

Alteraciones neurológicas y psiquiátricas secundarias a la exposición al aluminio.

Neurologic and psychiatric alterations for aluminium exposition.

M^a S. Gómez Alcalde¹

RESUMEN

El aluminio es un metal presente en el agua, los alimentos y en el aire. La exposición al aluminio puede provocar alteraciones en diversos órganos y tejidos (riñón, huesos y sistema nervioso central). Las alteraciones a nivel neurológico y psiquiátrico se han estudiado tanto en el hombre como en modelos animales. Así, la exposición al metal se ha relacionado con el Alzheimer (en ausencia de otro agente causal), enfermedad de Parkinson y alteraciones neuro-comportamentales. En casos de enfermos dializados, menos en la actualidad que hace algunos años por los tratamientos a que se somete el agua de diálisis, aparecen síntomas similares a la demencia. En este trabajo se revisa la bibliografía reciente en relación con la toxicidad neurológica y psiquiátrica del aluminio.

Palabras clave: Aluminio, Enfermedad de Alzheimer, Demencia de diálisis, Toxicidad por Aluminio.

ABSTRACT

Aluminium is a metal present in water, food and air. The aluminium exposition can damage several human organs (kidney, bone and central nervous system). The neurologic and psychiatric alterations have been studied in men and in animal models. So, aluminium exposition has been related with Alzheimer disease (in the absence of an other causal link), Parkinson and neurobehavioral alterations. In dialized patients, (the number of toxicity cases are less than some years ago because dialysis water is treated with adequate products to avoid aluminium toxicity), the symptoms are like the dementia. In this work the recent literature about neurologic and psychiatric toxicity for aluminium are reviewed.

Key words: Aluminium, Alzheimer's Disease, Dialysis Dementia, Aluminium Toxicity.

Fecha de recepción: 16.ENE.01

Fecha de aceptación: 13.MAR.01

Correspondencia: M^a Soledad Gómez Alcalde. Dpto. de Ciencias Sanitarias y Médico Sociales. Facultad de Medicina. Carretera de Meco s/n. 28805 Alcalá de Henares (Madrid)

¹ Profesor Asociado de Medicina Legal y Forense de la Universidad de Alcalá de Henares (Madrid). Médico Forense.

INTRODUCCIÓN:

El aluminio ocupa el tercer lugar entre los elementos hallados con más frecuencia en la tierra [1] y el hombre puede estar expuesto a él de muy diversas maneras. Está presente en los alimentos, el agua, los compuestos farmacéuticos y el ambiente, por ejemplo como resultado de la caída de la denominada lluvia ácida sobre el suelo. La exposición puede ser también por inhalación de polvo y aerosoles, siendo entonces sobre todo ocupacional [2]. La exposición al aluminio se ha relacionado recientemente con la aparición de diversas patologías humanas, pero todavía no se ha explicado suficientemente el papel que juega en la aparición de muchas de ellas [3].

El aluminio, elemento insoluble, se absorbe a nivel del tracto gastrointestinal dependiendo del pH y de la presencia de determinados complejos, sobre todo ácidos carboxílicos, con los que el metal puede formar especies neutras que favorecen la absorción. En el plasma el 80-90% del aluminio se encuentra unido a la transferrina (proteína transportadora de hierro), para la cual hay receptores en muchos tejidos [2]. Cuando la eliminación del metal se encuentra alterada o si los niveles de exposición superan la capacidad de "desintoxicación natural" por parte del organismo, el metal se acumulará, sobre todo en los huesos, el hígado y el cerebro [1,4].

TOXICIDAD GENERAL:

El estudio de la biodisponibilidad del aluminio ha despertado un gran interés de cara a comprender los efectos tóxicos de este metal. Su mecanismo de acción colinotóxico ha sido bien establecido, así como la respuesta biológica de los organismos después de una exposición a agentes químicos en general.

Tanto in vivo como in vitro se ha visto que el aluminio induce un efecto bifásico en los marcadores enzimáticos del sistema colinérgico, en concreto actúa sobre la acetilcolinesterasa. Este efecto bifásico puede ser debido al efecto neurotóxico directo del metal y al nivel de aluminio acumulado o a los cambios inducidos en la peroxidación en la estructura de las membranas tras la exposición a iones de Al. Cualquiera de estos mecanismos explicaría, por lo menos en parte, el efecto bifásico del aluminio en la actividad colinesterásica [5].

