



Manganudsættelse ved metalstøbning og –forarbejdning i Danmark.

En udredning om eksisterende viden med fokus på eksponering og helbredseffekter

Jesper Kristiansen, *Arbejds miljøinstituttet*

Poul Frost, *Arbejds medicinsk klinik, Århus Universitetshospital*

Søren Peter Lund, *Arbejds miljøinstituttet*

Maria Therese Llambias, *Kræftens Bekæmpelse*

Johnni Hansen, *Kræftens Bekæmpelse*

Karin Sørig Hougaard, *Arbejds miljøinstituttet*

David Sherson, *Arbejds- og miljø medicinsk afdeling, Vejle sygehus*

Henrik Kolstad, *Arbejds medicinsk klinik, Århus Universitetshospital*

Lars Brandt, *Arbejds- og Miljø medicinsk klinik, Odense Universitetshospital*

Morten Blønd, *Arbejds medicinsk klinik, Hillerød sygehus*

Sigve W. Christensen, *Arbejds medicinsk klinik, Ålborg sygehus*

Øyvind Omland, *Arbejds medicinsk klinik, Ålborg sygehus*

Manganudsættelse ved metalstøbning og –forarbejdning i Danmark.

En udredning om eksisterende viden med fokus på eksponering og helbredseffekter

Arbejds miljøinstituttet, København 2004

Indholdsfortegnelse

1. Indledning	7
1.1. Hvem har skrevet hvad?	8
2. Forekomst, biologisk betydning og industrielle anvendelser af mangan	9
2.1. Forekomst og kemi	9
2.2. Mangan, et nødvendigt mineral	9
2.3. Manganoptagelse og –udskillelse	10
2.4. Industrielle anvendelser	12
2.4.1. Anvendelse af mangan i stålindustrien	12
2.4.2. Andre metallurgiske anvendelser	13
2.4.3. Ikke-metallurgiske anvendelser	13
3. Mangans neurotoksicitet	15
3.1. Påvirkninger af centralnervesystemet	15
3.2. Lighedspunkter mellem manganisme og Parkinsons syge	15
3.2.1. Subkliniske effekter	16
3.3. Akkumulering af mangan i hjernen	16
3.4. Forskelle mellem manganisme og Parkinsons syge	17
3.5. Neurotoksisk effekt hos forsøgsdyr	17
3.6. Neurotoksisk mekanisme	18
4. Manganeksponering i arbejdsmiljøet	21
4.1. Indledning	21
4.2. Arbejdshygiejniske målinger af manganeksponering	21
4.2.1. Støvfraktioner	21
4.2.2. Partikelstørrelsens betydning for den absorberede dosis	22
4.2.3. Inhalerbart versus totalstøv	22
4.2.4. Målestrategi	23
4.2.5. Samlede usikkerheder ved eksponeringsmålinger	23
4.3. Manganeksponeringer i epidemiologiske studier	23
4.3.1. Industrier med direkte håndtering af mangan	24
4.3.2. Industrier <i>uden</i> håndtering af mangan	30
4.4. Manganeksponering i Danmark	32
4.4.1. Målinger på støberier	32
4.4.2. Målinger i andre brancher	33
4.4.3. Svejsning i Sverige	34
4.4.4. Manganmålinger på DDS	35
4.5. Diskussion	36
4.5.1. Studier med tilfredsstillende dokumentation	36
4.5.2. Inhalerbart støv vs. totalstøv	36
4.5.3. Respirabelt vs. inhalerbart støv	37
4.5.4. Manganeksponering i DK	37
4.5.5. Konklusioner	37
5. Biologiske eksponeringsindikatorer for mangan	39
5.1. Indledning	39
5.2. Vurdering af resultaterne	39
5.3. Relevans af B-Mn og U-Mn	40
5.4. Resultater for B-Mn og U-Mn	41
5.5. Diskussion og konklusioner	45
5.5.1. Mangan i blod	45
5.5.2. Dosis-respons for B-Mn	45
5.5.3. Biotilgængelighed	47
5.5.4. Partikelstørrelse	47
5.5.5. Dosis-respons for U-Mn	47
5.6. Konklusioner	48
6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og risiko for neurologiske helbredseffekter	51

6.1.	Baggrund og formål	51
6.2.	Forekomst af Parkinsons sygdom og manganforgiftning i Danmark	52
6.3.	Litteratursøgning og kvalitetsevaluering	54
6.4.	Epidemiologiske studier – design, materiale, metoder og kvalitetsvurdering.....	54
6.5.	Eksponerings-effektsammenhænge.....	60
6.5.1.	Neurologiske lidelser i basalganglierne	61
6.5.2.	Subkliniske helbredsudfald	67
6.6.	Diskussion	68
6.7.	Konklusion	70
6.8.	Resume.....	70
7.	Sammenhæng mellem eksponering og effekter.....	71
7.1.	Metode	71
7.2.	Resultater.....	74
7.3.	Dosis-effekt sammenhæng i de enkelte studier.....	75
7.4.	Diskussion	76
7.4.1.	Studier i lavdosis-området (<0.3 mg Mn/m ³).....	77
7.5.	Konklusioner	79
8.	Andre neurotoksiner	81
8.1.	Indledning.....	81
8.2.	Uorganisk bly	81
8.3.	Organiske opløsningsmidler	82
8.4.	Carbonmonoxid	82
8.4.1.	Forekomst og eksponering for carbonmonoxid.....	82
8.4.2.	Effekter af carbonmonoxid forgiftning.....	83
8.5.	Diskussion	83
8.6.	Konklusioner	84
9.	Konklusioner og anbefalinger.....	85
9.1.	Toksicitet.....	85
9.2.	Erhvervsmæssig udsættelse for mangan.....	85
9.3.	Effekter af manganeksponering	87
9.4.	Anbefalinger vedrørende forskningsbehov.....	88
10.	Referencer.....	91

Bilag nr.

A	Manganaktiviteter i Norden	<i>Side 97</i>
B	Referat fra mangankonference i New Orleans, 17-18. april 2004	<i>Side 101</i>
C	Referat af mangansymposium på Arbejdsmiljøinstituttet, 10. juni 2004	<i>Side 111</i>

Resumé

Formål og baggrund

Formålet med det arbejde, som beskrives i denne rapport, er at udrede forskellige forhold om manganudsættelse i arbejdsmiljøet i Danmark. Det drejer sig specifikt om hvilke eksponeringsniveauer der er tale om, og hvilke effekter man kan forvente af manganudsættelse. Arbejdet er blevet støttet af Arbejdsmiljøforskningsfondet med 500.000 kr. Projektgruppen har bestået af en skrivende udredningsgruppe, med repræsentanter fra Arbejdsmiljøinstituttet, Arbejdsmedicinsk klinik på Århus Universitetshospital og Kræftens Bekæmpelse, samt en kommenterende følgegruppe. I følgegruppen har siddet repræsentanter fra de Arbejdsmedicinske klinikker i Hillerød, Odense, Vejle, Århus og Aalborg. Udredningsgruppen har foretaget en gennemgang af den nyere litteratur med fokus på eksponeringsniveauer og helbredseffekter. Indhentning af arbejdshygiejniske målinger er blevet udført af BST Danmark og analyselaboratoriet Eurofinns A/S, og udredningsgruppen har efterfølgende bearbejdet målingerne. Derudover er der blevet afholdt et symposium, hvor inviterede forskere har diskuteret forskellige aspekter af manganudsættelse i arbejdsmiljøet.

Litteraturen om mangan

Det er evident fra litteraturen, at mangan er et mineral der er vigtigt at indtage med kosten for optimalt helbred og velbefindende. Det er også klart at udsættelse for større mængder mangan kan give neurologiske symptomer. Symptomerne ved klinisk manganforgiftning ("manganisme") har en vis lighed med symptomerne ved Parkinsons syge.

De nyere studier har haft fokus på klinisk raske personer i arbejde, og formålet har været at detektere eventuelle subkliniske symptomer på manganpåvirkning. Man har særligt interesseret sig for påvirkning af motoriske færdigheder, intellektuelle evner og symptomer fra nervesystemet. Det gennemsnitlige manganniveau i studierne strækker sig fra ca. 0.2 mg mangan/m³ til ca. 1.8 mg mangan/m³.

Projektgruppens konklusioner

I de epidemiologiske studier finder man en generelt øget symptomrapportering og en overhyppighed af små forringelser for visse motoriske funktioner og intellektuelle evner (hukommelse) hos mangangrupper sammenlignet med kontrolgrupper. Der er ikke noget klart mønster imellem studierne med hensyn til hvilke funktioner der rammes, og heller ingen klar sammenhæng med de manganniveauer der er målt i studierne. Årsagssammenhængen mellem manganudsættelse og subkliniske effekter er dårligt dokumenteret på grund af metodologiske problemer i hovedparten af studierne. I de enkelte studier observeres for visse parametre en association mellem effekt og mangandosis, men mønstret i positive associationer er ikke konsistent mellem studierne. Samlet set er de epidemiologiske studier inkonklusive med hensyn til de subkliniske effekter ved eksponeringsniveauer omkring 0.2 mg/m³, og evidensen for en effekt af mangan ved lave eksponeringsniveauer er ikke særlig stærk. Det manglende mønster og fraværet af dosis-effektsammenhæng kan skyldes flere ting, bl.a. usikkerhed på dosis-estimerne, eller vekselvirkninger mellem mangan og andre neurotoksiske stoffer, som med stor sikkerhed findes i de arbejdsmiljøer, hvor man har studeret helbredseffekterne af mangan.

De arbejdshygiejniske målinger af mangan fra Danmark, som har været tilgængelige for udredningsgruppen, var alle lavere end 0.2 mg Mn/m³, med en batterivirksomhed som en undtagelse. De fleste målinger vedrørte jernstøberier (i alt 169 målinger fra 5 støberier), og

derudover 45 måleresultater fordelt på svejsning, anden metalforarbejdning, batterifabrikation som nævnt, samt affaldsforbrænding, grovvarevirksomhed, forskning, fagskole og entreprenørarbejde. Projektgruppen konkluderer, at de arbejdshygiejniske målinger gennemgående er lave i forhold til de niveauer, som er fundet i litteraturen. Det er derfor projektgruppens vurdering, at der ikke er et helbredsmæssigt problem som følge af manganudsættelse under den nuværende GV i danske arbejdsmiljøer.

Projektgruppen konkluderer også, at en grænseværdi for mangan i røg er hensigtsmæssig, fordi absorptionen af mangan i lungerne vejer relativt tungt i forhold til mavetarmkanalen med hensyn til optagelse af mangan.

Projektgruppen konkluderer endvidere, at epidemiologiske studier der har til hensigt at afklare sammenhængen mellem manganudsættelse i lave niveauer og subkliniske motoriske og psykologiske funktionsændringer vil være svære at gennemføre i Danmark, primært fordi eksponeringsniveauerne er lave. Derimod vil registerbaserede undersøgelser af sammenhæng mellem erhverv og forekomst af basalkernelidelser være en mulighed. Ligeledes vil kombinations-effekter mellem mangan og andre neurotoksiske stoffer kunne belyses ved hjælp af dyrestudier, hvilket kan være et værdifuldt supplement til humane studier.

1. Indledning

I februar 2004 udbød Arbejds miljøforskningsfondet en udredningsopgave vedrørende mangan med titlen ”Mangan og eventuelt andre kemiske stoffer ved metalstøbning og –forarbejdning”. Specielt ønskede man belysning af de kendte skadevirkninger, de eksponeringsniveauer hvor disse virkninger forekommer, samt omfanget af manganudsættelse. Kravet til formen for denne udredning var, at den skulle indeholde et review af den nyere litteratur, og at der skulle afholdes et symposium, hvor udredningsarbejdet kunne diskuteres mellem forskere. Det har endvidere været givet, at udredningen skulle afleveres den 24. juni.

Løsningen denne opgave inden for den relativt korte tidsramme (effektivt ca. 2 mdr.) kræver at opgaven deles ud på forskellige hænder. Arbejds medicinske klinikker i Århus, Ålborg, Vejle, Odense og Hillerød, Kræftens Bekæmpelse og Arbejds miljøinstituttet har således i samarbejde skrevet projektforslaget, som ligger til grund for nærværende udredningsarbejde. Aktive i skrivegruppen har været i alt 6 personer fra tre af de nævnte institutioner, mens følgegruppen har bestået af andre seks personer fra i alt institutioner:

Navn og stilling	Institution	Funktion
David Sherson, adm. overlæge	Arbejds- og miljømedicinsk afd., Vejle	Følgegruppe
Henrik Kolstad, overlæge	Arbejds medicinsk klinik, Århus	Følgegruppe
Jesper Kristiansen, seniorforsker	Arbejds miljøinstituttet	Litteraturreview mv.
Johnni Hansen, seniorforsker	Kræftens Bekæmpelse	Litteraturreview mv.
Karin Sørig Hougaard, forsker	Arbejds miljøinstituttet	Litteraturreview mv.
Lars Brandt, adm. overlæge	Arbejds- og Miljømedicinsk klinik, Odense	Følgegruppe
Maria Therese Llambias, forsker	Kræftens Bekæmpelse	Litteraturreview mv.
Morten Blønd, 1. reservelæge	Arbejds medicinsk klinik, Hillerød	Følgegruppe
Poul Frost, overlæge	Arbejds medicinsk klinik, Århus	Litteraturreview mv.
Sigve W. Christensen, afdelingslæge	Arbejds medicinsk klinik, Aalborg	Følgegruppe
Søren Peter Lund, seniorforsker	Arbejds miljøinstituttet	Litteraturreview mv.
Øyvind Omland, overlæge	Arbejds medicinsk klinik, Aalborg	Følgegruppe

Inden for den korte tidsramme var det ikke muligt at gennemføre en ekstern review-proces, og følgegruppens medlemmer har derfor fungeret som interne reviewere. Det interne review er primært blevet gennemført på kapitler, og gruppen havde gerne set at tidsrammen havde tilladt et grundigere internt review af den samlede rapport, og allerhelst et eksternt review.

Udredningsarbejdet har bestået af flere dele: Først og fremmest et litteraturreview, som krævet af Arbejds miljøforskningsfondet. Review har fokuseret på mangans toksikologi, eksponeringsniveauer og effekterne i de nyere epidemiologiske studier. En anden del af udredningsarbejdet har været at indhente arbejdshygiejniske målinger for om muligt at sammenligne dem med eksponeringsniveauerne i litteraturen. En tredje del har været at undersøge status for manganforskningsprojekter i Norden. Endelig indgår symposiet som en del af aktiviteterne.

Udredningsrapporten består af forskellige kapitler baseret på reviews af relevante studier med fokus på forskellige aspekter om mangan. Kapitel 2 og 3 resumerer kort biologisk betydning og tekniske anvendelser af mangan, samt mangans neurotoksiske effekter. Disse kapitler er primært baseret på

den nyere oversigtslitteratur. De efterfølgende kapitler 4-7 belyser forskellige andre sider af mangan ud fra originallitteratur, bl.a. eksponeringsniveauer, biologiske eksponeringsindikatorer, og de neurologiske effekter af manganeksponering. Effekterne af andre, i arbejdsmiljøet hyppigt forekommende neurotoksiner, gennemgås i kapitel 8 baseret på oversigtslitteratur. Hvert af disse kapitler 4-8 har deres egen diskussion og konklusioner. De danske arbejdshygiejniske målinger diskuteres i forbindelse med eksponeringsniveauerne i de publicerede studier (kapitel 4). Status for manganforskningsprojekter i Norden og referatet fra symposiet findes som bilag, og indgår som del i den samlede vurdering. Udredningens sidste kapitel indeholder konklusioner og anbefalinger, og er forfattet af projektgruppen i fællesskab. Ansvar for udredningens enkelte dele fremgår herunder.

1.1. Hvem har skrevet hvad?

Udredningsrapportens forskellige dele er blevet skrevet af følgende personer:

Kapitel nr.	Titel	Skrevet af
1	Resumé og indledning	<i>Jesper Kristiansen</i>
2	Forekomst, biologisk betydning og industrielle anvendelser af mangan	<i>Søren Peter Lund og Jesper Kristiansen</i>
3	Mangans neurotoksicitet	<i>Søren Peter Lund</i>
4	Manganeksponering i arbejdsmiljøet	<i>Jesper Kristiansen</i>
5	Biologiske eksponeringsindikatorer for mangan	<i>Jesper Kristiansen</i>
6	Erhvervsmæssig manganudsættelse og risiko for neurologiske helbredsskader	<i>Poul Frost, Maria Therese Llambias og Johnni Hansen</i>
7	Sammenhænge mellem eksponering og effekter	<i>Jesper Kristiansen</i>
8	Andre neurotoksiner	<i>Jesper Kristiansen</i>
9	Konklusioner og anbefalinger	<i>Hele projektgruppen</i>

Indholdet af de enkelte kapitler er blevet præsenteret og diskuteret i møder med følgegruppen, samt præsenteret på mangansymposiet 10/6. Karin Sørig Hougaard har lavet status for manganprojekter i Norden. Jesper Kristiansen har koordineret sammenskrivningen, samt stået for redigeringen af rapporten.

2. Forekomst, biologisk betydning og industrielle anvendelser af mangan

2.1. Forekomst og kemi

Mangan (Mn) er et sølvgråt meget hård metal med relativt højt smelte- og kogepunkt (henholdsvis 1244°C og 1900°C). Det er det tolvte mest almindelige grundstof i jordens skorpe, idet ca. 0.10% af skorpen udgøres af Mn. Manganforekomster i naturen findes normalt som pyrolusit (mangandioxid). Kemisk set udmærker mangan sig ved at kunne forekomme i et stort antal oxidationstrin. Metallisk mangan (mangan, Mn^0 oxidationstrin 0) er opløselig i fortyndede syrer, og reagerer med vand. Mangan i oxidationstrin +2 (Mn^{+2}) er den mest stabile form af mangan i opløsning. I naturen forekommer Mn^{+2} især som oxider og hydroxider, og som mineralet rodochrosit (mangancarbonat, $MnCO_3$). Mineralet hausmannit (Mn_3O_4) er et blandet oxid med mangan i oxidationstrin 2 og 3. Mangan i oxidationstrin 3 (Mn^{+3}) forekommer i naturen i forskellige mineraler, udover det nævnte hausmannit, også bixbyite (Mn_2O_3), manganit ($MnOOH$), braunit mv. Mn^{+3} -anionen er ikke stabil i vandig opløsning, men disproportionerer til Mn^{+2} og Mn^{+7} . Selvom Mn^{+3} ikke er stabil i en vandig opløsning alene, så kan kompleksbinding stabilisere denne anion. Det formodes at transferrin i blodet er en vigtig transportør af mangan i form af Mn^{+3} (Aschner et al., 1999). Mangan i oxidationstrin +4 (Mn^{+4}) har kun betydning i form af mangandioxid (mineralet pyrolusit, MnO_2). Mangandioxid er et stærkt oxidationsmiddel. Kaliumpermanganat er det vigtigste kemikalie med mangan i oxidationstrin +7, som er det højeste oxidationstrin mangan kan forekomme i. Ligesom mangandioxid er permanganatkationen stærkt oxiderende.

2.2. Mangan, et nødvendigt mineral

Mangan er et essentielt mineral, der er nødvendig for en række enzymatiske processer i organismen. Manganmangel forekommer dog relativt sjældent, men tilstanden er rapporteret ved normal fodring af kvæg og fjerkræ med kommercielt indkøbt foder. Ved en sådan manganmangel ses en række symptomer på utrivelighed som nedsat vækst og fertilitet, og dertil kommer iøjnefaldende forandringer i knoglevæksten (perose) med forstørrede led og deforme ben med korte, fortykkede rørknogler (Keen et al., 1999).

Forandringer i knoglevæksten kan tilskrives de manganafhængige glykosyl- og xylosyltransferaser, der indgår i dannelsen sidekæder af chondroitinsulfater i proteoglycaner, men mangan synes i det hele taget at være nødvendige for normal knoglevækst og remodelering (Greger 1999; Keen et al., 1999). I den sammenhæng er det værd at bemærke, at udviklingen af osteoporose hos kvinder har kunnet dæmpes med kalciumtilskud givet sammen med tilskud af mangan, zink og kobber (Strause et al. 1994).

I glukoneogenesen indgår mangan som prostetisk gruppe i enzymet i enzymerne pyrovat carboxylase og som co-faktor for enzymet fosforenolpyrovat carboxykinase. Mangan indgår i leverenzymet arginase, der er et vigtigt led i omsætningen af omsætningen af overskydende kvælstof gennem urinstof cyklus (Greger 1999; Keen et al., 1999) Endvidere indgår mangan i den mitokondrielle superoxid-dismutase ($MnSOD$), der er et vigtigt led i bortskaffelsen af den superoxid-anioner (O_2^-) der dannes under den oxidative respiration i mitokondrierne, dvs. den gradvis reduktion af ilt under dannelse af energi. Der foreligger klare beviser på betydningen at

MnSOD som antioxidant i organismens forsvar mod dannelsen toksiske radikaler. Eksempelvis har man ved blokering af en del af hjernens blodforsyning (A. cerebri media) hos mutante mus uden MnSOD kunnet påvise forøget dannelse af superoxid ved genoptagelsen af blodforsyningen (efter reperfusion), hvilket senere blev fulgt af forøgede neurologiske forandringer og forøget cerebral infarktdannelse (Kim et al. 2002).

Af særlig interesse for toksiciteten af mangan er det manganholdige enzym glutamin syntetase i hjernens astrocytter, der katalyserer omdannelsen af neurotransmitteren glutamat til glutamin. Dette enzym er sammen med glutamattransportsystemer helt afgørende for bortskaffelsen af de væsentligste eksitatoriske neurotransmittere i hjernen, og er dermed et afgørende led i balancen mellem eksitation og inhibition (Takeda, 2003). En meget stor del (80%) af hjernes manganindhold er fundet at være knyttet til glutaminsyntetase (Wedler & Denman, 1984), hvilket kan indikere at astrocytterne spiller en rolle ved manganakkumulering i hjernen.

Hos voksne udgør organismens samlede manganindhold et sted mellem 200-400 mmol, svarende til 10-20 mg. Alle væv indeholder mangan, men størst er koncentrationen i benvæv (3.3 ppm i våd vægt), lever (1.68 ppm), nyre (0.93 ppm), pancreas (1.21 ppm) og hår (0.8 ppm), og mere moderat i hjernen (0.34 ppm), gonader (0.19 ppm), og muskler (0.09 ppm). Omkring 40% af kroppens manganindhold er lokaliseret til skelettet (Anderson et al., 1999).

Det daglige behov anslås til 2-5 mg, hvoraf kun 2-5% absorberes, mens resten udskilles igen med afføringen. Særlig righoldig på mangan er cerealier, nødder, grønsager og te. Føden indeholder normalt tilstrækkeligt mangan til at dække det daglige behov, men indholdet kan variere mellem 0.9-10 mg pr. dag. Ved indtagelse af vitaminpiller får man yderligere op til 3 mg pr. tablet. (NAS, 2002; Anderson et al., 1999). I visse egne er drikkevandet særligt manganholdigt, hvorved man kan yderligere få 3-5 mg daglig (1.8-2.3 mg Mn/l), hvilket måske kan have været årsag til neurologiske symptomer efter mere end 10 år hos personer over 50 år (Kondakis et al., 1989), men dette fund bekræftes ikke i en anden tilsvarende undersøgelse (Vieregge et al., 1995). Ved tildeling af et mangantilskud på 15 mg per dag øgedes serumindholdet af mangan gradvist hos kvinder, hvilket må tages som et tegn på at afstanden mellem mangan behov og mangan overskud ikke er særlig stor (Greger, 1999). Institute of Medicine under det amerikanske National Academy of Science sætter den tilstrækkelige daglige optagelse (adequate intake, AI) til 2.3 mg for mænd og 1.8 mg for kvinder, og lidt lavere for børn mellem 1-18 år (1.2-2.2 mg), 0.6 mg for børn i alderen 7-12 måneder og helt ned 0.003 mg for nyfødte mellem 0-6 måneder. Grænseværdien for den tolerable daglige optagelse (no adverse effect level, NOAEL) er sat til 11 mg/dag for voksne og tærskelværdien (low adverse effect level, LOAEL) til 15 mg/dag (NAS, 2002; Greger, 1999).

2.3. Manganoptagelse og -udskillelse

Den samlede manganoptagelse og -udskillelse efter peroral indtagelse kontrolleres af leveren og tarmsystemet i et tæt samspil, og er helt afhængig af fødens indhold af mangan: Ved et lavt indhold af mangan øges absorptionen, og vice versa. Både manganoptagelse og -udskillelse vurderes ud fra helkropseliminationen (*whole body elimination*), der referer til bestemmelser af retentionen af en radioaktiv mærket tracer på varierende tidspunkter efter indgift. For mangan er helkropseliminationen bifasisk efter oral indtagelse, idet en fase med hurtig elimination afløses af en fase med langsommere elimination.

Ved øget oral manganindtagelse øges eliminationen i den hurtige fase, og samtidig udskilles en større del på grund af leverens øgede udskillelse af mangan med galden, men også ved en øget udskillelse af mangan fra tarmen. Underbinding af galdegangen hos rotter nedsætter manganudskillelsen, men øger udskillelsen fra tyndtarmen (Anderson et al., 1999). Den procentvise retention af mangan bestemmes ud fra den helkropseliminationens langsomme fase, og udgør som nævnt ovenfor ikke mere end få procent. Da blodets manganindhold varierer med fødens indhold af mangan, er reguleringen af manganhomeostasen ikke perfekt (Freeland-Graves et al. 1988). Udskillelse af mangan med urinen er ganske lavt, normalt under 0.14% af det optagne, man kan dog stige betragteligt ved høj arbejdsbetinget manganbelastning (se kapitel 5).

Den perorale manganoptagelse afhænger af opløseligheden af fødens manganforbindelser. I et studie af manganoptagelsen hos rotter gav tilsætning af $MnCl_2$ til foderet en fordobling i blodets mangankoncentration, mens tilsætning af samme mængde mangan som MnO_2 ikke var forbundet med nogen forøgelse (Roels et al., 1997). Manganoptagelsen er endvidere afhængig af jernstatus, så effektiviteten af manganoptagelsen er omvendt proportional med fødens indhold af jern. Dette afspejler sandsynligvis at mangan og jern har tilsvarende fysisk-kemiske egenskaber og derfor kan konkurrere om samme transportmekanismer (Keen et al., 1999).

Optagelse fra lungerne er næsten 100%, hvis mangan partikler er små nok til at nå frem til alveolerne, men hastigheden af manganoptagelsen afhænger i høj grad af opløseligheden af de optagne mangan partikler. Det opløselige $MnCl_2$ optages hurtigt i blodet, mens det mere uopløselige MnO_2 i samme doser optages meget langsommere, og den samlede retentionen, samt optagelsen i hjernen er også lavere (Roels et al., 1997). Tilsvarende fjernes $MnSO_4$ hurtigere fra lungerne end det mindre opløselige manganfosfat eller mangandioxid, ligesom optagelsen i hjernen og andre væv er tilsvarende lavere (Dorman et al., 2001). Hos rotter og mus kan en ikke uvæsentlig del af den inhalerede mangan optages direkte i hjernen gennem det olfaktoriske system, dvs. gennem lugtepithelet og ind i lugtkolberne gennem axonal transport (Tjälve & Henriksen, 1999). Hvor stor betydning denne optagelsesvej for mangan har for mennesker er uvist, men da lugtepithelet kun udgør godt 5% af næsehulens mennesker mod 50% hos rotter og kun en mindre del af den samlede inhalerede luftmængde når frem til lugtepithelet, kan optagelsen ad denne vej næppe have samme omfang som hos rotter. Yderligere synes striatum og andre non-olfaktoriske hjernestrukturer ikke at akkumulere mangan efter optagelse ad denne rute (Brenneman et al., 2000).

Mangan i kosten optages hovedsageligt som Mn^{2+} , men efter optagelse oxideres en del til Mn^{3+} , der kan bindes til transferrin. I serum findes Mn^{2+} i flere former, eksempelvis er 84% fundet at være bundet til albuminfraktionen (β -globulin og albumin), 6.4% som hydreret ion, 5.8% bundet til bikarbonat, 2% bundet til citrat og resten i lavmolekylære komplekser, mens Mn^{3+} helt overvejende er bundet til transferrin (Harris & Chen, 1994). I blodet katalyseres oxidationen af Mn^{2+} til Mn^{3+} af ceruloplasmin, hvilket også fremmes af den stærke binding af Mn^{3+} til transferrin. Fordelingen i blodet mellem Mn^{2+} og Mn^{3+} kan have betydning for vævenes manganoptagelse, men knockout mus uden transferrin har kun større optagelse i leveren, men samme optagelse i alle andre væv (Dickinson et al. 1996). Derfor synes andelen af mangan bundet til transferrin kun at have betydning for leverens manganudskillelse, men næppe på optagelsen og fordelingen af mangan til andre væv.

Transport ind i og elimination fra hjernen er ikke fuldstændigt belyst. Transferrinbundet Mn^{3+} optages kun ved transferrin receptormedieret endocytose, mens Mn^{2+} optages enten som fri ion eller via non-specifik transportmekanisme. Optagelse af mangan i hjernen sker enten over kapillærernes

endothelceller eller over plexus choroideus til cerebrospinal væsken og derfra ind i hjernen. Undersøgelser hos rotter viser optagelse af Mn^{2+} , mangancitrat og mangan bundet til transferrin med større hastighed end passiv diffusion, og uden signifikante forskelle mellem forskellige dele af hjernen og plexus choroideus. Optagelsen af mangancitrat var hurtigere for Mn^{2+} og transferrin-bundet Mn^{3+} i næsten alle de undersøgte hjerneregioner, og dertil faldt optagelsehastigheden af henholdsvis mangancitrat og transferrin-bundet Mn^{3+} med stigende tilførsel. Dette synes at pege på eksistensen af en eller flere *carrier*-medierede processer ud over receptormedieret endocytose af transferrin-bundet Mn^{3+} , hvoraf *carrieren* for mangancitrat synes at være den vigtigste (Crossgrove et al., 2003). Samme forskerhold har ikke fundet en aktiv mangantransport fra hjernen til kredsløbet, og hjernens manganudskillelse synes alene at forløbe alene ved passiv diffusion, hvilket giver mulighed for akkumulation i hjernen ved gentagen manganudsættelse (Yokel et al., 2004).

Elimination af mangan fra vævene er sker med forskellig hastighed. Hjerne og benvæv har prolongeret retention, og en halveringstid på mere end 50 dage efter indgift af en enkelt dosis radioaktivt mærket mangan, mod en halveringstid på 10-15 dage i andre væv (Anderson et al., 1999). Initialt fordeles hurtigt ind i de fleste væv, men koncentrationen er 2-4 gange lavere i benvæv end tarm, lever og nyrer, men efter en måned svarer koncentrationen i benvæv til de øvrige væv, og efter to måneder ligger koncentrationen 5-10 gange højere. For hjernen tager det ca. 1 måned at nå maksimal koncentration efter indgift en enkelt dosis mangantracer. Hos rotter elimineres radioaktivt mærket mangan med samme hastighed fra ben- og hjernevæv, hvilket enten må tilskrives at benvævene bestemmer den langsomme fase af manganelimineringen eller at hjerne- og benvæv rent faktisk har samme tidskonstanter.

2.4. Industrielle anvendelser

Det vigtigste anvendelser af mangan er til stålproduktion, som bestanddel af metallegeringer (inklusive stål), batterier, gødning og andre kemikalier.

2.4.1. Anvendelse af mangan i stålindustrien

Mangan er det fjerde-vigtigste metal målt i det antal tons der udvindes årligt, efter jern, aluminium og kobber. Årligt brydes der i størrelsesorden 20 mio. tons manganmalm. Ca. 90% af alt mangan der produceres i dag anvendes ved fremstillingen af stål. Mangan anvendes til to formål, dels til at binde svovl under produktionen af stål, dels som decideret komponent i stallegeringer. Ca. 30% af mangan anvendes til det først formål, mens de resterende 70% indgår i stallegeringer (The International Manganese Institute 2004).

Stål er jernlegeringer med carbon og mangan. Stål har per definition et carbonindhold på maksimalt 2%. Støbejern har carbonindhold højere end 2%. Det normale manganindhold kan variere afhængig af ståltypen, men er normalt <1%. Carbon-fattig stål af særlig høj styrke (eng. HSLA: *high strength low alloy*) udgør 3-4% af det producerede tonnage af stål, og indeholder 1-1.8% mangan. Denne type stål anvendes meget til olie- og gasrørledninger, skibe, og transportmaskiner.

Rustfrit stål, der ud over carbon og mangan også indeholder krom og nikkel, udgør ca. 2% af den producerede mængde stål. Manganindholdet i rustfrit stål er omtrent 1%. Der findes også ”mangan-rustfrit stål”, hvor mangan har erstattet nikkel, hvorved manganindholdet kommer op på 4-16%. Endnu produceres der ikke meget af denne type stål, men afhængig af prisudviklingen på nikkel i forhold til mangan kan denne situation ændre sig.

Hadfield stål indeholder 13% mangan eller mere, og anvendes hvor stor hårdhed og slidstyrke er påkrævet. Blandt de emner der produceres af Hadfield stål kan nævnes jernbanekrydsspor, jernbanesporskifter, tænder i mekaniske graveredskaber, knuseredskaber osv.

Højtlegeret ikke-magnetisk manganstål (10-12%) har særlige anvendelser, fx fremstilling af dele til vekselstrømsgeneratorer og ”kraver” på olieplatforme.

2.4.2. Andre metallurgiske anvendelser

Mangan anvendes i mange aluminiumslegeringer, hvor det øger korrosionsmodstanden. Den kvantitativt vigtigste anvendelse er aluminiums-manganlegeringer i øl- og sodavandsdåser. Manganindholdet er relativt lavt, <1.5%. Mangan tilsættes også til kobber i små mængder (0.1-0.3%) for at deoxidere legeringen og forbedre dets mekaniske egenskaber. Mange kommercielle kobberlegeringer indeholder 1-2% mangan for at øge styrken og forarbejdigheden. Lelegeringer med meget specifikke anvendelser kan indeholde højere koncentrationer af mangan. For eksempel har en legering bestående af 72% Mn, 18% kobber og 10% nikkel en meget høj termisk udvidelseskoefficient, og anvendes derfor i bimetal-kontakter i termiske kontrolanordninger i biler. En anden legering (60% kobber, 20% Mn, 20% nikkel) anvendes til fremstilling af små urdele pga. den høje styrke og ikke-magnetiske egenskaber. Selvom hver af disse legeringer er vigtige på deres område, er det kvantitativt set et meget lille marked for mangan i forhold til stålindustriens behov.

2.4.3. Ikke-metallurgiske anvendelser

Mangandioxid (MnO_2 , »brunsten«) bruges ved fremstilling af såkaldte brunstensbatterier. Under afladningen af batteriet vil hydrogen dannes og akkumuleres ved den ene elektrode, hvorved den isoleres og strømkredsen brydes. Mangandioxids rolle er at oxidere den dannede hydrogen til vand. Andre anvendelser af manganforbindelser er som oxidationsmiddel i den kemiske industri (kaliumpermanganat, mangandioxid), i landbruget som tilsætning til kunstgødning, og i glas og keramikindustrien (for at blege farven stammende fra jernforureninger), mv. Af vigtige organiske manganforbindelser kan nævnes fungicidet Maneb (også med trivialnavnet Mancozeb: mangan ethylen-bis-dithiocarbamat) samt benzintilsætningsstoffet MMT (methylcyclopentadienyl mangan tricarbonyl), der i visse lande bruges som antibankningsmiddel i stedet for tetraethylbly.

Denne side er blank.

3. Mangans neurotoksicitet

Mangan har forholdsvis lav akut toksicitet. LD₅₀ for oralt indgivet mangan er rapporteret til 400 til 830 mg Mn/kg kropsvægt, afhængig af dyrestamme, samt 38 til 64 mg Mn/l ved parenteral dosering. Hos mennesker er rapporteret af manganinduceret skade på luftveje, fertilitet, forplantning og fosterudvikling, men den kritiske effekt ved manganudsættelse må anses at være skade på nervesystemet.

3.1. Påvirkninger af centralnervesystemet

Manganrelaterede symptomer fra centralnervesystemet blev først beskrevet i 1837 af Couper hos fem arbejdere der knuste manganmalm. De væsentligste symptomer var muskelsvaghed, paraplegi, tremor (rysten, skælven), krumbøjning af kroppen under gang, hviskende tale og salivation. Siden er manganforgiftning ("manganisme") beskrevet i talrige rapporter fra hele verden, primært fra arbejdsmiljømæssig udsættelse hos arbejdere i manganminer, manganlegeringsindustrien, batteriindustrien, landbruget, m.fl., men også fra patienter med langvarig ernæring ved parenteral infusion, indtagelse af kaliumpermanganat eller kinesiske urtemedicin (se Pal et al., 1999).

Ved meget høje udsættelsesniveauer, som eksempelvis tidligere forekom i manganminer, udvikledes kronisk mangan encephalopathi, og man har traditionel inddelt dette syndrom i tre faser (Rodier, 1955). Den første fase, der kan vare i adskillige måneder, karakteriseres af subjektive symptomer som mangel på libido (kønsdrift), astheni (krafte-sløshed), somnolens (søvnighed), muskelsmerter og hovedpine. Ofte iagttages en periode med mental eksitation, emotionel ustabilitet, og evt. psykotiske episoder. I anden fase dominerer neurologiske symptomer som ændret gang, udtrykssløse ansigtstræk, alvorligt talebesvær, og også denne fase varer i reglen i flere måneder. I sidste konsolideres de vedvarende neurologiske symptomer, helt uagtet manganudsættelsen ophører. Rodier iagttog, at alle cases kom fra manganudsatte, der arbejdede under jorden og som havde den største manganudsættelse, men langt fra alle arbejdere udviklede symptomer, samt tiden mellem ansættelse og udvikling af symptomer varierede mellem få måneder til mange år, hvilket Rodier bl.a. tilskrev stor individuel variabilitet i metabolisk omsætning af mangan. Den store individuelle variation i følsomhed overfor toksiciteten af mangan er et gennemgående træk i den videnskabelige litteratur vedrørende human udsættelse for mangan.

3.2. Lighedspunkter mellem manganisme og Parkinsons syge

De mest iøjnefaldende effekter er sandsynligvis de motoriske, der har en vis lighed med Parkinsons syge. Mena et al. (1970) var blandt de første til at påpege lighedspunkter mellem symptomer fra kronisk manganforgiftning og Parkinsons syge, f.eks. bradykinesi (langsomhed i bevægelser), rigiditet, sjokkende gang, balancetab og emotionel ustabilitet.

Baseret på det overordnede symptombillede deler Pal et al. (1999) ligesom Rodier det kliniske syndrom ved manganrelateret neurotoksicitet op i 3 stadier: (i) Adfærsændringer. (ii) Parkinsonlignende ændringer. (iii) Dystoni (ufrivillige bevægelser) med alvorlige gangforstyrrelser. Det første stadie er domineret af subjektive symptomer, og i visse tilfælde også psykotiske reaktioner. De subjektive symptomer kan være non-specifikke som træthed, hovedpine, muskel kramper (særlig om natten), lumbago, sialorrhea (spytflod), tab af appetit, apati, søvnløshed, somnolens, hukommelsestab, nedsat koncentrationsevne, nedsat libido, impotens, nedsat

bevægelseshastighed. Disse symptomer har stor individuel variation og varierer i øvrigt. Patienter kan opleve tab af motoriske færdigheder uden forudgående psykotiske symptomer. De psykotiske symptomer omfatter nervøsitet, irritabilitet, og aggressivitet, i visse tilfælde med tvangsmæssig adfærd som ufrivillig syngen, dansen eller løb, samt emotionel ustabilitet i form af ukontrolleret latter- eller grådanfald. I visse tilfælde har patienterne livlige auditive eller visuelle hallucinationer eller mareridt. Patienterne er i reglen klar over det unaturlige i deres følelser og handlinger, man er ude af stand til at kontrollere dem. I næste stadie er der tegn på extrapyramidale forandringer som udvikling af monoton tale med lav stemme, et udtryksløst ansigt (ofte afbrudt af spasmodiske latteranfald eller ufrivillige grimasser), besvær med skrivning, nedsat fingerfærdighed, og i visse tilfælde ufrivillige reaktioner. Typisk optræder parkinsonlignende træk som besvær med at komme op af en lav stol, skubbe frem eller tilbage eller dreje rundt. Særlig baglæns gang er vanskelig, og patienten har tilbøjelighed til at falde. I sidste stadie har patienten et parkinsonlignende syndrom, ofte med alvorlig dystoni af krop og ekstremiteter. På grund af plantar fleksion af foden (sammenkrumning) har de ofte karakteristisk gang ("coq au pied", hanegang), hvor kroppen er udstrakt, armene bøjede og så de ser ud til at spankulere på tåspidser. Focal dystoni i forskellige af hovedets muskler kan give anledning til ufrivillige ansigts grimasser, blepherospasmer (krampe i muskler omkring øjet), okulogyrie kriser (øjenrulning), torticollis (skæv hals), m.fl.. Tremor observeres sjældnere, og ses i modsætning til Parkinsons syge sjældent i hvile. Når disse symptomer først er indsat, forværres symptomerne uanset manganudsættelsen ophører.

3.2.1. Subkliniske effekter

Da skaderne ved manifest manganforgiftning er irreversible, har undersøgelserne været fokuseret på tidlig detektion af neurologiske forandringer med henblik på at forebygge forekomst de kroniske neurotoksiske effekter. Mindre neurologiske forstyrrelser har i de senere år være undersøgt med neuropsykologiske metoder i epidemiologiske tværnsnitstudier. Iregren anbefalede i 1999 at undersøgelser af human manganudsættelse skulle inkludere test af motoriske funktioner, reaktionsevne, hukommelse samt vurdering (rating scales) af sindsstemning og subjektive symptomer. Den videnskabelige litteratur har særlig fokuseret på de motoriske skader af manganudsættelse, og især på ligheder og forskelle mellem manganforgiftning og Parkinsons syge. Samtidig der har været en tilbøjelighed til at overse, at effekterne af manganeksponering i de tidlige faser især synes være forbundet med mere subjektive symptomer. Et udvalg af de nyere epidemiologiske studier vil blive gennemgået mere detaljeret i kapitlerne 4-7.

3.3. Akkumulering af mangan i hjernen

Mangan kan ikke farves ved histologiske undersøgelser, men da mangan er paramagnetisk, giver det anledning til hyperintensitet på T1 vægtede billeder fra undersøgelse med kernemagnetisk resonans (*Magnetic Resonance Imaging*, MR). Koncentrationen af mangan i hjernen er fundet at være højest i GP hos både normale (Larsen et al., 1979) såvel som hos manganeksponerede mennesker (Larsen et al., 1981). Endvidere er der på taiwanesiske arbejdere fra et stålværk, der alle har været udsat for høje koncentrationer ($>27 \text{ mg/m}^3$) af mangan i længere tid fundet akkumulation mangan i GP og striatum ved T1-vægtet MR (Huang et al., 1989; Olanow, 2004). Da mangan primært udskilles med galden fra leveren, kan leversygdom medføre manganakkumulering i hjernen. Ved levercirrhose ses der således signalhyperintensitet i globus pallidus på T1-vægtede billeder hos 80% af patienterne (Hazell & Butterworth, 1999; Olanow, 2004). Disse ændringer er forbundet med extrapyramidale symptomer, men ikke med scoren i neuropsykologiske tests. Ved histopatologiske undersøgelser af hjernevæv fra cirrhotiske patienter med manganakkumulering på MR-scanning findes også Alzheimers type II astrocytose. Blodets mangankoncentration er forøget i

såvel den aktive fase af akut hepatitis som i posthepatisk cirrose, og endnu mere tydeligt hos patienter med manganakkumulering i globus pallidus (Hazell & Butterworth, 1999).

