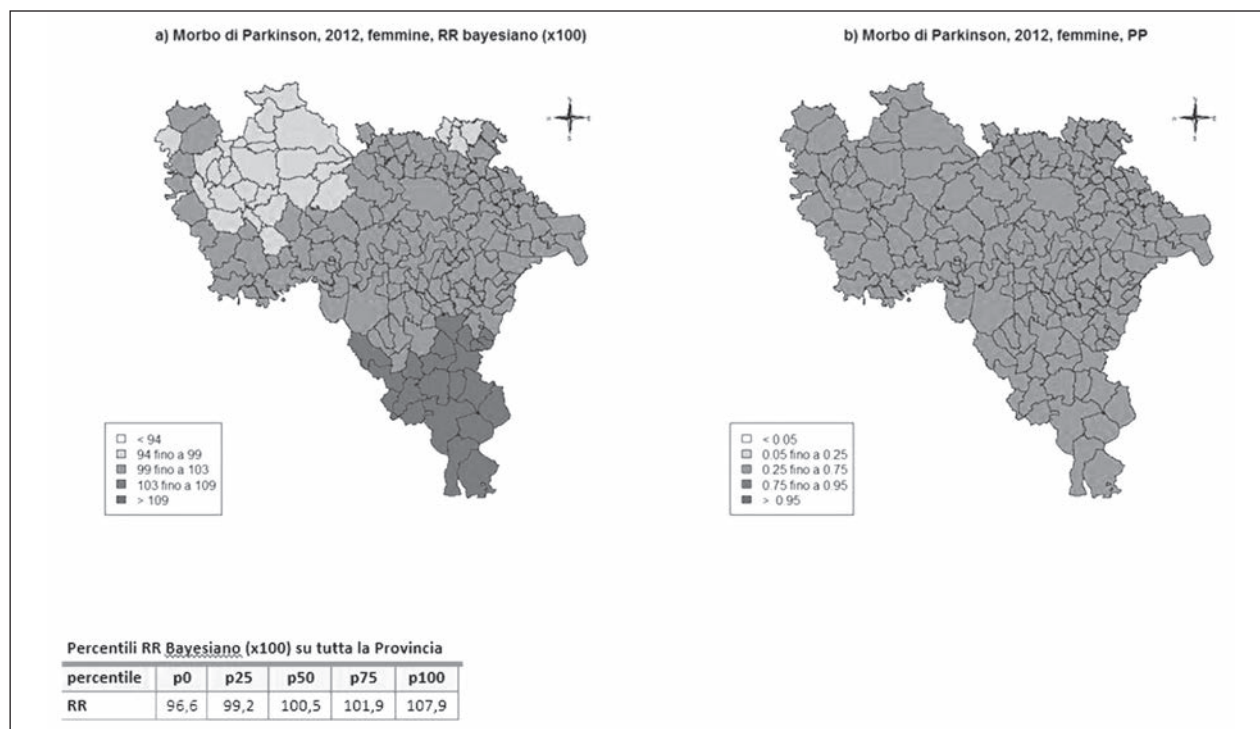


Figura 7 - Distribuzione spaziale del rischio relativo (RR) di mortalità per morbo di Parkinson nelle femmine (2012)

Figure 7 - Spatial distribution of mortality relative risk (RR) for Parkinson's disease among females (2012)

riscontrato che il cluster di mortalità evidenziato per le donne, nella parte centrale dell'Oltrepò, corrisponde a un cluster di utilizzo del terreno a prevalenza di colture vitivinicole e ortofrutticole.

Un risultato solo in parte sovrapponibile si è trovato anche dal confronto tra mortalità femminile per MP (figura 7.a) e le colture ortofrutticole e vitivinicole (figura 8).

Al contrario si è evidenziato come in Lomellina, dove il terreno è a prevalenza di colture cerealicole, si abbia un cluster di mortalità per le patologie neurologiche nel loro complesso e per quella dovuta al MP, inferiore a quello provinciale, limitatamente alla popolazione femminile, nonostante alcuna conclusione significativa possa esser tratta (figure 3.a e 7.a vs. figura 8).

