



## **Prof. Dott. PIETRO PIETRINI**

Medico Chirurgo - Specialista in Psichiatria

Direttore U.O. complessa di Psicologia Clinica- Azienda Ospedaliero Universitaria Pisana

Ordinario di Biochimica Clinica e Biologia Molecolare Clinica

Dipartimento di Patologia Chirurgica, Medica e Molecolare e dell'Area Critica- Università di Pisa

Direttore della Scuola di Specializzazione in Biochimica Clinica

Presidente del Corso di Laurea in Scienze e Tecniche di Psicologia della Salute e del CdL

Magistrale in Psicologia Clinica - Università degli Studi di Pisa

---

# **RELAZIONE TECNICA SULLE CARATTERISTICHE FISICHE, CHIMICHE E BIOCHIMICHE DEL TALLIO E SUI SUOI EFFETTI SULL'ORGANISMO**

## INDICE

---

- Quesito pag. 3
- Procedura e documentazione esaminata pag. 4
- Caratteristiche fisico-chimiche del tallio pag. 6
- Disponibilità del tallio in natura pag. 7
- Modalità di contaminazione da tallio dell'acqua pag. 8
- Impieghi del tallio in ambito industriale e clinico diagnostico pag. 10
- Vie di assorbimento del tallio nell'organismo pag. 11
- Valori di riferimento della concentrazione di tallio nei fluidi biologici pag. 13
- Effetti biochimici e cellulari della tossicità da tallio pag. 16
- Manifestazioni cliniche a seguito di assunzione acuta e cronica di tallio negli esseri umani pag. 18
- Terapie di disintossicazione dopo accumulo cronico pag. 24
- Concentrazioni di tallio riscontrate nelle acque di Valdicastello pag. 26
- Conclusioni e risposta al quesito pag. 30
- Referenze bibliografiche citate pag. 32

## QUESITO

---

In data 22 gennaio 2015 la Società GAIA S.p.A. mi affidava incarico di consulenza tecnica ponendomi il seguente quesito:

*"Esponga il consulente le caratteristiche fisico-chimiche del tallio, la sua disponibilità in natura, il suo impiego in ambito industriale, produttivo e medico-diagnostico, le fonti di esposizione e le modalità di assorbimento per la popolazione generale, gli effetti biochimico-metabolici su organi e tessuti nell'essere umano a seguito di assunzione acuta e di esposizione cronica, le vie di eliminazione dall'organismo, i sistemi accreditati scientificamente per la sua misurazione in fluidi biologici.*

*Alla luce delle ricerche epidemiologiche presenti in letteratura, la relazione dovrà indicare inoltre i possibili effetti tossici attesi a seguito di assunzione, indicando altresì quanto prolungata nel tempo debba essere l'assunzione e in quali quantità, nonché se gli eventuali effetti tossici siano ipotizzabili in caso di assunzione di acqua potabile con concentrazioni equivalenti a quelle riscontrate nelle acque del bacino di Valdiscastello, specificando i criteri metodologici scientifici per verificare un possibile nesso di causa tra l'una e gli altri".*

## PROCEDURA E DOCUMENTAZIONE ESAMINATA

---

Per redigere la presente Relazione Tecnica ci si è avvalsi di documentazione scientifica pubblicata in letteratura riguardante il Tallio, la sua presenza in natura, le sue caratteristiche fisiche e chimiche, i suoi effetti biochimici e tossicologici sull'organismo, il suo metabolismo, le vie di contaminazione e di assorbimento per gli esseri umani. In particolare, è stata condotta una ricerca sui motori di ricerca scientifici (PubMed) e Google per reperire letteratura riguardante l'intossicazione acuta e cronica da tallio. I lavori e i report scientifici esaminati sono stati adeguatamente citati nel testo della Relazione e sono stati riportati in bibliografia.

E' stata inoltre presa in esame la documentazione posta a disposizione dal Committente, in particolare:

- Documentazione inerente l'acqua potabile dell'acquedotto della zona di Pietrasanta, Fr. di Valdicastello, del Dipartimento di Scienze della Terra dell'Università di Pisa (Num. Prot. 0002158/2014 del 17.12.2014)
- Relazione "*Segnalazione di contaminazione da tallio nelle acque ad uso idropotabile nell'abitato di Valdicastello Carducci, Comune di Pietrasanta*" a firma del Direttore del Dipartimento di Prevenzione della Azienda USL 12 Viareggio, Dott.ssa Ida Aragona
- Rapporto di Prova - Referto della Sezione di Tossicologia Forense del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche dell'Università di Milano, Prot. N. P26/14-4

relativo a campione di urina pervenuto come appartenente a  
BACCI Andrea

- Rapporto di Prova - Referto della Sezione di Tossicologia Forense del Dipartimento di Scienze Biomediche, Chirurgiche e Odontoiatriche dell'Università di Milano, Prot. N. P26/14-91 relativo a campione di capelli pervenuto come appartenente a BACCI Andrea

## 1. Caratteristiche fisico-chimiche del Tallio

---

|                            |                                  |                    |
|----------------------------|----------------------------------|--------------------|
| Numero atomico             | 81                               |                    |
|                            | <b>Tl</b>                        | Simbolo atomico    |
|                            | Tallio                           | Nome dell'elemento |
|                            | <b>204,383</b>                   | Peso atomico       |
|                            | $[Xe] 4f^{14} 5d^{10} 6s^2 6p^3$ |                    |
| Configurazione elettronica |                                  |                    |

Il tallio è un elemento chimico con simbolo Tl e numero atomico 81 appartenente al gruppo 13 della tavola periodica [1]. Fu scoperto nel 1861 dal chimico britannico William Crookes e, in maniera indipendente, un anno dopo fu isolato anche dal fisico francese Claude-August Lamy. Il nome, dal greco *Thallós* che significa germoglio verde, deriva da una linea di colore verde caratteristica del suo spettro di emissione [2].

Allo stato puro il tallio è un metallo lucente, tenero, malleabile, di colore grigio-bluastro [1]. Appartiene alla classe dei metalli pesanti in quanto ha una densità superiore ai  $5\text{g/cm}^3$  ed ha 47 isotopi [3]. Esiste prevalentemente in due stati di ossidazione,  $\text{Tl}^+$  (catione talloso) e  $\text{Tl}^{+++}$  (catione tallico), grazie ai quali forma composti altamente tossici e, per la maggior parte, solubili in acqua: cloruro di tallio ( $\text{TlCl}$ ), acetato di tallio ( $\text{CH}_3\text{COOTl}$ ), carbonato di tallio ( $\text{Tl}_2\text{CO}_3$ ), solfato di tallio ( $\text{Tl}_2\text{SO}_4$ ) e tricloruro di tallio ( $\text{TlCl}_3$ ).

Il tallio non è un elemento essenziale e, come tale, non ha alcun ruolo nei processi metabolici umani, né in quelli animali o vegetali [3].

## 2. Disponibilità del tallio in natura

---

In natura, il tallio è presente nell'ambiente a basse concentrazioni, prevalentemente come catione monovalente, dal momento che lo ione trivalente ha proprietà fortemente ossidanti e tende a ridursi spontaneamente a  $Tl^+$  [1]. La concentrazione media di tallio sulla Terra è di circa 0,004 mg/kg e oscilla tra 0,3 e 3mg/kg sulla crosta terrestre [4]. E' presente nel carbone giurassico, nei minerali di solfuro di ferro (pirite), di piombo (galena) e di zinco (sfalerite), nelle rocce vulcaniche, nei meteoriti e nei noduli di manganese [5,6]. Alte concentrazioni di tallio, superiori al 60%, si ritrovano nei minerali Crookosite ( $(Cu-Tl-Ag)_2Se$ ) e Lorandite ( $TlAsS_2$ ), che però sono molto rari [5,6].

Il tallio, inoltre, si trova nelle acque sotterranee in concentrazioni che vanno da 0,001 a 0,25 $\mu$ g/L [7], nell'acqua di lago da 0,001 a 0,036 $\mu$ g/L [8,9], nell'acqua di mare da 0,012 a 0,016  $\mu$ g/L [10], nell'aria ( $< 1ng/m^3$ ) [1], nel suolo ( $< 1mg/kg$ ) [11] e in piante commestibili da 0,03 a 0,3 mg/kg [12].

### 3. Modalità di contaminazione da tallio dell'acqua

---

Il tallio è rilasciato nell'ambiente in seguito ad attività dell'uomo, come la fusione e la raffinazione dei minerali ricchi di piombo, rame e zinco, la combustione del carbone usato per la produzione di energia elettrica, i processi di raffinazione del petrolio e la produzione del cemento [6,13,14]. Vicino ai cementifici e alle centrali a carbone, la fonte principale di tallio nell'aria è costituita dall'emissione di ceneri volatili nelle quali il tallio è presente sotto forma di cloruro di tallio (TlCl), altamente solubile [15]. Il tallio presente nell'atmosfera tende a depositarsi al suolo [2,16] e il suo destino dipende grandemente dalla tipologia di terreno che incontra: quelli con basso pH, argillosi, ricchi di materiale organico, di ossidi di ferro e di microbioti hanno una maggiore capacità di trattenerlo [1].