3.4. Forskelle mellem manganisme og Parkinsons syge

Hos førnævnte taiwanesiske arbejdere, der alle havde udtalte symptomer på manganforgiftning efter langvarig udsættelse for høje mangankoncentrationer ($>27 \text{ mg/m}^3$), fandt man ingen hviletremor og behandling med levodopa gav ingen effekt. Desuden var optagelsen af [^{18}F]-6-flouro-dopa (FD) i striatum målt med positron emission tomografi (PET) normal, hvilket indikerer et meget begrænset tab af dopaminerge neuroner i substantia nigra pars compacta (SNc). Ved en follow-up undersøgelse på disse patienter mere end 9 år efter manganudsættelsens ophør var der indtrådt en mild progression af symptomerne, koncentrationerne af mangan i blod, urin og hår var normale, men optagelse af FD var stadig normal (Shinotoh et al, 1997; Huang et al, 1998). Desuden var [^{11}C]-raclopride optagelsen let reduceret i caudatum og normal i putamen, hvilket indikerer meget begrænsede ændringer i antallet af striatale D2 dopaminerge receptorer. Baseret på disse observationer, er der foreslået en model ætiologien ved manganisme hovedsageligt sker nervebaner, der ligger postsynaptisk det nigrostriatale dopaminerge output.

Tabel 3.1: Karakteristiske træk ved Parkinsons syge vs. manganinduceret parkinsonisme (efter Olanow, 2004).

Træk	Parkinsons syge	Manganisme
Klinisk	Hviletremor; asymmetri	Taleforstyrrelser og balanceproblemer tidligt i forløbet; symmetrisk svækkelse; relativt fravær af tremor; specifik dystonia (grimasse, ”hanegang”)
Reaktion på Levodopa behandling	God reaktion	Dårlig reaktion
Motoriske komplikationer induceret af Levodopa	Meget almindelige, især hos patienter hvor Parkinsons syge er startet tidligt	Aldrig observeret
MR (T1-vægtede billeder)	Normal	Signalændring i GP, striatum og SNr bilateralt
FD-PET	Nedsat optagelse i striatum, især i bagerste del af putamen	Normal
Patologi	Degenerering af neuroner i SNc, LC, NBM, DMNV, cortex, rygmarven, perifere nervesystem; Lewy legemer tilstede	Degenerering af neuroner i GP; Lewy legemer ikke tilstede

Effekterne af kronisk manganforgiftning adskiller sig således fra det kliniske billede af Parkinsons syge på en række punkter (se tabel 3.1). Olanow (2004) har foreslået, at disse karakteristiske forskelle, som er resumeret i Tabel 3.1, kan bruges til at differentiere mellem manganisme og Parkinsons syge (Pal et al., 1999. Olanow, 2004).

3.5. Neurotoksisk effekt hos forsøgsdyr

Hos aber har man iagttaget at globus pallidus hurtigt optager mangan og endvidere fastholder det i op til 180 dage efter parenteral dosering (Newland et al., 1989; Eriksson et al., 1992; Shinotoh et al., 1995), men mangan synes også at ophobes i hypofysen (Newland et al, 1989), i putamen og

caudatum (Shinotoh et al, 1995), samt i basale region under putamen og commisura anterior, der sandsynligvis har betydning for de neuropsykiatriske manifestationer af ved manganforgiftning (Pal et al., 1999; Newland, 1999). Ved senere histopatologiske undersøgelser på nogle af disse mangandoserede aber (Olanow et al., 1996; Shinotoh et al., 1995) fundet gliose og gliacelleulær fiber dannelse GFAP immunfarvning i globus pallidus (GP) og i mindre udstrækning i substantia nigra pars reticularis (SNr), samt et øget antal astrocytter ved et udseende som Alzheimer type II, hepatocellulære astrocytter. Nervecellerne i GP og SNr så normale ud, men vurdering af et evt. tab med stereologiske teknik blev ikke foretaget. Ved anvendelse af en laser mikroprobeteknik blev der fundet et øget perivaskulær forekomst af jern og aluminium i de afficerede områder (Olanow et al., 1996), men ikke af mangan i hverken glia- eller nerveceller. Da mangan imidlertid kunne iagttages ved MR, forekommer det sandsynligt at mangan var blevet udskilt igen inden dyrene blev aflivet til de histologiske undersøgelser.

Neurotoksiciteten af mangan har også været undersøgt i ikke-primater, men da de ikke eller kun i mindre grad udvikler samme symptomer som mennesker og non-humane primater, er det svært at ekstrapolere resultaterne fra sådanne undersøgelser til mennesker. Dette kan måske tilskrives den rolle basalganglierne spiller ved toksiciteten af mangan, samt besværligheder med at karakterisere skade på basalganglierne hos non-primate species. Hos rotter er der fundet akkumulering af mangan basalganglierne hos rotter ved dosering i drikkevandet i 3 måneder, men der indtrådte således ikke motoriske deficits, og i sektioner af GP kunne der ikke iagttages gliose eller tab af nerveceller ved tælling af disse (Newland, 1999). Ved dosering af rotter med mangan i drikkevandet (50-100 mg/l) samtidig med at manganudskillelsen blev kompromitteret ved underbinding af ductus choledocus (hovedgaldegangen), akkumuleredes mangan i flerfold i såvel cerebellum (lillehjernen) som striatum efter en måned (Montes et al., 2002). Nerveceller fra GP har vist sig mere følsomme hos rotter doseret med mangan end tilsvarende fra ikke behandlede kontrolrotter, og nervecellerne var især vulnerable overfor glutamat (Spadoni et al, 2000). Der er hos rotter også fundet gangforstyrrelser, nedsat uprovokeret motorisk aktivitet, nedsat evne til hurtige gentagne bevægelser (f.eks. hopning) og nedsat reaktivitet til forskellige stimuli, og disse symptomer, der i en vis udstrækning svarer til de fundne effekter i non-humane primater, er tilmed fundet efter kumulerede doser (70 mg/kg), der i en vis udstrækning svarer til fund i den lavere ende af de anvendte kumulerede doser hos non-humane primater. Endvidere var mangan doseringen fulgt af større neuromotoriske ændringer og nedsat CNS eksitabilitet hos rotter, der inden dosering med mangan var depletet for dopamin ved intrastriatal injektion af 6-hydroxydopamin (Witholdt et al, 2000). Generelt synes ændringer i biogene aminer også at optræde efter kumulerede doser mangan på mindre end 100 mg/kg hos gnavnere, mod 100-1000 mg/kg hos non-humane primater (Newland, 1999).

3.6. Neurotoksisk mekanisme

Det er stadig uklart hvilke mekanismerne der ligger til grund for toksiciteten af mangan. Akkumulering af jern og aluminium i GP hos aber efter manganudsættelse kunne tyde på ændringer i blod-hjerne barrieren ved manganudsættelse, der medfører influx af andre metaller med sandsynlig neurotoksisk effekt (Olanow et al, 1996), og kan måske forklare progressionen af symptomerne efter manganudsættelsen er ophørt og mangan igen ser ud til at være forsvundet fra CP og SNr. Glutamat er centralnervesystemets væsentligste eksitatoriske neurotransmitter, og kan ved persisterende interaktion med N-methyl-D-aspartat (NMDA) receptorer resultere i intracellulær influx af calciumioner og deraf følgende til eksitotoksisk neurondød. Ved forbehandling med dizocilpine (MK-801), der er en non-kompetitiv antagonist til NMDA-receptoren, kan mangans

3. Mangans neurotoksicitet

toksiske effekt blokeres hos rotter, hvilket sandsynliggør et sammenspil mellem mangan og glutamatsættningen i astrocytterne (Brouillet et al., 1993). Mangan akkumuleres i astrocytter, særligt i mitokondriefraktion, hvor det bindes til mitokondriernes indermembran. Her kan det interferere med den oxidative fosforylering, hvilket kan udløse apoptose (programmeret celledød) og frigørelse af mangan til nervecellerne. En anden mulighed er at astrocytterne på grund af energimangel ikke kan optage og omsætte glutamat til glutamin, hvad der kan lede til øget ekstracellulær koncentration af glutamat, og dermed initiere eksitotoksisk neurondød (Dobson et al., 2004). Hazell (2002) peger også på manganakkumulering i astrocytter, der kompromitterer energimetabolismen i disse celler, og fører til oxidativ skade, nedsat astrocyt-nervecelle kommunikation, ændringer i excitation og inhibition, og dermed glutamat-induceret eksitatorisk toksicitet. Selektiv sårbarhed i basalganglierne kan skyldes en kombination af forskellige, og måske summative, effekter på astrocytter i dette område snarere end i en enkelt proces. Gennemgående for en række neurotoksiner med effekt på basalganglierne som mangan, cyanid, hydrogen sulfid, metanol, carbonmonoxid m.fl. er inhibition af mitokondriefunktionen med påfølgende destruktion af pallidum og putamen (striatum) (Albin, 2000). Årsagerne hertil er ukendte, men det muliggør i høj grad interaktion ved udsættelse flere af disse neurotoksiner, eksempelvis både mangan og carbonmonoxid.

Denne side er blank.

4. Manganeksponering i arbejdsmiljøet

4.1. Indledning

Kvantitative estimater af manganeksponeringen (intensitet, varighed) er nødvendige og vigtige for at kunne sammenkæde mangan med helbredseffekter. I langt de fleste epidemiologiske undersøgelser af mangan i arbejdsmiljøet har eksponeringsmålet været den luftbårne manganforurening. I et stort antal undersøgelser har man tilmed anvendt biologiske indikatorer (især mangan i urin eller blod) og i et lille antal studier har man forladt sig udelukkende på biologiske indikatorer. De biologiske eksponeringsindikatorer vil blive gennemgået i det efterfølgende kapitel, og nærværende kapitel vil udelukkende fokusere på den luftbårne manganeksponering. Formålet er dels at vurdere kvaliteten af eksponeringsvurderingerne, dels sammenligne de eksponeringsniveauer fundet i litteraturen med de niveauer man finder i arbejdsmiljøet i Danmark.

Før de publicerede studier gennemgås, rekapituleres principielle aspekter vedrørende arbejds-hygieniske målinger med særligt henblik på mangan. Den efterfølgende gennemgang af studier publiceret i litteraturen vil blive opdelt efter typen af industrier eller processer der undersøges: (1) De industrier, der direkte anvender mangan (eller manganforbindelser), og (2) de industrier, der *ikke* anvender mangan, men hvor eksponeringen sker ved at mangan er en bestanddel af råmaterialet (typisk stål eller jernlegeringer).

4.2. Arbejdshygieniske målinger af manganeksponering

4.2.1. Støvfraktioner

Luftbåren mangans vej ind i kroppen afhænger bl.a. af partikelstørrelsen af det luftbårne støv. Generelt vil store partikler blive opfanget af slimlaget i de øverste (mund, næse, svælg) og centrale luftveje, dvs. luftrør, bronkier, bronkioler osv. (Hansen and Sherson 1994). Fimrehår på overfladecellerne sørger for at bevæge slimlaget opad, hvorved de opfangede partikler kommer op i svælget hvor de enten synkes eller hostes ud. Partikler der synkes, vil passere gennem mave-tarmkanalen hvor mangan (og andre stoffer) kan absorberes.

I modsætning hertil vil de små partikler når ned i lungernes dybeste afsnit, alveolerne, og absorberes her. I alveolerne findes ingen fimrehår til at transportere partiklerne væk, men deponerede partikler vil med tiden blive opløst eller optaget af makrofagceller (Hansen and Sherson 1994). Derved frigøres mangan som derefter diffunderer over i blodbanen.

På den baggrund er det relevant at definere forskellige støvfraktioner efter hvor de ender i det respiratoriske system. I forbindelse med eksponering for mangan er specielt fraktionerne ”respirabelt” og ”inhalerbart” støv som er interessante. Disse støvfraktioner defineres som (Schibye and Vinzents 1996):

Inhalerbart støv: Den fraktion af støvet i det omgivende luft, der kan indåndes.

4. Manganeksponering

Respirabelt støv: Den fraktion af det inhalerbare støv der kan nå alveolerne kaldes den respirable fraktion (DS/EN 481). Normalt har respirabelt støv en aerodynamisk diameter (D_a) mindre end $5\mu\text{m}$.

4.2.2. Partikelstørrelsens betydning for den absorberede dosis

Den fraktion af partiklerne, der deponeres i de forskellige dele af luftvejene afhænger af partikelstørrelsen, og af om man ånder gennem næsen eller munden. Fine partikler, der kan nå ned i alveolerne, har en deponeringseffektivitet mellem ca. 20 og 50%. For grovere partikler, der deponeres i de øvre luftveje, er deponeringseffektiviteten typisk tæt på 100% (Schibye and Vinzents 1996). Da disse partikler til slut absorberes i mave-tarmkanalen, hvor manganabsorptionen er meget mindre end i alveolerne (typisk 2-5% mod ca. 100% i alveolerne), bliver deres samlede bidrag til dosis alligevel mindre. Et regneeksempel illustrerer partikelfordelingens rolle for den absorberede mangandosis. Vi antager, at en person indånder et samlet volumen luft på 10 m^3 på en arbejdsdag, og mangankoncentrationen er 0.2 mg/m^3 .

Ultrafine partikler med $D_a < 0.1\ \mu\text{m}$:

Bidrag fra inhalation = $0.2\text{ mg/m}^3 \times 10\text{ m}^3/\text{dag} \times 30\%$ (deponeret) $\times 100\%$ (absorberet) = **0.6 mg Mn/dag**.

”Grove” partikler med $D_a > 10\ \mu\text{m}$:

Bidrag fra inhalation = $0.2\text{ mg/m}^3 \times 10\text{ m}^3/\text{dag} \times 75$ (deponeret) $\times 4\%$ (absorberet) = **0.06 mg Mn/dag**.

Dvs. den samme eksponering (0.2 mg/m^3) kan give anledning til en 10-fold forskel i absorberet dosis.

4.2.3. Inhalerbart versus totalstøv

I langt de fleste af litteraturens studier er blevet målt totalstøv, ikke inhalerbart støv. Totalstøv er defineret som støv opsamlet uden brug af en forudskiller. Da begrebet er operationelt defineret, afhænger det af fysiske forhold under opsamlingen, fx vindretning og -hastighed, opsamlerens placering, luftstrømmens hastighed ved opsamlerens åbning osv. Målinger af totalstøv vil derfor ikke være entydige. Totalstøvsamlere er som regel mindre effektive end opsamlere af inhalerbart støv ved høje partikelstørrelser (Tsai et al. 1996a; Vinzents et al. 1995; Tsai et al. 1996b), men forskellen afhænger af partikelstørrelsen. Jo mindre partiklerne er, jo mindre forskel er der mellem målinger af ”totalstøv” og inhalerbart støv. Vinzents et al. (1995) sammenlignede opsamlingen af totalstøv med inhalerbart støv for forskellige processer og industrier. For aluminiumssvejsning fandt de således at forholdet mellem inhalerbart støv og totalstøv var 0.95, 1.36 og 0.67 for hhv. støv, aluminium i støv og reststøv, dvs. god overensstemmelse mellem de to typer opsamlinger, jf. den erfaring at svejserøg består af meget fine partikler. I et aluminiumsstøberi var forholdet 3.57, idet det aluminiumsholdige støv på støberiet er mere ”grovkornet” end det aluminiumsholdige støv (røg) frembragt ved svejsning i aluminium. I en virksomhed der producerede blybatterier fandt man forhold mellem inhalerbart og totalstøv fra 1.29 til 3.21 for forskellige komponenter af støvet. Tsai et al. (1996a) fandt i nikkellindustrien en ratio inhalerbart/totalstøv på 1.3-2.4 for støv, og 1.5-3.5 for nikkel. Samlet ser det ud til at totalstøvmålinger kan underestimere den inhalerede støvmængde med op til en faktor ca. 4.

Den del af støvet, der er inhalerbart (eller respirabelt) afhænger som nævnt af partiklernes størrelse. Ideelt bør en prøveopsamler for inhalerbart (respirabelt) støv have en opsamlingskarakteristik

svarende til definitionen af den pågældende støvfraktion under alle opsamlingsbetingelser (vindhastighed, placering mv.), men dette er ikke altid tilfældet. Sammenligning af 8 forskellige personbårne opsamlere for inhalerbart støv har vist, at deres opsamlingskarakteristik er rimeligt i overensstemmelse med definitionen af inhalerbart støv ved begrænsede vindhastigheder (svarende til indendørs målinger) (Kenny et al. 1997). Til gengæld har en anden undersøgelse vist, at mange opsamlere ved anvendelse til stationære målinger både kan opsamle for mange og for få partikler afhængig af partikelstørrelsen og vindretning (i forhold til opsamlerens åbning) og –hastighed (Li et al. 2000).

4.2.4. Målestrategi

I toksikologiske undersøgelser bør eksponeringsmålingerne ideelt set udføres på de individer, som indgår i undersøgelsen (og som man observerer effekterne hos). Én strategi vil være at måle eksponeringen for alle individer. Et sådant måleprogram er ofte for kostbart, om derfor vil man søge at reducere størrelsen af det. En alternativ strategi er randomiseret udvælgelse af et mindre antal personer fra gruppen, evt. i kombination med stratificering. Ved stratificeringen inddeler man de beskæftigede i forskellige såkaldte homogene eksponeringsgrupper, således at forskellene mellem eksponeringsniveauerne er stor (ofte en faktor 4-5) mellem grupperne, mens niveauet for alle individer inden for en gruppe er tilnærmelsesvis den samme. Stratificeringen foretages oftest på grundlag af jobtitel (jobfunktion) eller eksponeringsfaktorer, såsom arbejde i samme rum, ens ventilationsforhold, generel eksponeringskilde osv. Det bør dokumenteres at stratificeringen lever op til disse krav før undersøgelsen går i gang. Eksponeringsniveauet i en homogen eksponeringsgruppe kan bestemmes med personbårne eller stationære målinger. Som en tommelfingerregel bør mindst 10% af de mulige positioner (stationære målinger) eller 10% af individerne i gruppen måles.

En del epidemiologiske undersøgelser baserer sig på historiske målinger, dvs. eksponeringsmålinger foretaget på virksomheden i en anden sammenhæng end den epidemiologiske undersøgelse. Derfor vil den anvendte strategi ofte være anderledes end den netop beskrevne. Der kan fx være tale om ”worst-case” målinger, hvor man har udvalgt de jobtitler eller processer hvor eksponeringen forventes at være størst, og udført målingerne i tidsrum, hvor eksponeringsniveauet er maksimalt. Endelig kan der være tale om kildestyrkemålinger, hvor enkelte maskiners eller processers afgivelse af forurening bestemmes. Sådanne målinger vil forventes at overestimere den sande eksponering for individerne i den (efterfølgende) epidemiologiske undersøgelse.

4.2.5. Samlede usikkerheder ved eksponeringsmålinger

Den samlede betydning af disse aspekter for den estimerede dosis kan summeres således: For to enslydende støvkoncentrationer målt som inhalerbart støv eller totalstøv, kan den faktisk absorberede dosis variere med op til en faktor 10 pga. forskelle i partikelstørrelsesfordeling. Totalstøv målt i stedet for inhalerbart støv: Den absorberede dosis kan undervurderes med en faktor 1-4 afhængig af partikelstørrelsesfordelingen. Forskelle i prøvetagningstrategi: Kendes ikke, men der er formodentlig tale om forskelle i samme størrelsesorden.

4.3. Manganeksponeringer i epidemiologiske studier

Herunder er resumeret manganmålinger i epidemiologiske tværnsnitstudier af mangan. Studierne er resumeret i tabelform med oplysninger om målestrategi og prøvetagningsudstyr (hvis angivet) i Tabel 4.1 og 4.2. Den gennemsnitlige værdi for den pågældende industrivirksomhed eller proces er ligeledes angivet. Den aritmetiske middelværdi er foretrukket frem for den geometriske, idet det er den aritmetiske der er den relevante parameter i toksiko-kinetiske modeller (Rappaport 1991).

4.3.1. Industrier med direkte håndtering af mangan

De publicerede studier stammer fra manganminer, ferro- og silico-manganproduktion, fremstilling af brunstensbatterier, produktion og en kemisk industri (fremstilling af mangansalte).

Manganoxid- og saltværk (Roels et al. 1987b;Roels et al. 1987a): På denne virksomhed med 150 ansatte produceres en række mangansalte, bl.a. sulfat, nitrat, samt oxider (Mn_3O_4 og MnO_2) ved kemiske behandlinger af mangandioxidmalm (råmateriale). Eksponeringen sker når malm og mellemprodukter transporteres mekanisk og når slutprodukterne kommer i sække. Til at bedømme eksponeringen blev valgt en strategi baseret på homogene eksponeringsgrupper (11 grupper), og der er taget i alt 80 målinger. Alle disse er målinger af mangan i totalstøv. Gennemsnitligt blev fundet 1.33 mg Mn/m^3 (fra 0.07 til 8.61 mg/m^3), 95%-percentilen blev estimeret til 3.3 mg/m^3 . Virksomheden er blevet undersøgt i et senere studie (Buchet et al. 1993), og her fandt man et gennemsnit på 0.95 mg Mn/m^3 (totalstøv). Man målte denne gang også mangan i respirabelt støv og fandt 0.22 mg Mn/m^3 .

Fremstilling af brunstensbatterier: Roels et al. (1992) undersøgte 92 ansatte med eksponering for mangandioxid på en stor batteriproducerende virksomhed (antal ansatte i alt: 1100). Både mangan i respirabelt og i totalstøv blev målt (personbårne målinger). Alle personers støvekspose blev målt (N= 92 målinger). Den gennemsnitlige eksponering var 1.78 mg Mn/m^3 (totalstøv, interval 0.046 - 10.8 mg/m^3) og 0.30 mg Mn/m^3 (respirabelt støv, interval 0.021 - 1.32 mg/m^3), med 95% percentiler på 7.1 og 0.91 mg Mn/m^3 for hhv. totalstøv og respirabelt støv. Også denne virksomhed er blevet genundersøgt med rimelig overensstemmelse mellem eksponeringsmålene: Buchet et al. (1993) fandt eksponeringer på 1.37 mg Mn/m^3 (totalstøv) og 0.26 mg Mn/m^3 (respirabelt støv). Jf. de indledende bemærkninger om totalstøv versus inhalerbart støv, så rapporterede Roels et al. (1999) at totalstøvmålingerne opsamlet med de anvendte Casella-opsamlere havde underestimeret den totale støvmængde for denne batterifabrik, særligt efter 1994 pga. ”mekaniske ændringer i aerosolen”. En polsk batterifabrik er blevet undersøgt af Sinczuk-Walzak et al. (2001), og fandt 0.34 mg Mn/m^3 i totalstøv. Detaljer om prøvetagningsstrategien er dog ikke angivet (resultater fra svejsning findes i samme artikel, se senere).

Forarbejdning af manganmalm (malmmølle) (Chia et al. 1993): Produktion af formalet manganmalm ud fra råmalm. Råmalmen formales i en kuglemølle, og det formalede produkt pakkes i sække. Især den sidstnævnte proces er meget støvende. Eksponeringen blev estimeret fra et måleprogram baseret på ”worst-case” strategi, idet kun der kun var blevet målt på ansatte i pakkeafdelingen. De historiske målinger viste et stort fald fra gennemsnitligt 4 - 5 mg Mn/m^3 i perioden 1891-85 til mindre end 0.1 mg Mn/m^3 i 1991 (totalstøv).

Ferro- og silicomanganproduktion: Der er en række studier foretaget på ferro- og silicomanganværker. Ved produktionen af ferromangan og silicomangan knuses manganholdigt malm (pyrolusit) og smeltes sammen med koks (reduktionsmiddel). Manganindholdet er højt i både råmateriale og produkterne (50-80%) (Mergler et al. 1994;Lucchini et al. 1997). De ansatte eksponeres for manganstøv ved knusningen af råmateriale og produkterne, samt for manganrøg ved tømning af ovnene og afkøling af smelten i åbne kar (Mergler et al. 1994). De kemiske specier er rapporteret til primært at være diverse manganoxider indeholdende både divalent, trivalent og tetravalent mangan (MnO_2 , Mn_2O_3 , Mn_3O_4) (Lucchini et al. 1997;Lucchini et al. 1999). I et studie på tre norske ferro- og silicomanganværker fandt Ellingsen et al. (2003) at mangan i oxidationstrin 0 og +2 (dvs.

4. Manganeksponering

manganmetal, ferromangan, MnO og Mn²⁺ fra det blandede oxid Mn₃O₄) var den største manganfraktion i støvet.

Mergler et al. (1994) undersøgte ansatte på et canadisk ferro- og silicomanganværk. Hovedproduktionen var ferro-mangan. Eksponeringen blev vurderet ved stationære målinger i 13 repræsentative områder (stratificeringsstrategi), og man fandt gennemsnitskoncentrationer på hhv. 1.19 og 0.12 mg Mn/m³ for hhv. inhalerbart (N=38) og respirabelt støv (N=37).

Italienske ferro- og silicomanganværker er blevet undersøgt af Alessio et al. (1989), Siqueira & Moraes (1989), Siqueira et al. (1991), Lucchini et al. (1995;1997;1999) og Apostoli et al. (2000). I de tre førstnævnte studier gives ingen detaljer om støvmålingerne, og det virker som de rapporterede værdier er ”historiske”, dvs. fra måleprogrammer udført i anden forbindelse. I de to studier Lucchini et al. 1995 og Lucchini et al. 1997 blev eksponeringen målt ca. en måned før selve undersøgelsens udførelse. Det er ikke klart hvorvidt disse målinger er udført i forbindelse med selve det epidemiologiske studie, eller om målingerne er et led i det måleprogram som der synes at have været i gang siden 1987 (Lucchini et al., 1999). I undersøgelsen beskrevet af Lucchini et al. (1999) blev målingerne udført under studiet, men detaljer om prøvetagningsstrategien gives ikke. Heller ikke i artiklen af Apostoli et al. (2000) gives disse informationer.

I studierne rapporteres gennemsnitskoncentrationer på 0.65 mg Mn/m³ (formalingsområde, Siqueira og Moraes, 1989), 0.28 mg Mn/m³ (støbeområde, Siqueira og Moraes, 1989), 0.46 mg Mn/m³ (Siqueira et al., 1991), 0.27 mg Mn/m³ (støbeområdet, Lucchini et al., 1995), 0.19 mg Mn/m³ (hele værket, Lucchini et al., 1997), 0.18 mg Mn/m³ (hele værket, Lucchini et al., 1999), 0.45 mg Mn/m³ (ovnområde, Lucchini et al., 1999) og 0.20 mg Mn/m³ (Apostoli et al., 2000). Alle værdierne er mangan i totalstøv, men de respirable mangankoncentrationer angives til at udgøre 50-60% af mangan i totalstøv (Lucchini et al., 1995. Lucchini et al., 1997), eller forholdet mellem mangan i totalstøv og respirabelt støv 2-2.8 (svarende til 36-50% i respirabelt støv i forhold til totalstøv) (Apostoli et al., 2000). Der er anvendt både personbårne og stationære målinger (kun personbårne målinger i Apostoli et al., 2000), men resultaterne for de to typer målinger er ikke angivet hver for sig.

I det førnævnte studie af 3 norske ferro- og silicomanganværker målte Ellingsen et al. (2003) mangan i inhalerbart og respirabelt støv for alle involverede (dog et mindre antal målinger af respirabelt støv på det ene værk). Hver person blev målt på tre dage, hvilket gør at man er i stand til at vurdere dag-til-dag variationen. Endvidere blev støvet karakteriseret mht. graden af opløselighed. Støvet blev inddelt i fire fraktioner, de tre første blev tilsammen karakteriseret som ”opløseligt” mangan (dvs. biotilgængeligt) mens den sidste fraktion (silico-mangan) blev karakteriseret som ”uopløseligt” (formodentlig ikke biotilgængeligt). I gennemsnit fandt man 0.75 mg Mn/m³ (inhalerbart) og 0.064 mg Mn/m³ (respirabelt). Medtager man kun ”opløseligt” mangan får man 0.57 og 0.049 mg Mn/m³ for hhv. inhalerbart og respirabelt støv. For gentagne målinger på samme person var dag-til-dag variationskoefficienten 69% og 72% for mangan i hhv. inhalerbart og respirabelt støv.

Myers et al. (2003b;2003c) undersøgte en hel mangansmelteindustri i Sydafrika, hvilket omfattede 3 ferro-mangan og silicomanganværker. Målestrategien var baseret på homogene eksponeringsgrupper, og antallet af målinger var baseret på statistiske overvejelser (sandsynlighed på mindst 90% for at måle på mindst en person blandt de 10% med højst eksponering i eksponerings-

4. Manganeksponering

gruppen). For de tre blandede ferro- og silicomanganværker fandt man 0.8, 1.4 og 2.7 mg Mn/m³ (inhalerbart).

Manganminer: Brydning af manganmalm, inklusive behandling og transport af malm, er støvende arbejde og indebærer en potentiel risiko for høj manganeksponering. Hochberg et al. (1996) rapporterede om meget høje manganeksponeringer (>20 mg Mn/m³) men baseret på ældre historiske data. Myers et al. (2003a) rapporterede eksponeringsdata fra 2 sydafrikanske underjordiske miner. Disse data var fra et obligatorisk arbejdshygiejnisk måleprogram for støv. Måledata blev inddelt efter fem homogene eksponeringsgrupper (stratificering). Gentagne målinger for disse jobs blev midlet over en periode på 4 år, og manganindholdet blev beregnet ud fra fundne Mn%-værdier på poollet støv (to målinger udført per år). Laboratoriets analysenøjagtighed med hensyn til mangan i støv blev verificeret. Endvidere blev det hygiejniske måleprogram valideret ved parallel prøvetagning med IOM opsamlere (N=30). Man fandt at opsamling med åbne kassetter systematisk gav 30% mindre støvmængder end IOM opsamlerne, hvilket er i overensstemmelse med bemærkningerne i indledningen vedrørende totalstøv og respirabelt støv. Eksponeringsniveauerne for de to miner fordelt på de fem jobkategorier var: 0.27 og 0.19 mg Mn/m³ (arbejde i minen), 0.78 og 0.33 mg Mn/m³ (knusning af malm), 0.21 og 0.22 mg Mn/m³ (ingeniørarbejde), 0.24 og 0.29 mg/m³ (reparation, service) og 0.06 mg Mn/m³ (kontor).

Emaljeproduktion: Deschamps et al. (2001) undersøgte 138 ansatte på en fabrik, der fremstiller emalje. De ansatte var eksponerede for mangan når mellemprodukter blev transporteret og når slutproduktet skulle i sække. Eksponeringsniveauet blev målt med stationære (N=15) og personbårne (N=15) målinger på udvalgte repræsentative lokaliteter (N=15). Der angives ikke nogen detaljer, udover at støvprøverne er blevet opsamlet på Whatman-filtre.

Produktion af elektrolytisk metallisk mangan: Gibbs et al. (1999) rapporterede målinger i en kemisk industri, hvor man bl.a. producerede metallisk mangan til aluminiumlegeringer. Antal ansatte i alt 190. Jobs med potentiel manganeksponering blev delt ind i 12 homogene grupper mht. manganeksponeringsniveauet. I alt blev der udført 63 målinger (parallelle opsamlinger af totalstøv og respirabelt støv). Gennemsnitskoncentrationerne blev fundet til 0.18 og 0.066 mg Mn/m³ for hhv. totalstøv og respirabelt støv.

4. Manganeksponeering

Tabel 4.1: Resumé af eksponeringsmålinger i industrier eller processer med manganeksponeering (direkte håndtering af Mn)

Reference	Virksomhed, produktion og antal deltagere	L-Mn målinger, art og antal, strategi	L-Mn (mg/m ³)		Detaljer om prøvetagningsudstyr. Andre bemærkninger.
			Totalstøv (inhalerbart)	Respirabel	
Roels et al., (1987a,b)	Manganoxid og -saltværk (Mn-oxider, MnSO ₄ , MnCO ₃ , Mn(NO ₃) ₂ . N=141	80 personbårne målinger, stratificeret prøvetagning (11 identificerede arbejdspladser).	1.33	ND	Casella airsampler, Casella filterholder (37 mm) med Whatman glasfiberfilter
Alessio et al., 1989 ("præliminær rapport")	Støberi, producerer jern-manganlegeringer, N=14	Støvværdierne refererer til hhv. valseområdet ("dust") og støbeområdet ("fumes").	0.4-1.1 "mainly dust"	0.05-0.9 "mainly fumes"	Ingen detaljer angivet. Historiske data?
Siqueira og Moraes, 1989	Fe-Mn virksomhed, N=40	Støvværdierne refererer til hhv. formalings- og støbeområdet	0.65 0.28	ND	Ingen detaljer angivet. Historiske data?
Siqueira et al., 1991	Fe-Mn virksomhed, N=35	Stationære opsamlinger, ingen yderligere detaljer	0.46	ND	MSA elektrostatisk opsamler.
Roels et al., 1992	Batterifabrik (MnO ₂), N=92	92 personbårne målinger (alle personer).	1.78	0.30	Casella cyclone elutriator/filter head. Respirabelt støv opsamlet på cellulose-ester filter (Millipore), og non-respirabelt støv opsamlet i en "grit pot" efter filtret.
Chia et al., 1993	Manganmalmmølle (formaling af manganmalm), N=17. Pakning af formalet manganmalm er meget støvende.	Måleprogram 1980-91. Kun pakke-afdelingen. Personbårne målinger	1.59 (gn.snit for 1981-91). 0.06 (for 1991)	ND	Historiske data fra måleprogram.
Buchet et al., 1993	Batterifabrik (MnO ₂), N=39 Manganoxid og -saltværk, N=29	Ingen detaljer om antal. Vedr. metode henvises til Roels et al., 1992.	1.37 0.95	0.26 0.22	Henvielse til Roels et al., 1992.
Mergler et al. 1994	Ferro- og silicomanganværk, eksponering ved knusning af råmaterialer, ved tapning fra ovn, afkøling i åbne forme. N=74.	Stationære målinger i åndingszonen på 13 repræsentative lokaliteter. I alt N=38.	1.19	0.12	Gillian HFS pumper m. filterkassetter (37 mm) med Millipore celluloseacetatfilter (0.8 µm). Dorr Oliver nylon cykloner til respirabelt støv.
Lucchini et al., 1995	Ferro- og silicomanganværk. Højeste Mn-eksponering i støbeområdet (N=19), derefter vedligeholdelse (N=19), lavest kontorpersonale, laboratoriepersonale etc. (N=20).	Personbårne og stationære målinger (opsamlet parallelt). Prøvetagning foretaget ca. en måned før virksomheden midlertidigt indstiller produktionen.	0.27 0.12 0.027	50-60% af totalstøv	Ingen detaljer angivet.
Hochberg et al., 1996	Minearbejdere, højeste eksponering ved boring af huller til eksplosiver (under jorden).	Kun historiske optegnelser.	62.5-250	ND	Ingen detaljer angivet.
Lucchini et al., 1997	Ferro- og silicomanganværk. Eksponering næsten udelukkende for Mn-oxider. N=35.	Stationære og personbårne målinger, ca. en måned før undersøgelsens start. Antal ikke givet.	0.19	50-60% af totalstøv	Zembali pumper m. Sartorius 37 mm celluloseacetatfilter (0.8 µm). Modificerede Lippman cykloner til respirabelt støv.

Tabellen fortsætter.

4. Manganeksponering

Tabellen fortsat fra forrige side

Reference	Virksomhed, produktion og antal deltagere	L-Mn målinger, art og antal, strategi	L-Mn (mg/m ³)		Detaljer om prøvetagningsudstyr. Andre bemærkninger.
			Totalstøv (inhalerbart)	Respirabel	
Lucchini et al., 1999	Ferro- og silicomanganværk. Eksponering næsten udelukkende for Mn-oxider. N=61.	Stationære og personbårne målinger gennemført i undersøgelsesperioden. Antal ikke angivet.	0.18 (hele værket) 0.45 (ovnområde)	40-60% af totalstøv	Zembali pumper m. Sartorius 37 mm celluloseacetatfilter (0.8 µm). Modificerede Lippman cykloner til respirabelt støv.
Gibbs et al., 1999	Produktion af elektrolytisk Mn. N=75.	Personbårne målinger af total og respirabelt støv fra 12 homogene jobkategorier. N=63 prøver i alt.	0.18	0.066	SKC pumper med blandede cellulose-ester filtre (0.8 µm). SKC aluminiumcycloner til respirabelt støv.
Apostoli et al., 2000	Ferro- og silicomanganværk. Eksponering næsten udelukkende for Mn-oxider. N=94.	Personbårne målinger. N=94.	0.20	(respirabel fraktion 36-50% af totalstøv)	Zembali pumper m. celluloseacetatfilter (0.8 µm). Lippman cykloner til respirabelt støv.
Sinczuk-Walcak et al., 2001	Arbejdere på batterifabrik. N=13.	Reference til polsk standard for prøvetagning. Formodentlig stationære målinger. Antal ikke angivet.	0.34	ND	Ingen detaljer angivet.
Deschamps et al. (2001)	Emaljeproduktion. Eksponerede for MnO ₂ . N=138 (mænd=114, kvinder=24).	Personbårne målinger af totalstøv (N=15), stationære målinger af totalstøv og respirabelt støv. Stationære målinger udført på 15 repræsentative lokaliteter i arbejdernes åndingszone (N=15).	Ikke angivet	0.057 (personbårne) 0.013 (stationære)	Opsamling på Whatman-filtre, ellers ingen detaljer angivet.
Ellingsen et al. (2003)	To ferro- og silicomanganværker og eet silicomanganværk.	Personbårne målinger (alle personer). Parallel opsamling af inhalerbart og respirabelt støv på to værker, på det tredje opsamling af inhalerbart støv og et begrænset antal respirabelt støv. Tre "full-shift" målinger på hver person. N=265 (inhalerbart), N=167 (respirabelt).	0.75 (inhalerbar)	0.064	IOM personbårne aerosolopsamlere med celluloseester Millipore-filter (0.8 µm). Casella cykloner til respirabelt støv.
Myers et al. (2003b;2003c)	Mangansmelteindustri i Sydafrika (3 ferro- og silicomangansmelterier, 1 ferro-siliciumsmelteri, 1 anlæg til håndtering af færdigt produkt)	Personbårne målinger. N=442 i homogene eksponeringszoner for hvert job. Tre Fe-Si værker: 0.8; 1.4; 2.7. Fe-Si værk: 0.21. Produkthåndtering: 0.35.	0.82 (Gn.snit alle jobs, inhalerbart støv)	ND	IOM personbårne aerosolopsamlere, Gillian Gilair-pumper, cellulose-ester membranfilter.
Myers et al. (2003a)	To manganminer, inklusiv bearbejdningsanlæg for manganmalm (knusning)	Data fra register over obligatoriske arbejds-hygieniske målinger (personbårne). Baseret på repræsentative jobs. Minearbejde: 0.27; 0.19. Bearbejdning: 0.78; 0.33.	0.21 (gennemsnit, alle jobs)	ND	Gilair pumper, open-faced kassetter med 37 mm cellulosenitratfilter. Validering foretaget i forhold til IOM opsamlere: Open-faced kassetter giver 30% mindre end IOM.

L-Mn: Mangan i luft.

4. Manganeksponering

Tabel 4.2: Resumé af eksponeringsmålinger i industrier eller processer med manganeksponering (ingen direkte håndtering af Mn)

Reference	Virksomhed, produktion og antal deltagere	L-Mn målinger, art og antal	L-Mn (mg/m ³)		Detaljer om prøvetagningsudstyr, andre bemærkninger
			Totalstøv	Respirabel	
Wennberg et al., 1991 (flere detaljer i Wennberg et al., 1990, og referencer heri)	To stålmelterier, N=30	Personbårne og stationære målinger. Gennemsnit for alle typer jobs for de to virksomheder.	0.18 0.41	20-80% af totalstøv	Ingen detaljer angivet (kan findes i Wennberg et al., 1990 og referencer heri).
Järvisalo et al., 1992	Svejsere på skibsværft. MMA svejsning i sortjern. N=15.	Personbårne målinger for 5 svejsere. Heldagsmålinger i 5 konsekutive arbejdsdage (i alt N=24).	0.36	ND	Ingen detaljer angivet.
Sjögren et al., 1996	Svejsere (jernbaneskiner), N=12	Kun to målinger for svejsning med ESAB OK 86.28. Ingen detaljer angivet.	0.1, 0.5	ND	Ingen detaljer angivet.
Barrington et al., 1998	Arbejdere beskæftiget med sporreparationer, N=6, heraf 4 svejsere. Derudover 1 svejser (sortjern) og 1 maskinarbejder	Historiske målinger for tre svejsere, N=21. Heraf 12 for indendørsarbejde og 9 for udendørsarbejde.	0.6 (inde) 1.2 (ude)	ND	Ingen detaljer angivet.
Lander et al., 1999	Støberiarbejdere på tre jernstøberier (beskæftiget med transport af råmateriale, smeltning, støbning). N=24.	Stationære målinger. Opsamlere placeret 2-5 m fra ovne. Kun målinger på to støberier. N=6 (totalstøv), N=2 (respirabel)	0.039 0.005	0.027 ND	GilAir 1-SC opsamlere med blandede celluloseacetatestre (0.8 µm). Ingen informationer om prøvetagning af respirabel støvfraktion.
Smargiassi et al., 2000	Svejsaafdeling på virksomhed specialiseret i samling af tilbehør til tunge maskiner. Svejsning i stål og sortjern. 24 svejsestationer, hver udstyret med fleksibel lokal udsugning. Primær svejseteknik: GMAW. Svejsetråd indeholder 1-5% Mn.	Personbårne målinger af totalstøv i to konsekutive dage på 10 svejsere, efterfulgt af målinger af respirabelt støv i to dage.	0.18	0.11	Gilian pumper, tredels closed-face 37mm kassette m. teflon filtre (0.45 µm). Til respirabelt støv blev brugt en York respirabel støvopsamler (median cut-off 4 µm).
Luse et al., 2000	Svejsere (ingen detaljer angivet). N=46.	Ingen detaljer angivet. N=198.	0.003-2.6	ND	Ingen detaljer angivet.
Sinczuk-Walcak et al., 2001	Mænd på skibsværfter og elektrisk industri (N=62 svejsere og maskinarbejdere). MMA eller MAG svejsning i sortjern.	Reference til polsk standard for prøvetagning. Formodentlig stationære målinger. Antal ikke angivet.	0.40	ND	Ingen detaljer angivet.

L-Mn: Mangan i luft.

4.3.2. Industrier *uden* håndtering af mangan

De publicerede studier i denne kategori stammer fra jern- og stålindustrien eller svejsning. Selvom jernstøberier inkluderes i denne kategori, så tilsættes mangan som ferro- eller silicomangan i begrænset omfang til støbejernet. Men den direkte håndtering af mangan sker mere sporadisk end i de tidligere gennemgåede industrier.

Støberier: Undersøgelse på to svenske stålsmelteværker af Wennberg et al. (1991) (svensk sproget rapport i Arbete och Hälsa (Wennberg et al. 1990)). I den svenske rapport kaldes værkerne også for mangansmelteværker, og ifølge beskrivelsen producerer værkerne manganstål (Wennberg et al. 1990). Det er derfor uklart om manganalm indgår direkte som råmateriale, og undersøgelsen derfor burde kategoriseres sammen med andre industrier med direkte håndtering af mangan. Der er blevet udført både personbårne og stationære målinger. Personbårne målinger blev udført for forskellige jobtitler, med målinger på 2-7 personer per job. Målingen på hver person blev udført som heldagsmålinger. For yderligere detaljer vedrørende prøvetagningsstrategi og måleteknik henvises til en svensk undersøgelsesrapport fra 1988. Den gennemsnitlige eksponering på de to værker var hhv. 0.18 og 0.41 mg Mn/m³.