DISCUSSIONE

I principali risultati del presente lavoro sono:

- i) la mortalità per malattie neurologiche in provincia di Pavia è maggiore del dato nazionale;

- ii) la distribuzione spaziale della mortalità per malattie neurologiche, e MP in particolare, nella popolazione femminile della provincia di Pavia presenta un cluster di eccesso, sebbene non significativo, in Oltrepò, in corrispondenza di aree fortemente interessate da colture vitivinicole e ortofrutticole.

I risultati di questo studio ecologico sembrano inserirsi nel panorama scientifico più recente, evidenziando, sia pure con i limiti connessi allo specifico disegno dello studio, un aumento della mortalità da patologie neurologiche in alcuni distretti agricoli della provincia di Pavia. Il dato più rilevante è quello che riguarda l'Oltrepò, territorio a forte vocazione vitivinicola; in questo distretto si è infatti osservata una mortalità maggiore per patologie neurologiche nel sesso femminile rispetto al dato nazionale ma non maggiore se confrontata con gli altri distretti provinciali (Lomellina e Pavese). Inoltre, sempre nel sesso femminile, la mortalità per MP risulta essere superiore a quella degli altri comuni della provincia, dato che già di per sé si presentava maggiore rispetto a quello nazionale. Di più difficile lettura il risultato

Tabella 1 - Associazione delle colture a pesticidi, per i quali si è indicata sia il principio attivo sia la classificazione per tipo di composto*Table 1* - Association of pesticide crops, for which both the active principle and the classification by type of compound are indicated

Coltura	Funzione				Principio attivo	Classificazione composto
	Erbicida	Insetticida	Fungicida	Concianti		
Cerealicole						
riso	x				flufenacet	organico (ossiacetamide)
		x			#	#
			x		rame metallo (da solfato tribasico)	inorganico
orzo	x			#	#	#
		x			bromoxinil	organico (derivato carbammico)
			x		deltametrina	organico (piretroidi)
frumento	x			x	protioconazolo	organico (triazolintioni)
		x			protioconazolo	organico (triazolintioni)
			x		metribuzin	organico (triazoli)
				x	deltametrina	organico (piretroidi)
Ortofrutticole						
melo	x				glufosinate ammonio puro	inorganico (organofosfato)
		x			8,10-dodecadien-1-olo	organico
			x		fosetil alluminio	inorganico
pero	x			#	#	#
		x			oxadiazon	organico (organoclorurato)
			x		imidacloprid	organico (cloronicotinico)
pesco	x			#	trifloxystrobin	organico (QoI inhibitors)
		x			#	#
			x		glufosinate ammonio puro	inorganico (organofosfato)
Vitivinicole						
vite da uva	x				dodecen-1-il-acetato	organico
		x			rame metallo (da solfato tribasico)	inorganico
			x		#	#
vite da uva				#	#	#
		x			glufosinate ammonio puro	inorganico (organofosfato o sale d'ammonio)
			x		spirodiclofen	organico (organoclorurato)
			x	propineb	organico (ditiocarbammati)	
			#	#	#	

N.B.: I prodotti contrassegnati con il simbolo # espletano funzioni che, secondo la fonte dei dati, non sono previste per le rispettive colture

che riguarda la MA, la cui mortalità sembra essere, nella provincia di Pavia, maggiore rispetto a quella nazionale in entrambi i sessi.

Le particolari caratteristiche anatomiche, la quasi assente capacità rigenerativa dei neuroni, le alte ri-

chieste energetiche del tessuto e la grande specializzazione funzionale rendono il sistema nervoso centrale assai sensibile agli insulti di natura tossica, determinati anche da molecole presenti nell'ambiente di vita o di lavoro (11). In particolare, alcuni mecca-

