

Tittel: Helseundersøkelse av manganeksponerte i smelteverk - en tverrsnittsundersøkelse.

Forfattere: Dag Ellingsen, Rita Bast-Pettersen, Siri Hetland og Yngvar Thomassen

Prosjektansvarlig: Dag Ellingsen

Dato: 18.12.2000

Serie: STAMI-rapport Årg. 1, nr. 6 (2000) ISSN:1502-0932

Sammendrag:

Mangan er et essensielt sporgrunnstoff som inngår i en rekke fysiologiske prosesser hos mennesker. Det har vært vist at inhalasjon av mangan (Mn) i høye konsentrasjoner kan føre til alvorlig nevrologisk sykdom (manganisme).

Direktoratet for Arbeidstilsynet foreslo i 1995 å senke den administrative normen for Mn i arbeidsatmosfæren fra 2.5 mg/m³ (støv) og 1.0 mg/m³ (røyk) til en felles norm på 0.2 mg/m³. Vi har derfor undersøkt om eksponering for Mn i norsk manganlegeringsindustri har ført til forandringer på de ansattes helse. Mangan produseres i Norge ved manganlegeringsverkene i Porsgrunn, Sauda og Øye. Ansatte ved disse verkene ble undersøkt.

I denne tverrsnittsundersøkelsen ble 100 tilfeldig utvalgte manganeksponerte menn undersøkt med nevropsykologiske metoder, og forekomsten av subjektive symptomer ble registrert. Dessuten ble hormonet prolaktin, enkelte andre hormoner og noen immunologiske effektmål bestemt. Til sammenligning ble 100 alders-matchede kontrollpersoner fra to andre smelteverk undersøkt. Oppslutningen var god i begge gruppene, og 90.9 % av de spurte deltok i undersøkelsene. Pågående eksponering for Mn i arbeidsluften ble kartlagt med personlig prøvetaking hos de eksponerte. Mangan ble bestemt i inhalerbar og respirabel aerosol. Antatt bio-tilgjengelighet av ulike manganforbindelser ble estimert etter hvor løselige de var ved hjelp av en sekvensiell ekstraksjonsmetode.

Pågående eksponering for Mn var forholdsvis lav hos de undersøkte. Geometrisk gjennomsnitt (GGj) for Mn i inhalerbar fraksjon var 301 µg/m³ (95% KI 231 - 393), mens tilsvarende for Mn i respirabel fraksjon var 36 µg/m³ (95% KI 27 - 49). Omlag 1/3 av inhalerbart Mn var

tungt løselig. I GGj var 10.6% (95% KI 8.9 - 12.5) av inhalerbart Mn i den respirable fraksjonen.

Konsentrasjonen av mangan i fullblod (B-Mn) var omlag 15% høyere i eksponert gruppe enn i kontrollgruppen (aritmetisk gjennomsnitt (AGj) 189 nmol/l, spredning 84 - 426 vs. 166 nmol/l, spredning 72 - 374). GGj for mangan i urinen (U-Mn) var 0.9 nmol/mmol kreatinin (spredning 0.1 - 126.3) i eksponert gruppe mot 0.4 nmol/mmol kreatinin (spredning 0.1 - 13.1) i kontrollgruppen. Det var marginalt høyere konsentrasjon av bly i fullblod (B-Pb) i eksponert gruppe, mens konsentrasjonene av kvikksølv og kadmium i blod og urin var sammenlignbare i de to gruppene.

Det var en statistisk signifikant sammenheng mellom pågående eksponering for løselig respirabelt Mn og U-Mn. Sammenhengen mellom respirabelt Mn og B-Mn var svak. Det var ingen sammenheng mellom pågående eksponering for inhalerbart Mn og henholdsvis U-Mn og B-Mn. Dette kan indikere at eksponering for Mn i respirabel fraksjon, spesielt i løselige former, har størst betydning for grad av opptak i kroppen.

De manganeksponerte rapporterte ikke statistisk signifikant flere subjektive symptomer enn kontrollene. Resultatene fra nevropsykologiske tester som måler kunnskapsnivå, kognitiv fleksibilitet og hurtighet, oppmerksomhetsspenn, korttidshukommelse, enkelt motorisk tempo, håndkraft, finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonsevne var sammenlignbare i de undersøkte gruppene. Derimot skåret de eksponerte individene noe svakere på «Statisk Stødighet test» (AGj (SD); for antall berøringer: Eksponert 94 (93) vs. Kontroll 59 (51), $p = 0.001$; tid berøring (i sek.): Eksponert 5.1 (4.4) vs. Kontroll 3.5 (3.4), $p = 0.003$). Dette indikerer noe mer håndtremor hos de eksponerte enn hos kontrollene. Kun tre av 100 eksponerte svarte på et spørreskjema ved begynnelsen av undersøkelsen «Ofte å være skjelve på hendene». Noe økt håndtremor påvist ved følsom apparatur i undersøkelsen var således ikke merkbar for langt de fleste individene.

Resultatene på «Statisk Stødighet test» hadde først og fremst sammenheng med eksponeringens varighet i antall år, men også en mulig svakere sammenheng med konsentrasjonen av mangan i fullblod. Mål for pågående eksponering hadde ingen sammenheng med disse testresultatene. Dette kan indikere en effekt av kumulativ manganeksponering som strekker seg langt tilbake i tid. Nåværende røykevaner var viktig med henblikk på målt håndtremor. Manganeksponerte ikke-røykere skårte marginalt svakere enn ikke-røykende kontroller på «Statisk Stødighet test» ($p > 0.05$), mens statistisk signifikante forskjeller ble observert mellom røykende eksponerte og røykende kontroller. Dette kan indikere at effekten på håndtremor fra manganeksponeringen alene, på det nivået de undersøkte personene har hatt, er såvidt svak at røyking er en nødvendig bidragende faktor for å påvise statistiske signifikante forskjeller.

Bestemmelsene av hormoner i serum viste at de eksponerte hadde marginalt høyere konsentrasjon av prolaktin enn kontrollene (GGj (spredning); Eksponert 229 mIE/l (65 - 1367) vs. Kontroll 197 mIE/l (71 - 842), $p = 0.06$). Konsentrasjonen av prolaktin i serum hadde statistisk signifikant sammenheng både med år eksponert for Mn, nåværende eksponering for løselig inhalerbart Mn og røykevaner. Dette kan tolkes som at både tidligere og nåværende eksponering bidrar til den beskjedne økningen av prolaktin i serum hos de eksponerte, og videre at nåværende røykevaner bidrar til å forsterke økningen. Økningen ble funnet blant dem som ble eksponert for en geometrisk middelkonsentrasjon av løselig inhalerbart Mn på

1.00 mg/m³ (95% KI 0.74-1.34) på undersøkelsestidspunktet. Bare manganeksponerte røykere hadde statistisk signifikant øket prolaktin i serum sammenlignet med røykende kontroller. Manganeksponerte ikke-røykere hadde også høyere konsentrasjon av prolaktin i serum sammenlignet med ikke-røykende kontroller, men forskjellen var ikke statistisk signifikant. De målte konsentrasjonene av prolaktin i serum lå stort sett innenfor laboratoriets referanseområde. Isolert sett har derfor den påviste økningen neppe noen helsemessig betydning.

Denne undersøkelsen har hatt som mål å avdekke mulige forandringer i helsen til manganeksponerte som er ansatt i norsk manganlegeringsindustri. Metodene som ble brukt er svært følsomme. Forskjeller er påvist ved å sammenligne grupper av mennesker. Ved å bruke slike metoder kan effekter av eksponering påvises på gruppenivå, selv om forandringene er så små at de ikke er merkbare hos de fleste enkeltindividene. Vårt generelle inntrykk er at de påviste gruppeforskjellene er beskjedne. Da vår studie bare har undersøkt et utvalg av alle som arbeider i manganlegeringsindustrien, anbefaler vi at bedriftene påser at alle manganeksponerte ansatte vurderes med henblikk på tremor. Vi anbefaler videre en oppfølgingsundersøkelse om noen år. Det anbefales også et løpende systematisk program for målinger av Mn i arbeidsluften, inklusive respirabelt støv.

Stikkord: Mangan, Løselig mangan, Sentralnervesystemet, Håndtremor, Prolaktin, Røykevaner, Respirabel fraksjon

Keywords: Manganese, Soluble manganese, Central nervous system, Hand tremor, Prolactin, Smoking habits, Respirable fraction

INNHOILDSFORTEGNELSE

1.	FORORD	s. 6
2.	INNLEDNING	s. 7
3.	UNDERSØKELSENS MÅLSETNING	s. 7
4.	EKSPONERING VED MANGANLEGERINGSVERK	s. 8
5.	MANGAN	s. 8
5.1.	Opptak	s. 9
5.2.	Distribusjon	s. 9
5.3.	Toksiske mekanismer	s. 10
6.	MATERIALE OG METODE	s. 11
6.1	Undersøkelsens design	s. 11
6.2	Deltagerne	s. 12
6.3.	Bestemmelse av manganinnholdet i arbeidsatmosfæren	s. 12
6.3.1.	Prøvetakingsstrategi	s. 12
6.3.2.	Prøvetakingsutstyr	s. 13
6.3.3.	Bestemmelse av grunnstoffer på luftfiltre	s. 13
6.3.4.	Spesiering av mangan	s. 13
6.4.	Prosedyrer for innsamling av biologiske prøver	s. 14
6.4.1.	Innsamling av urin	s. 14
6.4.2.	Innsamling av fullblod og serum	s. 14
6.5.	Bestemmelse av sporgrunnstoffer i urin og fullblod	s. 15
6.6.	Bestemmelse av hormoner	s. 16
6.7.	Bestemmelse av immunologiske markører	s. 16
6.8.	Bestemmelse av jernstatus	s. 16
6.9.	Nevropsykologiske undersøkelser	s. 17
6.9.1.	Symptomer	s. 17
6.9.2.	Motoriske tester	s. 17
6.9.2.1.	Håndstødighet/tremor	s. 17
6.9.2.2.	Enkelt motorisk tempo og håndkraft	s. 18