AFECTACIÓN NEUROPSIQUIÁTRICA:

En relación con la afectación neuropsiquiátrica producida por agentes ambientales, es conocido desde hace mucho tiempo el hecho de que numerosas exposiciones ocupacionales pueden afectar al sistema nervioso central, tanto cuando son agudas como crónicas, o incluso sus efectos residuales o secuelas tras estas intoxicaciones profesionales. La sintomatología neuropsiquiátrica puede ser leve y consistir tan solo en simples alteraciones de comportamiento (que pueden incluso pasar desapercibidas y no relacionarse por lo tanto con la exposición a tóxicos), o ir aumentando su gravedad hasta constituir auténticos síndromes psiquiátricos catalogados como psicosis [6].

Entre los agentes químicos relacionados con alteraciones psíquicas tras su exposición se incluyen especies iónicas de muchos metales (mercurio, manganeso, plomo, aluminio, selenio), pesticidas (organofosfatados), compuestos de utilización industrial como disolventes o productos intermedios (disulfuro de carbón, hidrocarburos y sus derivados halogenados), productos de combustión (monóxido de carbono).. etc.

El problema diagnóstico que presentan muchas de estas intoxicaciones viene determinado porque en algunos casos, por lo menos en los primeros momentos, no hay una sintomatología objetiva y manifiesta, lo que hace que siga actuando el tóxico hasta que la gravedad de la intoxicación pone de manifiesto la patología tóxica del sistema nervioso. De esta forma, no solo son más

graves los efectos nerviosos resultantes sino que este tipo de daño puede aumentar la vulnerabilidad cerebral ante otros ataques o acelerar la pérdida fisiológica de neuronas que se produce con la edad.

Según lo anterior, la exposición ocupacional a estos metales podría verse involucrada en el origen de alteraciones neurodegenerativas (como Alzheimer), normalmente consideradas como idiopáticas o de etiología no suficientemente explicada. Por eso, una detallada anamnesis ocupacional es crucial en el diagnóstico de alteraciones psiquiátricas de este origen para poder interrumpir la exposición al tóxico y proporcionar los procedimientos terapéuticos más adecuados [6].

En exposiciones laborales al aluminio en concreto, son numerosos los estudios que relacionan el contacto con la aparición de alteraciones en el comportamiento, por la presencia de síntomas no explicables tan solo por la edad u otras circunstancias concomitantes (Kilburn, 1998) [7].

Otros estudios, por el contrario, concluyen que no hay relación entre exposición ocupacional al aluminio y las alteraciones cognitivas, al no observar diferencias significativas en las alteraciones en trabajadores expuestos respecto a las de otros grupos control [8].

Sin embargo, la mayor parte de los autores coinciden en la relación entre la exposición al aluminio y la aparición en mayor o menor grado de alteraciones psíquicas o neuro-psicológicas. En cuanto a estas últimas, las que se observan con mayor frecuencia como secundarias a la exposición ocupacional al aluminio son las que afectan estructuras cognoscitivas relacionadas con el proceso de comprensión. Estas alteraciones podrían detectarse en los primeros momentos mediante la práctica de tests que requieren memoria para su realización, sobre todo los relacionados con el procesamiento de información visuo espacial (análisis y reconstrucción de patrones abstractos); los análisis de EEG visuales revelan alteraciones en los trabajadores expuestos al Al. La naturaleza de estas alteraciones hace que cuando el trabajo a realizar requiere comprensión visual, atención compleja y ejercicio de la memoria sean mucho más manifiestas que cuando las exigencias psíquicas y cognoscitivas son diferentes, pudiendo en estos últimos casos pasar desapercibidas [9, 10].

Exposiciones a niveles importantes de aluminio han mostrado su relación con síntomas subjetivos entre los que se encuentran fatiga, depresión y alteraciones en la concentración y en la memoria. Las alteraciones neuropsicológicas (medidas por los tests), así como la sintomatología subjetiva, muestran una relación directa con el aumento de los niveles de aluminio corporal [10].

ALTERACIONES DEL SISTEMA NERVIOSO.- ALZHEIMER:

En 1973 se sugirió que el aluminio sería un factor neurotóxico en la enfermedad de Alzheimer, como consecuencia de haberse encontrado elevados niveles de aluminio en el cerebro de estos enfermos, al realizarles la autopsia. Sin embargo en estos mismos casos no se apreció la presencia del metal en otras muestras como podían ser cabellos, suero o LCR [11].