Oltre all'inquinamento atmosferico, anche i rifiuti solidi prodotti dai processi di combustione e di fusione del carbone costituiscono una fonte di inquinamento da tallio del suolo [17]. In determinate condizioni, il tallio presente nel terreno può raggiungere le acque locali: in Cina, ad esempio, nei pressi di una zona in cui erano stati depositati materiali di scarto contenenti fino a 106 mg/kg di tallio, provenienti dai processi di estrazione di mercurio e di carbone, sono state rilevate concentrazioni elevate di tallio sia nelle acque sotterranee (fino a 40 µg/L) che nei canali di irrigazione (fino a 96 µg/L) [18].

Le principali fonti di rilascio di tallio nell'acqua sono costituite dai metalli non ferrosi, dalla produzione di ferro e acciaio e dai processi industriali di trattamento dei minerali e di raffinazione [17]. Delle 15 tonnellate di tallio prodotte ogni anno nel mondo, circa un terzo sono di



derivazione industriale [6]. In prossimità delle grandi città e delle zone industriali i livelli di tallio nell'aria possono raggiungere la concentrazione di  $58\text{ng/m}^3$ , nelle acque dolci di  $50\text{ ng/L}$  e nel suolo di  $21\text{mg/kg}$  [9].

Il tallio è rilasciato nell'ambiente anche in seguito al processo di alterazione naturale delle rocce (*weathering*), dopodiché si lega rapidamente a ossidi di ferro, ossidi di manganese e a minerali argillosi [12].

La partizione del tallio tra l'acqua, i sedimenti e i compartimenti biotici è stata poco studiata. Tuttavia, in uno studio in cui del nitrato di tallio è stato aggiunto in un acquario contenente sabbia, pesci rossi e angiosperme acquatiche, è stato visto che il tallio si distribuisce in tutti i compartimenti e che la quantità presente nell'acqua lentamente viene assorbita dalle piante e dai pesci [19].

#### 4. Impieghi del tallio in ambito industriale e clinico diagnostico

---

Agli inizi del XX secolo i sali di tallio erano usati per trattare la sifilide o per ridurre la sudorazione notturna dei pazienti con tubercolosi [5]. Sono stati usati anche per combattere la tigna, alcune malattie veneree, la tubercolosi e la malaria [6]. Come veleno per topi ed insetticida il tallio è stato usato fino al 1965 [20].

Utilizzi attuali del tallio riguardano la manifattura di bigiotteria, termometri a bassa temperatura, semiconduttori in ceramica, scintillatori per la misurazione della radioattività, lenti ottiche, alle quali il tallio conferisce un alto indice di rifrazione [21,22]. Il tallio è utilizzato anche per produrre laser e semiconduttori, fuochi d'artificio, pigmenti ed anche cosmetici, trattamenti depilatori, coloranti e come catalizzatore in molti processi industriali [23].

Il solfato di tallio è usato nell'industria farmaceutica e nel trattamento delle fibre tessili [1].

L'isotopo  $^{201}\text{Tl}$  del tallio, sotto forma di cloruro di tallio, è usato in medicina nella diagnostica per immagini del cuore e dei tumori. La dose iniettata per queste indagini è circa 1-2mCi, che corrispondono a 0,07-0,15 ng per kg di peso corporeo [3,24,25], ed è all'incirca 4000 volte inferiore alla dose tossica per l'organismo, per cui queste indagini possono essere ripetute più volte in completa sicurezza. L'utilizzo del tallio nell'imaging del cuore consente lo screening non invasivo di pazienti con dolore toracico atipico o con tracciato ambiguo nell'elettrocardiogramma sotto stress. E' utile anche nel monitoraggio di pazienti che hanno subito interventi di bypass coronarico.

## 5. Vie di assorbimento del tallio nell'organismo

---

Il Programma Internazionale sulla Sicurezza Chimica dell'Organizzazione Mondiale della Sanità ha prodotto nel 1996 una dettagliata monografia sui criteri di salute ambientale in relazione al tallio, in cui conclude che la quantità di tallio quotidianamente assunta con il cibo dalla popolazione generale, inferiore ai 5µg, non costituisce un problema per la salute [26].

Un'eccessiva quantità di tallio, invece, può essere assunta per ingestione di acqua e/o cibo contaminato, per inalazione di polveri e fumi e per contatto con la pelle [27]. Anche il fumo di sigaretta è una fonte di tallio poiché sono state rilevate nel tabacco quantità comprese tra 1,1 e 2,4 ng di tallio per sigaretta [28].

L'assorbimento attraverso le mucose è pari quasi al 100% ed è molto rapido [3]. Una volta assorbito, il tallio si lega alle cellule del sangue e diffonde in tutti i distretti corporei [29]. Attraversa la barriera emato-encefalica, quella placentare e quella emato-testicolare [30,31] e si deposita nei reni, nel fegato, nel cervello, nell'ipofisi, nei testicoli, nei muscoli, nello stomaco, nel cuore, nelle ossa, nei polmoni, nella milza, nella tiroide e nel cuoio capelluto [31-36]. Nell'uomo, le concentrazioni più elevate sono state riscontrate nei reni [37]. Nel cervello tende ad accumularsi gradualmente [32,38]. Viene eliminato prevalentemente attraverso l'urina e le feci, ma anche attraverso i capelli, le unghie, il sudore, la saliva, le lacrime e il latte materno (figura 1) [39-42].

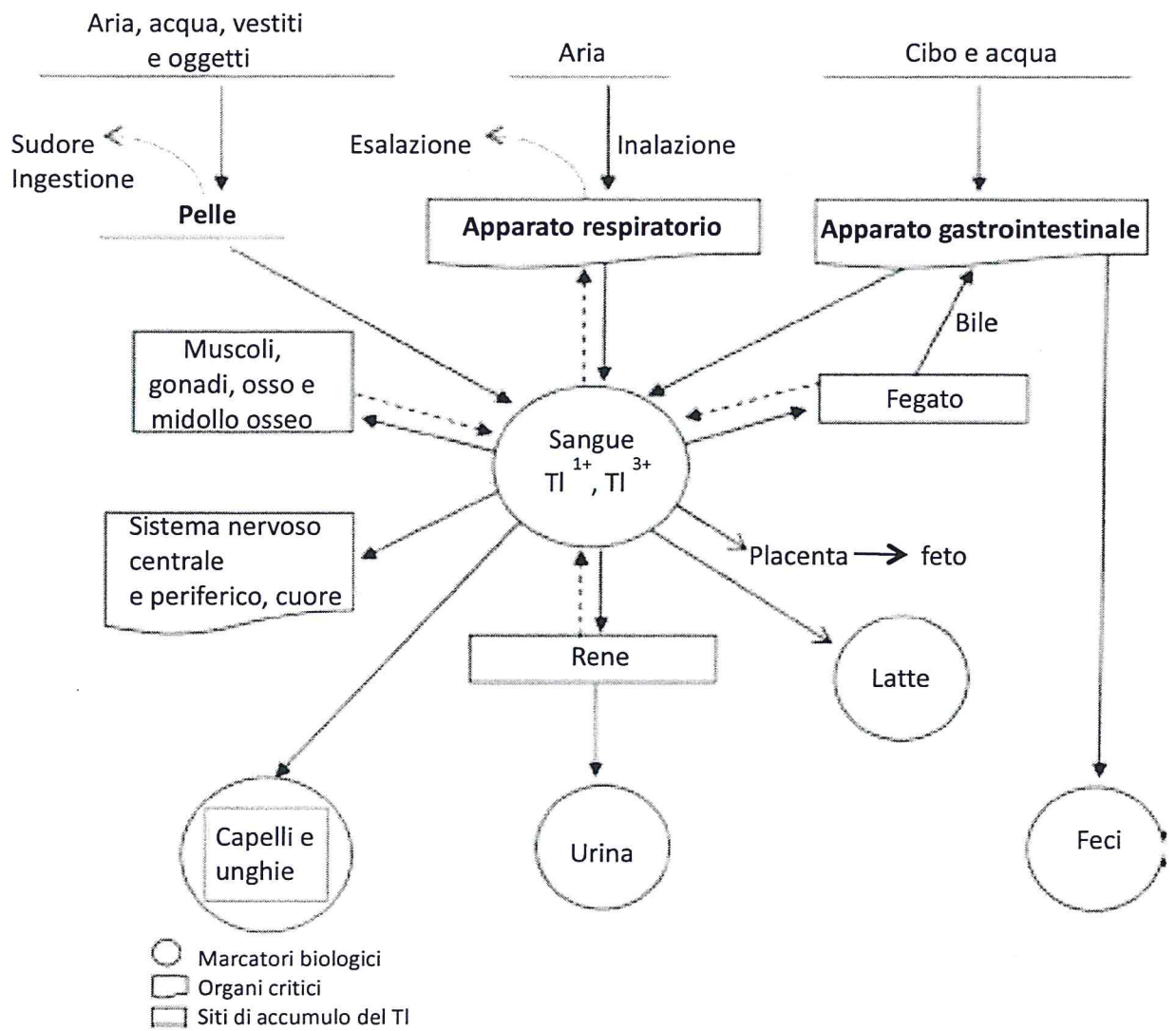


Figura 1. Biocinetica del Tallio - da ref. [1], modificata.