6.9.2.3.	Finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonstid	s. 18
6.9.3.	Tester for kognitive funksjoner, psykomotorisk tempo og oppmerksomhet	s. 19
6.9.3.1.	Kunnskapsnivå	s. 19
6.9.3.2.	Psykomotorisk tempo/visuelt-motorisk tempo/kognitiv fleksibilitet	s. 19
6.9.3.3.	Oppmerksomhetsspenn/korttidsminne	s. 19
6.10.	Statistikk	s. 20
7.	RESULTATER MED VURDERING	s. 21
7.1.	Eksposering for mangan	s. 21
7.1.1.	Resultater	s. 21
7.1.2.	Vurdering	s. 23
7.2.	Sporgrunnstoff i biologiske prøver	s. 26
7.2.1.	Resultater	s. 26
7.2.2.	Vurdering	s. 26
7.3.	Sammenhengen mellom mangan i luft, blod og urin	s. 27
7.3.1.	Resultater	s. 27
7.3.2.	Vurdering	s. 28
7.4.	Jernstatus	s. 28
7.4.1.	Resultater	s. 28
7.4.2.	Vurdering	s. 29
7.5.	Nevropsykologiske undersøkelser av nervesystemet	s. 30
7.5.1.	Resultater fra symptomregistrering	s. 30
7.5.2.	Nevropsykologiske testresultater	s. 32
7.5.3.	Vurdering	s. 37
7.6.	Undersøkelse av hormoner	s. 41
7.6.1.	Resultater	s. 41
7.6.2.	Vurdering	s. 43
7.7.	Undersøkelse av immunsystemet	s. 45
7.7.1.	Resultater	s. 45
7.7.2.	Vurdering	s. 45
8.	SLUTTKOMMENTAR	s. 46
9.	LITTERATURHENVISNINGER	s. 48
10.	VEDLEGG FIGURER	s. 51


1. FORORD

Dette prosjektet er et samarbeid mellom Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI), Tinfos Jernverk AS, avd. Øye Smelteverk og Elkem Mangan KS (ved verkene Elkem Mangan Sauda og Elkem Mangan PEA). I løpet av prosjektperioden solgte Elkem ASA sine manganlegeringsverk i Porsgrunn og Sauda til det franske konsernet Eramet. Dette eierskiftet har for undersøkelsens vedkommende ikke medført noen forandringer i forhold til opprinnelig planlagt.

STAMI opprettet faglig samarbeid med Ullevål sykehus (avd. for immunologi og transfusjonsmedisin), Aker sykehus (Hormonlaboratoriet), Universitetet i Oslo (Institutt for forebyggende medisin) og Haukeland sykehus (avd. for klinisk biokjemi). NHO's Arbeidsmiljøfond har gitt betydelig økonomisk støtte til undersøkelsen. De tre manganproduserende bedriftene har også bidratt økonomisk til undersøkelsen. Undersøkelsen hadde ikke vært mulig å gjennomføre uten den velviljen vi ble møtt med fra ansatte og ledelse ved manganlegeringsverkene. Vi ønsker spesielt å takke verkene og de ansatte ved Elkem Fiskaa Silicon i Kristiansand og Tinfos Titan & Iron i Tyssedal. Kontrollpersonene i denne undersøkelsen arbeider ved disse to verkene. Prosjektet ble drevet frem av de lokale bedriftshelsetjenestene, og spesielt takkes bedriftssykepleierne ved alle verkene for den flotte jobben de gjorde for å få prosjektet gjennomført.

Undersøkelsens protokoll har vært fremlagt for og ble godkjent av den regionale medisinske komite. Det ble innvilget konsesjon fra Datatilsynet for undersøkelsen. Innsamling av data startet 1. oktober 1998 og varte frem til sommeren 1999. Analyser av luftprøver, blodprøver og urinprøver ble avsluttet i begynnelsen av 2000. Allmannamøter i manganlegeringsverkene med presentasjoner av resultater ble holdt i juni 2000. Denne rapporten avslutter den formelle tilbakerapporteringen til verkene. Resultatene vil senere bli publisert i vitenskapelige tidsskrifter.

Oslo, 18. desember, 2000



Dag Ellingsen
overlege, dr.med.
prosjektleder

2. INNLEDNING

Direktoratet for Arbeidstilsynet foreslo i 1995 å senke de administrative normene for Mn i arbeidsatmosfæren fra 2.5 mg/m³ (støv) og 1.0 mg/m³ (røyk) til en felles norm på 0.2 mg/m³. Forslaget var i hovedsak basert på funn fra nyere epidemiologiske studier. Det har blitt rapportert funksjonsforandringer i nervesystemet målt med nevropsykologiske metoder ved lavere eksponeringsnivå for Mn enn dagens norske administrative normer.

I Norge er ansatte ved manganlegeringsverk en viktig gruppe mennesker som eksponeres for Mn. Mangan tilsettes stål for å øke stålets hardhet/slitestyrke. Derfor kan også mennesker som bearbeider stål, spesielt sveisere, eksponeres for høye luftkonsentrasjoner av Mn. Avhengig av stålets egenskaper inneholder det fra 0.5 til ca. 22% Mn. Det kan anslås at mellom 5000 og 10000 mennesker i norsk næringsliv eksponeres for Mn i større eller mindre grad.

Inhalasjon (innånding) av Mn i høye konsentrasjoner kan føre til en alvorlig nevrologisk sykdom, manganisme, som anses å være kronisk. Det er ikke klarlagt ved hvilket eksponeringsnivå risikoen for påvisbare funksjonsforandringer i sentralnervesystemet til mennesket øker. Denne undersøkelsen har tatt sikte på å kartlegge flere helsemessige forhold relatert til eksponering for Mn i norske manganlegeringsverk. Hovedmålsetningen var å studere ved hvilket eksponeringsnivå for Mn eventuelle uønskete effekter på kroppen inntreffer. Prosjektet har ikke primært hatt som formål å avdekke sykdom.

Øket kunnskap om forholdet mellom eksponering for Mn og helse gir et bedre grunnlag for å fastsette helsebaserte normer for Mn i arbeidslivet. Det kan videre gi et bedre verktøy for oppfølging av enkeltindivider, både i forhold til yrkeshygieniske tiltak, personlig vernetiltak og individuell oppfølging av ansattes helse.

3. UNDERSØKELSENS MÅLSETNING

Den overordnede målsetningen for undersøkelsen var å øke kunnskapen om eksponering for Mn i manganlegeringsverk og hvordan eksponeringen virker inn på de ansattes helse. Delmål i undersøkelsen var;

- å sammenligne nevropsykologiske effektmål på funksjon i sentralnervesystemet hos manganeksponerte med andre smelteverksarbeidere;
- å sammenligne prolaktin og effektmål relatert til øket prolaktinkonsentrasjon i serum hos manganeksponerte med andre smelteverksarbeidere;
- å undersøke sammenhengen mellom tidligere og nåværende eksponering og de studerte effektmål;
- å undersøke om forskjellige kjemiske og fysiske karakteristika av Mn kan ha forskjellig potensiale for å forårsake skade;
- å skape grunnlag for en oppfølgingsstudie (longitudinell) etter 3-5 år for å undersøke utviklingen over tid av de ovenfor nevnte effektmårkører.

4. EKSPONERING VED MANGANLEGERINGSVERK

Norge produserer anslagsvis 1/10 av alt ferro- og silikomangan i verden, og er med det et av verdens ledende produsentland. Denne delen av smelteverksindustrien har lange tradisjoner, helt tilbake til 1923 da Elkem Mangan Sauda (Eramet Norge) startet produksjonen av ferromangan. Det nyeste manganlegeringsverket, Tinfos Jernverk, avd. Øye Smelteverk i Kvinesdal, startet produksjonen i 1974. Elkem Mangan PEA (Eramet Norge) i Porsgrunn startet produksjonen som et ferrosilisiumverk. Først rundt 1930 begynte produksjonen av ferromangan der, og siden 1966 har de utelukkende produsert manganholdige legeringer. Spesielt verket i Sauda, men delvis også Øye smelteverk, kan karakteriseres som hjørnestensbedrifter i lokalsamfunnet. Samlet direkte sysselsetting ved de tre verkene utgjør anslagsvis 600-800 personer. Produksjonskapasiteten (i tonn/år) er 140.000 (Elkem Mangan PEA (Eramet Norge)), 200.000 (Elkem Mangan Sauda (Eramet Norge)) og 180.000 (Tinfos Jernverk, avd. Øye Smelteverk).

Ved produksjon av ferromangan benyttes manganholdig malm, koks og mindre mengder skrapjern som råstoff. Mangan i malmen er bundet til oksygen og finnes som en blanding av forskjellige oksider (i hovedsak MnO_2). Koks/kull brukes som reduksjonsmiddel. Materialblandingen av malm og koks tilføres ovnen kontinuerlig fra ovnstoppen. Ved tilførsel av energi (elektrisk strøm) spaltes oksygen fra malmen og reagerer i lavere deler av ovnen med karbon fra koks, til CO og CO_2 . Prosessen finner sted i temperaturområdet 500-1500 °C. I prinsippet fremstilles tre typer produkter fra prosessen; manganlegeringer, slagg, og gass med forskjellige sammensetninger av karbon og oksygen (CO og CO_2). Prosesser hvor oksygen frigjøres fra en forbindelse for så å binde seg med karbon kalles en karbontermisk reduksjonsprosess. Ved produksjon av silikomangan tilsettes kvarts og kalk i tillegg. Selve produksjonen foregår etter de samme prinsipper som beskrevet ovenfor.

Mangan er en kompleks eksponeringsfaktor i denne industrien. Ved de forskjellige prosessene oppstår en rekke forskjellige manganforbindelser, som sannsynligvis har forskjellig biotilgjengelighet og derved muligvis forskjellig biologisk skadepotensiale. De viktigste forbindelsene er MnO_2 (IV), Mn_3O_4 (II/III), Mn_2O_3 (III), FeMn, SiMn og metallisk mangan. I tillegg varierer partikkelstørrelsene, noe som er viktig for opptak gjennom lungene og inn i kroppen.

Det fysisk/kjemiske arbeidsmiljøet i smelteverkene er sammensatt. I tillegg til eksponering for Mn finnes en rekke andre arbeidsmiljøfaktorer av potensiell helsemessig betydning. Blant annet finnes andre metaller som jern og silisium. Videre er lokalene støvholdige. Gasseksponeringer, spesielt i form av CO som dannes i prosessen, kan utgjøre en fare for ansatte ved bedriftene. Mange av de ansatte går skift. Andre eksponeringsfaktorer er elektromagnetiske felt, varmestress og støy.

5. MANGAN

Mangan (Mn) er et hardt metall med atomvekt 54.94, atomnummer 25, tetthet 7.21-7.44 og smeltepunkt 1245 °C. Det finnes i alle oksydasjonstrinn fra 0 til VII, hvor II er det mest stabile trinnet. Mangan, som er et essensielt sporgrunnstoff for mennesker, kan i høye doser forårsake alvorlig nevrologisk sykdom og sannsynligvis lungelidelser.

