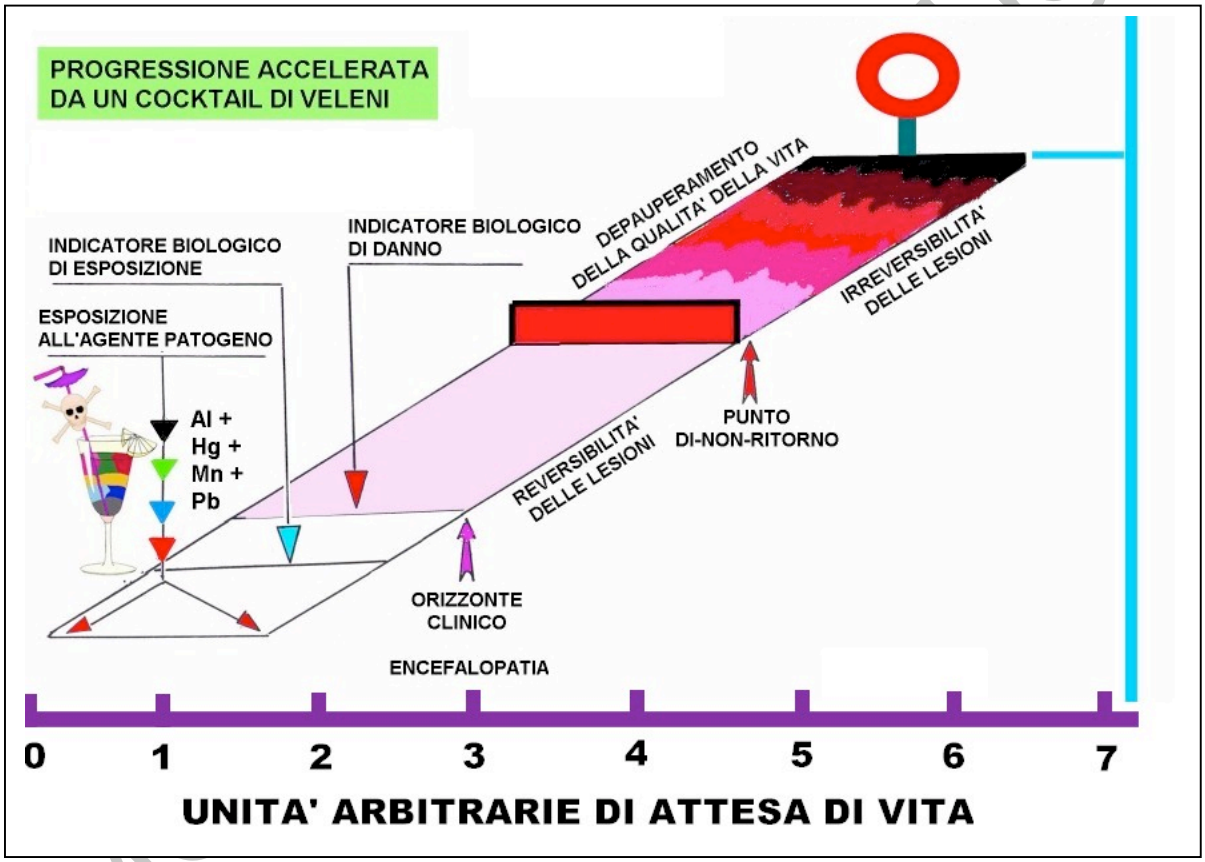
G.Ri.P.P.A.

Gruppo di Ricerca per la
Prevenzione della Patologia Ambientale

ESPOSIZIONI DOPO LA NASCITA, PER TUTTO L'ARCO VITALE:
C.D.-5 PROGRESSIONE ACCELERATA
PER SOMMAZIONE DI AGENTI PATOGENI (EFFETTO *COCKTAIL*), ANTICIPO DEL PUNTO DI NON RITORNO, ATTESA DI VITA ABBREVIATA

di Giancarlo Ugazio

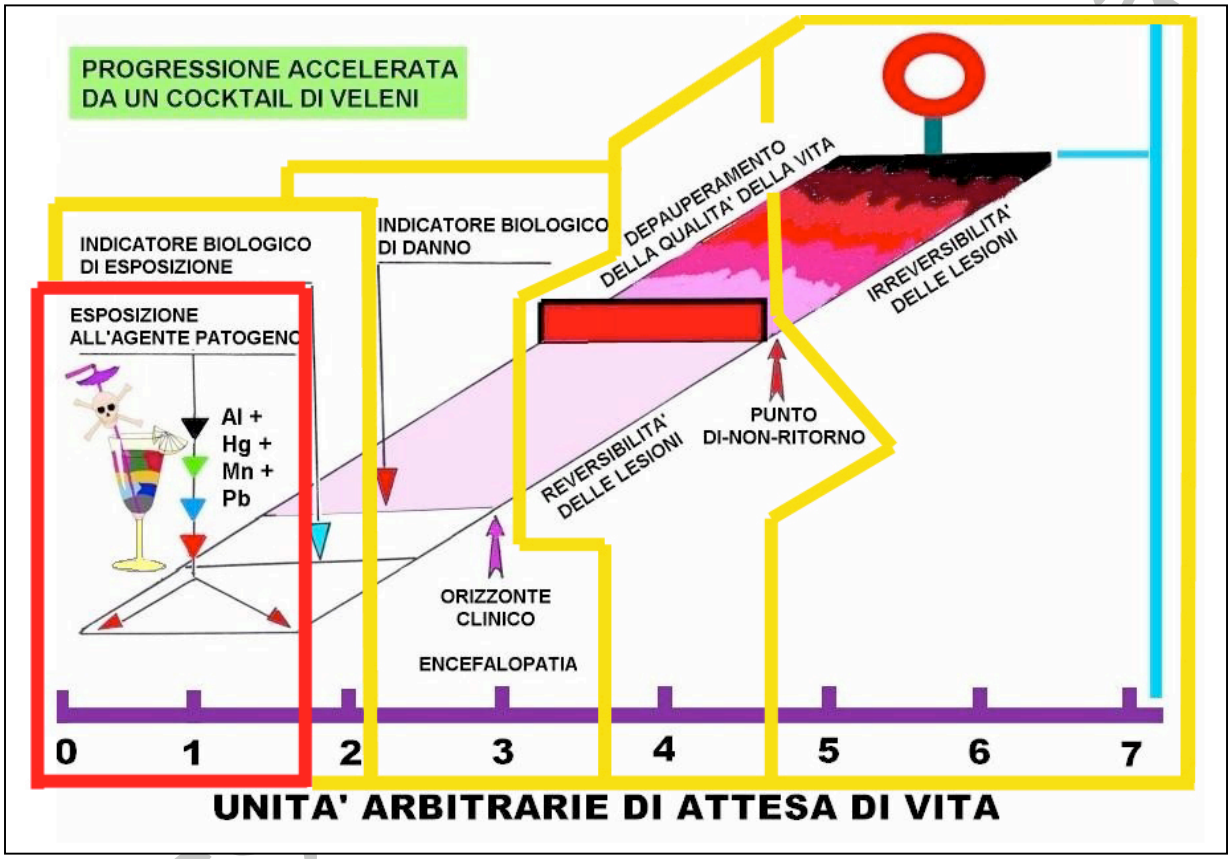
CD-5-01 PROGRESSIONE ACCELERATA DA COCKTAIL (sguardo d'insieme)



