



ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Alluminio: aspetti tossicologici e ambientali.
L'indagine di Portovesme in Sardegna**

M. Ciprotti, R. Giordano, L. Ciaralli, A. Sepe,
G. Sarritzu, L. Bodano e S. Costantini

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/25

ISTITUTO SUPERIORE DI SANITÀ

**Alluminio: aspetti tossicologici e ambientali.
L'indagine di Portovesme in Sardegna**

Maria Ciprotti (a), Rosa Giordano (a), Laura Ciaralli (a), Alessandra Sepe (a),
Graziano Sarritzu (b), Luciano Bodano (b) e Sergio Costantini (a)

(a) Laboratorio di Tossicologia Applicata, Istituto Superiore di Sanità, Roma

(b) Area Chimico-Farmacologica, Azienda USL 8, Cagliari

ISSN 1123-3117

Rapporti ISTISAN

99/25

Istituto Superiore di Sanità

Alluminio: aspetti tossicologici e ambientali. L'indagine di Portovesme in Sardegna.

Maria Ciprotti, Rosa Giordano, Laura Ciaralli, Alessandra Sepe, Graziano Sarritzu, Luciano Bodano e Sergio Costantini
1999, 48 p. Rapporti ISTISAN 99/25

I presupposti scientifici dell'indagine fanno riferimento alla potenziale tossicità dell'alluminio, per lungo tempo considerato specie chimica priva di apprezzabili effetti tossici. In contrasto con lo sviluppo di problematiche specifiche, riguardanti alcuni aspetti patologici dell'alluminio nella dialisi renale, carente e frammentaria risulta ancora la ricerca in campo tossicologico e ambientale; d'altra parte, la natura chimica dell'elemento è tale da consentire facili legami con molte strutture di organismi viventi, rendendo la sua dinamica pressoché sconosciuta. Nei vari comparti ambientali l'alluminio presenta concentrazioni variabili, legate spesso a situazioni geologiche e/o a fattori di mobilità verso le piante e l'ambiente acquatico, strettamente correlate alla solubilità delle forme chimiche sotto cui l'elemento si ritrova. L'elevato impiego di alluminio in campo industriale pone anche problemi in relazione alla potenziale assunzione da parte dell'uomo attraverso numerose vie; ciò coinvolge una serie di aspetti tossicologici, tali da determinare attività di controllo e prevenzione per i lavoratori professionalmente esposti all'elemento. L'indagine effettuata nel polo industriale di Portovesme (Sardegna), divisa in due distinte fasi operative, ha riguardato un totale di novanta campioni di siero ed urina, sui quali è stata eseguita la determinazione dell'alluminio mediante spettrometria di assorbimento atomico con fornace di grafite. I risultati hanno mostrato che i valori medi ottenuti sono paragonabili a quelli di una popolazione non professionalmente esposta, con l'81% dei valori inferiori al limite superiore di una popolazione di riferimento.

Parole chiave: Alluminio, Fornace di grafite, Tossicità

Istituto Superiore di Sanità

Aluminium: toxicological and environmental aspects. The investigation Portovesme (Sardinia).

Maria Ciprotti, Rosa Giordano, Laura Ciaralli, Alessandra Sepe, Graziano Sarritzu, Luciano Bodano and Sergio Costantini
1999, 48 p. Rapporti ISTISAN 99/25 (in Italian)

The scientific rationale behind the survey regards the potential toxicity of aluminium, long considered as a chemical element free from toxic effects. In contrast with the development of specific clinical problems related to some pathological aspects of aluminium in renal dialysis, the research in the toxicological and environmental fields is still poor and fragmentary. On the other hand, its chemical nature allows aluminium to easily bind with several structures of living organisms, following a dynamics which is almost unknown. Within the different environmental compartments, aluminium concentrations vary widely, depending on geological aspects and its mobility towards plants and the aquatic environment, closely correlated with the solubility of its chemical forms. The wide spread use of aluminium in the industry poses the risk of its potential intake by man through different routes, which involves a series of toxicological aspects calling for control and prevention, especially as regards occupational exposure. A survey was carried out in an industrial area of Portovesme (Sardinia) in two distinct periods. The determination of aluminium was performed on ninety samples of serum and urine by means of graphite furnace atomic absorption spectrometry. The results showed that the mean levels obtained are comparable with those of a non-exposed population; 81% of our values were below the upper limit of a reference population.

Key words: Aluminium, Graphite furnace, Toxicity

Si ringrazia la Regione Autonoma della Sardegna, Assessorato della Difesa dell'Ambiente, per il supporto finanziario che ha reso possibile l'attuazione della ricerca.

INDICE

INTRODUZIONE	pag. 1
ALLUMINIO: CHIMICA, PROPRIETA', PRESENZA	“ 4
Chimica dell'alluminio in soluzione acquosa	“ 6
TOSSICOLOGIA DELL'ALLUMINIO	“ 9
Tossicità per l'uomo	“ 9
Tossicità acquatica e per le piante	“ 10
Aspetti industriali	“ 11
Esposizione professionale	“ 13
L'INDAGINE DI PORTOVESME	“ 15
Prime osservazioni di carattere sanitario e ambientale	“ 16
PARTE SPERIMENTALE	“ 19
Considerazioni analitiche	“ 19
Prelèvements dei campioni	“ 24
Protocollo operativo	“ 27
Campioni di siero	“ 27
Protocollo per il sieraggio	“ 28
Campioni di urina	“ 29
RISULTATI DELL'INDAGINE	“ 30
CONCLUSIONI	“ 45
BIBLIOGRAFIA	“ 46

INTRODUZIONE

I presupposti scientifici della ricerca fanno riferimento alla potenziale tossicità dell'alluminio, per lungo tempo considerato una specie chimica di scarso rilievo sotto il profilo dei possibili fenomeni tossici e degli effetti biologici, sia di carattere generale che conseguenti alla esposizione ambientale. Già a partire dagli anni '70 una abbondante letteratura scientifica ha messo in relazione questo elemento con alcune patologie strettamente legate alla insufficienza renale cronica (1, 2), quali osteomalacia (3, 4), encefalopatia dialitica ed anemia microcitica (5, 6), fatto questo tendente a formare un quadro prognostico fortemente sfavorevole.

Sebbene gli effetti tossici siano stati riscontrati primariamente nell'ambito dialitico, esistono evidenze secondo cui l'alluminio può manifestare la sua tossicità anche in soggetti esenti da danno renale; ad esempio, la sua implicazione nella patogenesi del morbo di Alzheimer (7, 8) è a tutt'oggi oggetto di controversia scientifica.

In contrasto con l'avanzato sviluppo di problematiche cliniche specifiche, carente e frammentaria risulta ancora la ricerca in campo tossicologico ed ambientale. D'altra parte la natura chimica dell'elemento è tale da consentirne il facile legame con molte sostanze e strutture di organismi viventi, rendendo la sua dinamica pressochè sconosciuta. Sebbene molto diffuso in natura, l'alluminio viene normalmente escluso dai normali processi metabolici e biochimici in funzione della bassa solubilità delle forme sotto cui si trova, fattore quest'ultimo che lo rende praticamente non biodisponibile.

Nei vari comparti ambientali l'alluminio presenta concentrazioni estremamente variabili. Nelle acque naturali i valori sono strettamente legati alla situazione geologica delle falde e nell'aria è solitamente presente associato a particelle di pulviscolo, come conseguenza della erosione delle rocce di alluminio-silicato. Nel terreno, in aree aventi ridotta capacità di neutralizzazione degli effetti causati dalle piogge acide, la solubilità dell'alluminio aumenta sensibilmente e, di conseguenza, aumenta la sua mobilità verso le piante e verso l'ambiente acquatico.

L'alluminio non solo è un elemento ubiquitario, ma l'elevato impiego in campo industriale pone ulteriori problemi sotto il profilo della possibile assunzione da parte dell'uomo attraverso numerose vie; inoltre, l'attività industriale coinvolge una serie di aspetti tossicologici non esclusivamente legati all'elemento. Alla luce di ciò, molti stabilimenti di produzione di alluminio primario hanno promosso una attività di prevenzione per i propri lavoratori. Gli studi e gli interventi effettuati hanno così determinato miglioramenti a livello delle tecnologie utilizzate, e ciò ha permesso di abbattere o quanto meno ridurre alcuni dei principali problemi tossicologici legati alla produzione. Ad esempio, l'inquinamento esterno da fluoruri nelle aree industriali risulta attualmente di minore consistenza, in funzione dei progressi tecnologici ottenuti nel controllo delle emissioni; alcuni supposti rischi professionali risultano altresì inconsistenti, viste le nuove evidenze epidemiologiche sperimentali. Tuttavia, diverse tematiche, quali i disturbi respiratori nei lavoratori dell'alluminio, continuano ad essere di grande interesse per la medicina del lavoro. Ad esempio l'asma, la bronchite cronica e l'enfisema, correlati alle esposizione di fumi nelle sale di elettrolisi, sono stati oggetto di numerose pubblicazioni in questo ultimo periodo, a dimostrazione del fatto che questi problemi sono ancora diffusi nelle aziende europee del settore.

A fronte di una straordinaria mole di dati inerenti la tossicocinetica dell'Al assorbito per via gastroenterica, piuttosto scarsi risultano i dati riguardanti l'assorbimento polmonare. Comunque, fin dalle prime osservazioni, l'esistenza di un assorbimento polmonare è stata dimostrata dal riscontro di elevati livelli di Al nel siero e nelle urine di lavoratori esposti, anche se i dati analitici, rivalutati alla luce di nuove e più affidabili tecniche analitiche, sono stati fortemente ridimensionati. L'assorbimento polmonare risulta funzione della granulometria delle particelle e della loro solubilità, rafforzato da un ipotizzato assorbimento delle particelle inalate anche attraverso il tratto gastroenterico. Una volta assorbito, l'Al è presente prevalentemente nel plasma, per il 70-90% legato alle proteine (transferrina). Nel sangue, data l'affinità del metallo con i fosfati, è stato supposto che l'Al non legato sia presente sotto forma di $\text{Al}(\text{OH})_2\cdot\text{H}_2\text{PO}_4$.

Oltre a depositarsi nei polmoni, che in genere presentano la concentrazione più elevata, l'Al viene distribuito anche in altri organi, quali milza, fegato, cuore, muscoli, cervello ed ossa. La via principale di escrezione dell'Al assorbito è il rene, con cinetiche di eliminazione correlate sia alla dose che alla modalità di esposizione. Per brevi esposizioni, l'emivita dell'elemento è dell'ordine delle ore-giorni, mentre per esposizioni a lungo termine l'emivita risulterebbe dell'ordine delle settimane-mesi (è indicato un tempo di circa 6 mesi per lavoratori professionalmente esposti da 10 anni).

ALLUMINIO: CHIMICA, PROPRIETA', PRESENZA

L'alluminio è presente in quantità molto piccole negli organismi viventi, ma è molto diffuso nell'ambiente dove, in qualità di terzo elemento più abbondante dopo ossigeno e silicio, costituisce l'8% circa della crosta terrestre. L'unico stato di ossidazione accessibile nei sistemi biologici è Al^{+3} ($1s^2 2s^2 2p^6$), dato che il potenziale standard della reazione $\text{Al}^{+3} + 3e^- \leftrightarrow \text{Al}^0$ è altamente negativo (-1.67 V) (9). La elevata carica elettrica ed il piccolo raggio ionico (0.51 Å) conferiscono all'alluminio un forte effetto polarizzante sugli atomi adiacenti; pertanto, l'elemento risulta troppo reattivo per essere libero in natura (10). Elevate quantità di alluminio sono riscontrabili in rocce aluminosilicatiche (mica, feldspati), in ossidi idrati (particolarmente bauxite), e criolite; inoltre, molti dei suoi sali sono caratterizzati da elevata insolubilità, quali ad esempio i fosfati. Negli organismi viventi l'alluminio è debolmente legato a molte sostanze e strutture, ma i suoi legami sono spesso non specifici e disponibili verso altri ioni aventi proprietà similari; per questa ragione alcuni elementi, chimicamente simili all'alluminio, possono presentare le stesse caratteristiche metaboliche. Nei suoi complessi l' Al^{+3} è normalmente legato all'ossigeno ma, saltuariamente, anche legami con l'azoto possono esistere (10). Lo ione presenta una particolare affinità con il fosfato, legandosi sia con ioni fosfato liberi che con veri e propri composti organici contenenti fosfato.