Los efectos neurotóxicos del aluminio, con alteraciones principalmente en la coordinación motora, se han visto en diversos estudios epidemiológicos en sujetos profesionalmente expuestos al aluminio. Sin embargo todavía no se dispone de una evidencia suficiente que pueda llevar a afirmar que la neurotoxicidad provocada por el aluminio desemboque en la enfermedad de Alzheimer. Se sabe que el uso prolongado de agua de bebida con alta concentración de aluminio, con pH menor o próximo a siete y con baja concentración de fluoruros guarda una cierta relación con el aumento de riesgo relativo de padecer Alzheimer. Sin embargo, el consumo de productos antiácidos con aluminio, antitranspirantes y bebidas en botes de aluminio, probablemente desempeñe un papel de escasa trascendencia en la aparición de la enfermedad.

La relación entre el acúmulo de aluminio en el tejido cerebral y el Alzheimer es aún poco clara. Por otro lado, las lesiones neuronales que aparecen en los casos de demencias agudas originadas por el aluminio son significativamente diferentes de las observadas en el Alzheimer, de igual forma que ocurre con las alteraciones morfológicas y bioquímicas del entramado neurofibrilar tras la inyección experimental de aluminio en el tejido cerebral. Esto lleva a pensar incluso en la posibilidad de que el aluminio encontrado en algunos casos de enfermedad de Alzheimer en el tejido cerebral sea tan solo un artefacto y no la génesis del problema [12].

De forma similar a lo expuesto anteriormente, (Graves 1998) en estudios efectuados en trabajadores expuestos a disolventes y aluminio observa que si bien es cierto que en relación con el número de años de exposición a los disolventes aumenta la probabilidad de padecer Alzheimer, existe una relación inversa entre la intensidad de la exposición y el Alzheimer y las mediciones que relacionan la exposición acumulada con la intensidad y la duración de la exposición no son significativas. Respecto a la edad, el riesgo de sufrir Alzheimer aumenta en relación proporcional. No obstante y como conclusión de este trabajo, Graves afirma que la exposición a disolventes y aluminio no parece ser un importante factor de riesgo de la enfermedad de Alzheimer [13].

MECANISMO PATOGENICO:

El mecanismo patogénico del Alzheimer es muy complejo y se sabe que provoca un gravísimo desorden de tipo neurológico de evolución progresiva y que la población más afectada es la de mayor edad [14]. La pérdida neuronal y la afectación neurítica son los mayores hallazgos neuropatológicos, no estando suficientemente explicado el mecanismo íntimo del cual proceden estas alteraciones de tipo degenerativo.

El estudio con modelos animales puede aportar datos muy importantes para comprender la génesis de estas alteraciones neurológicas. Rao, 1998, tras la administración a conejos de derivados aluminicos, obtiene neurodegeneraciones y encefalopatías en cierto modo superponibles a las observadas en el Alzheimer, sentando otra base más sobre la posibilidad de intervención de este metal en la génesis de la enfermedad [15].

Huans (1997) encuentra semejanza entre la encefalopatía provocada en conejos por la administración de aluminio y el Alzheimer [16].

A resultados similares se llega tras la administración de agua de bebida con sales de aluminio en cantidades significativas a ratones en laboratorio, los cuales muestran alteraciones renales y cerebrales dosis dependientes. Los cambios cerebrales se sitúan sobre todo en el hipocampo y es manifiesta una degeneración neurofibrilar similar a la descrita en el Alzheimer [17].

Cuando se revisan los factores definidos como de riesgo de aparición de la enfermedad de Alzheimer nos encontramos con el abuso de alcohol, depresión, síndrome de Down, defectos en el metabolismo cerebral de la glucosa, traumatismo craneal, edad, Parkinson, alteraciones del sueño y poca actividad; todos estos procesos han mostrado una cierta relación con la disminución del flujo sanguíneo cerebral [18]. En el síndrome de Down, además, se produce un aumento de la absorción intestinal de aluminio [19]. Por peroxidación lipídica, el aluminio es capaz de producir agregación plaquetaria, implicada de forma importante en algunos casos [20].

