

Il SIN Trento Nord ed il VI Rapporto del progetto SENTIERI – Prospettive per una epidemiologia ambientale a supporto della comunità trentina

Posto che la tratta ferroviaria Verona-Brennero per l'alta velocità non riscuote considerazioni unanime sulla sua effettiva utilità, va anche considerato che la conseguente realizzazione del bypass ferroviario attorno alla città di Trento, prevede interventi di scavo sui terreni dell'ex stabilimento della SLOI (Società Lavorazioni Organiche Inorganiche). La storia di questa fabbrica è fissata nella memoria dei trentini (per lo meno in quelli di una certa età) ed in particolare nella memoria degli operai che vi hanno lavorato e in quella dei loro familiari. Le esperienze di morbosità (casi di intossicazione, ricoveri ospedalieri, denunce di infortunio e malattia professionale all'Inail) e di mortalità dei lavoratori sono state già efficacemente raccontate a partire dagli anni 60 (articoli del quotidiano Alto Adige) e dagli anni 70 del secolo scorso attraverso un instant book, come lo definiremo oggi, di Antonio Cristofolini e collaboratori (1). In queste stesse fonti si fa anche riferimento all'inquinamento ambientale causato dalla SLOI, dovuto ai rilasci illegali dei residui delle lavorazioni. Questi rilasci incontrollati non si sono verificati in altri punti produttivi analoghi del nostro paese, in quanto gli impianti, più moderni di per sé, erano anche progettati per una raccolta interna ed uno smaltimento controllato (2). La SLOI ha prodotto dal 1941 al 1978, una sostanza altamente tossica, quanto necessaria allo sviluppo dell'industria automobilistica, il Piombo Tetraetile o Piombo Organico (PT). Tale sostanza, creata dall'uomo nei primi anni 20 del secolo scorso, è stata ampiamente utilizzata come antidetonante delle benzine. A partire dagli anni settanta, sulla base di studi che mettevano in evidenza effetti dannosi per la salute anche a basse dosi di esposizione (3,4), si sono susseguite iniziative per bandirlo dalla benzina, fino alla definitiva eliminazione nel 1986 negli Stati Uniti e nel decennio successivo in Europa Occidentale. Il PT peraltro continua ad essere utilizzato, come sostanza antidetonante, nei paesi in via di sviluppo ed è ancora di utilizzo comune in campo aeronautico per la produzione di benzina avio (5,6). La SLOI, congiuntamente all'attigua fabbrica "Carbochimica", è stata responsabile della massiva contaminazione dei terreni e delle falde dell'area produttiva, tanto che il sito, definito "Trento Nord" è stato incluso nella lista dei siti contaminati di interesse nazionale con il DM n.468 del 18.9.2001. A giustificazione della sua inclusione come sito di interesse nazionale il DM così conclude: *"La vastità dell'area, la sua collocazione nel contesto urbano, il pericolo connesso alla tipologia degli inquinanti (piombo organico, naftalene, solventi aromatici e fenoli) ed alla presenza di rifiuti industriali, la vulnerabilità della falda, la presenza di un sistema idrografico costituito da una fitta rete di canali di acqua superficiale portano a ritenere che il sito presenti caratteristiche di elevato rischio ambientale e sanitario"* (7). Va peraltro considerato che già con il DM del 3 novembre 1967, si prevedeva l'inclusione della SLOI nell'elenco delle industrie insalubri di prima classe e come tale doveva essere isolata nelle campagne e tenuta lontana dalle abitazioni (8). Le stime dell'Agenzia Provinciale per la protezione dell'ambiente (APPA) indicano una contaminazione profonda (oltre 15