Tutti noi viviamo in un mondo in cui la natura stessa ha messo a nostra disposizione non giacimenti minerari di un solo elemento, o dei suoi composti, per volta, ma delle combinazioni variabili nella reciproca composizione. Questa è una delle più efficaci condizioni per cui l'essere umano che opera a contatto delle ricchezze del sottosuolo, direttamente od indirettamente, può trovarsi frequentemente esposto non ad un solo elemento ma ad una tavolozza composita fatta di materie prime da un lato e da prodotti finiti e/o scarti dall'altro. Poi, l'uomo stesso, col progresso tecnologico su cui si è poggiata la recente rivoluzione industriale, ha imparato a produrre da se stesso nuove molecole, nuovi composti, inorganici od organici di sintesi, necessari per le diverse produzioni, nobili e preziose, eventualmente a rischio di nocività. Così facendo, inconsapevolmente è

stato aperto ulteriormente il ventaglio dei possibili rischi ambientali. Il primo caso è testimoniato dalla ricerca epidemiologica di Cai *et al*. (1995) i quali hanno descritto la diffusione di *itai-itai disease* (osteomalacia) in popolazioni della Cina continentale che consumavano derrate alimentari di origine vegetale coltivate in terreni inquinati col cadmio che era stato scartato dalle industrie che trattavano il materiale minerario contenente tungsteno, e immesso nei corpi idrici usati per l'irrigazione. Il secondo caso è dato dall'inquinamento dei corpi idrici della Florida Bay con metil-mercurio, un composto organico sintetizzato dall'uomo, impiegato quale potente fungicida, ed in minima parte disperso nell'ambiente sotto forma di scarto, come sempre avviene nei processi produttivi. Il guaio è che il metil-mercurio è molto più attivo del mercurio inorganico sul sistema nervoso perché supera liberamente la barriera ematoencefalica (Kannan *et al.,* 1998).

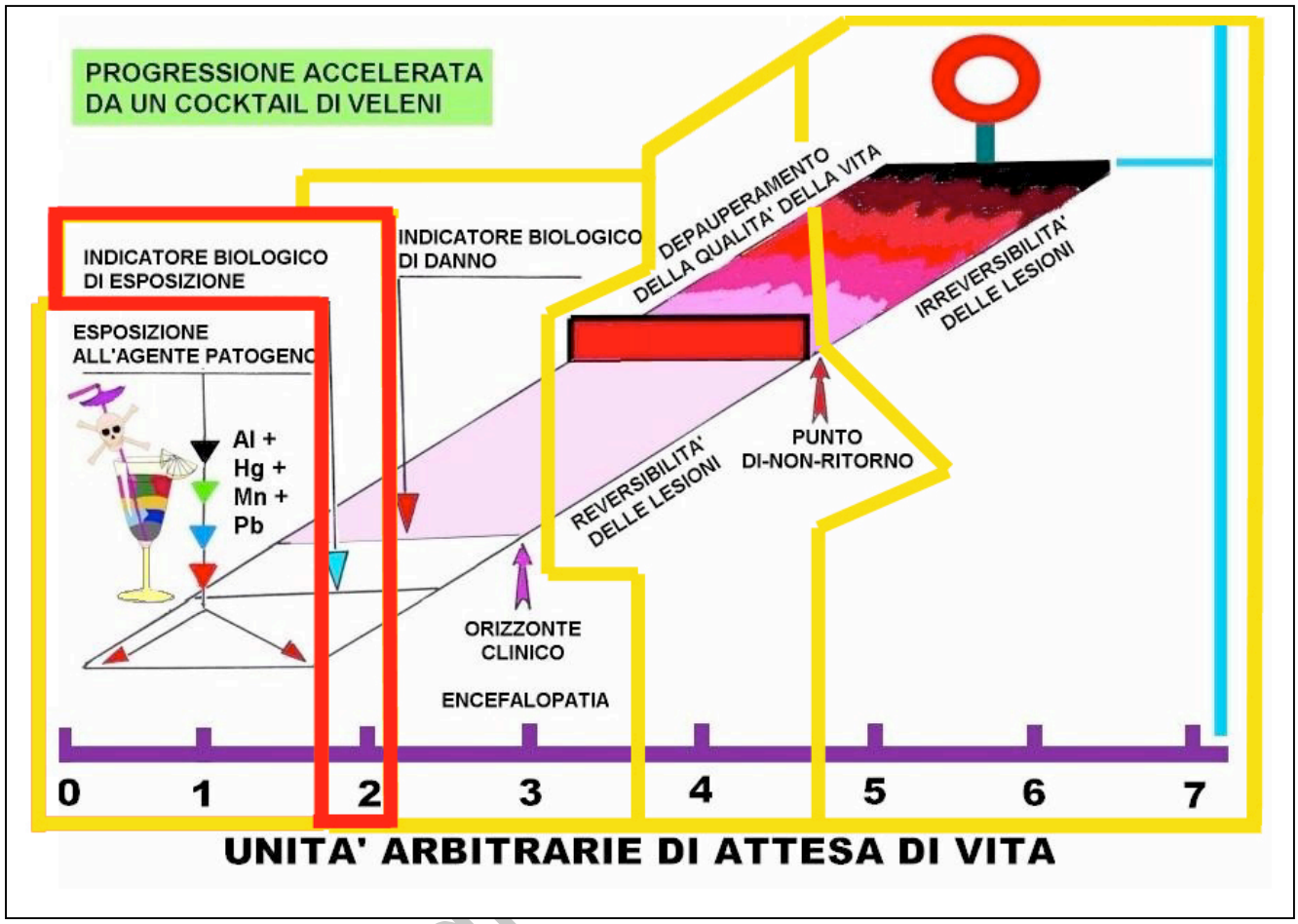
CD-5-02 EFFETTO COCKTAIL PER SOMMAZIONE DELL'ESPOSIZIONE A DIVERSI AGENTI LESIVI PER LO STESSO TESSUTO



Su queste basi è verosimile attendersi che l'essere umano debba affrontare frequentemente una batteria di diversi agenti patogeni tutti insieme, o in contemporaneità, o in successione continuativa.
E' quindi inevitabile che quando lo stesso bersaglio, per esempio il sistema nervoso centrale, il rene, oppure l'embrione è aggredito da diversi veleni , le capacità di difesa sono sottoposte ad una prova più severa delle aggressioni singole. Il risultato finale è che i segni di neurotossicità possono comparire prima a causa dell'esposione alla combinata di piombo, mercurio, alluminio, stagno, e magari ciascuno di essi arriva a concentrazioni sotto i limiti di legge, quindi teoricamente innocuo. Analogo risultato colpisce il rene quando è interessato dal mercurio insieme col piombo.
Poi il nuovo essere può patire lesioni singole o multiple, organiche nel feto, oppure comportamentali dopo la nascita, nel giovane o nell'adulto, dopo esser stato colpito contemporaneamente da diversi agenti embriotossici, quali il piombo, il cadmio, il nikelio, il manganese, l'alluminio, il litio, il mercurio. Infine un effetto perverso di sinergismo può interessare l'organismo esposto contemporaneamente ad una serie

di cancerogeni: infatti le barriere di difesa contro la cancerogenesi, gli enzimi riparatori del DNA alterato, insieme col sistema immunitario che dovrebbe combattere le cellule cancerose riconosciute come *non self*, possono essere sopraffatte ancor prima del previsto.