Crawford , 1998, expone en sus trabajos la posibilidad de que sea preciso un cofactor para la aparición de esta patología y entre estos otros factores incluye el aluminio, déficit de estrógenos, historia familiar de demencia, baja educación y otros factores relacionados con un descenso en el flujo sanguíneo cerebral [21]. Esto explicaría la aparición de aluminio cerebral en algunos casos y porqué en otros muchos en los que se ha producido la exposición al aluminio no aparece la enfer-

edad. También podrían ser los factores genéticos los fundamentales y el aluminio el cofactor [22]. Por otro lado y considerando estos factores predisponentes, podrían ejercer una función preventiva los medicamentos antiinflamatorios (algunos autores sugieren un origen inflamatorio para el Alzheimer [23]), los estrógenos y un nivel educacional elevado [18].

Bouras (1997), tras comparar la sintomatología que se presenta en el Alzheimer con la de la demencia pugilística, sugiere la existencia de asociación entre depósitos de aluminio y hierro y la degeneración neuronal, y apoya la posibilidad de disregulación del transporte de aluminio y hierro en ambos casos [24].

Los modelos animales utilizados en el estudio de la enfermedad presentan una sintomatología cerebral muy similar a la observada en el hombre en el Alzheimer, tras la administración de dosis controladas de aluminio. Sin embargo, estos modelos animales de intoxicación por aluminio no son representativos de la exposición humana al metal, pues no hay signos de una efectiva exposición crónica. Si el aluminio es una causa del Alzheimer, esta exposición crónica, a bajas concentraciones, provocaría una carga cerebral aluminica en aumento. Debe tenerse en cuenta que la susceptibilidad al aluminio es tan variable de unos individuos a otros como lo es la propia fisiología cerebral, lo que hace que la respuesta bioquímica sea el resultado no solo de los índices bioquímicos, sino de la interacción de estos con los psicológicos.

El problema a plantear es si la homeostasia cerebral produce impacto en la función cerebral. Parece ser que es la propia toxicidad del aluminio el factor más importante a tener en cuenta. Podría alterar el funcionamiento normal de los neurotransmisores (se potenciaría la acción de los neurotransmisores por acción de Al-ATP y adenosina-5'-trifosfato (ATP) en los receptores cerebrales) [25].

Así, en ausencia de otras causas capaces de explicar por sí solas la aparición de la enfermedad podría ser el aluminio un factor etiopatogénico importante a considerar [26].

Otra de las teorías actuales sobre el papel del aluminio en el Alzheimer es la que relaciona el metal con el ataque neuronal por parte de radicales libres (a los cuales muestran una gran sensibilidad las células cerebrales). El Alzheimer se ha relacionado con alteraciones mitocondriales que afectan la citocromo-c-oxidasa y estas alteraciones pueden contribuir a la producción anormal de radicales libres, en cuya génesis desempeñarían un importante papel algunos metales como hierro, cobre, zinc y aluminio [27].

Tanto el aluminio como determinados fragmentos de beta amiloides son capaces de provocar aumento en el daño ocasionado por los radicales libres, mientras que la melatonina lo disminuye [28].

FISIOPATOLOGÍA:

La fisiopatología de la enfermedad de Alzheimer se relaciona con alteraciones en la neurotransmisión, producción de beta amiloides, formación de placas y alteraciones citoesqueléticas. La pregunta sobre el papel mayor o menor del aluminio en la etiología del Alzheimer todavía no puede ser completamente respondida. El Aluminio se ha considerado como un importante factor de riesgo de estas alteraciones, pero algunas de ellas no se pueden explicar tan solo por el efecto del aluminio, sino que deben intervenir también complejos aminofluorídicos. Estos complejos inician la señal de los cambios en homeostasis, degeneración y muerte celular. Por efecto de la energía del metabolismo estos complejos pueden acelerar el daño y lesión en el sistema nervioso. Lo cierto es que el largo tiempo de acción de los complejos aminofluorídicos puede representar un serio e importante factor de riesgo en el desarrollo y aparición del Alzheimer [29].

Se ha relacionado el uso de antitranspirantes con acúmulo sistémico de aluminio y con incremento del riesgo de padecer enfermedad de Alzheimer. Sin embargo lo anterior plantea el problema real de si el empleo de estos antitranspirantes llevaría a la acumulación de niveles tóxicos de aluminio [30].