A causa della sua proprietà idrolizzante, l'alluminio è praticamente insolubile nell'intervallo di pH 6.0-8.0; la solubilità aumenta in condizioni acide (pH<6.0) o alcaline (pH> 8.0), o in presenza di ligandi a seguito di formazione di complessi. L'acidificazione dei suoli legata all'uso di fertilizzanti acidi costituisce, attraverso un processo di protolisi, una delle principali cause di rilascio di alluminio dai minerali che lo contengono; in aggiunta, l'effetto delle piogge acide (che contengono HNO_3 o H_2CO_3 naturalmente o derivanti dalla combustione di idrocarburi), giocano un ruolo primario in questi processi.

La concentrazione di alluminio nelle acque naturali risulta generalmente bassa, dato che l'elemento tende a formare strutture stabili con gli idrossidi, che precipitano poi dalla soluzione. I livelli di alluminio nelle acque fresche naturali variano da poche decine

ad alcune centinaia di microgrammi per litro, mentre la concentrazione nell'acqua di mare è stata valutata in circa 1 $\mu\text{g/l}$ (11), attribuibile con molta probabilità all'effetto legante dei residui silicei derivanti dalle diatomee. Le acque superficiali contengono di solito concentrazioni minori rispetto alle acque profonde, quest'ultime generalmente meno acidificate e con elevate capacità tamponanti; tuttavia, in alcuni casi, sono state rilevate elevate quantità di alluminio anche in acque sotterranee in funzione della particolare geochimica degli strati profondi.

L'elemento è presente nell'aria sotto forma di aluminosilicati, associato a particelle di polvere, come risultato della erosione delle rocce (12, 13). Concentrazioni variabili tra 50 e 500 ng/m^3 sono state riscontrate nelle aree rurali, mentre 100-500 ng/m^3 sono concentrazioni caratteristiche di ambienti urbani.

L'alluminio gioca un ruolo molto importante in campo agronomico, particolarmente come materiale utilizzato dall'industria di preparazione e trasformazione degli alimenti, ed il suo ruolo come possibile contaminante deve essere valutato attentamente per i potenziali rischi nei confronti dei consumatori. La concentrazione negli alimenti varia ampiamente in funzione sia della natura del prodotto (animale, vegetale) che dei processi utilizzati nella sua preparazione. L'alluminio presente naturalmente in alimenti di origine animale riflette il suo contenuto nella alimentazione (cibo, acqua) degli animali, unitamente alla capacità di concentrazione di uno specifico tessuto; la quantità presente negli alimenti di origine vegetale riflette il contenuto nel suolo e nell'acqua in contatto con la pianta, e l'abilità della stessa di assorbire, ritenere o escludere l'alluminio.

L'alluminio si ritrova in tutti i tipi di alimenti in concentrazione variabile tra 1-2 mg/kg di peso secco e più di 200 mg/kg in alcuni vegetali, quali gli asparagi o le foglie di tè. L'acqua di rubinetto ne contiene approssimativamente 0.01-0.1 mg/l ; bevande quali la birra o drinks analcolici ne contengono circa 0.1-0.5 mg/l , mentre la concentrazione di alluminio nel caffè è generalmente inferiore a 0.1 mg/l di metallo. La sua concentrazione nel latte di mucca varia da 0.02 a 0.9 mg/kg (media europea 0.1 mg/kg), mentre risulta

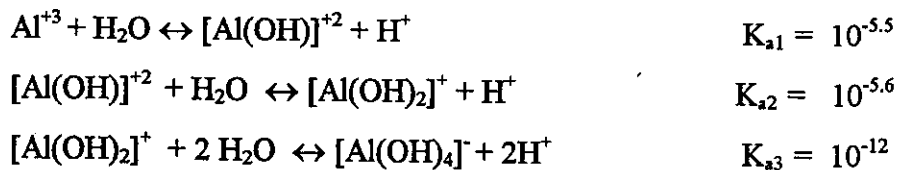
molto elevata negli infusi di tè (1-5 mg/litro), ed in alcuni vini in funzione della loro origine.

L'*intake* medio giornaliero di alluminio con la dieta in Europa ammonta approssimativamente a 2-5 mg. Bollendo dell'acqua in un tegame di alluminio (anche ad un $\text{pH} > 7$) per 20 minuti si osserva una migrazione apprezzabile dell'elemento (0.5-3 mg/l); cibi acidi disciolgono l'alluminio già a temperatura ambiente e una quantità ancora maggiore di elemento è rilasciata (alcuni mg/l) in caso di cottura in tegami non smaltati. Poiché i tegami costruiti in alluminio sono stati ampiamente sostituiti dall'acciaio, attualmente l'*intake* proveniente da utensili da cucina e materiali da confezionamento è calcolato essere inferiore a 0.1 mg.

L'assorbimento di alluminio nel tratto gastro-intestinale è molto basso (0.1%). Attraverso adatti ligandi, quali citrato o fosfato, esso può essere rispettivamente accresciuto o diminuito di un fattore dieci. Nei soggetti con normale funzione renale l'elemento assorbito viene completamente escreto con parametri cinetici non ancora completamente chiariti. Si possono considerare normali, con ragionevole sicurezza, valori inferiori a 10 μg di alluminio per litro di plasma.

Chimica dell'alluminio in soluzione acquosa

In soluzione acquosa l' Al^{+3} idratizza parte dello strato acquoso e forma idrocomplessi. Quando il valore del pH è < 5 , lo ione mostra una forma ottaedrica esaidrata, $[\text{Al}(\text{H}_2\text{O})_6]^{+3}$, normalmente indicata come Al^{+3} . Quando l'acidità diminuisce, una serie di protonizzazione avviene:



Così la concentrazione di alluminio misurato costituisce la somma di tutte le specie presenti in soluzione:

$$[Al]_{TOT} = [Al^{+3}] + [Al(OH)]^{+2} + [Al(OH)_2]^+ + [Al(OH)_4]^-$$

La specie $[Al(OH)_4]^-$ prevale a $pH > 6.2$, mentre una miscela delle altre specie presenti si ritrova nell'intervallo di pH 5.0-6.2. Le proprietà termodinamiche delle possibili specie di ioni Al che coesistono all'equilibrio con la fase solida possono essere determinate dalle curve di solubilità della *gibbsite*, che rappresenta la forma cristallina stabile di $Al(OH)_3$. La solubilità dell'alluminio in equilibrio con la fase solida $Al(OH)_3$ risulta altamente pH-dipendente e può essere rappresentata dalla reazione:



Nelle acque naturali l'alluminio può trovarsi variamente legato a solfati, fluoruri, idrossidi ed anioni presenti naturalmente in strutture complesse (14, 15). Le grandezze di F^- e di OH^- sono simili e, pertanto, il fluoro spiazzia prontamente gli ioni ossidrili nei complessi metallici dell'alluminio. Tale processo risulta ancora pH-dipendente e la formazione delle varie specie è correlata alla concentrazione totale di fluoro in soluzione. Reazioni del tipo $[Al(H_2O)_6]^{+3} + F^- \leftrightarrow [Al(H_2O)_5F]^{+2}$ sono possibili a bassi valori di pH, mentre a valori elevati prevale la reazione $Al(OH)_3 + F^- \leftrightarrow AlOH_2F + OH^-$. Come la concentrazione di fluoro aumenta, sia lo ione ossidrile che l'acqua sono spiazzati fino a quando tutte le posizioni ottaedriche dell'alluminio vengono occupate dagli ioni fluoro $(AlF_6)^{-3}$. La concentrazione di F^- nelle acque fresche è generalmente bassa (≈ 0.18 mg/l) e la quantità spesso addizionata alle acque potabili non eccede 1 mg/l (16). Quando il valore del pH è < 5.5 , la concentrazione molare di alluminio disciolto è normalmente più grande di quella del fluoro e, quindi, la formazione di specie quali AlF^{+2} e AlF_2^+ prevale. In condizioni alcaline, la concentrazione degli ossidrili è elevata e quindi diventa difficile per gli ioni fluoro competere con essi per l'alluminio in soluzione; in questa situazione, i complessi OH^- predominano (15). In soluzione acida l'alluminio forma complessi anche con i solfati, sebbene in maniera meno forte e stabile di quelli che forma con il fluoro. Quando la concentrazione di ione solfato è relativamente bassa, la specie $AlSO_4^+$ è

predominante; ad elevate concentrazioni di SO_4^{2-} , la forma più attesa risulta $\text{Al}(\text{SO}_4)_2^-$. Nelle acque fresche naturali, a dispetto del fatto che le concentrazioni di ione solfato ($\approx 38.4 \text{ mg/l}$) sono normalmente più elevate rispetto a quelle del fluoro, la formazione di complessi diventa significativa solo a valori di pH molto bassi. Alcune evidenze suggeriscono che l'alluminio può formare complessi forti anche con altri ligandi inorganici, quali fosfati e silicati. La specie insolubile AlPO_4 è quella meglio conosciuta, ma altri complessi del tipo AlHPO_4^+ e $\text{AlH}_2\text{PO}_4^{2+}$ sono stati ipotizzati in soluzione acquosa (9, 15, 16). Comunque, in generale, sembra che solo una piccolissima frazione dell'alluminio disciolto nelle acque naturali sia coinvolto nella formazione dei complessi.

A causa della abbondanza di aluminosilicati nell'ambiente, l'interazione tra alluminio e H_4SiO_4 risulta di particolare interesse, poichè è stato dimostrato che questo composto influenza le varie fasi dei processi di idrolisi dell'elemento. Tenendo conto delle concentrazioni medie di Silicio nelle acque fresche ($\approx 8.4 \text{ mg/l}$), è ragionevole ipotizzare che complessi Al-Si possano essere significativamente presenti. Altri ioni inorganici presenti in soluzione nelle acque naturali, quali HCO_3^- , Cl^- , NO_3^- , non sembrano formare complessi apprezzabili con l'elemento.

TOSSICOLOGIA DELL'ALLUMINIO

Tossicità per l'uomo

Fino agli inizi degli anni settanta l'alluminio era considerato un elemento di scarso interesse tossicologico; nel 1976 alcuni Autori (17) descrissero una nuova sindrome in pazienti uremici sottoposti a dialisi, caratterizzata da sintomi progressivi (dalla difficoltà della parola a disartria, disfasia, difficoltà a comunicare, movimenti mioclonici, per arrivare a progressivi disorientamento e demenza globale) fino all'esito fatale. Il riscontro successivo di tale sindrome ha condotto ad inquadrarla come encefalopatia dialitica o demenza dialitica.

Nel 1976 fu poi messa in evidenza e ripetutamente confermata una concentrazione anormale di alluminio nella materia grigia cerebrale in pazienti trattati in dialisi e deceduti a seguito di encefalopatia dialitica. Un'altra causa va ricercata nella terapia orale con gel di alluminio, praticata espressamente per chelare il fosforo in pazienti con disfunzioni renali, la quale determina una diretta e massiva via di introduzione e di accumulo di alluminio, in soggetti che peraltro ne dimostrano una specifica capacità. Una chiara correlazione dose-dipendente è stata dimostrata tra quantità di gel di alluminio somministrata giornalmente per via orale e contenuto di alluminio nel siero. E' quindi evidente che, poichè il maggiore incremento di alluminio deriva dal trattamento dialitico effettuato con il liquido di dialisi contaminato, adottando idonei sistemi di purificazione dell'acqua di rete ed avendo cura di utilizzare sali di dialisi puri rispetto all'alluminio, si possono ottenere condizioni controllate ed evitare fenomeni di contaminazione. Sebbene gli effetti tossici siano stati primariamente riscontrati nell'ambito dialitico, numerose evidenze hanno indicato l'elemento come responsabile di effetti negativi anche su soggetti esenti da danno renale, con possibili associazioni geografiche tra alluminio presente nelle acque potabili e casi accertati di demenza (18, 19). Questa osservazione può risultare sorprendente, dato il modesto contributo fornito

dall'acqua potabile all'intake giornaliera di Al. Assumendo, per esempio, una quantità di elemento pari a circa 5 mg/die derivante dagli alimenti, un adulto che assume due litri di acqua/die avente una concentrazione di Al di circa 50 µg/l (valore guida indicato per le acque potabili) (20), riceverebbe dall'acqua un contributo del 2% rispetto alla quota totale. Poichè la escrezione urinaria di alluminio risulta essere 0.02-0.05 mg/die (10), che rappresenta meno dell'1% della quota totale giornaliera ingerita con la dieta, è presumibile che la maggior parte dell'Al introdotto nell'organismo non venga assorbito ed eliminato per via fecale e urinaria. Di riflesso, sembra possibile che l'alluminio presente nell'acqua potabile sia molto più biodisponibile di quello derivante da altre fonti. Poichè sali di alluminio sono spesso utilizzati come agenti flocculanti nella potabilizzazione e chiarificazione delle acque, alcune acque domestiche hanno talvolta mostrato contenuti elevati di elemento. Indubbiamente, le quantità di Al-coagulante aggiunta e l'efficienza dei sistemi di filtrazione rappresentano un punto critico dell'intero processo (21).