CD-5-03 POSITIVITA' DEGLI INDICATORI BIOLOGICI DI ESPOSIZIONE AGLI AGENTI PATOGENI, CON UNA LATENZA NORMALE

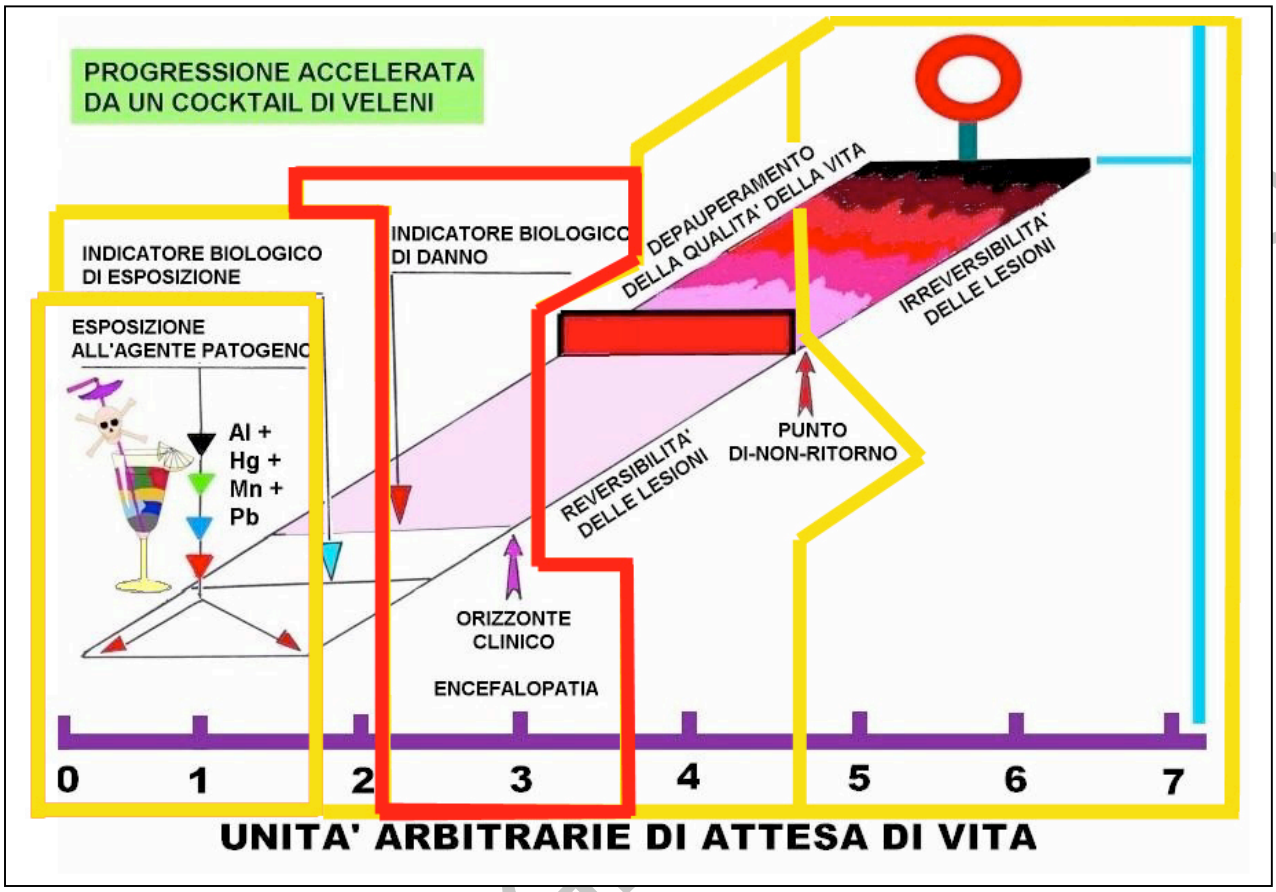


Il fatto che l'organismo si trovi ad affrontare diversi agenti nocivi tutti insieme non modifica in modo rilevante la cinetica e la tempistica della reperibilità di ciascuno di essi nei campioni biologici prelevati in modo più o meno invasivo per accertare gli indicatori di esposizione. Infatti, il mercurio giunge generalente nel capello e nelle unghie dopo il suo peculiare tempo di latenza, indipendentemente dalla compresenza dell'alluminio. A meno che uno dei veleni non riesca, da solo, a produrre un danno diretto sulle vie di ingresso di altri composti nocivi oppure sull'emuntorio renale, quando si voglia studiare l'urina.
Però, in queste circostanze, l'organismo avrebbe già voltato pagina e ci troveremmo ormai nella fase successiva, caratterizzata dalla positività degli indicatori biologici di danno

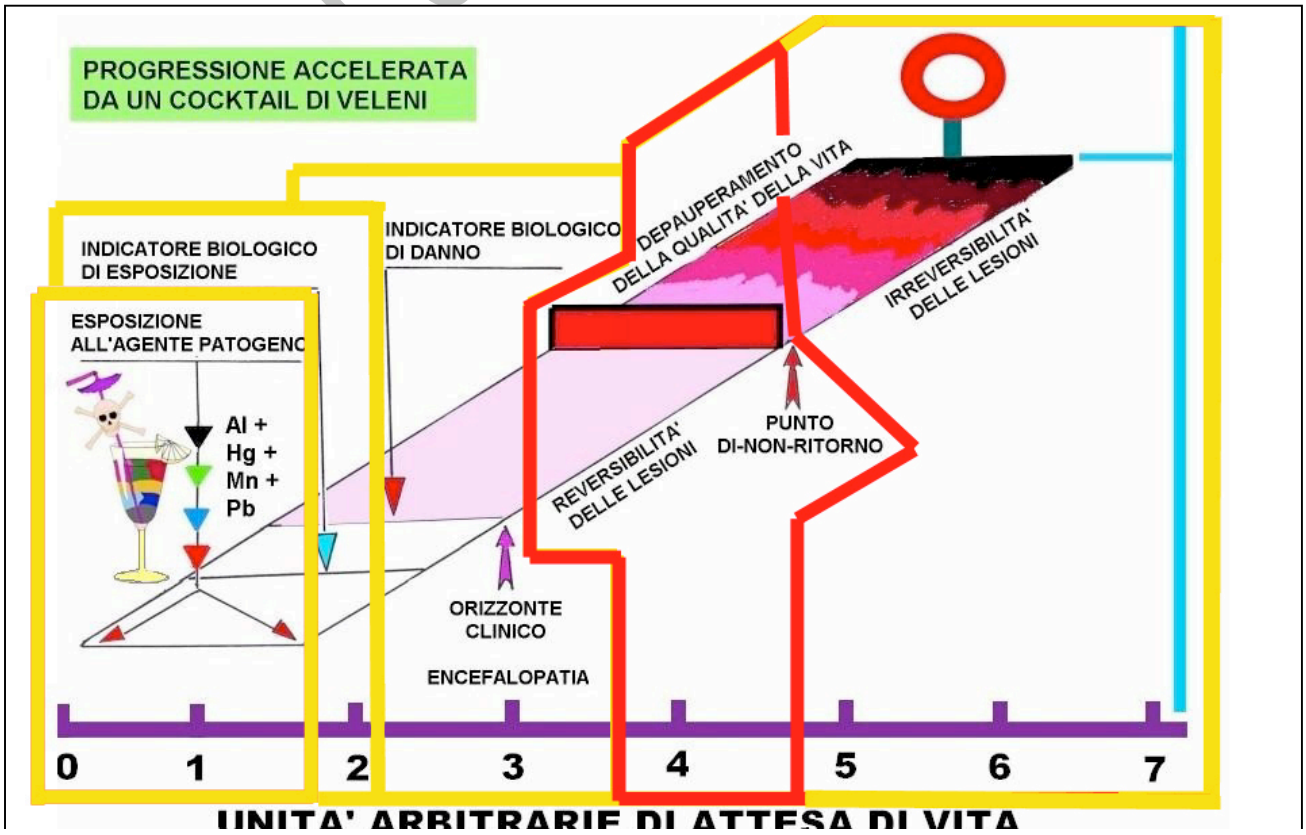
CD-5-04 POSITIVITA' DEGLI INDICATORI BIOLOGICI DI DANNO, CON ESORDIO ANTICIPATO DEI SINTOMI, GENERALMENTE PIU' GRAVI DELL'ATTESO, E CON SUPERAMENTO DELL'ORIZZONTE CLINICO