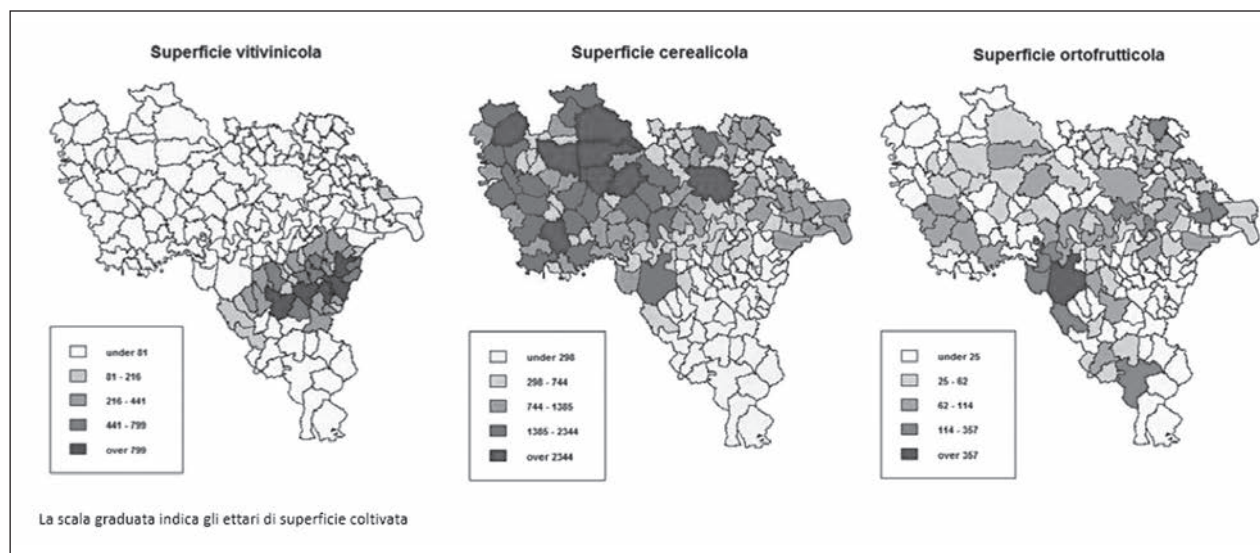


Figura 8 - Mappe amministrative della distribuzione geografica delle colture vitivinicole, cerealicole e ortofruitticole relative all'anno 2012

Figure 8 - Maps of the geographical distribution of wine, cereal and fruit and vegetable crops in the Province of Pavia (2012)

nismi patologici sarebbero soggiacenti a tutte le più frequenti patologie neurodegenerative. Le sostanze neurotossiche, ivi compresi anche alcuni pesticidi, potrebbero quindi agire come fattori concausali attraverso uno o più dei seguenti meccanismi: alterazione della barriera emato-encefalica, induzione di stress ossidativo, promozione dell'aggregazione proteica e della disfunzione mitocondriale (11).

Per quanto riguarda più nello specifico il MP, due molecole sono state particolarmente correlate con lo sviluppo della patologia: il paraquat, utilizzato in agricoltura come erbicida, e il rotenone, un potente insetticida (63), mentre i pesticidi, come classe di sostanze, continuano a essere fortemente indiziati come fattori di rischio per lo sviluppo del MP (49), anche in relazione alle possibili interazione gene-ambiente (58,1). Il dato epidemiologico sembra confermare le osservazioni tossicologiche, pur non consentendo di giungere a conclusioni definitive (9), soprattutto riguardo alle singole specie chimiche maggiormente sospettate di contribuire allo sviluppo della patologia (55).

Le evidenze scientifiche sull'associazione tra esposizione a pesticidi e sviluppo di MA o, più in generale, di demenza, sono ad oggi sparse, per quanto non del tutto assenti, riguardando sia le esposi-

zioni professionali, sia quelle ambientali per verosimile prossimità alle colture (3, 27, 16).

Di più difficile inquadramento è la maggiore mortalità nel sesso femminile, tanto considerando la mortalità generale quanto considerando quella specifica per MP. Da un punto di vista epidemiologico infatti il MP è una patologia più comune dopo i 60 anni, senza rilevanti differenze di distribuzione tra etnie e più frequente tra gli uomini (36), con un rapporto tra il numero dei casi tra gli uomini e numero dei casi tra le donne che tende ad aumentare con l'aumentare dell'età (48). Una parziale spiegazione potrebbe essere data da una maggiore esposizione residenziale, soprattutto per le abitazioni circondate da un contesto rurale, dovuto alla vicinanza con i coltivi, con conseguente esposizione di prossimità e/o con il maggiore utilizzo di pesticidi in contesti non professionali domestici (18, 19).