Tossicità acquatica e per le piante

Una importante conseguenza della acidificazione dei laghi e dei fiumi a causa delle piogge acide è la mobilitazione dell'alluminio dalla comunità edafica all'ambiente acquatico; a causa di ciò, elevati livelli di elemento nelle acque acide possono essere tossici per il biota acquatico (15, 22). L'effetto totale sulla vita dei pesci è dovuto alla combinazione di due fattori: acidificazione del loro ambiente naturale ed aumento delle concentrazioni di alluminio (e di altri metalli) in soluzione. L'alluminio sembra essere tossico per i pesci già a concentrazioni di 100-200 µg/l, range di concentrazione riportato come tipico per acque superficiali acide, e l'estensione della tossicità è anche dipendente dalle forme acquose in cui si ritrova l'elemento nell'ambiente acquatico. Driscoll e coll. (15) riportano che la tossicità per i pesci è pesantemente ridotta quando l'alluminio è complessato con sostanza organica, mentre la forma inorganica appare

essere letale. Baker e Schofield (22) hanno riscontrato che nell'intervallo di pH 4.2-4.8 la presenza di alluminio migliora la sopravvivenza delle uova ma riduce la crescita dei giovani pesci. In un successivo studio degli stessi autori in un lago acidificato della regione di Adirondack (USA), le specie di alluminio presenti sono risultate ampiamente variabili e, di conseguenza, una variazione continua del grado di tossicità espressa dall'elemento è stata osservata. Una perdita di ioni sodio e cloro dal sangue di *Trota brown* è stata osservata da Muniz e Leivestad (23) in soluzioni aventi una concentrazione di alluminio di 189 µg/l a pH 5.0. Danni alle branchie della stessa specie sono riportati da Schofield e Trojnar (24) in soluzione acida con una concentrazione di alluminio variabile da 486 a 972 µg/l.

Nelle piante la tossicità dell'alluminio sembra agire a livello della crescita ed il suo accumulo è funzione della acidità del suolo che ne influenza la biodisponibilità. La maggior parte delle piante contengono alluminio naturalmente, ma un eccesso può divenire tossico. Esperimenti effettuati su radici recise hanno mostrato che ioni Al^{+3} sono in grado di aumentare o diminuire l'assorbimento di altri ioni in funzione delle condizioni sperimentali esterne. L'assorbimento nella pianta dipende principalmente dal pH del suolo ed è massima nei suoli moderatamente acidi, ma inferiore in condizioni alcaline, probabilmente a causa della formazione di polimeri insolubili di alluminio. I pochi studi effettuati in questo specifico campo suggeriscono che la tolleranza delle piante all'elemento sia dovuta alla combinazione di due fattori, ovvero meccanismi di esclusione e tolleranza interna, attraverso la formazione di una barriera di pH indotta nella rizosfera, nonchè dalla azione di essudati radicali aventi proprietà chelanti (25).

Aspetti industriali

Per le sue proprietà chimico-fisiche, quali il suo basso peso specifico, la sua alta resistenza alla tensione, la sua duttilità e malleabilità, la sua resistenza alla corrosione e la sua alta conduttività elettrica, è largamente utilizzato da solo o in leghe nell'edilizia (finestre, porte, ecc.), nei trasporti (aeroplani, treni, navi, autoveicoli, ecc.), nella produzione di cavi elettrici e nel confezionamento (foglio sottile di Al), nell'industria

alimentare. Scoperto come elemento nel 1808, la sua produzione industriale fu resa possibile nel 1886 dalla messa a punto del procedimento di riduzione elettrolitica dell'allumina (Al_2O_3). La difficoltà di ottenere industrialmente il metallo era legata all'alto punto di fusione dell'allumina (circa 2000°C) che rendeva tecnologicamente impossibile il processo. Una notevole riduzione della temperatura (circa 900°C) di soluzione dell'allumina fu ottenuta utilizzando come solvente un bagno di criolite (Na_2AlF_6) fusa. Nella elettrolisi, l'Al migra al catodo e l' O_2 all'anodo di carbone. Questo processo, chiamato processo Hall-Heroult dal nome dei suoi inventori, è tutt'ora usato.

Un'industria di produzione primaria di alluminio si compone di un reparto di produzione di allumina dalla bauxite, di un reparto di produzione di anodi (tecnologia ad anodo precotto) o di pasta anodica (tecnologia ad anodo Söderberg), di un reparto forni elettrolitici e di una fonderia. I lavoratori maggiormente esposti a rischio sono quelli addetti ai forni o celle elettrolitiche e quelli addetti alla produzione degli anodi.

I principali inquinanti dell'ambiente di lavoro dei reparti forni elettrolitici sono le polveri di allumina, i fluoruri particolati e gassosi (HF), l'anidride solforosa, l'ossido di carbonio e i composti aromatici polinucleari. Questi potenziali rischi per la salute dei lavoratori, unitamente ad altri rischi non menzionati in tale relazione, in quanto non correlabili direttamente all'alluminio, sono stati oggetto di un grande interesse sia in Italia che in altri Paesi.

Nel nostro paese l'Alumix e l'Alusuisse Italia, in collaborazione con gli Istituti Universitari di Medicina del Lavoro di Padova e Cagliari, nelle cui vicinanze si trovano i principali stabilimenti di produzione di alluminio primario, hanno promosso un'importante attività di prevenzione per i propri lavoratori. Gli studi e gli interventi effettuati in questo settore produttivo hanno determinato una serie di miglioramenti a livello delle tecnologie utilizzate negli ultimi dieci anni, e ciò ha permesso di eliminare alcuni dei problemi sopra menzionati. Ad esempio, i problemi relativi all'inquinamento esterno da fluoruri sono attualmente di minore consistenza, dati appunto i progressi tecnologici nel controllo delle emissioni.

Esposizione professionale

Fino ad oggi pochi sono gli studi svolti sulla tossicità sistemica di Al in popolazioni professionalmente esposte. Sjogren e Elinder (26), osservando anomalie della funzione psicomotoria in pazienti sottoposti ad emodialisi quando la concentrazione serica media è di circa 60 µg di Al/l, hanno proposto una relazione dose-risposta tra esposizione a fumi di saldatura di alluminio ed effetti sul sistema nervoso centrale.

Di particolare interesse risultano le indagini effettuate da Alessio e coll. (27, 28) e da Carta e coll. (29, 30) sul monitoraggio biologico dell'esposizione professionale ad alluminio. Tra le varie patologie, le broncopneumopatie inserite nella voce n. 48 del DPR 482/75 comprendono la fibrosi polmonare, la bronchite cronica e l'asma causate dall'inalazione di polveri di alluminio. Il ruolo delle polveri in queste patologie è piuttosto controverso; comunque, attualmente, la produzione di alluminio viene classificata dalla IARC nel gruppo 1 (sufficiente evidenza di potere cancerogeno per l'uomo).

Shaver e Riddler (31) per primi nel 1947 segnarono quadri di fibrosi polmonare in lavoratori della bauxite verosimilmente causate dall'azione combinata dell'alluminio e della silice durante la fusione del minerale. In anni più recenti indagini su di un elevato numero di esposti furono effettuate in Australia da Fiels e Owen (32) dal 1973 al 1981 in tre stabilimenti di produzione primaria dell'alluminio senza alcun riscontro di fibrosi polmonare. Carnow e Conibear (33) nel 1979 dimostrarono in una fabbrica canadese di alluminio un difetto ventilatorio di tipo restrittivo e anomalie radiologiche compatibili con fibrosi polmonare da polveri sclerogene, ma che non apparivano entrambe collegate con i livelli di esposizione. Le segnalazioni italiane sull'argomento comprendono le indagini epidemiologiche condotte da Clonfero e coll. (34) dal 1978 al 1981 in uno stabilimento di produzione primaria dell'alluminio di Porto Marghera, le quali evidenziarono una prevalenza del 15.9% di quadri di sospetta pneumoconiosi.

In considerazione delle sovramentionate segnalazioni di fibrosi polmonare, in uno stabilimento dell'area industriale di Porto Marghera, Lorusso e coll. (35) hanno voluto verificare tra i casi indennizzati dall'INAIL la prevalenza della fibrosi riferita a tutto il

comparto dell'alluminio in provincia di Venezia. Da questo studio gli Autori confermano l'esistenza di una pneumoconiosi da polveri di alluminio limitata alle industrie di produzione primaria a partire dalla calcinazione della bauxite e, attraverso il processo elettrolitico di formazione del metallo, fino alla fusione per la produzione delle varie leghe. Sembra esclusa invece questa possibilità nelle industrie connesse alle lavorazioni secondarie dell'alluminio (taglio, trafilatura, pressofusione). La pneumoconiosi da alluminio risulta essere scarsamente evolutiva e comporta modificazioni funzionali respiratorie di modesta entità.

L'INDAGINE DI PORTOVESME

Nella zona sud occidentale della Sardegna, a circa 1 km da Portoscuso, sorge il grosso agglomerato industriale di Portovesme, costituito da tre centrali termoelettriche dell'Enel e da quattro insediamenti : L'Euroallumina, l'Alumix, l'Enirisorse e la Comsal. Il complesso industriale di Portovesme è il risultato della politica di sviluppo impostata negli anni '60 basata sui poli di industrializzazione. Sono così nati i consorzi di Cagliari, Porto Torres, Ottana, Portovesme, Oristano, con grande impegno di finanziamenti pubblici.

Fino alla crisi petrolifera si è avuto un impegno massiccio verso la petrolchimica (raffinerie, produzioni cloro-soda, etilene, propilene xilolo acrilonitrile, fibre sintetiche etc.). Il nucleo di industrializzazione del Sulcis aveva centrato i propri insediamenti verso settori più legati al settore estrattivo ed energetico: centrali termoelettriche con prospettiva di alimentazione a carbone (Enel); metallurgia del piombo nell'Enirisorse e metalmeccanica e produzione di alluminio. Anche in questa situazione è prevalsa la scelta degli interventi speciali nel mezzogiorno caratterizzata da interventi pubblici per realizzare le infrastrutture che favorissero l'insediamento delle industrie. Con l'unico obiettivo di una contropartita in termini occupativi, non si era mai seriamente affrontato il problema della diversificazione produttiva e dell'impatto ambientale.

L'Euroallumina è un'industria chimica primaria che produce ossido di alluminio dalla bauxite. I residui della lavorazione, noti come "fanghi rossi" sono costituiti da idrossido ferrico, idrossido di alluminio, ossido di titanio ed altri metalli quali Zn, Pb, Mg, Cu, Cr. Stoccati in un bacino che si estende per circa 137 ettari e situato a pochi metri dal mare, i fanghi rossi rappresentano, insieme alla polvere di bauxite, un fattore di notevole degrado ambientale dell'intera area.

L'Alumix produce alluminio primario, a partire dagli ossidi di alluminio, mediante processo elettrolitico. Dal processo elettrolitico si sviluppa HF e F⁻ che vengono immessi nell'atmosfera dopo abbattimento.

Lo stabilimento dell'Enirisorse produce, a partire dal minerale (calaminari, blenda, zinco, piombo e cadmio, quest'ultimo sotto forma di cemento cadmifero. Gli scarichi gassosi contengono, adsorbiti alle polveri, questi metalli e numerosi altri, tra i quali arsenico, antimonio e mercurio.

Le tre centrali termoelettriche bruciano olio combustibile e carbone. Le ceneri vengono depositate a ridosso del bacino dei fanghi, trasformando la spiaggia in una discarica a cielo aperto.

In seguito a questo insediamento così massiccio di industrie, che non poteva che avere un impatto ambientale negativo, già negli anni '70 il problema si è manifestato soprattutto all'interno dei posti di lavoro. Successivamente, negli anni '80, l'inquinamento dell'aria, dell'acqua e del suolo si è esteso in generale a tutta l'area industriale ed ai centri abitati.

Prime osservazioni di interesse sanitario e ambientale

Nel 1981 gli allevatori della zona segnalano la comparsa nei loro allevamenti, quasi esclusivamente ovini, di una malattia caratterizzata da dimagrimento progressivo, aborti ripetuti, malformazioni alle ossa e ai denti, e la diagnosi di fluorosi cronica è confermata dall'Istituto Zooprofilattico della Sardegna. La contaminazione ambientale viene evidenziata da una ricerca sul contenuto di fluoro nel terreno e nella vegetazione condotto, nel periodo 1981-82, dall'Istituto di Chimica Agraria dell'Università di Sassari. La concentrazione dei fluoruri nei suoli coltivati a vigneto risulta nettamente più alta rispetto a quella dei suoli sicuramente indenni; si rileva, inoltre, una correlazione diretta tra i livelli di fluoro e distanza dagli impianti industriali. In seguito ad ulteriori studi su campioni di vegetali e terreni, si conclude che i livelli di inquinamento del suolo e dei vegetali sono così elevati da compromettere seriamente l'attività agricola e l'allevamento, e si pongono così seri interrogativi per la salute della popolazione

residente che quotidianamente consuma alimenti (vino, latte, ortaggi) contenenti concentrazioni di fluoro non trascurabili.