Jernstøberier: Lander et al. (1999) undersøgte 3 danske jernstøberier. Mangan blev tilsat smelten i form af jernskrot. Der blev taget et mindre antal stationære målinger for mangan i støv på to af støberierne i forbindelse med undersøgelsen. De gennemsnitlige mangankoncentrationer på de to støberier var 0.039 og 0.005 mg Mn/m³ (totalstøv, N=4 og N=2). Mangan i respirabelt støv blev kun målt på støberiet med den højeste mangankoncentration, her fandt man i gennemsnit 0.027 mg Mn/m³ (N=2).

Svejsning: Järvisalo et al. (1992) undersøgte lufteksponeringen for fem MMA/MS svejsere over 5 arbejdsdage. To typer svejseelektroder blev anvendt under studiet (ESAB OK 48.00 og OK 73.08). Tråden og de svejsede emner var af lavt manganindhold (<1%) og elektrodens kappemateriale 2-3%. Den gennemsnitlige koncentration varierede fra 0.08 til 0.690 mg Mn/m³ mellem svejserne, med en middelværdi på 0.36 mg Mn/m³. Sjögren et al. (1996) undersøgte svejsere, der svejser i højtlegeret manganstål (jernbanemateriale). Eksponeringen er ikke detaljeret beskrevet, men manganindholdet i svejserøgen fra den anvendte elektrodetype (ESAB OK 86.08 og 86.28) ligger på 22-24%, og de to luftmålinger der citeres i artiklen, på hhv. 0.1 og 0.500 mg Mn/m³ (historiske målinger). Historiske eksponeringsmålinger blev også rapporteret af Barrington et al (1998), der undersøgte en gruppe mænd, de fleste svejsere, beskæftiget med reparation af jernbanemateriale. Den gennemsnitlige koncentration blev fundet til 0.6 mg Mn/m³ (inde, N=12) og 1.2 mg Mn/m³ (ude, N=9).

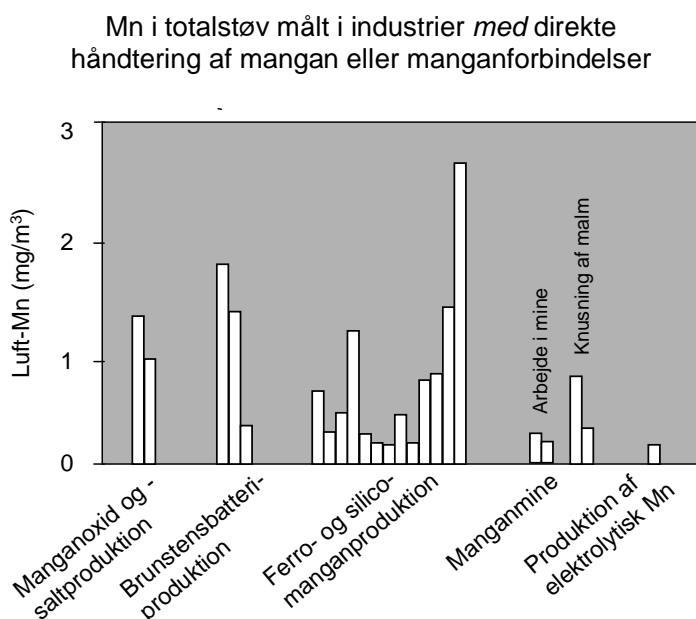
Smargiassi et al. (2000) beskrev en virksomhed, der var specialiseret i reparation af samling af tilbehør til tunge gravemaskiner, transportvogne etc. Virksomheden indeholder en svejseafdeling med 24 svejsestationer, hver indrettet med lokal udsugning for enden af en bøjelig arm. Desuden findes der tre uafhængige lufttilførsler og tre udsugninger i svejsesektionen. Der svejses i sortjern og stål (lavt manganindhold). Den mest anvendte svejseteknik er GMAW (gas metal arc welding). Beskyttelsesgas er carbondioxid. Hver svejser anvender gennemsnitligt 10 kg flux-dækket svejsetråd per dag (Flux-Cor 7) indeholdende 1-5% mangan. Et udsugningssystem er integreret i svejsepistolen som holder svejseelektroden. Som prøvetagningsstrategi blev valgt 10 erfarne svejsere, som blev udvalgt til at repræsentere den typiske variation i svejseopgaverne. Personbårne opsamlinger af støv blev foretaget over 4 på hinanden følgende dage (2 totalstøv, 2 respirabel støv).

De aritmetiske gennemsnit var 0.18 og 0.11 mg Mn/m³ for hhv. mangan i totalstøv og respirabel støv (intervaller fra 0.027-0.37 mg Mn/m³ (totalstøv) og 0.020-0.26 mg Mn/m³ (respirabel støv)). Den intraindividuelle dag-til-dag variation er ikke angivet.

Sinczuk-Walczak et al. (2001) undersøgte 62 svejsere og maskinarbejdere på et skibsværft og i en elektronikvirksomhed. Også maskinarbejderne svejsede. Normalt blev der svejset med MMA (manual metal arc) i sortjern (dvs. lavt manganindhold) med coatede elektroder (EB-146), eller med MAG (metal active gas) med tråd af typen SPG 3S og carbondioxid som beskyttelsesgas. Svejserne arbejdede i produktionshaller og inde i skibene, inklusive i lukkede rum (skibenes dobbeltbund). Der gives ingen detaljer om prøvetagningsstrategi eller målemetoder, men der henvises til en – formodentlig polsk-sproget – manual. Den aritmetiske middelværdi for mangan i totalstøv var 0.40 mg Mn/m³ (fra 0.004 til 2.7 mg Mn/m³).

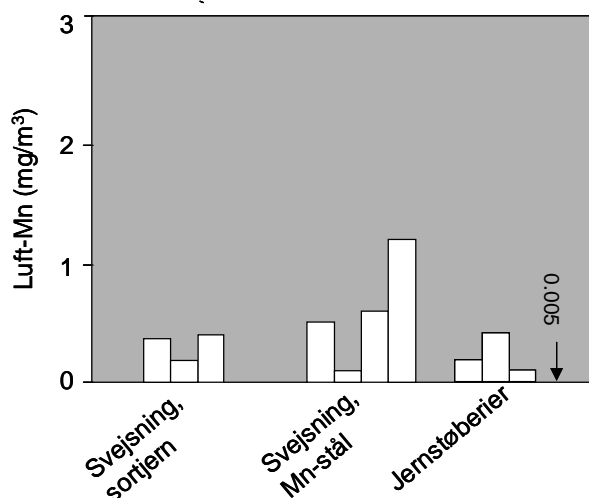
Figur 4.1 og 4.2 resumerer de ovennævnte data. Som ventet er de højeste eksponeringsniveauer observeret i industrier med direkte håndtering af mangan eller manganforbindelser (figur 4.1). Det skal dog understreges, at målingerne er udtryk for eksponeringsniveauet på det tidspunkt hvor undersøgelsen blev foretaget, og værdierne repræsenterer ikke nødvendigvis det aktuelle niveau. Fx rapporterer Roels et al. (1999) i kraftig reduktion i Mn-niveauet som følge af tekniske forbedringer (fra ca. 0.8 mg Mn/m³ (geometrisk middelværdi) i 1987-88 til ca. 0.25 mg Mn/m³ i 1994-95).

Af de processer, hvor der ikke sker direkte håndtering af mangan, er der flest undersøgelser af svejsning (Tabel 4.1). Svejsning i højtlegeret manganstål involverer som forventet en højere eksponering for mangan (figur 4.2). Men også ved svejsning i jernlegeringer med lavt manganindhold er eksponeringsniveauerne tilnærmelsesvis af den samme størrelse, som man finder i figur 4.1. Endvidere skal man huske på, at totalstøv for svejsere stort set er det samme som respirabelt støv, idet næsten alle svejserøgspartikler respirable. Dette gælder ikke for de andre typer industrier og processer, hvor den respirable fraktion er rapporteret fra 10% til 50%.



Figur 4.1. Målte eksponeringsniveauer i epidemiologiske tværsnitstudier for udvalgte industrier (med direkte håndtering af mangan eller manganforbindelser).

Mn i totalstøv målt i industrier *uden* direkte håndtering af mangan eller manganforbindelser

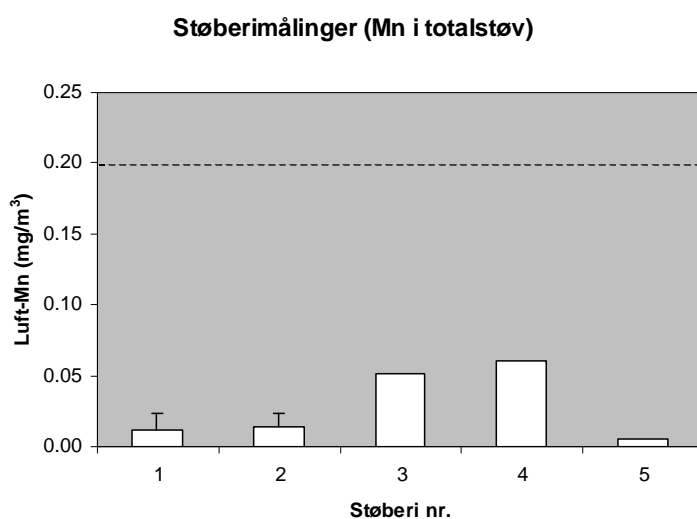


Figur 4.2. Målte eksponeringsniveauer i epidemiologiske tværnsnitstudier for udvalgte industrier (uden direkte håndtering af mangan eller manganforbindelser).

4.4. Manganeksponering i Danmark

4.4.1. Målinger på støberier

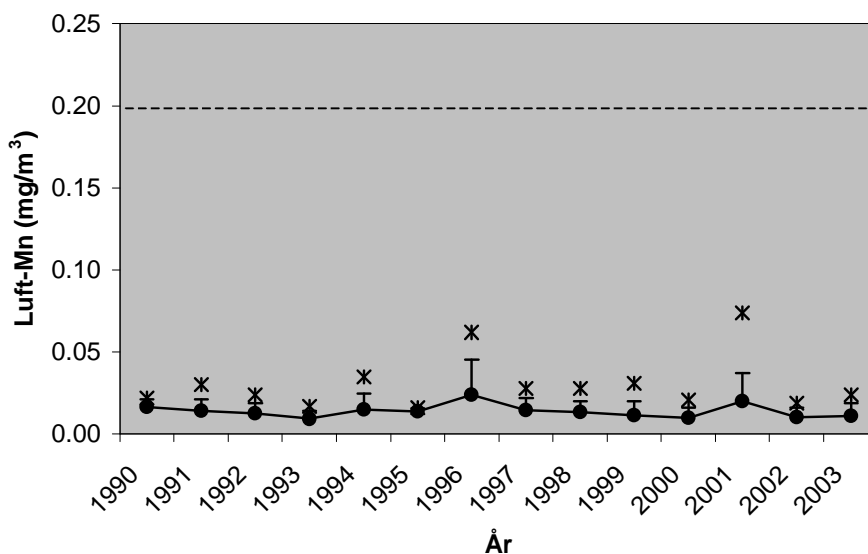
Danske støberier har i en årrække været underlagt lovpligtige arbejdshygiejniske målinger. Disse blev udført med halvårslige intervaller. Efter lovkravet blev ophævet er målingerne fortsat på Arbejdstilsynets fordring.



Figur 4.3. Manganmålinger fra måleprogram for jernstøberier i DK. Den stiplede linie angiver den danske GV.

Ved at kombinere medlemslisten fra Danske Støberiers brancheforening og søgning efter ”jernstøberi” i telefonbogen (www.degulesider.dk) blev opbygget en liste på 13 jernstøberier. Fem af disse blev udvalgt ved lodtrækning, og den pågældende Arbejdstilsynskreds blev bedt om at indsende de arbejdshygiejniske målinger for de sidste 10 år. Målingerne har primært været af totalstøv, men også bly og carbonmonoxid er blevet målt i et vist omfang. Der er derimod kun et beskedent antal manganmålinger. Således viser opgørelsen af de indsendte målinger, at der er 169 manganmålinger fordelt på 5 jernstøberier, heraf størstedelen (N=160) fra det samme støberi. Figur 4.3 viser resultaterne vist som gennemsnit for de fem støberier. Ved fortolkningen af data skal det understreges at prøvetagningsstrategien er ”worst case”, dvs. at målingerne om noget tenderer til at overestimere eksponeringsniveauerne. Som det ses er niveauet en størrelsesorden mindre end den nuværende danske grænseværdi for mangan i luftbåren støv på 0.2 mg Mn/m^3 , og heller ingen enkeltmåling overstiger GV (største værdi 0.074 mg Mn/m^3). For støberiet med flest manganmålinger er målingerne for de enkelte år vist i figur 4.4. Manganniveauet synes at have været stort set uændret i hele perioden. Resultaterne bekræfter indtrykket fra figur 4.2, at eksponering for mangan på jernstøberier er en størrelsesorden mindre end fx svejsning og processer/industrier med direkte manganhåndtering.

Udvikling i mangan i totalstøv på et støberi

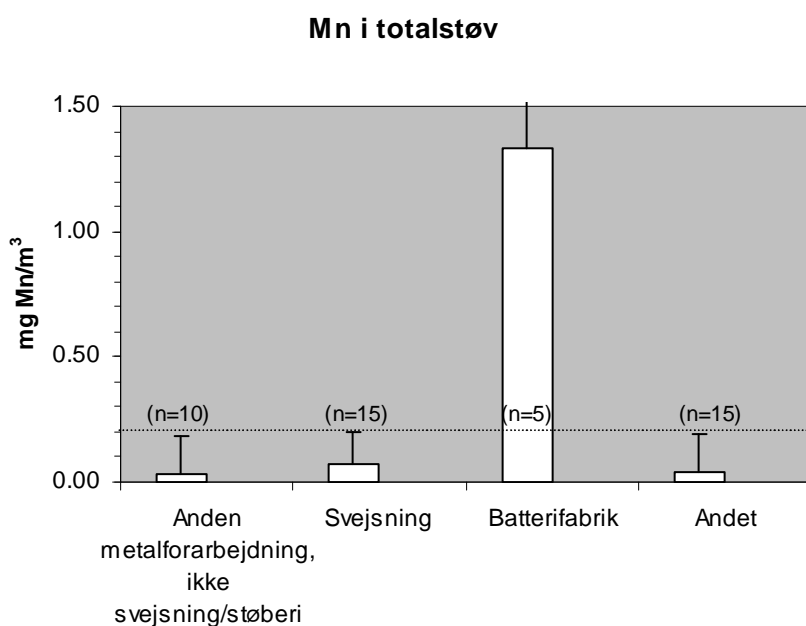


Figur 4.4. Udviklingen i manganeksponering i et jernstøberi. Den stiplede linie angiver den danske GV. Krydsene angiver den højeste værdi målt det pågældende år.

4.4.2. Målinger i andre brancher

Eurofins A/S (tidligere MiljøKemi) har i mange år været anvendt som kemisk analyselaboratorium for arbejdshygiejniske målinger. Fra laboratoriets database over målinger er blevet udtrukket alle arbejdshygiejniske manganmålinger for 1994 (tidligst tilgængelige år) og 2003. For de to år indeholder databasen hhv. 41 og 45 manganmålinger. Det blev besluttet at analysere dem sammen, idet de to valgte år var domineret af målinger fra forskellige brancher, således at en analyse af forskellen mellem 1994 og 2003 ikke ville være meningsfuld.

Figur 4.5 viser en oversigt over data fra 4 forskellige kategorier af industrier (anden metalforarbejdning, svejsning, batterifabrik og andet). Kategorien ”anden metalforarbejdning” indeholder hverken støberiarbejde eller svejsning. Kategorien ”Andet” indeholder bl.a. grovvarevirksomhed, affaldsforbrænding, fagskole, entreprenørarbejde, og forskning. Figuren viser gennemsnit + maksimumværdi. Antallet af målinger er også angivet på figuren. Som det ses, er der meget få målinger inden for hver industrikategori. Niveaulet er gennemgående meget lavt, undtagen for batterifabrikken. Niveaulet for batterifabrikken er derimod i overensstemmelse med de værdier publiceret i litteraturen (figur 4.1), men det skal understreges at disse målinger, ud over formodentlig at være ”worst case” målinger, er taget ved samme lejlighed (i 2003) og derfor ikke nødvendigvis repræsenterer det normale eller nuværende niveau på fabrikken.



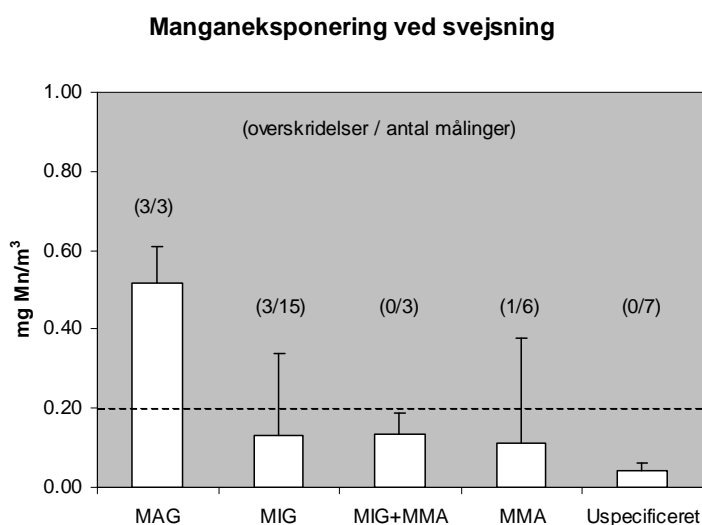
Figur 4.5. Mangan i totalstøv-prøver i forskellige brancher eller processer. Udtræk af database over målinger (1994 og 2003). Gennemsnit er vist, samt maksimumværdi. Tallet i parentes viser antallet af data.

4.4.3. Svejsning i Sverige

Der kun ganske få målinger for svejsning i figur 4.5 set i forhold til at svejsning er en relativt udbredt industriproces. Da man må formode at svenske forhold minder om danske, er de få danske svejsemålinger blevet suppleret med data fra den svenske rapport ”Exponering för mangan vid svetsning” (Arbetarskyddsstyrelsen 2004), hvor har man undersøgt manganeksponeringen ved svejsning. I dette projekt blev taget 24 personbårne støvmålinger (respirabelt støv) ved forskellige processer på 11 virksomheder, heriblandt 3 stålstøberier. De hyppigste processer var svejsning, slibning, rensning og skæring. Resultaterne af målinger på forskellige svejseprocesser er præsenteret i figur 4.6. Det skal understreges at der generelt ikke er blevet svejset konstant i måleperioden, men at målingen også indeholder bidrag andre arbejdsaktiviteter (slibning, rensning) samt fra pauser.

Manganindholdet i stålet var maksimalt 1.5%, mens man observerede mangankoncentrationer i svejserøgen fra 1.4 til 60%, med et gennemsnit på 6%. Man kunne ikke identificere en bestemt proces, der gav anledning til de høje mangankoncentrationer i røgen. Bemærk, at det relativt høje gennemsnit for MAG (*metal active gas*) er baseret på kun 3 målinger fra samme virksomhed. Man kan derfor ikke konkludere, at MAG svejsning giver en højere manganforurening end de andre nævnte svejseprocesser. Overordnet kan man konkludere, at overskridelser af GV på 0.2 mg Mn/m³ tilsyneladende ikke er sjældne (NB: I Sverige er GV for Mn i respirabelt støv 0.5 mg/m³).

Når man beregnede tidsvægtede gennemsnit for de 24 personer i undersøgelsen, hvilket inkluderer bidrag fra andre processer (rensning, slibning mv.) er gennemsnittet 0.15 mg Mn/m³, med værdier fra <0.001 til 0.67 mg Mn/m³. Fem af de 24 værdier er større end 0.2 mg Mn/m³.



Figur 4.6. Gennemsnit og maksimale værdi for Mn i respirabelt støv ved svejsning fordelt på forskellige svejseprocesser (antal resultater der overskrider den danske GV på 0.2 mg Mn/m³ samt antallet af målinger angivet i parentes).

4.4.4. Manganmålinger på DDS

Ingen af de udtrukne målerapporter eller arbejdshygiejniske målinger stammede fra Det Danske Stålvalseværk (DDS). I en rapport fra BST Frederiksborg er resultaterne fra halvårsmåleprogrammet for støv på DDS gjort op fra årene 1994-98. Måleprogrammet omfattede både stationære og personbårne målinger. Resultaterne for de stationære målinger viser, at de gennemsnitlige totalstøvkonzentrationer varierede mellem forskellige målepositioner fra 0.4-3.6 mg/m³. Manganindholdet i støvet på målepositionerne varierede fra 1% til 9%. Multiplikation af totalstøvkonzentrationer med manganindhold for hver måleposition viser, at mangan i totalstøv varierer fra ca. 0.004 – 0.18 mg Mn/m³ (gennemsnitlig 0.036 mg Mn/m³). De personbårne målinger viser et tilsvarende billede, med værdier generelt er mindre end 0.1 mg Mn/m³. Én enkelt måling på ca. 0.5 mg Mn/m³ overskred den nuværende GV på 0.2 mg Mn/m³ (men ikke den daværende GV, som var 2.5 mg Mn/m³).

4.5. Diskussion

4.5.1. Studier med tilfredsstillende dokumentation

Studierne som er blevet gennemgået herover, og resumeret i Tabel 4.1 og 4.2, varierer meget med hensyn til graden af information vedrørende eksponeringsmålingerne. Følgende studier lever op til følgende tre kriterier for dokumentation af eksponeringsmålingerne: (1) prøvetagningsmaterialet er beskrevet (pumper, filter, opsamlere, anvendelsesbetingelser osv.), (2) antallet af målinger er angivet, og (3) prøvetagningsstrategien er beskrevet:

Roels et al. (1987b;1987a): Manganoxid- og saltværk.
Roels et al. (1992): Brunstensbatteri-fabrikation.
Mergler et al. (1994). Ferro- og silicomanganværk.
Smargiassi et al. (2000): Svejsere.
Ellingsen et al. (2003). Ferro- og silicomanganværker.
Myers et al. (2003b;2003c): Ferro- og silicomanganværker.
Myers et al. (2003a): Manganminer.

Delvist tilfredsstillende er:

Wennberg et al. (1991): Stålsmelterier.
Lander et al. (1999): Jernstøberier.

I studiet af Wennberg et al. (1991) er der ikke angivet detaljer om eksponeringsmålingerne. Flere informationer findes i en svensksproget artikel publiceret i *Arbete och Hälsa* (Wennberg et al. 1990), selvom der i denne ikke er nævnt hvilket prøvetagningsudstyr, der er blevet anvendt. I artiklen i *Arbete och Hälsa* henvises til en intern undersøgelsesrapport publiceret af Arbetsmiljö-institutet i Solna, som man kan formode at denne rapport indeholder alle nødvendige informationer.

I studiet af Lander et al. (1999) mangler informationen om, hvilket udstyr der er brugt til at opfange respirabelt støv.

4.5.2. Inhalerbart støv vs. totalstøv

I mindst to studier er man opmærksom på, at totalstøvmålinger kan undervurdere den faktiske eksponering: Roels et al. (1999) skriver direkte, at de (efter fuldførelsen af studiet) har fundet ud af, at den anvendte Casella-sampler kun delvist genfinder den totale støvmængde, og de værdier der præsenteres for "totalstøv" derfor kun er foreløbige og skal fortolkes med forsigtighed. Ellingsen et al. (2003) måler mangan i respirabelt og inhalerbart (ikke totalstøv), og undrer sig over, at den respirable fraktion, 10.6%, er meget lavere end de 40-60% ofte rapporteret fra studier på ferro- og silicomanganværker (Lucchini et al., 1995. Lucchini et al., 1997. Lucchini et al., 1999. Apostoli et al., 2000). De foreslår som en forklaring, at "totalstøvmålingerne" i sidstnævnte studier har underestimeret den inhalerbare støvmængde.

En stor del af de nyere epidemiologiske studier af mangans neurotoksiske effekter er udført på ferro- og silicomanganværker. Det vil derfor være af stor betydning at få fastslået i hvor høj grad totalstøvmålingerne udført i disse studier har underestimeret den inhalerbare støvmængde. I betragtning af, at det tilsyneladende er af stor toksikologisk betydning om mangan absorberes i lungerne eller i mave-tarmkanalen, kan man også ønske, at måling af partiklernes størrelsesfordeling inkluderes i fremtidige epidemiologiske studie af mangan.

4.5.3. Respirabelt vs. inhalerbart støv

Grunden til at fokus har været på inhalerbart støv (totalstøv) er, at mangan udøver en systemisk effekt, og derfor er optagelsesruten principielt underordnet. Dette principielle argument holder dog ikke for mangan, idet der er stor ubalance mellem den relative absorption i lungerne (~100%) og i mave-tarmkanalen (~5%). Man bør derfor overveje at revurdere de epidemiologiske studier i forhold til de målte respirable støvmængder, med den hensigt at formulere en grænseværdi for mangan baseret på respirabelt støv. Desværre er der adskillige studier, hvor man kun har målt mangan i totalstøv eller inhalerbart støv.

4.5.4. Manganeksponering i DK

Arbejdsmiljørelateret manganeksponering sker ved svejsning og i jernstøberier. Søgning i Eurofins database viste også et beskedent antal målinger ved anden metalforarbejdning end svejsning og støberiarbejde, på en batterifabrik (som er en mindre industrigren i Danmark) og i andre sammenhænge, som fx grovvarevirksomhed, affaldsforbrænding, forskning mv.

Antallet af manganmålinger er relativt få. På støberier har der været et obligatorisk måleprogram, og vi har prøvet at skaffe adgang til alle data. Da det viste sig, at den randomiserede udvælgelse af fem støberier kun resulterede i ganske få manganmålinger, blev de resterende AT-kredse kontaktet for at sikre, at der ikke lå manganmålinger ”skjult” fra andre støberier. Dette var ikke tilfældet. Med hensyn til udtrækkene fra Eurofins database, kan man ikke afgøre, om de virksomheder der optræder i databasen er repræsentative. Man må formode at worst-case prøvetagningsstrategi er blevet anvendt, hvilket vil tendere til at overestimere eksponeringen. Under hensyntagen til disse forbehold kan man konkludere, at de tilgængelige målinger fra danske jernstøberier antyder, at manganniveauet ligger betydeligt under 0.2 mg/m^3 . Det udelukker naturligvis ikke, at der på andre støberier er – eller har været – højere niveauer pga. specifikke arbejdsmiljøforhold.

Vores søgning tilvejebragte kun 15 målinger for svejsning, og disse lå alle lavere end den nuværende GV på 0.2 mg Mn/m^3 . På basis af den ovenfor citerede svenske undersøgelse ser det ud til, at eksponeringsniveauer omkring 0.2 mg Mn/m^3 og derover forekommer relativt hyppigt. Rapporten beskriver ikke i detaljer, hvilke virksomheder der er blevet undersøgt, men tilsyneladende blev der udelukkende svejset i lavtlegeret Mn-stål. To faktorer kan bidrage til at forøge de ovenfor nævnte eksponeringsniveauer ved svejsning: For det første svejsning i højtlegeret Mn-stål (fx jernbanematerial) og for det andet svejsning i små lukkede og dårligt ventilerede rum (fx skibsbygning).

Resultaterne fra batterifabrikken er relativt høje, men i overensstemmelse med værdier observeret i litteraturen (se figur 4.1). Da der er meget få målinger og de kun vedrører én måleperiode, er det svært at konkludere noget om det generelle niveau.

4.5.5. Konklusioner

Valide estimater af eksponeringen er essentiel for risikovurdering, og for sammenligning af forskellige epidemiologiske studier.

Betydning for den absorberede mangandosis:

- Forskelle i partikelstørrelsesfordeling: Op til en faktor 10?
- Forskel mellem totalstøv og inhalerbart støv: Op til en faktor 4.

- Forskelle i målestrategi: Ukendt.

Målinger af totalstøv har ført til undervurdering af manganeksponeringen i inhalerbart støv i mindst eet tilfælde, og muligvis i flere studier. Da absorptionen af mangan formodentlig er kritisk afhængig af optagelsesruten anbefales det i fremtidige studier, at:

- karakterisere størrelsesfordelingen af partiklerne.
- inkludere målinger af den respirable fraktion af partiklerne.
- Karakterisere opløseligheden af mangan i den luftbårne forurening (fx efter den metode som blev anvendt i Ellingsen et al. (2003)).

Da støvpartiklernes størrelsesfordeling er en vigtig parameter for optagelsesruten, vil det være hensigtsmæssigt med en hygiejnisk grænseværdi for mangan i respirabelt støv (eller i røg, hvor det forstås at røg består af respirable partikler).

Med hensyn til de observerede eksponeringsniveauer konkluderes at:

- Industrier med direkte håndtering eller anvendelse af mangan har højere manganniveauer end industrier/processer hvor mangan ikke anvendes direkte (fx svejsning, jernstøberier).
- De tilgængelige arbejds-hygiejniske målinger af mangan på danske støberier viser udelukkende relativt lave niveauer.
- Der er meget få danske arbejds-hygiejniske manganmålinger på svejsning. Svenske målinger antyder at niveauer over 0.2 mg Mn/m^3 kan forekomme, særligt hvor størst manganeksponering forventes, nemlig ved svejsning i højtlegeret manganstål, og ved svejsning på ikke-stationære arbejdspladser med ringe ventilation.

5. Biologiske eksponeringsindikatorer for mangan

5.1. Indledning

De hyppigst anvendte biologiske eksponeringsindikatorer i studier af erhvervsrelateret manganeksponering er mangan i fuldblod (B-Mn) og mangan i urin (U-Mn), og dette kapitel vil derfor koncentreres om disse. I sammenligning med B-Mn og U-Mn er mangan i serum (S-Mn) eller i plasma (P-Mn) kun sjældent blevet anvendt i undersøgelser af erhvervsmæssig eksponering, men noget oftere i undersøgelser af manganstatus hos personer med ikke-erhvervsrelateret manganeksponering, fx hos patienter med leversvigt, i dialyse, eller på speciel diæt eller parenteral ernæringstilførsel (Mehta and Reilly 1990;Zarski et al. 1985;Börner et al. 1984;Hosokawa and Nishitani 1987;Hosokawa and Yoshida 1993;Matsuda et al. 1994;Hambidge et al. 1989;Hatano et al. 1985). Mangankoncentrationen i blodceller og mononukleære blodceller har været anvendt i enkelte humane studier, men ikke i forbindelse med arbejdsmiljø-relateret eksponeringer (Nagata et al. 1985;Matsuda et al. 1994). Matsuda et al. (1994) fandt således, at mangankoncentrationen i mononukleære blodceller var en mere følsom indikator for kostrelateret manganstatus end B-Mn eller S-Mn. Mangan i serum (S-Mn) er blevet foreslået som biologisk indikator for manganstatus ved oral indtagelse (Greger 1999).

Mangans passage af blod-hjernebarrieren og dermed adgangen til CNS er kritisk afhængig af den pågældende Mn-specie i blodet, dvs. om mangan findes som fri ion, kompleksbundet til lavmolekylære ligander (fx citrat) eller bundet til proteiner, og i så fald hvilke proteiner (se kapitel 3). Det skal bemærkes, at så vidt vides findes endnu ikke humanstudier, hvor mangan i biologiske væsker er blevet specieret. In vitro studier med speciering af divalent mangan er blevet foretaget med elektronspinsresonans (ESR) spektroskopi (Chiswell & Johnsson (1994) og referencer heri).

5.2. Vurdering af resultaterne

Bestemmelse af B-Mn og U-Mn med nutidens analytiske teknikker hører til blandt rutineanalyse-metoderne. Problemstillinger vedrørende prøvetagning og analyse af mangan i biologiske medier er beskrevet af Chiswell & Johnsson (1994). For at kunne vurdere analyseresultaternes anvendelighed, og for at kunne sammenligne B-Mn og U-Mn værdier opnået i forskellige studier, bør man anvende validerede analysemetoder, og præcisionen og nøjagtigheden af de opnåede analyseresultater bør dokumenteres. Som det allerede tidligere er blevet påpeget (Kristiansen 1998) præsenteres tilstrækkelig dokumentation for U-Mn og B-Mn desværre kun i de færreste af studierne. Studierne er derfor i herværende kapitel blevet vurderet på baggrund kontrolgruppens B-Mn eller U-Mn værdier, der er sammenlignet med normalværdier. Kriteriet i bedømmelsen har været, at kontrolgruppens gennemsnitlige U-Mn eller B-Mn ikke bør ligge uden for ”normalområdet” for en befolkningsgruppen uden erhvervsmæssig manganeksponering.

Normalværdier er baseret på Minoia et al. (1990), Jarvisalo et al. (1992) og Kristiansen et al. (1997). Som øvre grænse for normalområdet for B-Mn finder de hhv. 191 nmol/l¹ (Minoia et al., 1990), 380 nmol/l² (Jarvisalo et al., 1992) og 271 nmol/l³ (Kristiansen et al., 1997). De 271 nmol/l

¹ Gennemsnit + 2 SD.

² 97.5% percentil af fordelingen af B-Mn værdier.

³ 95% percentil af fordelingen af B-Mn værdier beregnet med statistiske procedurer anbefalet af IFCC.

bestemt af Kristiansen et al. (1997) er beregnet efter statistiske procedurer anbefalet af IFCC (Solberg 1987), og den vil derfor blive anvendt som kriterium i dette review. Med hensyn til U-Mn fandt Minoia et al. (1990) og Järvisalo et al. (1992) den øvre grænse i normalområdet til hhv. 35 nmol/l og 38 nmol/l. Der er god overensstemmelse mellem disse værdier, og for at være konservative anvender vi den største værdi som bedømmelseskriterium. I en del studier korrigerer man urinværdier for diurese ved at dividere U-Mn med koncentrationen af kreatinin i urin. Normale kreatininkoncentrationer i urin ligger i gennemsnit på ca. 1-2 g/l. Med den laveste værdi som udgangspunkt bliver kriteriet for kreatinin-korrigerede U-Mn koncentrationer derfor 38 nmol/l/1 g/l, dvs. 38 nmol/g kreatinin.

De nævnte eksponeringsindikatorer (B-Mn, U-Mn) diskuteres kort herunder, og relevante resultater fra en række nyere tværsnitsundersøgelser præsenteres. Undersøgelserne er blevet udvalgt, hvis der er målt U-Mn eller B-Mn, og disse mål er forsøgt relateret til eksponering (mangan i luft) og/eller neurologiske effekter. Disse sammenhæng er resumeret i tabelform. Sidst i kapitlet diskuteres resultaterne samlet.

5.3. Relevans af B-Mn og U-Mn

Mangan i blod (B-Mn) er teoretisk set en god indikator for eksponeringen, idet mangan absorberet i lungerne (og via mave-tarmkanalen) går over i blodbanen. Desuden må absorberet mangan transporteres via blodbanen for at kunne akkumuleres i CNS, og B-Mn bør derfor også være korreleret til CNS-effekter. En række forbehold må imidlertid tages overfor disse teoretiske argumenter: For det første spiller den hepatiske regulering en vigtig rolle for B-Mn niveauet. For det andet er specieringen af mangan en vigtig faktor mht. transport over blod-hjernebarrieren (kapitel 3), og muligvis også vigtig i den hepatiske regulering af B-Mn. For det tredje vil eventuel olfaktoriel optagelse og transport af mangan reducere betydningen af B-Mn som eksponeringsindikator.

Den hepatiske regulering af mangan absorberet i mave-tarmkanalen og transporteret til leveren via portåren vides at være meget hurtig (se kapitel 3). Om det samme er tilfældet når mangan absorberes i lungerne vides ikke. Roels et al. (1987b) observerede intet fald i B-Mn hos ansatte på ovennævnte manganoxid- og saltværk efter tre dage uden eksponering (N=29). I et studie af støberiarbejdere, fandt Lander et al. (1999) et fald i B-Mn niveauet efter en intervention bestående af 3 ugers ferie eller forbedret ventilation. Selvom disse resultater antyder, at mangan i blodet har en relativ ”langsom” halveringstid på minimum adskillige dage, så kan observationerne også skyldes en depoteffekt (dvs. manganniveauet i blodet forbliver forhøjet indtil ”depotet” af manganholdigt støv i lungerne er blevet absorberet).

Mht. specieringen af mangan gælder, at mangan i kosten udelukkende findes som mangan med oxidationstrin +2 (Mn^{+2}), mens støv produceret i arbejdsmiljøet ofte indeholder mangan i højere oxidationstrin (især Mn^{+3} , Mn^{+4}). Det vides ikke, hvordan dette påvirker bindingen til proteiner og lavmolekylære ligander (fx citrat) når mangan i høje oxidationstrin absorberes i lungerne.

I modsætning til B-Mn er U-Mn et mindre indlysende valg som biomarkør, idet udskillelsen af mangan i urin er relativ beskeden, og normalniveauerne for U-Mn er små (<40 nmol/l) i forhold til B-Mn. Glomerulær filtrerbart mangan udgør normalt kun en beskeden del af mangan i blodet (Araki et al. 1986).

5.4. Resultater for B-Mn og U-Mn

Herunder er forskellige arbejdsmiljørelevante tværsnitsundersøgelser gennemgået, hvor man har målt B-Mn eller U-Mn. Eksponeringen (luft-Mn) og gennemsnitskoncentrationerne for B-Mn og U-Mn er resumeret i tabel 5.1 (B-Mn) og 5.2 (U-Mn). I tabellerne er også indikeret hovedfundene mht. sammenhængen mellem eksponeringen og de biologiske indikatorer.

Roels et al. (1987) undersøgte sammenhængen mellem B-Mn og en række eksterne eksponeringsindikatorer på en manganoxid- og saltproducerende virksomhed (samme data blev præliminært præsenteret i Roels et al. (1985)). En sammenhæng mellem individuelle B-Mn værdier og aktuelle luftkoncentrationer af mangan kunne ikke observeres. Hvis de eksponerede blev klassificeret efter deres integrerede eksponering (luft-Mn \times tid) baseret på deres formands subjektive vurdering, fandt man en signifikant rangkorrelation mellem B-Mn for gruppen og eksponeringsgraden ($P < 0.05$). Man fandt ingen sammenhæng mellem luft-Mn og U-Mn på individuelt niveau, men der var en svag, men signifikant, sammenhæng mellem U-Mn og eksponeringsniveauet, hvis man grupperede de ansatte efter arbejdssted. Der blev ikke observeret nogen sammenhæng mellem U-Mn og den akkumulerede eksponering.

I et efterfølgende studie på en batterifabrik kunne man ikke genfinde de ovennævnte observationer for B-Mn (Roels et al. 1992). Årsagen til uoverensstemmelsen kan være den mindre biotilgængelighed af manganoxid i forhold til de opløselige salte på manganoxid- og -saltværket. Dette bekræftes af at B-Mn niveauet var lavere for ansatte på batterifabrikken (147 nmol/L) end for ansatte på manganoxid- og saltværket (248 nmol/L) på trods af, at eksponeringsniveauerne var af samme størrelsesorden på de to virksomheder. I modsætning til B-Mn fandt man en sammenhæng mellem U-Mn og eksponering på gruppebasis, men ikke på individuel basis.

Alessio et al. (1989) rapporterede U-Mn data fra en undersøgelse på et ferro-manganværk (N=14 og 14 kontroller). De eksponerede havde meget højere U-Mn niveauer end kontrollerne (104 vs. 13 nmol/l, tabel 5.2). Niveauet for kontrollerne er i god overensstemmelse med normalniveauet målt for den generelle befolkning i samme område (Brescia) i Italien, nemlig i gennemsnit 17 nmol/l (N=341 mænd). Individuelle eksponeringsniveauer blev ikke estimeret, og sammenhængen mellem eksponering og U-Mn blev derfor ikke undersøgt.

Järvisola et al. (1992) rapporterede referenceværdier for U-Mn og B-Mn for personer uden erhvervsrelateret manganeksponering, samt U-Mn værdier for 10 mandlige svejsere, der arbejdede på et skibsværft. Disse havde erhvervsrelateret manganeksponering fra MMA-svejsning i sortjern. Forfatterne rapporterede at stålet og svejsetråden indeholdt <1% mangan og elektrodekappen (fluxmaterialet) 2-3% mangan. Svejsesøgen indeholdt i gennemsnit 3% mangan. Eksponeringen blev målt på 5 andre mandlige svejsere (også arbejdere på et skibsværft) i fem på hinanden efterfølgende dage (mandag til fredag). For disse fem svejsere blev U-Mn målt i spot-urinprøver samlet sammen kl. 7 og kl. 16 alle ugens hverdage, undtagen onsdag, hvor al urin blev opsamlet (inddelt i seks 4-timers portioner). Samlet blev der ikke fundet nogen korrelation mellem den foregående dags måling af luft-Mn og den følgende morgens U-Mn. På individuelt plan var korrelationen dog meget varierende, og den var signifikant for 2 personer.

I en sammenligning mellem U-Mn niveauerne for ansatte på hhv. en batterifabrik og et mangansaltværk finder Buchet et al. (1993) at niveauet er meget højere på den sidstnævnte (575 vs.

9.3 nmol/g kreatinin, se tabel 5.2). Forskellene i eksponeringsniveauerne er relativt beskedne (1.37 vs. 0.95 mg/m³ målt som totalstøv). Forfatterne konkluderer, ligesom Roels et al. (1992) (se herover), at forskellen i biotilgængeligheden (opløseligheden) af støvet er årsagen til de store forskelle i U-Mn. På mangansaltværket er de ansatte eksponeret for de letopløselige salte MnSO₄, MnCO₃ og Mn(NO₃)₂ samt de mere tungtopløselige forbindelser MnO₂ og Mn₃O₄. På batterifabrikken er eksponeringen kun for MnO₂.

Lucchini og medarbejdere har udført en række undersøgelser på et ferro- og silicomanganværk i Norditalien (Lucchini et al. 1995; Lucchini et al. 1997; Lucchini et al. 1999). I det første studie, udført i en periode hvor værket var lukket ned, blev fundet en sammenhæng mellem individuelle biologiske eksponeringsindicer (log(U-Mn) og log(B-Mn) og den kumulerede eksponering (log(CE)). Interessant nok fandt de, at der var en højere korrelation mellem den kumulerede eksponering og U-Mn for de personer, som blev målt mere end 13 dage efter eksponeringens ophør (produktionsstoppet) end for dem, som blev målt inden 13 dage. I et efterfølgende studie (på et ferro- og silicomanganværk i funktion) blev der igen fundet en sammenhæng mellem B-Mn og den kumulerede eksponering, men *ikke* mellem den kumulerede eksponering og U-Mn. I en senere undersøgelse på et ferro- og silicomanganværk fandt Lucchini et al. (1999) ingen sammenhæng mellem *hverken* B-Mn (eller U-Mn) og kumuleret eksponering, men derimod en signifikant korrelation mellem *aktuelle* luft-mangankoncentrationer (totalstøv) og B-Mn. Både i 1995- og 1997-undersøgelsen blev eksponeringen (mangan i luft) målt ca. 1 måned før selve undersøgelsen blev indledt, mens i 1999-undersøgelsen blev eksponeringen målt i undersøgelsesperioden.

Sjögren et al. (1996) undersøgte en lille gruppe svejsere (n=12), der svejser i højt-legeret manganstål (jernbanematerial). Kontrolgruppen var sortjernsvejsere, der i mindre grad er eksponeret for mangan. B-Mn var højere hos den førstnævnte gruppe svejsere, men forskellen var ikke signifikant.

Lander et al. (1999) målte B-Mn på et mindre antal støberiarbejdere (N=24) på tre jernstøberier og på arbejdere på et metalgenbrugsanlæg (N=22). På et enkelt af støberierne blev gennemsnittet for B-Mn fundet til 238 nmol/l (N=13) hvilket var signifikant højere end referencegruppens niveau (158 nmol/l, N=90). Eksponeringsniveauet var relativt lavt (Mn i totalstøv 0.039 mg/m³, N=4). B-Mn værdierne for støberiarbejderne faldt til 198 nmol/l efter 3-4 ugers ferie.