Un discorso diverso dal precedente deve essere rivolto alla tappa in cui viene superato l'orizzonte clinico. I sintomi possono comparire prima del prevedibile perché le difese dell'organismo hanno dovuto soccombere all'insulto molteplice. Talora si tratta di ore, talora di giorni, oppure di settimane o di mesi di anticipo.

Questo campanello d'allarme, così precoce, che spinge il paziente a chiedere aiuto al sanitario, offre un risvolto positivo: perché può condurre, si spera, ad una diagnosi eziologica in tempi utili per l'interruzione immediata delle esposizioni e per gli altri interventi terapeutici, e quindi per un'efficace prevenzione secondaria. Questa sarebbe tardiva ma sempre preferibile alla carenza assoluta di essa.



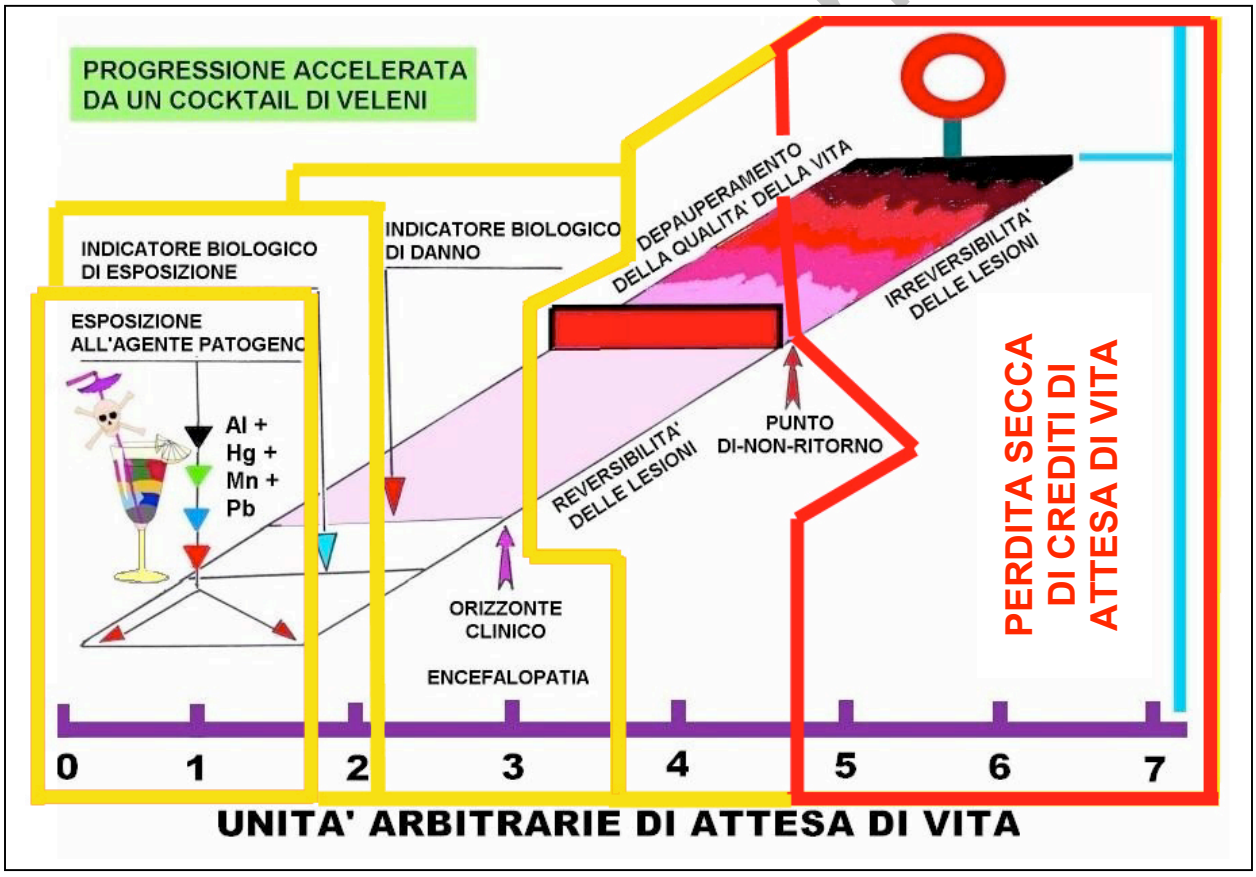
CD-5-05 SUPERAMENTO PRECOCE DELL'IRREVERSIBILITA' DELLE LESIONI E DEL PUNTO DI NON-RITORNO E ANTICIPAZIONE DEL DEPAUPERAMENTO DELLA QUALITA' DELLA VITA



E' questo il caso in cui, dopo il superamento anticipato dell'orizzonte clinico, la coppia medico-paziente non sapesse o non volesse provvedere per salvaguardare quel residuo di salute - del secondo *partner* - che sopravvive ai primi danni manifesti. E, una volta che il malato ha saltato la barriera del punto-di-non-ritorno, si trova nel tunnel di una vita di acciacchi e di sofferenze. Forse il depauperamento della qualità di vita può essere ovviato in parte, soprattutto se, dopo una diagnosi precoce che, pur non essendo prevenzione primaria, ma quella del giorno dopo, si attuasse una terapia mirata su bersagli individuati a dovere.

