

Aspetti della tossicità da elementi chimici

Giovanni OLIBET (a), Teresa COCCINI (b), Anna D. ROSSI (b), Anna F. CASTOLDI (b)
e Luigi MANZO (b)

(a) *Fondazione Clinica del Lavoro, Pavia*

(b) *Sezione di Farmacologia e Tossicologia, Dipartimento di Medicina Interna,
Università degli Studi, Pavia*

Riassunto. - Vengono discussi gli aspetti più rilevanti della tossicità da elementi chimici ed i meccanismi d'azione con cui essa si estrinseca. Sono in particolare esaminate le caratteristiche di arsenico, cadmio, cromo, piombo, mercurio, bario e berillio, con specifico riferimento all'influenza che i fattori fisiologici e ambientali e lo stile di vita esercitano sulla tossicità.

Parole chiave: tossicità degli elementi, arsenico, cadmio, cromo, piombo, mercurio, bario, berillio.

Summary (*Toxic aspects of chemical elements*). - A survey is presented of the most important facets of toxicity due to chemical elements as well as of the mechanisms through which it may be triggered. In particular, a detailed discussion is made on the characteristics shown by arsenic, cadmium, chromium, lead, mercury, barium and beryllium, with specific reference to the influence exerted by physiological, environmental and life-style factors.

Key words: toxicity of elements, arsenic, cadmium, chromium, lead, mercury, barium, beryllium.

Considerazioni generali

Gli elementi potenzialmente tossici si differenziano da altre sostanze nocive per non essere né creati né distrutti dall'uomo. Essi sono naturalmente presenti nell'ambiente, dove la loro distribuzione è determinata dai cicli biologici e geologici, dai processi industriali e dalle altre attività umane.

L'esposizione a metalli comporta, a seconda dei casi, rischi o benefici per l'uomo. Molti elementi in traccia sono indispensabili per il regolare svolgimento delle funzioni cellulari e il loro insufficiente apporto può dar luogo a disordini carenziali e a stati di malattia. In passato la medicina si è largamente servita di prodotti medicinali a base di metalli, alcuni dei quali sono oggi conosciuti soprattutto per la loro tossicità. Si possono ricordare, a tale proposito, i sali di mercurio e di tallio, come anche i composti dello stagno organico usati in certe malattie infettive e parassitarie e i prodotti arsenicali che hanno avuto larga diffusione come "tonici" e "ricostituenti". L'impiego terapeutico di questi prodotti è stato da tempo abbandonato in seguito all'avvento di farmaci più efficaci e, soprattutto, più sicuri. Altri metalli hanno però mantenuto o acquistato interesse quali componenti di formulazioni farmaceutiche indicate nel trattamento di malattie del sangue (ferro) e del tratto gastroenterico (alluminio, bismuto), nelle patologie reumatiche (sali d'oro), nella terapia antineoplastica

(platino come cisplatino, carboplatino), nelle malattie tropicali (antimonio) e in affezioni neurologiche e psichiatriche (litio, rubidio, magnesio).

Nell'ambito extra-farmacologico, gli aspetti più importanti della tossicità da metalli sono quelli relativi al settore occupazionale e all'inquinamento ambientale.

La natura e l'entità degli effetti tossici esercitati dai metalli dipendono da molteplici fattori quali: a) le concentrazioni raggiunte nei tessuti (a loro volta dipendenti dalle dosi e dalla durata di esposizione); b) i legami e le interazioni che si stabiliscono tra il metallo e i componenti cellulari (questi processi hanno talora un ruolo critico per quanto concerne la tendenza all'accumulo e la qualità e la sede delle risposte); c) lo stato di ossidazione e la forma chimica in cui il metallo è assorbito o viene a contatto nei tessuti con le strutture che sono il bersaglio dell'azione. È noto, ad esempio, che il mercurio è un potente neurotossico quando viene assorbito come metilmercurio; come cloruro mercurico, invece, esso è sprovvisto di effetti neurologici mentre acquista una spiccata nefrotossicità [1].