LIMITI

Sebbene questo studio abbia iniziato ad evidenziare una potenziale associazione tra l'esposizione a pesticidi e l'outcome di morte per patologie neurologiche, non è esente da limitazioni. La prima è relativa alla misura di esposizione ossia all'uso di pe-

sticidi, rilevata attraverso la *proxy* del tipo di coltura. In secondo luogo, lo studio non possiede un disegno che consenta di spiegare quantitativamente un'associazione tra l'esposizione a pesticidi e la mortalità per patologie neurologiche nella popolazione della provincia di Pavia. L'idea degli autori è stata quella di avanzare un'ipotesi di potenziale associazione tra l'esposizione e l'outcome. Inoltre, essendo lo studio di tipo osservazionale, gli autori sono consapevoli che la relazione potrebbe essere distorta da potenziali confondenti non analizzati e misurati, di tipo sia ambientale che genetico. Tuttavia, il presente lavoro può essere considerato utile per valutare, indagare e confrontare (da un punto di vista qualitativo) il pattern agricolo e la distribuzione geografica di mortalità per malattie neurologiche in provincia di Pavia.

Partendo dai risultati ottenuti, che possono indurre a pensare ad un possibile cluster di comuni a maggiore mortalità per patologie neurologiche, si potrebbero ipotizzare nuovi approfondimenti di ricerca, con sviluppo longitudinale e incentrati, in modo prevalente, sulle caratteristiche chimico-biologiche del terreno e dei soggetti. In particolare, studi futuri potrebbero applicare modelli bayesiani di regressione ecologica (38), considerando i marker ambientali come variabili esplicative, e coinvolgendo potenziali confondenti misurati e diversi scenari, in modo da valutare quantitativamente, simultaneamente e causalmente l'ipotesi.

Infine, l'utilizzo di eventi di un solo anno per poter avere coerenza tra il dato sull'esposizione come proxy delle colture (dato annuale) porta con sé la problematicità di valutare una stima di questa esposizione su più anni.

CONCLUSIONI

Nonostante alcuni limiti dovuti al tipo di disegno ecologico implementato e alla ridotta numerosità degli eventi, questo studio fornisce una utile base conoscitiva iniziale per lo sviluppo di futuri studi analitici che si pongano come obiettivo l'analisi puntuale della possibile relazione tra l'esposizione a pesticidi e lo sviluppo di patologie neurologiche e neurodegenerative, individuando una popolazione, quella femminile nel distretto vitivinicolo dell'Ol-

trepò pavese, a verosimile maggior rischio di sviluppare, in particolar modo, il MP.