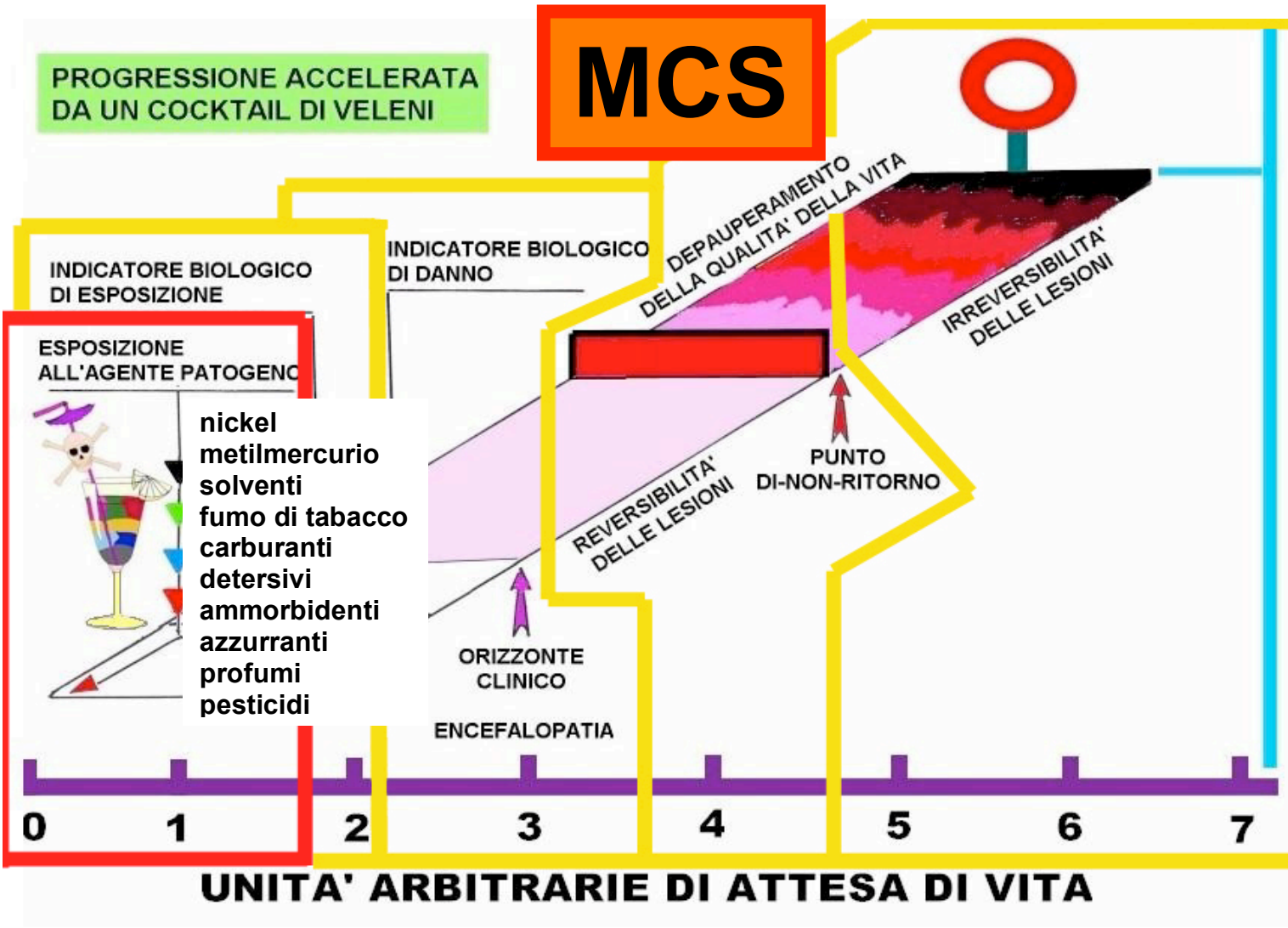
In alternativa, la sostituzione di tessuti o di organi è talora l'unico rimedio, sebbene tardivo, e nei limiti del possibile, per recuperare funzioni altrimenti perdute per sempre. Così, istocompatibilità permettendo, anche se conquistata mediante l'immunosoppressione, oggigiorno è possibile trapiantare il rene, il cuore, il fegato, oppure immettere in un leucemico aliquote di midollo osseo sano. Si deve riconoscere che molto possono dare queste moderne pratiche ricambistiche, ma si può anche dire che molto di più potremmo ricavare dalla vera prevenzione primaria, non solo chiacchierata ma fatta per davvero, attraverso la consapevolezza dei rischi.

CD-5-06 ESAURIMENTO PRECOCE DELL'ATTESA DI VITA, (PRIMA DI 76 ANNI PER IL MASCHIO E DI 82 ANNI PER LA DONNA)



Alla fine di tutta questa rappresentazione di tipo sanitario, che ha poco da spartire con la salute, malgrado costosi ed invasivi interventi terapeutici, perdiamo la scommessa di una vita in salita ripida, e ci tocca uscire di scena anzitempo attraverso un tunnel di progressiva sofferenza e di debilitazione.

CD-5-07 ***MCS, MULTIPLE CHEMICAL SENSITIZATION-***
SCM, SENSIBILITÀ CHIMICA MULTIPLA
PROGRESSIONE ACCELERATA PER SINERGISMO EZIOLOGICO, AGGRAVATA DALLA SCM



L'inquinamento dell'ambiente di vita, così come di quello lavorativo, comporta inevitabilmente l'esposizione dell'essere umano a composti o ad agenti nocivi che hanno un'enorme importanza riguardo ai rischi per la qualità di vita e per la salute della popolazione in generale ma che in alcuni soggetti, valutati cento o mille volte più sensibili della norma, possono provocare, mediante effetti di sinergismo, una sindrome rara e irreversibile, tra le più gravi finora conosciute, definita *MCS* (*Multiple Chemical Sensitization* - Sensibilità Chimica Multipla).

Si sa che tra gli agenti eziologici più frequenti di questo tipo di sensibilizzazione si trovano soprattutto composti organici idroinsolubili allo stato di vapore, quali: i vapori di carburanti (tra cui benzene) e i loro prodotti di combustione emessi dai motori a scoppio od a getto (degli aeroplani), i profumi personali o d'ambiente (compresi i deodoranti), le lacche per capelli, i detergenti per pulizie, i disinfettanti, gli ammorbidenti e gli azzurranti della biancheria o di altri manufatti, i vapori emessi da molti materiali da costruzione edilizia, rivestimenti, pavimenti e infissi, da mobili e da tendaggi (tra cui la formaldeide), le polveri e/o i vapori emessi da fotocopiatrici o da stampanti, il fumo di tabacco e altri fumi domestici (da cottura di cibi). Un altro importante agente sensibilizzante è il nickel, metallo che prende parte delle leghe impiegate in odontoiatria.

Inizialmente, la MCS è composta dai seguenti sintomi: disturbi soggettivi della salute, spossatezza, dolore muscolo-scheletrico cronico, dolore lombare, sindrome da affaticamento cronico, fibromialgia. A questi si accompagnano frequentemente vertigini, disturbi conoscitivi, compresi stato confusionale, perdita di memoria, e di attenzione. I fenomeni che sono alla base dei sintomi, per la maggior parte degli individui rientrano nei normali processi fisiologici, per alcuni soggetti le sensazioni diventano intollerabili e possono manifestarsi per via psicomotoria. Tra l'altro, generalmente, non esistono due pazienti che accusino gli stessi sintomi e la medesima risposta ad una stessa sostanza e/o situazione; la frequenza tra le donne supera quella tra gli uomini. Si dà il caso di una paziente, in origine sensibile al nickel ed al metilmercurio, per la quale l'aggravamento dell'affezione fece seguito ad un'esposizione casuale ad un insettidica impiegato contro la mosca dell'olivo. In un altro caso, un paziente, attualmente giunto allo *stadio 3*, ha acquisito questa sindrome in seguito ad una prolungata esposizione occupazionale agli ftalati contenuti in funzione plasticizzante in manufatti di PVC.