5.1. Opptak

Mennesker tar inn Mn gjennom kosten med påfølgende gastrointestinalt (mage-tarm) opptak. (Saric, 1986). Det antas at manganioner tas opp i duodenum (del av tynn-tarmen). Opptaket utgjør omlag 3-4 % av inntaket, men kan være doblet ved jernmangel (Oberdoerster og Cherian, 1988). Mangan transporteres til leveren gjennom det portale kretsløpet, og tas nesten fullstendig opp i hepatocytene (levercellene) (Aston, 1980). Det er indikasjoner på at transporten fra portalvenen over i hepatocytene skjer gjennom fasilitert diffusjon av Mn(II). Det er vist in vitro at 98-99% av Mn i hepatocytene er bundet til proteiner (Schramm og Brandt, 1986). Leveren har gjennom biliær ekskresjon (galleutskillelse) en sentral rolle i Mn-homeostasen (balansen), og kan antas å være en beskyttelse mot toksiske virkninger av Mn som tas opp gjennom kosten. Flere undersøkelser har vist betydelig forhøyet konsentrasjon av Mn i fullblod hos pasienter med langt fremskredet leversykdom.

Mn(III) bundet til transferrin har en forholdsvis lang halveringstid i plasma, og tas bare opp i begrenset omfang i hepatocytene i motsetning til fritt Mn(II) og Mn bundet til α_2 -makroglobulin som fjernes fra plasma i løpet av få minutter (Gibbons et al., 1976). Flere faktorer antas å påvirke opptak i mage-tarm trakten, bl.a. antas det at Mn konkurrerer med kobolt og jern om felles bindingssteder på intestinale mukosa (tarmceller). Duodenal transport og retensjon av Mn har vært vist i dyreforsøk å være større ved diett med lavt jerninnhold enn ved dietter med høyt jerninnhold (Aston, 1980). Det har også vært rapportert høyere konsentrasjon av Mn i fullblod hos mennesker eksponert for bly (Truckenbrodt et al., 1984).

Lungeopptaket av Mn har vært lite studert, og i de fleste undersøkelsene har lett løselig manganklorid blitt brukt. Eksponeringen for Mn i arbeidslivet derimot, er i hovedsak som tyngre løselige oksider eller metallforbindelser. I en studie inhalerte aper forskjellige konsentrasjoner av Mn_3O_4 24 timer/døgn i ni måneder (Ulrich et al., 1979). Det ble observert dose-relatert økning av Mn i blod og lungevev. Opptakmekanismer i lungene ble ikke studert, og om opptaket var gastrointestinalt eller gjennom lunger kan ikke besvares. I en annen studie av rotter (Drown et al., 1986) ble enten $MnCl_2$ eller Mn_3O_4 instillert intratrachealt (i luftrøret). $MnCl_2$ hadde kortere halveringstid fra lungene (3 dager) enn Mn_3O_4 (7 dager). Det ble også observert store forskjeller i opptaket mellom de to forbindelsene. Generelt var de undersøkte vevskonsentrasjonene høyere etter eksponering for $MnCl_2$ enn Mn_3O_4 , mens halveringstiden gjennomgående var kortere for $MnCl_2$. Høye konsentrasjoner av begge forbindelsene ble funnet i mageinnholdet til dyrene. Mekanismer for lungeopptaket ble ikke studert. Det er ikke kjent hvordan disse forholdene er for MnO_2 , metallisk Mn eller FeSi og FeMn, som alle er viktige forbindelser i manganlegeringsindustrien.

5.2. Distribusjon

Flere undersøkelser har indikert at Mn i plasma transporteres bundet som Mn(III) til transferrin (Gibbons et al., 1976; Scheuhammer og Cherian, 1985). Bindingen kan hemmes av jern (Scheuhammer og Cherian, 1985). Mn(II) opptatt gjennom føden har kort halveringstid i plasma (få minutter). Det er indikasjoner på at oksidative bestanddeler i plasma er viktig for oksidering av Mn(II) til Mn(III). Det antas at Mn(II) kan krysse andre cellemembraner enn hepatocytter, men dette er uklart. Derimot er det lite trolig at Mn(II) kan penetrere blod-hjerne barrieren (BHB), da den generelt er impermeabel (ikke gjennomtrengbar) for ioner. Hypofysen og median del av hypothalamus er derimot ikke beskyttet av BHB.

Mangan er en bestanddel av enzymet superoksid-dismutase (Wedler, 1993). Videre er Mn en bestanddel av enzymet glutamin syntetase, som inneholder omlag 80% av hjernens Mn. Enzymet er lokalisert i hjernens gliaceller, sannsynligvis astrocytter. Enzymets funksjon er å bryte ned den eksitatoriske neurotransmitteren glutamat til glutamin (Wedler og Denman, 1984). Vi vet ikke om hjernen kontinuerlig må tilføres Mn for å sikre enzymets funksjon.

Foreliggende studier kan indikere at transferrin med tilhørende reseptorer på BHB er viktig for tilførselen av Mn til vev. In-vitro studier av BHB hos mennesker har vist endocytose av transferrinbundet jern inn i endothelceller via transferrinreseptorer (Pardridge et al., 1987), og forfatterne foreslo videre at jernet forblir bundet i disse cellene og transporteres til den andre siden av endothelcellen for der å frisettes til hjernens interstitium (transcytose). Transcytose av transferrin har vært vist i benmarg. Om de samme mekanismer gjelder for Mn er ukjent, men in-vivo studier av rotter har vist at Mn bundet til transferrin tas opp over BHB, og at prosessen modifiseres ved tilførsel av jern (Aschner og Aschner, 1990). Det har også vært vist in vitro at Mn(II) transporteres inn i astrocytter gjennom et spesifikt transportsystem (Aschner et al., 1992).

5.3. Toksiske mekanismer

Mekanismer for hvordan Mn skader strukturer i hjernen er ikke klarlagt. Mangan akkumulerer i hovedsak i globus pallidum, striatum og substantia nigra (Mergler, 1996). Nevropatologiske forandringer i form av nevrontap og gliose finner en i hovedsak i striatum, nucleus subthalamicus og pallidum (Mergler, 1996). I en oversikt over nevrologiske undersøkelser av manganforgiftede mennesker (ni tilfeller fra 1913-1986), konkluderte en med at pallidum alltid var affisert og striatum som regel var degenerert, mens patologiske forandringer var sjeldne i substantia nigra (Yamada et al., 1986). Ved idiopatisk Parkinsons sykdom derimot, finner en forandringer i hovedsak i substantia nigra.

Dopamin som neurotransmitter finnes i begrenset omfang i menneskets hjerne. I hovedsak er det tre sentrale dopaminholdige kjerneområder i hjernestammen:

- Nucleus arcuatus sender efferente (utgående) signaler til den mediane del av hypothalamus. Det sistnevnte området er ikke beskyttet av BHB.
- Dopaminerge nevroner i substantia nigra projiserer til nucleus caudatus og putamen (striatum) (nigrostriatale baner).
- Dopaminerge nevroner projiserer fra ventrale tegmentum til nucleus accumbens, amygdala og prefrontal cortex.

Det kan derfor antas at cerebral funksjonsforstyrrelser i hovedsak kan forventes i disse områdene. Ut fra teoretiske betraktninger kan forventes motoriske forstyrrelser (nigrastriale baner), affektforstyrrelser (baner fra tegmentum) og forstyrrelser i frisetting av prolaktin ved manganforgiftning. Dopamin hemmer prolaktinsekresjon og produksjon (PIF; prolactin inhibiting factor). Det er funnet redusert tetthet av dopaminreseptorer (D₁) i Nucleus caudatus og putamen (striatum) hos aper lavgradig eksponert for MnO₂ (Eriksson et al., 1992). Hos fire ferromangan-arbeidere på Taiwan med kliniske symptomer på manganintoksikasjon ble det funnet redusert tetthet av D₂-reseptorer i striatum ved PET-scan. De nigrostriatale baner var intakte (Shinotoh et al., 1993).

Det er lite informasjon om Mn's kinetikk i biologiske væsker. Slik kunnskap er viktig for å kunne forstå betydningen av manganinnholdet i blod og urin. Halveringstiden for Mn i plasma

etter intravenøs administrasjon av $MnCl_2$ er kort (ca. 2 min.) (Cotzias et al., 1968). I den samme studien ble en massivt manganekspontert gruvearbeider fulgt i 11 mnd. For å undersøke ekskresjon av mangan i plasma, fullblod og urin. Det viste en forholdsvis lang halveringstid i fullblod (50-60 dager). Denne personen hadde sannsynligvis vært eksponert for manganmalm. En studie har vist korte halveringstider (få timer) av Mn i urinen til batteriarbeidere eksponert for MnO_2 (Roels et al., 1987). Mn synes altså å ha korte halveringstider i plasma og urin. Halveringstiden i fullblod derimot, synes såvidt lang at konsentrasjonen kanskje kan gi en pekepinn på absorbert dose de siste månedene.

6. MATERIALE OG METODE

6.1. Undersøkelsens design

Hovedkriterium for å bli inkludert i denne tverrsnittsundersøkelsen som eksponert var minst 1 års ansettelse i drift og/eller vedlikehold ved manganlegeringsverk, og ansatt på tidspunktet for undersøkelsen. Bare menn ble inkludert, fordi få kvinner arbeider i denne industrien. Personer med kjent alkoholisme, kjente nåværende eller tidligere alvorlige sykdommer i sentralnervesystemet eller større skade i dominant hånd, ble ekskludert. Personer med kjent eksponering for organiske løsemidler i et løsemiddelassosiert yrke > 5 år (maler, billakkerer, plastbåtstøper o.l.) eller over ett års yrkeseksponering for bly eller kvikksølv ble også ekskludert. Eksklusjonskriteriene var like for eksponerte og kontroller. Administrativt personell ble ikke invitert til undersøkelsen.

Blant alle eksponerte som oppfylte kriteriene for inklusjon og ikke oppfylte noen kriterier for eksklusjon, ble tilfeldig utvalgte personer invitert til å delta i undersøkelsen. Hver 4. person på en alfabetisk liste over ansatte fra vedlikehold og drift ble invitert. For å unngå en overrepresentasjon av personer med etternavn tidlig i alfabetet, startet man på ulike steder i alfabetet ved de forskjellige verkene. De eksponerte deltagerne ble valgt fra Elkem Mangan Sauda (n=49), Elkem Mangan PEA (n=26) og Tinfos Jernverk AS, avd. Øye Smelteverk (n=25).