I metalli di interesse tossicologico agiscono sui vari organi e apparati (Tab. 1) attraverso meccanismi che vedono coinvolte le biomembrane, le formazioni subcellulari o specifiche funzioni biochimiche [2]. Non di rado, all'origine della tossicità di un metallo vi è il fatto che, dopo l'assorbimento, esso segue vie metaboliche analoghe a quelle degli elementi fisiologici (elettroliti, minerali, elementi in traccia). Possono così verificarsi

interazioni tra elementi essenziali e non con conseguenze sfavorevoli la cui natura dipende dal tipo di strutture e funzioni cellulari interessate [3].

Le cellule dei tessuti dove si svolgono processi specializzati di captazione, concentrazione o trasporto di metalli tossici sono in genere altamente sensibili alla loro azione. D'altra parte, per molti metalli i tessuti animali hanno sviluppato meccanismi protettivi; tra questi vi è, ad esempio, la capacità di formare complessi metallo-proteici che impediscono l'attacco del metallo alle strutture molecolari "critiche". Ciò determina la attenuazione o la neutralizzazione del potenziale tossico e, in tal caso, l'accumulo intracellulare del metallo può non accompagnarsi a danni significativi.

Fattori fisiologici e ambientali modificano la sensibilità individuale agli effetti tossici dei metalli. A tale riguardo, un ruolo importante hanno l'età, la dieta e l'esposizione contemporanea ad altri agenti tossici [4].

I metalli che hanno forte affinità per i componenti tissutali, ad esempio piombo, bario e cadmio, sono trattenuti a lungo nell'organismo e, in caso di esposizione continuata, possono accumularsi progressivamente con l'età. I bambini sono normalmente più sensibili dell'adulto agli effetti neurotossici del piombo e del metilmercurio, mentre si può ipotizzare una condizione di elevata suscettibilità dell'anziano agli effetti neurotossici del manganese [2].

Esiste sufficiente evidenza sperimentale di una correlazione inversa tra il contenuto proteico della dieta e la tossicità del cadmio e del piombo [3].

Anche l'abitudine al fumo e l'assunzione di alcool possono svolgere un ruolo importante. Il fumo contiene quantità non trascurabili di metalli potenzialmente tossici quali il cadmio [5]. L'abuso di alcool può influenzare indirettamente la tossicità del piombo come conseguenza di disordini della dieta e dell'insufficiente apporto di vitamine e sali minerali.

L'assetto immunitario costituisce un importante bersaglio della tossicità di alcuni metalli [6]. Tra gli elementi capaci di indurre sensibilizzazione vanno annoverati il mercurio, l'oro, il platino, il berillio, il cromo e il nichel (Tab. 2).

Altri aspetti di primario interesse sono quelli relativi all'azione oncogena esercitata da elementi in traccia, quali l'arsenico, il cromo, il nichel e il cadmio [7, 8]; altrettanto importanti sono i danni embrio-fetali che possono derivare dalla eccessiva esposizione a metalli, quali il piombo o il mercurio alchilico nel corso della gravidanza [9].

Arsenico

L'arsenico è diffuso in natura sotto forma di composti trivalenti e pentavalenti. I composti di maggior interesse tossicologico comprendono l'arsenico triossido, il sodio arsenito, l'arsenico pentossido, l'arsina e gli arseniati di

Le intossicazioni acute da arsenico sono meno frequenti che nel passato, ma alcuni casi vengono ancora segnalati in seguito alla ingestione accidentale o suicidaria di triossido di arsenico o di prodotti a base di arsenocomposti usati in agricoltura come erbicidi e insetticidi. In passato, gravi intossicazioni collettive da arsenico si sono verificate per effetto del consumo di alimenti o di bevande alcoliche contaminate [10].

La sintomatologia dell'avvelenamento è caratterizzata da disturbi gastroenterici cui seguono, nei casi gravi, febbre, disordini neurologici centrali e periferici, insufficienza epatica, disturbi del ritmo cardiaco e collasso circolatorio. Il quadro comprende inoltre alterazioni ematologiche, alterazioni cutanee e alopecia. L'ingestione di dosi dell'ordine di 70-80 mg di arsenico triossido può risultare letale.