metri) dei terreni e delle falde con l'interessamento di 120.000 metri cubi di terreno (9). Il tutto si è realizzato nell'arco di un periodo di quasi 40 anni, in assenza di un qualsiasi sistema di sorveglianza. Una valutazione documentale raccolta presso la Fondazione Museo Storico del Trentino, fa ritenere inoltre che residui delle lavorazioni SLOI siano stati disperse in altri siti della provincia di Trento, verosimilmente non oggetto ad oggi di una mappatura specifica (10). Il sito Trento Nord si compone oggi di 21 ettari: 11 di aree di terra (5,5 per la SLOI e 5,5 per la Carbochimica) e 10 ettari di rogge. Gli inquinanti tipici rilevabili nell'area dell'ex SLOI sono costituiti da Piombo totale, Piombo organico e Mercurio, quelli tipici rilevabili nell'area dell'ex Carbochimica sono costituiti da Idrocarburi policiclici aromatici (IPA), solventi aromatici e fenoli. Le aree fino ad oggi non sono state soggette ad alcuna bonifica, un iniziale approccio si è avuto nei primi mesi del presente anno, con l'avvio di uno scavo pilota nelle rogge e dei carotaggi in profondità che dovrebbero fornire delle stime sulla fattibilità e sui rischi di dispersione delle sostanze. Le prime determinazioni hanno fornito valori, in particolare per il Piombo, molto elevati, ben oltre i valori limiti indicati per l'obbligatorietà della bonifica che corrispondono per il PTE a 0,01 mg/Kg (nel caso di destinazione del terreno a verde pubblico o residenziale) e a 0,068 mg/Kg (nel caso di destinazione del terreno ad attività industriali), mentre per quanto riguarda il Piombo inorganico il limite per la bonifica è fissato a 100 mg/Kg. (9). Il raffronto tra i due limiti fa capire chiaramente la pericolosità insita nel trattamento del PTE. Allo stato non si hanno garanzie certe in merito ai potenziali rischi, per le maestranze addette agli scavi e per la popolazione generale, alla luce anche dell'alta volatilità del PTE. Il PTE si presenta come un liquido incolore, facilmente volatile che entra nell'organismo per inalazione, ingestione o anche per vie transcutanea. Una volta assorbito dal nostro organismo, il piombo è trasportato dal sangue, trasformato nel fegato in piombo trietile ed altri derivati dotati di tossicità e distribuito a cervello, fegato, reni e nelle ossa dove può accumularsi e persistere per tempi molto lunghi (fino a oltre 30 anni). Per effetto della loro solubilità nei grassi, i derivati del Pb organico si accumulano nel Sistema Nervoso Centrale che rappresenta il vero e proprio organo bersaglio, svolgendo un'azione tossica attraverso l'interferenza con diversi sistemi di neurotrasmissione. I segni di interessamento del SNC variano in funzione dell'entità dell'esposizione, passando da quadri minimi di intossicazione (insonnia, stati di eccitazione o di depressione, tremori) fino a modificazioni del comportamento, dell'orientamento e della memoria, per arrivare al grave quadro dell'encefalopatia, in cui prevalgono i disturbi psichiatrici (a tipo *delirium tremens*). Il quadro clinico può essere confuso, in assenza di una adeguata valutazione dell'anamnesi lavorativa, con quello dell'intossicazione alcolica (1). Su questo scenario si è collocato il progetto SENTIERI, acronimo di *Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento che è stato avviato nel 2007 nell'ambito del Programma strategico nazionale "Ambiente e salute"*. Il Progetto SENTIERI è un sistema di sorveglianza sanitaria, finanziato dal Ministero della salute e coordinato dall'Istituto superiore di sanità con la collaborazione delle strutture del Servizio Sanitario Nazionale: regioni e