La sindrome può prorompere in seguito a un'esposizione accidentale scatenante in un soggetto già ipersensibile per uno o più agenti patogeni.

Alcuni ricercatori hanno segnalato che circa l'1,5-3,0% della popolazione formano la componente a rischio di ipersensibilizzazione. Altre fonti stimano che attualmente in Italia ci siano da 150 a 1000÷4000 pazienti di *MCS* riconosciuti, con una frequenza in crescita. La letteratura scientifica segnala che negli U.S.A. attualmente la sindrome sta dilagando e si stimano 25-45 milioni di pazienti affetti da sensibilità moderata, e circa 10 milioni di soggetti affetti dalla forma grave di MCS. Tra queste frequenze nosologiche, la MCS occupa ancora una grande percentuale delle malattie definite *criptogenetiche*. Negli U.S.A., i veterani delle guerre del Golfo e dei Balcani costituiscono un ampio bacino di individui affetti da questo tipo di ipersensibilità, e sono affiancati da quei dipendenti della E.P.A. (circa 200) colpiti dalla cosiddetta sindrome dell'edificio malato (*sick building syndrome*) avendo lavorato nella sede di questa istituzione federale, dopo ristrutturazione.

La sindrome evolve partendo da una situazione asintomatica di tolleranza, *stadio 0*, attraversa fasi successive di sensibilizzazione, (esposizione a composti chimici ad alte concentrazioni o surretizie a basse concentrazioni, per tempi lunghi, *stadio 1*), di infiammazione, (con artriti, vasculiti, dermatiti, coliti, miositi, riniti, problemi circolatori periferici, *stadio 2*), infine di grave deterioramento, (con un livello irreversibile di danni neurologici, epatici, renali, immunologici, oltre a patologie quali lupus, cancro, gravi forme di autoimmunità e/o reumatiche, porfiria, sclerosi multipla ecc, *stadio 3*). In sintesi, la sindrome *MCS* è una delle più gravi patologie conosciute, implica invalidità totale, con il completo isolamento dei pazienti, e impedisce loro qualsiasi forma di vita sociale. Eppure i malati sono ancora oggigiorno *soggetti giuridicamente invisibili*, il S.S.N. italiano non li riconosce e non li sostiene nelle spese per le analisi diagnostiche né per i tentativi terapeutici (ogni tipo di intervento terapeutico, finora, è rimasto quasi infruttuoso, anche per il fatto che l'eziologia è verosimilmente multifattoriale e rimane prevalentemente indefinita): al momento (2006), in Italia, solo le regioni Abruzzo-Molise, Emilia-Romagna, Lazio, e Toscana hanno riconosciuito ufficialmente la *MCS*, ma senza risorse finanziarie, quindi in modo pleonastico.

Eppure questi pazienti, vivendo una situazione drammatica sia dal punto di vista fisico, sia emozionale, potrebbero aspirare a fruire a titolo gratuito di prelievi dei campioni biologici *a domicilio,* come grandi disabili, in quella *tana residuale* dove la loro sintomatologia li ha isolati e confinati, talora privandoli anche della possibilità di lavorare in ambienti occupazionali extramurali. In pratica, ai pazienti giunti a stadi avanzati dell'affezione morbosa basterebbe sedersi tra pazienti in attesa nelle sale d'aspetto degli ambulatori - emettitori loro malgrado di profumi, di lacche per capelli, di deodoranti ecc., di cui i portatori sono perfettamente

MCS II di Giancarlo Ugazio

tolleranti, - per scatenare nuovi episodi di sofferenza acuta. Ma soprattutto questi sventurati hanno il diritto di essere rispettati come esseri umani e di non essere trattati come mentecatti, nonostante che talora le manifestazioni comportamentali possano risultare scostanti. Per esempio, taluni malati di *MCS* non possono ricevere individui estranei, effetti postali od altri oggetti extramurali, se non a rischio della loro residua incolumità (vita). Altri ancora non tollerano l'uso di elettrodomestici diffusori di campi magnetici, quali i forni per cottura, i telefoni cellulari od i *cordless*, oppure devono evitare calzature tenute insieme da colle che emettono vapori sensibilizzanti o giacigli rifiniti con verniciature e biancherie da cui sono diffusi composti patogeni. Inoltre, la scelta ed il mantenimento degli indumenti personali sono un enorme impegno, così come sono la cernita e la cottura degli alimenti.

La letteratura scientifica moderna dà conto dei risultati delle ricerche biomediche eseguite in questi ultimi anni sulla patogenesi di questa grave sindrome, e permette di ritenere superate molte delle incertezze e delle diffidenze che erano diffuse fino a poco tempo fa e che alimentavano la controversia su di essa. Gli epigoni, tra questi ricercatori che hanno pubblicato tra il 1992 ed il 2006, sono - in ordine alfabetico - Ashford, Baldwin, Bell, Johnson, Miller, Pall, Satterlee.

In sostanza si ritiene ora che un innalzamento della sequenza costituita da ossido nitrico, perossinitrito, NMDA (*N-Metil-D-Aspartato*) possa essere il modello patogenetico della MCS. L'ossido nitrico agisce come messaggero retrogrado, aumentando il rilascio di neurotrasmettitori (glutammato ed aspartato) attivi sui recettori del NMDA. Il perossinitrito esaurisce le molecole cellulari dotate di alto livello energetico, come l'ATP (adenosintrifosfato) sensibilizzando i recettori del NMDA. Inoltre il perossinitrito inibisce la funzione protettiva della barriera emato-encefalica che normalmente tiene fuori dal cervello i composti nocivi. In più, l'ossido nitrico inibisce l'attività del citocromo P-450 microsomale, deputato al metabolismo ed all'inattivazione di molecole esogene patogene, tra cui i composti idroinsolubili sensibilizzanti.

Un meccanismo molto importante è la sensibilizzazione neuronale, legata ad un fenomeno detto *potenziamento a lungo termine,* che è attivo nell'apprendimento e nella memoria e che, normalmente, avviene in modo selettivo. Pare invece che, nella *MCS*, questo fenomeno, innescato dai composti organici idroinsolubili, avvenga molto estesamente e che implichi l'ampliamento della sensibilizzazione caratteristica.

La combinazione di questi fenomeni biologici, che agiscono a livelli diversi ma in sinergismo, potrebbe essere la causa della straordinaria sensibilità chimica che colpisce i soggetti affetti dalla sindrome *MCS*. Inoltre, essa potrebbe spiegare: le modalità dell'azione nociva dei pesticidi e dei solventi organici idroinsolubili, la cronicità della *MCS*, l'eccezionale sensibilità dei soggetti malati di *MCS* alle molecole organiche idroinsolubili, le cause delle sintomatologie proprie della *MCS*, la sovrapponibilità della sindrome *MCS* con quella da affaticamento cronico, da fibromialgia, da disturbi post-traumatici, della Guerra del Golfo e/o dei Balcani.

MCS II di Giancarlo Ugazio

RIASSUNTO

La progressione standard dell'essere umano di fronte agli insulti provocati dall'inquinamento ambientale, vera scommessa, può subire un'accelerazione da parte del sinergismo tossicologico, basato sulla compresenza di diversi veleni ambientali. In questo caso è come se assistessimo alla proiezione di un film d'azione con uno strumento in cui la frequenza delle immagini fosse stata regolata ad una gradazione maggiore.