For å få et riktig sammenligningsgrunnlag, ble en kontrollgruppe av arbeidstakere med lignende arbeidsoppgaver som de eksponerte (drift og vedlikehold) etablert. Ansatte med minst ett års ansettelse fra andre smelteverk, men innenfor samme konsern (Elkem ASA og Tinfos Jernverk AS), ble rekruttert. Eksponerte fra Sauda ble matchet mot kontroller fra Tinfos Titan & Iron i Tyssedal (n=49), mens eksponerte i Porsgrunn og Øye ble matchet mot kontroller fra Elkem Fiskaa Silicon i Kristiansand (n=51). Kriterium for matching var alder (± 2 år). Kontrollene ble parvis matchet 1:1 mot de eksponerte, slik at matchete par kunne opprettholdes ved sammenligning av undergrupper. Når en eksponert var valgt, ble den kontrollen valgt som hadde nærmest fødselsdato. Hvis denne kontrollen måtte ekskluderes, ble den neste personen valgt.

For å oppnå målsetningen om å inkludere 100 manganeksponterte i undersøkelsen, ble 110 personer spurt om å delta (respons rate = 90.9%). For å matche disse 100 måtte 110 personer inviteres fra kontrollbedriftene (respons rate = 90.9%).

6.2. Deltagerne

Tabell 1 viser noen bakgrunnsdata for deltagerne i de to gruppene. Alder, alkoholbruk og andelen personer som arbeidet skift var forholdsvis lik i gruppene. Kontrollene hadde noe lengre skolegang, mens de eksponerte hadde arbeidet noe lengre i smelteverksindustrien. Røykevaner var sammenlignbare i gruppene.

Tabell 1 Bakgrunnsdata for 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontrollert fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p
	AGj [#]	Median	Spredning	AGj	Median	Spredning	
Alder (år)	44.2	43.6	27.6-61.9	44.2	43.1	27.7-61.4	0.98
År skolegang	10.9	11.0	7.0-17.0	11.4	11.3	7.0-17.5	0.09
År arbeidet i smelteverk	20.2	20.0	2.1-41.0	17.5	16.3	3.0-41.0	0.03
Andel personer på skift (i %)	42	-	-	50	-	-	0.26
Alkoholbruk (l/år) [§]	3.9	2.8	0-24.9	3.3	2.1	0-15.9	0.27
Andel (i %) røykere	50	-	-	45	-	-	0.69
ex-røykere	27	-	-	27	-	-	-
aldri-røykere	23	-	-	28	-	-	-
Mengde tobakk hos røykere (gr/uke)	82	100	1-225	91	100	1-225	0.42

[#]AGj = aritmetisk gjennomsnitt; [§] Alkoholopplysninger hos 99 kontrollert.

6.3. Bestemmelse av manganinnholdet i arbeidsatmosfæren

6.3.1. Prøvetakingsstrategi

Formålet med innsamling av luftprøver i manganlegeringsverkene var å skaffe individuelle data for pågående manganeksponering. Resultatene ble benyttet til å beregne konsentrasjonen av Mn i arbeidsluften hver enkelt ble eksponert for ved undersøkelsestidspunktet. Personlig prøvetaking skulle ideelt sett gjøres over tre dager for alle eksponerte. Prøvetakingen ble utført i dagene rett før og/eller rett etter helseundersøkelsen, men ikke samme dag fordi den eksponerte ble tatt ut av arbeidet over en lengre periode undersøkelsesdagen. Ved alle verkene ble det tatt prøver av inhalerbar aerosolfraksjon. Ved to av verkene ble det parallelt foretatt prøvetaking av respirabel aerosolfraksjon. Ved den tredje bedriften (i Sauda) ble det bare gjort på et begrenset utvalg eksponerte.

Begrenset prøvetaking ble gjort ved kontrollbedriftene i etterkant av helseundersøkelsen. Hensikten var å dokumentere at ansatte ikke ble betydelig eksponert for Mn i arbeidet. Personlig prøvetaking av inhalerbar aerosolfraksjon ble gjort på et tilfeldig utvalg av ansatte over tre dager, valgt ut for å dekke hele produksjonsprosessen.

Alle prøver ble tatt som fullskiftmålinger (7-8 timer), med prøvetakingsutstyret i innåndingssonen. Luftkonsentrasjonene av Mn er i rapporten ikke normalisert til 8 timers arbeidsdag.

Den inhalerbare fraksjonen (aerodynamisk diameter, $d_{ae} \leq 100 \mu\text{m}$) er den fraksjonen av aerosolen i innåndingssonen som pustes inn gjennom munn og/eller nese.

Den respirable fraksjonen består av partikler som penetrerer ned i det alveolære området av lungene ved innånding og inneholder henholdsvis 1% og 50% av partiklene i aerosolen med aerodynamisk diameter på henholdsvis $10 \mu\text{m}$ og $4 \mu\text{m}$.

6.3.2. Prøvetakingsutstyr

Til prøvetaking av inhalerbar aerosolfraksjon ble det benyttet 25 mm celluloseester-filtre med porestørrelse 0.8 μm i I.O.M. inhalerbar filterkassett (SKC Inc., Pennsylvania, USA) og en luftgjennomstrømning på 2.0 l/min.

Til prøvetaking av respirabel aerosolfraksjon ble benyttet 37 mm celluloseester-filtre med porestørrelse 0.8 μm i Casella-sykloner (Casella T13026/2, London, England) og en luftgjennomstrømning på 2.2 l/min.

Det ble benyttet prøvetakingspumper av typen PS 101 (utviklet og produsert ved Statens arbeidsmiljøinstitutt). For kontroll av luftgjennomstrømningen gjennom filterkassetten ble benyttet rotameter av type V100-80.12 (Vögtlin, Basel, Sveits).

6.3.3. Bestemmelse av grunnstoffer på luftfiltre

Før grunnstoffbestemmelse ble luftfiltrene dekomponert i en blanding av 2 ml kongevann (*aqua regia*) og 0.5 ml flussyre i Teflonautoklav i mikrobølgeovn. Partikler som var deponert på innsiden av prøvetakingskassetten ble vasket ut med 2 ml 0.5% Triton X-100 i 15% salpetersyre. Denne løsningen ble brakt sammen med filteret i autoklaven før dekomponering. Løsningene ble etter fortynning til volum (ca. 14.7 ml) analysert ved å bruke et PERKIN-ELMER Optima 3000 induktivt koplet argon plasma atomemisjonsspektrometer. Beryllium ble benyttet som intern standard for å bedre nøyaktighet og reproducerbarhet ved bestemmelsen. Sertifiserte simulerte luftfiltre med kjent innhold av 20 grunnstoffer ble dekomponert og analysert samtidig med prøvefiltrene. Reproducerbarheten (dag til dag variasjon) og nøyaktigheten for jern, mangan, nikkel og krom for disse filtrene er bedre enn 3%.

6.3.4. Spesiering av mangan

Ved STAMI er det utviklet en sekvensiell ekstraksjonsmetode for spesiering (bestemmelse av kjemisk forekomst) av manganforbindelser som vanligvis vil være tilstede i manganlegeringsverk. Metoden er operasjonelt definert og testet ut ved anvendelse av rene støkiometrisk sammensatte manganforbindelser. Den er basert på at luftfiltrene gjennomgår tre sekvensielle ekstraksjoner før endelig dekomponering i kongevann/flussyre;

- | | |
|--|---|
| Trinn 1: Løselig fraksjon: | Ekstraksjonen utføres i 0.01 M ammoniumacetat hvor vannløselige manganforbindelser løses opp (20 °C i 90 minutter). |
| Trinn 2: Oksydasjonstrinn 0 og 2 ⁺ : | Ekstraksjonen utføres med 25% eddiksyre. I dette trinnet vil metallisk mangan (Mn ⁰), FeMn, MnO og Mn ²⁺ fra blandoksidet Mn ₃ O ₄ bli løst opp (75 °C i 90 minutter). |
| Trinn 3: Oksidasjonstrinn 3 ⁺ og 4 ⁺ : | Ekstraksjonen utføres med en løsning av 0.5 M hydroksilammoniumklorid (NH ₄ OCl) i 25% eddiksyre. I dette trinnet vil de 3 og 4-verdige manganoksidene gå i løsning (Mn ₂ O ₃ , MnO ₂) samt gjenværende Mn ³⁺ fra Mn ₃ O ₄ (75 °C i 90 minutter). |
| Trinn 4: Uløselige forbindelser: | Partikler som ikke har løst seg i trinn 1-3 bringes i løsning ved å dekomponere restene i konge- |

vann/flussyre. I dette trinnet vil silikomangan og andre uløste manganholdige forbindelser gå i løsning.

Mn i ekstraksjonsløsningene ble bestemt ved anvendelse av samme metodikk som for filterløsningene. Beryllium, som ble benyttet som intern standard for den instrumentelle analysen av løsningene, ble tilsatt ekstraksjonsreagensene i trinn 1-3 for å eliminere eventuelle volumetriske feilkilder i prosedyren.

For kvalitetssikring av analysene ble en blanding av siktede pulvere (partikkelstørrelse som i inhalerbar fraksjon, < 50 µm geometrisk diameter) av FeMn, MnO, MnO₂, Mn₂O₃, Mn₃O₄ (MOR-støv) og SiMn blandet i like vektforhold. Gjenfinningsprosenten av forbindelsene og reproduserbarheten (dag til dag variasjonen, ett standard avvik) ved analyse av 16 individuelle innveinger av ca 10 mg blanding for trinn 2, 3, 4 og totalmangan (trinn 1-4) er henholdsvis 107% ± 4, 75% ± 4, 107% ± 5 og 94% ± 3.

I metodeutvikling og tillaging av pulverblanding ble følgende forbindelser benyttet:

Mn	:	Metallisk mangan oppbevart i inert atmosfære, renhet 99+, 50 mesh. Aldrich, USA.
MnO	:	Renhet 99%, 60-170 mesh, Aldrich, USA
Mn ₂ O ₃	:	Renhet 99%, 325 mesh, Aldrich, USA
MnO ₂	:	Renhet 90+, < 10 µm, Aldrich, USA
MOR-støv:	:	Elkem Mangan, Lot 203, 96,3 % Mn ₃ O ₄
FeMn	:	Elkem Mangan, pulveriserte produkter
SiMn	:	Elkem Mangan, pulveriserte produkter.

Som mål for eksponering for løselig inhalerbart Mn (IOM_L) ble trinnene 1, 2 og 3 addert.