Partiendo de que el aluminio es llevado al cerebro por medio del transporte por las transferrinas, científicos de la Universidad de Oviedo demuestran que controlando las transferrinas se puede evitar el transporte del aluminio al cerebro. Así, afirman que "el transporte del aluminio al cerebro se realiza utilizando los mismos mecanismos de transporte empleados para el hierro, y la mayor captación de aluminio en el cerebro ocurre en zonas ricas en transferrinas; estas zonas coinciden con las regiones vulnerables en la enfermedad de Alzheimer" [31].

ENFERMEDAD DE PARKINSON:

Otra de las patologías con las que se ha relacionado la exposición al aluminio es con la enfermedad de Parkinson. El mecanismo patogénico del Parkinson idiopático permanece desconocido. En un estudio efectuado por Altschuler en pacientes diagnosticados de Parkinson idiopático se observó que el porcentaje de úlceras era significativamente mayor al de los pacientes control. Los estudios mostraron un aumento de las concentraciones de aluminio en la sustancia negra de estos pacientes en relación con los control, considerando que el aluminio está admitido como tóxico celular. Se sugiere que el aluminio, y en particular el aluminio que contienen los antiácidos podría contribuir en la patogénesis del Parkinson idiopático [32].

Kao (1998) describe un caso en el que se produjo una rápida evolución a un Parkinson como consecuencia de la ingestión de unas desconocidas pastillas de hierbas. Se observó un importante incremento (2 y 5 veces respectivamente) de los niveles de Mg y Al séricos respecto a los de un individuo control. Las alteraciones parkinsonianas revertieron con la normalización de los niveles de estos metales. Lo cierto es que si bien la industria de estos metales ha sido ampliamente estudiada en relación a estos efectos tóxicos, poco o nada se ha estudiado respecto a las hierbas medicinales. Sería quizá conveniente alertar a la población no solo de los peligros de la exposición ambiental e industrial, sino de los peligros de cualquiera de las fuentes de exposición [33].

NEUROTOXICIDAD Y DIÁLISIS:

La sangre de los pacientes tratados con hemodiálisis se encuentra expuesta a 60-90 litros de agua en cada tratamiento. Dado que la capacidad de fijación del aluminio a las proteínas plasmáticas es elevado, la captación de aluminio será importante incluso en los casos en los que la concentración del metal en el líquido de diálisis sea pequeña [1]. Por otra parte, un cierto número de pacientes sometidos a tratamiento por medio de diálisis absorbe una excesiva cantidad de aluminio por razones desconocidas [11].

Se puede afirmar que la neurotoxicidad relacionada con la diálisis prácticamente ha desaparecido en los últimos años por el empleo de procedimientos adecuados para la desionización del agua utilizada. Sin embargo, todavía se sigue informando de esporádicos efectos tóxicos causados por contaminación de agua con aluminio. Si bien es cierto que el uso de adecuados procedimientos para tratar el agua ha minimizado la exposición al aluminio, el problema de los efectos tóxicos por la presencia de este metal en el agua sigue persistiendo sobre todo en Iberoamérica por la dificultad para conseguir concentrados libres de aluminio para la preparación final de la solución de diálisis [34].

Para evitar los problemas derivados de la hemodiálisis por acción del aluminio se ha pensado en utilizar la desferrioxamina (agente quelante) en una única dosis [35]. Otro procedimiento de excelentes resultados de cara a evitar el contacto con el aluminio es tratar el agua que se utilizará en la diálisis con un proceso de ósmosis inversa, el cual reduce la concentración de aluminio a menos de 10 nanogramos/ml [1].

La toxicidad del aluminio en estos casos se relaciona con un cuadro que se ha denominado "demencia de la diálisis" y que se caracteriza por el desarrollo de convulsiones, afasia, muecas faciales y, por último, coma. No obstante las evidencias que relacionan este síndrome con la exposición al aluminio son circunstanciales, aunque existen datos convincentes para relacionarlos [1]. Por otro lado el mecanismo patogénico por el que se produce esta encefalopatía en los casos de enfermos dializados es diferente al achacado al Alzheimer [36].