## 6. Valori di riferimento della concentrazione di tallio nei fluidi biologici

---

Nella popolazione generale i valori di riferimento relativi ai livelli normali di tallio nei fluidi biologici sono difficili da stabilire perché, come riportato anche dal Rapporto ISTISAN 10/22 - Biomonitoraggio della popolazione italiana per l'esposizione ai metalli: valori di riferimento 1990-2009: *“Per quanto riguarda i metalli, il panorama attuale dell'esposizione della popolazione italiana appare piuttosto frammentario. Tale disomogeneità è dovuta anche all'assenza di coordinamento delle attività che indichi le priorità e che garantisca la qualità delle procedure adottate (dalla selezione dei soggetti alla valutazione dei dati)”*.

I metodi scientificamente accreditati per la determinazione analitica dei metalli nei fluidi biologici sono la spettroscopia ad assorbimento atomico (AAS) e, più di recente, la spettrometria di massa con plasma accoppiato induttivamente (ICP-MS). In particolare, l'ICP-MS presenta un eccellente intervallo di linearità analitica, elevata sensibilità e ottima riproducibilità, a fronte, tuttavia, di costi elevati e della necessità di personale specializzato.

I livelli di tallio normalmente identificati mediante ICP-MS sono inferiori a 0,4 µg/L nell'urina [43] e a 1,1 µg/L nel sangue [44], rispettivamente.

Un pannello di esperti internazionali ha redatto nel 1996 una monografia sul Tallio in accordo ai Criteri di Salute Ambientale dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (WHO, Environmental Health Criteria), nell'ambito del Programma Internazionale sulla Sicurezza Chimica (International Programme on Chemical Safety – IPCS - <http://www.inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc182.htm>). Secondo questa

monografia, l'assunzione giornaliera di tallio nella popolazione generale è stata stimata essere inferiore ai 5 µg al giorno, principalmente dal cibo, e considerata non pericolosa per la salute.

Sempre secondo quanto riportato nella monografia, è molto improbabile che esposizioni che causino concentrazioni urinarie di tallio inferiori a 5µg/L possano provocare effetti avversi per la salute. Per concentrazioni urinarie comprese tra 5 e 500 µg/L, l'entità del rischio e la gravità degli effetti avversi sono incerti, mentre concentrazioni superiori a 500 µg/L danno origine ad una vera e propria intossicazione clinica.

In seguito ad intossicazione acuta la concentrazione del tallio nell'urina può raggiungere valori anche di gran lunga superiori a 1000 µg/L [45,46] e nel sangue valori nettamente superiori ai 100 µg/L [1,27,45,46]. Ad esempio, Liu e collaboratori, in due pazienti che avevano subito un'intossicazione acuta, hanno riscontrato una concentrazione di tallio pari a 11400 µg/L e 11900 µg/L nelle urine e pari a 2056 µg/L e 956 µg/L nel sangue, rispettivamente [45]. Sun e collaboratori su 14 pazienti, sempre in seguito ad intossicazione acuta, hanno trovato una concentrazione di tallio compresa tra 956 µg/L e 11285 µg/L nelle urine e tra 219 µg/L e 1414 µg/L nel sangue, rispettivamente [46].

Nelle persone che vivono vicino ai cementifici sono stati riscontrati nell'urina valori intorno ai 5µg/L [47]. In una popolazione di un'area mineraria della Cina, esposta cronicamente al tallio, sono state riscontrate concentrazioni urinarie addirittura di 3000µg/L, valori che, misurati ripetutamente nell'arco di trent'anni, sono rimasti pressoché costanti [48].

A causa del suo grande volume di distribuzione (termine usato per quantificare la distribuzione del tallio tra plasma e resto del corpo), il tallio

è eliminato molto lentamente dal corpo [49], e ha un'emivita di circa 10-30 giorni [50].

## 7. Effetti biochimici e cellulari della tossicità da tallio

---

L'esatto meccanismo che media la tossicità del tallio non è ancora del tutto noto, poiché il tallio interagisce con le cellule a diversi livelli. Solitamente, quando si parla di tossicità del tallio si fa riferimento ai sali di tallio monovalente, perché il tallio allo stato puro (metallo) non è tossico [51].

Il  $Tl^+$  può mimare il potassio ( $K^+$ ) in molti processi biologici, poiché entrambi gli ioni sono monovalenti ed hanno simile raggio ionico. Tale somiglianza rende le membrane cellulari incapaci di distinguere i due ioni, consentendo al tallio di sostituirsi al potassio e di modificare i processi cellulari potassio dipendenti. È stato dimostrato che il tallio, sostituendosi al potassio, inattiva la pompa sodio-potassio ( $Na^+/K^+$  ATPasi) e gli enzimi piruvato chinasi e fruttosio-1,6-bifosfatasi, alterando la glicolisi e il ciclo di Krebs [52-55]. Nel coniglio è stato osservato che l'affinità del tallio per la pompa sodio-potassio è dieci volte superiore a quella del potassio [52].

Il tallio si lega ai fosfolipidi anionici di membrana, modificando le proprietà meccaniche della membrana plasmatica, l'impacchettamento, l'arrangiamento dei lipidi di membrana e l'idratazione della testa polare dei lipidi [56]. Ciò potrebbe influenzare l'attività degli enzimi associati alla membrana, il trasporto intracellulare e la funzione recettoriale [57].

L'ingresso di tallio nella cellula disturba il potenziale di membrana delle cellule a riposo e induce depolarizzazione [58]. All'interno delle cellule, inoltre, interferisce con il rilascio endogeno di calcio alterandone l'omeostasi [59]. Il tallio si accumula preferenzialmente nei mitocondri e nei ribosomi inibendo la respirazione cellulare e la sintesi proteica [60]. All'interno dei mitocondri il tallio interferisce con le molecole della catena



respiratoria mitocondriale [61,62]. E' stato osservato, ad esempio, che il tallio forma un complesso insolubile con la riboflavina (vitamina B<sub>2</sub>), precursore della flavina adenina dinucleotide (FAD), inattivandola [63]. Ciò determina disaccoppiamento della fosforilazione ossidativa dal trasporto degli elettroni e quindi inibizione della sintesi di ATP [64]. Il tallio sostituisce il potassio anche nel controllo della contrazione muscolare [55] e nella stabilizzazione dei ribosomi con conseguente alterazione della sintesi proteica [55].

Esistono evidenze, infine, che il tallio aumenti la produzione delle specie reattive dell'ossigeno, anche se i meccanismi biochimici e cellulari alla base di questo fenomeno non sono chiari. Modelli animali e studi in vitro suggeriscono che il tallio possa alterare il sistema di difesa antiossidante delle cellule riducendo i livelli di glutatione e di superossido dismutasi (SOD1) e causare perossidazione lipidica [1,55,57,65-68]. Questi risultati sono in linea con quanto osservato anche nelle cellule vegetali [69,70].

Altri meccanismi attraverso cui il tallio può avere effetti tossici includono l'interazione con i gruppi sulfidrilici (-SH) degli enzimi, con conseguente inibizione dell'attività enzimatica, e l'alterazione dei processi cellulari nei quali gli enzimi sono coinvolti [59].

## 8. Manifestazioni cliniche a seguito di assunzione acuta e cronica di tallio negli esseri umani

---

### *Intossicazione acuta*

Nell'uomo, dosi di tallio nocive per la salute sono comprese tra 0,007 e 3 mg/kg di peso corporeo [1] e la dose letale è stimata essere in media intorno ai 10-15 mg/Kg di peso corporeo [71], con un range di 6-40 mg/kg [50]. Quindi, per un adulto di 70 kg di peso, la dose letale di tallio è compresa tra 700 e 1050 mg, ma può arrivare anche a quasi 3 grammi. Senza alcun intervento terapeutico tali dosi risultano fatali nell'arco di 10-12 giorni, ma in alcuni casi la morte può sopraggiungere anche dopo solo 8-10 ore. Le cause principali di morte sono legate ad insufficienza renale, cardiaca o a compromissione del sistema nervoso centrale.

Poiché i sali di tallio sono inodori, insapori e incolori e, almeno in passato, ed in alcuni paesi in via di sviluppo ancor oggi, facilmente reperibili, il tallio è stato spesso utilizzato in casi di omicidio, suicidio e nei tentativi di aborto illegale [72,73]. Molti di questi casi sono giunti all'osservazione clinica e sono stati ben documentati, ragione per cui in letteratura è disponibile una certa quantità di informazioni sulle conseguenze dell'intossicazione acuta da tallio e sulla relazione dose-effetto.