Intossicazioni croniche sono state descritte in soggetti professionalmente esposti ad insetticidi o dopo abuso di farmaci arsenicali prescritti come ricostituenti. Si ritiene che l'ingestione di arsenico inorganico in quantità giornaliere inferiori a 3 mg sia in grado di indurre sintomi di tossicità in poche settimane [11]. L'intossicazione cronica può manifestarsi con alterazioni del circolo periferico (acrocianosi, sindrome di Raynaud); il quadro più frequente è tuttavia quello della neuropatia periferica sensitivo-motoria, con parestesie e dolori alle estremità degli arti inferiori e superiori, cui seguono caduta dei capelli, alterazioni dei riflessi, ipotonia muscolare e diplopia.

La tossicità dell'arsenico è da riferirsi al blocco degli enzimi mitocondriali che intervengono nella respirazione cellulare. I composti trivalenti sono considerevolmente più tossici di quelli pentavalenti.

Esiste evidenza epidemiologica indicante che l'arsenico inorganico è cancerogeno nell'uomo. In particolare, una aumentata incidenza di tumori polmonari, cutanei ed epatici è stata osservata in lavoratori esposti a triossido di arsenico o a pesticidi arsenicali [12, 13].

Cadmio

Il cadmio è un elemento non essenziale che tende ad accumularsi nell'organismo, soprattutto nel rene, in seguito ad esposizione prolungata. L'inalazione di fumi di cadmio produce una polmonite con edema polmonare. L'intossicazione cronica si manifesta con una pneumopatia cronica ostruttiva accompagnata da alterazioni cardiovascolari e da lesioni scheletriche. Comuni sono anche le alterazioni renali caratterizzate da proteinuria, aminoaciduria, glicosuria e diminuzione del riassorbimento tubulare di fosfati. La ingestione giornaliera di 200-300 mg di cadmio rappresenta il livello critico per l'accumulo del metallo nella corteccia renale [5].

Il cadmio viene annoverato tra i metalli potenzialmente cancerogeni in base alle osservazioni epidemiologiche che indicano l'aumentata incidenza di tumori polmonari in soggetti professionalmente esposti [14]. I sospetti di cancerogenicità trovano supporto anche nei risultati degli studi su animali di laboratorio che hanno dimostrato la comparsa di sarcomi cutanei nella sede di iniezione di sali di cadmio.

Altre manifestazioni di tossicità riscontrate nell'animale comprendono alterazioni epatiche, lesioni dell'apparato riproduttivo maschile e danni a carico dell'embrione e del feto [5].

Cromo

Nei mammiferi, piccole quantità di cromo trivalente sono necessarie per il regolare svolgimento dei processi del ricambio, in quanto consentono all'insulina di esercitare la propria azione nel metabolismo glicidico. La prolungata carenza di cromo può provocare inoltre ritardi della crescita e disordini nel metabolismo dei lipidi e delle proteine.

In natura il cromo è presente in stati di ossidazione che vanno da Cr^{2+} a Cr^{6+} . I composti trivalenti ed esavalenti sono quelli di maggiore importanza dal punto

Tabella 1. - Tossicità dei metalli nell'uomo

Organo/sistema bersaglio	Elementi
Sistema nervoso	alluminio, mercurio (metallico), metilmercurio, piombo, composti organostannici (sistema nervoso centrale) arsenico, tallio (sistema nervoso periferico) manganese, piombo (sistema neuroendocrino)
Rene	boro, cadmio, oro, mercurio (bivalente), composti organici del platino
Fegato	cadmio, cromo, composti organostannici,
Mucosa orale e nasale	cromo, mercurio (bivalente), nichel
Apparato gastroenterico	arsenico, oro, piombo,
Sistema muscolo-scheletrico	alluminio, cadmio
Apparato respiratorio	alluminio, cadmio, cromo, nichel, silicio
Gonadi	bario, piombo, boro
Sistema cardiovascolare	arsenico, bario, cadmio, tallio
Cute e annessi	arsenico, tallio

Tabella 2. - Metalli immunotossici

Metalli immunotossici	Esposizione	Manifestazioni cliniche
Berillio	lavorazioni industriali	dermatiti da contatto
Cromo	lavorazioni industriali, protesi ortopediche	reazioni cutanee
Nichel	lavorazioni industriali	dermatiti da contatto
Mercurio	amalgame dentarie, pesticidi	sindrome nefrosica, reazioni cutanee
Oro	farmaci	sindrome nefrosica, alterazioni ematologiche, fibrosi polmonare
Platino	farmaci	orticaria, asma, rinite

di vista tossicologico. Si ritiene che un evento generale all'origine della tossicità sia la riduzione del Cr^{6+} a Cr^{3+} con successiva formazione di complessi macromolecolari all'interno delle cellule.