6.4. Prosedyrer for innsamling av biologiske prøver

6.4.1. Innsamling av urin

Deltagerne ble instruert i å avgi første morgenurin direkte i et forhåndsmerket 30 ml prøvetakingsrør fra Sarstedt (prod.nr. 60.543.001) og levere dem til BHT samme dag. Korket rør ble lagt i transportcontainer, deretter i plastpose med snip-lås merket med prøvens identitet for å hindre mulig kontaminering. De ble frosset ned (-20°C) og oppbevart dypfryst inntil analyse.

6.4.2. Innsamling av fullblod og serum

Alle blodprøvene ble tatt mellom kl. 8.00 og 9.00 om morgenen for å redusere effekten av døgnrytmevariasjonen, spesielt ved målingene av hormoner, som forstyrrende faktor. Før blodprøvetaking ble huden rengjort rundt prøvetakingsstedet, først med ionebyttet vann og deretter med dryppende etanol. Etanolen selvtørket ved fordampning.

Til blodprøver for bestemmelse av sporgrunnstoffer ble et 10 ml Venoject vacutainerrør (Terumo Corp., Belgia) i plast (prod.nr. VP-100SHL) med Venoject nål (prod.nr MN-2138 M) fylt med venøst blod. Røret ble vendt minst 5 ganger, før prøven ble lagt i en transportcontainer og frosset ned til -20 °C inntil analysene kunne utføres.

Fullblod ble samlet i to sterile Venoject Terumo® silikonbelagte rør (9.5 ml) (Terumo Corp., Belgia) for utvinning av serum til analyser av hormoner, parametere for jernstatus og immunologiske parametre. Rørene stod i kjøleskap i 30 min for å koagulere. Etter sentrifugering ble 1 ml serum avpipettert og fylt i NUNC® 1 ml Cryorør. Prøvene ble oppbevart ved -20 °C inntil de ble analysert.

Alle rørene ble merket med vannfast tusj med et ID-nummer som var unikt for hver enkelt person. Laboratoriene analyserte anonymiserte prøver.

6.5. Bestemmelse av sporgrunnstoffer i urin og fullblod

Kvikksølv i urin (U-Hg) ble bestemt for å vurdere eksponeringen for uorganisk kvikksølv. Kilder til slik eksponering kan bl.a. være tannfyllinger, men kan også være råstoffkilder. Kvikksølv i fullblod (B-Hg) gir et bilde av eksponeringen for organisk kvikksølv. Kilde til organisk kvikksølv er i hovedsak konsum av fiskeprodukter. U-Hg og B-Hg ble bestemt ved kalddamp atomabsorpsjonsspektrometri. Urinprøvene ble analysert direkte ved bruk av tinnklorid i basisk miljø. Blodprøvene ble dekomponert med ren salpetersyre og hydrogenperoksid under trykk i mikrobølgeoppvarmet autoklav før analyse.

Bly er en potensiell konfounder i undersøkelser av mulige nevrotoksisk påvirkning fra arbeid. Det antas at bly fra malm, koks og forurenset skrapjern kan finnes i lave konsentrasjoner i arbeidsmiljøet ved smelteverk. Bly i fullblod (B-Pb) ble bestemt ved elektrotermisk atomabsorpsjonsspektrometri (ETAAS) etter salpetersyredekomponering.

Kadmium akkumulerer sterkt i nyrene, og kadmium i urin (U-Cd) er et mål på akkumulert eksponering. Kadmium i fullblod (B-Cd) derimot, blir i hovedsak bestemt av pågående eksponering. U-Cd og B-Cd ble bestemt ved ETAAS med et Perkin-Elmer SIMAA 6000 system. Fullblod ble løst i ultraren salpetersyre før analysere.

Jern og mangan er de metallene som forekommer i luften i manganlegeringsverkene i de høyeste konsentrasjonene. Mangan i fullblod (B-Mn) ble målt for bruk som indikator for subakutt eksponering. B-Mn og mangan i urinen (U-Mn) ble bestemt ved ETAAS med et Perkin-Elmer SIMAA 6000 system. Før blodprøvene kunne analyseres ble de løst i ultraren salpetersyre.

Alle konsentrasjoner av sporgrunnstoffer i urinen ble korrigert i forhold til den individuelle konsentrasjonen av kreatinin (Kr) i urinen for å ta hensyn til urinens uttynningsgrad. Kreatinin ble bestemt spektrometrisk ved bruk av en Beckman kreatininanalysator som baserer seg på Jaffe's reaksjon.

I alle analyseseriene har referansemateriale produsert av humant blod og urin (Sero AS, Asker) blitt analysert fortløpende for kvalitetssikring av analysene. Dag til dag variasjonen (reproduserbarheten) for alle grunnstoffene varierte mellom 4 og 10% avhengig av grunnstoff, konsentrasjonsnivå og prøvematriks. Nøyaktigheten (usikkerheten) var for alle grunnstoffbestemmelsene $\leq \pm 10\%$.

6.6. Bestemmelse av hormoner

Konsentrasjonen av prolaktin, luteiniserende hormon (LH) og follikkelstimulerende hormon (FSH) i serum ble målt ved hjelp av immunometriske kits (DELFLIA) fra Wallac Oy (Turku, Finland). Serum testosteron konsentrasjoner ble målt med radioimmunoassay (RIA) og konsentrasjonen av Sex Hormon Bindende Globulin (SHBG) i serum ble målt med et immunometrisk kit. Kits for måling av testosteron og SHBG var fra Orion Diagnostics (Espoo, Finland). Testosteron ble bare bestemt hos 97 kontroller p.g.a. en teknisk svikt.

6.7. Bestemmelse av immunologiske markører

Antistoff mot kjerneantigener (ANA) utgjør en gruppe autoantistoffer (antistoffer mot kroppens egne bestanddeler) mot en rekke forskjellige molekyler i cellekjerner. ANA er først og fremst assosiert med kroniske bindevevssykdommer. Antistoffene ble påvist med enzymimmunologisk teknikk (ELISA) med kommersielle kits fra Shield (Dundee, Skottland) med bruk av produsentens standardsera.

Antistoff mot thyroidea-peroxidase (anti-TPO) er et autoantistoff mot enzymet thyroidea-peroxidase fra skjoldbruskkjertelens celler. Anti-TPO er først og fremst assosiert med autoimmune sykdommer i skjoldbruskkjertelen, ofte ledsaget av enten øket eller nedsatt hormonproduksjon i kjertelen og/eller øket størrelse av kjertelen (struma). Antistoffene ble påvist med kommersielle ELISA-kits (Shield, Dundee, Skottland) med bruk av produsentens standardsera.

Interferon-gamma (IFN- γ) er, som viktig budbringer mellom celler tidlig i immunresponsen, et sentralt reguleringsprotein i immunapparatet. Konsentrasjonen i serum er normalt meget lav, under 15 pg/ml. Økt konsentrasjon kan indikere tidlig aktivitet i immunapparatets celler. IFN- γ ble bestemt med ELISA-teknikk ved hjelp av kommersielle kits fra R&D Systems (Minneapolis, USA) med kitets humant rekombinant IFN- γ som standarder.

Interleukiner er en gruppe budbringerproteiner mellom leukocytter (hvite blodlegemer) og spiller en sentral rolle i det kompliserte samspillet mellom immunapparatets celler. Interleukin-2 og mottagermolekylet på målcellene, interleukin-2-reseptorer (IL-2 R) opptrer meget tidlig i immunresponsen. En løselig utgave av reseptoren, IL-2 sR α , kan samtidig opptre i serum, og konsentrasjonen her vil være korrelert til graden av aktivisering av immunapparatets celler. IL-2 sR α bestemmes også med ELISA-teknikk fra R&D Systems (Minneapolis, USA) med kommersielle kits med kitets humant rekombinant IL-2 sR α som standarder.

6.8. Bestemmelse av jernstatus

Jern (S-jern) og total jernbindingskapasitet (TIBC) i serum ble bestemt etter standard kjemisk metode utført på et automatisert Chem 1+ (Bayer - Technicon, USA).

S-jern: Fargestoffet (kromogen) Ferene reagerer med fritt Fe(II) etter at jern er frakoplet protein i sur buffer. Absorbansen fra fargekomplekset Fe-Ferene måles fotometrisk ved 600 nm.

S-TIBC (total jernbindingskapasitet i serum): Overskudd av jern tilsettes serum tilblandet alkalisk buffer. Alle ledige bindingssteder på protein (transferrin) binder jern. Fritt jern som

ikke blir proteinbundet, bestemmes på samme måte som beskrevet ovenfor ved kompleksdannelse med Ferene. Deretter bestemmes total jern i prøven. Konsentrasjonen av kompleksbundet jern subtraheres fra total mengde jern i serum. Resultatet blir TIBC.

Ferritin i serum (S-ferritin): S-ferritin ble bestemt ved hjelp av en immunoassay metode utført på et automatisert analyseinstrument Immuno 1 (Bayer-Technicon, USA). Metoden er en såkalt «Sandwich Magnetic Separation Assay», hvor antistoff-ferritin komplekset bindes til antistoff på en magnetisk partikkel for separasjon. Etter vasking av magnetpartiklene, detekteres antistoff-ferritin komplekset ved en reaksjon med alkalisk fosfatase som produserer fargestoffet paranitrophenoxide, som absorberer ved 405 nm.

Konsentrasjonen av løselig transferrinreseptor i serum (Trf) ble bestemt med immunometriske kits. Kommersielle kits for disse målingene var fra Orion Diagnostics (Espoo, Finland).

6.9. Nevropsykologiske undersøkelser

Den nevropsykologiske undersøkelsen omfattet et nevropsykologisk testbatteri og to skjemaer for angivelse av subjektive symptomer relatert til nervesystemet. Ut fra teori og funn i tidligere manganstudier, ble det satt sammen et nevropsykologisk testbatteri med relativt stor vekt på motoriske tester. De undersøkte individene ble også intervjuet om arbeidshistorien og bakgrunnsdata som utdanning, helseproblemer og livsstilsfaktorer.

6.9.1. Symptomer

To skjemaer for registrering av symptomer som begge har vært anvendt i nevropsykologiske studier av arbeidstakere i Norden ble brukt;

-«Örebro-skjemaet (Q16)» (Lundberg et al., 1997; Bast-Pettersen, 1993) består av 16 spørsmål som omfatter symptomer som f. eks tretthet, konsentrasjonsvansker osv. Det skal krysses av for enten Ja eller Nei. Sumskåren angir antall symptomer (ja-svar).