Per esempio, questo effetto biologico indesiderabile potrebbe esser causato dal fatto che più di un veleno neurotossico, oppure diversi veleni nefrotossici aggredissero nello stesso tempo, gli uni il sistema nervoso centrale, gli altri l'apparato renale. Nel caso di esposizione ad un singolo veleno: a mercurio, oppure a piombo, oppure a stagno, oppure ad alluminio, il danno potrebbe limitarsi ad un certo livello. Ma qualora intervenissero tutti insieme le lesioni sarebbero molto più severi per una mera sommazione aritmetica, sia dal punto di vista della gravità, sia soprattutto per la precocità del superamento dell'orizzonte clinico. Un aspetto simile può interessare anche il rene quando fosse leso dalla combinata piombo-mercurio. Poi lo stesso rischio di sinergismo tossicologico interviene quando il tessuto osseo è colpito da piombo insieme con adeguate dosi di cadmio. Il primo metallo è causa dell'osteoporosi, il secondo provoca l'osteomalacia. La tempistica e la gravità della sintomatologia è sensibilmente anticipata da questa accoppiata funesta, tutt'altro che rara od impossibile. La conseguenza sta nel possibile anticipo della comparsa delle fratture patologiche, cioè quelle spontanee, sotto carico, non traumatiche.

Il sinergismo di veleni ambientali, che potrebbe anche passare sotto il nome di effetto *cocktail*, si attua perché sposta l'equilibrio tra l'aggressione e le difese dei tessuti a favore della prima componente. Di conseguenza, tutti i fenomeni patologici che fanno seguito al superamento dell'orizzonte clinico, e soprattutto di quello dell'irreversibilità dei danni, avvengono prima del previsto, compresi il depauperamento della qualità della vita, oltre all'esaurimento del credito della durata di essa, con riferimento alla trattazione di C.D.-4.

Va da sé che, anche e soprattutto nelle circostanze del sinergismo tossicologico, è innegabile l'esigenza che il sanitario sia consapevole dei rischi dell'inquinamento ambientale a spese della salute umana, che *cerchi* adeguatamente con un'anamnesi onesta, che provveda correttamente nella fase diagnostica. Soprattutto chiunque auspicherebbe che la consapevolezza fosse messa in atto quanto prima, nella vera prevenzione primaria.

Un capitolo a parte, nella trattazione degli effetti del sinergismo tossicologico sulla salute umana, è quello che riferisce una delle sindromi patologiche più sconvolgenti e che colpisce *organismi troppo sensibili* in un *mondo troppo chimico*, come è quello odierno in cui le spinte del "progresso" gareggiano con la spasmodica ricerca dell'opulenza e della comodità di vita: la conseguenza, oggigiorno ancora piuttosto limitata ma in via di espansione, è la MCS (*Multiple Chemical Sensitization*).

MCS II di Giancarlo Ugazio

RIFERIMENTI BIBLIOGRAFICI

N.B. Questo elenco di lavori scientifici è un mezzo di riferimento delle informazioni scientifiche anche se non tutti sono citati nel contesto della trattazione di C.D.05.

Al Hazzaa S.A.F. and Krahn P.M. *Kohl: a hazardous eyeliner*. Int. Ophthalmol. 19, 83-88, 1995.

Alperstein G., Reznik R.B. and Duggin G.G*. Lead: subtle forms and new modes of poisoning.* Med. J. Austral. 155, 407-409, 1991.

Ashford N.A., Miller C. *Chemical Exposures: Low Levels and High Stakes*, John Wiley and Sons, Inc., New York. 1998.

Autenrieth T., Schmidt T. and Habscheid W. *Lead poisoning caused by drinking from a Greek ceramic cup*. Deutsche Med. Wochenschrift 123, 353-358, 1998.

Avila M.H, Romieu I., Rios C., Rivero A. and Palazuelos E*. Lead-glazed ceramics as major determinants of blood lead levels in mexican women.* Environ. Health Perspect. 94, 117-120, 1991.

Barbee S.J. and Constantine L.A. *Release of lead from crystal decanters under conditions of normal use.* Food Chem. Toxic. 32, 285-288, 1994.

Bell I. R., Baldwin C. M., Fernandez M., Schwartz G. E. *Neural sensitization model for multiple chemical sensitivity: overview of theory and empirical evidence.* Toxicol Ind Health 15,295-304, 1999

Bell I. R., Miller C. S., Schwartz G. E. *An olfactory-limbic model of multiple chemical sensitivity syndrome: possible relationships to kindling and affective spectrum disorders.* Biol Psychiatry 32,218-242, 1992

Binder S., Wylie K.M., Mielke H.W., Matte T.D., Binder S., Falk H., Marino P.E., Landrigan P.J., Farfel M. and Chisolm J.J. *Lead paint abatement. Definition and outcomes debated.* Am. J. Publ. Health 81, 1342-1345, 1991.

Bogden J.D., Oleske J.M. and Louria D.B. *Lead poisoning - One approach to a problem that won't go away.* Environ. Health Perspect. 105, 1284-1287, 1997.

Bourgoin B.P., Evans D.R., Cornett J.R., Lingard S.M. and Quattrone A.J. *Lead content in 70 brands of dietary calcium supplements*. Am. J. Publ. Health 83, 1155- 1160, 1993.

Cai S., Yue L., Shang Q. and Nordberg G. *Cadmium exposure among residents in an area contaminated by irrigation water in China.* Bull. WHO 73, 359-367, 1995.

C.E.E. *European Community Atlas of Avoidable Death'* - Comm. Europ. Commun. Health Serv. Res. Series n. 6 - 2nd edition, Vol. 1, Ed. Holland W.W., Oxford Medical Publications, Oxford Univ. Press 1991.

Diamandopoulos A., Kolonas L. and Grapsa-Kotrotsou M. *Use of lead cosmetics in Bronze-Age Greece.* Lancet 344, 754-755, 1994.

Dolk H., Vrijheld M., Amstrong B., Bianchi F., Garne E., Nelen V., Robert E., Scott J.E.S., Stone D. e Tenconi R.. *Risk of congenital anomalies near hazardous-waste landfill sites in Europe*: *the EUROHAZCON study*. The Lancet 352, 423-427, 1998.

Dunbabin D.W., Tallis G.A., Popplewell P.Y. and Lee R.A. *Lead poisoning from Indian herbal medicine (Ayurveda)*. Med. J. Austral. 157, 835-836, 1992.

Gilfillan S.C. *Lead poisoning and the fall of Rome*. J. Occup. Med. 7, 53-60, 1965.

Goyer R.A. *Transplacental transport of lead*. Environ. Health Perspectives 89, 101-105, 1990.

Grandjean P. and Jorgensen P.J. *Retention of lead and cadmium in prehistoric and modern human teeth*. Environ. Res. 53, 6-15, 1990.

Graziano J.H. and Blum C. *Lead exposure from lead crystal*. Lancet 337, 141-142, 1991.

Herrero E.H. Lezione al corso di Patologia Generale, 28 maggio 2001, in Pubblicazioni scientifico-divulgative del G.Ri.P.P.A., 42b, pagg. 255-260, 2000-2001.