aziende sanitarie. Lo scopo di questo Progetto è quello di studiare lo stato di salute delle popolazioni residenti nei SIN (Siti inquinati di interesse nazionale), monitorandolo nel tempo e valutare l'implementare di azioni di risanamento ambientale (11). Sono 46 e SIN inclusi nelle analisi periodiche di Sentieri sui 57 indicati nel Programma nazionale di Bonifica, programma previsto all'art. 1 della Legge n. 426 del 1998 «Interventi di bonifica e ripristino ambientale dei siti inquinanti», ed individua gli interventi di interesse nazionale, gli interventi prioritari, i soggetti beneficiari, i criteri di finanziamento dei singoli interventi e le modalità di trasferimento delle relative risorse (12). I 46 SIN sono localizzati in 17 Regioni italiane e comprendono una popolazione complessiva di 6 milioni di persone (circa il 10% della popolazione italiana al Censimento 2011). SENTIERI, per le sue valutazioni periodiche utilizza i cosiddetti flussi informativi sanitari correnti. Si tratta di dati raccolti e registrati routinariamente, come previsto dalla legge e sono pertanto disponibili in tutte le regioni italiane e quindi utilizzabili per tutti i SIN. Le fonti dati utilizzati nello specifico sono rappresentate in *tabella n.1*. La popolazione oggetto di valutazione da parte di SENTIERI è la popolazione residente «in un certo periodo» nel comune dove è ubicato il SIN. Questo criterio di valutazione, peraltro obbligato, conferisce a SENTIERI i caratteri di un studio di tipo "ecologico" che rappresenta se vogliamo, un possibile limite ma che è comunque utile a garantire un'analisi omogenea in tutti i SIN nazionali. I vari rapporti periodici di SENTIERI sono diffusi come supplementi della rivista Epidemiologia & Prevenzione, organo dell'Associazione Italiana di Epidemiologia. I diversi rapporti hanno costantemente registrato nella popolazione residente nei comuni sede del SIN, rispetto all'area della regione (o provincia autonoma) "non SIN", eccessi di mortalità, di ricoveri ospedalieri, di neoplasie incidenti e di malformazioni congenite alla nascita. Nei maschi i 2/3 circa dei casi di morte in eccesso sono dovuti a cause oncologiche; nelle femmine 1/3 circa. Gli eccessi tumorali occorrono prevalentemente nei siti con presenza di impianti chimici, petrolchimici e raffinerie e nelle aree in cui sono abbandonati rifiuti pericolosi. In sette dei 15 siti coperti dai Registri delle anomalie congenite sono stati rilevati eccessi nella prevalenza alla nascita per tutte le anomalie con particolare riguardo per: organi genitali, cuore, arti, sistema nervoso, apparato digerente e apparato urinario. Prendendo in considerazione ultimo rapporto di SENTIERI in ordine di tempo, il VI, pubblicato nel gennaio 2023 (13) emerge in sintesi, a livello nazionale, per il periodo 2013-2017, quanto segue.

Per quanto riguarda la mortalità: nel periodo 2013-2017, si stimano 8.342 decessi in eccesso, 4.353 decessi in eccesso tra i maschi e 3.989 tra le femmine. L'eccesso di rischio complessivo, per quanto riguarda la mortalità generale è del 2% in entrambi i generi. La percentuale dei decessi in eccesso rispetto al totale dei decessi osservati è pressoché costante nel tempo, passando dal 2,5% nel 1995-2002 al 2,6% nel periodo 2013-2017. I tumori maligni contribuiscono per oltre la metà (56%) degli eccessi osservati. Non sono fornite stime sull'incidenza tumorale in quanto l'AIReTum (Associazione Italiana Registri Tumore) non ha potuto mettere a disposizione i dati pertinenti.

Per quanto riguarda l'ospedalizzazione il rapporto ha messo in luce un eccesso del rischio di ospedalizzazione che, nel periodo 2014-2018, per tutte le cause naturali nell'insieme dei 46 siti, è risultato del 3% in entrambi i generi. Un eccesso di ospedalizzazione è osservato anche nella classe di età pediatrico-adolescenziale (0-19 anni) nel 43% delle aree studiate e in età giovanile (20-29 anni) nel 15% delle aree contaminate. In 21 siti coperti da Registri delle malformazioni congenite sono state analizzate le anomalie congenite diagnosticate nel primo anno di vita; si registra un eccesso nella maggior parte dei SIN ed il maggior numero di casi riguarda le anomalie del tratto uro-genitale.