-«Helsinki-skjemaet», Symptom questionnaire (Finnish Institute of Occupational Health, 1983) inneholder 31 symptomer med lignende utforming som Örebro-skjemaet. Det gis tre svaralternativer: "Sjelden eller aldri", "Av og til", "Ofte".

6.9.2. Motoriske tester

6.9.2.1. Håndstødighet/tremor

Static Steadiness (Kløve/Matthews motor Steadiness Battery (Matthews and Kløve, 1964): Apparatet består av en strømførende penn og en strømførende plate hvor det er boret inn 9 hull med ulik størrelse. Den som blir testet skal forsøke å holde den strømførende pennen i ro i 15 sekunder i hvert hull. Tremor blir registrert med to utfallsvariabler; tid (sekunder) og antall ganger personen berører metallplaten med den strømførende pennen. Testen ble utført med dominant (vanligvis høyre) hånd. Testtid 135 sek.

TREMOR 7.0 (Dansk Produktudvikling ApS) (DPD): Testen består av en elektronisk penn som i en computer registrerer bevegelser i to retninger (ved hjelp av mikroaksellerometere). Den som blir testet skal holde pennen rolig foran seg i 8.2 sekunder. Prestasjonene beskrives som et mål på styrken (aksellerasjonen), og tre mål for frekvensen for tremor.

Utfallsvariablene er:

- Tremor intensitet (aksellerasjon, «power») med måleenhet m/s^2 .
- Median Frekvens (Center Frequency F50): Den mediane frekvens for aksellerasjonene; 50% av kraften som skaper tremor ligger over og 50% under denne frekvensen. Måleenhet; Hz.
- Spredning rundt den mediane frekvens (± 1 SD) (Hz).
- Harmonisk Indeks (HI) som angir hvor jevn tremoren er, definert som hvor lik tremoren er en sinuskurve.

Ett femte mål; Tremor Indeks er satt sammen av de andre fire målene og anvendes ikke (Beuter et al., 1999).

6.9.2.2. Enkelt motorisk tempo og håndkraft

Fingertapping (Lafayette Instrument Company), (Halstead, 1947): Enkelt motorisk (hånd-motorisk) tempo ble testet med en manuell "Fingertapping" test som består av en spake knyttet til et telleverk og montert på en plate. Testen registrerer hvor mange ganger man kan trykke ned spaken med dominant hånds pekefinger i løpet av 10 sekunder.

Foottapping (Matthews & Kløve, 1964): Enkelt motorisk tempo i form av fotbevegelser ble testet med "Foottapping"; en pedal knyttet til et telleverk. Den som blir testet, skal stå i oppreist med skoene på. Hælen skal ikke løftes fra gulvet. Testen registrerer hvor mange ganger personen kan trykke ned pedalen med dominant fot i løpet av 10 sekunder.

Dynamometer (Lafayette Psychological Instruments Modell 78010) (Reitan & Wolfson, 1985) måler håndens gripestyrke i kilogram. Personen blir bedt om å gripe så hardt han kan rundt et håndtak. Gripestyrke ble målt både for dominant og ikke-dominant hånd. Vi ville sikre oss at det ikke var uforholdsmessige forskjeller i styrke mellom hendene.

6.9.2.3. Finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonstid

Grooved Pegboard (Matthews & Kløve, 1964): Testen består av et pinnebrett med 25 hull som alle har et "spor" som peker i ulike retninger. I hullene skal små metallpinner, som også har et "spor", plasseres så raskt som mulig med en hånd av gangen. Testen er et mål for fingerferdighet/finmotorisk tempo. Prestasjonen måles i sekunder anvendt for å plassere alle pinnene.

Catsys System 7.0 Coordination Ability Test System (Dansk Produktudvikling ApS) (DPD): Det ble anvendt en deltest fra CATSYS; Max Frequency Test, hånd pronasjon/supinasjon. Personen skal slå hånden mot en liten plate vekselvis med håndflate/håndbak, i et tempo som angis med en metronom. Tempoet øker, og man skal fortsette så lenge man klarer, slik at man får et mål på maksimalt tempo (i Hz) for å vende hånden. Dominant hånd ble anvendt.

Luria's prøver for motorisk funksjon (Luria-Nebraska Neuropsychological Battery), (Golden et al., 1980). Det ble anvendt en deltest for håndfunksjon (Tommel-finger-sekvens): Personen skal berøre håndens øvrige fingre med tommelen så mange ganger som mulig i løpet av 10 sekunder. Både dominant og ikke-dominant hånd ble testet.

Enkel reaksjonstid (NES2) (Baker et al., 1985): Reaksjonsevne ble målt med en databasert reaksjonstidstest som er en del av NES-batteriet. Personen blir plassert foran en PC. Han skal reagere så raskt som mulig ved å trykke på en knapp på en konsoll hver gang en lysende fir-

kant viser seg på skjermen. Nitti reaksjonstider blir registrert, hvorav de første 10 blir ansett som trening og ikke brukt ved beregning av reaksjonstiden. Gjennomsnittlig reaksjonstid og standard avvik målt i millisekunder registreres.

Hand Eye Coordination Test (HECT) (NES2) (Baker et al., 1985): I denne databaserte testen for øye-hånd-koordinasjon skal personen, ved hjelp av en joy-stick, forsøke å styre et punkt som beveger seg med jevn fart over skjermen, slik at det følger en sinuskurve. Avvik (avstand) fra sinuslinjen målt på 300 steder langs den sinusformede kurven registreres.

6.9.3. Tester for kognitive funksjoner, psykomotorisk tempo og oppmerksomhet

6.9.3.1. Kunnskapsnivå

Informasjon (WAIS) (Engvik et al., 1978; Kaufman, 1990): Dette er en test for generelt kunnskapsnivå. Personen skal svare på spørsmål innenfor emner som natur, samfunn, geografi og litteratur. Det forventes ingen endring i funksjon som følge av manganeksponering. "Informasjon" anses å være mer egnet enn skolegang i kovariansanalyser med hensyn på tidligere intellektuell funksjon (Letz et al., 1996). Resultatet er antall riktige besvarte spørsmål.

6.9.3.2. Psykomotorisk tempo/visuelt-motorisk tempo/kognitiv fleksibilitet

Koding (Digit Symbol, WAIS) er en "papir og blyant test" hvor personen skal kode tall over til symboler så raskt som mulig. Antall riktige kodinger i løpet av 90 sekunder måles, slik at jo høyere tall, jo bedre prestasjon. Testen regnes som den mest følsomme blant WAIS-testene med hensyn til å kunne påvise lette "hjerneskader" (Lezak, 1995).

Trail Making Test (Reitan & Wolfson, 1985): Testen er en "papir og blyant test" som består av to deler, del A og del B. Personen skal med blyant streke opp et "spor", en ubrutt linje mellom tall (del A; 1, 2, 3, o.s.v.) eller mellom tall og bokstaver (del B; 1, A, 2, B, 3, C, o.s.v.). Resultatet måles i tid (sekunder), og jo kortere tid desto bedre prestasjon.

Stroop-Hugdahls interferenstest (Stroop, 1935, Lund-Johansen et al., 1996): Testen måler evnen til å skifte oppmerksomhets -"strategi" eller -"perspektiv" (set), som blant annet er et mål på kognitiv fleksibilitet. Vi brukte en versjon med tre kort i A4 format. Det første kortet har 48 sirkler i seks ulike farger som skal benevnes så raskt som mulig. Det neste kortet viser 48 farge-ord som skal leses så raskt som mulig. Det tredje kortet har 48 farge-ord skrevet i inkongruente farger, f.eks ordet "RØD" skrevet med blå bokstaver. Personen skal si fargen ordet er skrevet med og overse den skrevne teksten, så fort han kan. Dette tredje kortet "Color-word" måler hva som gjerne kalles Stroop-effekten. Tid anvendt for å angi fargene (sek), feil og selvkorrigerede feil ble registrert.

6.9.3.3. Oppmerksomhetsspenn/korttidsminne

Tallhukommelse (Digit Span) (WAIS): Personen skal gjengi tallrekker som leses opp. Testen består av to deltester, en forlengs og en baklengs tallrekke. Resultatet er maksimalt antall tall i riktig rekkefølge som personen klarer å gjenta.

Bentons Visual Retention Test form C, administrasjon A (Benton, 1974). Dette er en test for visuell korttidshukommelse som består av 10 kort hvor det er tegnet inn ulike geometriske

figurer. Hvert kort vises i 10 sekunder, og umiddelbart etter at kortet er fjernet, tegner man figurene etter hukommelsen på et blankt ark. Testskårene er antall rette figurer og antall feil.

6.10. Statistikk

De undersøkte målene for eksponering og helseeffekter er i hovedsak kontinuerlige. Endel av de kontinuerlige målingene er statistisk skjevfordelte. I de tilfellene hvor skjevheten (skewness) i hele materialet overskred 2, ble de kontinuerlige variablene log-transformert, for å oppnå tilnærming til normalfordeling. Man kunne på den måten bruke parametriske tester i hele materialet. I de tilfeller hvor materialet ble logaritmisk transformert presenteres geometrisk gjennomsnitt (GGj), mens aritmetisk gjennomsnitt (AGj) brukes ellers.

Ved sammenligninger mellom to grupper ble t-test brukt, mens variansanalyse (ANOVA) ble brukt for sammenligning av tre eller flere grupper. For å justere gruppeestimer for kovariater (konfoundere) ble kovariansanalyse (ANACOVA) brukt. Enkelte effektmål er dikotome, d.v.s. at bare to utfall er mulige (f.eks. ja/nei). Dette gjelder svar på symptomregistrerings-skjemaene og noen sosiodemografiske bakgrunnsdata. Slike mål ble sammenlignet ved å bruke χ^2 -test, eller hvor forutsetningen for bruk av denne testen ikke var oppfylt, Fisher's exact probability test.

For å undersøke hvordan de målte resultatene fra undersøkelsen påvirkes av flere faktorer ble multipel lineær regresjonsanalyse benyttet. Prosedyren som ble valgt var trinnvis eliminasjon av variabler bakover. Kun variabler med p-verdier for inklusjon lavere enn 0.05 ble inkludert i modellene. Det ble valgt to forskjellige sett av uavhengige variabler (prediktorer), avhengig av hvilke delundersøkelser som ble analysert. Regresjonanalysen var i to trinn. I det første trinnet ble potensielle konfoundere inkludert i tillegg til eksponeringsstatus (eksponert/ikke-eksponert = 1/0). I de tilfellene hvor eksponeringsstatus ble statistisk signifikant (eller grensesignifikant; $p < 0.10$) inkludert i modellen for den gitte avhengige variabel, ble den avhengige variabelen gjenstand for analysetrinn 2. I trinn 2 ble kun de eksponerte individene inkludert i analysene for å studere forholdet mellom eksponeringsmål og effektmål. Eksponeringsvariablene ble introdusert separat inn i modellene i tillegg til konfoundere, dette for å unngå mulige problemer med kolinearitet mellom forskjellige eksponeringsvariabler.