A seguito della richiesta da parte della Regione Sardegna, già nel 1983 l'Istituto Superiore di Sanità ha eseguito una indagine ambientale nella zona di Portovesme (36), volta a stabilire principalmente lo stato di inquinamento atmosferico dell'area considerata. Per quanto riguarda alcuni metalli (alluminio, zinco, vanadio e ferro), l'inquinamento particellare avente origine nella zona industriale è risultato riguardare unicamente la frazione diametrica più grossa e quindi meno respirabile, ricadente peraltro a breve raggio dal punto di emissione. In questa indagine, due laboratori mobili, localizzati uno nella zona di Paringianu e l'altro a Portoscuso, misurano ossidi di azoto, ossidi di zolfo, solfuro di idrogeno, monossido di carbonio, ozono e idrocarburi; mentre sette postazioni fisse (Calasetta, Sant'Antioco, Matzaccara, Paringianu, postazione intermedia, Portoscuso e Cortoghiana) rilevano polveri sospese, piombo, cadmio, fluoruri totali ed altri metalli di interesse igienico sanitario (As, V) o utili come traccianti di inquinamento industriale (Zn, Al). Durante il periodo di monitoraggio, gli ossidi di azoto, il monossido di carbonio e l'ozono rientrano negli standard di qualità dell'aria previsti dal DPCM del 28 marzo 1983; per la valutazione della presenza di anidride solforosa, polveri sospese e piombo viene invece previsto un rilevamento protratto per l'intero anno. Gli autori dell'indagine rilevano tuttavia che i livelli di SO_2 oscillano tra 0,003 e 0,068 ppm e che ciò "indicherebbe una situazione da tenere sotto controllo", anche in considerazione del fatto che i dati sono riferiti ad un mese estivo, in genere caratterizzato da concentrazioni meno elevate di quelle invernali". Per quanto riguarda le polveri sospese, piuttosto elevate in alcuni giorni, il rapporto dell'ISS consiglia di "provvedere al più presto al rilevamento sistematico esteso nell'arco di un anno per verificare il rispetto del corrispondente standard". Per quanto riguarda il piombo, invece, la concentrazione media di nove giorni consecutivi di rilevamento effettuato nella postazione di Portoscuso è già superiore alla concentrazione riportata nello standard annuale. Benchè da questa osservazione non sia possibile trarre una conclusione sul rispetto dello standard, cosa che dovrà essere verificata lungo l'arco di un anno da parte

del locale servizio di rilevamento, le elevate concentrazioni riscontrate nella postazione di Portoscuso indicano già uno stato di inquinamento da polveri contenenti piombo di origine industriale, e ciò fa supporre che la media annuale difficilmente potrà rientrare entro il limite di $2 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Le concentrazioni di cadmio durante il periodo del monitoraggio non arrivano come media giornaliera ad $1 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (massimo $0,79 \mu\text{g}/\text{m}^3$ registrato nella postazione di Portoscuso). I fluoruri totali non raggiungono mai il limite di $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ fissato dal primo standard di qualità dell'aria, mentre il secondo ($10 \mu\text{g}/\text{m}^3$) non può essere valutato in quanto occorrerebbe un rilevamento protratto per almeno un mese. Va notato, tuttavia, che gli studi eseguiti su suolo, vegetali, vini ed animali d'allevamento, hanno evidenziato una notevole contaminazione da fluoro.

Nella postazione di Portoscuso si rilevano inoltre valori più elevati di Zn, Al, As e V. Che l'origine dell'inquinamento da materiale particellare sia legata alle attività della zona industriale viene messo bene in evidenza da un grafico dove le concentrazioni medie relative ai metalli traccianti di questo tipo di inquinamento, nonché ai fluoruri totali, vengono rappresentate in funzione della distanza dal punto di prelievo rispetto alla zona industriale.

PARTE SPERIMENTALE

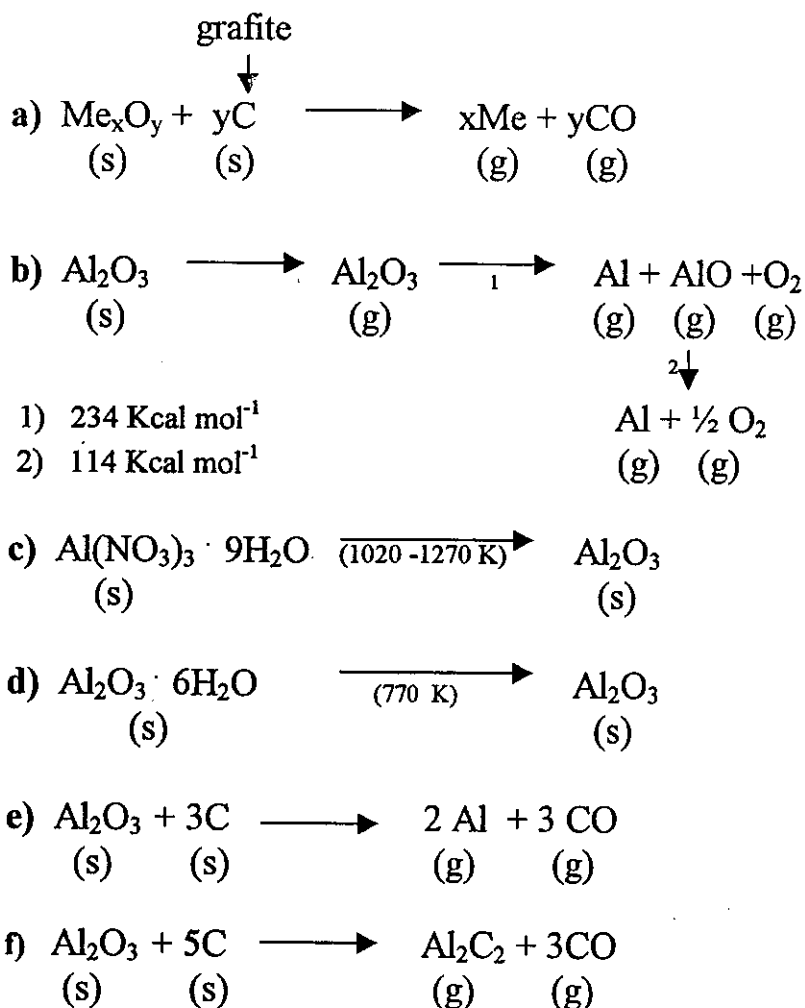
Considerazioni analitiche

Tra le tecniche strumentali applicabili alla determinazione dell'alluminio, non tutte offrono sufficiente sensibilità per risolvere i particolari e delicati problemi del dosaggio dell'elemento nei fluidi biologici, in particolare siero ed urina, per i quali la risposta analitica deve necessariamente distinguere i livelli ritenuti normali ($5 \pm 3 \mu\text{g/l}$) da quelli di soggetti uremici dializzati o professionalmente esposti. Sotto questo profilo, solo l'assorbimento atomico con fornace di grafite rappresenta una tecnica sufficientemente sensibile e di rapida esecuzione, in grado di eseguire la determinazione con quantità ridotte di campione.

Le principali limitazioni della determinazione in fornace sono in genere imposte dalla matrice del campione, e cioè dall'entità e dalla natura delle sostanze interferenti che possono influire sia sulla accuratezza che sulla sensibilità del metodo adottato. In generale, si può affermare che la determinazione dell'alluminio nel siero e nelle urine è resa problematica da due distinti fattori:

- la difficoltà intrinseca della misura, con particolare riferimento a problemi di riproducibilità.
- il controllo della contaminazione.

Per quanto riguarda il primo fattore bisogna considerare che, al contrario della tecnica in fiamma, avvengono nella fornace di grafite numerose modificazioni chimiche della specie vaporizzata e, pertanto, le sostanze che permangono nel tubo, anche dopo la fase di incenerimento, possono interferire in maniera più o meno accentuata con la produzione di atomi del metallo analizzato. Composti residui contenenti idrogeno, ossigeno, azoto, cloro e zolfo causano interferenza sul processo di volatilizzazione e di dissociazione dell'alluminio in fase di vapore. Ioni alogeni, in particolare il cloro, di cui sono ricchi i campioni biologici, portano alla formazione di composti volatili che, in virtù



schema (b), dove (s) e (g) rappresentano rispettivamente fase solida e fase gassosa. Questa reazione avviene prevalentemente in presenza di nitrati, dato che Al_2O_3 è conosciuto essere un comune intermedio di questi composti (c). Sono comunque possibili altri schemi di reazione (d, e, f); se ad esempio le temperature di dissociazione rispettivamente di Al_2O_3 e di Al_2C_2 non vengono raggiunte prima che le specie passino in fase vapore, può avvenire una sensibile perdita in atomi e quindi una riduzione della sensibilità. Tuttavia, in matrici complesse per presenza di composti organici (siero, urina) e/o inorganici, queste reazioni costituiscono effettivamente delle pure esemplificazioni di processi difficilmente individuabili.

In generale, nella determinazione possono essere seguite due vie differenti:

- analisi del campione tal quale o diluito con opportuno modificatore di matrice.
- analisi del campione dopo trattamenti acidi di digestione per la distruzione della matrice organica.

La seconda via è in genere poco consigliabile, in quanto le operazioni previste introducono potenziali fattori di contaminazione, difficilmente controllabili, ed allungano notevolmente i tempi di analisi. Alla luce delle attuali conoscenze ed esperienze, consigliabile risulta l'utilizzo di tubi di grafite con piattaforma di l'Vov a temperatura stabilizzata. Seguendo la via dell'analisi diretta, una serie di problemi può essere incontrata, tra i quali i seguenti rivestono carattere di particolare importanza:

- l'asciugatura del campione nel tubo di grafite può non essere uniforme.
- residui carboniosi possono formarsi nel tubo di grafite dopo una serie più o meno lunga di determinazioni ed interferire sulle misure successive.

Il risultato globale di questi inconvenienti si traduce spesso in perdita di sensibilità e di riproducibilità delle misure. Questi problemi possono comunque essere sufficientemente controllati e risolti mediante l'impostazione di un adatto programma termico della fornace, unitamente all'uso di modificatori di matrice. In particolare, si può osservare che un innalzamento troppo rapido della temperatura nella fase di evaporazione comporta inevitabilmente un processo irregolare di asciugatura del campione depositato nel tubo, e

ciò causa spesso fenomeni di "sputtering" all'interno e proiezione di materiale all'esterno. Può essere senza dubbio utile, durante le fasi di ottimizzazione del programma termico, seguire visivamente l'andamento del processo di asciugatura ed intervenire quindi sui parametri critici di questo step. Il processo di incenerimento deve essere tale da consentire, mediante la combinazione tempo/temperatura, la distruzione completa della matrice organica, evitando così la paventata formazione di residui carboniosi. In relazione a ciò, nella messa a punto del metodo, è indispensabile effettuare lo studio grafico del profilo termico, al fine di selezionare le migliori condizioni operative, sia in termini di forma del picco che di sensibilità. Analogo procedimento dovrebbe essere poi seguito nella ottimizzazione della temperatura di atomizzazione, anche se questo step risulta meno critico rispetto all'incenerimento.

Un altro problema che deve essere affrontato riguarda la scelta del diluente utilizzato per la modifica della matrice. Numerosi sono oggi i modificanti disponibili, ognuno dei quali può risultare adatto in certe condizioni operative, tra cui la combinazione $\text{Mg}(\text{NO}_3)_2$ + Triton-X (concentrazione del nitrato di magnesio variabile da 2 g/l a 5 g/l, in funzione del rapporto di diluizione effettuato, e concentrazione ottimale di Triton-X compresa tra 0.01-0.05%), o semplice Triton-X 0.5%. L'uso dei modificatori di matrice comporta spesso depressione del segnale e/o aumenta la possibilità di contaminazione dovuta all'alluminio endogeno contenuto nei reattivi; ciò risulta più evidente con l'uso di soluzioni acide.