L'avvelenamento acuto ha un inizio solitamente insidioso. I sintomi sono molteplici e aspecifici e dipendono dalla via di assunzione, dalla dose e dall'età del soggetto [26]. Tsai et al., ad esempio, esaminando due pazienti con intossicazione acuta da tallio, riscontrarono la presenza di stato confusionario, delirio e allucinazioni solo nel paziente che aveva assunto una dose maggiore di tallio (circa 2,4 g). Il paziente che aveva assunto una

dose inferiore, seppur massiccia (circa 1,5 g) non manifestava, nell'immediato, alcun sintomo di questo tipo [74]. I sintomi da avvelenamento acuto da tallio raggiungono il massimo intorno alla seconda-terza settimana, dopodiché, in coloro che sopravvivono, segue un graduale recupero [63].

Le principali manifestazioni cliniche dell'avvelenamento acuto da tallio includono la triade gastroenterite, polineuropatia e alopecia [14]. I sintomi gastrointestinali compaiono nell'arco di 3-4 ore dall'avvelenamento e includono vomito, dolore addominale e diarrea [22]. Nell'arco delle prime ore, possono comparire ipotensione e bradicardia dovute principalmente ad un effetto diretto sul nodo seno-atriale e sul muscolo cardiaco e successivamente ipertensione e tachicardia, dovute a degenerazione del nervo vago [21].

Fin dall'inizio, secondo la dose assunta, possono comparire anche disturbi neuropsichiatrici quali confusione, delirio, agitazione, depressione, apatia, paranoia, confabulazione, alterazione della forma e del contenuto del pensiero, psicosi e allucinazioni visive [74-79]. A distanza di due-cinque giorni dall'avvelenamento, può comparire neuropatia periferica progressiva con parestesia delle mani e degli arti inferiori, debolezza distale dei muscoli e compromissione della percezione sensoriale [63,80].

Gli effetti sul sistema nervoso centrale e periferico sono dose-dipendenti: maggiore è la dose assunta, più intensa è la sintomatologia manifestata [74,81,82].

La completa perdita dei capelli avviene intorno alla terza settimana e può essere accompagnata anche dalla perdita delle ciglia e delle sopracciglia [3]. Alcuni autori suggeriscono che l'alopecia risulti dalla capacità del tallio di interagire con i gruppi sulfidrilici della cheratina e di

inibire la sintesi di cheratina [3]. Altre manifestazioni cutanee possono includere eritema palmare, acne, anidrosi, pelle secca e squamosa, causate dall'effetto tossico del tallio sulle ghiandole sebacee e sudoripare [59]. Un mese dopo l'intossicazione, possono comparire sulle unghie delle striature bianche e trasversali dette linee di Mees [21].

La diagnosi di avvelenamento acuto da tallio non è immediata poiché la maggior parte dei sintomi - gastroenterite con vomito e diarrea - sono aspecifici. L'alopecia e le linee di Mess, più specificamente indicativi di avvelenamento da tallio, compaiono, infatti, solo intorno alla terza-quarta settimana. Anche la polineuropatia non è specifica, potendosi riscontrare in diversi contesti clinici: ad esempio, è una manifestazione clinica tipica anche della sindrome di Guillain-Barré [83].

Studi neuropatologici hanno rivelato cambiamenti edematosi e congestione vascolare negli emisferi cerebrali, modifiche cromatolitiche nella corteccia motoria, nel globo pallido, nella *substantia nigra* e nei nuclei del tronco encefalico [84-87], necrosi dei neuroni e delle cellule gliali, neuronofagia focale, satellitosi e depositi amiloidi nel corpo calloso e nell'ippocampo [88]. Studi di neuroimaging hanno evidenziato lesioni reversibili nel corpo striato e una ridotta attività metabolica nel giro cingolato e nei lobi frontali e parietali [45,74].

In caso di intossicazione acuta sub-letale, sul piano clinico i postumi che permangono a lungo termine sono prevalentemente neuropatia periferica, neuropatia ottica, disturbi neuropsichiatrici e deficit cognitivi. Ansia, depressione e assenza di responsività emotiva costituiscono i principali disturbi neuropsichiatrici. Difficoltà visuospatiali e di concentrazione, disturbi della memoria, ridotta elasticità mentale, perdita

del pensiero astratto e della memoria verbale rappresentano i principali deficit cognitivi [45,74,78]. I disturbi della memoria possono essere correlati al selettivo accumulo del tallio nell'ippocampo e all'azione eccitatoria che esso esercita sulle cellule piramidali di CA1 dell'ippocampo [89,90].

La maggior parte dei deficit cognitivi e dei disturbi neuropsichiatrici scompare, tuttavia, nell'arco dei primi due anni dall'intossicazione acuta [45,74,91]. Solo la neuropatia periferica può essere ancora presente dopo due anni dall'intossicazione, mentre danni al sistema visivo, con perdita della capacità di discriminare i colori e dell'acuità visiva, sono stati riscontrati anche a distanza di tre anni dall'intossicazione acuta [63,91].

### *Intossicazione cronica*

Gli effetti sulla salute dopo esposizione cronica al tallio sono meno noti e, soprattutto, non si hanno informazioni riguardanti le dosi e/o la durata dell'esposizione. I sintomi che possono manifestarsi sono variabili e, in generale, più lievi di quelli da intossicazione acuta [2,92-95]. La grande variabilità in termini di sensibilità individuale non consente di stimare con certezza la concentrazione di tallio nelle urine al di sopra della quale si hanno effetti sulla salute [96].

Uno studio epidemiologico condotto su 1200 abitanti dell'area di Lengerich in Germania, contaminata da tallio per la presenza di un cementificio, ha rilevato l'esistenza di correlazioni positive tra la concentrazione di tallio nei capelli o nelle urine di questi soggetti, pari in media a 0.565 µg/g and 5.2 µg/L, rispettivamente [47,97] e sintomi polineuritici, quali parestesie e dolori muscolari ed articolari, così come sintomi psicoastenici, quali mal di testa, disturbi del sonno e affaticamento.

Nessuna correlazione è stata, invece, trovata con i disturbi gastrointestinali o malattie della pelle. In modo sorprendente una correlazione negativa è emersa con la perdita di capelli. [2,96,98-100].

In una popolazione di un'area mineraria della Cina esposta cronicamente a tallio sono stati riportati, come sintomi principali, anoressia, mal di testa, dolori all'addome, agli arti superiori ed inferiori e in casi estremi, cecità, alopecia e addirittura morte [101].

Un altro esempio degli effetti da intossicazione cronica da tallio proviene da uno studio condotto su 36 operai di un cementificio. Cinque di questi soggetti avevano più di 5 µg/L di tallio nelle urine, altri 16 soggetti ne avevano più di 2 µg/L e altri 4 più di 20 µg/kg nei capelli. Pur essendo stati riscontrati sintomi e segni neurologici, nessuna correlazione è stata trovata tra le misurazioni elettrofisiologiche effettuate su questi soggetti e i loro livelli di tallio nel sangue, nelle urine e nei capelli [102], a indicazione del fatto che non è semplice stabilire una connessione diretta tra presenza di tallio nei campioni biologici ed effetti sulla salute.

Nelle urine di un gruppo di lavoratori di una fabbrica che produceva piastre a lega anodica per batterie, ad esempio, furono riscontrati fino a 236 µg/L di tallio, ma senza la possibilità di dimostrare differenze nella documentazione clinica dei lavoratori esposti rispetto a quelli non esposti [103].

Evidenze sperimentali suggeriscono che anche il sistema riproduttivo possa essere sensibile all'esposizione cronica al tallio. Animali di laboratorio esposti cronicamente a tallio mostrano un calo dell'attività sessuale [31]. Impotenza e calo della libido sono stati osservati anche nell'uomo [31]. Sia negli animali che nell'uomo sono stati trovati alti livelli di tallio nei testicoli [31] e, nei ratti esposti cronicamente a tallio, sono stati

osservati cambiamenti morfologici e biochimici dei testicoli, parallelamente ad una ridotta motilità spermatica epididimale [22].

E' stato dimostrato, inoltre, che il tallio attraversa la placenta, ma solo in rari casi l'esposizione transplacentare del feto causa basso peso alla nascita, comparsa di manifestazioni cliniche tipiche dell'intossicazione da tallio (distrofie cutanee, delle unghie e alopecia) o addirittura aborto [59,104].

Ad oggi, infine, non ci sono evidenze che il tallio possa causare il cancro negli esseri umani o animali [3].