GLI AUTORI NON HANNO DICHIARATO ALCUN POTENZIALE CONFLITTO DI INTERESSE IN RELAZIONE ALLE MATERIE TRATTATE NELL'ARTICOLO

BIBLIOGRAFIA

1. Ahmed H, Abushouk AI, Gabr M, et al: Parkinson's disease and pesticides: A meta-analysis of disease connection and genetic alterations. *Biomed Pharmacother* 2017; 90: 638-649
2. Andrew AS, Caller TA, Tandan R, et al: Environmental and Occupational Exposures and Amyotrophic Lateral Sclerosis in New England. *Neurodegener Dis* 2017; 17: 110-116
3. Baldi I, Lebailly P, Mohammed-Brahim B, et al: Neurodegenerative diseases and exposure to pesticides in the elderly. *Am J Epidemiol* 2003; 157: 409-414
4. Bayarri MJ, Berger JO: P Values for Composite Null Models. *J Am Stat Assoc* 2000; 95: 1127
5. Besag J, York J, Mollie A: Bayesian image-restoration, with 2 applications in spatial statistics. *Ann Inst Stat Math* 1991; 43: 1-20
6. Bivand R, Keitt T, Pebesma E, Rouault E: Package 'rgdal' 2017
7. Boiocchi C, Osera C, Monti MC, et al: Are Hsp70 protein expression and genetic polymorphism implicated in multiple sclerosis inflammation? *J Neuroimmunol* 2014; 268: 84-88
8. Bonvicini F, Marcello N, Mandrioli J, et al: Exposure to pesticides and risk of amyotrophic lateral sclerosis: a population-based case-control study. *Ann Ist Super Sanità* 2010; 46: 284-287
9. Breckenridge CB, Berry C, Chang ET, et al: Association between Parkinson's Disease and Cigarette Smoking, Rural Living, Well-Water Consumption, Farming and Pesticide Use: Systematic Review and Meta-Analysis. Guedes RNC, editor. *PLOS ONE* 2016; 11: e0151841
10. Brouwer M, Huss A, van der Mark M, et al: Environmental exposure to pesticides and the risk of Parkinson's disease in the Netherlands. *Environ Int* 2017; 107: 100-110
11. Cannon JR, Greenamyre JT: The Role of Environmental Exposures in Neurodegeneration and Neurodegenerative Diseases. *Toxicol Sci* 2011; 124: 225-250
12. Capozzella A, Sacco C, Chighine A, et al: Work related etiology of amyotrophic lateral sclerosis (ALS): a meta-analysis. *Ann Ig* 2014; 26: 456-472
13. Clayton D, Bernardinelli L: Bayesian methods for mapping disease risk. In Elliott P, Cuzick J, English D, Stern