Per quanto riguarda il sistema di calibrazione, persiste in letteratura una serie di controversie tra chi sostiene la possibilità di calibrare contro soluzioni standard preparate in acqua o nella soluzione modificante utilizzata per diluire il campione, e chi invece sostiene la necessità di utilizzare il metodo delle aggiunte standard (MAS). In relazione alla nota difficoltà di calibrare contro soluzioni non contenente la matrice del campione, il MAS dovrebbe in genere essere preferito, purché si operi nel campo lineare della risposta analitica; tuttavia, è più conveniente costruire una retta di calibrazione utilizzando un pool di siero o di urine a basso contenuto di alluminio, addizionati di opportune quantità scalari dell'elemento, correggendo naturalmente i valori di assorbanza del

valore “zero standard” relativo al contenuto endogeno. Poichè la risposta analitica (slope della retta) può variare in funzione del rapporto di diluizione utilizzato, le rette di calibrazione devono essere continuamente controllate e costruite per differenti diluizioni. Come detto in precedenza, utilizzando il MAS è indispensabile verificare l'intervallo di linearità della risposta analitica; questo fattore, che generalmente dipende dalla natura dell'elemento in esame e dal suo contorno chimico, può essere influenzato in maniera più o meno accentuata anche dalle caratteristiche strumentali. E' comunque da osservare che le soluzioni tecnologiche di ultima generazione consentono di operare con entrambe le metodiche in maniera relativamente rapida ed automatica. In generale, dunque, si può affermare che le condizioni operative devono essere scelte in funzione sia della metodica utilizzata che della strumentazione a disposizione.

Per quanto riguarda le problematiche legate alla contaminazione, che assumono per l'alluminio aspetti talvolta esasperati e particolari, una serie di fattori può essere ritenuta responsabile:

- Contaminazione del campione prima che raggiunga il laboratorio di analisi: presenza di problemi legati al prelievo (ago, siringa, provette), alla manipolazione (sieraggio, trasferimenti di contenitore) ed allo stoccaggio.
- Contaminazione del campione nel laboratorio di analisi:
 - contenitori (provette, cuvette dell'autocampionatore)
 - puntali delle micropipette
 - utilizzazione di vetreria
 - utilizzazione di soluzioni acide (specie in contatto con vetreria)
 - qualità dei reattivi (contenuto di alluminio)
 - contaminazione accidentale (pulizia del laboratorio, condizionamento)

La maggior parte di questi fenomeni può essere sufficientemente controllata mediante la rigida applicazione di un protocollo operativo e l'uso di materiale idoneo.

I problemi legati alla riproducibilità delle misure sono in genere legati a diversi fattori:

- deposizione non uniforme del campione nel tubo di grafite
- possibile interferenza dello specillo dell'autocampionatore con l'orifizio di entrata

- formazione di residui carboniosi all'interno del tubo di grafite.
- proiezione di campione all'esterno per eccessivo riscaldamento o limitato tempo di asciugatura.
- contaminazione accidentale.

Prelevamento dei campioni

A causa della facilità di contaminazione dei campioni da analizzare ed in considerazione della ubiquitarietà dell'alluminio è stato necessario eseguire delle prove di cessione dei contenitori utilizzati per la raccolta dei campioni, in quanto costituiti da materiale plastico non precedentemente testato. Allo scopo, da una serie di confezioni chiuse, sono state collezionate random rispettivamente 15 provette da 10 ml e 15 contenitori da 100 ml. Per ogni tipologia è stata applicata la seguente procedura:

- cinque sono stati lavati con acqua bidistillata e riempiti successivamente con H_2O bidistillata;
- cinque sono stati lavati con acqua bidistillata e riempiti di acqua acidulata con acido nitrico ($pH \approx 5.5$);
- cinque non sono stati lavati e sono stati riempiti di acqua acidulata con acido nitrico ($pH \approx 5.5$).

Le soluzioni così ottenute sono state mantenute a temperatura ambiente e, con cadenza settimanale, è stata determinata per due mesi la cessione di alluminio, cadmio, mercurio, piombo ed arsenico. Le concentrazioni riscontrate per tutti gli elementi analizzati sono risultate sempre inferiori ai limiti di rivelabilità del metodo; ciò ha permesso di stabilire la completa idoneità dei materiali scelti, senza dover ricorrere al loro preventivo lavaggio. La determinazione degli elementi considerati nelle prove di cessione è stata eseguita con la tecnica della spettrometria di assorbimento atomico utilizzando due differenti strumenti, entrambi con correzione del fondo ad effetto Zeeman. Per ogni elemento si riportano di seguito le condizioni operative ed il rispettivo programma termico della fornace di grafite (tabella 1-4)

Tabella 1 - Arsenico: Programma termico della fornace e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	130	20	20	3000	no
2	600	20	10	3000	no
3	2600	0	3	0	si
4	2650	1	3	3000	no
5	40	20	20	3000	no

Strumentazione: SpectrAA 300 Z

Tubo di grafite: pirolitico senza piattaforma (partition)

Modificante: Ni 2 g/l

Doppia iniezione di 20 µl di campione + 5 µl modificante.

Limite di Quantificazione = 3.1 ppb

Tabella 2 - Cadmio: Programma termico della fornace e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	120	10	10	3000	no
2	300	10	5	3000	no
3	950	0	3	0	si
4	2650	1	3	3000	no
5	40	20	20	3000	no

Strumentazione: SpectrAA 300 Z

Tubo di grafite: pirolitico senza piattaforma

Modificante: HNO₃ 3%

Iniezione di 30 µl + 5 ml di modificante

Limite di Quantificazione = 0.12 ppb

Tabella 3 - Piombo: Programma termico della fornace e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	130	20	30	3000	no
2	400	10	3	3000	no
3	1500	0	3	0	si
4	2650	1	3	3000	no
5	40	20	20	3000	no

Strumentazione: SpectrAA 300 Z

Tubo di grafite: pirolitico senza piattaforma

Iniezione di 30 µl di campione

Limite di Quantificazione = 1.3 ppb

Tabella 4 - Alluminio: Programma termico della fornace e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	100	30	20	300	no
2	1500	5	10	300	no
3	2500	0	8	0	si
4	2650	1	5	300	no
5	20	1	20	300	no

Strumentazione: 5100 Z

Tubo di grafite pirolitico con piattaforma

Iniezione di 20 µl di campione

Limite di Quantificazione = 2 ppb

La determinazione del mercurio è stata effettuata all'assorbimento atomico (5100 Z) mediante la tecnica di sviluppo dei vapori freddi. Il limite di quantificazione è risultato 0.3 ppb.

Protocollo operativo per il prelevamento dei campioni di siero ed urina

Il seguente protocollo relativo al prelevamento ed alla manipolazione dei campioni di siero ed urina è stato trasmesso dall'Unità Operativa alla struttura sanitaria presente nel polo industriale ed addetta alle operazioni:

- In relazione ai fenomeni di contaminazione ambientale da alluminio che possono verificarsi durante la fase di prelievo dei campioni, si raccomanda di fare in modo che il locale in cui vengono effettuate le operazioni sia scrupolosamente pulito.
- Utilizzare esclusivamente il kit inviato (ad eccezione della siringa), ciascuno costituito da una scatola di cartone contenente l'occorrente per cinque prelievi, rispettivamente di siero ed urina.

Campioni di siero

Materiale inviato

Flacone in polietilene antischiacciamento con tappo a vite (pallino rosso) contenente:

- n° 5 provette in polistirene da 6 ml (pallino rosso)
- n° 1 provette di riserva in polistirene da 6 ml (da utilizzare in caso di inconvenienti tali da comportare la contaminazione del campione)
- bustina con chiusura ermetica dotata di foglio di carta bibula
- n°6 etichette adesive per contrassegnare le provette

Procedura operativa

- Il prelievo dovrebbe essere effettuato preferibilmente con sistema Vacutainer; in caso contrario, si raccomanda di togliere l'ago della siringa prima di trasferire il campione nella provetta contrassegnata dal pallino rosso (minimo 3 ml di sangue non eparinato).
- Aprire la provetta solo immediatamente prima di trasferirvi il campione avendo cura, se necessario, di poggiare il tappo con la concavità rivolta verso l'alto.
- In ogni contenitore cilindrico inserire la bustina contenente n° 5 provette con il relativo campione di sangue.
- Avvitare a fondo il tappo del contenitore cilindrico e confezionare l'apposita scatola di cartone.

Protocollo per il Sieraggio

- Il sangue posto nella provetta può essere lasciato coagulare spontaneamente a temperatura ambiente; per accelerare questo processo è possibile porre la provetta in stufa o in bagnomaria a 37°C fino a completa retrazione del coagulo.
- Dopo aver verificato che ciò sia avvenuto, staccare delicatamente il coagulo dalle pareti della provetta utilizzando lo staccacoagulo inviato insieme all'occorrente per il sieraggio.
- Per facilitare la separazione del siero dal coagulo, centrifugare la provetta a 3000 rpm per 20 minuti.
- A centrifugazione terminata, trasferire il surnatante con l'apposita pipetta pasteur in provetta preventivamente contrassegnata con etichetta.
- Qualora si ritenesse insufficiente per l'analisi la quantità di siero ottenuta, ripetere la centrifugazione.
- Se durante il trasferimento del siero si prelevassero accidentalmente delle emazie, è necessario centrifugare nuovamente il campione e trasferire successivamente il siero nella provetta di polietilene con una pipetta pasteur pulita.

- Data l'impossibilità di eseguire subito l'analisi, è necessario conservare il campione in condizioni di refrigerazione.
- Prendere tutte le precauzioni necessarie al fine di evitare rischi di contaminazione accidentale durante la manipolazione del campione.

Campioni di urina

Materiale inviato

- n° 5 contenitori sterili per la raccolta dei campioni di urina
- n° 5 provette in polietilene (pallino giallo) da 6 ml
- n° 5 pipette pasteur decontaminate
- n° 5 etichette adesive
- Contenitore cilindrico in polietilene antischiacciamento con tappo a vite (pallino giallo), con all'interno una bustina di plastica a chiusura ermetica dotata di foglio di carta bibula.

Procedura operativa

- Trasferire con la pipetta pasteur inserita nel kit almeno 4 ml di urina nella provetta da 6 ml (pallino giallo).
- Qualora il campione sia prelevato per molteplici analisi, effettuare per primo il prelievo dell'aliquota di urina necessaria alla determinazione dell'alluminio (al fine di evitare possibili contaminazioni).
- Chiudere la provetta esercitando pressione sul tappo fino a completa chiusura (scatto).
- Inserire le provette con il campione di urina nella bustina di plastica a chiusura ermetica allegata al contenitore rigido con tappo a vite (pallino giallo) da utilizzare per il trasporto di non più di 5 provette.
- Avvitare a fondo il tappo del contenitore cilindrico e confezionare l'apposita scatola di cartone.

RISULTATI DELL'INDAGINE

Nell'ambito dell'indagine, divisa in due distinte fasi operative, sono state eseguite dall'U.O. determinazioni di alluminio su campioni di siero ed urina di lavoratori professionalmente esposti, appartenenti alla ditta Alcoa di Portovesme.

Nella prima fase sono stati collezionati 53 campioni di siero e 53 campioni di urine, prelevati nel periodo Maggio-Luglio 1998.

Nella seconda fase sono stati collezionati 37 campioni di siero e 37 di urine, prelevati nel periodo Aprile-Giugno 1999.

- I campioni si riferiscono a prelievi singoli effettuati in concomitanza di controlli periodici cui è sottoposto il personale della ditta Alcoa; per il controllo della contaminazione durante le operazioni di prelievo dei campioni, è stato seguito lo specifico protocollo in precedenza descritto.
- Per la conservazione dei campioni è stato utilizzato il materiale decontaminato la cui idoneità allo scopo era stata precedentemente valutata dalla U.O.
- Il coordinamento del Prof. Plinio Carta, dell'Istituto di Medicina del Lavoro di Cagliari, ha garantito lo svolgimento ottimale di questa delicata fase operativa.
- Prima del trasferimento all'Istituto Superiore di Sanità, i campioni sono stati opportunamente trattati presso la Az. USL 8 - PMP di Cagliari (Area Chimico-Farmacologica), struttura ufficialmente inserita nella U.O. (Dr. G. Sarritzu, Dr. L. Bodano). Dopo il trattamento, detta struttura ha anche provveduto al trasferimento dei campioni all' U.O. di Roma mediante trasporto in condizioni di refrigerazione.
- I campioni, pervenuti all'ISS codificati mediante numero di matricola e numero del registro di prelievo, sono stati mantenuti a -20°C fino all'analisi.
- Le determinazioni di alluminio serico ed urinario sono state effettuate mediante spettrometria di Assorbimento Atomico a fornace di grafite con l'applicazione di metodi in precedenza messi a punto dalla U.O., utilizzando i programmi termici e le condizioni operative riportate nella tabella 5 e 6.

