

Risiko for ekstrapyramidal lidelse ved udsættelse for mangan under nutidige danske arbejdsforhold?

Reservelæge Anne Almskou Rasmussen,
afdelingslæge Ane Marie Thulstrup,
overlæge Henrik Albert Kolstad &
professor Jens Peter Ellekilde Bonde

Århus Universitetshospital, Århus Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik, og
Aalborg Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

Allerede i 1837 beskrev den franske læge *Couper* en Parkinsonlignende sygdom blandt fem mænd, der var udsat for støv ved knusning af mangandioxid [1]. Dyreundersøgelser, der har vist selektiv ophobning af mangan i basalganglierne [2], samt talrige kasuistiske meddelelser viser, at luftbåren udsættelse for mangan ved høje eksponeringsniveauer i størrelsesordenen 15-30 mg/m³ gennem måneder til år kan fremkalde en vedvarende neurologisk sygdom med psykiske symptomer, tremor, hypokinesi, rigiditet samt tale- og gangforstyrrelser (manganisme). De moderne billeddiagnostiske undersøgelsesmetoder har kastet lys over sygdomsmekanismerne [3]. Ved manganisme findes de patologiske forandringer overvejende i globus pallidus, hvorimod der ved Parkinsons sygdom fortrinsvis er forandringer i substantia nigra.

Arbejdsrelateret manganisme ses sjældent under nutidige arbejdsforhold, men mangans neurotoksiske virkninger har fået fornyet aktualitet i forbindelse med arbejdsskadeerstatningssager blandt danske stålværksarbejdere og brug af mangan som afløsning for bly i motorbenzin med risiko for eksponering af befolkningen. Spørgsmålet er, om mangan ved eksponeringsniveauer omkring den aktuelle og tidligere grænseværdi i området fra 0,2 mg/m³ til 2,5 mg/m³ (i det følgende betegnet lavdosiseksponering) kan spille en rolle for ekstrapyramidal lidelse, herunder tidlig debut af Parkinsons sygdom.

I denne statusartikel præsenteres og diskuteres den aktuelle viden om mangans neurotoksicitet ved erhvervsmæssig lavdosis eksponering. Der er i sommeren 2003 med opdatering i

januar 2004 foretaget søgning på PubMed (National Library of Medicine, Washington DC). Ved gennemsyn af 214 artiklers resumeer og litteraturlister er der ud over kasuistiske meddelelser identificeret i alt 14 studier med mennesker, hvori mangans neurotoksicitet ved lav dosis belyses.

Erhvervseksponering

Svejsere kan være udsat for mangan. I Danmark er omkring 10.000-20.000 personer regelmæssig beskæftiget med stålsvejsning. Ved de mest anvendte manuelle svejsemetoder indeholder svejserøgen 2-10% mangan – uanset om der arbejdes med almindeligt ulegeret stål eller rustfast stål. Ved et samlet eksponeringsniveau på 2-10 mg støvpartikler pr. kubikmeter luft, som ikke er ualmindeligt ved elektrode- og CO₂-svejsning, kan der følgelig forekomme en luftbåren udsættelse for mangan i størrelsesordenen 0,04-1,0 mg/m³ [4]. Den luftbårne eksponerings størrelse bestemmes primært af ståltype, svejsemetode og udsugningsforhold. For 15 år siden forekom der hyppig overskridelse af den procesbetingede grænseværdi ved svejsning (fraset ved *tungsten inert gas* (TIG)-svejsning), men udviklingen i eksponeringsniveauet på arbejdspladserne de seneste mange år er ukendt.

Lavdosisudsættelse for mangan forekommer tillige ved forarbejdning, støbning og smeltning af stål og jernskrot, ved produktion af brunstensbatterier og ved anvendelse af mangan som oxidationsmiddel til afblegning i glas- og keramikindustrien. Mangan bruges også i landbrug og gartneri, hvor det indgår i pesticider og i fungicider. Der foreligger ikke systematiske oplysninger om udsættelse for manganholdige støvpartikler, og eksponeringsvurderinger vanskeliggøres af, at der ikke findes pålidelige biologiske mål for manganeksponering. Stoffet optages formentlig fuldstændigt ved inhalation og udskilles helt overvejende fækal med galden. Kun omkring 0,1% udskilles gennem nyrerne, hvorfor måling af mangan i urinprøver før og efter arbejde ikke kan anvendes til at vurdere eksponering. Måling af mangan i blodet er ligeledes af begrænset værdi og er ikke oplysende om den cerebrale koncentration. Den neurotoksikologiske virkning af en given mængde mangan optaget pulmonalt henholdsvis peroralt er formentlig forskellig, idet sidstnævnte er forbundet med leverpassage og udskillelse i galden, hvorved *peak*-eksponering af hjernevæv modvirkes. Mangans valenstrin, som varierer mellem to og fem, spiller antagelig også en rolle for optagelse og neurotoksicitet. Ved elektrodesvejsning kan der forventes høje valenstrin som følge af oxidation ved lysbuenes høje temperatur, men forholdene er ikke velbelyste.