## 9. Terapie di disintossicazione dopo accumulo cronico

---

Attualmente il miglior antidoto contro l'avvelenamento da tallio è il Blu di Prussia (ferrocianuro di potassio) che agisce come agente chelante scambiando il potassio con il tallio. Il Blu di Prussia non è assorbito dall'organismo e il complesso tallio-Blu di Prussia viene completamente eliminato attraverso le feci. Esiste in due forme: insolubile e solubile (colloidale) [105]. La forma insolubile è stata approvata dalla *Food and Drug Administration* (FDA) americana [106]. Numerosi studi condotti su modelli animali hanno mostrato che il Blu di Prussia determina una diminuzione delle concentrazioni di tallio nel sistema nervoso centrale, una maggiore eliminazione del tallio dall'organismo e una riduzione del tasso di mortalità [107-113]. L'efficacia del Blu di Prussia è stata riportata anche nell'uomo [114,115].



Concentrazione di tallio nei fluidi biologici e nei capelli

| Fluidi biologici | Concentrazione basale di tallio | Concentrazione di tallio dopo intossicazione acuta   | Concentrazione di tallio dopo intossicazione cronica                     | Concentrazione di tallio che non provoca effetti avversi | Concentrazione di tallio che provoca effetti avversi |
|------------------|---------------------------------|--|--|--|--|
| Urine            | < 0.4 µg/L [43]                 | - 956.5 µg/L [46]<br>- 2213.5 µg/L [46]<br>- 2706.5 µg/L [46]<br>- 3314.5 µg/L [46]<br>- 3951.5 µg/L [46]<br>- 4343.5 µg/L [46]<br>- 4482.5 µg/L [46]<br>- 7010 µg/L [46]<br>- 7460 µg/L [46]<br>- 7501 µg/L [46]<br>- 7515 µg/L [46]<br>- 7990 µg/L [46]<br>- 11285 µg/L [46]<br>- 11400 µg/L [45]<br>- 11900 µg/L [45] | >2 µg/L [102]<br>- 3000 µg/L [48]<br>- 5.2 µg/L [47]<br>- 236 µg/L [103] | <5 µg/L[46,50]   | >300 µg/L [46,50]                                    |
| Sangue           | <1.1 µg/L[44]                   | -219 µg/L [46]<br>-308 µg/L [46]<br>-372.8 µg/L [46]<br>-503 µg/L [46]<br>-514 µg/L [46]<br>-520 µg/L [46]<br>-533 µg/L [46]<br>-535 µg/L [46]<br>-543 µg/L [46]<br>-750 µg/L [46]<br>-956 µg/L [45]<br>-1115 µg/L [46]<br>-1414 µg/L [46]<br>-2056 µg/L [45]  |  | <5 µg/L [46]   | >50 µg/L[46]   |
| Capelli          |                                 |  | 0.565 µg/g [97]<br>20 µg/kg [102]  |  |  |

## 10. Concentrazioni di Tallio riscontrate nelle acque di Valdicastello

---

Nella Relazione "*Segnalazione di contaminazione da tallio nelle acque ad uso idropotabile nell'abitato di Valdicastello Carducci, Comune di Pietrasanta*" a firma del Direttore del Dipartimento di Prevenzione della Azienda USL 12 Viareggio, Dott.ssa Ida Aragona, si legge quanto segue:

"In data 11 settembre questo Dipartimento di Prevenzione ha ricevuto una comunicazione dell'Università di Pisa - Dipartimento di scienze della terra, in cui si segnalava la presenza di livelli di tallio variabili da 1,7 µg/l a 10,1 µg/l nelle acque ad uso idropotabile dell'abitato di Valdicastello Carducci (Comune di Pietrasanta)".

Nella stessa Relazione si legge in seguito:

"Dall'esame dei dati recuperati dal Laboratorio di Sanità Pubblica della Azienda USL 2 di Lucca, relativi al periodo 2011-2014, si evidenziano valori di tallio sempre inferiori a 2 microgrammi/litro, ad eccezione dei campioni effettuati il 23 agosto 2011 (3,60 microgrammi/litro), il 28 settembre 2011 (5,86 microgrammi/litro), il 17 aprile 2014 (2,86 microgrammi/litro) e il 14 luglio 2014 (5,43 microgrammi/litro)".

Infine, la documentazione rilasciata dal Dipartimento di scienze della terra dell'Università di Pisa (n. protocollo 0002158/2014, del 17.12.2014) a firma del Direttore del Dipartimento Prof. Michele Marroni, comprende una tabella dal titolo "*Concentrazioni di tallio (microgrammi/litro) nelle acque campionate da fontane pubbliche di Valdicastello Carducci e Pietrasanta (provincia di Lucca) nel periodo 1 settembre - 24 ottobre 2014*" nella quale sono riportati appunto i valori della concentrazione di

tallio in una serie di campioni prelevati in date diverse da distinte fontane delle due località. Suddetti valori oscillano da un minimo di 0,11 µg/l della Fontana 'Pieve' di Valdicastello in data 24 ottobre 2014 ad un massimo di 79,5 µg/l della Fontana 'Capolinea Autobus' di Valdicastello in data 1 ottobre 2014 (vedasi tabella).

Suddette misurazioni, tuttavia, vanno distinte in due periodi temporali: il primo che va dal 1 al 21 settembre, con valori che vanno da un minimo di 1,77 µg/L ad un massimo di 10,1 µg/L (prima colonna della tabella); un secondo periodo che va dal 28 settembre al 24 ottobre, con valori che raggiungono anche i 79,5 µg/L (seconda colonna). Va ricordato, infatti, che a seguito delle comunicazione del Dipartimento di scienze della terra pervenuta in data 11 settembre 2014 al Dipartimento di Prevenzione della Azienda USL 12 Viareggio, riportante i valori abnormemente elevati di tallio nell'acqua potabile di Valdicastello, in una riunione congiunta tenutasi in data 22 settembre presso il Dipartimento di Prevenzione era stata presa la decisione di escludere le acque della sorgente Molini di Sant'Anna e di utilizzare le acque della sorgente Moresco per alimentare l'acquedotto di Valdicastello. Nei giorni successivi, tuttavia, la concentrazione di tallio nell'acqua non solo non è diminuita (nonostante la concentrazione di tallio nell'acqua della sorgente Moresco fosse 0,2 µg/L), ma si è assistito ad un paradossale aumento della concentrazione di tallio nell'acqua, con punte anche assai elevate. Questo fenomeno è stato spiegato con l'inversione del flusso all'interno delle tubature dell'acquedotto che, andando ora dal basso verso l'alto, avrebbe in questo modo prodotto la liberazione di sedimenti di tallio accumulatisi nelle condotte, portando di conseguenza all'aumento di concentrazione osservato.

In sintesi, le misurazioni condotte su campioni di acqua prelevati in date diverse da fontane distinte di Valdicastello Carducci hanno in più

occasioni riscontrato una concentrazione di tallio superiore al limite massimo di 2 µg/l stabilito dall' EPA (Environmental Protection Agency americana) per le acque ad uso potabile. Va precisato che l'EPA rappresenta l'unico riferimento possibile considerato che il D.L.vo 31/2001 non include il tallio tra i parametri da ricercare ai fini della valutazione della qualità ed idoneità dell'acqua destinata al consumo umano.

Considerato che i dati relativi alla concentrazione di tallio nell'acqua, pur non venendo refertati in quanto non previsto dalla normativa vigente (D.L.vo 31/2001), sono stati comunque acquisiti 'in automatico' dalla strumentazione di analisi, si è ritenuto di acquisire la documentazione esistente relativa agli esami eseguiti nel più ampio arco di tempo possibile al fine di comprendere meglio l'entità dell'esposizione al tallio da parte degli utenti dell'acquedotto di Valdicastello.

Nella documentazione fornita dal Dipartimento di Preevenzione della ASL 2 di Lucca sono riportati i risultati degli esami eseguiti su campioni prelevati da tre fonti distinte (Valdicastello Chiesa, Valdicastello Marginetta, P.zza Statuto) in venti occasioni distinte comprese tra il 9 febbraio 2011 e il 14 luglio 2014. In questo arco di tempo di circa 3 anni e sei mesi, valori abnormi sono stati riscontrati solo in 3 campioni per Valdicastello Chiesa - 3,60 µg/L il 23.08.2011; 5,68 µg/L il 28.09.2011; 2,86 µg/L il 17.04.2014 - e in 2 per Valdicastello Marginetta - 3,72 µg/L il 15.07.2011; 5,43 µg/L il 14.07.2014 - nessuno per P.zza Statuto.

Dunque, dall'esame della documentazione analitica sinora pervenuta, risulterebbero concentrazioni di tallio nell'acqua potabile del bacino di Valdicastello superiori al valore di 2 µg/L limitate solamente ad alcune misurazioni (cinque su 60 campionamenti nel periodo 9 febbraio 2011- 14 luglio 2014) e con valori che rimangono relativamente limitati (valore max 5.68 µg/L in un'occasione). Le misurazioni effettuate in quattro occasioni

(1, 9, 13 e 21 settembre 2014) dal Dipartimento di scienze della Terra dell'Università di Pisa, come si è già detto, riportato valori che oscillano tra 1,77 µg/L e 10,1 µg/L.