Apostoli et al. (2000) fokuserede specifikt på at undersøge værdien af U-Mn og B-Mn som eksponeringsmarkører. Arbejdere på to ferrolegeringsværker i Norditalien blev undersøgt. I alt 94 arbejdere blev opdelt i tre eksponeringsgrupper (<0.090 mg/m³, 0.090-0.25 mg/m³ og >0.25 mg/m³). Individuelle B-Mn og U-Mn var korreleret med eksponeringen (dobbellogaritmisk transformation blev anvendt), men eksponeringen forklarede kun 11% af variansen i B-Mn og 12% af variansen i U-Mn. Ingen af de biologiske eksponeringsindikatorer var korreleret med den akkumulerede eksponering, hverken individuelt eller grupperet.

Deschamps et al. (2001) rapporterede om resultater fra 138 arbejdere beskæftiget med emaljeproduktion. Den gennemsnitlige eksponering var 2 mg/m³ (mangan i totalstøv), men kun ca. 0.035 mg/m³ for mangan i respirabelt støv, hvilket antyder at støvet er temmelig ”grovkornet”. B-Mn var ikke korreleret med eksponeringen og ej heller med neurologiske målinger.

Ellingsen et al. (2003) undersøgte 100 norske arbejdere beskæftiget med ferro-mangan og silicomanganfremstilling. På to værker blev produceret begge typer manganlegeringer, mens på et andet

værk udelukkende blev produceret silicomangan. Både B-Mn og U-Mn blev målt, og eksponeringen blev kvantificeret i både inhalerbart og respirabelt støv. Endvidere blev mangan i støvfraktionerne specieret i fire fraktioner mht. opløselighed. Fraktion 4 var kun opløselig i flussyre/kongevand og blev karakteriseret som ”uopløselig”, mens de andre fraktioner blev karakteriseret som ”opløselig”. Andelen af ”uopløseligt” mangan i støvprøver fra det rene silicomanganproducerende værk (48% af det inhalerbare støv, 32% af det respirable) var signifikant højere end prøver fra de blandede silico-mangan/ferromangan-producerende værker (18% og 15%, hhv.). Der var en signifikant korrelation mellem mangan i respirabelt støv og mangan i inhalerbart støv ($r=0.70$). Ca. 10.6% af mangan i det inhalerbare støv fandtes i det respirable støv. Støvprøverne blev opsamlet på tre dage umiddelbart før og efter den biologiske prøvetagning. Forfatterne fandt ingen signifikant korrelation mellem B-Mn og mangan i inhalerbart støv, herunder diverse fraktioner baseret på opløselighed. Korrelationen var lidt bedre for mangan i respirabelt støv, men signifikans blev kun opnået for fraktion 3 (bestående af Mn^{3+} og Mn^{4+} oxider) ($r=0.27$). Korrelation mellem eksponeringen (nuværende) og U-Mn var bedre: Mht. mangan i inhalerbart støv blev fundet signifikante korrelationskoefficienter med mangan i fraktion 2 (manganmetal og Mn^{2+} i oxider), alle fraktioner kombineret og den opløselige fraktion. Korrelationen var højere for mangan i det respirable støv end i det inhalerbare støv: Korrelationskoefficienterne var signifikante for alle fraktioner undtagen for fraktion 1 (vandopløseligt mangan) og fraktion 4 (uopløseligt mangan). Bedst var sammenhængen mellem U-Mn og Mn^{+3}/Mn^{+4} (manganoxider) (fraktion 3) med en korrelationskoefficient $r=0.48$ ($P<0.001$). Korrelation mellem U-Mn og ”opløseligt” mangan (fraktion 1+2+3) i respirabelt støv var $r=0.38$ ($P<0.01$).

Fundene i Ellingsen et al. (2003) kan med hensyn til korrelationerne mellem eksponering og biologisk indikator resumeres således:

- U-Mn > B-Mn
- Respirabelt støv > Inhalerbart støv
- Opløselige komponenter > Uopløselige komponenter.

Myers et al. (2003b) undersøgte et stort antal ($N=509$) arbejdere på et sydafrikansk silico- og ferromanganværk. Inhalerbart støv blev opsamlet med personbårne monitorer i ”homogene eksponeringszoner” ($N=442$). B-Mn og U-Mn blev målt blod- og urinprøver. Der blev fundet en rimelig korrelation mellem B-Mn og eksponeringen ($r=0.57$, dobbeltlogaritmisk). Korrelationen mellem U-Mn og nuværende eksponeringsniveau ($r=0.26$) var dårligere end for B-Mn. Forfatterne angiver ikke hvorvidt de fundne korrelationer er signifikante. B-Mn udviste en ”mætning” ved afbildning mod eksponeringen: B-Mn voksede ved stigende eksponering op til ca. 1 mg/m^3 , hvorefter den var ca. konstant. Ved at anvende en tærskelværdi for B-Mn på 182 nmol/l svarende til 95%-percentilen for kontrolgruppen ($N=67$) fandt forfatterne, at B-Mn kunne anvendes til individuel screening for overskridelse af ACGIH TLV på 0.2 mg/m^3 . Sensitiviteten af B-Mn var 80% (dvs. den procentdel der bliver korrekt identificeret af dem der overskrider TLV 0.2 mg/m^3), mens specificiteten var 81% (dvs. den procentdel der bliver korrekt identificeret af de, der er under TLV 0.2 mg/m^3).

Tabel 5.1. Manganeksposering og B-Mn målinger

Studie	L-Mn (mg/m ³)		B-Mn (nmol/l)		Sammenhæng med eksponering
	Totalstøv	Respirabel	Mn-eksponerede	Kontrol-gruppe	
Roels et al., (1987b;1987a)	1.3	0.2-0.3	248	104	(+) (subjektiv vurderet CE)
Roels et al., (1992)	1.78	0.3	147 ^g	124 ^g	0
Järvisalo et al., (1992)	0.36	ND	300	190	-
Mergler et al., (1994)	1.2	0.12	204	131	0
Lucchini et al., (1995)	0.27	50-60% af totalstøv	217 ^g	109 ^{g#}	+
	0.12		156 ^g		(CE)
Mutti et al., (1996)	0.46	50-60% af totalstøv	179	123	
Sjögren et al., (1996)	(0.1-0.5)	ND	155 ^m	127 ^m	-
Lucchini et al., 1997	0.19	50-60% af totalstøv	179 ^m	123 ^m	+
					(CE)
Lucchini et al., (1999)	0.18	40-60% af totalstøv	177	109	+
Lander et al., (1999)	0.039	0.027	238	158	-
Apostoli et al., (2000)	0.20	36-50% af totalstøv	188	109	+
Deschamps et al., (2001)	ND	0.035	170	166	0
Ellingsen et al. (2003). Bast-Pettersen et al. (2004).	0.75 (inhalerbar)	0.064	189	166	+
					(kun korrelation med manganoxider)
Myers et al., (2003b;2003c)	0.8 (inhalerbar)	ND	208 ^m	113 ^m	+
Referenceniveauer (gn.snit)					
Minoia et al., (1990)	-		-	160	-
Järvisalo et al., (1992)	-		-	190	-
Kristiansen et al., (1997)	-		-	165	-

Forkortelser: L-Mn: Mangan i luft. +: dosis-respons sammenhæng på individuelt niveau, (+): dosis-respons sammenhæng efter gruppering, 0: ingen dosis-effektsammenhæng, -: ikke undersøgt. ND: No data. CE: Kumuleret eksponering. Noter: ^g Geometrisk middelværdi. ^m median. [#] Lavest eksponerede gruppe.

Tabel 5.2. Manganeksposering og U-Mn målinger

Studie	L-Mn (mg/m ³)		U-Mn		Enhed	Sammenhæng med eksponering
	Totalstøv	Respirabelt	Mn-eksponerede	Kontrol-gruppe		
Roels et al. (1987a,b)	1.3	0.2-0.3	87	5.5	nmol/g kreatinin	(+)
Alessio et al. (1989)	ND	0.4-1.1	104	13	nmol/l	-
Roels et al. (1992)	1.78	0.3	15 ^g	1.6 ^g	nmol/g kreatinin	0
Järvisalo et al. (1992)	0.36	0.36	16 [#]	5.7 ^g	nmol/l	0
Buchet et al. (1993)	1.37*	0.26*	575*	3.1	nmol/g kreatinin	-
	0.95**	0.22**	9.3**			
Lucchini et al. (1995)	0.27	50-60% af totalstøv	51 ^g	31 ^{g,s}	nmol/l	+
	0.12		42 ^g			(CE)
Mutti et al. (1996)	0.46	50-60% af totalstøv	49	7.3	nmol/l	
Lucchini et al. (1997)	0.19	50-60% af totalstøv	55 ^m	7.8 ^m	nmol/l	0
Lucchini et al. (1999)	0.18	40-60% af totalstøv	33	12	nmol/g kreatinin	0
Apostoli et al. (2000)	0.20	36-50% af totalstøv	89	22	nmol/l	+
Ellingsen et al. (2003). Bast-Pettersen et al. (2004).	0.75 (inhalerbar)	0.064	34	8	nmol/g kreatinin	+
Myers et al. (2003b,c)	0.8 (inhalerbar)	ND	73 ^m	13 ^m	nmol/l	0
Referenceniveauer						
Minoia et al. (1990)		-	-	19	nmol/l	-
Järvisalo et al. (1992)		-	-	5.7	nmol/l	-

Forkortelser: L-Mn: Mangan i luft. +: dosis-respons sammenhæng på individuelt niveau, (+): dosis-respons sammenhæng efter gruppering, 0: ingen dosis-effektsammenhæng, -: ikke undersøgt. ND: No data. CE: Kumuleret eksponering. Noter: ^g Geometrisk middelværdi. ^m median. [#] Gennemsnit af medianer for 5 svejsere. ^(*) Manganoxid og -saltværk. ^(**) Batteriproduktion. ^(s) Lavest eksponerede gruppe.

5.5. Diskussion og konklusioner

5.5.1. Mangan i blod

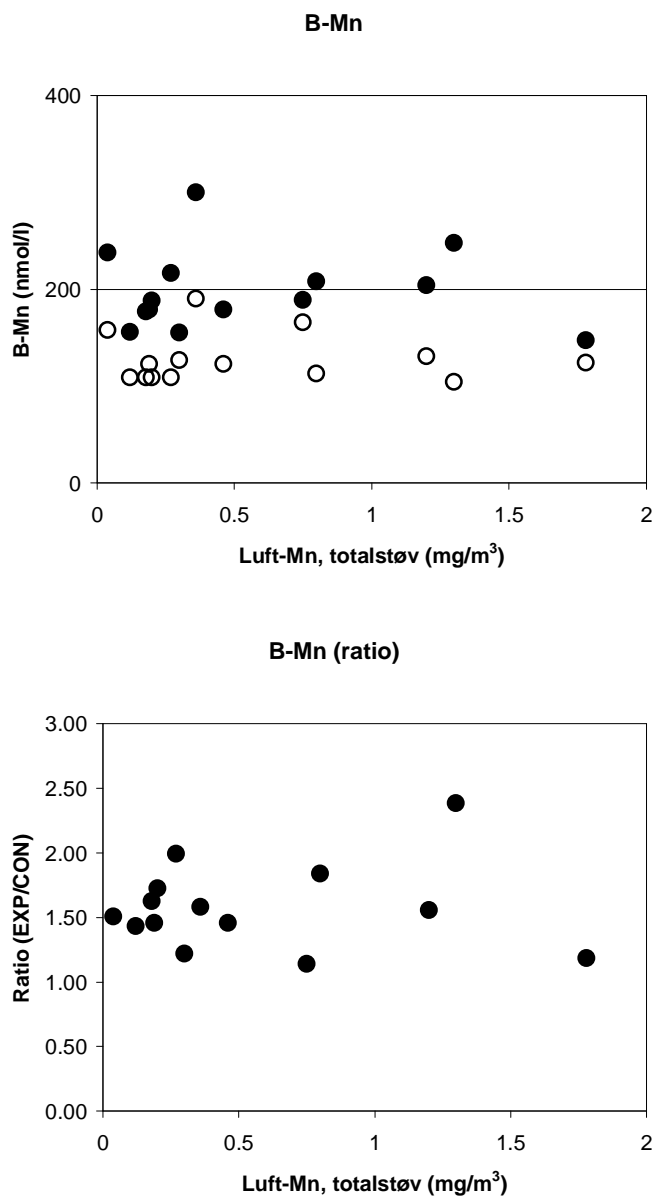
Det er svært ud fra de publicerede resultater at finde en konsensus omkring sammenhængen mellem eksponering og B-Mn. I flere af studierne er en sådan sammenhæng fraværende, både mellem aktuel og kumuleret eksponering og B-Mn (fx Roels et al., 1992. Mergler et al., 1994), mens i andre studier finder man en sammenhæng mellem den *kumulerede* eksponering og B-Mn (Roels et al., 1987a, Lucchini et al., 1995. Lucchini et al., 1997), og i atter andre en sammenhæng mellem *nuværende* eksponering og B-Mn, men ikke med den kumulerede eksponering (Lucchini et al., 1999. Apostoli et al., 2000). Myers et al., 2003b fandt en korrelation mellem B-Mn og forskellige eksponeringsindici, bl.a. både den aktuelle og kumulerede eksponering. Ellingsen et al. (2003) fandt en signifikant korrelation mellem B-Mn og en bestemt manganfraktion af støvet (oxiderne), men vurderede ikke den kumulerede eksponering. Tabel 5.1 resumerer de nævnte sammenhænge (eller mangel på), og illustrerer den manglende konsensus mht. B-Mn som eksponeringsindikator.

5.5.2. Dosis-respons for B-Mn

Både Lucchini et al. (1999), Apostoli et al. (2000), Myers et al. (2003b) og Ellingsen et al. (2003) observerer en signifikant korrelation mellem *individuelle* niveauer for eksponeringen og B-Mn (Ellingsen et al. dog kun for en bestemt manganfraktion, som nævnt herover), men gennemgående er forklaringsgraden ringe. Studiet af Myers et al. er særlig interessant, fordi de pga. det høje antal deltagere (N ca. 500) var muligt at lave en mere detaljeret statistisk evaluering af sammenhængen mellem B-Mn og eksponeringen. De fandt således en ”mætningseffekt” af B-Mn, dvs. man observerede en positiv sammenhæng mellem eksponering (luft-Mn) og B-Mn ved lave eksponeringsniveauer ($<1 \text{ mg Mn/m}^3$). Associationen blev mindre kraftig med stigende eksponeringsniveau, og ved eksponeringer større end ca. 1 mg/m^3 ses ikke nogen yderligere stigning i B-Mn.

I figur 5.1 er afbildet data fra Tabel 5.1. Øverst er vist den målte gennemsnitlige B-Mn for hhv. den eksponerede gruppe og kontrolgrupperne mod mangankoncentrationen i totalstøv. Nederst er vist forholdet mellem B-Mn for den eksponerede gruppe og kontrolgruppen mod mangankoncentrationen i totalstøv. For begge afbildninger er det slående, at der ingen antydning er af en dosis-respons sammenhæng. Uanset eksponeringsniveauet finder man gennemsnitligt at B-Mn niveauet i den eksponerede gruppe er ca. 1.5 gange højere end kontrolgruppen (figur 5.1 nederst), eller ca. 200 nmol/l (figur 5.2 øverst). Afbildningerne i Figur 5.1 antyder derfor en ”mætning” af B-Mn som observeret af Myers et al. (2003b) nævnt herover. Årsagen til at figur 5.1 ikke udviser den samme stigning i B-Mn ved eksponeringer $<1 \text{ mg/m}^3$, som i studiet af Myers et al., er sandsynligvis det færre antal observationer (Myers et al. præsenterede en kurve baseret på ca. 500 punkter) samt forskelle i kvaliteten af luft-Mn målingerne i de forskellige studier i Tabel 5.1.

Der kan tænkes forskellige årsager til ”mætningen”, men den enkleste synes at være indflydelsen af den hepatiske regulering af B-Mn niveauet (homeostase). Hypotesen er at begrænsede udsving i det individuelle B-Mn inden for en vis tærskel tolereres uden at der sker en markant opregulering af hepatisk udskillelse af Mn fra blodet. Men kommer B-Mn over denne tærskel udløses en forstærket hepatisk udskillelse indtil B-Mn igen når et acceptabelt niveau.



Figur 1: B-Mn som funktion af L-Mn (totalstøv) i publicerede studier. Øverst: Gennemsnitlig B-Mn (• eksponeret gruppe; ○ kontrolgruppe). Nederst: Forhold mellem B-Mn for eksponerede og kontroller. Data fra Tabel 5.1.

I stort set alle studier finder man, at en signifikant forskel mellem de to grupper. Undtagelserne er Sjögren et al. (1996), hvilket muligvis skyldes det lave antal personer i den eksponerede gruppe (N=12), og Deschamps et al. (2001), hvor eksponeringsniveauet var meget lavt.

Roels et al. (1987a) har foreslået at B-Mn afspejler *body burden* af mangan. Det er svært at finde belæg for dette i senere studier. Kun Lucchini et al. (1995 og 1997) finder sammenhæng mellem B-Mn og den kumulerede eksponering, og dette kan skyldes at eksponeringsmålingerne er udført en

måned eller mere før starten på selve studiet. Desuden fandt Lander et al. (1999) et signifikant fald i B-Mn hos jernstøberiarbejdere relativt hurtigt efter ændringer i ventilation og/eller tre-ugers ferie. Dette tyder ikke på, at eksponeringen flere år tilbage er af betydning for den nuværende B-Mn.

5.5.3. Biotilgængelighed

Det er uafklaret hvorvidt biotilgængeligheden (opløseligheden) spiller en rolle for B-Mn niveauet. Studier i rotter antyder at B-Mn stiger hurtigere og når et højere niveau ved intratracheal administration af $MnCl_2$ (letopløseligt) i forhold til den samme dosis MnO_2 (tungtopløseligt) (Roels et al. 1997). Sammenligning mellem B-Mn niveauerne for manganoxid- og saltværket og batterifabrikken bekræfter dette billede (Roels et al., 1987a. Roels et al., 1992. Buchet et al., 1993). Til gengæld fandt Ellingsen et al. (2003) ikke fandt nogen signifikant korrelation mellem B-Mn og den letopløselige manganfraktion, men som nævnt kun med manganoxidfraktionen (Mn_3O_4 , Mn_2O_3 og MnO_2).

5.5.4. Partikelstørrelse

Ellingsen et al. (2003) bragte betydningen af partiklernes størrelse på bane: Respirable partikler ender i alveolerne og absorberes relativt hurtigt herfra (Roels et al., 1997). Større partikler sætter sig i øvre luftveje og bronkier, hvor de med cilie transport føres op og synkes. Mangan i disse partikler ender derfor først i blodet efter absorption i mave-tarmkanalen. Absorptionen for mangan er gennemgående ringe i mave-tarmkanalen. I overensstemmelse med dette observerer Ellingsen et al. da også en langt bedre korrelation mellem B-Mn og mangan i respirable partikler, end med mangan i inhalerbare partikler.

5.5.5. Dosis-respons for U-Mn

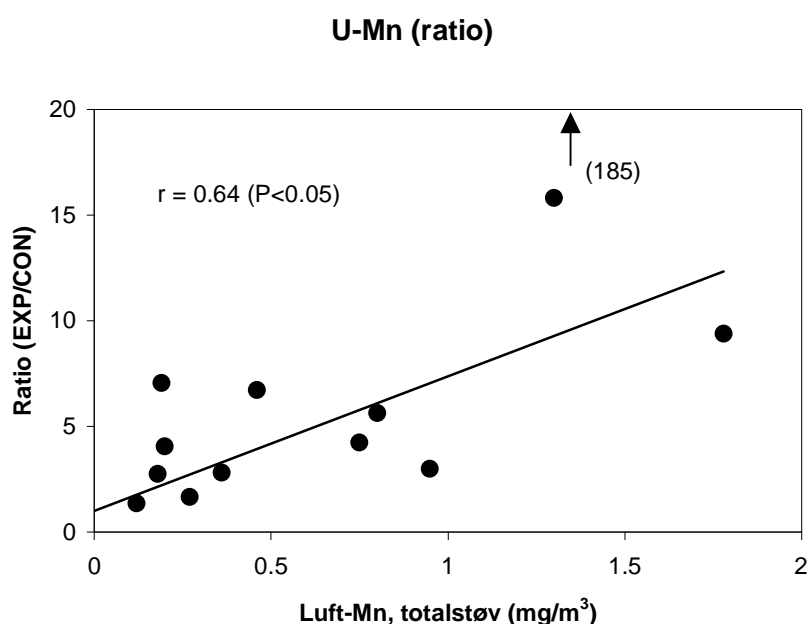
I et enkelt studie, Lucchini et al. (1995) finder man en sammenhæng mellem den kumulerede eksponering og U-Mn. Dette studie er som tidligere nævnt specielt, idet den pågældende virksomhed (et ferro- og silicomanganværk) havde været lukket ned i en periode, da studiet blev udført. Da der ikke findes nogen aktuel eksponering, kan det tænkes at *body burden*, specifikt mangan deponeret i lungerne, bliver en væsentlig faktor for U-Mn koncentrationen (såvel som B-Mn, som forfatterne også finder en korrelation med).

I to studier finder man en signifikant korrelation mellem individuelle eksponeringsværdier og U-Mn (Apostoli et al., 2000. Ellingsen et al., 2003). Ellingsen et al. fandt for alle fraktioner af mangan (opdelt efter opløselighed) en bedre korrelation med U-Mn end med B-Mn, og korrelationen var bedre med respirabelt Mn-støv end inhalerbart støv. Korrelationen var bedst (og statistisk signifikant) med de "tungtopløselige" fraktioner (manganmetal, silico- og ferromangan, blandede manganoxider), mens den ikke var signifikant med vandopløseligt mangan. Disse resultater tyder ikke på, at opløseligheden (biotilgængeligheden) er vigtig for U-Mn. Dette bekræftes af resultaterne fra Roels et al., (1987a) fra manganoxid- og saltvirksomheden, hvor U-Mn for den eksponerede gruppe ikke ligger højere end for grupper eksponeret for tungtopløselige salte. Betydningfuldt nok er U-Mn værdierne fra studiet af Buchet et al. (1993) fra samme virksomhed 6-7 gange større end værdierne målt af Roels et al, og dette savner en forklaring.

Myers et al. (2003b) fandt en bedre korrelation mellem eksponering og B-Mn, end med U-Mn. Dette er tilsyneladende i modsætning til konklusionerne i Ellingsen et al. (2003). Men i Ellingsen et al. (2003) blev eksponeringsmålingerne og den biologiske prøvetagning udført meget tæt på

hinanden (inden for få dage), mens det ikke kan afgøres ud fra Myers et al. (2003b), hvor tæt den biologiske prøvetagning og eksponeringsmålingerne er på hinanden i tid. Järvisalo et al. (1992) fandt en meget varierende korrelation mellem U-Mn (eftermiddag) og formiddagens eksponering. Den var signifikant for 2 af de 5 undersøgte svejsere, men samlet set ikke signifikant. Studiet er dog for lille til at give dette afgørende vægt.

I figur 5.2 er afbildet den forholdet mellem U-Mn for den eksponeret gruppe og kontrolgruppen mod den gennemsnitlige eksponering (mangan i totalstøv). Som nævnt finder Buchet et al. (1993) meget høje U-Mn værdier for arbejderne på en manganoxid- og saltvirkomhed, hvilket gør at ratioen afviger meget fra dem fundet i andre studier. Hvis man ser bort fra denne værdi, så antyder data i figur 5.2 en sammenhæng mellem U-Mn og eksponeringsniveauet. I figuren er regressionslinien med afskæring=1 vist og korrelationskoefficienten for denne regression ($r=0.64$) er signifikant ($P<0.05$). Numerisk betyder den observerede proportionalitetssammenhæng, at for en



Figur 5.2: Forhold mellem U-Mn (gennemsnit) i manganeksponerede grupper og kontrolgrupper afbildet mod det gennemsnitlige eksponeringsniveau i publicerede studier (data fra Tabel 5.2). En enkel ekstrem værdi (ratio = 185) er uden for skalaen. Regressionslinien og korrelationskoefficienten er vist (den ekstreme værdi ekskluderet af beregningerne).

stigning i manganeksponeringen på 0.1 mg Mn/m^3 (totalstøv) forventes den eksponerede gruppes U-Mn at være 64% større end kontrolgruppens. Hvis eksponeringen fx er 0.2 mg Mn/m^3 forventes U-Mn at være 128% højere end kontrolgruppens U-Mn niveau.

5.6. Konklusioner

B-Mn niveauet kan bruges til at diskriminere mellem manganeksponerede grupper og ikke-eksponerede (kontrolgrupper). Individuelle resultater er svære at fortolke, idet den interindividuelle biologiske variation er temmelig stor (5-95% percentil: 100-271 nmol/l. Kristiansen et al., 1997). Pga. ”mætningseffekt” – muligvis forårsaget af hepatisk homeostatisk regulering – er B-Mn ikke en kvantitativ indikator for eksponeringen. B-Mn afspejler formodentlig eksponeringen *for nylig* (ikke

5. Biologiske eksponeringsindikatorer

den kumulerede eksponering), dvs. en periode af *størrelsesordenen* én uge. Grundigere undersøgelser af den biologiske halveringstid hos manganeksponerede, og dens eventuelle afhængighed af eksponeringsniveauet, kan føre til at denne konklusion må modificeres.

Niveauet af U-Mn afspejler den *nuværende* eksponering (formodentlig inden for få dage). Der findes dog endnu ikke studier af den biologiske halveringstid af U-Mn hos eksponerede personer.

Både U-Mn og B-Mn viser bedre sammenhæng med mangan i respirabelt støv sammenlignet med mangan i inhalerbart støv. Dette indikerer at respirabelt støv bidrager relativt mere til den absorberede dosis end inhalerbart støv, hvilket er forventet på baggrund af betragtningerne i afsnit 4.2.2. Det understøtter konklusionen i forrige kapitel om, at en hygiejnisk grænseværdi for mangan baseret på respirabelt støv ville være hensigtsmæssig.

Denne side er blank.

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og risiko for neurologiske helbredseffekter

6.1. Baggrund og formål

Manganudsættelse i arbejdsmiljøet anses for at kunne forårsage skader på centralnervesystemet, i form af både klinisk manifesterede sygdomsbilleder såvel som formodede subkliniske tegn til hjerneskade (Barceloux 1999; Zatta et al. 2003; Iregren 1999). Områder i hjernens basalganglier antages at være det primære målområde for mangans neurotoksiske virkning(er), som kan resultere i et sygdomsbillede domineret af neuromotoriske forstyrrelser. Disse forstyrrelser/symptomer har fælles træk med de sygdomsbilleder, der kan ses ved Parkinsons sygdom, men anses for at udgøre en selvstændig sygdomsentitet, såkaldt manganisme, manganinduceret parkinsonisme eller manganforgiftning (Calne et al. 1994; Olanow 2004).

Traditionelt opdeles lidelser, der afficerer hjernens basalganglier i Parkinsons sygdom, hvor ætiologien er ukendt, og i atypisk eller sekundær parkinsonisme, hvor parkinsonlignende symptomer ses som led i anden sygdom. Det kan dreje sig om neurologisk sygdom, karforandringer, som bivirkning til visse medicinske behandlinger eller som følge af forgiftninger. Patoanatomisk er Parkinsons sygdom karakteriseret ved selektiv destruktion af neuroner i substantia nigra med ledsagende tab af neurotransmittersubstanser specielt dopamin og eosinophile inklusionslegemer (Lewy bodies) i de tilbageblevne celler. Nyere billeddiagnostiske undersøgelser kan visualisere skader på det dopaminerge system, men tilstedeværelsen af disse forandringer tillader ikke differentialdiagnostisk skelnen mellem primær og sekundær parkinsonisme (Italian Neurological Society and Italian Society of Clinical Neurophysiology 2003). De kliniske kardinaltegn på primær Parkinsons sygdom: tremor, (oftest i hvile), rigiditet, bradykinesi og senere i forløbet også ofte stillingsinstabilitet ses også ved andre lidelser, og det er således selv ved såkaldt typisk Parkinsons sygdom ikke muligt komplet at udelukke andre årsager til disse kliniske fund. Man antager således at ca. 25% diagnosticeret med primær Parkinsons sygdom er fejl-diagnosticerede (Gelb et al. 1999).

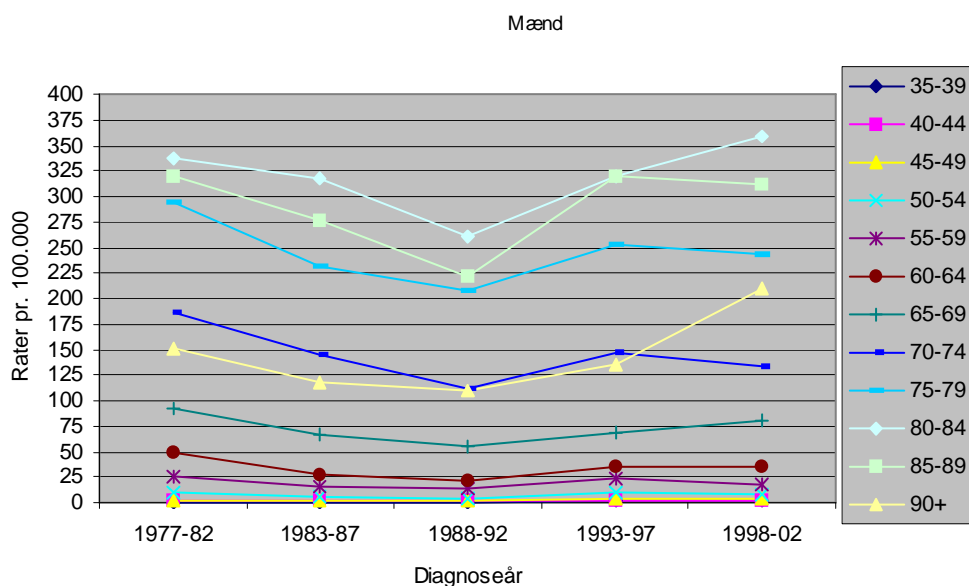
Som for primær Parkinsons sygdom findes der ikke definitive kliniske eller parakliniske diagnostiske kriterier, der specifikt kan afgøre om ekstrapyramidale neuromotoriske forstyrrelser skyldes mangan. Det er vanskeligt at finde veldefinerede diagnostiske kliniske kriterier for manganisme. Sygdommen beskrives dog ofte som primært præget af ekstrapyramidal dysfunktion hos personer, der har været manganudsatte. Som udgangspunkt må de differentialdiagnostiske overvejelser derfor være som ved udredning af ekstrapyramidale forstyrrelser i øvrigt.

Formålet herved er for det første at give en oversigt over forekomsten af Parkinsons sygdom og manganisme i Danmark, og dernæst at give en oversigt over analytiske epidemiologiske undersøgelser, der vurderer sammenhæng mellem erhvervsmæssig manganudsættelse og forekomst af 1) lidelser relateret til basalganglierne/manganforgiftning eller 2) reduceret neuropsykologisk eller neuromotorisk testpræstation og øget symptomforekomst.

6.2. Forekomst af Parkinsons sygdom og manganforgiftning i Danmark

Der findes hverken i Danmark eller andre lande en systematisk registrering af personer med neurologiske lidelser sådan som det f.eks. er tilfældet for kræftsygdomme. For sidstnævnte findes der i en række lande, heriblandt Danmark, landsdækkende kræftregistre, der i princippet inkluderer alle diagnosticerede patienter. Derfor er det ikke umiddelbart muligt at give et præcist billede af forekomsten af neurologiske lidelser, f.eks. med hensyn til incidens (antal nye tilfælde per år) eller prævalens (antallet af levende personer med en bestemt diagnose)

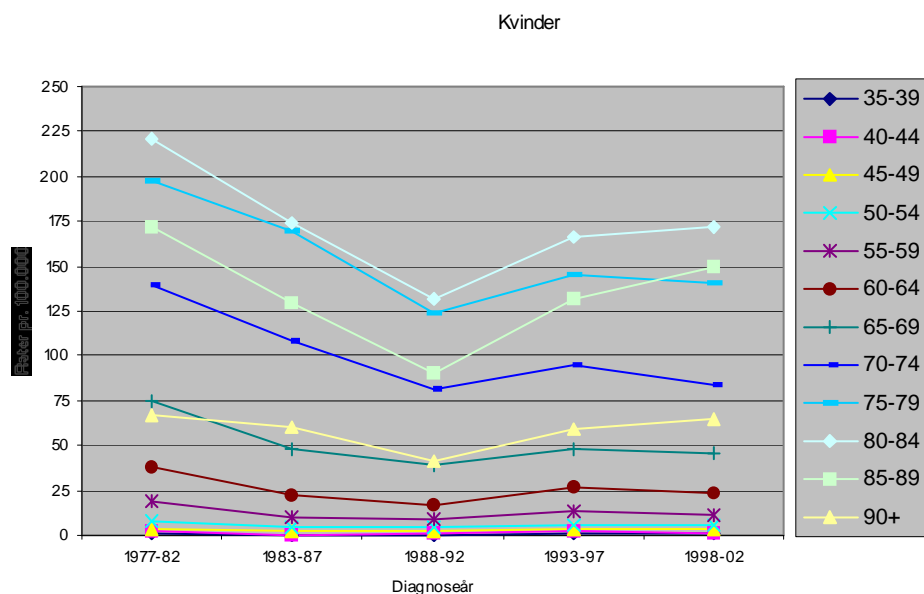
På basis af data fra Landspatientregistret har vi forsøgt at beregne incidensen af hospitalsindlæggelser i Danmark for personer med Parkinson's sygdom, samt antallet af personer med manganforgiftning. Landspatientregistret har siden 1977 registreret alle patienter, der har været indlagt på somatiske hospitalsafdelinger i Danmark. Fra 1. januar 1995 blev patienter på psykiatriske afdelinger også inkluderet i registret, og siden 1996 har patienter fra ambulatorier ligeledes været registreret. Udover patientens CPR-nummer registreres en hoveddiagnose, og op til 19 bidiagnoser, udskrivningsdatoen, samt en lang række administrative informationer. Registrets formål er primært af administrativ karakter (Andersen et al. 1999). I perioden indtil udgangen af 1993 blev der anvendt en modificeret udgave af den 8. revision af den Internationale Sygdomsklassifikation (ICD-8). Siden 1994 har den 10. revision været anvendt. Sidstnævnte har et langt større detaljeringsgrad end tidligere revisioner. Eksempelvis skelnes der i 10. revision mellem primær (idiopatisk) og sekundær Parkinsonisme, ligesom manganforgiftning er tildelt en specifik diagnosekode, hvilket ikke var tilfældet tidligere. I perioden fra 1977 til 2002 er der i alt 30.625 personer (53% mænd), der er registreret i Landspatientregistret med diagnosen Parkinson's sygdom



Figur 6.1 Parkinson, 1977-2002, Danmark. 342/G20+G21 (uden begrænsninger).

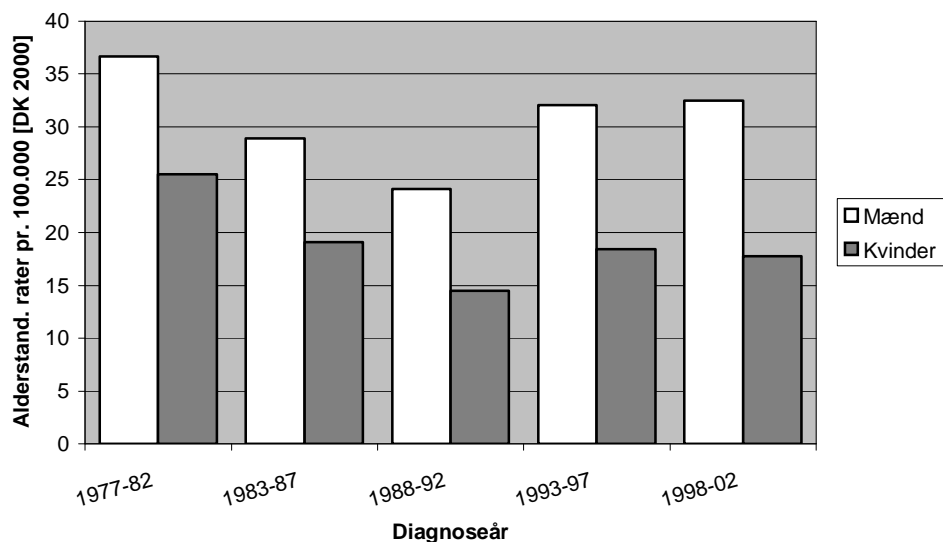
(inklusive sekundær Parkinsonisme). I alt 3% af personerne fra perioden 1994-2002 var alene registreret med sekundær Parkinsonisme. I alt 100 personer (8 kvinder) er i perioden 1996-2002 registreret med diagnosen manganforgiftning. Flertallet heraf (72%) var i alderen 35 til 59 år på diagnosetidspunktet.

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter



Figur 6.2 Parkinson, 1977-2002, Danmark. 342/G20+G21 (uden begrænsninger).

Alders-, køns-, og kalendertidsspecifikke rater (5 års grupper) for Parkinson's sygdom blev beregnet for perioden 1977-2002 på basis af informationer om første kendte hospitalsindlæggelse (eller ambulante behandling fra 1996), samt befolkningstallene i hver 5 års gruppe. På grund af det



Figur 6.3 Parkinson, 1977-2002, Danmark. 342/G20+G21 (uden begrænsninger).

relativt beskedne antal patienter registreret med manganforgiftning, er der ikke beregnet rater for denne lidelse. De aldersspecifikke rater (per 100.000 personår) for Parkinsonisme for henholdsvis mænd og kvinder fremgår af figur 1 og 2, mens de standardiserede kønsspecifikke rater (alle aldre)

fremgår af figur 3. Det ses, at raterne for de erhvervsaktive aldersgrupper (< 65 år) er mindre end ca. 50/100.000 personår, og vokser med alderen til over omkring 300/100.000 personår for mænd og omkring 150/100.000 for kvinder for aldersgruppen mellem 80 og 84 år.

Ovennævnte beregninger inkluderer kun patienter med hospitalsindlæggelse, og således ikke patienter, der alene er diagnosticeret hos egen praktiserende læge eller speciallæge. Dette bidrager til at undervurdere den reelle incidens af patienter med Parkinson's sygdom og manganforgiftning. Diagnoserne i Landspatientregistret er tillige ikke valideret, hvorfor det må forventes at en del af patienterne med diagnosekoderne for Parkinson's sygdom er forkerte, ligesom der må forventes at være patienter med Parkinson's sygdom, der ikke får tilkendt denne diagnose ved udskrivningen fra hospitalet eller ambulatoriet. Omfanget heraf kendes ikke i detaljer.

Endelig har det på grund af mangel på data ikke været muligt at vurdere forekomsten af mere uspecifikke og subkliniske neurologiske lidelser og funktionsnedsættelse som er de hyppigst beskrevne udfald i relation til erhvervsmæssig manganudsættelse.

6.3. Litteratursøgning og kvalitetsevaluering

Litteratursøgningerne blev foretaget via PubMed (National Institute of Health, Bethesda, Maryland) med det formål at identificere litteratur omhandlende neurofunktionel forstyrrelse og manganeksponering i metalindustrien. Litteratursøgningen blev begrænset til kun at omfatte peer-reviewede undersøgelser publiceret på engelsk i et tilgængeligt videnskabeligt tidsskrift fra perioden 1966-2004.

Hver artikel blev klassificeret som henholdsvis a) case-studium eller b) analytisk studium (case-kontrol studier, tværsnits- og kohorteundersøgelser). De analytiske studier blev scoret ifølge 6 kvalitetsparametre:

1. Studiedesign: 0 (tværsnit), 1 (opfølgning eller case-kontrol).
2. Deltagelsesprocent: 0 (ikke angivet/< 60%), 1 (60-80%), 2 (> 80%).
3. Eksponering: 0 (ingen målinger/kvalitativt), 1 (måling på område/jobtitel), 2 (måling på individniveau).
4. Helbredsudfald: 0 (selvrapporteret), 1 (observatør – ikke blindet), 2 (observatør –blindet)
5. Kontrol af potentielle confoundere: 0 (ikke angivet/nej), 1 (ja).
6. Dosis-respons analyse: 0 (nej), 1 (ja).

For hvert studium blev efterfølgende beregnet en total sum, hvor det maksimalt var muligt at få tildelt en kvalitetsscore på 9.

6.4. Epidemiologiske studier – design, materiale, metoder og kvalitetsvurdering

I alt 34 analytiske studier af sammenhæng mellem erhvervsmæssig manganeksponering og neurologiske helbredsparametre indgår i herværende litteraturgennemgang.

Tabel 6.1 resumerer studiedesign, metoder og studeret helbredsudfald i de epidemiologiske undersøgelser af sammenhæng mellem erhvervsmæssig manganeksponering og nervesystem-påvirkninger angivet alfabetisk efter førsteforfatter.