Vi ved, at høj udsættelse for mangan i kort tid kan medføre svær og blivende neurologisk lidelse. Det er fortsat uvist, om lang tids udsættelse for små mængder mangan i luften som ved svejsning og stålværksarbejde medfører sygdomsrisiko. De udbyggede sygdomsregistre i Danmark skaber gode muligheder for at bidrage til en afklaring af denne problemstilling.

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 1. Motorisk funktionspåvirkning blandt personer med erhvervsmæssig udsættelse for mangan ved niveauer omkring 1 mg/m³. Tværnsitsstudier 1990-1999.

Forfatter, publikationsår, land	Antal eksponerede/kontrolpersoner	Erhverv	Eksponering	Eksponeringsvarighed	Motoriske test	Antal statistisk signifikante test/samtlig test	Påvirkede funktioner
Iregren, 1990 [7] Sverige	30/90	Støberiarbejdere	0,25 mg/m ³ (middelværdi)	9,9 år (middelværdi)	Fingertapping (hastighed, udholdenhed), <i>pegboard</i> , fingerfærdighed	1/5	Fingertapping (dominant)
Wennberg, 1991 Sverige	30/60	Stålmelter	0,19-1,39 mg/m ³	1-45 år	Fingertapping (hastighed, udholdenhed), <i>pegboard</i> , diakokinese, fingerfærdighed	1/6	Fingertapping (dominant)
Chia, 1993 [9] Singapore	17/17	Minearbejdere i manganbrud	?	1-14 år, 7, 4 år (middelværdi)	Neurobehavioral test battery, WHO	8/?	Visimotorisk koordination
Mergler, 1994 [10] USA	115/230	Produktion af manganlegeringer	0,23 mg/m ³ (middelværdi)	16, 7 år (middelværdi)	Fingertapping, <i>pegboard</i> , Santa Anna-test, fingerstabilitet, håndkraft, skrivefærdighed, Luria Nebraska-test	5/17	Fingertapping (nondominant) Luria Nebraska-test
Hothberg, 1996 USA	27/32	Minearbejdere i manganbrud	Høj dosis?	20,3 år (middelværdi)	Trenometri, <i>movemap</i>	3/?	Hviletremor, intensionstremor, håndstabilitet
Lucchini, 1999 Italien	61/148	Produktion af manganlegeringer	0,3-1,6 mg/m ³	15,2 år (middelværdi)	Fingertapping, tremor (5 elementer) og pronation/supinationstest, Luria Nebraska-test (6 elementer)	6/13	Tremor (2 elementer), Luria Nebraska-test (4 elementer)

Studier med mennesker om neurotoksicitet ved erhvervsmæssig lavdosis eksponering

De seneste 15 år er der i Vesteuropa og Nordamerika foretaget seks kontrollerede tværnsitsundersøgelser af motoriske funktioner hos arbejdere med erhvervsmæssig udsættelse for mangan (Tabel 1). Eksponeringen er typisk dokumenteret ved måling af mangan i luften, oftest omkring 1 mg/m³, altså en forholdsvis lav luftbåren eksponering. De motoriske funktioner er vurderet ved en række test: *Finger tapping* (hastighed og udholdenhed), behændighed og fingerfærdighed (*pegboard dexterity test*, Santa Anna-test), håndstabilitet, diadokokinese, tegne- og skrivefærdighed (bl.a. parallellinjetegning), computeriseret vurdering af tremor og pronation/supination (CATSYS, DPD, Snekkersten) og sammensatte motoriske funktionstest (Luria Nebraska testbatteri, 51 elementer). I hvert studie har man typisk anvendt 5-17 forskellige test, og man har kun i begrænset omfang anvendt de samme tests i de forskellige studier. Man har vurderet *finger tapping* i fem studier for henholdsvis dominant og ikkedominant hånd og fandt i tre af ti analyser statistisk signifikant nedsat hastighed blandt de manganeksponerede. Fingerfærdighed eller behændighed har man fundet statistisk signifikant påvirket i to af seks analyser. Ud over motoriske funktioner vurderede man også i flere af studierne kognitive funktioner såsom koncentration, opmærksomhed og hukommelse og sensoriske funktioner. I en nyere undersøgelse, som har vakt betydelig offentlig opmærksomhed, fandt *Racette* en lavere debutalder blandt svejsere med Parkinsons sygdom end blandt andre Parkinsonpatienter (46 vs. 63 år) [4]. Dette er dog ganske forventeligt,