Potensielle konfoundere for de *nevropsykologiske undersøkelsene* var alder, råskåre av resultatene på test for «Informasjon», nåværende alkoholbruk (l/år), nåværende røykevaner (gram/uke), nåværende bruk av medisiner (ja/nei = 1/0), hodeskade med tap av bevissthet (ja/nei = 1/0) og skiftarbeid (ja/nei = 1/0). For undersøkelse av *hormoner og immunologiske markører* ble alder, nåværende alkoholbruk (l/år), nåværende røykevaner (gr/uke) og skiftarbeid (ja/nei = 1/0) introdusert som potensielle konfoundere.

Mål for eksponering var B-Mn, U-Mn, år eksponert for Mn, konsentrasjonen av inhalerbart Mn (IOM_T)(log) og konsentrasjonen av løselig inhalerbart Mn samlet inn ved undersøkelsestidspunktet (IOM_L) (log). Fordi respirabelt Mn bare ble bestemt hos 59 personer, ble dette målet ikke brukt til analysene av helsedata.

Statistiske analyser ble gjort med en personlig datamaskin (PC) med statistikkpakken SPSS, versjon 9.0 for Windows. De rapporterte p-verdier er to-sidig, og i henhold til vanlig medisinsk praksis har vi valgt et signifikansnivå på 0.05 som uttrykk for statistisk signifikante («sikre») gruppeforskjeller eller assosiasjoner.

7. RESULTATER MED VURDERING

7.1. Eksponering for mangan

7.1.1. Resultater

De manganeksponerte hadde vært eksponert i 20.2 (AGj) år (median 20.0; spredning 2.1-41.0). Tabell 2 viser resultatene fra personbårne målinger av Mn i arbeidsluften blant de eksponerte. Individuelle middelveier beregnet for de dagene luftmålingene ble gjort ligger til grunn for resultatene i tabellen. Resultatene av målingene var statistisk skjevfordelte, så både GGj og AGj ble beregnet. Det var stor spredning i pågående eksponering blant de 100 eksponerte, fra 9 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ til 11457 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ inhalerbart Mn. AGj var 753 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ inhalerbart Mn (tilsvarende GGj 301 $\mu\text{g}/\text{m}^3$). Det ble også bestemt respirabelt Mn i en undergruppe eksponerte. GGj for respirabelt Mn på 36 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ var betydelig lavere enn den inhalerbare konsentrasjonen.

Tabell 2 Mangankonsentrasjoner fra personbårne målinger fra respirable og inhalerbare aerosolfraksjoner fra arbeidsatmosfæren hos alle eksponerte, sammenstilt med estimater over konsentrasjonen av lettere løselig mangan. Individuelle gjennomsnittskonsentrasjoner basert på målinger over flere dager er lagt til grunn for beregningene.

	N	AGj [#]	Median	Min	Max	GGj [*]	95% KI _{GGj}
Inhalerbart Mn ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	100	753	275	9	11457	301	231-393
Løselig inhalerbart Mn ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	97	570	187	9	9001	197	147-263
Respirabelt Mn ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59	64	33	3	356	36	27-49
Løselig respirabelt Mn ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	53	49	20	2	320	25	18-34

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt.

Luften i manganlegeringsverkene inneholder Mn bundet i forskjellige kjemiske forbindelser med forskjellig løselighet. Tabell 2 viser konsentrasjonen av løselig inhalerbart Mn (fraksjon 1 + 2 + 3 ved kjemisk spesiering). Blant alle eksponerte fant vi 197 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ løselig inhalerbart Mn (GGj). Konsentrasjonene av løselig respirabelt Mn (GGj = 25 $\mu\text{g}/\text{m}^3$) er også omlag en tredjedel lavere enn det vi finner i hele den respirable fraksjonen.

Luftprøver for personbårne målinger av inhalerbart Mn skulle ideelt sett samles inn over tre arbeidsdager for hvert individ. I prinsippet skulle derfor 100 målinger foreligge fra hver av dagene. På grunn av forskjellige problemer, slik som pumpevikt, batterisvikt o.l. ble det inn-samlet 85 prøver første dag, 93 prøver andre dag og 87 prøver tredje dag. Resultatene viser at GGj for inhalerbart Mn på de tre prøvedagene var sammenliknbare (tabell 3). Dette indikerer at eksponeringen for Mn over et så kort tidsintervall på gruppebasis er forholdsvis stabil.

Tabell 3 Gjennomsnittskonsentrasjoner av inhalerbart Mn (i $\mu\text{g}/\text{m}^3$) fra personbårne målinger tatt på tre påfølgende prøvedager.

	N	AGj [#]	Median	Min	Max	GGj [*]	95% KI _{GGj}
1. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	85	896	266	15	27177	270	199-366
2. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	93	642	245	10	5534	241	180-323
3. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	87	780	221	7	14630	253	186-344

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt.

Eksponering for respirabelt Mn ble undersøkt hos tilsammen 59 eksponerte personer, ifølge protokollen på tre arbeidsdager. Det ble samlet inn 56 prøver første dag, 56 prøver den andre dagen og 55 prøver den tredje dagen. Resultatene (tabell 4) viser at GGJ for respirabelt Mn på de tre prøvedagene varierte noe mer enn det gjorde for inhalerbart Mn. Dette kan indikere at eksponeringen for respirabelt Mn over et så kort tidsintervall er noe mer varierende enn for inhalerbart Mn.

Tabell 4 Gjennomsnittskonsentrasjoner av respirabelt Mn (i $\mu\text{g}/\text{m}^3$) fra personbårne målinger tatt på tre påfølgende prøvedager.

	N	AGj [#]	Median	Min	Max	GGj [*]	95% KI _{GGj}
1. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	56	73	29	3	1011	28.5	20.0-40.5
2. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	56	50.5	20	1.5	288.5	21.0	15.0-31.5
3. dag ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	55	68	40	2.5	332	36.0	26.0-49.5

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt.

Omlag 10% (GGj 10.6%; 95% KI 8.9% - 12.5%) av mangankonsentrasjonen målt i inhalerbar fraksjon ble gjenfunnet i respirabel fraksjon. Dette fremkom når alle respirable og inhalerbare personbårne prøver samlet parallelt ble tatt hensyn til (tabell 5). Det var bare små forskjeller i dette estimatet på de tre påfølgende prøvedagene.

Tabell 5 Andelen (i %) Mn funnet i respirabel fraksjon i forhold til inhalerbar fraksjon i aerosol innsamlet parallelt.

	N	AGj [#]	Median	Min	Max	GGj [*]	95% KI _{GGj}
1. dag (%)	49	14.8	10.9	1.0	88.0	9.7	7.4-12.7
2. dag (%)	54	15.3	10.2	0	93.0	9.7	7.0-13.5
3. dag (%)	50	20.5	14.1	1.0	133.0	12.7	9.5-16.9
Alle dager (%)	153	16.8	11.2	0	133.0	10.6	8.9-12.5

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt.

Tabell 6 viser resultatene fra den kjemiske spesieringen av inhalerbart Mn. Alle spesierte filtre er lagt til grunn for beregningene. Gjennomgående var det lave konsentrasjoner av Mn i den lettest løselige fraksjon 1. De høyeste konsentrasjonene ble på alle tre prøvedagene funnet i fraksjon 2. Den tungt løselige fraksjon 4, som i hovedsak inneholder SiMn, inneholdt de nest høyeste konsentrasjonene på alle tre prøvedagene. Andelen tungt løselig Mn var høyere (AGj 48.1%; spredning 0.7 - 97.1; N = 67 filtre) ved det verket som bare produserte SiMn enn ved de to verkene (AGj 17.9%; spredning 0.2 - 77.0; N = 132 filtre) som produserte både FeMn og SiMn ($p < 0.001$).

Tabell 6 Konsentrasjonen av kjemisk spesiert (se metodebeskrivelse) inhalerbart Mn (i $\mu\text{g}/\text{m}^3$) samlet på tre arbeidsdager og som gjennomsnitt over alle dagene.

	N	AGj [#]	Median	Min	Max	GGj [*]	95% KI _{GGj}
1. dag							
fraksjon 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59	27	16	2	146	15	11-20
« 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59	484	115	4	14000	117	79-173
« 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59	233	30	<0.5	7170	31	19-50
« 4 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	59	278	67	1	5990	62	40-96
2. dag							
fraksjon 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	86	28	16	1	352	14	11-18
« 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	86	296	122	5	3840	105	76-146
« 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	86	166	32	<0.5	3010	31	21-47
« 4 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	86	130	34	2	1970	41	30-56
3. dag							
fraksjon 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	54	22	13	2	181	12	9-17
« 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	54	352	107	11	5010	122	84-178
« 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	54	277	20	2	9360	32	20-51
« 4 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	54	163	54	1	2630	48	31-76
Gjennomsnitt alle dager							
fraksjon 1 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	97	27	19	2	181	16	13-20
« 2 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	97	337	125	6	6280	128	96-169
« 3 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	97	206	31	<0.5	3176	38	27-55
« 4 ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)	97	163	51	2	2455	51	38-69

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt.

Bestemmelser av kjemisk spesiert Mn i parallelle prøver av både inhalerbar og respirabel aerosol foreligger hos 53 personer. Sammenhengen mellom konsentrasjonen av inhalerbart og respirabelt Mn i alle fire fraksjoner var god, med korrelasjonskoeffisienter (Pearson) i området 0.72 til 0.83 (tabell 7). Hos de 59 individene hvor respirabel og inhalerbar aerosol ble samlet parallelt var korrelasjonskoeffisienten (Pearson) 0.75 (tabell 7). Sammenhengen vises i figur 1 (se vedlegg).

Tabell 7 Pearson's korrelasjonskoeffisienter for sammenhengen mellom konsentrasjoner av inhalerbart og respirabelt Mn innsamlet parallelt, inndelt etter løselighetfraksjonenes^{*}.