I risultati suddetti sembrano indicare che il superamento dei limiti stabiliti dall'EPA (2 µg/L) sia avvenuto solo in alcune occasioni e pertanto non possono essere considerati indicativi (e neppure suggestivi) della presenza di una contaminazione cronica. Le ragioni per cui in alcune occasioni si sia riscontrata una concentrazione di tallio nell'acqua potabile superiore a quella ammessa dall'EPA possono essere molteplici ed essere anche in relazione con aspetti idrogeologici che esulano dalle competenze della presente consulenza. Questi aspetti sono di prioritaria importanza al fine di poter definire la tipologia, l'entità e l'andamento temporale della presenza di tallio nelle acque potabili del bacino di Valdicastello. Passaggio, questo, preliminare a qualsivoglia considerazione riguardo ai possibili effetti sull'organismo conseguenti all'assunzione di acqua potabile contaminata da tallio.

## CONCLUSIONI E RISPOSTA AL QUESITO

---

Al fine di rispondere al quesito posto, nella presente relazione di consulenza è stata esaminata la letteratura scientifica internazionale riguardante le caratteristiche chimico-fisiche del tallio, la sua biodisponibilità in natura, i suoi impieghi in campo industriale e medico-diagnostico, i suoi effetti biochimico-metabolici sull'organismo, le concentrazioni rilevabili in condizioni fisiologiche, le metodiche analitiche idonee a tali rilevazioni, le conseguenze dell'intossicazione acuta e di quella cronica negli esseri umani.


Inoltre, al fine di rispondere alla seconda parte del quesito:

*"Alla luce delle ricerche epidemiologiche presenti in letteratura, la relazione dovrà indicare inoltre i possibili effetti tossici attesi a seguito di assunzione, indicando altresì quanto prolungata nel tempo debba essere l'assunzione e in quali quantità, nonché se gli eventuali effetti tossici siano ipotizzabili in caso di assunzione di acqua potabile con concentrazioni equivalenti a quelle riscontrate nelle acque del bacino di Valdiscastello, specificando i criteri metodologici scientifici per verificare un possibile nesso di causa tra l'una e gli altri"*

è stata esaminata la documentazione presente in letteratura riguardante i rari casi noti di contaminazione ambientale da tallio. Sono state inoltre prese in esame le relazioni prodotte dal Dipartimento di Prevenzione della ASL 2 di Lucca e dal Dipartimento di scienze della terra dell'Università di Pisa riguardanti la presenza di tallio nelle acque potabili del bacino di Valdiscastello. Allo stato attuale delle conoscenze, o quanto meno della documentazione giunta al nostro esame, si ritiene che non sia possibile

stabilire l'entità e l'andamento temporale della presenza di tallio nelle acque suddette. Di conseguenza, non è possibile stabilire su questa base in che misura la popolazione sia stata esposta a concentrazioni di tallio nelle acque superiori ai limiti considerati accettabili a quelli stabiliti da Enti internazionali (EPA americana: 2 µg/L). Questi passaggi sono prioritari e preliminari a qualsivoglia considerazione su eventuali effetti sull'organismo conseguenti all'assunzione di tallio.

In fede,



Pisa, 6 maggio 2015

Prof. Pietro Pietrini

## REFERENZE BIBLIOGRAFICHE CITATE

1. **Rodríguez-Mercado JJ, Altamirano-Lozano MA.** 2013. Genetic toxicology of thallium: a review. *Drug Chem Toxicol* **36**:369-83.
2. **Schoer J.** 1984. Thallium. In: *Hutzinger O, editor. Handbook of Environmental Chemistry, vol. 3 (c). New York7 Springer-Verlag* 143-214.
3. **Cvjetko P, Cvjetko I, Pavlica M.** 2010. Thallium toxicity in humans. *Arh Hig Rada Toksikol* **61**:111-9.
4. **Wedepohl KH.** 1995. The composition of the continental crust. *Geochim Cosmochim Acta* **59**:1217-32.
5. **DelValls TA, Saenz V, Arias AM, Blasco J.** 1999. Thallium in the marine environment: first ecotoxicological assessments in the Guadalquivir estuary and its potential adverse effect on the Dona European natural reserve after the Aznalcollar mining spill (swSpain). *Ciencias Marinas* **25**:161-75.
6. **Kazantzis G.** 2000. Thallium in the environment and health effects. *Environ Geochem Health* **22**:275-80.
7. **Frengstad B, Skrede AK, Banks D, Krog JR, Siewers U.** 2000. The chemistry of Norwegian groundwaters: III. The distribution of trace elements in 476 crystalline bedrock groundwaters, as analysed by ICP-MS techniques. *Sci Total Environ* **246**:21-40.
8. **Lin TS, Nriagu JO.** 1999. Thallium speciation in the Great Lakes. *Environ Sci Technol* **33**:3394-7.
9. **Cheam V, Lechner J, Desrosiers R, Sekerka I, Lawson G and others.** 1995. Dissolved and total thallium in Great Lakes waters. *Great Lakes Res* **21**:384-94.
10. **Flegal AR, Patterson CC.** 1985. Thallium concentration in sea water. *Mar Chem* **15**:327-31.
11. **Fergusson JE.** 1990. The heavy elements: chemistry, environmental impact and health effects. *Oxford: Pergamon Press*:614.
12. **Kabata-Pendias A, Pendias H.** 1992. Trace elements in soils and plants. *2nd edition. Florida: CRC Press*:365.
13. **Nriagu JO.** 1998. History, production and uses of thallium. In: *Nriagu, J. O. (Ed.). (1998). Thallium in the environment. Vol 29. NewYork: John Wiley & Sons.*
14. **Kazantzis G.** 1986. Thallium. In: *Friberg, L., Nordberg, G. F., Vouk, V.(Eds.), Handbook on the toxicology of metals* 549-567.
15. **Frattini P.** 2009. Thallium properties and behaviour - A Literature Study Available at [http://arkisto.gtk.fi/s41/S41\\_0000\\_2005\\_2.pdf](http://arkisto.gtk.fi/s41/S41_0000_2005_2.pdf).
16. **Heinrichs, H, Mayer R.** 1977. Distribution and cycling of major and trace elements in two central European forest ecosystems. *J. Environ. Qual.*
17. **Ewers U.** 1998. Environmental Exposure to Thallium. *Sci. Total Environ* **71**:285-92.
18. **Zhou D, Liu D, .** 1985. Chronic thallium poisoning in a rural area of Guizhou province, China. *J. Environ. Health* **48**:14-8.
19. **Wallwork-Barber MK, Lyall K, Ferenbaugh RW.** 1985. Thallium movement in a simple aquatic ecosystem. *J. Environ. Sci. Health* **20**:689-700.
20. **Nriagu JO.** 1998. Thallium in the environment. *Wiley Series in Advances in Environmental Science and Technology, vol.29. John Wiley and Sons.*
21. **Ramsden D.** 2002. Thallium. *Mol Death*:304-11.
22. **Galván-Arzate S, Santamaría A.** 1998. Thallium toxicity. *Toxicol Lett* **99**:1-13.
23. **Nriagu JO.** 2003. Thallium. *Chem Eng News* **81**:153.
24. **Hijnen NM, de Vries A, Blange R, Burdinski D, Grüll H.** 2011. Synthesis and in vivo evaluation of 201Tl(III)-DOTA complexes for applications in SPECT imaging. *Nucl Med Biol* **38**:585-92.