Tabel 6.1: Epidemiologiske studier vedrørende erhvervsmæssig manganeksponering, 1977-2004

Forfatter, publiceringsår, land (reference nummer)	Design og studiepopulation: Arbejdstype, N= antal deltagere: eksponerede + kontrol, deltagerprocent	Eksposering (eksposeringsniveau i luften*, SD, (range), støvtype (hvis angivet), varighed af eksposering*, SD (range))	Vurderingsmetode (antal)	Kontrol af potentielle confoundere i analysen eller ved studiedesign	Dosis-respons analyse (anvendt eksposeringsparameter)	Kvalitets-score
		Biologisk indikator (Type, niveau hos eksponerede vs. kontrol)				
Amr et al., 1993, Egypten	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra den kemiske industri, N= 479 (manganeksponerede dog kun 47), deltagerprocent AI	Metode AI, (6.82-30.21) mg/m ³ , 13.6 +/- 6.8 (2-30) år B-Mn: 11.12 +/- 2.16 (7-15) µg/dl vs. 3.05 +/- 0.89 µg/dl	Klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (>8), paraklinisk målinger	AI	Ja (LMn, varighed, B-Mn)	3
Bast-Petersen et al., 2004, Norge	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra tre manganværker, N= 100 + 100, 90.9 %.	Målt, 301 µg/m ³ IS, 36 µg/m ³ RS, 20.2, +/-8.4 (2.1-41.0) år B-Mn 181 nmol/l vs. 160 nmol/l, U-Mn 0.9 nmol/mmol kreatinin vs. 0.4 nmol/mmol kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (16), selvrapporterede symptomer (6), paraklinisk målinger	Køn, alder, alkoholforbrug, visse neurotoxiner, helbredsforhold, arbejdsmæssig historie, intellektuel evne, rygning, skifteholdsarbejde	Ja (Varighed, B-Mn)	7
Beuter et al., 1994, Canada	Kohorteundersøgelse af arbejdere fra et ferro- og silicomanganværk 12 måneder efter eksposering, N= 10 +11+ 11 (PP) deltagerprocent AI	Eksposeringsniveau AI 13.9, +/-3.5 år B-Mn 1.06, +/- 4.20 (6-1.9) µg/100 ml	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (2 x 4), paraklinisk målinger	AI	Nej	3
Chandra et al., 1981, Indien	Tværsnitsundersøgelse af svejsere fra tre forskellige industrier (A, B og C), N= 60 (3 x 20) +20, deltagerprocent AI.	Målt, A: 0.31 (0.44-0.99) mg/m ³ 20.2 (10-31) år B: 0.57 (0.50-0.80) mg/m ³ 21.0 (2-32) år C: 1.74 (0.88-2.6) mg/m ³ 14.1 (6-27) år S-Mn A: (1.3-5.2), B: (1.3-5.9), C: (1.3-4.4) µg% vs. (1.0-2.6) µg% U-Mn A: (3.0-87.0), B: (5.0-240.0), C: (3.0-45.0) µg/l vs. (1.8-9.4) µg/l	Klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (11), paraklinisk målinger	Alder, rygning, social status	Ja (Varighed, U-Mn)	3
Chia et al., 1993a, Singapore	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra to manganalmværker, N= 17 + 17, 100%	Målt (1981-1991), 1.59 (95% CI 1.19-1.99) µg/l, 7.4, +/-4.3 (1-14) år B-Mn 25.3 (15-92.5) µg/l vs. 23.3 (17.3-30.1) µg/l S-Mn 4.5 (2.0-32.8) µg/l vs. 3.9 (1.5-6.4) µg/l U-Mn 6.1 (1.7-17.9) µg/l vs. 3.9 (0.7-9.6) µg/l	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (8), klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (37), paraklinisk målinger	Alder, uddannelsesniveau, helbredsforhold, rygning, alkoholforbrug	Ja (B-Mn, S-Mn, U-Mn)	4
Chia et al., 1993b, Singapore	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra to manganalmværker, N= 13+16, 100%	Eksposeringsniveau AI 8.7 (3-14) år	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests undersøgelse	Alder, højde, vægt helbredsforhold, rygning, alkoholforbrug	Nej	5
Chia et al., 1995 Singapore	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra to manganalmværker, N= 32 + 53, 100%	Målt (1981-1991), 1.59 (95% CI 1.19-1.99) µg/l, 6.5 +/- 4.8 (1.1-15.7) år U-Mn: 6.0 (0.6 -53.3) µg/g kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (2), klinisk undersøgelse, paraklinisk målinger	Age, højde, vægt, helbredsforhold, alkoholindtag	Ja (U-Mn)	5

Tabellen fortsættes

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Tabel 6.1: Fortsat

Forfatter, publiceringsår, land (reference nummer)	Design og studiepopulation: Arbejdstype, N= antal deltagere: eksponerede + kontrol, deltagerprocent	Eksponering (eksponeringsniveau i luften*, SD, (range), støvtype (hvis angivet), varighed af eksponering*, SD (range))	Vurderingsmetode (antal)	Kontrol af potentielle confounders i analysen eller ved studiedesign	Dosis-respons analyse (anvendt eksponerings-parametre)	Kvalitets-score
Biologisk indikator (Type, niveau hos eksponerede vs. kontrol)						
Crump & Rousseau, 1999, Belgien	Kohorteundersøgelse af arbejdere fra et manganoxid- og saltværk, N= 213, deltagerprocent AI	Eksponeringsniveau AI + 11 år B-Mn: (1.1-1.5) µg/100 ml (gennemsnit fra 1985-1996) U-Mn: (3.2-30) µg/g kreatinin (gennemsnit fra 1985-1996)	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (4), paraklinisk målinger	Alder, testår	Ja (Varighed, B-Mn, U-Mn)	5
Deschamps et al., 2001, Frankrig	Tværsnitsundersøgelse af emaljeproduktionsarbejdere, N= 138 + 137, 96.5%	Målt, 2.05, +/- 2.52 (0.5-10.2) mg/m ³ TS, 35.066, +/-63.81 (10-293) µg/m ³ RS, 19.87, +/- 9 år. B-Mn: 170, +/- 65 (9-354) nmol/L vs. 166, +/- 61 (57-330) nmol/l	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (4), klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (7), paraklinisk målinger	Alder, uddannelsesniveau, etnisk oprindelse, rygning helbredsforhold	Ja (LMn, varighed, B-Mn)	5
Gibbs et al., 1999, USA	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra en kemisk industri (produktion af elektrolytisk mangan), N= 75 + 75, deltagerprocent AI	Målt, 0.18 +/- 0.21 (0.028-0.80) mg/m ³ TS, 0.066 +/- 0.059 (0.005-0.23) mg/m ³ RS Varighed AI CE/livstidseksponering: 5887 +/- 7671 (398-49994) mg·time/m ³ TS, 2133 +/- 2384 (123-11024) mg·time/m ³ RS	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (10), selvrapporterede symptomer (11),	Visse neurotoxiner, alkoholdindtag, rygning, køn, alder, helbredsforhold, arbejdstype, etnisk oprindelse	Ja (CE/livstidseksponering)	4
Gorell et al., 1997 & 1999, USA	Case-kontrolundersøgelse, N= 144 PP + 464, 100%	Eksponeringsniveau AI, gruppering af eksponeringsvarighed: > 6 mdr. < 20 år, 20 år, > 20 år	Klinisk undersøgelse	Alder, køn, etnisk oprindelse, rygning	Ja (Varighed)	6
Hochberg et al., 1996, USA/Chile	Kohorteundersøgelse af pensionerede minearbejdere, mindst fem år efter sidste eksponering, N= 27 + 32 (12 korttidseksponerede + 20 ikke eksponerede), 100%	Estimeret, 62.5-250 mg/m ³ , 20.3 (+/- 11.4) år vs. korttidseksponering på 1.3 år.	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (8)	Alder, uddannelsesniveau, socioøkonomisk status	Nej	5
Hua & Huang, 1991, Kina	Tværsnitsundersøgelse N= 48 (gruppe 1: 17 eksponerede arbejdere fra et ferromanganværk + gruppe 2: 4 tilfælde af manganforgiftning + gruppe 3: 8 PP + gruppe 4: 19 ikke eksponerede), deltagerprocent AI	Estimeret, Gruppe 1: > 2 mg/m ³ 11.9, +/- 5.36 (3-21) år Gruppe 2: > 28 mg /m ³ 9, +/-3.67 (6-15) år	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (16), klinisk undersøgelse	Alder, køn, uddannelsesniveau	Nej	3
Iregren, 1990, Sverige	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra to stålsmelteværker, N= 30 + 60, deltagerprocent AI	Estimeret, 0.25 (0.02-1.4) mg/m ³ , 9.9 (1-35) år	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (10 stk.)	Alder, geografisk område, arbejdstype, og verbal evne	Ja (LMn, varighed)	4
Kim et al., 1999, Syd Korea	Tværsnitsundersøgelse af manganeksponerede metalarbejdere fra ti forskellige arbejdspladser, N= 121 (A: 89 eksponerede arbejdere, B: 16 ikke eksponerede arbejdere, C: 16 ikke eksponeret administrativt personale), 95%	Målt, 0.02-1.56 mg/m ³ , 15.3 år B-Mn: A: 1.42 µg/dl vs. B: 1.17 og C: 1.18 µg/dl	Klinisk undersøgelse, paraklinisk målinger	Køn, alder, alkoholdindtag, rygeprævalens og ansættelsesvarighed	Ja (B-Mn)	7

Tabellen fortsættes

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Tabel 6.1: Fortsat

Forfatter, publiceringsår, land (reference nummer)	Design og studiepopulation: Arbejdstype, N= antal deltagere: eksponerede + kontrol, deltagerprocent	Eksponering (eksponeringsniveau i luften*, SD, (range), støvtype (hvis angivet), varighed af eksponering*, SD (range))	Vurderingsmetode (antal)	Kontrol af potentielle confounders i analysen eller ved studiedesign	Dosis-respons analyse (anvendt eksponeringsparametre)	Kvalitets-score
Biologisk indikator (Type, niveau hos eksponerede vs. kontrol)						
Lucchini et al., 1995, Italien	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferro- og silicomanganværk efter en temporær arbejdsfri periode på 9 (1-42) dage, N= 58 (A: 19 højt eksponerede arbejdere + B: 19 middel eksponerede arbejdere + C: 20 lavt eksponerede arbejdere), 96.6%	Målt, A: 270 (120-650) B: 124 (72-620) C: 27 (9-40) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ TS, A: 12.9 +/-6.0 (2-28) B: 11.8 +/-6.3 (4-25) C: 13.8 +/-6.2 (2-27) år CE: A: 668 +/- 590 (15-2130) B: 199.2 +/- 260 (9-1023) C: 176.7 +/- 213 (1-943) $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{år}$ B-Mn: A: 11.9, +/- 1.8 (9.6-18) B: 8.6, +/- 0.6 (7.9-9.5) C: 6.0, +/- 0.7 (4-7.4) $\mu\text{g}/\text{l}$ U-Mn: A: 2.8, +/- 0.8 (0.9-5) B: 2.3, +/- 1.3 (0.7-6) C: 1.7 +/- 1.2 (0.7-7) $\mu\text{g}/\text{l}$	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (6), paraklinisk målinger	Alder, køn, visse neurotoxiner, helbredsforhold alkoholindtag, uddannelsesniveau	Ja (Varighed, B-Mn, U-Mn, CE)	6
Lucchini et al., 1997, Italien	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferro- og silicomanganværk, N= 35+37, 90 %	Målt, 193 (26-775) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ TS, 14.4 +/-7.7 (5-29) år B-Mn: 9.84 (4.6-23.4) $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 6.78 (4.8-10.9) $\mu\text{g}/\text{l}$ U-Mn: 3.04 (0.5-23) $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 0.43 (0.1-2) $\mu\text{g}/\text{l}$	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (2), paraklinisk målinger	Alder, rygning, alkoholindtag, uddannelses niveau	Ja (B-Mn, U-Mn)	6
Lucchini et al., 1999, Italien	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferro- og silicomanganværk, N= 61+ 87, 85.9%	Målt, 54.25 (5-1490) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ TS, 17.18 (1-670) $\mu\text{g}/\text{m}^3$ RS 15.2 år CE: 1204.87 $\mu\text{g}/\text{m}^3/\text{år}$ B-Mn: 9.18 (4-19) $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 5.74 (2-9.5) $\mu\text{g}/\text{l}$ U-Mn: 1.53 (0.3-5) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin vs. 0.40 (0.06-5) $\mu\text{g}/\text{g}$ kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (11), selvrapporterede symptomer (AI) paraklinisk målinger	Alder, helbredsforhold, alkoholindtag, rygning, koffein, visse neurotoxiner, uddannelsesniveau, arbejdstype, antal børn	Ja (CE, B-Mn, U-Mn)	6
Mergler et al., 1994, Canada	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferro- og silicomanganværk, N= 74 + 74, 100%	Målt, 0.89 (0.01-11.48) mg/m^3 TS, 0.04 (0.001-1.273) mg/m^3 RS, 16.7 +/- 3.2 år B-Mn: 1.03 $\mu\text{g}/100$ ml vs. 0.68 $\mu\text{g}/100$ ml U-Mn: 0.73 g/g kreatinin vs. 0.62 g/g kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (31), selvrapporterede symptomer (46), paraklinisk målinger	Alder, uddannelsesniveau, antal børn, helbredsforhold, rygning, alkoholindtag	Nej	4
Myers et al., 2003a, Sydafrika	Tværsnitsundersøgelse af minearbejdere, N= 489, deltagerprocent AI	Metode AI, 0.21 (0-1) mg/m^3 TS, varighed AI CE: AI B-Mn: AI	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (4), klinisk undersøgelse, paraklinisk målinger	Alder, uddannelsesniveau, helbredsforhold, visse neurotoxiner, rygning, alkoholindtag, sprog	Ja (LMn, CE, B-Mn)	5
Myers et al., 2003c, Sydafrika	Tværsnitsundersøgelse af produktionsarbejdere fra en mangansmelteindustri, N= 509 (gruppe 1: 107 + gruppe 2: 201 + gruppe 3: 201) + 67, deltagerprocent AI	Målt, 0.82, +/-1.04 mg/m^3 (0.06 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ -5.08 mg/m^3), Gruppe 1: < 0.1 mg/m^3 , Gruppe 2: 0.1-2 mg/m^3 , Gruppe 3: > 2 mg/m^3 , varighed AI CE: 16.0 +/- 22.4 $\text{mg}/\text{m}^3/\text{år}$ Gruppe 1: $0 < x \leq 1.3 \text{ mg}/\text{m}^3/\text{år}$ Gruppe 2: $1.3 < x \leq 22.4 \text{ mg}/\text{m}^3/\text{år}$ Gruppe 3: $> 22.4 \text{ mg}/\text{m}^3/\text{år}$ B-Mn: 12.5 +/- 5.6 $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 6.4 +/- 1.7 $\mu\text{g}/\text{l}$ U-Mn: 10.5 +/- 20.3 $\mu\text{g}/\text{l}$ vs. 0.96 +/- 0.81 $\mu\text{g}/\text{l}$	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (5), klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (AI), paraklinisk målinger	Alder, uddannelsesniveau, helbredsforhold, visse neurotoxiner, rygning, alkoholindtag, sprog	Ja (LMn, CE, B-Mn)	6

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Tabel 6.1: Fortsat

Forfatter, publiceringsår, land (reference nummer)	Design og studiepopulation: Arbejdstype, N= antal deltagere: eksponerede + kontrol, deltagerprocent	Eksponering (eksponeringsniveau i luften*, SD, (range), støvtype (hvis angivet), varighed af eksponering*, SD (range))	Vurderingsmetode (antal)	Kontrol af potentielle confounders i analysen eller ved studiedesign	Dosis-respons analyse (anvendt eksponeringsparametre)	Kvalitets-score
Biologisk indikator (Type, niveau hos eksponerede vs. kontrol)						
Roels et al., 1985 & 1987, Belgien	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et manganoxid- og saltværk, N= 141 +104, deltagerprocent AI	Målt, 0.94 (0.07-8.61) mg/m ³ TS, 7.1 (1-19) år B-Mn: 1.22 (0.1-3.59) µg/100 ml vs. 0.49 (0.04-1.31) µg/100 ml U-Mn: 1.59 (0.06-140.6) µg/g kreatinin vs. 0.15 (0.01-5.04) µg/g kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (4), klinisk undersøgelse, selvrappede symptomer (31), paraklinisk målinger	Køn, diverse livsstilsfaktorer (rygning, kaffe og alkohol), visse neurotoxiner, helbredsforhold, arbejdsbyrde, socioøkonomiske og miljømæssige faktorer	Ja (Varighed, B-Mn, U-Mn)	5
Roels et al., 1992, Belgien	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra en batteriproduktion, N= 92 +101, 100%	Målt, 948 (46-10.840) µg/m ³ TS, 215 (21-1317) µg/m ³ RS, 5.3 (0.2-17.7) år CE/livstidseksponering: 3575 µg/m ³ ·år TS, 730 µg/m ³ ·år RS B-Mn: 0.81 (0.21-2.10) µg/100 ml vs. 0.68 (0.25-1.31) µg/100 ml U-Mn: 0.84 (0.15-7.34) µg/g kreatinin vs. 0.09 (0.01-0.49) µg/g kreatinin	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (4), klinisk undersøgelse, paraklinisk målinger	Alder, højde, vægt, diverse livsstilsfaktorer, visse neurotoxiner, helbredsforhold, socioøkonomiske og miljømæssige faktorer, arbejdsbyrde	Ja (CE/livstidseksponering, B-Mn, U-Mn)	7
Roels et al., 1999, Belgien	Prospektiv Kohorteundersøgelse af arbejdere fra en batteriproduktion, N= 92 + 39, 63% frafald i løbet af observationsperioden (8 år)	Målt, (400 – 2000) µg/m ³ TS (gennemsnit fra 1987-1992), + 8 år	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (3),	Diverse livsstilsfaktorer, alder, helbreds- og arbejdsforhold	Ja (LMn)	7
Saric et al., 1977	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferromanganværk (A & B) og et aluminiumsvalseværk (C) N= A: 369 + B: 190 + C: 204, 95%	Metode AI, A: 0.3-20.4 mg/m ³ 27 % eksponeret < 4 år, 63 % eksponeret ≈ 11 år, 9.8 % eksponeret i > 20 år B: 2-30 µg/m ³ , C: 0.05-0.07 µg/m ³	Klinisk undersøgelse, selvrappede symptomer (8)	Rygning	Ja (LMn)	5
Seidler et al., 1996, Tyskland	Case-kontrol undersøgelse, N= 382 PP + 376 (kontrolgruppe 1) + 379 (kontrolgruppe 2), (manganeksponerede dog kun 6), 71%	Kvalitativ estimering af eksponering, eksponeringsniveau AI, varighed AI	Klinisk undersøgelse	Køn, alder, geografisk område	Nej	5
Semchuk et al., 1993, Canada	Case-kontrol undersøgelse, N= 130 PP + 260, 88.4%	Kvalitativ estimering af eksponering, eksponeringsniveau AI, varighed AI	Klinisk undersøgelse	Køn, alder, uddannelsesniveau, socioøkonomisk status, etnisk oprindelse	Nej	6
Sinczuk-Walczak et al., 2001, Polen	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra skibsindustrien og en batteriproduktion, N= 75 (A: 62 svejsere og maskinarbejdere + 13 arbejdere fra batteriproduktionen) + 62, deltagerprocent AI	Målt: A: 0.154 +/- 0.586 (0.004-2.667) mg/m ³ , B: 0.261 +/- 0.292 (0.086-1.164) mg/m ³ , 17.5, +/- 10.81 (1-41) år CE: 4.615 +/- 6.562 (0.008-35.52) mg/m ³ ·år	Klinisk undersøgelse, selvrappede symptomer (13)	Køn, alder, helbredsforhold, alkoholindtag, fordeling af skifteholdsarbejde	Ja (LMn, CE)	4

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Tabel 6.1: Fortsat

Forfatter, publiceringsår, land (reference nummer)	Design og studiepopulation: Arbejdstype, N= antal deltagere: eksponerede + kontrol, deltagerprocent	Eksponering (eksponeringsniveau i luften*, SD, (range), støvtype (hvis angivet), varighed af eksponering*, SD (range))	Vurderingsmetode (antal)	Kontrol af potentielle confounders i analysen eller ved studiedesign	Dosis-respons analyse (anvendt eksponeringsparametre)	Kvalitets-score
Biologisk indikator (Type, niveau hos eksponerede vs. kontrol)						
Sjögren et al., 1990, Sverige	Tværsnitsundersøgelse af to grupper af svejsere eksponeret for forskellige neurotoksiske metaller N= A:65 + B:217, 92 %	Eksponeringsniveau AI, 50-60.000 eksponeringstimer, (<10-39) år,	Selvrapporterede symptomer (14)	AI	Ja (Varighed)	3
Sjögren et al., 1996, Sverige	Tværsnitsundersøgelse af tre grupper af svejsere N= A:38 svejsere eksponeret for aluminium + B:12 svejsere eksponeret for mangan + C:39 kontrol svejsere, 92%	Eksponeringsniveau AI, A: 7065 (1766-21.980) timer B: 270 (100-1760) timer C: < 25 timer eksponering for mangan eller aluminium. B-Mn: A:8.0 (2-17) µg/l, B:8.5 (5-14) µg/l, C: 7.0 (2-16)	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (14), selvrapporterede symptomer (28), paraklinisk målinger	Alder, visse neurotoxiner, alkoholindtag, uddannelse, social baggrund, rygning	Ja (Varighed)	5
Wang et al., 1989, Kina	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra et ferromanganværk efter 8 måneder uden ventilationssystem. N= 132 (fordelt på 4 eksponeringsniveauer, deltagerfordeling AI deltagerprocent AI)	Målt, A: < 0.1 mg/m ³ , B:0.1 mg/m ³ , C: 0.5-1.5 mg/m ³ , D:1-28.8 mg/m ³ . Efter reparation af ventilationssystemet faldt eksponeringen i gruppe D til < 4.4 mg/m ³ . Varighed AI B-Mn: A: 14.9 +/- 9.2 (3-35) µg/l, B:25.2 +/- 8.6 (13-38) µg/l, C:31.3 +/- 15.6 (13-82) µg/l, D:146 +/- 155 (10-405) µg/l	Klinisk undersøgelse, selvrapporterede symptomer (23) paraklinisk målinger	AI	Nej	3
Wennberg et al., 1991 & 1992, Sverige	Tværsnitsundersøgelse af arbejdere fra to stålsmelteværker, N= 30 + 60, deltagerprocent AI	Estimeret 0.3 (0.03-1.62) mg/m ³ 9.4 (1-45) år	Neuropsykologiske/ neuromotoriske tests (19), selvrapporterede symptomer (AI)	Alder, geografisk område, arbejdstype, verbal evne	Ja (LMn, varighed)	4

PP: Parkinsonspatients, AI: Angives ikke, SD: Standard afvigelse, TS: Total støv, RS: Respirabelt støv, IS: Inhalerbart støv, R: Røg, CE: Kumuleret eksponering, 95% CI: 95% konfidensinterval, B-Mn: Mangankoncentration i blod, U-Mn: Mangankoncentration i urin, S-Mn: Mangankoncentration i serum, LMn: Mangankoncentration i luft, Dosis-respons analyse: analyse af mulig sammenhæng mellem intensiteten af manganeksponering og intensiteten eller prævalens af neurofunktionel forstyrrelse/anormal testscore, *Geometrisk eller aritmetisk gennemsnit

Med undtagelse af to studier (Crump and Rousseau 1999;Roels et al. 1999) samt tre case-kontrolundersøgelser (Gorell et al. 1997;Gorell et al. 1999;Seidler et al. 1996;Semchuk et al. 1993) er de resterende 26 studier designede som tværsnitsundersøgelser. I 13 studier omfatter undersøgelserne under 100 deltagere, mens der i 16 studier indgår studiepopulationer på over 100 personer. Kun i 5 undersøgelser anvendes en studiepopulation på over 500 personer (Gorell et al. 1997;Gorell et al. 1999;Myers et al. 2003c;Saric et al. 1977;Seidler et al. 1996). Deltagerprocenten angives ikke i 15 studier, men i de studier hvor deltagerprocenten angives ligger denne mellem 71-100 %.

I 17 studier måles eksponeringsniveauet kvantitativt omkring undersøgelsestidspunktet, mens 5 studier udelukkende baseres på kvalitative eksponeringsdata (Hochberg et al. 1996;Hua and Huang 1991;Iregren 1990;Wennberg et al. 1992;Wennberg et al. 1991;Wennberg et al. 1992;Wennberg et al. 1991), hvorved eksponeringen primært estimeres på baggrund af deltagerens egen information. I 3 studier er der ingen beskrivelse af metoden, hvormed eksponeringsniveauet er estimeret og i 9

studier angives eksponeringsniveauet slet ikke (Beuter et al. 1994; Chia et al. 1993b; Crump and Rousseau 1999; Gorell et al. 1997; Gorell et al. 1999; Seidler et al. 1996; Semchuk et al. 1993; Sjogren et al. 1990; Sjogren et al. 1996). Eksponeringsvarighed angives i 82.4 % af studierne. Flere af disse studier angiver varigheden af eksponeringen i år baseret på information angående nuværende og eventuelt tidligere ansættelse. CE estimeres i 7 studier. Eksponeringsmål er gennemgået mere detaljeret i de forrige kapitler (kapitel 4 og 5).

Følgende fire vurderingsmetoder angiver studierne forskellige undersøgelser: Neuro-psykologiske/neuromotoriske tests, klinisk undersøgelse, paraklinisk målinger og selvrapporterede symptomer.

Neuropsykologiske/neuromotoriske tests anvendes i 22 studier. Antallet af anvendte test varierer mellem 2-31, med et gennemsnit på 9 tests. I 18 studier foretages en klinisk undersøgelse af deltagerne, mens deltagerne i 19 studier gennemgår en eller flere parakliniske målinger. Selvrapporterede symptomer anvendes i 17 studier. Antallet af symptomer der angives ligger mellem 6-46, med et gennemsnitlig antal på 19. I 4 studier angives antallet af selvrapporterede symptomer ikke. De mange tests og symptomspørgsmål afspejler ønsket om at afdække de påvirkninger af centralnervesystemet som menes relateret til mangan (se kapitel 3). Mht. neuromotoriske tests er fokus primært den motoriske kontrol af fingre og hånd, og i nogen studier også postural stabilitet. Med hensyn til symptomer er fx sindsændringer (irritabilitet), træthed, nedsat libido osv. ofte undersøgt. I kapitel 7 bliver der set nærmere på udfald af udvalgte tests og symptomer og deres konsistens på tværs af studierne.

I langt de fleste studier kontrolleres der for potentielle confoundere. Oftest bliver der kontrolleret for alder, køn, rygning, helbredsforhold og alkoholforbrug. Uddannelsesniveau og arbejdsforhold bliver også hyppigt kontrolleret enten i analysen eller ved studiedesign. Der er imidlertid enkelte studier, hvor kontrol af confoundere ikke angives (Amr et al. 1993; Beuter et al. 1994; Sjogren et al. 1996; Sjogren et al. 1990; Wang et al. 1989).

Der er foretaget dosis-respons analyser i studier med såvel kvalitative som kvantitative eksponeringsdata. Dosis-respons analyse er i denne kontekst defineret som analyse af mulig sammenhæng mellem intensiteten af manganeksponering og intensiteten eller prævalens af neurofunktionel forstyrrelse/anormal testscore. Sammenhæng mellem biologiske indikatorer og eksponeringsniveau eller -varighed er således ikke omfattet af tabellen, idet de biologiske indikatorer her anses for eksponeringsparametre. Der er foretaget dosis-respons analyser i 26 studier. Sammenhængen mellem de biologiske eksponeringsindikatorer (U-Mn og B-Mn) og L-Mn er gennemgået mere detaljeret i kapitel 5.

Ingen studier fik tildelt maksimal kvalitetsscore på 9. Fire studier fik tildelt en kvalitetsscore på 7 (Bast-Pettersen et al. 2004; Kim et al. 1999; Roels et al. 1985; Roels et al. 1987), hvilket var den højeste kvalitetsscore, der blev tildelt i denne litteraturgennemgang, mens 15 tildeltes scoren 3-4 og ligeledes 15 scoren 5 eller 6.

6.5. Eksponerings-effektsammenhænge

Af de 34 studier, er 4 studier af Primær Parkinsons sygdom, mens de resterende 30 studier analyserer et varierende antal symptomer, kliniske fund, kognitive og neuromotoriske testresultater og enkelte parakliniske udfald i relation til manganudsættelse. Den største gruppe af undersøgelser

er således udført blandt klinisk raske personer, hvor sigtet ofte har været at finde test eller undersøgelser, der kan afsløre tidlige subkliniske tegn på manganforgiftning. Det samme studie anvender ofte symptomspørgeskema eller interview sammen med test og kliniske undersøgelser. De 4 epidemiologiske studier af risiko for primær Parkinsons sygdom i relation til en række eksponeringer, herunder erhvervsmæssig manganudsættelse er sammenfattet i tabel 6.2 nedenfor, mens de øvrige 30 studier resumeres i tabel 6.3.

Tabel 6.2. Epidemiologiske undersøgelser af erhvervsmæssig manganeksponering og Parkinsons sygdom.

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Helbredsudfald	Hyppighed af helbredsudfald eller eksponering i kontrol og casegrupper/antal deltagere	Odds ratio (95% konfidensinterval)
(Gorell et al. 1997;Gorell et al. 1999), USA	6	Idiopatisk Parkinsons syge	Mn-udsat Kontrol : 6/464 Casegruppe: 4/144	1.46 (0.43-4.90)
			Mangan 1-19 år Kontrol: 5/464 Casegruppe: 1/144	0.4 (0.05-3.24)
			Mangan >=20 år: kontrolgruppe: 1/464 casegruppe: 3/144	10.61 (1.06-105.83)
(Semchuk et al. 1993), Canada	6	Idiopatisk Parkinsons syge	Ikke oplyst	”case og kontrolgruppe adskilte sig ikke”
(Seidler et al. 1996), Tyskland	5	Idiopatisk Parkinsons syge	Mn, selvoplyst kontrol I:1/379 kontrol II: 0/376 casegruppe: 5/380	ikke angivet
			Mn, specialistvurdering: ikke oplyst	”ingen association”

I 2 case-kontrolstudier er antallet af eksponerede cases henholdsvis 4 og 5 mens et studie ikke indeholder denne oplysning. To af studier rapporterer ingen sammenhæng og 1 studier finder sammenhæng til manganeksponering med en varighed på mindst 20 år.

6.5.1. Neurologiske lidelser i basalganglierne

I 30 studier undersøges sammenhænge mellem mangan og en række symptomer, neurologiske fund og testparametre ofte med samtidig testning af en række udfald. Resultaterne af disse undersøgelser er resumeret i Tabel 6.3.

Tabel 6.3. Epidemiologiske undersøgelser af erhvervsmæssig manganeksponering og neurologiske/neuropsykiatriske symptomer, klinisk neurologisk undersøgelse og neuropsykologisk /neuromotorisk testning.

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Amr et al. 1993), Egypten	3	9 neuropsykiatriske symptomer	27% af mangan-eksponerede og 80% i kontrolgruppen var symptomfri.	Ikke angivet
		8 klinisk neurologiske fund EEG- forandringer	39% i mangangruppen og 76% i kontrolgruppen var uden kliniske fund	Ikke angivet
(Bast-Pettersen et al. 2004), Norge	7	Neuropsykiatriske symptomer: antal positive blandt 16. sumscore på 6 symptom-skalaer	Eksponerede og kontrolgruppe havde sammenlignelige symptomforekomster.	P-værdier mellem 0.24 og 1.00
		Kognitive funktioner, 10 sammenligninger.	Eksponerede og kontrolgruppe havde samme præstationsniveau	P-værdier mellem 0.07 og 0.81
		Neuromotorisk funktion, 8 sammenligninger af tremor 13 sammenligninger af andre motoriske funktioner.	3 tremorparametre var højere og en koordinationstest lavere i den eksponerede gruppe.	P-værdi (bivariat): 0.001; 0.003; < 0.001 og 0.04.
			Dosis-respons mellem eksponeringsår og to tremorparametre og blødmangan og en tremorparameter.	P-værdi < 0.05
(Beuter et al. 1994), Canada	3	Diadokinesimetri Måling af to målte (amplitude og hastighed) og en afledt (afstand) bevægelsesparametre i højre og venstre hånd.	Tilsyneladende ikke til luftmangan. Ingen sikker forskel i gennemsnittet af målte parametre mellem tidligere Mn-udsatte og kontrolgruppe, men en vis "funktionel asymmetri" i Mn-gruppen.	P-værdi ikke angivet Ikke angivet
(Chandra et al. 1981), Indien	3	Livlige senerereflekser eller tremor	svejsere: 24/60 kontrol: 0/20	ikke angivet
		11 forskellige symptomer	svejsere: 0-40/60 kontrol: 0/20	ikke angivet
(Chia et al. 1995), Singapore	5	Postural stabilitet 5 mål for forskydning i tyngdepunkt med åbne og lukkede øjne; i alt 10 sammenligninger.	2 af 10 sammenligninger signifikant større i Mn-gruppen.	p-værdier: 0.0035. Øvrige angives som ikke signifikante
			Ingen sammenhæng mellem U-Mn og stabilitetsparametre.	Korrelationskoefficienter fra 0.01-0.03

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Chia et al. 1993a), Singapore	4	37 neuropsykiatriske symptomer	Mn-gruppen rapporterede hyppigere 20 af symptomerne. Ingen oplysninger om de øvrige 17.	Ikke angivet
		3 nerveledningsparametre i nervus medianus og ulnaris på underarm	Ingen signifikante forskelle	Ikke angivet
		7 kognitive eller neuromotoriske tests med i alt 11 sammenligninger.	Mn-gruppen havde generelt lidt lavere testscore ved alle sammenligninger, heraf 7 statistisk signifikante, ikke helt kohærente forskelle Ingen korrelation til biologiske Mn-mål.	7 p-værdier under 0.05 resten mellem 0.08-0.80.
(Chia et al. 1993b), Singapore	4	Postural stabilitet Sammenligning af 4 mål af forskydning i tyngdepunkt med åbne og lukkede øjne (8 sammenligninger)	Mn-gruppen svajede mere end kontrolgruppen: målt som antal mm og som hastighed (mm/s)	P-værdier under 0.05 ved tre af de 8 sammenligninger.
(Crump and Rousseau 1999), Belgien	5	11 års neurologisk helbredsovervågning med gentagne målinger af hukommelse, øje-hånd koordination, håndstabilitet og reaktionstid i alt 14 sammenligninger.	Positive korrelationer mellem Mn i blod og håndstabilitet på tværsnitsbasis.	Regressions koefficienter mellem 0.12 og 0.85.
			Mindre ændringer i testscore over tid: 1 af 4 håndstabilitetsparametre, 2 af 3 koordinationstest gik ned. 2 af 3 hukommelsestest og 1 af 3 koordinationstest gik op mens 8 tests var uforandrede.	p-værdier mellem 0.001 og < 0.05.
(Deschamps et al. 2001), Frankrig	6	Klinisk neurologisk undersøgelse	Ingen eller få abnorme fund.	Ikke angivet
		Spørgeskema om 7 nervesystem-symptomer.	3 af 7 symptomer forekom enten oftere eller med større sværhedsgrad blandt eksponerede.	p-værdier fra 0.004-0.005.
		4 psychomotoriske test.	Ingen forskel i score	Ikke angivet
(Gibbs et al. 1999), USA	4	11 neuropsykologiske symptomer	Ingen forskel i symptomforekomst	p-værdier fra 0.3-0.9.
		3 neuromotoriske test: håndstabilitet, hånd-øje koordination, bevægelse i alt 11 sammenligninger	Ingen forskel i testresultater vs. kontrol. Ingen signifikante sammenhænge til Mn-eksponering.	p-værdier fra 0.1-1.0. ikke angivet
(Hochberg et al. 1996), USA/Chile	5	Håndbevægelser Nøjagtige antal sammenligninger er vanskelig at udtrække	12 testparametre var ringere mens ca. 9 testparametre var ens.	ensidige p-værdier fra 0.002-0.04.
(Hua and Huang 1991), Kina	3	9 neuropsykologiske eller neuromotoriske kvaliteter med i alt 35 sammenligninger	Raske eksponerede havde samme testscore. Syge eksponerede scorede ringere på 10 test spredt på 5 testkvaliteter sammenlignet med raske og på 3 spredt på 3 testkvaliteter.	Signifikansniveau angivet til $p < 0.017$ (ensidige multiple sammenligninger). og $p < 0.025$ ved sammenligninger mellem syge.

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Iregren 1990), Sverige	4	10 neuropsykologiske eller neuromotoriske test med 12 sammenligninger	7 signifikant dårligere testpræstationer, hvoraf 5 forsvinder og 1 ny bliver signifikant efter kontrol for generel kognitiv niveau. Ingen sammenhæng med aktuel eller kumuleret Mn-eksponering.	P-værdier < 0.05.
(Kim et al. 1999), Syd Korea	7	Neurologisk undersøgelse	6/89 i mangangruppen, 0/16 og 1/16 i kontrolgrupperne havde isoleret tremor.	Ikke angivet
		Parkinson's disease rating scale	Ikke oplyst	
		Manganisme tegn	Ingen med klinisk manganisme	
		MR-skanning af cerebrum	41/89 i mangangruppen, 3/16 og 0/16 i kontrolgrupperne havde øget signalintensitet i globus pallidus.	P-værdi: <0.01
			Pallidal index var henholdsvis 107.7; 104.7 og 103.1 i de tre grupper.	P-værdi <0.05
		Blodmangan korrelerede til Pallidal index i to af de tre grupper : Korrelationskoefficienter 0.41; 0.47 og 0.03).	2 p-værdier: <0.01 og en p-værdi>0.05.	
		Multipel regression med sammenhæng mellem blodmangan og eksponeringsgruppe og pallidal index med regressionskoefficienter på 6.06; 5.47 og 3.04	p-værdier 0.0001; 0.0068 og 0.042	
(Lucchini et al. 1995), Italien	6	6 neuropsykologiske og neuromotoriske test. 6 sammenligninger af testscore	Højeste eksponeringsgruppe scorede lidt ringere på 4 test parametre sammenlignet med laveste eksponeringsgruppe.	p-værdier fra <0.0001 - <0.05.
		Korrelationsanalyser mellem blodmangan, urinmangan kumulativ eksponeringsindeks og alle 6 testparametre	korrelationer (R^2 fra 0.12-0.22) mellem blodmangan og 4 testparametre.	p-værdier fra 0.001-0.05.
(Lucchini et al. 1997), Italien	6	Præcision af håndbevægelser angivet som testscore	eksponerede: 208 kontrol: 226 Blodmangan: $r=0.37(?)$ (n=30)	p-værdi: 0.16 p-værdi=0.04
		Lugtetærskel angivet i decimel	eksponerede: 11.4 kontrol: 9.6 U-Mn: $r=-0.31$ (n=34)	p-værdi: 0.44 p-værdi: 0.13

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Lucchini et al. 1999), Italien	6	29 neurologiske symptomer	Eksponerede rapporterede oftere 3 symptomer.	p-værdier: 0.007-0.03
		Parkinsonismesyntomscore	Ingen med positiv score	Ikke angivet
		Arousel-score Stress-score	Ingen forskel Ingen forskel	Ikke angivet Ikke angivet
(Mergler et al. 1994), Canada	4	17 neuropsykologiske/ neuromotoriske test	11 testscores var dårligere blandt eksponerede	p-værdier:0.001-0.09
		46 symptomer fra nervesystem/muskelskelet	Dosis-respons til 4 test parameter. 19 af 23 central og autonom nervesystems symptomer og 16 af 23 neuromotoriske og muskuloskeletale symptomer forekom hyppigere blandt eksponerede.	p-værdier: 0.004-0.01 p-værdier: <0.001-0.05
		31 neuropsykologiske, neuromotoriske og neurosensoriske test	Mindre forskelle i 9 af 21 neuromotoriske test-parametre, hvor mangan-eksponerede som generel tendens klarede sig dårligere. Ingen havde scoreværdier under grænsen for neurologiske lidelse	p-værdi<0.001
(Myers et al. 2003a), Sydafrika	5	Klinisk undersøgelse af balance og ekstremiteter	Ingen med manganisme	
		3-4 neuromotoriske og 2-3 kognitive test	Abnormt udfald på Luria-Nebraska item 1R ikke associeret til kumuleret eksponering	OR: 1.04 (0.95-1.14)
		Spørgeskema, neurologiske symptomer	Ingen sammenhæng mellem eksponering og tal-symbol test score	Regressionskoefficient: -0.025 (-0.328-0.278)
(Myers et al. 2003c), Sydafrika	6	Spørgeskema med 42 items om nervesystems symptomer.	Ingen testscore eller symptomer viste association til nogen af eksponeringsmålene	Ikke angivet
		10 neuromotoriske og 3 kognitive test, 8 tremor test, 4 stillingsstabilitetsmål og 1 dysdiadokinese test.	Mere end 100 analyser som gav tre slags sammenhænge: 1) forskel i den forventede retning ved sammenligning med ekstern og intern kontrolgruppe, men ingen eksponeringsrespons: 3 kognitive, 3 motoriske og 6 symptomer og klinisk abnormitet.	Regressions koefficienter og odds ratio givet for udvalgte udfald.
		Kliniske registrering af glabellar refleks, ansigtsudtryk, gang og balance	2) Forventede associationer med dosis-responsmønster: 1 kognitive, 1 motorisk test og abnorm klinik 3) Ingen eller associationer modsat den forventede retning: næste alle symptomer, tremor, svaj, CATSYS, resten af de motoriske test	

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

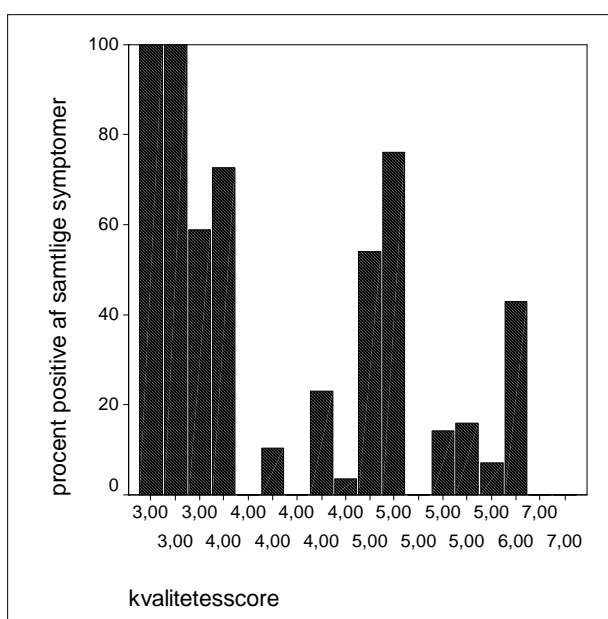
Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Roels et al. 1985;Roels et al. 1987a), Belgien	5	25 neurologiske symptomer	Øget symptomforekomst generelt	p-værdier <0.05 for 4 symptomer
		Reaktionstid, 7 underitem Korttidshukommelse, 11 underitem Håndtremor: 17 underitem	Nedsat reaktionstid, korttidshukommelse og øje-hånd koordination, hånd	Ikke angivet
			Ingen dosis-respons mellem blodmangan og reaktionstid eller korttidshukommelse. Sammenhæng med enkelte øje-hånd og tremorparametre	Ikke angivet
(Roels et al. 1992), Belgien	7	Som ovenfor	Ingen forskel i symptomforekomster	Ikke angivet
			Mindre nedsættelser af reaktionstider og øje-hånd koordination og håndtremor.	p-værdier fra non-signifikante til 0.0001.
			Dosis-responsmønstre med kumuleret Mn (støv), men ikke U- eller B-Mn	
(Roels et al. 1999), Belgien	7	Årlige follow-up af neuromotoriske og neuropsykologiske test	Tendens til forbedret præstation på hånd-øjepræstation. Ellers uændret	
(Saric et al. 1977), tidligere Jugoslavien	5	8 neuropsykiatriske symptomer, 16 sammenligninger	Mellem 8 og 44% rapporterede de enkelte symptomer uden sikker relation til manganeksponering.	p-værdier ned til <0.001.
		4 neurologiske tegn alene og i 3 kombinationer	62 af 369 mangan-eksponerede, 11 af 190 og 0 af 204 i kontrolgrupperne viste positive neurologiske tegn. Ingen sammenhæng med manganniveau ved intern sammenligning.	Angivet som ikke signifikant.
(Sinczuk-Walczak et al. 2001), Polen	4	Klinisk neurologisk undersøgelse	Ingen positive kliniske tegn	
		13 Subjektive symptomer fra nervesystem	Mn-eksponerede rapporterede flere symptomer generelt Ingen dosis-responsmønstre.	p-værdier: 3 under 0.05 resten over
		Elektroencefalogram	Ingen forskel i hyppighed af abnorm EEG	P-værdi angives som NS
		Visual evoked potentials, 10 sammenligninger	Mindre forskelle i måleparametre	p-værdier: 2>=0.05
(Sjogren et al. 1996), Sverige	3	14 neuropsykiatriske symptomer	Manganeksponerede med en varighed på over 3250 timer havde øget symptomforekomst, defineret som 3 eller flere symptomer ud af 14. Hyppighed angives ikke.	Odds ratio: 6.25, 95% konfidensinterval: 1.95-20.0.