Mientras que la exposición ocupacional al aluminio en relación con la demencia senil está debatida todavía, la toxicidad aguda de origen iatrogénico, como sería la provocada por el líquido de diálisis, está bien documentada. De esta forma, el único tratamiento eficaz para contrarrestarla ha sido la desferrioxamina (DFO), que es la que induce unos efectos preventivos más importantes. Sería conveniente que aparecieran nuevas drogas y por varias técnicas se están estudiando posibles nuevos sustitutos de estos productos. Para comprobar la eficacia de estos nuevos productos se investiga con la capacidad de movilización de aluminio in vivo. Esto se puede realizar por estudios computerizados en los que se observa la formación de complejos aluminicos. No obstante para que estos estudios resulten útiles se debe experimentar la capacidad de movilización del aluminio en condiciones normales y en situación de inflamación [37]. □

BIBLIOGRAFÍA:

- 1.- Edward D. Frederickson y William E. Mitch: Fisiopatología del estado urémico. En Kelley "Medicina Interna".Capítulo 109. 2ª edición. 1992. pág 754-759.
- 2.- DeVoto E, Yokel RA: The biological speciation and toxicokinetics of aluminum. *Environ Health Perspect* 1994 Nov;102(11):940-51.
- 3.- Allewa E, Rankin J, Santucci D: Neurobehavioral alteration in rodents following development exposure to aluminium. *Toxicol. Ind. Health.* 1998. Jan-Apr; 14 (1-2): 209-21.
- 4.- Uchida H, Nagai M: Intakes and health effects of aluminum. Is aluminum a risk factor for Alzheimer's disease? *Nippon Koshu Eisei Zasshi* 1997 Sep;44(9):671-81.
- 5.- Kumar S: Aluminium-induced biphasic effect. *Med Hypotheses* 1999 Jun; 52 (6): 557-9.
- 6.- Candura SM; Butera R; Gandini C; Locatelli C; Tagliani M. et al: Occupational poisoning with psychiatric manifestations. *G Ital Med Lav Ergon* 2000. Jan-Mar; 22(1):52-61; discussion 62-3.
- 7.- Kilburn KH: Neurobehavioral impairment and symptoms associated with aluminium remelting. *Arch Environ Health.* 1998. Sep-Oct; 53(5): 329-35.
- 8.- Letzel S; Lang CJ; Schaller KH; Angerer J; Fuchs S et al: Longitudinal Study of neurotoxicity with occupational exposure to aluminium dust. *Neurology* 2000. Feb 22; 54(4): 997-1000.
- 9.- Akila R; Stollery BT; Riihimaki V: Decrements in cognitive performance in mental inert gas welders exposed to aluminium. *Occup Environ Med* 1999. Sep; 56(9): 632-9.
- 10.- Riihimaki V; Hanninen H; Akila R; Kovala T; Kuosma E. et al: Body burden of aluminium in relation to central nervous system function among metal inert-gas welders. *Scand J Work Environ Health* 2000. Apr; 26(2): 118-30.
- 11.- Gisbert Calabuig JA: Intoxicaciones por otros metales. En Gisbert Calabuig JA, *Medicina Legal y Toxicología*. 5ª edición. Masson SA. 1998. 851-64.
- 12.- Belojevic G; Jakovljevic B: Aluminium and Alzheimer's disease. *Srp Arh Celok Lek* 1998. Jul-Aug; 126(7-8): 283-9.
- 13.- Graves AB; Rosner D; Echevarría D; Mortimer JA; Larson EB: Occupational exposures to solvents and aluminium and estimated risk of Alzheimer's disease. *Occup Environ Med* 1998. Sep; 55(9): 627-33.
- 14.- Sharma A, Parikh V, Singh M: Pharmacological basis of drug therapy of Alzheimer's disease. *Indian J Exp Biol* 1997 Nov;35(11):1146-55.
- 15.- Rao JK; Katsetos CD; Herman MM; Savory J: Experimental aluminium encephalomyelopathy. Relationship to human neurodegenerative disease. *Clin Lab Med* 1998. Dec; 18(4): 687-98.
- 16.- Huang Y, Herman MM, Liu J, Katsetos CD, Wills MR, Savory J: Neurofibrillary lesions in experimental aluminium-induced encephalopathy and Alzheimer's disease share immunoreactivity for amyloid precursor protein, A beta, alpha I-antichymotrypsin and ubiquitin-protein conjugates. *Brain Res* 1997 Oct 17;771(2):213-20.