når man sammenligner erhvervsaktive patienter med en uslekeret gruppe patienter, der har en sygdom med relativ høj debutalder [5]. Fundet bidrager derfor næppe til vores forståelse af miljøfaktorers betydning for Parkinsons sygdom.

Ved en stort anlagt populationsbaseret undersøgelse af årsager til Parkinsons sygdom blev 144 Parkinson-cases og 464 alders-, køns- og racematched kontrolpersoner blandt omkring 240.000 personer over 50 år identificeret i almen praksis [6]. Ved interview indhentede man oplysninger om arbejdsforhold, som blev vurderet blindt af en arbejdshygiejniker. Eksponeringsprævalensen af mangan var yderst lav, og den relative risiko for Parkinsons sygdom på over ti er baseret på få tilfælde. En række hospitalsbaserede case-kontrol undersøgelser er karakteriseret ved usikker eksponeringsdokumentation og er derfor heller ikke konklusive (Tabel 2).

Diskussion

Der er kun publiceret et begrænset antal epidemiologiske studier, som omhandler risiko for ekstrapyramidal lidelse og motorisk dysfunktion ved udsættelse for mangan. Det drejer sig om en lille snes tværnsits- og casekontrolstudier, der stort alle rapporterer positive sammenhænge. Studier, der ikke har vist nogen sammenhæng, kan være vanskelige at få publiceret. Det har ikke været muligt at udarbejde et *funnel plot* (tragtplot) for at vurdere om, der er publikationsbias i vores materiale, og vi har ikke kendskab til ikke publicerede data. Publikationsbias vil typisk medføre en overvurdering af sammenhængen mellem lavdosis manganeksponering og ekstrapyramidal lidelse.

Eksponeringsvurderingen i de omhandlede studier er af

VIDENSKAB OG PRAKSIS | STATUSARTIKEL

Tabel 2. Case-kontrol-studier af risiko for Parkinsons sygdom (PD) ved erhvervsmæssig eksponering for mangan.

Artikel	Rekruttering	n cases: n kontrol	Eksponerings- oplysninger	Eksponeringskategorisering	Risikoestimat	Bemærkning
Zayed, 1990 Canada	Almen praksis og neurologisk praksis	42:84	Selvrapportering	Eksponering for Mn, Fe og Al i mere end 30 år (6 cases og 1 kontrolperson)	OR: 13,64 (95% CI 1,52-76,28)	Tre metaller vurderes samtidig
Wechsler, 1991 USA	Neurologisk universi- tetsklinik og støtte- gruppe for PD	34:22	Spørgeskema, svarprocent: 49	Tre svejsere med PD, 0 i kontrolgruppen		Få deltagere. Svejsere rubriceres som ikke- manganeksponerede
Semchuk, 1993 USA	Sygehusvæsenet, klinik- ker eller støttegrupper	130:260 matchet på køn og alder	Interview, inter- viewer blindet for hypotesen	Gennemgang af eksponering for mangan i erhverv.	Ingen association. Ikke oplyst antal cases som er manganeksponerede	Mangan er en af mange eksponerings- faktorer
Seidler, 1996 [8] Tyskland	Cases fra 9 neurologi- ske klinikker; kontroller fra naboombåde/til- fældigt regionalt udtræk	380:379 fra naboombåde/til- fældigt regionalt udtræk	Struktureret inter- view og arbejdshy- gieningsmatrice	Aldrig eller nogensinde eksponeret for mangan: 5 cases og 1 kontrolperson	Ikke udregnet	Største undersøgelse, få eksponerede. Job- matrice har ringe sen- sitivitet og specificitet
Gorell, 1997 og 1999 [6] USA	Almen praksis, 239.772 personer ≥ 50 år	144:464	Interview, blindet vurdering af arbejdshygieniker	Kumuleret eksponering for mangan i 1-20 år eller >20 år, 4 manganeksponerede cases 3 mere end 20 år	Mangan 0-20 år ikke- signifikant. Mangan >20 år OR 10,61 (95% CI 1,1-105,8)	Svejsere kategoriseres som ikkemangan- eksponerede
Smargiassi, 1998 Italien	Neurologisk afdeling på universitetshospital kontrol: andre afdelinger samme hospital	86:86 Ikke- rygere eks- kluderet, køns- og aldersmatchet	Struktureret inter- view og arbejdshy- gieningsvurdering	Kontakt til metaller mindst 10 år i træk før debut af PD, 4 cases og 0 kontrolpersoner	Industriarbejdere og håndværkere OR: 2,6 (95% CI 1,0-6,6)	Kun samlet vurde- ring for neurotoksiske metaller