6. Erhvervsmæssig manganudsættelse og neurologiske helbredseffekter

Forfatter, publiceringsår og land	Kvalitets score	Testparameter	Resultater	P-værdi, konfidensinterval
(Sjogren et al. 1990), Sverige	5	28 neurologiske symptomer	Mindre forskelle i symptomscore	2 p-værdier < 0.05
		20 neuropsykologiske testparametre	Små forskelle i enkelte testscore	5 p-værdier < 0.05
(Wang et al. 1989), Kina	3	6 neurologiske tegn	4-6 af 8 i højeste eksponeringsgruppe havde positive neurologiske fund mod 0 af 32, 1 af 64 og 0 af 19 i de 3 laveste eksponeringskategorier.	P-værdi baseret på trend: < 0.0001.
		17 neurologiske symptomer	10 af 17 symptomer forekom hyppigere med stigende eksponeringskategori.	p-værdier fra <0.0001 til 0.046.
(Wennberg et al. 1991), Sverige	4	Elektroencefalogram	Ingen forskel	Ikke angivet
		Brain stem evoked potential	Ingen forskel	Ikke angivet
		Event evoked auditory evoked potentials	Lille forskel (længere latens blandt eksponerede)	Ikke angivet
		Diadokinesiometri	En af 2 bevægelsesparametre let nedsat	p-værdi=0.12 og 0.08
		10 neuropsykologiske test	Ingen eller små forskelle	3 p-værdier < 0.05 resten NS
		57 Symptomer	2 symptomer forekom hyppigere	Ikke angivet
		Psykiatrisk interview, 36 symptomer	ingen forskel	Ikke angivet

6.5.2. Subkliniske helbredsudfald

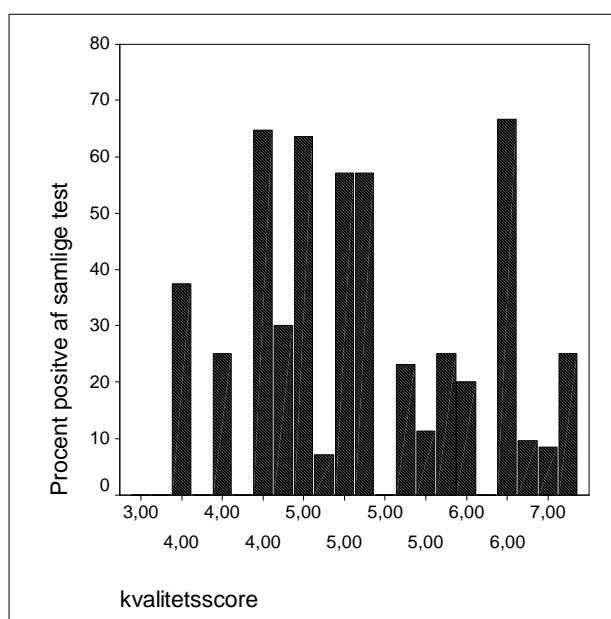
I 20 studier blev der spurgt om fra 2 til 57 forskellige symptomer. I gennemsnit forekom 25% af de i de enkelte studier stillede symptomspørgsmål med øget hyppighed i de eksponerede grupper. I de



Figur 6.1. Studiekvalitet og andel af samtlige neurologiske symptomer som forekom med statistisk signifikant øget hyppighed blandt manganeksponerede.

8 studier med laveste kvalitetsscore forekom 34% af symptomerne med øget hyppighed og i de 9 studier med højeste kvalitetsscore forekom 23% med øget hyppighed. Figur 6.1 viser den procentvise andel af samtlige adspurgte symptomer i det enkelte studie, som blev fundet med øget hyppighed. Ved øget hyppighed forstås som oftest at forskel i symptomhyppighed var statistisk signifikant på 5% niveau. Man vil forvente at jo bedre kvaliteten af et studie er, jo større vil sandsynligheden være for at observere en signifikant effekt af mangan. Imidlertid er tendensen, som fremgår af figur 6.1, den modsatte: Den generelle tendens er, at studier med *lav* kvalitetsscorer relativt hyppigere end studier med høj kvalitetsscore finder en forskel mellem eksponerede og kontroller med hensyn til symptomrapportering.

I 22 studier anvendes mellem 2 og op til 35 testsammenligninger. Mellem 0 og op til 12 test var ringere i de eksponerede grupper, og i gennemsnit var 24% af de anvendte testparametre reduceret. Både neuromotoriske og neuropsykologiske test parametre kunne være reducerede. Som regel vurderede man reduktionen på baggrund af et valgt signifikansniveau på under 0.05. Figur 6.2 viser den relative andel af ringere test i relation til studierne kvalitet. Bortset fra et studie med relativt høj kvalitetsscore er tendensen den samme som for symptomrapportering, nemlig at studier med lav kvalitetsscore oftere end studier med høj kvalitetsscore finder en signifikant forskel i neuromotoriske og neuropsykologiske testscorer



Figur 6.2. Studiekvalitet og andel af samtlige neuropsykologiske og neuromotoriske testparametre som var statistisk signifikant ringere blandt manganeksponerede.

6.6. Diskussion

Kronisk udsættelse for manganforurenede indåndingsluft mistænkes på baggrund af case og cluster beskrivelser for at kunne forårsage et rigt facetteret irreversibelt sygdomsbillede præget af bl.a. psykiatriske og neurologiske forstyrrelser. Herværende litteraturgennemgang fandt 34 analytiske epidemiologiske undersøgelser af sammenhæng mellem manganudsættelse i arbejdsmiljøet i metalrelateret industri og neurologiske helbreds og funktionsmål. Tre studier rapporteret i 4 artikler undersøgte sammenhæng mellem mangan og risiko for primær Parkinsons sygdom (Gorell et al.

1997;Gorell et al. 1999;Semchuk et al. 1993;Seidler et al. 1996). Ingen af studierne viser sikker sammenhæng til manganeksponering. Da der er få eksponerede er studierne evne til at detektere en effekt af mangan være begrænset. En anden indvending kunne være at primær Parkinsons sygdom ifølge nyere teoretiske overvejelser måske ikke er den relevante sygdomseffekt ved manganudsættelse (Olanow 2004), og at man som følge heraf ikke vil forvente at se en effekt.

Den langt overvejende del af den øvrige litteratur er tværsektorsstudier, hvor resultater af neuropsykologiske og neuromotoriske testparametre og symptomforekomster studeres i relation til manganudsættelse. Det antages generelt, at disse helbredsudfald er eller kunne være udtryk for subkliniske neurologiske skader. I to studier (Crump and Rousseau 1999;Roels et al. 1999) med op til godt 10 års gentagne testninger af eksponerede, findes der dog ikke tegn til yderligere testforringelser, men måske snarere tegn til enkelte forbedringer. I betragtning af de alvorlige irreversible sygdomsbilleder, der har været tilskrevet manganeksponering ville fund af tidlige subkliniske effekter ved systematisk overvågning af eksponerede kunne give et redskab i den sekundære forebyggelse. Vi har imidlertid ikke kendskab til undersøgelser, der dokumenterer den prognostiske betydning af resultater ved testning af raske manganeksponerede, hvilket synes at være et generelt problem ved brug af neuropsykologiske test i toksikologiske undersøgelser (Stephens and Barker 1998). Hvilke symptomer og neuropsykologiske domæner, der er mest relevante i sammenhæng med manganeksponering er således ikke sikkert klarlagt. Studierne af formodede subkliniske manganeffekter afspejler denne usikkerhed og anvender derfor større eller mindre testbatterier ofte i kombination med indhentning af symptomoplysninger. Antallet af tilhørende signifikantestninger er forsøgt gjort op i de enkelte studier og varierer fra 2 til 77 fordelt på sammenligninger af symptomer og testscore. Det er desværre undtagelsen, at der redegøres for, om der i disse testninger er taget højde for den indbyggede mulighed for massesignifikans. I mere end halvdelen af studierne laves der 20 eller flere testninger, hvilket væsentligt øger risikoen for fejlagtigt at forkaste nulhypotesen, og det er derfor vanskeligt at tolke betydningen af de resultater, som rapporteres som statistisk signifikante.

Få statistisk signifikante resultater ud af mange test kan overordnet set ikke tillægges nogen stærk tolkning i retning af årsagssammenhæng, mens større relativ andel af positive test i det enkelte studie kunne tyde på en større intern konsistens i resultaterne. Hvis mangan ved de undersøgte eksponeringsniveauer forårsagede påvirkning af nervesystemet, vil man desuden forvente at denne konsistens vil øges med stigende studiekvalitet. For hverken symptomer eller testparametre ses en sådan tendens. Dette kunne tale for, at positive resultater er overrepræsenterede i den tilgængelige litteratur.

Under antagelse af at mangan giver subkliniske påvirkninger, kunne man ligeledes forvente, at den interne konsistens ville øges med stigende eksponeringsniveau. Hverken den relative andel af symptomer som forekommer statistisk signifikant oftere eller reducerede testpræstationer viser sammenhæng med oplyste gennemsnitlige eksponeringsniveauer for mangan i totalstøv i de studier hvor disse oplysninger foreligger. Overordnet set synes der således ikke at være eksponerings-respons mønster for symptomer eller testparametre. Som anført er der brugt mange test i de enkelte studier, så muligheden for massesignifikans i de observerede sammenhænge kan være stor. I kapitel 7 er der set nærmere på eksponerings-respons sammenhænge for de testdomæner, som har været foreslået som kandidater til at kunne være de mest relevante helbredsparametre i relation til manganudsættelse.

6.7. Konklusion

Ved gennemgang af den tilgængelige epidemiologiske litteratur er der ikke fundet holdepunkter for at erhvervsmæssig manganudsættelse er en risikofaktor for Primær Parkinsons sygdom i de tre case-kontrol studier, der undersøgte dette helbredsudfald. På grund af usikre eksponeringsoplysninger og få manganeksponerede i de undersøgte grupper, bør man være forsigtig med at uddrage konklusioner af de negative fund.

De fleste øvrige studier har fokuseret på såkaldt subkliniske helbredsudfald med den underliggende antagelse at manganskader udvikler sig som et kontinuum fra ikke mærkbare forandringer til manifest klinisk sygdom. De subkliniske neurologiske eller psykiatriske helbredsudfald søges opfanget med brug af neuropsykologiske testbatterier og symptomregistreringer i raske undersøgelsesgrupper. Testbatterier varierer fra studie til studie, og det er derfor vanskeligt at uddrage om helbredsmålene er sammenlignelige på tværs af studierne og hvilke af disse helbredsmål, der var tænkt som særlig relevant for manganpåvirkning, specielt, når der anvendes multipel testning. Overordnet er der ikke fundet sammenhæng mellem studiernes kvalitet, gennemsnitlige eksponeringsniveauer og reduktion i testresultater eller øget symptomforekomst.

6.8. Resume

Manifest sygdom relateret til manganudsættelse blev beskrevet første gang i 1837. Siden er andre enkelttilfælde eller ophobninger af ofte rigt facetterede sygdomsbilleder blevet tilskrevet manganeksponering. Herværende litteraturgennemgang består af en systematiske gennemgang af de eksisterende analytisk epidemiologiske undersøgelser af sammenhæng mellem mangan og neurologiske helbredseffekter, neuropsykologiske og neuromotoriske testpræstationer og symptomer.

34 engelsksprogede studier af helbredseffekter relateret til erhvervsmæssig manganudsættelse indgår. Alle studier blev gennemgået og tildelt en samlet kvalitetsscore, for design, deltagerprocenter, eksponeringsmåling, helbredsmåling, confounderkontrol og eksponerings-responsanalyser. Højest mulige kvalitetsscore der kunne opnås var 9. 15 studier fik en scoren 3-4, 15 scoren 5-6 og 4 scoren 7.

3 studier vedrørte primær Parkinsons sygdom. I disse studier findes der ikke sikker holdepunkter for mangans neurotoksicitet.

De øvrige studier vedrørte sammenligninger af neuropsykologiske og neuromotoriske test parametre og symptomforekomster i raske populationer med varierende manganudsættelse. Oftest anvendes statistisk signifikans testning som kriterium for effekt, hvor mange parametre og symptomforekomster testes parallelt i de enkelte studier. I disse studier finder man at gennemsnitlig ca. 75% af de analyserede testparametre er ens, og at 25% er ringere blandt manganeksponerede og tilsvarende for symptomforekomster. Mulighed for massesignifikans, manglende dosis-respons-sammenhænge, brug af varierende "testdomæner" og skift i hvilke testdomæner der falder signifikante ud gør det vanskeligt at finde konsistente sammenhænge og identificere særligt manganrelevante testparametre. Et andet forhold af betydning for tolkning af signifikante testscore og symptomforekomster, er at der ikke foreligger undersøgelser, der gennem opfølgning tyder på at testscore eller symptomer videreudvikler sig til et manifest klinisk sygdomsbillede.

7. Sammenhæng mellem eksponering og effekter

I det foregående kapitel blev manganeksponeredes overordnede hyppighed af forringede testscorer eller forøget symptomhyppighed gennemgået. Som nævnt i kapitel 3 formodes effekterne af lav-dosis manganeksponering i epidemiologiske undersøgelser at fremtræde som et mønster af hæmning af motoriske funktioner, forringelse af hukommelsen, og sindsændringer (Iregren, 1999. Mergler og Baldwin, 1997). I et review af studier af erhvervsrelateret manganeksponering konkluderer Iregren (1999), at på trods af at studierne enkeltvis lider af metodiske problemer, så tegner der sig et sammenhængende billede. Det nævnes også, at studierne indikerer en CNS-effekt af mangan selv under 0.2 mg Mn/m^3 (Iregren, 1999). Siden det nævnte review udkom, er der blevet publiceret yderligere en række studier med eksponeringer i lav-dosisområdet ($<1 \text{ mg Mn/m}^3$), og det er derfor relevant igen at adressere de spørgsmål, som blev diskuteret i ovennævnte reviews: (2) Er der, som hævdedt, et mønster i de funktioner der påvirkes af mangan? (2) I så fald, hvilke test-parametre og funktioner er bedst til at diskriminere mellem grupper med og uden mangan-eksponering? (3) Er der en afhængighed mellem udfaldet af disse tests og eksponeringsniveauet?

7.1. Metode

Herunder er analyseret sammenhængen mellem eksponeringsniveauerne og udfaldet af diverse test og symptomrapporteringer.

Eksponeringsniveauerne fremgår af Tabel 4.1 og 4.2 i kapitel 4. Kriteriet for at udvælge et studie har været, at det skulle foreligge et estimat af middeleksponeringen, og at der skulle være anvendt psykomotoriske eller neuropsykologiske test. Aritmetiske gennemsnit for eksponeringen er valgt frem for geometriske middelværdier som mål for det karakteristiske eksponeringsniveau af grunde som er nævnt i kapitel 4. Med hensyn til valget af testparametre er blevet fokuseret på de nedenstående neuropsykologiske domæner og funktioner:

Psykomotoriske domæne:

Finger tapping, pegboards, Luria-Nebraska: Disse test og test-batterier har været anvendt i en række studier, og er følsomme indikatorer for motorisk hastighed og koordination. Tremor og reaktionstid: Disse parametre måler motorisk kontrol. Reaktionstidstest indeholder desuden en kognitiv komponent.

Kognitive domæner:

Kortidshukommelse: Foreslået af Iregren (1999) en af de intellektuelle funktioner, der er følsom overfor manganudsættelse. Oftest målt med bl.a. den såkaldte *digit-span test*, hvoraf der findes både manuelle og computerbaserede testsystemer.

Symptom domænet:

De subjektive symptomer irritabilitet og træthed. Psykiatriske symptomer (emotionel ustabilitet) og kraftesløshed (astheni) nogle af de effekter, der forbindes med manganisme forårsaget af høje doser mangan (se kapitel 3), og derfor er de nævnte symptomer blevet valgt.

Kriteriet for et ”positivt” testresultat har været, at mangangruppens præstation/score er signifikant ringere end kontrolgruppens med $P \leq 0.05$. Hvis der er test på begge hænder, bruges kun resultatet fra den dominante hånd. Et særligt problem er at fortolke testparametre, der producerer flere

7. Eksponeringsniveau og effekter

resultater (adskillige ”test dimensioner”). Fx tremor, målt med et hul tremormeter, der giver resultater (antal berøringer) for forskellige hulstørrelser, eller tremor målt med avanceret elektronisk udstyr, som giver resultater for frekvens, frekvensfordeling, amplitude, osv. I sådanne tilfælde, hvor der ikke foreligger en samlet score, betragtes det samlede resultat for parameteren (fx tremor) som signifikant, hvis flertallet af resultaterne er signifikante, og ellers ikke.

Tabel 7.1 Opgørelse over signifikante testresultater for udvalgte neuropsykologiske domæner (psykomotorisk funktion, kognitive funktioner, subjektive symptomer).

Studie, industri, kvalitetsscore	Eksposering (gennemsnit i mg/m ³)		Resultat i psykomotorisk test					Kognitive funktioner	Subjektive symptomer		(henvisning til tabel 7.2 i parentes) Bemærkninger
	Total	Respirabel	Håndtremor	Tapping test	Pegboards	Luria-Nebraska	Reaktionstid	Hukommelse	Irritabilitet	Træthed	
Roels et al. (1992). Batterifabrik (6).	1.78	0.30	0	-	-	-	+	0	0	0	Tabel 7.2, note (1)
Chia et al. (1993a). To manganmalmværker (3).	1.59	IA	-	+	0	-	-	0	-	-	Tabel 7.2, note (2)
Roels et al. (1987a). Manganoxid- og saltværk (4).	1.33	IA	+	-	-	-	+	+	+	+	Tabel 7.2, note (3)
Mergler et al. (1994). Ferro- og silicomanganværk (2-4)	1.19	0.12	+	0	0	+	0	0	+	+	Tabel 7.2, note (4)
Myers et al. (2003c). Mangansmelteværk (5)	0.82	IA	0	+	+	0	0	+	+	-	Tabel 7.2, note (5). Eksponeringsniveauet i kolonnen "total" er målt som inhalerbart støv.
Bast-Pettersen et al. (2004). Tre ferro- og silicomanganværker (7)	0.75	0.064	+	0	0	0	0	0	0	0	Tabel 7.2, note (6). Eksponeringsniveauet i kolonnen "total" er målt som inhalerbart støv.
Sinczuk-Walzak et al. (2000). Svejsere, maskinarbejdere, batteri-arbejdere (4)	0.4	IA	-	-	-	-	-	-	+	-	Tabel 7.2, note (7)
Wennberg et al. (1991). To støberier (5)	0.3	IA	-	+	-	-	+	0	-	0	Tabel 7.2, note (8). Eksponeringsniveauet er gennemsnittet af gennemsnittene for de to støberier.
Lucchini et al. (1995). Ferro- og silicomanganværk (6).	0.27 ⁶	IA	-	+	-	-	0	+	-	-	Tabel 7.2, note (9). Højteksponerede gruppe vs. lavt-eksponeret gruppe
Myers et al. (2003a). Minearbejdere (5).	0.21	IA	-	-	-	0	0	0	-	-	Tabel 7.2, note (10). Ingen kontrolgruppe, kriteriet var en dosis-effekt sammenhæng med et eller flere eksponeringsindici.
Lucchini et al. (1997). Ferro- og silicomanganværk (6).	0.19	IA	-	-	-	-	-	-	-	-	Kun <i>Aiming pursuit</i> test og lugtærskel. Ingen af dem signifikante, men dosis-effekt sammenhæng blev fundet. Eksposeringen faldet de sidste 5-10 år.
Lucchini et al. (1999). Ferro- og silicomanganværk (6).	0.18	IA	+	0	-	+	0	+	+	0	Tabel 7.2, note (11). Eksposeringen faldet de sidste 5-10 år.
Gibbs et al. (1999). Produktion af elektrolytisk Mn (4)	0.18	0.066	0	0	-	-	0	-	-	0	Tabel 7.2, note (12)
Deschamps et al. (2001). Emaljeproduktion (5).	IA	0.035	-	-	-	-	-	0	0	+	Tabel 7.2, note (13).
<i>Studier med test resultater</i>			7	8	3	5	10	11	8	8	
<i>Positive testresultater i alt</i>			4	4	1	2	3	4	5	3	
<i>% positive</i>			57%	50%	33%	40%	30%	36%	63%	38%	

Symboler: + Signifikant forskel mellem manganeksponeret gruppe og kontrolgruppe ($P \leq 0.05$). 0: Ingen signifikant forskel. -: Ikke anvendt. ⁽⁶⁾: Geometrisk middelværdi. IA: Ikke angivet. ---- angiver grænsen mellem studier med ”høj” og ”lav” eksponering, anvendt til at teste fordelingen af signifikante og non-signifikante tests.

Tabel 7.2. Noter til Tabel 7.1.

Henvi- ning fra Tabel 7.1	Håndtremor	Tapping test	Pegboards	Luria-Nebraska	Reaktionstid	Hukommelse (kort tids)	Irritabilitet	Træthed
Note 1	Hul tremometer, signifikant forskel i 2 af 5 huller, ingen samlet score.	-	-	-	Simpel visuel reaktionstid, signif. forskel i 6 af 8 tests, ingen samlet score.	Rey's test (audio-verbal)	Ingen detaljer angivet. Formodentlig samme som Roels et al. (1987a)	Samme som for irritabilitet
Note 2	-	Dominant hånd. For non-dominant hånd ingen signifikant forskel.	Santa Ana. For den non-dominante hånd blev observeret en signifikant forskel.	-	-	Digit span	-	-
Note 3	Ortokinesimeter: Signifikant forskel i 4 af 7 parametre. Hul tremometer: Signifikant forskel for 3 af 7 huller. Ingen samlet score.	-	-	-	Simpel visuel reaktionstid, signif. forskel i 5 af 8 tests, ingen samlet score.	Rey's test (audio-verbal)	"Ja-nej" spørgsmål relateret til symptomer fra nervesystemet. Ingen detaljer angivet.	Samme som for irritabilitet.
Note 4	Hul tremometer (hand steadiness), ni huller. Samlet score. Også signifikant forskel for non-dominant hånd.	Manuel og SPES, både dominant og non-dominant hånd.	Santa Ana og Purdue pegboards, dominant og non-dominant hånd	Total score	-	SPES og WAIS-R digit span	Profilen "vred-fjendlighed" i POMS	Profilen "træthed-slaphed" i POMS
Note 5	DPD	SPES	Santa Ana	WHO NCTB Luria-Nebraska test	SPES	Digit-span fra WHO NCTB	Q16 og WHO NCTB spørgeskemaer	Q16 og WHO NCTB spørgeskemaer
Note 6	Kløwe-Matthews static steadiness test	Lafayette Instrument	Grooved pegboard test, dominant og non-dominant hånd	Dominant og non-dominant hånd	Simpel visuel reaktionstid.	WAIS digit span	Q16 og "Helsinki Symptom Questionnaire"	Q16 og "Helsinki Symptom Questionnaire"
Note 7	-	-	-	-	-	-	Kilden til spørgeskemaet ikke angivet. Gælder også "træthed".	Spørgsmålet "muscular fatigue?" er brugt her.
Note 8	-	Ingen signifikant forskel for non-dominant hånd.	-	-	Simpel reaktionstid	Digit span (computer-baseret)	-	Dynamic Rating scale for Neuroasthenic syndrome
Note 9	-	SPES	-	-	SPES	SPES digit span	-	-
Note 10	-	-	-	Tre udvalgte test fra LN	SPES	Digit-span fra WHO NCTB	-	-
Note 11	DPD, signifikant forskel for median frekvens og sd for medianfrekvens (2 ud af 5 tremor-parametre)	SPES	-	Fire ud af fem Luria-test var signifikante. Summen ikke-signifikant.	CATSYS	SPES digit span	Ingen beskrivelse af spørgeskema, men kilde angives.	Ingen beskrivelse af spørgeskema, men kilde angives.
Note 12	Movemap, orthokinesimeter, hul tremometer	Computerbaseret fingertapping	-	-	4-valgs reaktionstid	-	Computer-baseret multiple-choice (kilder angivet). Intet relevant spørgsmål for "irritabilitet".	Q1 om vedholdende træthed.
Note 13	-	-	-	-	-	Digit span test	POMS	POMS

Forkortelser: DPD: Danish Product Development (tremometer). SPES: Swedish Performance Evaluation System. WAIS: Wechsler adult intelligence scale. WHO NCTB: WHO neurobehavioral core test battery. Q16: Spørgeskema med 16 spørgsmål vedr. neurotoksiske symptomer. POMS: Profile of mood states (spørgeskema).

7.2. Resultater

På denne måde er resultaterne af neuropsykologiske undersøgelser blevet opgjort for 14 studier. Opgørelsen er vist i Tabel 7.1. Tabel 7.2 indeholder noter til studierne i Tabel 7.1, primært information om hvilke test og spørgeskemaer der er anvendt.

Eksponeringsniveauet spænder fra 0.18 mg Mn/m³ til 1.78 mg Mn/m³ i totalstøv, og fra 0.035 mg Mn/m³ til 0.30 mg Mn/m³ for mangan i respirabelt støv. Kun tre studier har anvendt alle de udvalgte test. De hyppigst anvendte tests er hukommelse (primært *digit-span* test, 11 ud af 14 studier), finger tapping (10 studier), og reaktionstidstest (10 studier).

For nogle studiers vedkommende afviger Tabel 7.1 mht. studierne egne konklusioner. Fx rapporterer Roels et al. (1992) at batteriarbejdere har dårligere præstationer mht. håndrolighed (*hand steadiness*) end kontrolgruppen. Dette er baseret på et 7-huls tremormeter, hvor resultater for de 5 huller rapporteres. Forfatterens konklusion er baseret på resultaterne for det mindste hul (diameter 3.5 mm), mens der ingen significant forskel findes for grupperne på det næstmindste hul (diameter 4.0 mm). I modsætning til Mergler et al. (1994), der også anvender et flerhuls-tremormeter, anvendes ikke nogen samlet score.

Et andet eksempel er studiet på sydafrikanske mangansmeltearbejdere af Myers et al. (2003c). Forfatterens egen konklusion er, at det grundlæggende er et negativt studie, som kun giver svag og lidet overbevisende evidens for en effekt af mangan. Begrundelsen for denne konklusion er de få og nogen gange anti-intuitive dosis-effekt sammenhænge, som bliver observeret i dette studie.

Chia et al. (1993a) observerer ikke nogen signifikant forskel mellem mangangruppen og kontrolgruppen i udførelsen af Santa Ana Pegboard test for den dominante hånd. Men mangangruppen klarede sig signifikant ringere med den non-dominante hånd. Omvendt gik det mht. finger tapping, idet resultaterne for den dominante hånd var signifikant, men ikke den non-dominante hånd.

Også Wennberg et al. (1991) fandt, at finger tapping var signifikant for den dominante hånd, men ikke for den non-dominante.

Samlet set er der flest positive resultater (dvs. signifikant forskel mellem manganeksponeret gruppe og kontrolgruppe) for irritabilitet (5 ud af 8 studier, 63%), tremor (4 ud af 7, 57%) og finger tapping (4 ud af 8, 50%). For alle parametre tilsammen er der i alt udført 61 sammenligninger, og heraf falder i alt 26 ud som signifikante (43%). Den forventede frekvens af positive resultater, hvis forskellene udelukkende skyldtes tilfældige udsving, ville være 5%. Den observerede frekvens af positive resultater er signifikant større end den forventede (χ^2 -test, $P < 0.005$), med andre ord er der et højere antal positive resultater end forventet, hvis forskellene udelukkende skulle skyldes tilfældigheder.

For at se om der var en afhængighed af eksponeringsniveauet blev studierne delt i to ca. lige store grupper: De seks øverste med højest gennemsnitlige eksponeringsniveauer (≥ 0.75 mg Mn/m³) og de syv⁴ med de laveste gennemsnitlige eksponeringsniveauer (≤ 0.4 mg Mn/m³). Hyppigheden af positive og negative testresultater er vist i Tabel 7.3. Der er ingen statistisk signifikant forskel på

⁴ Studiet af Lucchini et al. (1997) ligger også i gruppen med lave eksponeringsniveauer, men da studiet ikke har anvendt nogen af de udvalgte testparametre, er det blevet udelukket fra den statistiske evaluering.

hyppigheden af positive resultater i studier med høj eksponering og studier med lav eksponering (Yates-korrigeret 2×2 χ^2 -test, $P=0.935$). Denne konklusion er robust overfor udeladelse af studier, testparametre, valg af afskæringsniveauet mellem ”høje” og ”lave” studier, og ændringer i testudfald (ændring af positive udfald i den ”lave” gruppe til negative og vice versa). Konklusionen ændres heller ikke ved begrænse sammenligningen til de ”ekstreme” eksponeringer, fx de 3 studier med lavest eksponering sammenlignet med de 3 studier med højest eksponering. Udelukkelse af ”testdomæner” ændrer heller ikke denne konklusion, fx er der heller ikke signifikant forskel mellem fordelingen af positive og negative testresultater, hvis man kun betragter de psykomotoriske tests. Man kan altså konkludere, at der ikke er noget klart mønster i fordelingen mellem positive og negative testresultater i neuropsykologiske test ved forskellige niveauer af manganeksponering fra 0.2 til 1.78 mg Mn/m³.

Tabel 7.3. Fordeling af positive og negative testresultater i Tabel 7.1.

	Positive testresultater	Negative testresultater	Testresultater i alt
Høj eksponering (0.75-1.78 mg Mn/m ³)	16	20	36
Lav eksponering (0.18-0.4 mg Mn/m ³)	10	15	25
Sum	26	35	61

Der var heller ingen forskel mellem fordelingen af positive testresultater mellem studier med høj og lav eksponering, hvis man udelukkende så på testparametrene enkeltvis (Fischers eksakte test, ensidet).

7.3. Dosis-effekt sammenhæng i de enkelte studier

Det næste skridt er at undersøge de enkelte studier for dosis-effekt sammenhænge. Dette er gjort ved at tage de fire test, som der er flest positive fund for i Tabel 7.1 (håndtremor, finger tapping, reaktionstid, hukommelse og irritabilitet). For hvert eneste studie som har et positivt fund for den pågældende teststørrelse, er det blevet undersøgt om der også findes en dosis-effekt sammenhæng med en eller flere dosis-mål (nuværende eksponeringsniveau, kumuleret eksponeringsindeks, blod-mangan, urin-mangan, eller andre mål, hvilket oftest er antal år ansat i virksomheden, eller antal år med manganeksponering). Grunden til, at der til tabellen kun er valgt de studier, der har positivt fund, er, at det for mange af studierne vedkommende er svært at afgøre om dosis-effektsammenhænge er undersøgt, når det primære resultat (sammenligningen med kontrolgruppen) var negativt. Resultaterne af denne evaluering er vist i Tabel 7.4.

For langt de fleste tests vedkommende finder man ikke nogen dosis-effekt sammenhæng. Kun for én teststørrelses vedkommende, håndtremor, er der overensstemmelse mellem to studier (dosis-effekt sammenhæng med blod-mangan).

Tabel 7.4. Observerede dosis-effekt sammenhænge i studier, hvor den pågældende test er faldet positivt ud (dvs. signifikant forskel mellem mangangruppe og kontrolgruppe).

Test	Studie	Dosis-effekt sammenhæng med*				
		E	CE	B-Mn	U-Mn	Andet
Håndtremor	Roels et al. (1987a)	-	-	+	0	0
	Mergler et al. (1994)	-	-	-	-	-
	Bast-Pettersen et al. (2004)	0	-	+	0	+
	Lucchini et al. (1999)	-	0	0	0	-
Finger tapping	Chia et al. (1993a)	-	-	0	0	-
	Myers et al. (2003c)	0	0	0	-	0
	Wennberg et al. (1991)	0	-	-	-	0
	Lucchini et al. (1995)	-	-	+	0	0
Reaktionstid	Roels et al. (1992)	-	+	0	0	-
	Roels et al. (1987a)	-	-	0	0	0
	Wennberg et al. (1991)	0#	-	-	-	0
Hukommelse	Roels et al. (1987a)	-	-	0	0	0
	Myers et al. (2003c)	0	0	0	-	0
	Lucchini et al. (1995)	-	-	+	0	0
	Lucchini et al. (1999)	-	+	0	0	-
	Roels et al. (1987a)	-	-	-	-	0
	Mergler et al. (1994)	-	-	-	-	-
	Myers et al. (2003c)	0	0	0	-	0
	Sinczuk-Walzak et al. (2000)	0	0	-	-	-
	Lucchini et al. (1999)	-	-	-	-	-

Noter: (*) E: Nuværende eksponeringsniveau; CE: Kumuleret eksponeringsindeks; B-Mn: Blodmangan-værdi; U-Mn: Urinmanganværdi; Andet: Andet eksponeringsmål, fx antal år med manganeksponering. +: Dosis-effekt sammenhæng fundet ($P \leq 0.05$). 0: Ingen dosis-effekt sammenhæng observeret. -: Ikke testet eller ikke angivet. (#) Signifikant dosis-effekt sammenhæng fundet mht. *variabiliteten* i reaktionstid.

7.4. Diskussion

Den mest nærliggende grund til at der er flere positive testresultater i Tabel 7.1 end forventet er, at det skyldes en effekt af manganeksponeringen. Men, som det er diskuteret i det foregående kapitel, kan dårligt design og udførelse af studiet, publikationsbias, eller eksponering for andre neurotoksiske stoffer også bidrage til antallet af positive testresultater. Observation af dosis-respons sammenhæng med manganudsættelse vil derfor styrke indiciene for en årsag-virkningssammenhæng mellem manganudsættelse og subkliniske neuropsykologiske effekter og symptomrapportering. En sådan dosis-respons sammenhæng er ikke åbenbar ved visuel inspektion af Tabel 7.1, og statistisk analyse bekræfter da også, at positive og negative testudfald forekommer med samme frekvens i studier med høje og lave eksponeringsniveauer. Denne konklusion er særdeles robust, og det er derfor usandsynligt at den skyldes de valg, som måtte tages under vurderingen af de rapporterede testresultater (eksempler er givet i næste afsnit).

Derudover er en manglende konsistens mellem studierne åbenbar: For hver eneste test er der både studier, hvor man finder forskel mellem mangan- og kontrolgrupper og studier, hvor man ikke finder forskel.

Blandt de forskellige testparametre, synes irritabilitet (subjektivt symptom), tremor og måske finger tapping at give positivt udfald lidt oftere end de andre. Men da disse parametre kun er blevet målt i

8 af de 14 studier (tremor kun i 7), er grundlaget for spinkelt til at afgøre om disse testparametre faktisk er mere følsomme end andre.

Det er også blevet undersøgt om man internt i studierne finder dosis-effekt sammenhænge, og i givet fald med hvilket dosis mål. Opgørelsen i Tabel 7.4 viser, at kun de færreste studier finder sådanne sammenhænge. Desuden mangler konsistens på tværs af studierne.

Den manglende dosis-effekt sammenhæng, både på tværs af studierne (Tabel 7.1) såvel som i studierne internt (Tabel 7.4), og den manglende konsistens i testudfald mellem studier giver kun svagt belæg for en effekt af mangan. Årsagerne til fraværet af mønstre og dosis-effekt sammenhænge kan dog skyldes mange ting ud over fraværet af en manganeffekt. For det første er der ofte brugt forskellige metoder og principper til at måle samme motoriske funktion. Dette kan betyde at der mellem studierne er forskel på de psykomotoriske funktioner som faktisk måles, selvom den overordnede betegnelse er den samme, fx "håndtremor". Desuden kan forskellige apparater have forskellig følsomhed, hvilket også kan give uoverensstemmende resultater. For det andet er testprotokollerne forskellige i studierne, dvs. at en bestemt psykomotorisk funktion er blevet målt under forskellige omstændigheder med personer i forskellige tilstande mht. træthed og motivation. Dette kan ligeledes forårsage uoverensstemmende resultater mellem studierne. For det tredje er eksponeringsestimaterne behæftet med en vis usikkerhed, og støvet kan variere med hensyn til størrelsesfordeling og opløselighed af mangan imellem forskellige studier (se kapitel 4 og 5), hvilket også vil bidrage til at udviske dosis-responssammenhængen. For det fjerde, kan fraværet af konsistente dosis-responssammenhænge også skyldes kombinationseffekter mellem mangan og andre neurotoksiske stoffer. Denne mulighed diskuteres nærmere i næste kapitel. Internt i studierne kan den manglende påvisning af en signifikant dosis-effekt sammenhæng skyldes manglende statistisk styrke (for lille gruppe undersøgt) såvel som usikkerhed på de anvendte dosismål og kombinationseffekter med andre neurotoksiner.

7.4.1. Studier i lavdosis-området (<0.3 mg Mn/m³)

Den manglende dosis-responssammenhæng gør, at der ikke med sikkerhed kan udpeges en LOAEL. Herunder gennemgås derfor lidt mere detaljeret de effekter, som er blevet observeret i studier med gennemsnitseksposeringer 0.18-0.27 mg Mn/m³.

Deschamps et al. (2001) rapporterer ikke koncentrationen af mangan i totalstøv, men koncentrationen i respirabel støv er meget lav, og antyder at eksponeringsniveauet udtrykt i totalstøv (eller inhalerbart) også ligger i den lave ende. Eksponeringsniveauet har efter forfatterens mening, baseret på viden om proces- og produktionsforhold, været uændret i 10 år. Ud over signifikant forskel mht. træthed (asteni) finder forfatterne også forskelle mht. forstyrrelser af søvnen og hovedpine (alle subjektive symptomer). Den eneste test af motorisk funktion var *visual gestalt* test (en test, der går ud på at huske og tegne en tidligere præsenteret geometrisk figur), men man fandt hverken en effekt af manganeksponering i denne eller de andre neuropsykologiske tests. Forfatterne kunne ikke kontrollere for alkoholindtagelse, da denne information ikke var tilgængelig. De konkluderer, at resultaterne ikke indikerer neurologiske effekter af mangan.

Gibbs et al. (1999) fandt ingen forskelle mellem manganeksponerede (gennemsnitligt niveau 0.18 mg Mn/m³) og kontrolgruppen i flere neuropsykologiske tests, bl.a. håndtremor, finger tapping og reaktionstidstest, eller i et spørgeskema vedrørende sindstilstand og neuropsykologisk betinget helbredssymptomer. Der blev heller ikke fundet dosis-effekt sammenhænge.

Lucchini et al. (1999) er et af de få studier, der finder adskillige signifikante forskelle mellem kontrolgruppen og den manganeksponerede gruppe. Tremormålingerne er udført med udstyr fra Danish Product Development A/S (DPD), og illustrerer problemet med at fortolke de mange typer data, som moderne elektronisk udstyr kan give: DPD tremormeteret producerer, som beskrevet af Lucchini et al. (1999), fem mål relateret til tremor: Intensiteten (målt som accelerationen af 2 sensorer), centralfrekvens, standardafvigelsen på den centrale frekvens (et mål for irregulariteten af tremoren), harmonisk indeks, samt et tremorindeks, der inkorporerer de 4 foregående mål. Målingerne viste, at den manganeksponerede gruppe havde en lidt højere centralfrekvens, samt en lidt højere irregularitet i tremoren. Forskellene mht. de andre mål, inklusive det samlede tremorindeks, var non-signifikant. Det er vanskeligt at tolke den neurologiske betydning af at tremorfrekvensen er lidt større, men ikke intensiteten af tremoren. Fundene mht. tremor kunne lige så vel have indgået i Tabel 7.1 som non-signifikante. Samme problematik vedrører resultaterne for Luria-Nebraska motorisk testbatteri: Fra testbatteriet blev fem testopgaver udvalgt, og scoren for hver samt deres sum er blevet sammenlignet for mangangruppen og kontrolgruppen. Fire ud af de fem testscore var signifikante, men ikke summen (den samlede testscore). De individuelle scorer er formodentlig ikke uafhængige, og som sådan kunne den samlede testscore for Luria-Nebraska testen være blevet rapporteret som ikke-signifikant i Tabel 7.1. Udover de i Tabel 7.1 nævnte testparametre, finder forfatterne signifikant en additionstest (mål for hastigheden af mentale funktioner). En signifikant korrelation findes mellem digit-span test (korttidshukommelse), symbol-digit test og finger-tapping (begge hænder) og kumuleret eksponering (logaritmeret), men hverken med U-Mn eller B-Mn. Påvirkningen af de neurologiske funktioner var derfor korreleret med en komponent af eksponeringen der går tilbage i tiden, men ikke med den nuværende (lave) eksponering. Forfatterne oplyser, at eksponeringsniveauet er faldet de sidste 10 år efter ombygninger og forbedringer i 1988-89. Det kan derfor ikke afvises, at reduktionen i de neurologiske funktioner skyldes bidrag fra tidligere års højere eksponeringsniveauer (forfatternes egen konklusion).

Lucchini et al. (1997) er et studie meget tilsvarende det forrige, med helt tilsvarende eksponerings, bortset fra at blandt psyko-motoriske test blev kun anvendt *aiming-pursuit* test (en test der involverer øje-hånd koordination og motorisk præcision). Derudover blev målt lugttærskel (sensorisk test). For ingen af disse to parametre afveg de manganeksponeredes testscore signifikant fra kontrolgruppens. En signifikant korrelation mellem *aiming-pursuit* scoren og B-Mn blev observeret, men da *aiming-pursuit* scorerne lå i normalområdet, er det svært at bedømme den toksikologiske relevans at dette.

Myers et al. (2003a) undersøgte minearbejdere med en gennemsnitseksposering på 0.21 mg Mn/m³. Der var ingen kontrolgruppe, men eksponeringskontrasten var til gengæld stor, fra næsten 0 (kontorer) op til ca. 1 mg/m³ (malm-forarbejdning). Ingen dosis-effekt sammenhænge blev observeret for noget spørgeskema, neurologisk testbatteri eller klinisk mål.

Studiet af Lucchini et al. (1995) er specielt ved, at undersøgelsen fandt sted i en periode, hvor det pågældende ferro- og silicomanganværk var stoppet. Ud over de i Tabel 7.1 nævnte parametre, fandt forfatterne signifikante forskelle i additions-test og symbol-digit test. Der blev fundet signifikante korrelationer mellem adskillige af testscorene og henholdsvis B-Mn og kumuleret eksponering. Pga. ændringer i fødningsystemet og udsugningen var der sket et fald i eksponeringsniveauet gennem de sidste 10 år. Hvis man opdelte arbejderne i to grupper med anciennitet henholdsvis over og under gennemsnitsancienniteten på 13 år, så var korrelationerne mellem diverse testscore og kumuleret eksponering kun signifikante for arbejdere med anciennitet

længere end 13 år. Som i ovennævnte studie (Lucchini et al., 1999) kan man derfor ikke afvise, at ændringen i neuropsykologiske funktioner skyldes tidligere års højere eksponeringsniveauer.

7.5. Konklusioner

For et udvalg af psykomotoriske og neuropsykologiske parametre (Tabel 7.1) findes en signifikant overhyppighed sted af ”positive” fund (dvs. signifikante reduktioner af manganeksponerede funktion i forhold til kontrolgruppens). Dette kan afspejle en effekt af mangan.

På trods af dette, er der ikke noget mønster i fordelingen af positive og negative fund. I studier med lave eksponeringer forekommer relativt set lige så hyppigt positive fund som i studier med høj eksponering. Der er heller ikke overbevisende indicier for et mønster mht. dosis-effekt sammenhænge, når man sammenligner de forskellige studiers fund. Den manglende overordnede sammenhæng mellem studierne, og de få og inkonsistente dosis-effekt sammenhænge i de enkelte studier, understøtter ikke påstanden om, at mangan er årsagen til mangangruppens ringere testpræstationer.

Muligvis er håndtremor og finger tapping mere følsomme indikatorer for manganeksponering end andre neuropsykologiske mål. Irritabilitet (emotionel instabilitet) er muligvis en mere følsom parameter end træthed (astheni) i spørgeskemaer for subjektive symptomer.

Den manglende dosis-responssammenhæng gør det svært at udpege en LOAEL. I ingen af de studier, hvor det gennemsnitlige eksponeringsniveau er omkring 0.2 mg Mn/m^3 er der overbevisende tegn på neurologiske påvirkninger. For de få parametre, hvor man finder en forskel, har forfatterne selv tilskrevet det tilfældighed, eller der er indikationer for, at påvirkningerne skyldes højere eksponeringsniveauer før i tiden.

Denne side er blank.

8. Andre neurotoksiner

8.1. Indledning

I de fleste af de arbejdsmiljøer, som er blevet undersøgt i de epidemiologiske studier gennemgået i de foregående kapitler, forekommer mange forskellige kemiske luftforureninger, og en del af dem har effekter på centralnervesystemet, som kan ligne de effekter man har søgt efter i forbindelse med mangan. I dette kapitel præsenteres kort de kroniske effekter af et udvalg af disse andre neurotoksiske stoffer. Vi har valgt at fokusere på bly, organiske opløsningsmidler og carbonmonoxid. De to første er med, fordi de ofte optræder som (erkendte) konfoundere i studierne af mangan. Da de fleste studier kontrollerer for disse to konfoundere, vil gennemgangen af dem være relativt kortfattet. Ingen af studierne kontrollerer tilsyneladende for carbonmonoxid-eksponering. Dette er overraskende idet carbonmonoxid er en meget almindeligt forekommende luftforurening i arbejdsmiljøet (primært pga. udstødning fra forbrændingsmotorer), og fordi det tilmed er en basalkerne-gift lige som mangan.