Per quanto riguarda in particolare il **SIN Trento Nord** si ricorda che la popolazione oggetto di osservazione è rappresentata dai residenti nel comune di Trento che sono confrontati con i residenti nel resto della provincia. La mortalità è stata studiata, nel periodo 2013-2017 e la misura di confronto tra popolazione nel SIN vs. popolazione non SIN è rappresentata dal rapporto standardizzato di mortalità (SMR) con un intervallo di confidenza (IC) al 90%. L'ospedalizzazione è stata studiata per il periodo 2014-2018 e la misura di confronto tra popolazione nel SIN vs. popolazione non SIN è rappresentata dal tasso standardizzato di ricovero (SHR) con IC 90%. La prevalenza delle malformazioni congenite alla nascita è stata studiata per il periodo 2009-2018. *La tabella n.2* presenta sinteticamente quanto emerso per il SIN Trento Nord, per la popolazione adulta e per la popolazione infantile-giovanile. Alcuni eccessi riportati possono essere messi in relazione con delle ipotesi di esposizione "a priori", significative per il SIN Trento Nord; si tratta in particolare delle malattie dell'apparato digerente e dei tumori del colon retto. Va tenuto per altro conto, per quanto riguarda le neoplasie del colon-retto, dell'importanza dell'eziologia multifattoriale in cui giocano un ruolo, la familiarità, lo stile alimentare, la sindrome metabolica e l'obesità (14,15). Eccessi per altre patologie, riportati per il SIN Trento Nord, possono essere messi in relazione con aspetti più generali della qualità dell'ambiente, come l'inquinamento atmosferico, il fumo attivo e passivo, con riferimento in particolare per l'asma (16). L'eccesso riportato per il tumore della tiroide potrebbe essere verosimilmente, secondario ad un miglioramento dell'accesso alle tecniche diagnostiche come registrato in vari paesi. Recenti studi hanno comunque riportato che l'esposizione ad alcuni metalli pesanti, come Cadmio, Piombo e Mercurio, (questi ultimi due presenti nelle matrici ambientali del SIN Trento Nord) con funzione di interferenza endocrina, potrebbe essere parzialmente responsabile dell'aumento dell'incidenza di questo tumore (17-19). Un aspetto peculiare, emerso per il SIN Trento Nord, è quello relativo alle patologie neurodegenerative croniche, per cui si riporta in tabella n.3 il trend del tasso di ospedalizzazione sull'intero arco temporale di osservazione di SENTIERI. La tabella evidenzia valori quasi costantemente in eccesso (valori superiori a 100) anche se raramente statisticamente significativi (intervalli di confidenza ambedue oltre il valore 100). Questo dato va tenuto comunque in conto in quanto alcuni studi hanno suggerito una possibile associazione tra morbo di Parkinson e demenza di Alzheimer con l'esposizione a piombo. Si è ipotizzato per questo che il piombo aumenti negli

adulti esposti il rischio di tali patologie attraverso l'induzione di processi infiammatori e stress ossidativi nei tessuti cerebrali (20-22). Evidenze da modelli animali e studi su coorti di bambini suggeriscono inoltre che l'esposizione al piombo nei primi anni di vita possa aumentare il rischio di patologie neurodegenerative in età adulta, in particolare la demenza (23-26).

I dati relativi alla fascia di età 0-29 anni confermano il quadro precedente riportato dal V Rapporto di SENTIERI e vanno valutati con una certa attenzione, pur considerando che la residenza nel comune di Trento, potrebbe di per sé influenzare una maggiore propensione al ricovero ospedaliero, rispetto a chi risiede in valle.

Quale ruolo per le regioni e le ASL

Le regioni/province autonome e le ASL corrispondenti possono esercitare un ruolo attivo e propositivo rispetto ai periodici rapporti del progetto SENTIERI. Questo si configura in tre azioni:

1. **Diffondere il rapporto, discuterlo con le parti interessate.** In passato il Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'Apss, provvedeva a segnalarlo alle strutture aziendali in riferimento, si era interfacciato con la commissione ambiente del comune di Trento e aveva organizzato un convegno ad hoc a Trento, nel marzo 2015.
2. **Effettuare studi di approfondimento, sulla base dei risultati degli aggiornamenti di Sentieri.** In passato il Servizio Epidemiologia Clinica e Valutativa dell'Apss, utilizzando fonti informative multiple ha confermato l'eccesso di casi di morbo di Parkinson tra i residenti nel comune di Trento, in modo particolare nelle donne. Lo stesso servizio sta concludendo uno studio di coorte retrospettivo sugli ex lavoratori della SLOI, allo scopo di valutarne le esperienze di mortalità e morbosità.
3. **Raccogliere le raccomandazioni del VI Rapporto SENTIERI, come delineate di seguito:**