- R (eds): *Geographical and Environmental Epidemiology Methods for Small Area Studies*. Oxford: Oxford Scholarship 1992: 205-220
14. Clayton D, Hills M: *Statistical models in epidemiology*. Oxford University Press, 1993
 15. Clayton D, Kaldor J: *Empirical Bayes Estimates of Age-Standardized Relative Risks for Use in Disease Mapping*. *Biometrics* 1987; 43: 671-681
 16. Corral SA, de Angel V, Salas N, et al: *Cognitive impairment in agricultural workers and nearby residents exposed to pesticides in the Coquimbo Region of Chile*. *Neurotoxicol Teratol* 2017; 62: 13-19
 17. Demo-Geodemo-Istat: *Mappe, Popolazione, Statistiche Demografiche dell'ISTAT* <http://demo.istat.it/> (last accessed 30-11-2017)
 18. Deziel NC, Friesen MC, Hoppin JA, et al: *A Review of Nonoccupational Pathways for Pesticide Exposure in Women Living in Agricultural Areas*. *Environ Health Perspect* 2015;123:515-524
 19. Deziel NC, Freeman LEB, Graubard BI, Jones RR, Hoppin JA, Thomas K, et al: *Relative Contributions of Agricultural Drift, Para-Occupational, and Residential Use Exposure Pathways to House Dust Pesticide Concentrations: Meta-Regression of Published Data*. *Environ Health Perspec* 2017; 125: 296-305
 20. Elbaz A, Clavel J, Rathouz PJ, et al: *Professional exposure to pesticides and Parkinson disease*. *Ann Neurol* 2009; 66: 494-504
 21. Elbaz A, Moisan F: *The scientific bases to consider Parkinson's disease an occupational disease in agriculture professionals exposed to pesticides in France*. *J Epidemiol Community Health* 2016; 70: 319-321
 22. Elliott P, Wakefield J, Best N, Briggs D: *Spatial Epidemiology*. Oxford University Press, 2001
 23. Francesconi P, Roti L, Casotto V, et al.: *Prevalence of dementia in Tuscany: results from four population-based epidemiological studies*. [Italian] *La prevalenza della demenza in Toscana: i risultati di quattro studi epidemiologici di popolazione*. *Epidemiol Preve* 2006; 30: 237-244
 24. Furby A, Beauvais K, Kolev I, et al: *Rural environment and risk factors of amyotrophic lateral sclerosis: a case-control study*. *J neurol* 2010; 257: 792-798
 25. Gelman A, Carlin JB, Stern HS, Rubin DR: *Bayesian Data Analysis*. Boca Raton (FL): CRC Press, 1995
 26. Hartigan JA, Wong MA: *Algorithm AS 136: A K-Means Clustering Algorithm*. *Applied Statistics* 1979; 28: 100-108
 27. Hayden KM, Norton MC, Darcey D, et al: *Occupational exposure to pesticides increases the risk of incident AD: The Cache County Study*. *Neurology* 2010; 74: 1524-1530
 28. Horwitz H, Ahlgren B, Nærum E: *Effect of occupation on risk of developing MS: an insurance cohort study*. *BMJ Open* 2013; 3: e002894
 29. *ICD-10 GI sulla codifica della mortalità*. In: *Nuovo manuale di gestione e codifica delle cause di morte in ICD-10*. Rome, Italy: ISS, 2008. Available on line at: <http://www.epicentro.iss.it/problemi/mortalita/ManualiCodIcd10.asp> (last accessed 30-11-2017)
 30. ISS, Istituto Superiore di Sanità. <http://old.iss.it/statistica/index.php?lang=1&tipo=28> (last accessed 30-11-2017)
 31. Kab S, Spinosi J, Chaperon L, et al: *Agricultural activities and the incidence of Parkinson's disease in the general French population*. *Eur J Epidemiol* 2017; 32: 203-216
 32. Kamel F, Tanner CM, Umbach DM, et al: *Pesticide exposure and self-reported Parkinson's disease in the agricultural health study*. *Am J Epidemiol* 2007; 165: 364-374
 33. Kanavouras K, Tzatzarakis MN, Mastorodemos V, et al: *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 Applied pharmacol* 2011; 256: 399-404
 34. Kang H, Cha ES, Choi GJ, Lee WJ: *Amyotrophic lateral sclerosis and agricultural environments: a systematic review*. *J Korean Med Sci* 2014; 29: 1610-1617
 35. Kaufman L, Rousseeuw PJ: *Finding Groups in Data: An Introduction to Cluster Analysis*. Hoboken (NJ): Wiley Series in Probability and Statistics, 1990
 36. Khan AU, Akram M, Daniyal M, Zainab R: *Awareness and current knowledge of Parkinson disease: A Neurodegenerative disorder*. *Int J Neurosci* 2018; 1-64
 37. Lawson AB, Browne WJ, Vidal Rodeiro CL: *Disease Mapping with WinBUGS and MLwiN*. Chichester, UK: John Wiley & Sons, Ltd; 2003. (Statistics in Practice)
 38. Lindgren F, Rue H: *Bayesian Spatial Modelling with R* . *Journal of Statistical Software* 2015; 63(19): 1-25
 39. Lombardia R: *Geoportale Regione Lombardia* <http://www.geoportale.regione.lombardia.it> (last accessed 02-04-2018)
 40. Maechler AM, Analysis DC, Struyf A: *Package "cluster" Cluster Analysis Basics and Extensions*. *R package version 1142* 2012; (November 2016)
 41. Magyari M, Koch-Henriksen N, Pflieger CC, Sørensen PS: *Physical and social environment and the risk of multiple sclerosis*. *Mult Scler Relat Disord* 2014; 3: 600-606
 42. Malek AM, Barchowsky A, Bowser R, et al: *Environmental and Occupational Risk Factors for Amyotrophic Lateral Sclerosis: A Case-Control Study*. *Neurodegener Dis* 2014; 14: 31-38