8.2. Uorganisk bly

Bly forekommer som en forurening i skrot der bruges på støberier til produktion af støbejern. Svejsere kan ligeledes eksponeres for bly, hvis de svejser i metal malet med blyhvidt.

Effekterne af kronisk lav-dosis blyeksponering er ikke særligt specifikke: Lave doser – svarende til blod-bly koncentrationer omkring 0.5 $\mu\text{mol/l}$ (ca. 10 $\mu\text{g/dl}$) – er blevet associeret med reduktion i intellektuelle evner hos både børn og voksne (Lanphear et al. 2000; Wright et al. 2003). I et longitudinelt studie af 141 midaldrende og ældre mænd fandt Payton et al. (1998) at mænd med højere blod-bly koncentrationer huskede færre ord og var dårligere til at definere dem og genkendte færre objekter i stregtegninger. I et studie af 95 bly-eksponerede arbejdere fra forskellige industrier fandt Lee et al. (2000) en signifikant forhøjet odds-ratio for visse neuromuskulære symptomer (følelseløshed i arme eller ben; smerter i muskler) og generelle symptomer (irritabilitet). Generelt rapporterede de bly-eksponerede om uspecifikke symptomer 3 gange så hyppigt som personerne i kontrolgruppen. Desuden er kronisk bly-eksponering er også blevet kædet sammen med tremor (Milanov and Kolev 2001; Louis et al. 2003). Samlet set er der god evidens i litteraturen for uspecifikke påvirkninger af intellektuelle pga. kronisk bly-eksponering, men det er tænkeligt at andre neurologiske funktioner også kan påvirkes.

I studiet af Lucchini et al. (1999) af arbejdere på et ferro-manganværk selvrapporterede de ansatte, at de ikke var eksponerede for kviksølv, bly eller organiske opløsningsmidler. Alligevel havde de i gennemsnit ca. 25% mere bly i blodet end kontrolgruppens personer ($P < 0.001$). Forfatterne konkluderede at måling af blod-bly var et mere sikkert estimat af blyeksponeringen, end arbejdernes selvrapportering. Bast-Pettersen et al. (2004) fandt ligeledes signifikant højere blod-bly værdier hos ferro- og silicomanganarbejdere end hos kontroller fra to andre metalværker (med hhv. siliciumproduktion og produktion af titandioxid slag og råjern). Blod-bly (aritmetriske gennemsnit) var hhv. 0.2 og 0.15 $\mu\text{mol Pb/l}$, dvs. en forskel på ca. 30%.

8.3. Organiske opløsningsmidler

Organiske opløsningsmidler anvendes bl.a. som solvent for lak og malinger, og til affedtning. Organiske opløsningsmidler er lipophile og har derfor stærk affinitet for lipidholdigt væv, inklusive hjernen, hvor de er impliceret i en lang række neurologiske symptomer.

De epidemiologiske studier af effekterne af organiske opløsningsmidler lider til en vis grad af samme metodeproblemer som studierne af manganeksponering (Lees-Haley and Williams 1997), bl.a. er forskellige testmetoder blevet anvendt, og udvælgelsen af kontrolgrupper og blinding af undersøger/interviewer har ikke altid været tilfredsstillende. Baker (1994) konkluderede i et review af 16 epidemiologiske studier publiceret efter 1986, at de funktionelle domæner der rammes af kronisk eksponering for opløsningsmidler er psykomotoriske funktioner og kort-tidshukommelse, men i hvert enkelt studie kan det afhænge af bl.a. den valgte test. Typen af organisk opløsningsmiddel er også vigtig, idet forskellige opløsningsmidler metaboliseres forskelligt og kan have forskellig fysiologisk og neurologisk effekt.

I tværsnitstudier med arbejdere eksponeret for terpentiner (en blanding af alifatiske og aromatiske hydrocarboner) er hyppigt fundet forøget selvrapporert hukommelsesforringelse, træthed, nedsat koncentrationsevne, irriterbarhed, svimmelhed, hovedpine og apati. Hvis neuropsykologiske test er blevet udført har man observeret nedsatte præstationer i psykomotoriske test og test af intellektuelle evner (WHO 1996b). Det ses, at disse effekter er blandt dem, der også er interessante i undersøgelser af manganeksponering.

8.4. Carbonmonoxid

8.4.1. Forekomst og eksponering for carbonmonoxid

Carbonmonoxid er en lugtløs farveløs gas, der produceres af forbrændingsmotorer, eller ved forbrænding af kul, naturgas, brændstof eller organiske forbindelser ved et underskud af ilt. Tobaksrygning udgør en vigtig kilde til indendørs niveauer af carbonmonoxid. En mere kuriøs kilde til carbonmonoxid er visse halomethaner (organiske opløsningsmidler), fx methylenklorid. Ved indånding eller absorption gennem huden og efterfølgende metabolisme i leveren omsættes methylenklorid til carbonmonoxid og carbondioxid, hvilket kan resultere i en carbonmonoxid-forgiftning flere timer efter methylenklorid-eksponeringens ophør (WHO 1996a). Carbonmonoxid hævdes at være den hyppigste årsag til forgiftninger i USA, hvor den kræver flere tusinde dødsfald årligt. Den hyppigste årsag til forgiftning er uforsætlig indånding af automobiludstødning. Desuden er forsætlig indånding af automobiludstødningsgasser ligeledes en hyppig selvmordsmetode (WHO 1999; Albin 2000).

I arbejdsmiljøet forekommer eksponeringer for carbonmonoxid ved arbejde i tunneller eller miner, ved svejsning, på jernstøberier, stålarbejdere, bilmekanikere, styrere af dieselmaskiner, koksovnarbejdere mv. Det anslås, at op mod 975.000 arbejdere i USA er eksponeret for carbonmonoxid, hvilket gør den til den mest udbredte blandt alle fysiske og kemiske risikofaktorer i arbejdsmiljøet (WHO 1999).

8.4.2. Effekter af carbonmonoxid forgiftning

De akutte effekter er de bedst kendte. Initiale symptomer er uspecifikke, og inkluderer svimmelhed, hovedpine og kvalme. Højere doser resulterer i koma og kramper. Hjerter-arythmi, myokardial iskæmi og lungeødem kan også optræde. Dødeligheden er høj (Albin, 2000). En del af dem der overlever en carbonmonoxidforgiftning udvikler efterfølgende kognitive og neurologiske symptomer, der minder om parkinsonisme (Albin 2000). Bradykinesia, stivhed, tremor, stivnede ansigtsmuskler, og manglende posturale reflekser er almindelige. Ofte ses dystonia, samt ændringer i kognitive evner og sindstilstand.

Hyppige fund hos ved CT- og MR-skanninger af hjernen hos patienter, der har overlevet carbonmonoxid forgiftning, er skader på globus pallidus (Prockop and Naidu 1999).

Mekanismerne bag carbonmonoxids neurotoksiske effekter er uafklarede. Traditionelt er forklaringen på carbonmonoxids toksicitet, at carbonmonoxid har en højere affinitet til hæmoglobin end oxygen. Derved berøves vigtige organer, inklusive stærkt oxygenkrævende organer som hjernen, en tilstrækkelig forsyning af oxygen (Raub and Benignus 2002). Men for det første forklarer dette ikke sen-virkningerne af carbonmonoxid, og for det andet viser studier af hjernens forsyning af oxygen, at kroppen har kompensationsmekanismer der træder i kraft når koncentrationen af oxy-hæmoglobin i blodet falder. Hypoxia indtræder først når carboxy-hæmoglobinkoncentrationen er meget stor (>70%) hvorved de homeostatiske mekanismer overvindes (Gorman et al. 2003). En alternativ hypotese, der forklarer de forsinkede effekter af carbonmonoxid, involverer carbonmonoxid-induceret aktivering af cirkulerende polymorphonukleare leukocytter (PMNL), som binder til, og trænger igennem, arterier i hjernen, hvor de forårsager lipid peroxidation (Gorman et al. 2003) Andre fysiologiske og biokemiske effekter af carbonmonoxid er også blevet observeret. Carbonmonoxid kan fx inhibere mitochondrial cytochrom c oxidase, og dyrestudier har vist, at carbonmonoxid kan medføre en reduktion af blodforsyningen til globus pallidus, putamen og claustrum, men i hvilken udstrækning de forskellige effekter bidrager til mekanismen er ikke afklaret.

8.5. Diskussion

De eksempler på neurotoksiner, som er blevet gennemgået herover, understreger hvor problematisk det er at undersøge lav-dosis CNS-effekter af mangan: Ved tilstrækkeligt lave doser er symptomerne uspecifikke og forringelsen i neurologisk betingede funktioner så små, at en lang række andre neurotoksiner kan tænkes som årsag frem for mangan. Eksponering for disse andre neurotoksiner må derfor udelukkes, eller man må kontrollere for effekten af dem i den statistiske analyse. De neurotoksiner, som der hyppigst er blevet kontrolleret for, er som nævnt bly og organiske opløsningsmidler.

I betragtning af at carbonmonoxid er en hyppigt forekommende luftforurening i arbejdsmiljøet, er det overraskende at ingen af manganstudierne har kontrolleret for denne forurening. Grunden er formodentlig, at der, i modsætning til bly og organiske opløsningsmidler, ikke findes standardiserede spørgemetoder vedrørende carbonmonoxid-eksponering.

Selvrapporteret eksponering for (andre) neurotoksiner er desuden et meget usikkert grundlag for kontrollen i en epidemiologisk undersøgelse: Generelt ved arbejderne, hvilke stoffer og materialer de arbejder med, det kan fx være organiske opløsningsmidler til affedtning, dvs. selvrapportering om eksponering for organiske opløsningsmidler vil være pålidelig (til en hvis grad). Derimod vil forekomsten af bly, kviksølv, carbonmonoxid og mange andre ofte skyldes "hændelige"

forureninger, og derfor vil de være ubekendte for arbejderne, som i eksemplet med blyeksponeringen på et ferro-manganværk nævnt herover.

Man kan hypotisere at carbonmonoxidforurening har bidraget til de observerede reduktioner i neurologiske funktioner, eller har vekselvirket synergistisk med andre neurotoksiske påvirkninger, inklusive mangan. Men hypotesen er svær at afgøre, selv hvis man fik information om carbonmonoxid-nivauerne i de undersøgte industrier, idet man ikke særlig godt kender CNS-effekterne af kronisk lav-dosis carbonmonoxideksponering. En farbar vej er at undersøge, hvordan effekten af rygning er på de målte end-points. Det er normalt at kontrollere for rygning, enten ved at matche kontrolgruppen til den eksponerede gruppe, eller i den statistiske analyse. I deres undersøgelse på 3 norske ferro- og silicomanganværker gjorde Bast-Petersen et al. det sidste (Ellingsen et al. 2003; Bast-Petersen et al. 2004). Med hensyn til de neuropsykologiske funktioner fandt de en signifikant forskel mellem manganeksponerede og kontrolgruppen for tremor. Regressionsanalyse viste, at tremor (udtrykt enten som antal eller varighed af kontakter målt i tremortesten) afhang signifikant af antal eksponeringsår og antal cigaretter røget per uge. Med hensyn til antal af kontakter svarer rygning af 50 cigaretter per uge til effekten af 10 års manganeksponering. Med hensyn til varighed af kontakten svarer rygning af 50 cigaretter per uge til ca. 7 års manganeksponering (Bast-Petersen et al., 2004). De fandt også at manganeksponerede havde højere niveauer af prolaktin i serum (Ellingsen et al., 2003). Rygning havde igen en effekt på denne parameter, men denne gang modsat (rygere havde lavere prolaktin i serum end ikke-rygere), hvilket viser, at resultater fra rygning skal vurderes med forsigtighed. Tobaksrøg består af mange tusinde forskellige kemikalier ud over carbonmonoxid, og disse kan have mange forskellige fysiologiske effekter på kroppen.

8.6. Konklusioner

Ved lave doser er CNS-effekterne af neurotoksiner mere uspecifikke, og det bliver derfor sværere at adskille effekterne fra forskellige neurotoksiner fra hinanden. Det er derfor vigtigt at kontrollere studiet for forekomsten af andre neurotoksiner.

Selvrapporteret eksponering for andre neurotoksiner (end mangan) kan anvendes for organiske opløsningsmidler og andre stoffer, der anvendes eller indgår i produktionen, men ikke for neurotoksiner, der er tilstede ved "hændelige" forurening (som fx bly og carbonmonoxid). Målinger vil for disse stoffer være mere pålidelige.

Ingen af de epidemiologiske studier af mangan, gennemgået i de foregående kapitler, har kontrolleret for carbonmonoxidforurening.

9. Konklusioner og anbefalinger

9.1. Toksicitet

Mangan er et essentielt mikronæringsstof, der er nødvendigt i den daglige kost for at sikre optimalt helbred. Det er også et stof, der kan virke neurotoksisk ved høje doser, og det kædes ligeledes sammen med neurotoksiske effekter ved sygdomme hvor leverens normale reguleringsmekanismer ikke fungerer.

Leveren er det primære organ for reguleringen af optagelse og udskillelse af manga. Leverens evne til at opretholde kroppens manganbalance er fuldt tilstrækkelig, når den eneste udsættelse for mangan sker via kosten. Men når manganholdigt støv inhaleres, som det kan ske i arbejdsmiljøet, er der mulighed for at mangan absorberes i lungerne og derved går direkte over i blodbanen uden for leverens reguleringsmekanismer. Mangans transport ud og ind af hjernen fra blodet er ikke fuldstændig klarlagt, men sandsynligvis transporteres mangan ind i hjernen ved aktive transportmekanismer, og ud igen ved passiv diffusion (langsom). Derved er der en potentiel mulighed for akkumulering af mangan i centralnervesystemet.

En anden mulighed er, at luftbåren mangan får adgang til centralnervesystemet via absorption i næsens lugteepithel, og efterfølgende transport ind i hjernen via lugtenerven. Dette er demonstreret i dyremodeller, men det er vores overbevisning, at der mangler dokumentation for relevansen af denne transportvej for mennesker.

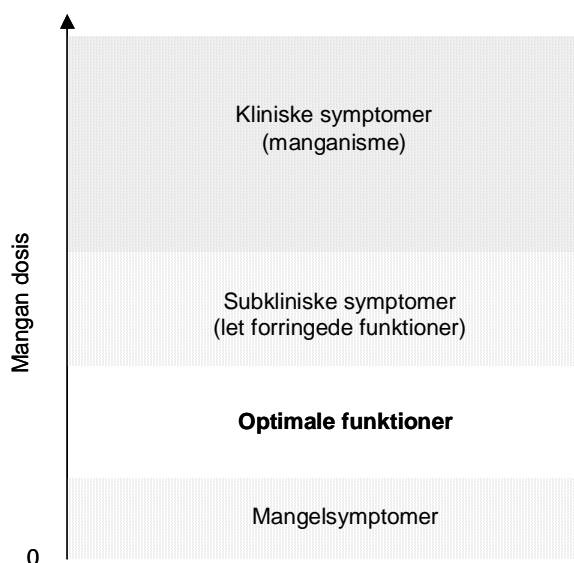
I hjernen har mangan har tendens til at akkumuleres i basalkernerne (basalganglierne). Dette område i hjernen medvirker til motorisk kontrol. Via mekanismer, der endnu ikke er fuldt klarlagte, kan mangan føre til skader på neuronerne i dette område. Sygdomsbilledet relateret til manganudsættelse beskrives i litteraturen som begyndende med adfærdsændringer og uspecifikke subjektive symptomer (træthed, hovedpine, muskelsmerter, tab af libido, forringet hukommelse osv.), efterfulgt af forringelser af motorisk kontrol, fx problemer med gang, tab af tonus i ansigtsmuskler, monoton og svag stemme, problemer med at skrive (micrographia) osv. Denne tilstand formodes at være irreversibel.

Det fuldt udviklede sygdomsbillede, som bl.a. beskrevet hos minearbejdere med høj udsættelse for mangan, benævnes ”manganisme”. På grund af visse ligheder med de motoriske forstyrrelser der ses ved Parkinsons syge er sygdomsbilledet også blevet benævnt som ”mangan-induceret parkinsonisme”, men Parkinsons sygdom og manganinduceret parkinsonisme anses dog i nyere litteratur for at være to forskellige sygdomme.

9.2. Erhvervsmæssig udsættelse for mangan

Det har været en eksplicit antagelse i litteraturen, at manganisme (klinisk manganforgiftning) forekommer ved høje doser, og at der findes et lavere dosisområde, hvor centralnervesystemet påvirkes af mangan, men effekterne er så milde, at de ikke kan karakteriseres som klinisk sygdom. Dette er illustreret i figur 9.1. Figuren viser også, at en vis indtagelse af mangan er optimal, mens suboptimal indtagelse kan føre til mangelsymptomer. Den nøjagtige grænse mellem klinisk manganforgiftning og subkliniske symptomer kendes ikke nøjagtigt, men litteraturen angiver 1-5 mg Mn/m³ (Dobson et al., 2004). Anders Iregren anførte 1 mg Mn/m³ som grænsen mellem kliniske

og subkliniske symptomer på mangansymposiet afholdt som en del af udredningsarbejdet (se Bilag C).



Figur 9.1. Formodet sammenhæng mellem mangandosis og mangelsymptomer, optimal funktion, forringede funktioner og sygdom (manganisme).

Som en del af udredningen er eksponeringsmålingerne i 27 nyere epidemiologiske studier blevet gennemgået og sammenlignet med eksponeringsniveauer i Danmark. Disse studier er blevet udført på klinisk raske personer i arbejde, og man har søgt efter formodede subkliniske tegn på manganforgiftning (se herunder). De gennemsnitlige eksponeringsniveauer i de udvalgte studier spænder fra 0.18 mg Mn/m³ til ca. 1.8 mg Mn/m³, målt som mangan i totalstøv. Generelt har de industrier, som har direkte manganhåndtering (typisk ferro-mangan eller silico-manganfremstilling, eller batterifabrikker) højere eksponeringsniveauer end industrier, hvor der ikke direkte håndteres mangan (typisk jern- og stålindustrien, og svejsning).

Disse niveauer, publiceret i litteraturen, er blevet sammenlignet med arbejdshygiejniske målinger fra Danmark stammende fra et måleprogram for støberier samt fra en laboratoriedatabase. Med en enkelt undtagelse har vi udelukkende observeret værdier under den danske grænseværdi på 0.2 mg Mn/m³, og dermed også lavere gennemsnitsniveauer end i de ovennævnte studier. Undtagelsen var en batterivirksomhed, men da der var tale om ganske få målinger (n=5), kan man ikke på den baggrund udtale sig om det generelle niveau i den pågældende virksomhed. Ud over batterivirksomheden blev der rapporteret målinger fra jernstøberier, svejsning, anden metalforarbejdning, samt fra forskning, affaldsforbrænding, entreprenørvirksomhed, og et grovvarereselskab. Det skal også understreges, at med jernstøberier som undtagelse har vi kun modtaget relativt få målinger, og det derfor er usikkert at generalisere fra disse målinger til generelle eksponeringsniveauer.

For et enkelt jernstøberi har vi målinger af mangan tilbage til 1990 frem til nu. Fra laboratoriedatabasen har vi modtaget målinger fra 1994 og 2003. For jernstøberiet er manganmålingerne konstante og lave i hele perioden, og for de andre målingers vedkommende er der ikke tegn på, at de har været højere for 10 år siden, men da der er for få målinger til parrede sammenligninger er dette svært at afgøre med sikkerhed.

9.3. Effekter af manganeksponering

I udredningen er blevet gennemgået og kvalitetsvurderet 34 epidemiologiske studier. Generelt var kvaliteten af studierne middel til lav. Kun 4 af de 34 studier var af høj kvalitet i det benyttede kvalitetsscoringsystem.

Langt de fleste undersøgelser er tværsnitsstudier der er mindre velegnede til at vurdere årsagssammenhænge. Endvidere er tværsnitsstudier i forhold til fx prospektive studier relativt mere følsomme overfor en *healthy worker effect*⁵, der kan føre til en undervurdering af en reel årsagssammenhæng. Endvidere kan publikationsbias⁶ ikke udelukkes.

I tre case-kontrolstudier er sammenhængen mellem manganeksponering og Parkinsons sygdom forsøgt belyst. Det er vores konklusion at det fortsat er usikkert om en sådan årsagssammenhæng findes.

I de epidemiologiske studier er blevet anvendt en række forskellige mål for effekterne af manganpåvirkning. Formålet har været at afsløre formodede subkliniske eller tidlige tegn på manganforgiftning. Til dette formål har man undersøgt forskellige funktionsområder (domæner) relateret til nervesystemet, primært de motoriske funktioner, kognitive evner, kliniske neurologiske symptomer, subjektive ("selvrapporterede") symptomer og klinisk-biokemiske mål. Antallet af tests i hvert studie er meget varierende, men kan overstige 100. Det skal understreges, at den prognostiske betydning af testscorer eller symptomer i forhold til udvikling af klinisk manifest sygdomsbillede er ukendt.

I gennemsnit rapporterede de epidemiologiske studier om forringede præstationer hos manganeksponerede i ca. 20-25% af testene. Med hensyn til symptomer forekom gennemsnitligt 25% af dem med forøget hyppighed hos mangangrupper i forhold til kontrolgrupper. Massesignifikans⁷ kan have bidraget til antallet af de fundne forskelle mellem mangan- og kontrolgrupper.

En nærmere analyse af udvalgte testfunktioner inden for motorisk kontrol, kognitive evner og subjektive symptomer viste hverken et systematisk mønster eller en dosis-effekt sammenhæng: Der var samme relative hyppighed af positive fund uanset om manganniveauet var højt eller lavt. Belægget for en kausal sammenhæng mellem manganudsættelse og subkliniske effekter er derfor ikke særlig stærkt. På den andens side var der overordnet flere positive fund i studierne, end hvad kan tilskrives tilfældig variation. En mulig forklaring på det manglende mønster og fraværende eller inkonsistente dosis-effektsammenhænge kan være usikkerhed på dosisestimerne eller kombinationseffekter mellem mangan og andre neurotoksiske stoffer. I studierne har man været opmærksomme på sidstnævnte problemstilling, og har anvendt metoder til at kontrollere for dette. Alligevel kan det ikke udelukkes at kombinationseffekter har spillet en rolle. På mangansymposiet

⁵ Arbejdere der bliver syge af deres arbejde vil have tendens til at forlade det. Dermed bliver kun de tilbage, som helbredsmæssig kan klare eksponeringerne i det pågældende arbejde. Når man undersøger de tilbageværende i et epidemiologisk studie finder man derfor ingen påviselig effekt af eksponeringerne. Dette kaldes *healthy worker effect*.

⁶ Det forhold at undersøgelser, der ikke viser en sammenhæng mellem en given eksponering og sygdom, har en tendens til sjældnere at blive offentliggjort end hvis der var blevet fundet en sammenhæng.

⁷ Ved statistisk testning af et testresultat er der en lille sandsynlighed, typisk 5%, for at man finder en forskel pga. tilfældighed på trods af, at der reelt ikke er nogen forskel. Hvis man udfører flere statistiske sammenligninger, som man jo gør når man har mange testresultater, så vokser sandsynligheden for at én eller flere af sammenligningerne viser en signifikant forskel pga. tilfældige udsving. Dette fænomen kaldes massesignifikans.

blev denne problemstilling nævnt, og det blev fremført at bly (som er en af de bedst undersøgte neurotoksiner) altid virker ”mindst additivt” med andre neurotoksiner (se Bilag C).

Den manglende dosis-effektsammenhæng gør det ikke muligt at fastlægge en LOAEL⁸, men i studier fra den allerlaveste ende af eksponeringsskalaen (omkring 0.18-0.27 mg Mn/m³) finder man gennemgående få eller ingen forskelle mellem mangangrupper og kontrolgrupper. Det er derfor vores vurdering, at der ikke er et helbredsmæssigt problem som følge af manganudsættelse under den nuværende GV i danske arbejdsmiljøer. Derimod kan de nuværende epidemiologiske undersøgelser hverken af- eller bekræfte hvorvidt der finder subkliniske påvirkninger sted af neurologiske funktioner. Undersøgelser tyder på, at personer der inhalerer mangan i form af røg (respirable partikler) kan have større risiko for dette pga. større absorption af mangan i lungerne. Det vil derfor være hensigtsmæssigt med en grænseværdi for mangan i røg (respirabelt støv).

9.4. Anbefalinger vedrørende forskningsbehov

Gruppen har vurderet behovet for videre forskning vedrørende mangan. I betragtning af:

- at der for en række subkliniske funktionsændringer og symptomrapporteringer ikke er konsistens på tværs af de gennemgæede studier, og ikke er afhængighed af manganeksponeringen (eksponeringsrespons) i området 0.2 – 1.8 mg Mn/m³,
- at den prognostiske betydning af disse funktionsændringer og symptomer ikke er afklaret,
- at årsagssammenhængen mellem manganudsættelse og effekter er dårligt dokumenteret, idet hovedparten af de eksisterende studier er behæftet med væsentlige metodologiske svagheder,
- at der er andre neurotoksiske stoffer, der kan give de effekter man har undersøgt for – fx bly, carbonmonoxid, organiske opløsningsmidler – og disse findes i de arbejdsmiljøer, hvor manganeksponering finder sted,

er projektgruppen nået frem til følgende konklusioner:

For afklaring af om udsættelse for mangan eller andre neurotoksiske stoffer fører til subkliniske motoriske og psykologiske funktionsændringer vil det være nødvendigt at gennemføre studier, hvor eksponeringskontrasten for mangan er høj, og hvor dosisestimer er baseret på arbejdshygiejniske målinger. Endvidere bør de arbejdshygiejniske målinger inkludere andre neurotoksiske stoffer som undersøgelsespopulationerne er eksponeret for. En afklaring af om evt. subkliniske funktionsændringer er reversible, eller om de øger risikoen for senere manifest sygdom, kan opnås i prospektive studier med samme karakteristika.

Da eksponeringsniveauerne i Danmark gennemgående er lave, set i forhold til det område på 0.2-1.8 mg Mn/m³ som er typisk for de studier der er gennemgået i denne rapport, vurderer vi, at det ud fra et epidemiologisk synspunkt vil være svært at gennemføre studier af den karakter som beskrevet herover i Danmark. Endvidere vil prospektive studier være særdeles ressourcekrævende og vanskelige at gennemføre. Dertil skal lægges, at den fokus der har været på mangan i den offentlige debat, yderligere kan vanskeliggøre en gennemførelse af sådanne studier pga. risikoen for informationsbias.

⁸ *Lowest observed adverse effect level*, den laveste dosis hvor man har observeret en uønsket effekt.

Danmark har derimod gode muligheder for registerforskning, og det vil derfor være relevant at udføre registerbaserede undersøgelser af forekomst af basalkernesygdomme i erhverv med mangan-udsættelse. En undersøgelse af risiko for Parkinsons sygdom blandt svejsere eksponeret for mangan er udføres allerede ved Kræftens Bekæmpelse i samarbejde med Arbejdsmedicinsk Klinik i Århus (se Bilag A), og kunne muligvis med fordel udvides til at omfatte andre basalkernesygdomme hos jern- og metalarbejdere m.fl.

Endelig kan det specifikke spørgsmål om kombinationseffekter mellem mangan og andre neurotoksiske stoffer belyses ved eksperimentelle dyrestudier. Denne type studier er vigtige, fordi de relativt hurtigt kan give indikationer om mekanismer og om mulige vekselvirkninger mellem forskellige neurotoksiner. En sådan viden gør det nemmere at planlægge relevante humane studier, og det vil derfor være et væsentligt supplement til de epidemiologiske studier nævnt herover. Selvom denne gruppes opmærksomhed er rettet mod arbejdsmiljøet og neurotoksiske stoffer, der forekommer dér, så er vi opmærksomme på andre sektorer interesse for mangan og andre neurotoksiske stoffer, fx fødevarersektoren. På Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning udføres allerede studier af kombinationseffekter med mangan på forsøgsdyr (se Bilag A og C), og der er en mulig synergigevinst ved at studere arbejdstoksikologiske problemstillinger i de allerede udviklede dyremodeller.

Denne side er blank.

10. Referencer

- Albin RL. 2000. Basal ganglia neurotoxins. *Neurol Clin* 18:665-680.
- Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, Lombardi S. 1989. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. *Biol Trace Elem Res* 21:249-253.
- Amr M, Allam M, Osmaan AL, el Batanouni M, el Samra G, Halim Z. 1993. Neurobehavioral changes among workers in some chemical industries in Egypt. *Environ Res* 63:295-300.
- Andersen ME, Gearhart JM, Clewell HJ, III. 1999. Pharmacokinetic data needs to support risk assessments for inhaled and ingested manganese. *Neurotoxicology* 20:161-171.
- Apostoli P, Lucchini R, Alessio L. 2000. Are current biomarkers suitable for the assessment of manganese exposure in individual workers? *Am J Ind Med* 37:283-290.
- Araki S, Aono H, Yokoyama K, Murata K. 1986. Filterable plasma concentration, glomerular filtration, tubular balance, and renal clearance of heavy metals and organic substances in metal workers. *Arch Environ Health* 41:216-221.
- Arbetsmarknadsstyrelsen. Exponering för mangan vid svetsning, 2004-4, 1-5. 2004. Arbetsmarknadsstyrelsen.
- Aschner M, Vrana KE, Zheng W. 1999. Manganese uptake and distribution in the central nervous system (CNS). *Neurotoxicology* 20: 173-180.
- Baker EL. 1994. A review of recent research on health effects of human occupational exposure to organic solvents. A critical review. *J Occup Med* 36:1079-1092.
- Barceloux DG. 1999. Manganese. *J Toxicol Clin Toxicol* 37:293-307.
- Barrington WW, Angle CR, Willcockson NK, Padula MA, Korn T. 1998. Autonomic function in manganese alloy workers. *Environ Res* 78:50-58.
- Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. 2004. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 77:277-287.
- Beuter A, Mergler D, de Geoffroy A, Carriere L, Belanger S, Varghese L, Sreekumar J, Gauthier S. 1994. Diadochokinesimetry: a study of patients with Parkinson's disease and manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 15:655-664.
- Brenneman KA, Cattley RC, Ali SF, Dorman DC. 1999. Manganese-induced developmental neurotoxicity in the CD rat: is oxidative damage a mechanism of action? *Neurotoxicology* 20:477-487.
- Brouillet EP, Shinobu L, McGarvey U, Hochberg F, Beal MF. 1993. Manganese injection into the rat striatum produces excitotoxic lesions by impairing energy metabolism. *Exp Neurol* 120:89-94.
- Buchet JP, Magos C, Roels H, Ceulemans E, Lauwerys R. 1993. Urinary excretion of homovanillic acid in workers exposed to manganese. *Int Arch Occup Environ Health* 65:131-133.
- Börner VH, Mehnert E, Falkenhagen D, Hudee R, Klinkmann H. 1984. Das Verhalten des Kupfers und Mangans im Serum unter der Hämodialyse. *Z Urol u Nephrol* 77:483-489.
- Calne DB, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Olanow W. 1994. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44:1583-1586.
- Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS, Singh H, Gupta VP. 1981. An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol* 18:407-416.
- Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J, Tian CS. 1993a. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 19:264-270.
- Chia SE, Goh J, Lee G, Foo SC, Gan SL, Bose K, Jeyaratnam J. 1993b. Use of a computerized postural sway measurement system for assessing workers exposed to manganese. *Clin Exp Pharmacol Physiol* 20:549-553.
- Chia SE, Gan SL, Chua LH, Foo SC, Jeyaratnam J. 1995. Postural stability among manganese exposed workers. *Neurotoxicology* 16:519-526.
- Chiswell B, Johnson D. 1994. Manganese. In: Seiler HG, Sigel A, Sigel H, editors. *Handbook on Metal in Clinical and Analytical Chemistry*. New York: Marcel Dekker.p 467-478.
- Couper J. 1837. On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharm* 1:41-42
- Crossgrove JS, Allen DD, Bukaveckas BL, Rhineheimer SS, Yokel RA. 2003. Manganese distribution across the blood-brain barrier. I. Evidence for carrier-mediated influx of manganese citrate as well as manganese and manganese transferrin. *Neurotoxicology* 24:3-13.
- Crump KS, Rousseau P. 1999. Results from eleven years of neurological health surveillance at a manganese oxide and salt producing plant. *Neurotoxicology* 20:273-286.
- Deschamps FJ, Guillaumot M, Raux S. 2001. Neurological effects in workers exposed to manganese. *J Occup Environ Med* 43:127-132.

- Dickinson TK, Devenyi AG, Connor JR. 1996. Distribution of injected iron 59 and manganese 54 in hypotransferrinemic mice. *J Lab Clin Med* 128:270-278.
- Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. 2004. Manganese neurotoxicity. *Ann N Y Acad Sci* 1012:115-28.:115-128.
- Dorman DC, Struve MF, James RA, McManus BE, Marshall MW, Wong BA. 2001. Influence of dietary manganese on the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate in male CD rats. *Toxicol Sci* 60:242-251.
- Ellingsen DG, Hetland SM, Thomassen Y. 2003. Manganese air exposure assessment and biological monitoring in the manganese alloy production industry. *J Environ Monit* 5:84-90.
- Eriksson H, Tedroff J, Thuomas KA, Aquilonius SM, Hartvig P, Fasth KJ, Bjurling P, Langstrom B, Hedstrom KG, Heilbronn E. 1992. Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 66:403-407.
- Freeland-Graves JH, Behmardi F, Bales CW, Dougherty V, Lin PH, Crosby JB, Trickett PC. 1988. Metabolic balance of manganese in young men consuming diets containing five levels of dietary manganese. *J Nutr* 118:764-773.
- Gelb DJ, Oliver E, Gilman S. 1999. Diagnostic criteria for Parkinson disease. *Arch Neurol* 56:33-39.
- Gibbs JP, Crump KS, Houck DP, Warren PA, Mosley WS. 1999. Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust. *Neurotoxicology* 20:299-313.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. 1997. Occupational exposures to metals as risk factors for Parkinson's disease. *Neurology* 48:650-658.
- Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA, Peterson EL, Kortsha GX, Brown GG, Richardson RJ. 1999. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 20:239-247.
- Gorman D, Drewry A, Huang YL, Sames C. 2003. The clinical toxicology of carbon monoxide. *Toxicology* 187:25-38.
- Greger JL. 1999. Nutrition versus toxicology of manganese in humans: evaluation of potential biomarkers. *Neurotoxicology* 20:205-212.
- Hambidge KM, Sokol RJ, Fidanza SJ, Goodall BA. 1989. Plasma manganese concentrations in infants and children receiving parenteral nutrition. *J Parent Enteral Nutr* 13:168-171.
- Hansen I, Sherson D. 1994. Luftvejssygdomme. In: Andersen I, editor. *Arbejdsmedicin bind III*. København: Arbejdstilsynet, Arbejdsmediljøinstituttet. p 130-162.
- Harris WR, Chen Y. 1994. Electron paramagnetic resonance and difference ultraviolet studies of Mn²⁺ binding to serum transferrin. *J Inorg Biochem* 54:1-19.
- Hatano S, Aihara K, Nishi Y, Usui T. 1985. Trace elements (copper, zinc, manganese, and selenium) in plasma and erythrocytes in relation to dietary intake during infancy. *J Ped Gastroenterol Nutr* 4:87-92.
- Hazell AS, Butterworth RF. 1999. Hepatic encephalopathy: An update of pathophysiologic mechanisms. *Proc Soc Exp Biol Med* 222: 99-112.
- Hazell AS. 2002. Astrocytes and manganese neurotoxicity. *Neurochem Int* 41:271-277.
- Hochberg F, Miller G, Valenzuela R, McNelis S, Crump KS, Covington T, Valdivia G, Hochberg B, Trustman JW. 1996. Late motor deficits of Chilean manganese miners: a blinded control study. *Neurology* 47:788-795.
- Hosokawa S, Nishitani H. 1987. Role of manganese in chronic hemodialysis patients. *The International Journal Of Artificial Organs* 10:14-16.
- Hosokawa S, Yoshida O. 1993. Effects of erythropoietin on trace elements in patients with chronic renal failure undergoing hemodialysis. *Nephron* 65:414-417.
- Hua MS, Huang CC. 1991. Chronic occupational exposure to manganese and neurobehavioral function. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:495-507.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Chen RS, Calne DB. 1998. Long-term progression in chronic manganese: ten years of follow-up. *Neurology* 50:698-700.
- Huang CC, Chu NS, Lu CS, Wang JD, Tsai JL, Tzeng JL, Wolters EC, Calne DB. 1989. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 46:1104-1106.
- International Manganese Institute. <http://www.manganese.org/>. Adgang 20/6-2004.
- Iregren A. 1990. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 12:673-675.
- Iregren A. 1999. Manganese neurotoxicity in industrial exposures: proof of effects, critical exposure level, and sensitive tests. *Neurotoxicology* 20:315-323.
- Italian Neurological Society, Italian Society of Clinical Neurophysiology. 2003. The diagnosis of Parkinson's disease. *Neurol Sci* 24 Suppl 3:S157-S164.
- Järvisalo J, Olkinuora M, Kiilunen M, Kivistö H, Ristola P, Tossavainen A, Aitio A. 1992. Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel. *Int Arch Occup Environ Health* 63:495-501.

- Keen CL, Ensunsa JL, Watson MH, Baly DL, Donovan SM, Monaco MH, Clegg MS. 1999. Nutritional aspects of manganese from experimental studies. *Neurotoxicology* 20:213-223.
- Kenny LC, Aitken R, Chalmers C, Fabriés JF, Gonzalez-Fernandez E, Kromhout H, Lidén G, Mark D, Riediger G, Prodi V. 1997. A collaborative European study of personal inhalable aerosol sampler performance. *Ann Occup Hyg* 41:135-153.
- Kim Y, Kim KS, Yang JS, Park IJ, Kim E, Jin Y, Kwon KR, Chang KH, Kim JW, Park SH, Lim HS, Cheong HK, Shin YC, Park J, Moon Y. 1999. Increase in signal intensities on T1-weighted magnetic resonance images in asymptomatic manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 20:901-907.
- Kim GW, Kondo T, Noshita N, Chan PH. 2002. Manganese superoxide dismutase deficiency exacerbates cerebral infarction after focal cerebral ischemia/reperfusion in mice: implications for the production and role of superoxide radicals. *Stroke* 33:809-815.
- Kondakis XG, Makris N, Leotsinidis M, Prinou M, Papapetropoulos T. 1989. Possible health effects of high manganese concentration in drinking water. *Arch Environ Health* 44:175-178.
- Kristiansen J, Christensen JM, Iversen BS, Sabbioni E. 1997. Toxic trace element reference levels in blood and urine: influence of gender and lifestyle factors. *Sci Total Environ* 204:147-160.
- Kristiansen, J. Manganeksponering i arbejdsmiljøet - en litteraturgennemgang af neurologiske effekter og biologiske indikatorer. 1-41. 1998. København, Arbejdsmiljøfondet.
- Lander F, Kristiansen J, Lauritsen JM. 1999. Manganese exposure in foundry furnacemen and scrap recycling workers. *Int Arch Occup Environ Health* 72:546-550.
- Lanphear BP, Dietrich K, Auinger P, Cox C. 2000. Cognitive deficits associated with blood lead concentrations <10 microg/dL in US children and adolescents. *Public Health Rep* 115:521-529.
- Larsen NA, Pakkenberg H, Damsgaard E, Heydorn K. 1979. Topographical distribution of arsenic, manganese, and selenium in the normal human brain. *J Neurol Sci* 42:407-416.
- Larsen NA, Pakkenberg H, Damsgaard E, Heydorn K, Wold S. 1981. Distribution of arsenic, manganese, and selenium in the human brain in chronic renal insufficiency, Parkinson's disease, and amyotrophic lateral sclerosis. *J Neurol Sci* 51:437-446.
- Lee BK, Ahn KD, Lee SS, Lee GS, Kim YB, Schwartz BS. 2000. A comparison of different lead biomarkers in their associations with lead-related symptoms. *Int Arch Occup Environ Health* 73:298-304.
- Lee JW. 2000. Manganese intoxication. *Arch Neurol* 57:597-599.
- Lees-Haley PR, Williams CW. 1997. Neurotoxicity of chronic low-dose exposure to organic solvents: a skeptical review. *J Clin Psychol* 53:699-712.
- Li SN, Lundgren DA, Rovell-Rixx D. 2000. Evaluation of six inhalable aerosol samplers. *AIHAJ* 61:506-516.
- Louis ED, Jurewicz EC, Applegate L, Factor-Litvak P, Parides M, Andrews L, Slavkovich V, Graziano JH, Carroll S, Todd A. 2003. Association between essential tremor and blood lead concentration. *Environ Health Perspect* 111:1707-1711.
- Lucchini R, Selis L, Folli D, Apostoli P, Mutti A, Vanoni O, Iregren A, Alessio L. 1995. Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 21:143-149.
- Lucchini R, Bergamaschi E, Smargiassi A, Festa D, Apostoli P. 1997. Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ Res* 73:175-180.
- Lucchini R, Apostoli P, Perrone C, Placidi D, Albini E, Migliorati P, Mergler D, Sassine MP, Palmi S, Alessio L. 1999. Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *NeuroToxicology* 20:287-297.
- Luse I, Bake M-A, Bergmanis G, Podniece Z. 2000. Risk assessment of manganese. *Cent Eur J Public Health* 8 Suppl:51.
- Matsuda A, Kimura M, Takeda T, Kataoka M, Sato M, Itokawa Y. 1994. Changes in manganese content of mononuclear cells in patients receiving total parenteral nutrition. *Clin Chem* 40:829-832.
- Mehta R, Reilly JJ. 1990. Manganese levels in a jaundiced long-term total parenteral nutrition patient: potentiation of haloperidol toxicity?: Case report and literature review. *J Parent Enteral Nutr* 14:428-430.
- Mena I, Court J, Fuenzalida S, Papavasiliou PS, Cotzias GC. 1970. Modification of chronic manganese poisoning. Treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *N Engl J Med* 282:5-10.
- Mergler D, Huel G, Bowler R, Iregren A, Bélanger S, Baldwin M, Tardif R, Smargiassi A, Martin L. 1994. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 64:151-180.
- Mergler D, Baldwin M. 1997. Early manifestations of manganese neurotoxicity in humans: An update. *Environ Res* 73: 92-100.
- Milanov I, Kolev P. 2001. Clinical and electromyographic examinations of patients with tremor after chronic occupational lead exposure. *Occup Med (Lond)* 51:157-162.