Un caratteristico effetto dell'esposizione acuta al cromo è la necrosi dei tubuli renali. L'esposizione continua al cromo esavalente viene associata all'insorgenza di tumori del tratto respiratorio [8]. Inoltre, il cromo esavalente è corrosivo e può causare ulcere e perforazioni a livello del setto nasale. Importanza rivestono anche le reazioni allergiche ai sali di cromo e alle leghe cromo-nichel-cobalto usate nelle protesi ortopediche (Tab. 2).

Piombo

Il piombo è un metallo ubiquitario che si ritrova praticamente in tutte le matrici biologiche e ambientali. E' privo di funzioni fisiologiche note e a determinate concentrazioni risulta tossico per gli organismi viventi.

Particolarmente sensibili alla tossicità del piombo sono il sistema nervoso centrale e periferico, i sistemi riproduttivi, il sangue e l'apparato gastroenterico.

Di particolare interesse sono i risultati di recenti studi che comprovano la possibilità di alterazioni subcliniche neuro-comportamentali come conseguenza della esposizione a basse dosi di piombo in epoca perinatale e infantile [15].

Attualmente, uno degli aspetti più controversi nella tossicologia del piombo è quello relativo alla definizione della soglia di tossicità (Tab. 3). Tipiche manifestazioni del saturnismo, quali la colica, la encefalopatia acuta e l'anemia, compaiono notoriamente solo a livelli di esposizione molto elevati. Per contro, nell'ambito

occupazionale, alterazioni subcliniche a carico del sistema nervoso periferico sono state evidenziate già a piombemie dell'ordine di $50 \mu\text{g}/100 \text{ ml}$, che un tempo erano ritenute più che sicure [16]. I livelli di piombemia associati a disordini cognitivi e comportamentali nell'infanzia sarebbero ancora più bassi, e la soglia minima di esposizione per questi effetti risulta tuttora indefinita [17].

Nell'animale di laboratorio, l'esposizione cronica a basse dosi di piombo causa disordini della neurotrasmissione a livello centrale, con alterazioni precoci a carico dei trasmettitori dopamina e GABA, cui si riconosce oggi un ruolo primario nei processi biochimici che sono alla base del comportamento [18, 19]. Il piombo inibisce inoltre la sintesi dell'eme potendo di conseguenza interferire nell'attività degli enzimi mitocondriali e quindi nel metabolismo energetico cerebrale [20].

La suscettibilità individuale agli effetti tossici del piombo può variare in rapporto a molteplici fattori fisiologici e ambientali. Si è già accennato, ad esempio, che nella prima infanzia e nello stato gravidico la vulnerabilità del sistema nervoso centrale al piombo risulta fortemente accentuata [21].

Mercurio

Nessun altro metallo illustra meglio del mercurio la diversità degli effetti causati dalle varie forme chimiche.

Il mercurio metallico (elementare) volatilizza a temperatura ambiente e l'inalazione dei suoi vapori può determinare gravi intossicazioni professionali. Essendo liposolubile, il mercurio diffonde rapidamente attraverso la membrana alveolo-capillare passando quindi nei globuli rossi e nel cervello. L'esposizione acuta produce

Tabella 3. - Livelli di tolleranza dell'esposizione al piombo (modificata da R.A. Goyer [17])

Effetto	Adulto	Bambino	Donna gravida e feto
		piombemia, $\mu\text{g}/100 \text{ ml}$	
Colica gastrointestinale	> 80	> 80-100	
Encefalopatia acuta	> 80	> 80	
Anemia	> 80	> 70	
Nefropatia cronica	> 60		
Disturbi cognitivi	> 40	> 30	> 15-20 ?
Neuropatia periferica	> 35-50		
Danni testicolari	> 40		

una bronchite o una polmonite interstiziale talora associate a manifestazioni neurologiche, quali tremori e ipereccitabilità. L'intossicazione cronica si manifesta invariabilmente con segni a carico del sistema nervoso centrale (neurologici e psichiatrici) accompagnati da stomatite e gengivite. Non rara è anche la comparsa di una neuropatia mista sensitivo-motoria [22].