Tabella 5 - Alluminio serico: programma termico e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	90	10	10	300	no
2	180	60	10	300	no
3	500	60	20	300	no
4	700	10	20	300	no
5	1400	20	15	300	si
6	2500	0	3	0	si
7	2650	1	5	300	no
8	20	1	20	300	no

Strumentazione: 5100 Z; tubo di grafite pirolitico con piattaforma di l'Vov.

Preparazione del campione: 500µl di siero + 100µl di modificante

Modificante: Triton-X 0.5 % ; iniezione di 30µl di campione.

Limite di quantificazione = 3.0 ppb

Tabella 6 - Alluminio urinario: programma termico e condizioni operative

Step n.	Temp. (°C)	Ramp (sec.)	Hold (sec.)	Gas flow (ml/min)	Read
1	90	10	10	300	no
2	180	60	10	300	no
3	500	60	20	300	no
4	700	10	20	300	no
5	1400	20	15	300	si
6	2500	0	3	0	si
7	2650	1	5	300	no
8	20	1	20	300	no

Strumentazione: 5100 Z; tubo di grafite pirolitico con piattaforma di l'Vov.

Diluizione dei campioni con acqua bidistillata; iniezione di 10 µl di campione.

Uso di ossigeno come gas alternativo; limite di quantificazione = 3.0 ppb.

- Le concentrazioni di alluminio serico (Als) ed urinario (Alu) riscontrate sui campioni della Fase 1 (n=53) sono riportate nella tabella 1. I valori di Als sono compresi nell'intervallo $\leq 2 \mu\text{g/l} - 9 \mu\text{g/l}$, con valore medio di $4.0 \pm 1.7 \mu\text{g/l}$; le concentrazioni di Alu sono comprese nell'intervallo $\leq 3 \mu\text{g/l} - 68 \mu\text{g/l}$, con valore medio di $15.6 \pm 12.0 \mu\text{g/l}$.
- Le concentrazioni di alluminio serico ed urinario riscontrate sui campioni della Fase 2 (n=37) sono riportate nella tabella 2. I valori di Als sono compresi nell'intervallo $\leq 2 \mu\text{g/l} - 6 \mu\text{g/l}$, con valore medio di $2.9 \pm 1.0 \mu\text{g/l}$; le concentrazioni di Alu sono comprese nell'intervallo $5 \mu\text{g/l} - 51 \mu\text{g/l}$, con valore medio di $15.6 \pm 8.6 \mu\text{g/l}$.

Le concentrazioni di alluminio serico ed urinario riscontrate sulla totalità dei campioni (n=90) sono riportate nella tabella 3. I valori di Als presentano valore medio di $3.5 \pm 1.6 \mu\text{g/l}$; le concentrazioni di Alu hanno un valore medio di $15.5 \pm 10.5 \mu\text{g/l}$. I risultati ottenuti nelle due fasi separate non differiscono significativamente tra loro, sia per il siero che per l'urina.

Dal punto di vista tossicologico, le concentrazioni di alluminio serico riflettono livelli ritenuti normali nella popolazione sana non esposta professionalmente (1-3). Detti valori sono peraltro paragonabili ai risultati riportati da Alessio *et Coll.* (4) per una popolazione non professionalmente esposta all'alluminio ($5.8 \pm 2.9 \mu\text{g/l}$, n= 506). Per quanto riguarda i valori dell'alluminio urinario, indicatore di una esposizione recente, il valore medio generale ottenuto ($15.5 \pm 10.5 \mu\text{g/l}$) è comparabile a quello riportato dagli stessi Autori per la popolazione sopra indicata ($11.9 \pm 4.3 \mu\text{g/l}$); inoltre, l' 81.1% dei nostri valori risulta inferiore al limite superiore di $20 \mu\text{g/l}$ (4) della popolazione di riferimento. In una successiva indagine sulla esposizione professionale all'alluminio (5), Apostoli *et Coll.* hanno riportato livelli di alluminio urinario in lavoratori esposti (1989-1990), con valori medi differenziati a seconda della tipologia della esposizione (recupero Al: $42.6 \pm 20.5 \mu\text{g/l}$; raffinazione: $40.6 \pm 20.9 \mu\text{g/l}$; fusione: $28.1 \pm 12.4 \mu\text{g/l}$; pressofusione:

16.9±6.9 µg/l). Nelle tabelle 7-9 sono riportati i valori individuali di alluminio serico ed urinario relative rispettivamente alle due distinte fasi del programma ed alla totalità dei campioni. Le figure 1-6 mostrano l'andamento grafico della distribuzione dell'alluminio nei campioni di siero ed urina.

Tabella 7 - Fase 1: concentrazioni di alluminio serico ed urinario

N° Matricola	n°registro per siero	Al serico µg/l	n° registro per urine	Al urinario µg/l
1012	2708	4	2710	6
720	2709	5	2711	8
1973	2733	6	2738	4
1571	2734	4	2739	29
1685	2735	5	2740	23
755	2736	6	2741	21
926	2737	5	2742	24
2780	2848	4	2850	11
1641	2849	3	2851	13
1271	2923	3	2928	15
580	2924	4	2929	24
1301	2925	4	2930	29
527	2926	6	2931	10
1608	2927	3	2932	10
450	3028	9	3033	68
748	3029	8	3034	6
1643	3030	3	3035	9
433	3031	6	3036	8
850	3032	4	3037	59
1040	3147	7	3151	6
2839	3148	5	3152	8
1977	3149	3	3153	21

(segue)

continua Tabella 7

1206	3150	<d.l.	3154	8
1812	3271	7	3276	18
1999	3272	3	3277	15
1259	3273	4	3278	16
2455	3274	<d.l.	3279	19
2071	3275	3	3280	18
2761	3380	6	3384	35
1021	3381	4	3385	16
2838	3382	<d.l.	3386	20
mancante	3383	<d.l.	3387	13
1043	3468	<d.l.	3472	12
2870	3469	6	3473	11
2771	3470	3	3474	11
824	3471	6	3474(?)	16
1595	3531	2	3532	10
1757	3589	4	3594	6
807	3590	3	3595	9
2912	3591	4	3596	18
2072	3592	2	3597	15
642	3593	5	3598	13
1238	3635	2	3638	11
1756	3636	3	3639	6
1755	3637	2	3640	13
1208	3739	4	3743	8
2604	3740	4	3744	3
1452	3741	4	3745	15
687	3742	2	3746	8
1772	3815	2	3819	7
2192	3816	2	3820	7
1144	3817	5	3821	24
1676	3818	2	3822	6