OR: odds-ratio

CI: konfidensinterval

forskellig karakter og kvalitet. I casekontrolstudierne er eksponeringsvurderingen baseret på selv-rapporterede data [6]. Det kræver et godt indblik i eget arbejdsmiljø at vurdere manganeksponering. Der er derfor risiko for, at cases og kontrolpersoner ikke er opmærksomme på manganeksponering, hvilket vil medføre en underestimering af risikoen. Er cases derimod i særlig grad opmærksomme på sammenhængen mellem manganeksponeringen og ekstrapyramidal dysfunktion, er der risiko for *recall*-bias, hvilket vil medføre en overestimering af sammenhængen. Samtlige casekontrolstudier er baseret på den almene befolkning, hvor kun en beskedent andel er udsat for mangan, og derfor er studierne ikke særlig informative.

I tværnsnitsstudierne er der brugt mange forskellige undersøgelsesmetoder til at vurdere motorisk funktion med. De mange test medfører betydelig risiko for positive resultater alene på grund af massesignifikans, og brug af forskellige test gør det vanskeligt at sammenfatte virkningerne i de forskellige studier (Tabel 1). Man kan derfor ikke tolke resultaterne som udtryk for høj grad af konsistens mellem de forskellige undersøgelser. Selv om resultaterne måtte være udtryk for en påvirket motorisk funktion blandt de undersøgte arbejdere, kan man stille spørgsmål ved, om årsagen er mangan. Dette er ikke underbygget ved eksponeringsresponsundersøgelser i nogen af studierne. De komplekse arbejdsmiljøer rummer mange andre potentielle årsager. Hertil kommer, at diskrete subkliniske neurologiske forandringer ikke er ensbetydende med begyndende manganisme eller Parkinsons sygdom.

Konklusion

Vi ved, at kraftig udsættelse for manganholdigt støv kan medføre ekstrapyramidal lidelse efter få måneder, men det er fortsat uafklaret, om længere tids udsættelse for mangan ved lave eksponeringsniveauer som ved nutidigt svejse- og stålværksarbejde indebærer en sygdomsrisiko. De få foreliggende epidemiologiske undersøgelser er hver for sig og samlet inkonklusive. Man vil kunne komme en afklaring væsentligt nærmere ved registerstudier af eksisterende store danske kohorter af metalarbejdere med pålidelige oplysninger om svejseekspostion. Med det rette design vil det også kunne belyses, om mangan kan medføre tidligere debut af Parkinsons sygdom og anden neurodegenerativ sygdom.

Korrespondance: Jens Peter Bonde, Arbejdsmedicinsk Klinik, Århus Sygehus, DK-8000 Århus C.
E-mail jpbond@akh.aaa.dk

Antaget: 12. august 2004
Interessekonflikt: Ingen angivet

Ovenstående artikel hviler på en større litteraturngennemgang end litteraturlistens ti numre. Oplysninger om denne baggrundslitteratur kan fås fra forfatterne.

Litteratur

- Zatta P, Lucchini R, van Rensburg SJ et al. The role of metals in neurodegenerative processes: aluminum, manganese, and zinc. *Brain Res Bull* 2003;62:15-28.
- Normandin L, Carrier G, Gardiner PF et al. Assessment of bioaccumulation, neuropathology, and neurobehavior following subchronic (90 days) inhalation in Sprague-Dawley rats exposed to manganese phosphate. *Toxicol Appl Pharmacol* 2002;183:135-45.
- Calne DB, Chu NS, Huang CC et al. Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 1994;44:1583-6.