L'assorbimento di alte dosi di sali inorganici del mercurio (bivalente o monovalente) determina una grave intossicazione che si manifesta con ulcerazioni, emorragie e necrosi del tratto gastroenterico, generalmente associate a shock ed a collasso cardiocircolatorio. Se il paziente sopravvive, si hanno spesso danni renali con necrosi dell'epitelio tubulare prossimale.

Negli anni '50, la continua immissione di mercurio attraverso scarichi industriali nella baia di Minamata in Giappone ha determinato una grave catastrofe tossicologica che, assieme al fenomeno della biotrasformazione ambientale del mercurio a metilmercurio, ha portato a riconoscere l'elevata neurotossicità del mercurio alchilico nell'uomo [11]. Il quadro clinico della intossicazione da metilmercurio è caratterizzato da parestesie, atassia, spasticità, tremori, deficit dell'apprendimento e deterioramento progressivo dello stato mentale [11, 20].

A differenza del metilmercurio, altri mercuriali organici (fenilmercurio, metossietilmercurio) vengono rapidamente degradati nei tessuti animali e, pertanto, producono sintomi di tossicità analoghi a quello del mercurio inorganico.

La tossicità del mercurio si deve alla elevata affinità del metallo per i tioli ed altre strutture molecolari dei tessuti, che può determinare il blocco irreversibile di attività enzimatiche e dei meccanismi di trasporto. Nella patogenesi delle lesioni neurologiche prodotte dal metilmercurio particolare importanza viene attribuita al blocco della sintesi proteica e ad alterazioni della omeostasi del calcio nelle cellule nervose. Il metilmercurio determina, inoltre, lesioni del citoscheletro, che comportano il blocco della divisione cellulare e anomalie della migrazione cellulare nel cervello in via di maturazione [20].

Bario

I sali solubili del bario vengono facilmente assorbiti dall'organismo ed esercitano effetti tossici caratteristici. L'avvelenamento acuto è molto raro, ma diversi episodi collettivi di bariotossicosi sono stati descritti nella letteratura, il più delle volte come conseguenza del consumo di alimenti contaminati con sali di bario [23].

La principale azione biologica dello ione bario è rappresentata da cambiamenti di permeabilità e di polarizzazione della membrana cellulare. Nelle cellule muscolari questi effetti comportano manifestazioni di tipo eccitatorio cui segue la paralisi. Il bario produce inoltre intensa vasocostrizione, aumento della contrattilità miocardica e aritmie. Altri effetti tossici interessano il

tratto gastroenterico e il sistema nervoso centrale. La grave intossicazione si manifesta con dolori addominali, vomito, scialorrea, vertigini e sonnolenza. Compaiono quindi tremori, spasmi muscolari, aritmie, convulsioni e/o paralisi flaccida delle estremità superiori e dei muscoli del collo.

Dati nell'animale indicano che il bario ha tendenza ad accumularsi nei tessuti, in particolare nel tessuto osseo, dopo esposizioni ripetute. Non è chiaro, tuttavia, se l'assorbimento continuo di piccole dosi di bario solubile comporti effetti avversi e rischi per la salute. Tale problema è stato originariamente sollevato negli Stati Uniti, dopo che, in alcune regioni, l'analisi delle acque destinate al consumo umano ha rivelato la presenza del bario in quantità largamente eccedenti gli standard federali. Indagini epidemiologiche [24] hanno indicato una aumentata incidenza di mortalità per malattie cardiovascolari nella popolazione residente in aree caratterizzate dalla naturale presenza di bario nell'acqua in concentrazioni variabili da 1,1 a 10 mg l⁻¹. Successivi studi non hanno tuttavia portato a conclusioni definitive [25].