*In considerazione dell'elezione del piombo tetraetile per il sistema nervoso e della presenza di studi su una possibile associazione tra piombo e patologie croniche, degenerative o autoimmuni del sistema nervoso e del tumore della tiroide, si ritiene opportuno, **il monitoraggio ambientale del piombo totale (organico e inorganico), oltre a eventuali studi di biomonitoraggio in sottogruppi selezionati di residenti nel sito.** I molteplici elementi di criticità che emergono per la fascia di età 0-29 anni richiamano l'opportunità di effettuare sia **approfondimenti di ricerca sia di proseguire le attività di sorveglianza tra bambini e adolescenti.***

Raccomandazioni finali

Per raccogliere queste raccomandazioni e tradurle in attività concrete dei servizi sanitari ci pare quanto mai necessario un rafforzamento della funzione epidemiologica in provincia di Trento, specie per quanto riguarda la valutazione del rapporto ambiente e salute. In particolare ci preoccupano le attuali contingenze relative al registro tumori di popolazione ed al registro nominativo delle cause di morte, strumenti fondamentali per un'attività di epidemiologia ambientale

di livello. Allo scopo infine di definire nei dettagli gli interventi da sviluppare ci sentiamo, come Commissione Ambiente dell'Ordine di Medici, di suggerire l'istituzione di un tavolo di lavoro tra Apss e Istituto Superiore di Sanità anche alla luce delle discussioni e preoccupazioni nate attorno ai lavori per il by pass ferroviario per l'alta velocità.

Tab. 1 Fonti informative sanitarie utilizzate nel Progetto SENTIERI

1. Dati di mortalità
2. Dati Registri tumori di popolazione (incidenza)
3. Dati dei ricoveri ospedalieri (SDO)
4. Salute infantile: Mortalità/Malformazioni congenite/Ospedalizzazione

Tab. 2 Caratteristiche sanitarie popolazione comune di Trento (SIN) vs. resto della provincia

POPOLAZIONE ADULTA
<p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> • un eccesso, con stime incerte, per malattie dell'apparato digerente sia nei maschi che nelle femmine • eccessi per tumore dello stomaco e del colon retto nei maschi <p>Ospedalizzazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • un eccesso di ospedalizzazione per le patologie dell'apparato digerente in entrambi i generi • un eccesso di ospedalizzazione per tumori del colon retto in entrambi i generi • un eccesso di ospedalizzazione per asma in entrambi i generi • un eccesso di ospedalizzazione per tumore della tiroide in entrambi i generi
POPOLAZIONE 0-29 ANNI
<p>Mortalità</p> <ul style="list-style-type: none"> • un eccesso di mortalità complessiva • un eccesso di mortalità per malattie dell'apparato circolatorio • un eccesso di mortalità per malformazioni congenite nel primo anno di vita <p>Ospedalizzazione</p> <ul style="list-style-type: none"> • un eccesso di ospedalizzazione per tutte le cause naturali • un eccesso di ospedalizzazione per le malattie dell'apparato circolatorio, dell'apparato digerente e per asma • un eccesso di ospedalizzazione per tutti i tumori maligni, in particolare cerebrali e linfomi

Tab. 3 Tassi standardizzati di ospedalizzazione per malattie neurodegenerative croniche. Per periodo

<i>Ospedalizzazione patologie neurodegenerative croniche</i>	MASCHI			
	1995-2002	2003-2010	2006 -2013	2014-2018
Parkinson	122 (68-202)	118 (81-167)	109 (71-158)	118 (91-152)
Alzheimer	80 (37-150)	103 (76-137)	109 (71-169)	102 (84-124)
Sclerosi Multipla	102 (65-115)	156 (61-328)	271 (147-499)	117 (87-157)
<i>Ospedalizzazione patologie</i>	FEMMINE			

<i>neurodegenerative croniche</i>				
	1995-2002	2003-2010	2006 -2013	2104-2018
Parkinson	105 (58-133)	106 (71-153)	107 (82-141)	106 (78-144)
Alzheimer	107 (72-130)	103 (86-123)	103 (69-155))	133 (114-155)
Sclerosi Multipla	107 (36-244)	75 (29-157)	143 (80-253)	106 (87-130)