4. Racette BA, McGee-Minnich L, Moerlein SM et al. Welding-related parkinsonism: clinical features, treatment, and pathophysiology. *Neurology* 2001; 56:8-13.
5. Rajput AH. Environmental toxins accelerate Parkinson's disease onset. *Neurology* 2001;56:4-5.
6. Gorell JM, Johnson CC, Rybicki BA et al. Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *Neurotoxicology* 1999;20:239-47.
7. Iregren A. Psychological test performance in foundry workers exposed to low levels of manganese. *Neurotoxicol Teratol* 1990;12:673-5.
8. Seidler A, Hellenbrand W, Robra BP et al. Possible environmental, occupational, and other etiologic factors for Parkinson's disease: a case-control study in Germany. *Neurology* 1996;46:1275-84.
9. Chia SE, Foo SC, Gan SL et al. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:264-70.
10. Mergler D, Huel G, Bowler R et al. Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environ Res* 1994;64:151-80.

Arbejdsulykker i Danmark – forekomst og forebyggelse

Ledende overlæge Kurt Rasmussen, overlæge Ole Carstensen, cand.psych. David Glasscock, cand.psych. Kent Nielsen, cand.psych. Ole Nørby Hansen

Herning Sygehus, Arbejdsmedicinsk Klinik

En arbejdsulykke er defineret som: »En personskade forårsaget af en arbejdsmæssig hændelse eller påvirkning, der sker pludselig eller inden for fem dage«. Dette nye ulykkesbegreb er gældende fra den 1. januar 2004 og omfatter ud over den traditionelle definition på ulykker som en pludselig opstået begivenhed, endvidere forløftnings- og vridskader samt helbredsskader efter få dages påvirkning, fx en præpatellar bursit opstået hos en tømrer med knæliggende arbejde af nogle dage, højst fem dages varighed. Hændelsen eller påvirkningen skal være årsag til helbredsskaden. Hvis eksempelvis en person får en diskusprolaps i relation til at rejse sig fra en stol, betragtes skaden som tilfældig opstået, og der vil ikke være tale om en ulykke efter arbejdsskadeloven. Ulykker er anmeldeligt for arbejdsgiveren, til Arbejdstilsynet eller til arbejdsgiverens forsikringselskab, hvis de medfører mindst en sygedag ud over tilskadekomstdagen. Med det nye ulykkesbegreb forventes antallet af anerkendte arbejdsulykker at stige fra nu ca. 70% til ca. 85%. Læger kan anmelde arbejdsulykker, men har som anført ikke pligt til det. I kontrast hertil er det læger, der har pligt til at anmelde arbejdsbetingede eller mistænkt arbejdsbetingede sygdomme.

På verdensplan er arbejdsulykker et omfattende problem. WHO har estimeret at der årligt forekommer ca. 120 mio. arbejdsulykker, heraf 200.000 med dødelig udgang. I Danmark er antallet af dødsulykker i gennemsnit ca. 75/år og andre alvorlige ulykker ca. 5.000/år samt det totale antal anmeldte ulykker ca. 50.000/år [1]. Disse tal er baseret på Arbejdstilsynets statistik og sammen med øvrige datakilder tyder det på

stort set uændret forløb over de sidste 15 år. Antallet af fatale og andre alvorlige ulykker har været mindre de sidste par år, men perioden er for kortvarig til at vurdere om der er tale om en sikker faldende trend (**Tabel 1**). Andre alvorlige ulykker omfatter knoglebrud, amputationer og alvorlige kropslæsioner. Denne gruppe omfatter helt overvejende knoglebrud. Dansk Industri opgør en ulykkesstatistik på basis af frivillig indberetning fra 470 medlemsvirksomheder. Disse tal, der har udvist en faldende tendens de senere år, omtales jævnligt i pressen, men materialet er følsom for selektions bias og derfor usikkert.

Det er en udbredt opfattelse at ulykker nok er hyppige, men relativt sjældent alvorlige. Statistikken punkterer myten. Ulykker udgør en væsentlig andel af alle dødsårsager, specielt

Tabel 1. Anmeldte arbejdsulykker 1984-2003, fordelt på skadetype (alvorlighed).

År/skadetype	Død	Alvorlige læsioner	Ulykker i alt
1984	87	5.856	53.963
1985	88	6.570	59.117
1986	84	6.809	61.975
1987	67	6.474	53.040
1988	80	6.155	50.782
1989	82	5.611	45.299
1990	71	5.905	44.665
1991	66	4.882	43.345
1992	69	4.851	44.121
1993	62	4.869	44.862
1994	75	5.167	48.330
1995	86	5.343	50.291
1996	75	5.537	51.416
1997	82	5.490	51.185
1998	80	5.563	50.148
1999	69	5.586	50.004
2000	68	5.339	48.204
2001	50	5.101	46.949
2002	57	4.821	43.930
2003	51	4.569	38.970

Arbejdstilsynet, København, 2004.