Che l'esposizione cronica a quantità eccessive di bario possa favorire la insorgenza di alterazioni cardiovascolari è suggerito anche dai risultati di studi su animali di laboratorio [26]. Tuttavia, in tali ricerche i riscontri positivi si sono avuti a livelli di bario (100 mg l⁻¹ come BaCl₂ nell'acqua d'abbeveraggio) alquanto più alti di quelli presenti nelle acque contaminate.

Berillio

Dermatiti allergiche e lesioni oculari possono verificarsi in seguito a contatto con sali di berillio. Tuttavia, i più importanti effetti tossici interessano il polmone e si manifestano in due forme distinte: una forma acuta (bronicopolmonite chimica) ed una forma cronica caratterizzata da lesioni polmonari granulomatose. La malattia acuta può svilupparsi in seguito ad inalazione di forti quantità di sali di berillio (cloruro, fluoruro o solfato) finemente dispersi.

La forma cronica (berilliosi), descritta per la prima volta nel 1946 in operai addetti alla produzione di lampade fluorescenti, è una pneumopatia granulomatosa le cui caratteristiche ricordano quelle della sarcoidosi. All'origine di questa patologia vi è una alveolite allergica attribuibile principalmente alla inalazione di ossido di berillio [27].

Conclusioni

Il rilevante progresso fatto negli ultimi anni dalle tecniche analitiche strumentali ha certamente contribuito all'approfondimento delle conoscenze circa il potenziale tossico degli elementi chimici, siano essi essenziali o meno [28, 29]. Sotto questo profilo una ulteriore e

estremamente significativa dimensione di indagine si è aperta con il consolidarsi della consapevolezza che solo l'accertamento delle diverse forme chimiche di uno stesso elemento (o speciazione) può consentire una adeguata valutazione della sua tossicità e biodisponibilità [30]. Il sempre crescente numero di studi orientati in tal senso ne è una valida dimostrazione.

Lavoro presentato su invito.
Accettato il 10 gennaio 1995.