- Minoia C, Sabbioni E, Apostoli P, Pietra R, Pozzoli L, Gallorini M, Nicolaou G, Alessio L, Capodaglio E. 1990. Trace element reference values in tissues from inhabitants of the European community. I. A study of 46 elements in urine, blood and serum of Italian subjects. *Sci Total Environ* 95:89-105.
- Montes S, Alcaraz-Zubeldia M, Rios C, Muriel P. 2002. A method to induce manganese accumulation in the brain of the cirrhotic rat and its evaluation. *Brain Res Brain Res Protoc* 9:9-15.
- Mutti A, Bergamaschi E, Alinovi R, Lucchini R, Vettori MV, Franchini I. 1996. Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese. *Ann Clin Lab Sci* 26:10-17.
- Myers JE, teWaterNaude J, Fourie M, Zogoe HB, Naik I, Theodorou P, Tassel H, Daya A, Thompson ML. 2003a. Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *NeuroToxicology* 24:649-656.
- Myers JE, Thompson ML, Naik I, Theodorou P, Esswein E, Tassel H, Daya A, Renton K, Spies A, Paicker J, Young T, Jeebhay M, Ramushu S, London L, Rees DJ. 2003b. The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *NeuroToxicology* 24:875-883.
- Myers JE, Thompson ML, Ramushu S, Young T, Jeebhay MF, London L, Esswein E, Renton K, Spies A, Boule A, Naik I, Iregren A, Rees DJ. 2003c. The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *NeuroToxicology* 24:885-894.
- Nagata H, Miyata S, Nakamura S, Kameyama M, Katsui Y. 1985. Heavy metal concentrations in blood cells in patients with amyotrophic lateral sclerosis. *Journal of the Neurological Sciences* 67:173-178.
- NAS 2002. Manganese. In: Dietary reference intakes for vitamin A, vitamin K, arsenic, boron, chromium, copper, iodine, iron, manganese, molybdenum, nickel, silicon, vanadium and zinc. Editor: A report of the Panel on Micronutrients, . . . , and the Standing Committee on the Scientific Evaluation of Dietary Reference Intakes. Food and Nutrition Board, Institute of Medicine. Washington, D.C.: National Academy Press.p 394-419.
- Newland MC, Ceckler TL, Kordower JH, Weiss B. 1989. Visualizing manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp Neurol* 106:251-258.
- Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, Hewitt KA, Vingerhoets F, Snow BJ, Beal MF, Calne DB, Perl DP. 1996. Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic, and biochemical study. *Neurology* 46:492-498.
- Olanow CW. 2004. Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann N Y Acad Sci* 1012:209-23.:209-223.
- Pal PK, Samii A, Calne DB. 1999. Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *Neurotoxicology* 20:227-238.
- Payton M, Riggs KM, Spiro A, III, Weiss ST, Hu H. 1998. Relations of bone and blood lead to cognitive function: the VA Normative Aging Study. *Neurotoxicol Teratol* 20:19-27.
- Prockop LD, Naidu KA. 1999. Brain CT and MRI findings after carbon monoxide toxicity. *J Neuroimaging* 9:175-181.
- Rappaport SM. 1991. Assessment of long-term exposures to toxic substances in air. *Ann Occup Hyg* 35:61-121.
- Raub JA, Benignus VA. 2002. Carbon monoxide and the nervous system. *Neurosci Biobehav Rev* 26:925-940.
- Rodier J. 1955. Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 12:21-35.
- Roels H, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Genet P, Bernard A, Buchet JP, Lauwerys R. 1985. Preclinical toxic effects of manganese in workers from a Mn salts and oxides producing plant. *Sci Total Environ* 42:201-206.
- Roels H, Lauwerys R, Buchet J-P, Genet P, Sarhan MJ, Hanotiau I, de Fays M, Bernard A, Stanescu D. 1987a. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 11:307-327.
- Roels H, Lauwerys R, Genet P, Sarhan MJ, de Fays M, Hanotiau I, Buchet J-P. 1987b. Relationship between external and internal parameters of exposure to manganese in workers from a manganese oxide and salt producing plant. *Am J Ind Med* 11:297-305.
- Roels HA, Ghyselen P, Buchet JP, Ceulemans E, Lauwerys RR. 1992. Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br J Ind Med* 49:25-34.
- Roels H, Meiers G, Delos M, Ortega I, Lauwerys R, Buchet JP, Lison D. 1997. Influence of the route of administration and the chemical form (MnCl₂, MnO₂) on the absorption and cerebral distribution of manganese in rats. *Arch Toxicol* 71:223-230.
- Roels HA, Eslava MIO, Ceulemans E, Robert A, Lison D. 1999. Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *NeuroToxicology* 20:255-272.
- Saric M, Markicevic A, Hrustic O. 1977. Occupational exposure to manganese. *Br J Ind Med* 34:114-118.
- Schibye B, Vinzents PS. 1996. Effekter. In: Schneider T, editor. *Teknisk Arbejdshygiejne Bind 1. Arbejdstilsynet, Arbejdsmiljøinstituttet*.p 93-105.
- Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP, Vieregge P, Nischan P, Joerg J, Oertel WH, Ulm G, Schneider E. 1996. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 46:1275-1284.

- Semchuk KM, Love EJ, Lee RG. 1993. Parkinson's disease: a test of the multifactorial etiologic hypothesis. *Neurology* 43:1173-1180.
- Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, Pate BD, Doudet D, Nugent R, Perl DP, Olanow W, Calne DB. 1995. MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 45:1199-1204.
- Shinotoh H, Snow BJ, Chu NS, Huang CC, Lu CS, Lee C, Takahashi H, Calne DB. 1997. Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in patients with manganese intoxication: a positron emission tomography study. *Neurology* 48:1053-1056.
- Sinczuk-Walczak H, Jakubowski M, Matczak W. 2001. Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int J Occup Med Environ Health* 14:329-337.
- Siqueira MEPB, Moraes ECF. 1989. Homovanillic acid (HVA) and manganese in urine of workers exposed in a ferromanganese alloy plant. *Med Lav* 80:224-228.
- Siqueira MEPB, Hirata MH, Adballa DSP. 1991. Studies on some biochemical parameters in human manganese exposure. *Med Lav* 82:504-509.
- Sjögren B, Gustavsson P, Hogstedt C. 1990. Neuropsychiatric symptoms among welders exposed to neurotoxic metals. *Br J Ind Med* 47:704-707.
- Sjögren B, Iregren A, Frech W, Hagman M, Johansson L, Tesarz M, Wennberg A. 1996. Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occup Environ Med* 53:32-40.
- Smargiassi A, Baldwin M, Savard S, Kennedy G, Mergler D, Zayed J. 2000. Assessment of exposure to manganese in welding operations during the assembly of heavy excavation machinery accessories. *Appl Occup Environ Hyg* 15:746-750.
- Solberg HE. 1987. International Federation of Clinical Chemistry (IFCC). Approved recommendation (1987) on the theory of reference values. Part 5. Statistical treatment of collected reference values. Determination of reference limits. *J Clin Chem Clin Biochem* 25(9):645-656.
- Spadoni F, Stefani A, Morello M, Lavaroni F, Giacomini P, Sancesario G. 2000. Selective vulnerability of pallidal neurons in the early phases of manganese intoxication. *Exp Brain Res* 135:544-551.
- Stephens R, Barker P. 1998. Role of human neurobehavioural tests in regulatory activity on chemicals. *Occup Environ Med* 55:210-214.
- Strause L, Saltman P, Smith KT, Bracker M, Andon MB. 1994. Spinal bone loss in postmenopausal women supplemented with calcium and trace minerals. *J Nutr* 124:1060-1064.
- Takeda A. 2003. Manganese action in brain function. *Brain Res Brain Res Rev* 41:79-87.
- Tjälve H, Henriksson J. 1999. Uptake of metals in the brain via olfactory pathways. *Neurotoxicology* 20:181-195.
- Tsai PJ, Vincent JH, Wahl GA, Maldonado G. 1996a. Worker exposures to inhalable and total aerosol during nickel alloy production. *Ann Occup Hyg* 40:651-659.
- Tsai P-J, Werner MA, Vincent JH, Maldonado G. 1996b. Worker exposure to nickel-containing aerosol in two electroplating shops: comparison between inhalable and total aerosol. *Appl Occup Environ Hyg* 11:484-492.
- Vieregge P, Heinzow B, Korf G, Teichert HM, Schleifenbaum P, Mosinger HU. 1995. Long term exposure to manganese in rural well water has no neurological effects. *Can J Neurol Sci* 22:286-289.
- Vinzents PS, Thomassen Y, Hetland S. 1995. A method for establishing tentative occupational exposure limits for inhalable dust. *Ann Occup Hyg* 39:795-800.
- Wang JD, Huang CC, Hwang YH, Chiang JR, Lin JM, Chen JS. 1989. Manganese induced parkinsonism: an outbreak due to an unrepaired ventilation control system in a ferromanganese smelter. *Br J Ind Med* 46:856-859.
- Wedler FC, Denman RB, Roby WG. 1982. Glutamine synthetase from ovine brain is a manganese(II) enzyme. *Biochemistry* 21:6389-6396.
- Wedler FC, Denman RB. 1984. Glutamine synthetase: the major Mn(II) enzyme in mammalian brain. *Curr Top Cell Regul* 24:153-69.:153-169.
- Wennberg A, Hagman M, Johansson L. 1992. Preclinical neurophysiological signs of parkinsonism in occupational manganese exposure. *Neurotoxicology* 13:271-274.
- Wennberg A, Iregren A, Struwe G, Cizinsky G, Hagman M, Johansson L. 1991. Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand J Work Environ Health* 17:255-262.
- Wennberg, A., Cizinsky, G., Hagman, M., Iregren, A., Johansson, L., and Struwe, G. Manganexponering i svensk smältverksindustri - en hälsorisk för nervsystemet. 9, 1-32. 1990. Solna, Arbetsmiljöinstitutet. Arbete och hälsa.
- WHO. Carbon Monoxide. 2[213], 1-464. 1999. Geneva, World Health Organization. Environmental Health Criteria.
- WHO. Methylene Chloride. 2[164], 1-242. 1996a. Geneva, World Health Organization. Environmental Health Criteria.
- WHO. White Spirit (Stoddard Solvent). [213], 1-186. 1996b. Geneva, World Health Organization. Environmental Health Criteria.
- Witholt R, Gwiazda RH, Smith DR. 2000. The neurobehavioral effects of subchronic manganese exposure in the presence and absence of pre-parkinsonism. *Neurotoxicol Teratol* 22:851-861.

Referencer

- Wright RO, Tsaih SW, Schwartz J, Spiro A, III, McDonald K, Weiss ST, Hu H. 2003. Lead exposure biomarkers and mini-mental status exam scores in older men. *Epidemiology* 14:713-718.
- Yokel RA, Crossgrove JS, Bukaveckas BL. 2003. Manganese distribution across the blood-brain barrier. II. Manganese efflux from the brain does not appear to be carrier mediated. *Neurotoxicology* 24:15-22.
- Zarski J-P, Arnaud J, Dumolard L, Favier A, Rachail M. 1985. Oligo-éléments (zinc, cuivre, manganèse) dans la cirrhose alcoolique: influence de l'alcoolisme chronique. *Gastroenterol Clin Biol* 9:644-669.
- Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ, Taylor A. 2003. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Res Bull* 62:15-28.

Bilag A: Manganaktiviteter i Norden

Denne side er blank.

Grænseværdier for mangan i andre lande samt forskningsprojekter i de nordiske lande.

Grænseværdier for mangan i andre europæiske lande, samt USA.

Ophavsland for grænseværdiliste	Grænseværdi (mg/m ³)	Tiltag til ændringer m.v.
Danmark (Arbejdstilsynet 2002)	0,2	-
Sverige (Arbetarskyddstyrelsen 2000)	Totalstøv: 0,4 Resp. støv: 0,2	Foreslås ændret til: Totalstøv: 0,2 Resp. støv: 0,1*
Norge (Arbejdstilsynet 2003)	2,5 Røg: 1	Foreslås ændret til: 1 Røg: 0,1 (Direktoratet for arbejdstilsynet 2004)
Finland (Social- och hälsovårdsministeriet 2002)	0,5	Ikke varslet ændringer for mangan for næstkommende udgave af grænseværdilisten
UK (Health and Safety Executive (HSE) 2003)	0,5 (Maximum Exposure Limit, MEL)	Ændret i forhold til sidste udgave af listen.
Holland**	8 t: 1 15 min: 3	DECOS reevaluerer p.t. grænseværdien – ikrafttræden tidligst i 2007**
Tyskland, MAK (Deutsche Forschungsgemeinschaft 2003)	0,5	Ikke varslet ændringer for mangan for næstkommende udgave af grænseværdilisten
EU	Ikke fastsat	-
NIOSH, USA (NIOSH 2004)	8 t: 1 15 min: 3	P.t. ingen planer om ændring***
OSHA, USA (NIOSH 2004)	5	P.t. ingen planer om ændring***
ACGIH, USA (2004)	0,2	Mangan har de sidste år været på ”under study”-listen. Der er ikke varslet ændringer for mangan for næstkommende udgave af listen (ACGIH 2004)
<p>* Personlig kommunikation, Johan Montelius, Arbetslivsinstitutet, Sverige. ** Personlig kommunikation, Carolien Bouwman, DECOS’ Sekretariat, Health Council of the Netherlands, Den Haag, Holland. *** Personlig kommunikation, Bonita Malit, NIOSH/CDC, USA. Det amerikanske arbejdsmiljøinstitut reviewer p.t. viden om svejsning og manganisme under CIB⁹. (Personlig kommunikation, Ralph D. Zumwalde, NIOSH/CDC, USA.)</p>		

⁹ Current Intelligence Bulletin (CIB) hører under amerikanske arbejdsmiljøinstituts (NIOSH) og producerer dokumentation arbejdsmiljøproblemer, der siden distribueres til arbejdsmiljøapparatet, forskere m.v.
<http://www.cdc.gov/niosh/cibs2.html>.

Igangværende forskningsprojekter i de nordiske lande

Land	Titel	Beskrivelse
Danmark	- Risiko for visse neurologiske sygdomme og kræft blandt svejsere i Danmark*	På basis af data fra Landspatientregisteret med information om hospitaliserede danskere med neurologiske lidelser vurderes det om svejsere har en øget forekomst af Parkinsons sygdom og andre neurologiske lidelser.
	- Manganprojekter på Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning (DFVF)**	Projekt om hjælpestoffer til pesticidformuleringer (færdigt). Desuden projekter om neurotoksiciteten af mangan hos nyfødte rotteunger, og virkningsmekanismer for den neurotoksiske effekt af mangan og kombinationseffekter af mangan og maneb og chlorpyrifos.
Norge	- Mangansvejsning i Rusland***	Tværsnitstudie af nervesystemsfunction (primært motorisk funktion) i 100 svejsere sammenlignet med 100 kontrolpersoner.
Finland	- Lungeeffekter ved udsættelse for metaller ved stålvalsning ****	Det undersøges om der er sammenhæng mellem metaleksponering ved stålvalsning (Cr, Ni, Mn og Mo) og lungeeffekter samt om lungeeffekterne kan benyttes ved tidlig diagnostik af metaludsættelse.
Sverige		
<p>*Personlig kommunikation, Johnni Hansen, Institut for epidemiologisk kræftforskning, Kræftens Bekæmpelse, Danmark.</p> <p>** Personlig kommunikation, Ole Ladefoged og Henrik Rye Lam, Danmarks Fødevarer- og Veterinærforskning.</p> <p>** Personlig kommunikation, Dag Ellingsen, Statens Arbejdsmiljøinstitut, Norge.</p> <p>*** Personlig kommunikation, Mirja Kiilunen, Arbejdsmiljøinstituttet, Finland.</p>		

Litteratur

- ACGIH. 2004. 2004 TLVs and BEIs. Threshold limit values for chemical substances and physical agents. Cincinnati, ACGIH.
- Arbejdstilsynet. 2003. Administrative normer for forurensning i arbejdsatmosfære 2003. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Oslo, Direktoratet for Arbejdstilsynet.
- Arbejdstilsynet. 2002. Grænseværdier for stoffer og materialer. At-vejledning C.0.1. København, Arbejdstilsynet.
- Arbetarskyddstyrelsen. 2000. Hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar. Arbetarskyddsstyrelsens föreskrifter om hygieniska gränsvärden och åtgärder mot luftföroreningar samt allmänna råd om tillämpningen av föreskrifterna. AFS 3:3-115.
- Deutsche Forschungsgemeinschaft. 2003. MAK- und BAT-Werte-Liste 2003. Weinheim, Wiley-VCH Verlag GmbH.
- Direktoratet for arbeidstilsynet. 2004. Grunnlag for fastsettelse af administrativ norm for mangan og uorganiske manganforbindelser. Høringsudkast. Oslo, Direktoratet for Arbejdstilsynet.
- Health and Safety Executive. 2003. EH40/2002 Occupational Exposure Limits Supplement 2003.
- NIOSH. 2004. Manganese compounds and fume (as Mn). NIOSH pocket guide to chemical hazards. Atlanta, NIOSH.
- Social- och hälsovårdsministeriet. 2002. HTP-värden 2002. Tammerfors, Social- och hälsovårdsministeriet.

**Bilag B: Referat af mangankonference i New Orleans,
17-18. april 2004**

Denne side er blank.

Conference on Health effects, clinical research and industrial hygiene issues in occupational exposure to manganese.

Resumé og konklusioner:

Dag 1 havde primært fokus på mekanisme (lidt) og hygiejniske aspekter. Der er identificeret forskellige kandidater til mangantransport over blodhjerne-barrieren, men hvilken der er vigtig er ikke afklaret. Jernmangel øger tilsyneladende optaget af mangan i hjernen, men forøgelsen i koncentrationen ses generelt i al hjernevæv, ikke specifikt i Globus Pallidus eller Striatum.

Målinger af totalstøv kan underestimere den inhalerbare mængde støv, især for partikler med diameter > 20 µm. Dvs. dette har ringe betydning for svejsere. Den inhalerbare støvkonzentration (evt. totalstøv) er det relevante mål for manganeksponering.

Svejsning i små lukkede rum uden lokal ventilation kan medføre at TLV 0.2 mg/m³ overskrides. Også en "bystander" effekt (eksperiment med én svejser i et kammer med kontrolleret ventilation). "Bystander" udsættelsen kan blive større end svejserens. Overskridelsen af TLV ganske klar når der svejses i manganholdig stål.

Dag 2 havde fokus på kliniske symptomer på manganisme, og især forskellen fra Parkinsons syge. Vigtige karakteristika for manganisme: Normal fluoro-dopa-PET (FD-PET) og ingen bedring ved levodopa-behandling. PD-patienters og manganisme-patienters symptomer kan være overlappende, og de kan ikke skelnes på fremtræden (manganisme kan blive identificeret som PD eller atypisk PD). T1-MR vigtig, men mangan forsvinder efter eksponeringsophør hvorefter T1-MR bliver normal.

Alderens betydning er måske vigtig. Racette observerede et *tidligere* onset af "parkinsonisme" hos svejsere, sammenlignet med ikke-svejsere. Mergler præsenterede en re-analyse af sine tidligere data, der viste en negativ vekselvirkning mellem det neurologiske outcome-mål og alderen.

Konklusioner:

Der er ingen afklaring på, om GV = 0.2 mg/m³ beskytter mod manganforgiftning. Svejsere kræver måske mere opmærksomhed, idet de i kraft af deres job ofte må arbejde i små lukkede rum (svejsning af beholdere, skibssvejsning mv.) uden eller med kun ringe ventilationsmuligheder. Hvis der måles mangan for svejsere i DK, skulle data dukke op fra Eurofins database.

Det er tilsyneladende muligt at skelne mellem manganinduceret parkinsonisme og PD (inklusive atypiske PD-former?). PD kan udelukkes hvis fluoro-dopa PET scanning er normal. Respons ved levodopa-behandling også vigtig, men der er også patienter med PD der responderer dårligt til levodopa. Dette har naturligvis kun betydning for personer, der har udviklet parkinsonisme-lignede symptomer. Tidligere effekter er yderst uspecifikke, og går ud over motoriske funktioner, sind, kognitive evner mv. Erfaringer med manganisme er baseret på sygehistorier. Der findes ikke velkontrollerede epidemiologiske undersøgelser af personer med lavdosis manganudsættelse.

NOTATER:

Dag 1

M. Willams-Johnson:

[Mangan i kosten, ingen noter] 1-8 % af spiste (ingested) mangan er absorberet. Hovedkilde i kosten er frugt og korn ("fruit and grains"). Mangan i almindelig vitaminer er ofte 2-5 mg/dag, dog helt op til 10 mg/dag. Man estimerer, at det daglige mangan indtagelse igennem mad er 2,3-11 mg. Der er beskrevet et par eksempler hvor indtagelsen har været væsentlig større: kontamineret brøndvand (14 mg/l) fra begravede batterier (Kawamura et al 1941 fra Japan) og for meget naturlig mangan i jord (Kilburn 1987 fra Australien).

M. Aschner:

Kandidater til transportører af mangan over blodhjerne-barrieren (BB): Divalent Metal Transporter 1 (DMT1) (Mn^{2+}) og transferrin-receptor (kun Mn^{3+}).

Findes udtrykt i kapillærer i hjernen.

Mn^{2+} i blod primært bundet til albumin. Mn^{2+} -albumin kan ikke passerer BB.

Jernmangel er nok til at øge manganindholdet i hjernen hos rotter på kost med normalt manganniveau (jernmangel øger optagelser af metaller inklusiv mangan). Mangankoncentrationen øges *generelt*, og også i hjernevæv som fx cortex, der normalt ikke har forhøjede koncentrationer ved manganisme. Manganberiget kost fører *ikke* til en yderligere forhøjelse af optagelsen af mangan i hjernen. Jernmangel øger expressionen af DMT1 i hjernen.

[Min egen efterfølgende note:] Fortolkning: Jernmangel er en risikofaktor, idet manganoptagelsen i hjernen øges. At mangan stiger generelt i hjernen, og ikke fortrinsvis i globus pallidus, tyder på, at ophobningen af mangan i specifikke områder i hjernen ved arbejdsrelateret manganeksponering ikke kan forklares ved, at mangan "snyder" sig ind via jerntransportører.

Det er muligt, at måle koncentrationer af mangan i hjernen ved hjælp af neutron activating analysis (NAA) med inductive coupled plasma mass spectrometry (ICP Ms). En nordmand, T Sigversen, har deltaget i denne forskning.

I målinger med XANES (X-ray Absorption Near Edge Structure, "x-ray spectroscopy") blev kun målt Mn^{2+} i hjerne, lever og hjerte (ingen Mn^{3+}). Udelukker ikke, at Mn^{3+} findes og er vigtig. Forskningssted: Brookhaven synchrotron.

Halveringstider: hjerne 60-70 dage; blod 40-50 dage.

Kan man måske forebygge mangan påvirkninger med jerntilskud????

Andrea Sass-Kortsak:

Standardkassetter (37 mm) til måling af "totalstøv" underestimerer partikler med diameter > 20 μm . Da den kritiske effekt af mangan er på CNS (systemisk påvirkning) er total-støv det relevante mål. For svejsere (fx), som er udsat for meget små partikler (alle respirable) vil målinger af respirabelt støv give det samme som totalstøv.

Bilag B

[Egne noter:]

Definitioner:

Respirabelt støv: Partikler der kan nå alveolerne (diameter <10 µm). For respirable partikler er deponeringseffektiviteten lav, når $5 \mu\text{m} < \text{diameter} < 10 \mu\text{m}$.

Definitioner af respirabelstøv:

- 1) 1952 BMRC (British Medical Research Council): < 7,1 µm.
- 2) 1968: a) < eller = 10 µm. Eller b) 50% ”cut off” ved 3,5 µm.
- 3) 1992 (ACGIH tror jeg nok): 50 % ”cut off” ved 4 µm.

Inhalerbart støv: Partikler, der kan inhaleres.

Totalstøv: Støv, der opsamles uden forudskiller. Pga. denne definition kan mængden af inhalerbart støv overstige mængden af inhalerbart støv ved diameter > ca. 20 µm (se figur 3.23 i Teknisk Arbejdshygiejne, bind 1).

Steve M. Hayes:

Studie med svejser i en lille rum med generel fortyndingsventilation. Forsøg med elektroder E6010, E7018 og MangJet (meget mangan i flux). Luftsifte: 60x per time (OSHA standard) eller mindre: Total Mn: 0.14 mg/m³, bystander >0.2 mg/m³. Røgen stiger op i det lukkede rum og falder derefter ned ved afkøling, derfor er koncentrationerne generelt lidt højere et par meter væk. Ved brug af MangJet: 1-1.5 mg/m³, igen lidt højere et par meter væk. Ligevægt opnået efter ca. 10 min. Manganindhold i røgen: 1.1-5.9%, i røg fra MangJet: 46-55%. Koncentrationerne hos svejseren blev målt inde i hjelmen. Konklusion: Lokal udsugning er nødvendig når man svejser i små lukkede rum, generel ventilation er ikke tilstrækkelig!

Forsøg med SMAW (shielded metal arc welding, ”stick welding”) total Mn mg/m³. Udenfor eksponeringskammer: <0,001

	Beskyttelseshjælm		bystander
	Indenfor	udenfor	
Efter 60 min med Standard minimum Ventilation >2000 CFM (E6010)	0,14	0,17	0,31
Efter 30 min med Speciel Mangan ”rod”	1,0	1,5	1,9-2,3

Welding rods:

E6010 og E7018: 1-6% mangan

Special Mangan rods: 46-50 % mangan

James M Antonini:

Bilag B

Kalliomaki (Finland, 1983) har undersøgt svejsere udsat for mangan ($0,5-2,5 \text{ mg/m}^3$) med magnetometry. 10-30% "clearance" i hjerne efter et år. Han er i gang med at planlægge en svejse konference sommer 2005 ved NIOSH i West Virginia.

H Roels:

Oversigt over områder hvor mangan kunne findes:

- Manganminer og manganmalmproduktion
- Stålintustrien
- Metallurgiske industrier (legeringer)
- Tørbatterifabrikker
- Svejsning
- Elektronikindustri (relativ ren industri)
- Produktion og anvendelse af manganholdige stoffer og kemikalier:
 - Glas og keramik
 - Farvestoffer
 - Kemisk og agrokemisk industri
 - Landbrug (MnO og MnSO_4 anvendes som gødning).

Luft niveauer ved Huelva miner i Spanien har været $> 100 \text{ mg/m}^3$. Der er ikke beskrevet manganism hos minearbejde fra Tuscany i Italien. Han nævnte en mulig "threshold" for tremor: $> 3,58 \text{ Mn/m}^3\text{-years}$.

Elena Herro-Hernandez:

Hun nævnte 7 tilfælde bl.a. 2 fra jernstøberier (har søgt i medline, men kunne ikke finde, at hun har publiceret disse sager.) Hun beskrev en MR pallidal index:

Et pallidal områder divideret med et normal "white matter" (hvide substans?) område:

Normal=100; abnormt = 110

Claude Ostiguy:

Litteraturreport over mangan, www.irsst.qc.ca, rapport nr. R-34a.

Paul Asselin:

Definition of a case (of manganism):

- Identifiable manganese exposure
- Documentable excessive exposure
- Neuropsychological disturbances (mainly motor)
- Parkinsonism can be excluded (also atypical parkinsonism)
- No exposure to other neurotoxicants of the globus pallidus.

Dag 2

CW Olanow:

Inddeling af parkinsonisme i 1) Parkinsons syge (PD), 2) Atypisk Parkinsons syge, og 3) Parkinsonlignende syge. Manganisme tilhører 3).

Forskelle i patofysiologiske mekanismer mellem PD og manganisme:

Substantia nigra → Striatum → Pallidum → → motorisk kontrol

Substantia nigra er beskadiget i PD patienter. I forhold til PD sker manganinducerede skader "downstream" (Striatum og Pallidum). Dopamin precursor (levadopa) kan mindske symptomerne i PD, fordi den kan supplere det manglende dopamin output fra SN. Derimod vil levadopa ikke have nogen effekt på manganisme-symptomerne.

Forslag til differential diagnose af manganisme vs. PD.:

- 1) Fluoro-dopa PET scan (FD-PET) aldrig normal hos PD patienter. Relativ normal hos patienter med manganisme.
- 2) Manganisme-patienter oplever ingen bedring fra levadopa behandling.

Personer med kroniske lever sygdomme har øgede blod Mn. 37% havde PD lignende sygdomme.

Klinisk manganism vs PD:

Manganisme:

- 1) tremor er atypisk (ved hvile og ved bevægelse) og mere symmetrisk (PD: asymmetrisk hviletremor);
- 2) betydelige motorisk problemer f.eks. gangbesvær og talebesvær;
- 3) ingen levodopa respons

Reference: CW Olanow. *Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease*. Ann N.Y. Acad Sci 2004; 1012: 209-223.

Spørgsmål: Progredierer manganisme (efter eksponeringsophør)? Taiwan-patienter fik det værre. Måske pga. inflammation, måske pga. mangandepot i lungerne.

Spørgsmål (D. Mergler): Er de kliniske symptomer efter høj akut manganeksponering de samme som efter lav dosis over lang tid? [ingen notater vedr. svar].

Spørgsmål (Arlien-Søborg): Erfaring med at ved lav-dosis eksponeringer er andre (end PD-lignende) symptomer mere fremtrædende, fx træthed, nedsat koncentrationsevne og andre extrapyrimidale symptomer. Svar: Uspecifikke symptomer. Kræver et veldefineret epidemiologisk studie at påvise dette.

Racette BA:

Hypotese: Eksponering for svejserøg accelerer udviklingen af PD. Tidligere onset af symptomer.

Bilag B

3. Forøget akkumulering af toksiske metabolitter.
4. Neuralt tab af funktionsevne.
5. Cellerne dør.

Noter af:

Jesper Kristiansen
David Sherson

Denne side er blank.

**Bilag C: Referat af mangansymposium på
Arbejds miljøinstituttet, 10. juni 2004**

Manganudsættelse og helbred ved metalstøbning og –forarbejdning i Danmark

Referat af symposium, Arbejdsmiljøinstituttet 10/6-2004.

Mødet havde 30 tilmeldte deltagere, efter sidste-øjeblikks afbud fra 4, endte deltagerantallet på 26. Indlæggene var inddelt i 4 kategorier: Tokikologi, eksponering, effekter og prioriteringer. Programmet er vedlagt som bilag.

Toxikologi

Søren Peter Lund: Mangans neurotoxicitet

Mangan er et essentielt mikromineral, der indgår i mange enzymer. Den største koncentration af mangan findes i benvæv, det findes i mindre grad i hjernevæv under normale forhold. Det daglige behov er et par mg, for børn mindre, og for nyfødte er behovet meget lille, da tarmen ikke kan holde mangan "ude". Leveren spiller en central rolle i opretholdelse af mangan-homeostase.

Manganisme minder om Parkinsons syge, men adskiller sig klinisk og patologisk fra Parkinsons syge. Starter med adfærdsændringer, slutter med alvorlige motoriske forstyrrelser. Mekanismen bag neurotoksiciteten er ukendt. Generelt er der en dårlig dosis-respons sammenhæng mellem manganudsættelse og helbredseffekter. Bør måske være mere fokus på psykiatriske effekter ved lav-dosis undersøgelser.

Kommentarer & spørgsmål:

(Peter Arlien-Søborg): Ulogisk at tremor-målinger anvendes i undersøgelser af effekter ved lav-dosiseksponeringer, når tremor ikke er karakteristisk ved Parkinsons syge. Man bør bruge test af mere komplicerede bevægelsesmønstre.

(Henrik Rye Lam): Rotter udmærkede modeller for biokemiske og patologiske ændringer i hjernen. Manganophobning ses i striatum, men også i andre dele af hjernen. Omsætningen af GABA, ikke kun glutamat, synes at spille en rolle for mangans neurotoksicitet.

Ole Ladefoged & Henrik Rye Lam: Manganprojekter på DFVF. Tre forskningsaktiviteter blev præsenteret: Mangan som hjælpestof; Mangan i modermælk og modermælkserstatning, samt kombinationseffekter af mangan og pesticider, der anvendes i landbruget. Problemstilling: Mangan findes i pesticid (Maneb) og mangan i form af manganklorid (eller sulfat?) iblandes pesticid som gødning. Højere forekomst af Parkinsons syge observeres hos landboende. Undersøger dosis-respons effekter på rotter af mangan + Maneb + kombinationer (mangan med Maneb og/eller Clorpyrifos). Foreløbige resultater viser, at der er en dosis-effekt sammenhæng mellem koncentrationen af mangan i hjernevæv og Maneb-dosis.

Kommentarer & spørgsmål:

(Johnni Hansen): Sammenhængen mellem pesticid og Parkinsons syge understøttes ikke af epidemiologiske studier.

(Peter Arlien-Søborg): Kombinationseffekter ved manganeksponeringer i industrien?

(Ole Ladefoged): Kendt for bly, at der er mindst additiv effekt med andre neurotoksiner. Ved ikke med kviksølv og carbonmonoxid.

Eksponeringer

Jesper Kristiansen: Eksponeringsniveauer i litteraturen og i DK

Den absorberede dosis kan variere med en faktor 10 eller mere afhængig af partikelstørrelsen. Manganhåndterende industrier har højere mangankoncentrationer i luften end industrier/processer uden direkte manganhåndtering. I DK er målinger på støberier relativt lave. Svejsning kan der imidlertid være nogen eksponering, men meget få data. Blodmangan en følsom indikator for eksponering, men udviser meget ringe afhængighed af eksponeringsniveauet. Desuden stor biologisk variation, og kan derfor kun anvendes til at sammenligne grupper. Urinmangan udviser en dosis-respons sammenhæng med eksponeringen.

Kommentarer & spørgsmål:

(Torben Jepsen): De målte høje Mn-værdier for batterifabrik (i figur 4.5 i rapporten) kan ikke være gældende for den personlige udsættelse via indåndingsluften, men er sandsynligvis person-målte værdier ved personer, der bærer beskyttelsesudstyr.

Niels Ebbenhøj: Blod-manganmålinger på DDS

Analyserede 461 B-Mn værdier fra 123 personer, heraf blev 52 målt før og efter lukningen. Der observeres ikke forhøjede B-Mn værdier hos arbejdere på DDS, heller ikke i udvalgte "risikozoner". B-Mn faldt ikke, efter at DDS lukkede. Konklusion: Der er ingen antydning af at manganeksponering på DDS har resulteret i forhøjede værdier i B-Mn målinger siden starten af 1990'erne.

Effekter

Poul Frost: Systematisk gennemgang af epidemiologiske studier.

Har gennemgået 34 studier med manganeksponering, størstedel tværsnitsstudier. Kvalitetsscore anvendt (maksimum 9 point). Ingen fik maksimumpoint, 4 studier fik 7 point, 15 studier 5-6 point, og 15 studier 3-4 point. Konklusion på case-kontrol studier (3 styks): Ingen sammenhæng mellem manganeksponering og Parkinsons syge. Resultater i tværsnitsundersøgelser: Et stort antal testbatterier og symptomer (spørgsmål) er blevet anvendt. Ofte analyseret på en usystematisk måde uden korrektion for massesignifikans. Af de symptomer, der blev spurgt om, forekom ca. 25% af dem hyppigere hos de manganeksponerede end hos kontrolgruppen, men ingen sammenhæng med eksponeringen. Samme billede fås for scorer i testbatterier. Det konkluderes at en del af variationen kan forklares med at sammenhængene er tilfældige. Flere negative fund en positive fund i studierne, samlet set ikke nogen overbevisende indikationer for en lav-dosis effekt af mangan. anbefaler prospektive studier med veldefinerede subkliniske mål.

Kommentarer & spørgsmål:

(Ole Svane): Ved anvendelse af kvalitetsscorene, er sammenhængene mellem eksponering og helbredseffekter bedre i studier af høj kvalitet?

(Poul Frost): Det ser ikke sådan ud, måske tværtimod.

(Niels Sørensen): Er grunden til at man ikke kan finde en klar sammenhæng ikke bare manglende viden?

(Peter Arlien-Søborg): Tidligere havde man forventningen at man fik Parkinsons syge, og det afspejlede valget af neuropsykologiske parametre. Men manganisme er forskellig fra Parkinsons syge, og derfor bør man fokusere på andre parametre, og måske udvikle særlige neuropsykologiske test til dette formål, fx baseret på tempo i opgaveløsning, tempo i motorik osv.

(Søren Peter Lund): Man bør undersøge udvalgte neuropsykologiske parametre og symptomer (domæner) i stedet for at putte alle i samme gruppe.

Peter Arlien-Søborg: DAT-scan og MR

FP- og β -CIT scan på Parkinson-patienter er abnorme (reduceret signalintensitet i basalganglierne). Kan metoden bruges til at diagnosticere hjerneskader på manganeksponerede? Ti arbejdere fra DDS blev valgt (fleste symptomer). Karakteristiske symptomer: Træthed (10 af 10), hukommelsesproblemer (10 af 10), smerter i muskler (9 af 10). Mild til moderat forringelse af intellektuelle evner (9 af 10). FP- og β -CIT scan var normale for alle 10. Konklusion: FP- og β -CIT scan kan ikke anvendes til diagnosticering af manganinducerede hjerneskader. Nedsat hypofrontal rCBF (blodgennemstrømning) i fem personer (SPECT). For lille antal til at fortolke på, men grundlag for videre arbejde. Karakteristiske symptomer i 62 DDS arbejdere: Hukommelsesproblemer (95%), træthed (92%) og smerter i muskler og led (87%). Dertil neurologiske fund (gangforstyrrelser, tremor), og forringede præstation i neuropsykologiske test.

Kommentarer & spørgsmål:

(Poul Frost): Kan andre metaller i globus pallidus give T1-hyperintensitet?

(Peter Arlien-Søborg): Ja, kobber og jern. Men usandsynligt: Forhøjet kobber ses kun ved Wilsons sygdom.

(Ole Svane): Alkoholisme, encephalit?

(Peter Arlien-Søborg): Nej, giver ikke T1-hyperintensitet.

(Søren Peter Lund): Kan normal alkoholindtagelse føre til manganophobning, evt. T1-hyperintensitet målt med MRI?

(Peter Arlien-Søborg): Nej, der skal nærmest leversvigt til. B-Mn anvendes til detektion af begyndende leversvigt hos cirrhotiske patienter.

Prioriteringer

Anders Iregren: Hvad ved vi, og hvad ved vi ikke om mangan?

Kroppens homeostatiske mekanismer sørger for at holde kroppens manganniveau inden for snævre grænser. Lever insufficiens kan forårsage forhøjede niveauer af mangan i hjernen, og dette er muligvis baggrunden for lever-encephalopati. B-Mn anvendes som tidlig indikator for nedsat leverfunktion i cirrhotiske patienter. I hjernen har mangan affinitet for dopaminerge neuromelaninrige områder, dvs. især globus pallidus. De neurotoksiske effekter udløser: Forringet modulation af voluntære muskelbevægelser, og nedsat hæmning af aggressiv opførsel. Kronisk eksponering kan give akkumulering af mangan i hjernen og langtids-effekter. Erhvervsrelaterede eksponeringer fra 1 mg/m³ og herover kan give kliniske symptomer. Lave doser giver ændringer i hukommelse og motoriske funktioner. Muligvis faciliteres et tidligt onset af Parkinsons syge. Studie på 2 jernstøberier: Eksponeringsniveau omkring 0.2 mg/m³. Effekter observeret på reaktionstid, hukommelse, motoriske funktioner og nogen symptomer. Kritiske niveau beregnet til 0.14 mg/m³. Lucchini et al. fandt ligeledes reduktioner i kognitive og motoriske funktioner ved eksponeringsniveau omkring 0.2 mg/m³ (men højere eksponeringsniveauer før i tiden). Kritiske niveauer beregnet på baggrund af flere studier 0.1-0.2 mg/m³ (mangan i totalstøv). Forskningsbehov: Dyreforsøg for at undersøge neurologiske effekter under forskellige dosis-regimer. Også behov for tværsnitsundersøgelser og prospektive undersøgelser af erhvervseksponerede for at identificere dosis-respons sammenhænge. Case-kontrol studier for at undersøge forekomsten af parkinsonisme og relation til manganeksponering.

Kommentarer & spørgsmål:

(Søren Peter Lund): Hvad er forklaringen på, at man ikke ser nogen effekter i det sydafrikanske studie på mangansmelteværker, den store eksponeringskontrast taget i betragtning?

(Anders Iregren): Det er svært at svare på. En mulig forklaring er, at arbejderne i sydafrika har en måde at omgå stimulanter på, som vi ikke ser i vores kultur (svært at formulere dette, uden det kommer til at lyde racistisk). En anden mulighed er genetiske forskelle.

(Peter Arlien-Søborg): (Præsentation af data på overheads): Manganeksponerede DDS-arbejders symptomklagemønster afviger fra det man observerer hos opløsningsmiddelskadede: Fremtrædende er hukommelsesproblemer, træthed, emotionel ustabilitet, smerter i muskler/led (sidste ikke overraskende, det tunge arbejde taget i betragtning). Hvad er den mest kritiske symptom/test-parameter?

(Anders Iregren): Motoriske test. Fx Luria-Nebraska: Simpelt (demonstrerer test-eksempel), og formodentlig sensitiv overfor mangan, men ikke opløsningsmidler.

(Ole Svane): Vil det sige, at man kan have intentionen om bevægelse, men udførelsen hæmmes pga. mangan?

(Anders Iregren): Det er min fortolkning, ja! Det er vigtigt med forskellige motoriske test, fx kombineret med gang. Nogen jobs medfører enten ekstra motorisk træning, eller reducerer finmotorik.

(Morten Blønd): (Præsenterer data, endnu upublicerede, fra DDS) Mønster i hæmning i motoriske funktioner hos DDS, der underbygger førnævnte betragtninger.

Konklusioner:

(Jesper Kristiansen): Svært at etablere en konsensus omkring lavdosis-effekter ($<1 \text{ mg/m}^3$). Symptomerne er uspecifikke. Vigtigt at analysere litteraturens data i domæner (fx motorisk kontrol, emotionel labilitet, træthed), hvis man skal konkludere om der er en dosis-effekt sammenhæng. Det er ikke muligt at finde entydige test-kriterier, der kan afgøre manganpåvirkninger på dette lave niveau. Mht. forskning: Prospektive studier og case-kontrol studier ønskværdige.

For referatet:

Jesper Kristiansen

Arbejdsmiljøinstituttet

Manganudsættelse og helbred ved metalstøbning og -forarbejdning i Danmark

Arbejdsmiljøinstituttet den 10. juni, 10-16.

Kl.	Indlæg		
10.00 – 10.15	Velkomst og introduktion	<i>Jesper Kristiansen</i>	Arbejdsmiljøinstituttet, København
Mangans neurotoxicitet			
10.15-10.40	Neurotoksisk mekanisme af mangan	<i>Søren Peter Lund</i>	Arbejdsmiljøinstituttet, København
10.40-11.00	Mn-projekter på DVFV	<i>Ole Ladefoged & Henrik Rye Lam</i>	Danmarks Fødevare- og Veterinærforskning, København
11.00-11.20	Plenum-debat: Hvad er den toksikologiske mekanisme? Er en bedre forståelse af toksiko-kinetikken ”nøglen” til mangan?	<i>Plenum</i>	
Eksponeringsniveauer			
11.20-11.50	Eksponeringsniveauer, biologiske indikatorer, og målinger i DK.	<i>Jesper Kristiansen</i>	Arbejdsmiljøinstituttet, København
11.50-12.05	Blodmangan på DDS	<i>Niels Ebbelhøj</i>	Arbejdsmedicinsk klinik, Bispebjerg hospital
Frokost			
Effekter			
13.00-13.30	Kritisk review af epidemiologiske studier	<i>Poul Frost</i>	Arbejdsmedicinsk klinik, Århus
13.30-13.45	DAT-scan og MR ved manganexposition	<i>Peter Arlien-Søborg</i>	Rigshospitalet, København
13.45-14.15	Plenum-debat: Findes der lav-dosis effekter? Hvordan måler man effekterne af lav-dosis manganeksponering?	<i>Plenum</i>	
Pause			
Prioriteringer			
14.30-15.00	Hvad mangler vi at vide om mangan?	<i>Anders Iregren</i>	Arbetslivsinstituttet, Solna
15.00-16.00	Plenum-debat: Kan vi sige at den nuværende hygiejniske grænseværdi på 0.2 mg Mn/m ³ er ”sikker”? Skal der forskes mere i mangan? I så fald, hvilke emner bør prioriteres?	<i>Plenum</i>	

Alle, der holder et oplæg, bedes sætte 5-10 min af til spørgsmål. Bemærk, at der er afsat tid af til plenumdebatter.

Mødeledere: David Sherson, Arbejdsmedicinsk Klinik i Vejle, og Jesper Kristiansen, Arbejdsmiljøinstituttet.