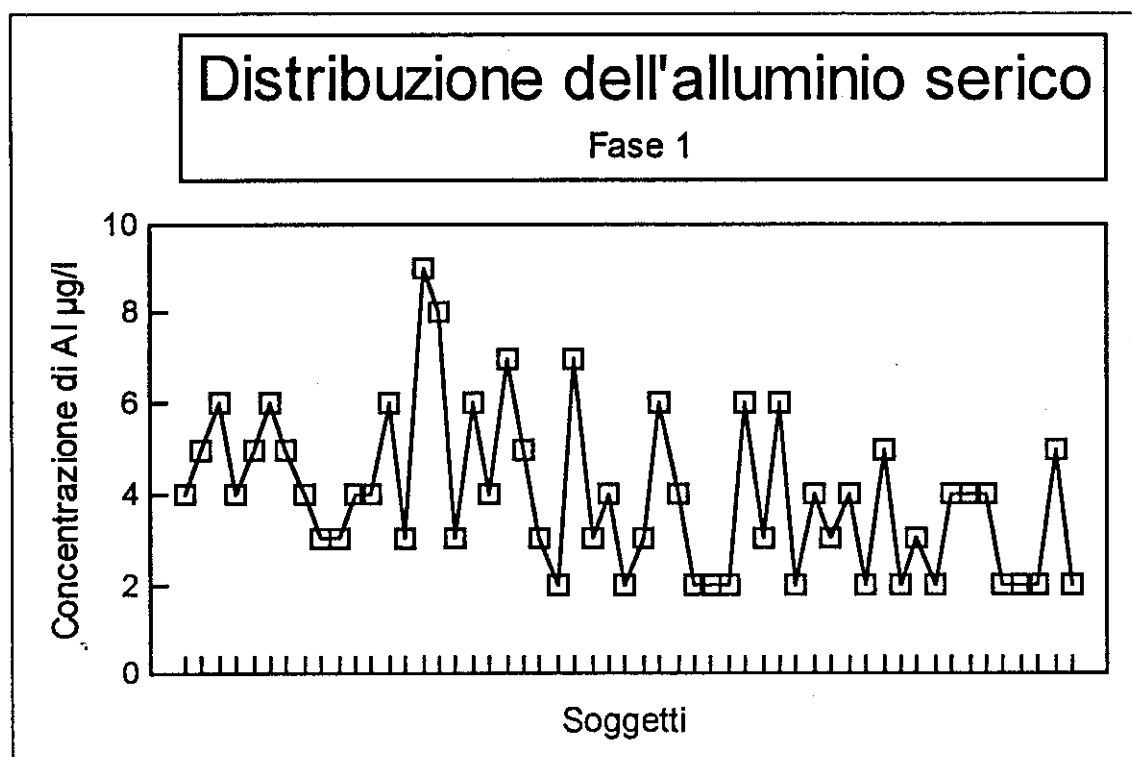


Figura 1 - Distribuzione dell'alluminio serico nella fase 1 del programma

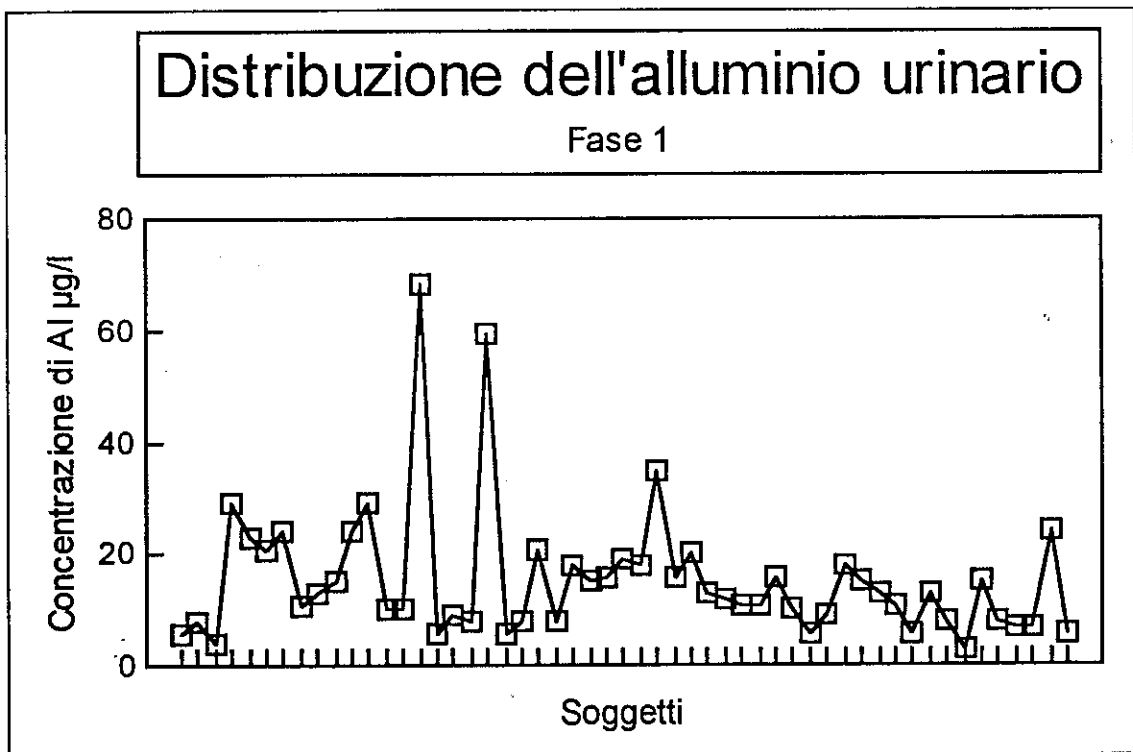


Figura 2 - Distribuzione dell'alluminio urinario nella fase 1 del programma

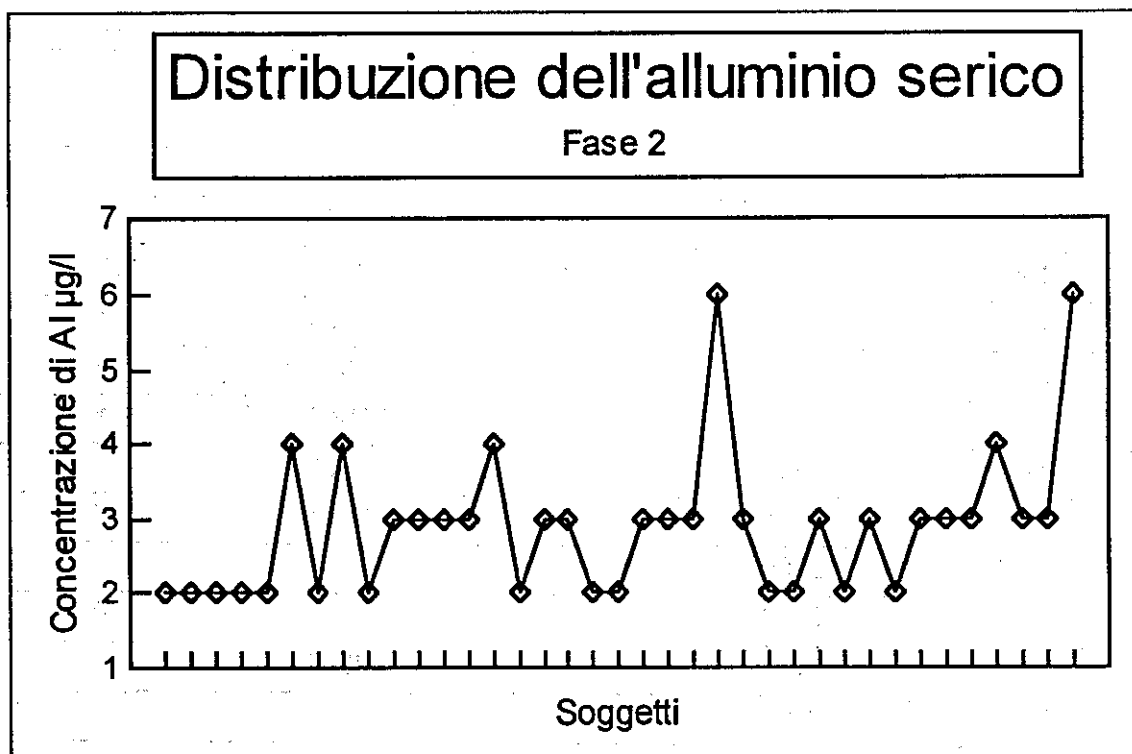
Tabella 8 - Fase 2 del programma: concentrazioni di alluminio serico ed urinario

N°	n°registro	Al serico	n° registro	Al urinario
Matricola	per siero	µg/l	per urine	µg/l
1225	2075	2	2078	5
2012	2076	<d.l.	2079	12
1225?	2077	<d.l.	2080	15
2461	2112	<d.l.	2113	6
384	2212	<d.l.	2216	10
586	2213	4	2217	24
2404	2214	<d.l.	2218	18
2912	2215	4	2219	27
2780	2272	2	2274	9
1790	2273	3	2275	8
1832	2382	3	2383	9
2837	2384	3	2385	51
1051	2386	3	2387	9
1110	2435	4	2436	19
1703	2437	2	2438	18
642	2439	3	2440	28
1866	2531	3	2532	28
1971	2533	<d.l.	2534	15
2927	2535	<d.l.	2536	16
2674	2562	3	2563	9
1991	2564	3	2565	16
656	2704	3	2705	17
2770	2706	6	2707	9
660	2708	3	2709	20
921	2846	2	2847	13
1767	2848	2	2849	16
833	2850	3	2851	11
2459	2852	2	2853	19

(segue)

continua Tabella 8

2780	2854	3	2855	7
725	2856	2	2857	14
219	2858	3	2859	22
mancante	3018	3	3019	14
mancante	3020	3	3021	19
1263	3022	4	3023	10
2783	3024	3	3025	7
371	3026	3	3027	11
2017	3258	6	3259	16

**Figura 3** - Distribuzione dell'alluminio serico nella fase 2 del programma

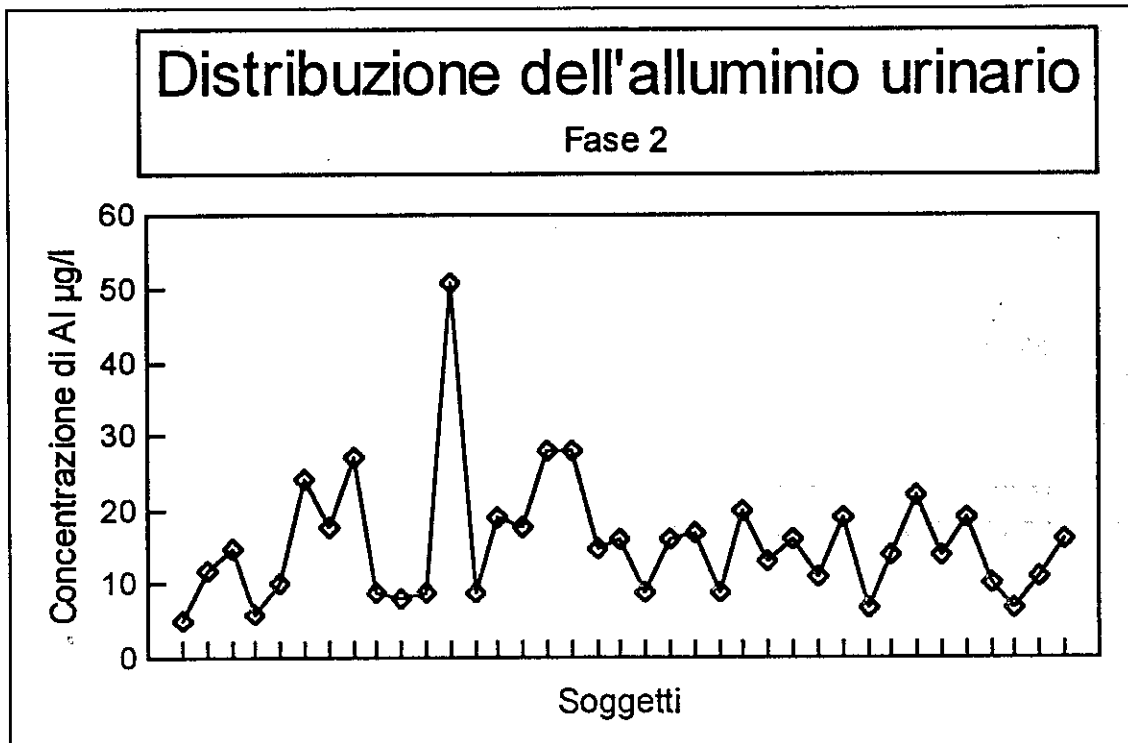


Figura 4 - Distribuzione dell'alluminio urinario nella fase 2 del programma

Tabella 9 - Concentrazioni di alluminio serico ed urinario sul totale dei campioni

N° Matricola	n°registro per siero	Al serico µg/l	n° registro per urine	Al urinario µg/l
1012	2708	4	2710	6
720	2709	5	2711	8
1973	2733	6	2738	4
1571	2734	4	2739	29
1685	2735	5	2740	23
755	2736	6	2741	21
926	2737	5	2742	24
2780	2848	4	2850	11
1641	2849	3	2851	13
1271	2923	3	2928	15
580	2924	4	2929	24
1301	2925	4	2930	29
527	2926	6	2931	10
1608	2927	3	2932	10
450	3028	9	3033	68
748	3029	8	3034	6
1643	3030	3	3035	9
433	3031	6	3036	8
850	3032	4	3037	59
1040	3147	7	3151	6
2839	3148	5	3152	8
1977	3149	3	3153	21
1206	3150	<d.l.	3154	8
1812	3271	7	3276	18
1999	3272	3	3277	15
1259	3273	4	3278	16
2455	3274	<d.l.	3279	19
2071	3275	3	3280	18
2761	3380	6	3384	35

(segue)

continua Tabella 9

1021	3381	4	3385	16
2838	3382	<d.l.	3386	20
mancante	3383	<d.l.	3387	13
1043	3468	<d.l.	3472	12
2870	3469	6	3473	11
2771	3470	3	3474	11
824	3471	6	3475	16
1595	3531	2	3532	10
1757	3589	4	3594	6
807	3590	3	3595	9
2912	3591	4	3596	18
2072	3592	2	3597	15
642	3593	5	3598	13
1238	3635	2	3638	11
1756	3636	3	3639	6
1755	3637	2	3640	13
1208	3739	4	3743	8
2604	3740	4	3744	3
1452	3741	4	3745	15
687	3742	2	3746	8
1772	3815	2	3819	7
2192	3816	2	3820	7
1144	3817	5	3821	24
1676	3818	2	3822	6
1225	2075	2	2078	5
2012	2076	<d.l.	2079	12
1225?	2077	<d.l.	2080	15
2461	2112	<d.l.	2113	6
384	2212	<d.l.	2216	10
586	2213	4	2217	24
2404	2214	2	2218	18

(segue)

continua Tabella 9

2912	2215	4	2219	27
2780	2272	2	2274	9
1790	2273	3	2275	8
1832	2382	3	2383	9
2837	2384	3	2385	51
1051	2386	3	2387	9
1110	2435	4	2436	19
1703	2437	2	2438	18
642	2439	3	2440	28
1866	2531	3	2532	28
1971	2533	<d.l.	2534	15
2927	2535	<d.l.	2536	16
2674	2562	3	2563	9
1991	2564	3	2565	16
656	2704	3	2705	17
2770	2706	6	2707	9
660	2708	3	2709	20
921	2846	2	2847	13
1767	2848	2	2849	16
833	2850	3	2851	11
2459	2852	2	2853	19
2780	2854	3	2855	7
725	2856	2	2857	14
219	2858	3	2859	22
mancante	3018	3	3019	14
mancante	3020	3	3021	19
1263	3022	4	3023	10
2783	3024	3	3025	7
371	3026	3	3027	11
2017	3258	6	3259	16