BIBLIOGRAFIA

1. WORLD HEALTH ORGANIZATION. 1976. *Mercury*. WHO, Geneva. (Environmental Health Criteria, 1).
2. CLARKSON, T.W. 1986. Effects: general principles underlying the toxic action of metals. In: *Handbook on the toxicology of metals*. L. Friberg, G.F. Nordberg & V. Vouk (Eds). 2. ed. Elsevier, Amsterdam. p. 128-148.
3. *Micronutrients interactions. Vitamins, minerals and hazardous elements*. 1980. O.A. Levander & L. Cheng (Eds). *Ann. N.Y. Acad. Sci.* 355: 1-372.
4. LEVANDER, O.A. 1978. Metabolic interactions between metals and metalloids. *Environ. Health Perspect.* 25: 77-80.
5. DUNNICK, J.K. & FOWLER, B.A. 1988. Cadmium. In: *Handbook on toxicology of inorganic compounds*. G.H. Seiler & H. Sigel (Eds). Marcel Dekker, New York. p. 155-174.
6. KAZANTZIS, G. 1978. The role of hypersensitivity and the immune response in influencing susceptibility to metal toxicity. *Environ. Health Perspect.* 25: 111-118.
7. FRIBERG, L. & NELSON, N. 1981. Role of metals in carcinogenesis. *Environ. Health Perspect.* 25: 5-10.
8. SUNDERMAN, F.W. Jr. 1978. Carcinogenic effects of metals. *Fed. Proc.* 37: 40-46.
9. BARLOW, S.M. & SULLIVAN, F.M. 1982. *Reproductive hazards of industrial chemicals*. Academic Press, London.
10. FOWLER, B.A. 1977. Toxicology of environmental arsenic. In: *Toxicology of trace elements*. R.A. Goyer & M.A. Mehlman (Eds). Wiley, New York. p. 79-122.
11. MANZO, L., BLUM, K. & SABBIONI, E. 1985. Neurotoxicology of selected metals. In: *Neurotoxicology*. K. Blum & L. Manzo (Eds). Marcel Dekker, New York. p. 385-404.
12. OTT, M.G., HOLDER, B.B. & GORDON, H.L. 1974. Respiratory cancer and occupational exposure to arsenicals. *Arch. Environ. Health.* 29: 250-255.
13. TSENG, W.P. 1977. Effects and dose-response relationships of skin cancer and Blackfoot disease with arsenic. *Environ. Health Perspect.* 19: 109-119.
14. NATIONAL INSTITUTE OF OCCUPATIONAL SAFETY AND HEALTH. 1984. *Cadmium*. US Government Printing Office. Washington (DC). (Current Intelligence Bull., 42. Publ. 84-116).
15. NEEDLEMAN, H.L. 1986. Empirical and epistemic issues in the study of low dose lead effects. *Neurotoxicology* 7: 497-514.
16. SEPPALAINEN, A.M. & HERNBERG, S. 1980. Subclinical lead poisoning. Electrophysiological aspects at different blood lead levels. In: *Advances in neurotoxicology*. L. Manzo (Ed.). Pergamon Press, Oxford, New York. p. 35-40.
17. GOYER, R.A. 1988. Lead. In: *Handbook on toxicity of inorganic compounds*. G.H. Seiler & H. Sigel (Eds). Marcel Dekker, New York. p. 359-382.
18. GOVONI, S., BATTAINI, F. & TRABUCCHI, M. 1988. Central nervous system effects of lead: a study model in neurotoxicology. In: *Recent advances in nervous system toxicology*. C.L. Galli, L. Manzo & P.S. Spencer (Eds). Plenum Press, New York. p. 259-275.
19. SILBERGELD, E.K. 1982. Neurochemical and ionic mechanism of lead toxicity. In: *Mechanisms of actions of neurotoxic substances*. K.N. Prasad & A. Vemadakis (Eds). Raven Press, New York. p. 1-23.
20. CLARKSON, T.W. 1987. Metal toxicity in the central nervous system. *Environ. Health Perspect.* 75: 59-64.
21. PETTIT, T.L. 1986. Developmental effects of lead: its mechanism in intellectual functioning and neural plasticity. *Neurotoxicology* 7: 483-495.
22. SHAPIRO, I.M., SUMMER, A.J. & SPITZ, L.K. 1982. Neurophysiological and neuropsychological function in mercury exposed dentists. *Lancet* 1: 1147-1150.
23. GOSSELIN, R.E., HODGE, H.C., SMITH, R.P. & GLEASON, M.N. 1980. *Clinical toxicology of commercial products*. 5. ed. Williams & Wilkins, Baltimore.
24. BRENNIMAN, G.R., NAMEKATA, T., KOJOLA, W.H., CARNOW, B.W. & LEVY, P.S. 1979. Cardiovascular disease death rates in communities with elevated levels of barium in drinking water. *Environ. Res.* 20: 318-324.
25. BRENNIMAN, G.R., KOJOLA, W.H., LEVY, P.S., CARNOW, B.W. & NAMEKATA, T. 1981. High barium levels in public drinking water and its association with elevated blood pressure. *Arch. Environ. Health* 36: 28-32.
26. KOPP, S.J., PERRY, H.M., FELIKSIK, J.M., ERLANGER, M. & PERRY, E.F. 1985. Cardiovascular dysfunction and hypersensitivity to sodium pentobarbital induced by chronic barium chloride ingestion. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 77: 303-314.
27. COTES, J.E., GILSON, J.C. & Mc KERROW, C.B. 1983. A long term follow up of workers exposed to beryllium. *Br. J. Ind. Med.* 40: 13-21.
28. CAROLI, S. 1989. Spettroscopia di assorbimento atomico: uno sguardo al futuro. In: *Applicazioni dell'ETA-AAS Zeeman nel laboratorio chimico e tossicologico*. Vol. 2. C. Minoia & S. Caroli (Eds). Cortina, Padova. p. 683-703.
29. HERMANN, K.G. 1992. Isotope dilution mass spectrometry (IDMS) of the elements. *Mass. Spectrom. Rev.* 2: 41-67.
30. LUND, W. 1990. Speciation analysis - why and how? *Fresenius' J. Anal. Chem.* 337: 557-564.