43. Mandrioli J, Biguzzi S, Guidi C, et al: Epidemiology of amyotrophic lateral sclerosis in Emilia Romagna Region (Italy): A population based study. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2014; 15: 262-268
44. Marrie RA: Environmental risk factors in multiple sclerosis aetiology. *Lancet Neurol* 2004; 3: 709-718
45. Martino R, Candundo H, Lieshout P van, et al: Onset and progression factors in Parkinson's disease: A systematic review. *NeuroToxicology* 2017; 61: 132-141
46. Medicode: Medicode (Firm). (1996). ICD-9-CM: International classification of diseases, 9th revision, clinical modification. Salt Lake City, Utah: Medicode. 1996
47. Migliaretti G, Berchiolla P, Dalmaso P, et al: Amyotrophic lateral sclerosis in Piedmont (Italy): A Bayesian spatial analysis of the incident cases. *Amyotroph Lateral Scler Frontotemporal Degener* 2013; 14: 58-65
48. Moisan F, Kab S, Mohamed F: Parkinson disease male-to-female ratios increase with age: French nationwide study and meta-analysis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry* 2016; 87:952-957
49. Mostafalou S, Abdollahi M: Pesticides: an update of human exposure and toxicity. *Arch Toxicol* 2017; 91: 549-599
50. Neuwirth E: RColorBrewer: ColorBrewer palettes R package version 1.1-2 2014; <https://cran.R-project.org/package=RColorBrewer>
51. Oddone E, Imbriani M: [Are we underestimating occupational risks for neurodegenerative diseases?]. *G Ital Med Lav Ergon* 2015; 37: 5-7
52. Oddone E, Scaburri A, Modonesi C, et al.: [Multiple sclerosis and occupational exposures: results of an explorative study]. *G Ital Med Lav Ergon* 2013; 35: 133-137
53. Parrón T, Requena M, Hernández AF, Alarcón R: Association between environmental exposure to pesticides and neurodegenerative diseases. *Toxicol Appl Pharmacol* 2011; 256: 379-385
54. Pearce N, Kromhout H: Neurodegenerative disease: the next occupational disease epidemic? *Occup Environ Med* 2014; 71: 594-595
55. Pezzoli G, Cereda E: Exposure to pesticides or solvents and risk of Parkinson disease. *Neurology* 2013; 80: 2035-2041
56. Pouchieu C, Piel C, Carles C, et al.: Pesticide use in agriculture and Parkinson's disease in the AGRICAN cohort study. *Int J Epidemiol* 2018; 47:299-310
57. R Development Core Team: R Core Team. R: A language and environment for statistical computing. R Foundation for Statistical Computing, Vienna, Austria. 2013
58. Ritz BR, Paul KC, Bronstein JM: Of Pesticides and Men: a California Story of Genes and Environment in Parkinson's Disease. *Curr Environ Health Rep* 2016; 3: 40-52
59. Roger Bivand, Lewin-Koh N, Pebesma E, et al: Package 'maptools' 2017
60. Rue H, Martino S: Approximate Bayesian Inference for Latent Gaussian Models by Using Integrated Nested Laplace Approximations. *J R Stat Soc Series B* 2010; 71: 319-392
61. Su F-C, Goutman SA, Chernyak S, et al.: Association of Environmental Toxins With Amyotrophic Lateral Sclerosis. *JAMA Neurol* 2016; 73: 803-811
62. Sutedja NA, Veldink JH, Fischer K, et al.: Exposure to chemicals and metals and risk of amyotrophic lateral sclerosis: A systematic review. *Amyotroph Lateral Scler* 2009; 10: 302-309
63. Tanner CM, Kamel F, Ross GW, et al.: Rotenone, paraquat, and Parkinson's disease. *Environl Health Perspect* 2011; 119: 866-872
64. Trojsi F, Monsurrò M, Tedeschi G: Exposure to Environmental Toxicants and Pathogenesis of Amyotrophic Lateral Sclerosis: State of the Art and Research Perspectives. *Int J Mol Sci* 2013; 14: 15286-15311
65. Valery PC, Lucas RM, Williams DB, et al: Occupational exposure and risk of central nervous system demyelination. *Am J Epidemiol* 2013; 177: 954-961
66. Wan N, Lin G: Parkinson's Disease and Pesticides Exposure: New Findings From a Comprehensive Study in Nebraska, USA. *J Rural Health* 2016; 32: 303-313
67. Yitshak Sade M, Zlotnik Y, Kloog I, et al: Parkinson's Disease Prevalence and Proximity to Agricultural Cultivated Fields. *Parkinsons Dis* 2015; 2015: 1-7