25. **Okuchi S, Okada T, Yamamoto A, Kanagaki M, Fushimi Y and others.** 2015. Grading Meningioma: A Comparative Study of Thallium-SPECT and FDG-PET. *Medicine (Baltimore)* **94**:e549.
26. **Peter AL, Viraraghavan T.** 2005. Thallium: a review of public health and environmental concerns. *Environ Int* **31**:493-501.
27. **Rangel-Guerra R, Martinez HR, Villareal HJ.** 1980. Intoxicacion por talio: experiencia con 50 pacientes [Thallium intoxication Experience with 50 patients]. *Gaceta Med Mexico* **126**:487-95.
28. **Pappas RS, Polzin G M, Zhang L, Watson CH, Paschal DC, Ashley DL.** 2006. Cadmium, lead, and thallium in mainstream tobacco smoke particulate. *Food Chem Toxicol* **44**:714-23.
29. **Harris WR, Messori, L.** 2002. A comparative study of aluminum(III), gallium(III), indium(III), and thallium(III) binding to human serum transferrin. *Coord Chem Rev* **228**:237-62.
30. **Ziskoven R, Achenbach C, Schulten HR, Roll R.** 1983. Thallium determinations in fetal tissues and maternal brain and kidney. *Toxicol Lett* **19**:225-31.
31. **Ríos C, Galván-Arzate S, Tapia R.** 1989. Brain regional thallium distribution in rats acutely intoxicated with Tl<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>. *Arch Toxicol* **63**:34-7.
32. **Achenbach C, Hauswirth O, Heindrichs C, Ziskoven R, Köhler F and others.** 1980. Quantitative measurement of time-dependent thallium distribution in organs of mice by field desorption mass spectrometry. *J Toxicol Environ Health* **6**:519-28.
33. **Dougherty JP, Costello JA, Michel RG.** 1988. Determination of thallium in bovine liver and mouse brains by laser excited atomic fluorescence spectrometry in a graphite tube furnace. *Anal Chem* **60**:336-40.
34. **Galván-Arzate S, Ríos C.** 1994. Thallium distribution in organs and brain regions of developing rats. *Toxicology* **90**:63-9.
35. **Galván-Arzate S, Martínez A, Medina E, Santamaría A, Ríos C.** 2000. Subchronic administration of sublethal doses of thallium to rats: effects on distribution and lipid peroxidation in brain regions. *Toxicol Lett* **116**:37-43.
36. **Das AK, Chakraborty R, Cervera ML, de la Guardia M.** 2006. Determination of thallium in biological samples. *Anal Bioanal Chem* **385**:665-70.
37. **Léonard A, Gerber GB.** 1997. Mutagenicity, carcinogenicity and teratogenicity of thallium compounds. *Mutat Res* **387**:47-53.
38. **Sharma AN, Nelson LS, Hoffman RS.** 2004. Cerebrospinal fluid analysis in fatal thallium poisoning: evidence for delayed distribution into the central nervous system. *Am J Forensic Med Pathol* **25**:156-8.
39. **Tyagi R, Rana P, Khan AR, Bhatnagar D, Devi MM and others.** 2011. Study of acute biochemical effects of thallium toxicity in mouse urine by NMR spectroscopy. *J Appl Toxicol* **31**:663-70.
40. **Richelmi P, Bono F, Guardia L, Ferrini B, Manzo L.** 1980. Salivary levels of thallium in acute human poisoning. *Arch Toxicol* **43**:321-5.
41. **Environmental-Protection-Agency.** 2009. Toxicological review of thallium and compounds. In Support of Summary Information on the Integrated Risk Information System (IRIS). Washington, DC. Available at: <http://www.epa.gov/ncea/iris/toxreviews/1012tr.pdf>. Accessed on April 11, 2011.
42. **Kales SN, Christiani CD.** 2005. Hair and metal toxicity. In: *Tobin, D. J. (Ed.), Hair in toxicology: an important bio-monitor*. London: Royal Society of Chemistry 125-58.
43. **Schaller KH, Manke G, Raithel HJ, Bühlmeier G, Schmidt M and others.** 1980. Investigations of thallium-exposed workers in cement factories. *Int Arch Occup Environ Health* **47**:223-31.

44. **Hamilton EI, Sabbioni E, Van der Venne MT.** 1994. Element reference values in tissues from inhabitants of the European Community. VI. Review of elements in blood, plasma and urine and a critical evaluation of reference values for the United Kingdom population. *Sci Total Environ* **158**:165-90.
45. **Liu CH, Lin KJ, Wang HM, Kuo HC, Chuang WL and others.** 2013. Brain fluorodeoxyglucose positron emission tomography (<sup>18</sup>FDG PET) in patients with acute thallium intoxication. *Clin Toxicol (Phila)* **51**:167-73.
46. **Sun TW, Xu QY, Zhang XJ, Wu Q, Liu ZS and others.** 2012. Management of thallium poisoning in patients with delayed hospital admission. *Clin Toxicol (Phila)* **50**:65-9.
47. **Dolgener R, Brockhaus A, Ewers U, Wiegand H, Majewski F and others.** 1983. Repeated surveillance of exposure to thallium in a population living in the vicinity of a cement plant emitting dust containing thallium. *Int Arch Occup Environ Health* **52**:79-94.
48. **Xiao T, Yang F, Li S, Zheng B, Ning Z.** 2012. Thallium pollution in China: A geo-environmental perspective. *Sci Total Environ* **421-422**:51-8.
49. **Repetto G, del Peso A, Repetto M.** 1998. Human thallium toxicity. In: Nriagu, J.O. (Ed.), *Thallium in The Environment*. Wiley, New York.167-99.
50. **International Programme on Chemical Safety IPCS.** 1996. Thallium. Environmental health criteria. Vol. 182. Geneva: WHO.
51. **Wang Q, Huang X, Liu L.** 2007. Analysis of nine cases of acute thallium poisoning. *J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci* **27**:213-6.
52. **Britten JS, Blank M.** 1968. Thallium activation of the (Na<sup>+</sup>--K<sup>+</sup>)-activated ATPase of rabbit kidney. *Biochim Biophys Acta* **159**:160-6.
53. **Kayne FJ.** 1971. Thallium (I) activation of pyruvate kinase. *Arch Biochem Biophys* **143**:232-9.
54. **Villeret V, Huang S, Fromm HJ, Lipscomb WN.** 1995. Crystallographic evidence for the action of potassium, thallium, and lithium ions on fructose-1,6-bisphosphatase. *Proc Natl Acad Sci U S A* **92**:8916-20.
55. **Douglas KT, Bunni MA, Baidur SR.** 1990. Thallium in biochemistry. *Int J Biochem* **22**:429-38.
56. **Villaverde MS, Verstraeten SV.** 2003. Effects of thallium(I) and thallium(III) on liposome membrane physical properties. *Arch Biochem Biophys* **417**:235-43.
57. **Hanzel CE, Villaverde MS, Verstraeten SV.** 2005. Glutathione metabolism is impaired in vitro by thallium(III) hydroxide. *Toxicology* **207**:501-10.
58. **Roby DS, Fein AM, Bennett RH, Morgan LS, Zatuchni J and others.** 1984. Cardiopulmonary effects of acute thallium poisoning. *Chest* **85**:236-40.
59. **Mulkey JP, Oehme FW.** 1993. A review of thallium toxicity. *Vet Hum Toxicol* **35**:445-53.
60. **Potts AM, Gonasun SN.** 1980. Toxic responses of the eye. In: Doull, J., Klaasen, C.D., Andur, M.O. (Eds.), *Toxicology: The Basic Science of Poisons*. MacMillan, New York. .275-310.
61. **Spencer PS, Peterson ER, Madrid R, Raine CS.** 1973. Effects of thallium salts on neuronal mitochondria in organotypic cord-ganglia-muscle combination cultures. *J Cell Biol* **58**:79-95.
62. **Barrera H, Gómez-Puyou A.** 1975. Characteristics of the movement of K<sup>+</sup> across the mitochondrial membrane and the inhibitory action of Tl<sup>+</sup>. *J Biol Chem* **250**:5370-4.
63. **Pelclová D, Urban P, Ridzon P, Senholdová Z, Lukás E and others.** 2009. Two-year follow-up of two patients after severe thallium intoxication. *Hum Exp Toxicol* **28**:263-72.
64. **Melnick RL, Monti LG, Motzkin SM.** 1976. Uncoupling of mitochondrial oxidative phosphorylation by thallium. *Biochem Biophys Res Commun* **69**:68-73.
65. **Galván-Arzate S, Pedraza-Chaverrí J, Medina-Campos ON, Maldonado PD, Vázquez-Román B and others.** 2005. Delayed effects of thallium in the rat brain: regional