Hong S., Candelone J.-P., Patterson C.C. and Boutron C.F. *Greenland ice evidence of hemispheric lead pollution two millennia ago by Greek and Roman civilizations*. Science 265, 1841-1843, 1994.

MCS II di Giancarlo Ugazio

Hu H, *Poorly controlled hypertension in a painter with chronic lead toxicity*. Environ. Health Perspect. 109 , 95-99, 2001.

Johnson A., ed. *Casualties of Progress. MCS Information Exchange*, Bruns-wick ME. 2000

Juberg D.R., Kleiman C.F., and Kwon S.C. *Position paper of the American Council on Science and Health: lead and human health.* Ecotoxicology Environ. Safety 38, 162-180, 1997.

Lockitch G. *Perspectives on lead toxicity*. Clin. Biochem. 26, 371-381, 1993.

Lockitch G., Berry B., Roland E., Wadsworth L., Kaikov Y. and Mirhady F. *Seizures in a 10-week-old infant: lead poisoning from an unexpected source.* Can. Med. Assoc. J. 145, 1465-1468, 1991.

Magos L. *Lead poisoning from retained lead projectiles. A critical review of case reports*. Human Exper. Toxicol. 13, 735-742, 1994.

Malkin R., Brandt-Rauf P., Graziano J. and Parides M. *Blood lead levels in incinerator workers*. Environ. Res. 59, 265-270, 1992.

Mannuzza S., Klein R.G., Bessler A., Malloy P. and LaPadula M. *Adult outcome of hyperactive boys. Educational achievement, occupational rank, and psychiatric status*. Arch., Gen. Psychiatry 50, 565-576, 1993.

McCann M.F. *Occupational and environmental hazards in art.* Environm. Res. *59*, 139-144, 1992

Mc Elvaine M.D., Harder E.M., Johnson L., Baer R.D. and Satzger R.D. *Lead poisoning from the use of indian folk medicines*. J.A.M.A. 264, 2212-2213, 1990.

Nriagu J.O. *Saturnine gout among roman aristocrats. Did lead poisoning contribute to the fall of the empire*? N. E. J. Med. 308, 660-663, 1983.

O'Meara J.M., Borjesson J., Chettle D.R., Mattsson S. *Normalisation with coherent scatter signal: improvements in the calibration procedure of the ⁵⁷Co-based in vivo XRF bone-Pb measurement*. Appl. Radiat. Isot.; 54, 319-325, 2001

Orlando P., Perdelli F., Gallelli G., Reggiani E., Cristina M.L. and Oberto C. *Increased blood lead levels in runners training in urban areas*. Arch. Environ. Health 43, 200-203, 1994.

Pall M. L. *Elevated peroxynitrite as the cause of chronic fatigue syndrome: other inducers and mechanisms of symptom generation*. J Chronic Fatigue Syndr. 7, 45-58, 2000.

Pall M. L. *NMDA sensitization and stimulation by peroxynitrite, nitric oxide and organic solvents as the mechanism of chemical sensitivity in multiple chemical sensitivity*. FASEB J 16,1407-1417, 2002.

Pall M. L., Satterlee J. D. *Elevated nitric oxide/peroxynitrite mechanism for the common etiology of multiple chemical sensitivity, chronic fatigue syndrome and posttraumatic stress disorder.* Ann NY Acad Sci 933,323-329, 2001.

Parry C. and Eaton J. *Kohl: a lead-hazardous eye make up from the third world to the first world.* Environ. Health Perspect. 94, 121-123, 1991.

Pegues D.A., Hughes B.I., and Woernle C.H. *Elevated blood lead levels associated with illegally distilled alcohol*. Arch. Intern. Med. 153, 1501-1504, 1993.

Pounds J.L., Long G.J. and Rosen J.F. *Cellular and molecolar toxicity of lead in bone*. Environ. Health Perspect. 91, 17-32, 1991.

Puzas J.E., Sickel M.J. and Felter M.E. *Osteoblasts and chondrocytes are important target cells for the toxic effects of lead.* Neuro Toxicology 13, 783-788, 1992.

Rabinowitz M.B. *Toxicokinetics of bone lead*. Environ. Health Perspect.91, 33-37, 1991.

Sacks J.J. and Binder S. *Points of potential IQ lost from lead*. J.A.M.A. 264, 2212, 1990.

Santiago S., Thomas R.L., Larbaigt G., Corvi C., Rossel D., Tarradellas J., Gregor D.J., McCarthy L. and Vernet J.P. *Nutrient, heavy metal and organic pollutant composition of suspended and bed sediments in the Rhone River*. Aquatic Sciences 56, 220-242, 1994.

Saryan L.A. *Surreptitious lead exposure from an Asian Indian medication*. J. Analyt. Toxicol. 15, 336-338, 1991.

Silbergeld E.K. *Lead in bone: implications for toxicology during pregnancy and lactation.* Environ. Health Perspect. 91, 63-70, 1991a.

Silbergeld E.K. *Lead exposure in sandblasting*. Am. J. Publ. Health 81, 514, 1991b.

MCS II di Gianfranco Ugazio

Silbergeld E.K., Sauk J., Somerman M., Todd A., McNeill F., Fowler B., Fontaine A. and Van Buren J. *Lead in bone: storage site, exposure source, and target organ*. Neuro Toxicology 14, 225-236, 1993.

Slavin R.E., Swedo J., Cartwright J., Viegas S and Custer E.M. *Lead arthritis and lead poisoning following bullet wounds: a clinico-pathologic, ultrastructural and microanalytic study of two cases.* Human Pathology 19, 223-235, 1988.

Ugazio G. *Rischi dell'inquinamento ambientale: prevenzione o medicalizzazione?* In Atti del VI Convegno sulla Patologia da Tossici Ambientali ed Occupazionali. Tavola rotonda : Trasferimento dei risultati della ricerca biomedica alla prevenzione primaria dei rischi dell'inquinamento ambientale - il ricercatore, il legislatore, il magistrato. Torino 30-31/10/1987, Ugazio G. (ed), Edigraf, Torino 1987, pp 5-75.

Ugazio G. *Importanza delle indagini di laboratorio nella prevenzione della patologia ambientale dell'età evolutiva*. Medicina di Laboratorio 3, 284-291, 1995.

Ugazio G. *Linee guida di patologia ambientale*, Torino Medica aprile 2001.

Wendt N.C., Mosovsky J.A. and Varadi L., *High-efficiency particulate air/charcoal filtered vacuum cleaner challenge tests with semiconductor gases and vapors*. App. Occup. Environ. Hyg. 7, 425-433, 1992.

White R.F., Diamond R., Proctor S., Morey C. and Hu H*. Residual cognitive deficits 50 years after lead poisoning during childhood.* Brit. J. Industr.. Med. 50, 613-622, 1993.

Winder C. *Lead, reproduction and development*. Neurotoxicology 14, 303-318, 1993.

Wooley D.E. *A perspective of lead poisoning in antiquity and the present*. Neuro-toxicology 5, 353-362, 1984.

Zielhuis R.L. *Permissible limits for occupational exposure to toxic agents. A discussion on differences in approach between US and USSR*. Int. Arch. Arbeitsmed. 33, 1-13, 1974.

MCS II di Giancarlo Ugazio