- 17.- Somova LI, Missankov A, Khan MS: Chronic aluminum intoxication in rats: dose-dependent morphological changes. *Methods Find Exp Clin Pharmacol* 1997 Nov;19(9):599-604.
- 18.- Jorm AF: Alzheimer's disease: risk and protection. *Med J Aust* 1997 Oct 20;167(8):443-6.
- 19.- Moore PB, Edwardson JA, Ferrier IN, Taylor GA, Lett D, et al: Gastrointestinal absorption of aluminum is increased in Down's syndrome. *Biol Psychiatry* 1997 Feb 15;41(4):488-92.
- 20.- Neiva TJ, Fries DM, Monteiro HP, D'Amico EA, Chamone DA: Aluminum induces lipid peroxidation and aggregation of human blood platelets. *Braz J Med Biol Res* 1997 May;30(5):599-604.
- 21.- Crawford JG: Alzheimer's disease risk factors as related to cerebral blood flow: additional evidence. *Med Hypotheses* 1998 Jan; 50(1):25-36.
- 22.- Mjoberg B, Hellquist E, Mallmin H, Lindh U: Aluminum, Alzheimer's disease and bone fragility. *Acta Orthop Scand* 1997 Dec;68(6):511-4.
- 23.- Parnetti L, Senin U, Mecocci P: Cognitive enhancement therapy for Alzheimer's disease. The way forward. *Drugs* 1997 May;53(5):752-68.
- 24.- Bouras C, Giannakopoulos P, Good PF, Hsu A, Hof PR, et al: A laser microprobe mass analysis of brain aluminum and iron in dementia pugilistica: comparison with Alzheimer's disease. *Eur Neurol* 1997;38(1):53-8.
- 25.- Exley C: A molecular mechanism of aluminium-induced Alzheimer's disease?. *J Inorg Biochem* 1999 Aug 30; 76(2): 133-40
- 26.- Kosier JH. "Aluminium toxicity in the 1990s". *ANNA J* 1999. Aug; 26(4): 423-4.
- 27.- Christen Y: Oxidative stress and Alzheimer disease. *Am J Clin Nutr* 2000 Feb; 71(2): 621-629.
- 28.- van Rensburg SJ, Daniels WM, Potocnik FC, van Zyl JM, Taljaard JJ, et al: A new model for the pathophysiology of Alzheimer's disease. Aluminium toxicity is exacerbated by hydrogen peroxide and attenuated by an amyloid protein fragment and melatonin. *S Afr Med J* 1997 Sep;87(9):1111-5.
- 29.- Strunecka A; Patocka J: Reassessment of the role of aluminium in the development of Alzheimer's disease. *Cesk Fysiol* 1999 feb; 48(1): 9-15.
- 30.- Exley C: Does antiperspirant use increase the risk of aluminium-related disease, including Alzheimer's disease?. *Mol Med Today* 1998 Mar; 4(3): 107-9.
- 31.- Romero F: Los científicos intentan asociar el aluminio con la aparición de la demencia. *Diario Médico* 9-2-99.
- 32.- Altschuler E: Aluminium-containing antacids as a cause of idiopathic Parkinson's disease. *Med Hypotheses* 1999. Jul; 53(1): 22-3.
- 33.- Kao HJ; Chen WH; Liu JS: Rapid progression of parkinsonism associates with an increase of blood manganese. *Kao Hsiung I Hsueh Tsa Chih* 1999 May; 15(5): 297-301.
- 34.- Fernández-Martín JL; Canteros A; Alles A; Massari P; Cannata-Andía J: Aluminium exposure in chronic renal failure in Iberoamérica at the end of the 1990s: overview and perspectives. *Am J Med Sci* 2000. Aug; 320(2): 96-9.
- 35.- Jorge C; Gil C; Possante M; Catarino MC; Cruz A et al: Use of a desferrioxamine "microdose" to chelate aluminium in hemodialysis patients. *Clin Nephrol* 1999 Nov; 52(5): 335-6.
- 36.- Reusche E: Argyrophilic inclusions distinct from Alzheimer neurofibrillary changes in one case of dialysis-associated encephalopathy. *Acta Neuropathol (Berl)* 1997 Dec;94(6):612-6.
- 37.- Desroches S; Biron F; Berthon G: Aluminium speciation studies in biological fluids. Part 5. A quantitative investigation of Al(III) complex equilibria with desferrioxamine 2,3-dihydroxybenzoic acid, Tiron, CP20 (L1), and CP94 under physiological conditions, and computer-aided assessment of the aluminium-mobilizing capacities of these ligand in vivo. *J Inorg Biochem* 1999 May 30;75(1): 27-35(2).- DeVoto E, Yokel RA. "The biological speciation and toxicokinetics of aluminum". *Environ Health Perspect* 1994 Nov;102(11):940-51.