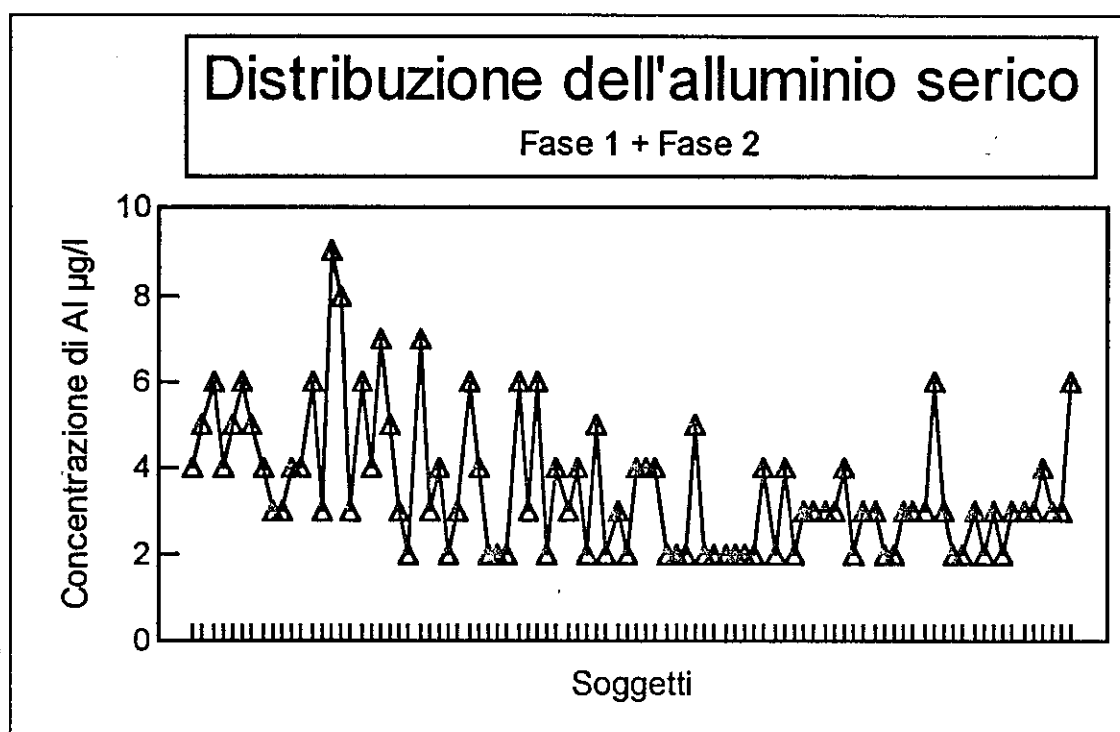


Figura 5 - Distribuzione dell'alluminio serico sul totale dei soggetti

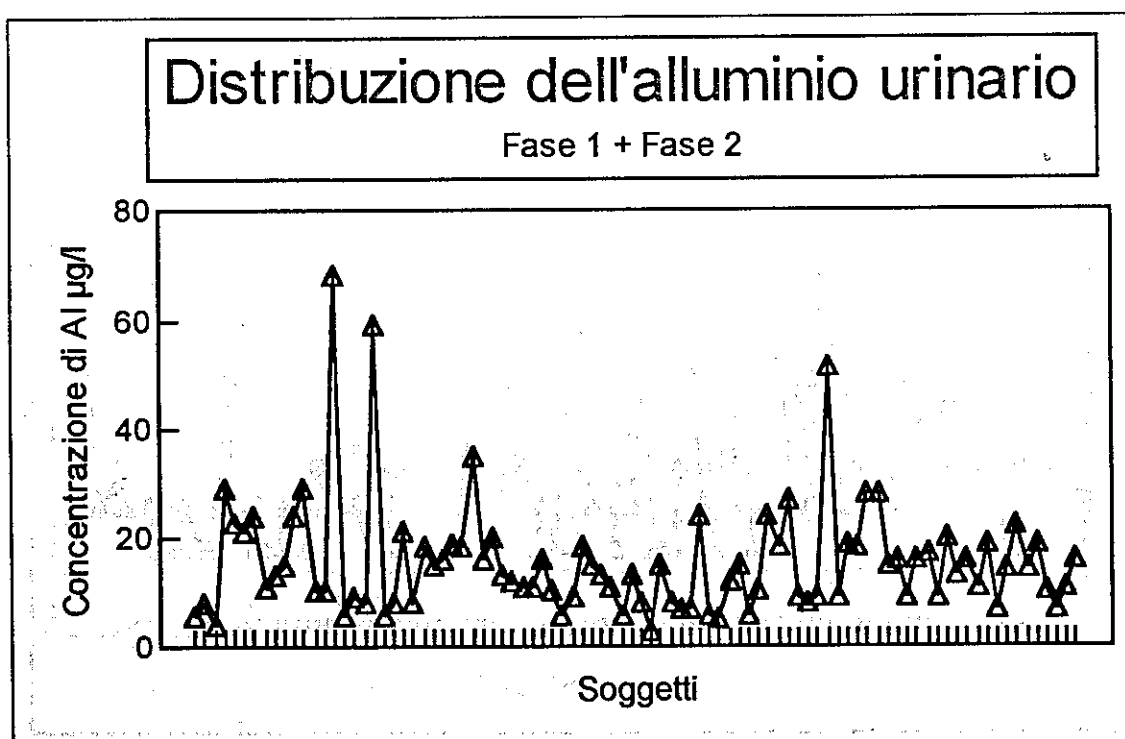


Figura 6 - Distribuzione dell'alluminio urinario sul totale dei soggetti

CONCLUSIONI

Le concentrazioni medie di alluminio serico riscontrate sui campioni pervenuti non sono risultate statisticamente differenti da quelle indicate come caratteristiche di una popolazione professionalmente non esposta.

Anche le concentrazioni di alluminio urinario sono paragonabili con il valore medio indicato per una popolazione non professionalmente esposta, con l'81.1% dei dati inferiore al limite superiore di una popolazione di riferimento. Alcuni sporadici valori più elevati, osservati sia sui campioni della I^a fase che della II^a fase dell'indagine, rientrano nell'intervallo di concentrazioni dell'alluminio urinario ottenute da altri Autori su lavoratori rispettivamente del settore recupero e raffinazione dell'alluminio. La impossibilità di disporre di dati disaggregati, divisi per tipologia di esposizione, non consente di operare un confronto con pregressa letteratura. E' comunque possibile rilevare che anche i valori più elevati sono inferiori al limite di 170 µg/l indicato dal Deutsche Forschungsgemeinschaft (37) come limite biologico di alluminio urinario per esposizioni occupazionali.

BIBLIOGRAFIA

- 1) ALFREY, A.C. Aluminium intoxication *N.Eng.J.Med.* 1984, 310, 1113-1115.
- 2) CUMMING, A.D., SIMPSON, G., BELL, D., COWIE, J. & WINNEY, R.J. Acute aluminium intoxication in patients on continuous ambulatory peritoneal dialysis. *Lancet* 1982, 1, 103-104.
- 3) COURNOT-WITMER, G. Aluminium osteopathy. *Contrib. Nephrol.* 1984, 38, 59-64.
- 4) DRUEKE, T. Dialysis osteomalacia and aluminium intoxication. *Nephron* 1980, 26, 207-210.
- 5) ELLIOT, H.L. & MacDOUGALL, A.L. Aluminium studies in encephalopathy. *Proc. Eur. Dial. Transplant Assoc.* 1978, 15, 157-163.
- 6) DUNEA, G., MAHURKAR, S.D., MAMANI, B., & SMITH, E.C. Role of aluminium in dialysis dementia. *Ann. Intern. Med.* 1978, 88, 502-504.
- 7) CRAPPER, D.R., KRISHNAN, S.S. & DALTON, A.J. Brain aluminium distribution in Alzheimer's disease and experimental neurofibrillary degeneration. *Science* 1973, 180, 511-513.
- 8) GARRUTO, R.M. & YASE, Y. Neurodegenerative disorders of the Western Pacific: the search for mechanisms of pathogenesis. *Trends Neurosci.* 1986, 9, 368-374.
- 9) MARTIN, R.B. Bioinorganic chemistry of aluminium. In: *Metal ions in biological systems*. H.Siegel & A.Siegel (Eds.), M.Dekker, New York and Basel, 1988, vol. 4, p. 2-57.
- 10) GANROT, P.O. Metabolism and possible health effects of aluminium. *Environ. Health Perspect.* 1986, 65, 363-441.
- 11) HEM, J.D. Geochemistry and aqueous chemistry of aluminium. *Kidney Int.* 1986, 29 (18), S3-S7.
- 12) JONES, K.C. & BENNETT, B.G. *Exposure commitment assessments of environmental pollutants. Vol.4. Aluminium.* London; Monitoring and Assessment Research Centre, 1985, MARC report n.33.
- 13) CAWSE, P.A. *A survey of atmospheric trace elements in the UK results for 1978.* London; 1980, UK report AERE R-9484.
- 14) ROBERSON, C.E. & HEM, J.D. Solubility of aluminium in the presence of hydroxyde, fluoride and sulphate. *US Geol. Surv. Water Supply Pap.* 1969, 1827, C37.
- 15) DRISCOLL, C.T. & SCHECHER, W.D. Aluminium in the environment. In: *Metal ions in biological systems*. H.Siegel & A.Siegel (Eds.), M.Dekker, New York and Basel, 1988, vol. 4, p. 59-122.
- 16) *Aquatic Chemistry.* 1970. W.Stumm & J.J.Morgan (Eds), Wiley Interscience, New York.
- 17) ALFREY, A.C., LEGENDRE, G.R., KAEHNY, W.D. The dialysis encephalopathy syndrome. *New Engl. J. Med.* 1976, 294, 184-189.

- 18) FLATEN. *An investigation on the chemical composition of Norwegian drinking water and its possible relationships with the epidemiology of some diseases*. Institutt for Vorganil Kjemi. Norges, Trondheim, 1986, Avhandling n.51.
- 19) MARTIN, C.N., BARKER, D.J.P., OSMOND, C., HARRIS, E.C., EDWARDSON, J.A. & LACEY, R.F. Geographical relation between Alzheimer's disease and aluminium in drinking water. *Lancet* 1989, 1, 59-62.
- 20) G.U. EEC - *Direttiva del Consiglio n. 80/778 del 15 luglio 1989 concernente la qualità delle acque destinate al consumo umano*. ISSN 0378-7028, L 229 del 30 agosto 1980.
- 21) CHOWDHURY, Z.K. & AMY, G.L. Coagulation of submicron colloids in water treatment by incorporation into aluminium hydroxide floc. *Environ. Sci. Technol.* 1991, 25, 1766-1773.
- 22) BAKER, J.P. & SCHOFIELD, C.L. Aluminium toxicity to fish in acidic waters. *Water Air Soil Poll.* 1982, 18, 289-309.
- 23) MUNIZ, J.P. & LEIVESTAD, H. Toxic effects of aluminium on the brown trout, *Salmo trutta L.* In: *Ecological impact of acid precipitation*. D.Drablos & A.Tollan (Eds). SNSF project, Oslo, Norway, 1979, p. 268-269.
- 24) SCHOFIELD, C.L. & TROINAR, J.R. Aluminium toxicity to brook trout (*Salvelinus fontinalis*) in acidified waters. In: *Polluted rain*. T.Y.Toribara, M.W.Miler & P.E. Morrow (Eds), Plenum Press, New York, 1980, p. 341-363.
- 25) TAYLOR, G.J. The physiology of aluminium phytotoxicity. In: *Metal ions in biological systems*. H.Siegel & A.Siegel (Eds.), M.Dekker, New York and Basel, 1988, vol. 4, p. 123-198.
- 26) SJOGREN, B. & ELINDER, C.G. proposal of a dose-response relationship between aluminium welding fume exposure and effect on the central nervous system. *Med. Lav.* 1992, 83 (5), 484-488.
- 27) ALESSIO, L., APOSTOLI, P., FEROLI, A., DI SIPIO, I., MUSSI, I., RIGOSA, C., ALBERTINI, A. Behaviour of biological indicators of internal dose and some neuro-endocrine tests in aluminium workers. *Med. Lav.* 1992, 80 (4), 290-300.
- 28) APOSTOLI, P., LUCCHINI, R., MACCARRONE, R., ALESSIO, L. Monitoraggio biologico della esposizione professionale ad alluminio. *Med. Lav.* 1992, 83 (5), 475-483.
- 29) CARTA, P., BOSCARO, G., MANTOVANO, S., PAPI, G., D'AMBROSIO, P., CHERCHI, P. Sintomi respiratori e funzione polmonare nell'industria italiana di alluminio primario. *Med. Lav.* 1992, 83 (5), 438-444.
- 30) CARTA, P., COCCO, P.L., FLORE, C., PAU, M., GRUSSU, M., CHERCHI, P. Mortalità nei lavoratori della fonderia di alluminio primario di Portovesme in Sardegna. *Med. Lav.* 1992, 83 (5), 530-535.
- 31) SHAVER, G.C., RIDDEL, A.R. *J. Ind. Hyg. Toxicol.* 1947, 29, 145-151.

- 32) FIELDS, G.B., OWEN, P. Airway function and lung elastic behaviour in potline workers from a Tasmanian aluminium smelter. *Second IPAI Health Protection Seminar*, Montreal, 1981.
- 33) CARNOW, B.W., CONIBEAR, S.A. Musculo-skeletal and respiratory disease in aluminium smelter workers: the Kitimat study. *XIX International Congress on Occupational Health*, Dubrovnik, 1978.
- 34) CLONFLERO, E., CAROLDI, S., CORTESE, M.S., ZAMBON, P. Problemi sanitari nei lavoratori addetti alla produzione di alluminio in un'azienda di Porto Marghera. Parte III: la pneumoconiosi da allumina. *Securitas*, 1979, 64(1-3), 63-66.
- 35) LORUSSO, A., SAMA', B., GIACOMAZZI, G., MAGAROTTO, G. Valutazione retrospettiva su 19 soggetti indennizzati per inalazione di polveri di alluminio (Voce 48, DPR 482/75). *Med. Lav.* 1992, 83 (5), 451-455.
- 36) CERQUIGLINI, S., VIVIANO, G., ZIEMACKI, G., DI GRAZIA, B., MARINELLI, A., BONANNI, D., GUBBIOTTI, P. Indagine sullo stato di inquinamento atmosferico nella zona di Portoscuso (Cagliari). *Rapporto Istisan* 1984, 84/7, 1-85.
- 37) DGF Deutsche Forschungsgemeinschaft. Maximum concentrations at the workplace and biological tolerance values for working materials. *VCH Verlagsgesellschaft*, Weinheim, 1987.

*Direttore dell'Istituto Superiore di Sanità
e Responsabile scientifico: Giuseppe Benagiano*

Direttore responsabile: Vilma Alberani

*Stampato dal Servizio per le attività editoriali
dell'Istituto Superiore di Sanità, Viale Regina Elena, 299 - 00161 ROMA*

*La riproduzione parziale o totale dei Rapporti e Congressi ISTISAN
deve essere preventivamente autorizzata.*

Reg. Stampa - Tribunale di Roma n. 131/88 del 1° marzo 1988

Roma, dicembre 1999 (n. 4) 5° Suppl.

*La responsabilità dei dati scientifici e tecnici
pubblicati nei Rapporti e Congressi ISTISAN è dei singoli autori*