- changes in lipid peroxidation and behavioral markers, but moderate alterations in antioxidants, after a single administration. *Food Chem Toxicol* **43**:1037-45.
66. **Verstraeten SV.** 2006. Relationship between thallium(I)-mediated plasma membrane fluidification and cell oxidants production in Jurkat T cells. *Toxicology* **222**:95-102.
  67. **del Carmen Puga Molina L, Verstraeten SV.** 2008. Thallium(III)-mediated changes in membrane physical properties and lipid oxidation affect cardiolipin-cytochrome c interactions. *Biochim Biophys Acta* **1778**:2157-64.
  68. **Villaverde MS, Hanzel CE, Verstraeten SV.** 2004. In vitro interactions of thallium with components of the glutathione-dependent antioxidant defence system. *Free Radic Res* **38**:977-84.
  69. **Radić S, Cvjetko P, Glavas K, Roje V, Pevalek-Kozlina B and others.** 2009. Oxidative stress and DNA damage in broad bean (*Vicia faba* L.) seedlings induced by thallium. *Environ Toxicol Chem* **28**:189-96.
  70. **Babić M, Radić S, Cvjetko P, Roje V, Pevalek-Kozlina B, Pavlica M.** 2009. Antioxidative response of Lemna minor plants exposed to thallium(I)-acetate. *Aquatic Botany* **91**:166-72.
  71. **Moore D, House I, Dixon A.** 1993. Thallium poisoning. Diagnosis may be elusive but alopecia is the clue. *BMJ* **306**:1527-9.
  72. **Kemper FH, Bertram HP.** 1984. Thallium. In: *Merian E ed. Metals in the environment.* Weinheim, Verlag Chemie:571-83.
  73. **Manzo L, Sabbioni E.** 1988. Thallium toxicity and the nervous system. In: *Bondy SC & Prasad KN ed. Metal neurotoxicity.* Boca Raton, Florida, CRC Press:35-54.
  74. **Tsai YT, Huang CC, Kuo HC, Wang HM, Shen WS and others.** 2006. Central nervous system effects in acute thallium poisoning. *Neurotoxicology* **27**:291-5.
  75. **Kemper FH, Bertram HP.** 1991. Thallium. Metals and their compounds in the environment: occurrence, analysis, and biological relevance. New York: Weinheim.1227-41.
  76. **Moeschlin S.** 1980. Thallium poisoning. *Clin Toxicol* **17**:133-46.
  77. **Viri AA, Cremers HM, Lustermsans FA.** 1995. Successful recovery of a patient with thallium poisoning. *Neth J Med* **47**:121-6.
  78. **Steinberg HJ.** 1961. Accidental thallium poisoning. *South Med J* **54**:6-9.
  79. **Bank WJ, Pleasure DE, Suzuki K, Nigro M, Katz R.** 1972. Thallium poisoning. *Arch Neurol* **26**:456-64.
  80. **Kuo HC, Huang CC, Tsai YT, Chu CC, Hsieh ST and others.** 2005. Acute painful neuropathy in thallium poisoning. *Neurology* **65**:302-4.
  81. **Tromme I, Van Neste D, Dobbelaere F, Bouffieux B, Courtin C and others.** 1998. Skin signs in the diagnosis of thallium poisoning. *Br J Dermatol* **138**:321-5.
  82. **Zhao G, Ding M, Zhang B, Lv W, Yin H, Zhang L, Ying Z, Zhang Q.** 2008. Clinical manifestation and management of acute thallium poisoning. **60**:292-7.
  83. **Jha S, Kumar R.** 2006. Thallium poisoning presenting as paresthesias, paresis, psychosis and pain in abdomen. *J Assoc Physicians India* **54**:53-5.
  84. **Prick JJG.** 1979. Thallium poisoning. In: *Vinken DJ, Bruyn GW., editors. Handbook of clinical neurology, vol. 36, intoxication of the nervous system.* Amsterdam: Elsevier, North-Holland, Biochemical Press. p 239-79.
  85. **Davis LE, Standefer JC, Kornfeld M, Abercrombie DM, Butler C.** 1981. Acute thallium poisoning: toxicological and morphological studies of the nervous system. *Ann Neurol* **10**:38-44.
  86. **Kennedy P, Cavanagh JB.** 1976. Spinal changes in the neuropathy of thallium poisoning. A case with neuropathological studies. *J Neurol Sci* **29**:295-301.
  87. **Tanaka J, Yonezawa T, Ueyama M.** 1978. Acute thallotoxicosis: neuropathological and spectrophotometric studies on an autopsy case. *J Toxicol Sci* **3**:325-34.

88. **Li S, Huang W, Duan Y, Xing J, Zhou Y.** 2015. Human fatality due to thallium poisoning: autopsy, microscopy, and mass spectrometry assays(.). *J Forensic Sci* **60**:247-51.
89. **Lohmann H, Csicsaky M, Wiegand H.** 1989. The action of thallium on the excitability of CA1 pyramidal cells in hippocampal slices. *Neurotoxicol Teratol* **11**:545-9.
90. **Barroso-Moguel R, Ríos-Castañeda C, Villeda-Hernández J, Méndez-Armenta M, Galván-Arzate S.** 1990. Neurotoxicity of thallium: biochemical and morphological study of organic lesions. *Arch Invest Med (Mex)* **21**:115-22.
91. **Kalita J, Misra UK.** 2006. Sequelae of thallium poisoning: clinical and neurophysiological follow-up. *Eur Neurol* **56**:253-5.
92. **Buschke A, Langer E.** 1927. The forensic and the industrial-hygienic importance of thallium. *Münch Med Wochenschr (in German)*. **74**:1494-7
93. **Moeschlin S.** 1965. Poisoning: diagnosis and treatment. *Stuttgart, Georg Thieme (in German)*.
94. **Gefel A, Liron M, Hirsch W.** 1970. Chronic thallium poisoning. *Isr J Med Sci* **6**:380-2.
95. **Goldblatt D.** 1989. Pollutants and industrial hazards. In: Rowland LP ed. *Merritt's textbook of neurology, 8th ed. Philadelphia, Pennsylvania, Lea and Febinger*:919-28.
96. **Dolgner R, Wiegand H.** 1982. Biological monitoring of thallium - medical aspects *Staub-Reinhalt Luft (in German)* **42**:151-2.
97. **Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Freier I, Jermann E and others.** 1981. Repeated surveillance of exposure to thallium in a population living around a cement plant emitting thallium containing dust In:*Proceedings of the International Conference on Heavy Metals in the Environment, Amsterdam, Luxembourg, Commission of the European Communities*:482-5.
98. **Land Institute for Protection against Emissions LIS.** 1980. Environmental burden by thallium. Investigations in the neighbourhood of the Dyckerhoff cement plant in Lengerich and other thallium-emitting plants in the country NW. *Bonn, Bonn University Press (in German)*
99. **Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Wiegand H, Freier I and others.** 1980. Excessive thallium absorption among a population living near a thallium emitting cement plant In: *Holmstedt B, Lauwerys R, Mercier M, & Robberfroid M ed. Mechanisms of toxicity and hazard evaluation. Proceedings of the 2nd International Congress on Toxicology, Brussels. Dev Toxicol Environ Sci* **8**:565-8.
100. **Brockhaus A, Dolgner R, Ewers U, Krämer U, Soddemann H and others.** 1981. Intake and health effects of thallium among a population living in the vicinity of a cement plant emitting thallium containing dust. *Int Arch Occup Environ Health* **48**:375-89.
101. **Zhang Z, Zhang BG, Long JP, Zhang XM, Chen GL.** 1997. Thallium pollution associated with mining of thallium deposits. *Sci China, Ser* **41**:75-81.
102. **Ludolph A, Elger CE, Sennhenn R, Bertram HP.** 1986. Chronic thallium exposure in cement plant workers: clinical and electrophysiological data. *Trace Elem Med* **3**:121-5.
103. **Marcus RL.** 1985. Investigation of a working population exposed to thallium. *J Soc Occup Med* **35**:4-9.
104. **Hoffman RS.** 2000. Thallium poisoning during pregnancy: a case report and comprehensive literature review. *J Toxicol Clin Toxicol* **38**:767-75.
105. **Thompson DF, Callen ED.** 2004. Soluble or insoluble prussian blue for radiocesium and thallium poisoning? *Ann Pharmacother* **38**:1509-14.
106. **Ibrahim D, Froberg B, Wolf A, Rusyniak DE.** 2006. Heavy metal poisoning: clinical presentations and pathophysiology. *Clin Lab Med* **26**:67-97, viii.
107. **Barroso-Moguel R, Villeda-Hernández J, Méndez-Armenta M, Ríos C, Monroy-Noyola A.** 1994. Combined D-penicillamine and prussian blue as antidotal treatment against thallosis in rats: evaluation of cerebellar lesions. *Toxicology* **89**:15-24.



108. **Heydlauf H.** 1969. Ferric-cyanoferrate (II): an effective antidote in thallium poisoning. *Eur J Pharmacol* **6**:340-4.
109. **Kamerbeek HH, Rauws AG, ten Ham M, van Heijst AN.** 1971. Prussian blue in therapy of thallotoxicosis. An experimental and clinical investigation. *Acta Med Scand* **189**:321-4.
110. **Manninen V, Mälkönen M, Skulskii IA.** 1976. Elimination of thallium in rats as influenced by Prussian Blue and sodium chloride. *Acta Pharmacol Toxicol (Copenh)* **39**:256-61.
111. **Meggs WJ, Cahill-Morasco R, Shih RD, Goldfrank LR, Hoffman RS.** 1997. Effects of Prussian blue and N-acetylcysteine on thallium toxicity in mice. *J Toxicol Clin Toxicol* **35**:163-6.
112. **Rauws AG.** 1974. Thallium pharmacokinetics and its modification by Prussian Blue. *Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol* **284**:294-306.
113. **Riös C, Monroy-Noyola A.** 1992. D-penicillamine and prussian blue as antidotes against thallium intoxication in rats. *Toxicology* **74**:69-76.
114. **Malbrain ML, Lambrecht GL, Zandijk E, Demedts PA, Neels HM and others.** 1997. Treatment of severe thallium intoxication. *J Toxicol Clin Toxicol* **35**:97-100.
115. **Meggs WJ, Hoffman RS, Shih RD, Weisman RS, Goldfrank LR.** 1994. Thallium poisoning from maliciously contaminated food. *J Toxicol Clin Toxicol* **32**:723-30.