Bibliografia

1. Cristofolini A, Demattè M, Ferrari G, Sardi L, Todesco V, Zotta O.: Incubo nella città Edizioni UCT, Trento, 1978.
2. Pizzoli Mazzacane E., Sviluppo e declino del piombo tetraetile, in Atti del XIII congresso nazionale di merceologia, Messina-Taormina, 10-13 ottobre 1988, vol. 2°, Università di Messina, Istituto di Merceologia – Facoltà di Economia e commercio, Messina, 1989, pp. 1230-12312.
3. Needleman HL, Leviton A. Neurologic effects of exposure to lead. J Pediatr. 1979 Mar;94(3):505-6.
4. Needleman HL, Bellinger D, Leviton A. Does lead at low dose affect intelligence in children? Pediatrics. 1981 Dec;68(6):894-6
5. Finardi S., Benzina e altri veleni. Storia di un crimine, 2000, www.gaiaitalia.it/
6. <https://www.issalute.it/index.php/la-salute-dalla-a-alla-z-menu/p/piombo>
7. Decreto Ministeriale n.468 del 18.9.2001: Programma nazionale di bonifica e ripristino ambientale dei siti inquinati di interesse nazionale. (S.O.G.U. n. 13 del 16 gennaio 2002)
8. Decreto ministeriale 3 novembre 1967: Elenco delle industrie insalubri. Gazzetta Ufficiale n. 310 del 13 dicembre 1967)
9. Rampanelli G. Contaminazione da Piombo in Trentino. Convegno “Gli inquinanti persistenti un danno che si allunga nel tempo”. Trento 3 dicembre 2022.
10. Fondazione Museo Storico del Trentino. Fondo Edizioni UCT.
11. <https://www.iss.it/-/health-equity-sentieri>
12. <https://www.mase.gov.it/pagina/programma-nazionale-di-bonifica-dei-siti-inquinati>
13. SENTIERI - Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Sesto Rapporto. E&P 2023, 47 (1-2) gennaio-aprile Suppl. 1
14. Thanikachalam K, Khan G. Colorectal Cancer and Nutrition. Nutrients. 2019 Jan 14;11(1):164.
15. Farinetti A, Zurlo V, Manenti A, Coppi F, Mattioli AV Mediterranean diet and colorectal cancer: A systematic review. Nutrition. 2017 Nov-Dec;43-44:83-88.
16. Pirastu R, Iavarone I, Pasetto R, Zona A, Comba P. SENTIERI-Studio epidemiologico nazionale dei territori e degli insediamenti esposti a rischio da inquinamento. Risultati. Epidemiol Prev 2011;35(5-6) Suppl 4:1-204
17. Benedetti M, Zona A, Contiero P, D’Armiento E, Iavarone I, Airtum Working Group. Incidence of Thyroid Cancer in Italian contaminated sites. Int J Environ Res Public Health 2020;18(1):191.

18. Giani F, Mastro R, Trovato MA et al. Heavy Metals in the environment and Thyroid Cancer. *Cancers (Basel)* 2021;13(16):4052.
19. Pamphlett R, Doble PA, Bishop DP. Mercury in the human thyroid gland: Potential implications for thyroid cancer, autoimmune thyroiditis, and hypothyroidism. *PLoS One* 2021;16(2):e0246748.
20. Walter F. Stewart, and Brian S. Schwart. Effects of Lead on the Adult Brain: A 15-Year Exploration. *Am. J. Ind. Med.* 50:729–739, 2007
21. White RF, Diamond R, Proctor S, Morey C, Hu H. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood. *British Journal of Industrial Medicine* 1993;50:613-622 613
22. Fonsekaa TM, McKinleyb GP, Kennedy SH. Is tetraethyl lead poison affecting contemporary indigenous suicides in Ontario, Canada? *Psychiatry Research* 2017;251:253-254
23. Wang T, Zhang J, Xu Y. Epigenetic Basis of Lead-Induced Neurological Disorders. *Int J Environ Res Public Health* 2020;17(13):4878.
24. Reuben A. Childhood Lead Exposure and Adult Neurodegenerative Disease. *J Alzheimers Dis* 2018;64(1):17-42.
25. Chin-Chan M, Navarro-Yepes J, Quintanilla-Vega B. Environmental pollutants as risk factors for neurodegenerative disorders: Alzheimer and Parkinson diseases. *Front Cell Neurosci* 2015;9:124.
26. Raj K, Kaur P, Gupta GO. Metals associated neurodegeneration in Parkinson's disease: Insight to physiological, pathological mechanisms and management. *Neurosci Lett* 2021;753:135873