	Respirabel fraksjon (log)				Samlet
	1	2	3	4	
Inhalerbar fraksjon 1 (log) (n=53)	0.72 ^{p<0.001}	-	-	-	-
« « 2 (log) (n=53)	-	0.83 ^{p<0.001}	-	-	-
« « 3 (log) (n=53)	-	-	0.77 ^{p<0.001}	-	-
« « 4 (log) (n=53)	-	-	-	0.72 ^{p<0.001}	-
Alle fraksjoner (log) (n=59)	-	-	-	-	0.75 ^{p<0.001}

^{*}Ved kjemisk spesiering (se metodebeskrivelse)

7.1.2. Vurdering

Eksponeringsmålene for Mn i arbeidslufta baserte seg i hovedsak på bestemmelse av Mn i inhalerbar fraksjon. Partikler i inhalerbar aerosol har en størrelse som gjør det mulig at de kan trenge inn i nese/munn og deponere der ($d_{ae} \leq 100 \mu\text{m}$). Vanligvis vil en betydelig andel (avhengig av partikkelstørrelsesfordeling) av inhalerbar aerosol ikke trenge ned i lungene, men

svelges ned i mage/tarm kanalen. Det har vært vist at bare få prosent lett løselig Mn (3-6%) tas opp i mage-tarm kanalen.

Det ble også bestemt Mn i respirabel fraksjon hos utvalgte personer. Manganholdige partikler i respirabel aerosol har en størrelse som muliggjør penetrasjon ned i alveolene (luftblærene). Spesielt hvis Mn finnes i en mindre tungt løselig form, antas at Mn raskt vil kunne absorberes over i blodbanen. For ytterligere detaljer henvises det til Nieboer et al. (1999).

I gruppen eksponerte var GGj for Mn i inhalerbar fraksjon $301 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Tiltross for høye målte enkeltkonsentrasjoner av Mn, opptil $11457 \mu\text{g}/\text{m}^3$, var konsentrasjonen i middel lavere enn det man kanskje har observert ved tidligere yrkeshygieniske kartlegginger innenfor manganlegeringsindustrien. Bakgrunnen for dette kan være måten de eksponerte ble rekruttert til undersøkelsen. Utvalget var tilfeldig blant alle som arbeidet i et område hvor Mn forekommer i arbeidsatmosfæren, og ikke basert på noen på forhånd antatt høyt eksponerte grupper.

Kjemisk spesiering av innsamlet aerosol ble gjort for å vurdere sammensetningen av de forskjellige manganforbindelsene og deres løselighet. GGj for løselig inhalerbart Mn var $197 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Det indikerer at en forholdsvis stor andel Mn i arbeidsatmosfæren er i en tungt løselig form. Hvilken betydning det har for opptak og eventuelt toksisitet vet vi ikke. Resultatene viser relativt mer tungt løselig Mn i arbeidsatmosfæren ved Øye smelteverk, som kun produserer silikomangan. Forskjellen er stor, med 48.1% tungt løselig Mn i arbeidsluften ved verket som bare produserer SiMn, mot 17.9% ved verkene som produserer både SiMn og FeMn.

Bestemmelse av Mn i respirabel aerosol viste forholdsvis lave konsentrasjoner. Kun $36 \mu\text{g Mn}/\text{m}^3$ i GGj ble målt hos de 59 eksponerte hvor slike personbårne prøver foreligger. Hvis man sammenligner konsentrasjonen av Mn i respirabel aerosol med konsentrasjonen av Mn i inhalerbar aerosol samlet inn parallelt, var omlag 10% av Mn i inhalerbar aerosol tilstede i respirabel aerosol. Dette viser at Mn i hovedsak finnes i forholdsvis grove partikler. Det var en god statistisk sammenheng mellom konsentrasjonen av Mn målt i respirabel og i inhalerbar aerosol, noe som gjenspeiler at forholdene er slik i store deler av verkene.

Undersøkelsen var ikke primært en eksponeringsstudie, men en undersøkelse av mulige helseeffekter forårsaket av eksponering for Mn. Nevropsykologiske undersøkelser og kartlegging av hormoner var primærfokus. Det er derfor på sin plass å vurdere pågående eksponering i denne undersøkelsen mot eksponeringsopplysninger i andre helseundersøkelser.

For å gi et perspektiv for nivåer for eksponering hvor manifeste tilfeller av manganisme har blitt rapportert, har det eksempelvis i mangangruveindustrien i Marokko og i Chile vært rapportert konsentrasjoner henholdsvis opp til over $1000 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ (Rodier, 1955) og $0.6-46 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ (Schuler et al., 1957). I manganlegeringsindustrien i USA ble fem tilfeller av manganisme identifisert blant 142 ansatte. De hadde vært langvarig eksponert, og fabrikken hadde gjort store forandringer i ventilasjonsforholdene. Før ombygging ble luftkonsentrasjonene rapportert til flere ti-talls $\text{mg Mn}/\text{m}^3$, mens konsentrasjonen etter ombygging ble rapportert i området $0.1-13.3 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ (Smyth et al., 1973). Så sent som i 1989 ble det rapportert seks tilfeller av manganisme i et manganlegeringsverk på Taiwan etter defekter i et ventilasjonsanlegg med eksponeringsnivåer opptil $28 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ (Chin-Chang et al., 1989; Wang et al., 1989). Ved knusing av manganmalm med rapporterte eksponeringsnivåer opp til over $30 \text{ mg Mn}/\text{m}^3$ har manganisme vært rapportert ved eksponeringstid ned til seks måneder (Tanaka og Lieben, 1969; Cook et al., 1974). Ved produksjon av manganstål har tilfeller av

manganisme blitt påvist ved luftkonsentrasjoner opptil 20 mg/m³ (Tanaka og Lieben, 1969). Metoder for innsamling og måling av luftprøver har generelt vært mangelfullt beskrevet. Fra midten av 1980-tallet ble det fokusert på potensielle nevrologiske effekter forårsaket av manganeksponering ved bruk av mer følsomme nevropsykologiske metoder.

I en tverrsnittundersøkelse av 141 menn ansatt for produksjon av manganoksider og lett løselige mangansalter ble personbårne luftprøver tatt hos 80 individer (Roels et al., 1987). Det fremgår ikke helt klart hvilke metoder som ble benyttet, men antageligvis ble tilnærmet den torakale fraksjonen bestemt. GGj for Mn i arbeidslufta var 0.94 mg/m³ (spredning 0.07 - 8.61). Dette er omlag tre ganger så høy konsentrasjon som i vår under-søkelse. Vi antar at hvis måleutstyret vi brukte til luftmålinger av inhalerbar aerosol hadde blitt brukt i den undersøkelsen, ville de målt noe høyere konsentrasjoner.

Iregren (1990) studerte 30 menn fra to uspesifiserte støperier (uklar type manganforbindelser). Dokumentasjon av eksponering er mangelfull. Konsentrasjonen av Mn i arbeidslufta angis å variere mellom 0.02 og 1.4 mg/m³ (gjennomsnitt 0.25; median 0.14). Antall målinger, om det er stasjonære eller personbårne målinger, eller type prøvetakingsutstyr oppgis ikke. Det oppgis at eksponeringen tidligere var forholdsvis lik den som var på prøvetakingstidspunktet.

Roels et al. (1992) undersøkte 92 batteriarbeidere som ble eksponert for MnO₂. Eksponeringen (personbårne prøver) var i området 46-10840 µg Mn/m³ i total støv (GGj 0.95 mg/m³). Med utstyret vi brukte ville de sannsynligvis målt noe høyere konsentrasjoner. Derimot er målemetodene for respirabelt Mn (GGj 215 µg/m³) sammenlignbare med våre målinger. Samlet vurderes eksponeringen å være betydelig høyere enn i vår undersøkelse.

Den eneste nevropsykologiske studien hvor tidligere eksponeringsnivå synes rimelig godt dokumentert ble publisert av Chia et al. (1993). Pågående eksponering ble rapportert til å være 0.06 mg/m³ i gjennomsnitt, men hele 6 mg/m³ 10 år tidligere.

Mergler et al. (1994) undersøkte 74 personer fra et manganlegeringsverk med alternerende produksjon av ferro- og silikomangan. Stasjonære målinger av Mn på tidspunktet for undersøkelsen (n=38) viste et GGj på 0.23 mg Mn/m³, mens respirabelt mangan i 37 stasjonære prøver ble oppgitt til GGj på 0.035 mg/m³. Dette er tilsynelatende konsentrasjoner i samme størrelsesorden som de vi måler i vår undersøkelse, men stasjonære målinger tenderer til å underestimere personlig eksponering. Eksponeringsbeskrivelsen kan anses som mangelfull.

Lucchini et al. (1995) undersøkte 58 arbeidere fra et manganlegeringsverk som var forbigående ute av drift. Eksponeringen oppgis å være redusert de siste 10 årene før undersøkelsen, fra 1590 µg/m³ til 270 µg/m³ blant de høyest eksponerte; fra 319 til 124 blant medium eksponerte og fra 70 til 27 blant de lavest eksponerte. Opplysninger mangler om antall målinger, om det er stasjonære eller personbårne og hvilken aerosolfraksjon som er samlet. Dette gjør at en ikke kan sammenligne eksponeringsnivåene med nivåene fra vår undersøkelse.

Flere av de ovenfor nevnte undersøkelsene har tildels mangelfull karakterisering av eksponering for Mn, slik at det kan være vanskelig å sammenligne resultatene med vår undersøkelse. I de tilfellene hvor det foreligger akseptable eksponeringsopplysninger, vurderer vi pågående eksponering lavere i vår undersøkelse sammenlignet med de andre undersøkelsene.

7.2. Sporgrunnstoff i biologiske prøver

7.2.1. Resultater

Tabell 8 viser konsentrasjonen av sporgrunnstoffer i blod og urin hos alle eksponerte og kontroller. Det var som ventet statistisk signifikant høyere konsentrasjon av B-Mn og U-Mn i den eksponerte gruppen, mens konsentrasjonene av kvikksølv og kadmium i blodet og urinen var sammenliknbare i gruppene. Konsentrasjonen av B-Pb var ubetydelig, men statistisk signifikant, høyere i den eksponerte gruppen enn i kontrollgruppen.

Tabell 8. Konsentrasjonen av sporgrunnstoffer i blod og urin hos 100 menn eksponert for Mn i norske manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	Gjs.	Median	Spredning	Gjs.	Median	Spredning	
B-Mn (nmol/l) [#]	189	181	84-426	166	158	72-374	0.002
B-Cd (nmol/l) [#]	8.5	5	1-33	7.2	5	0.50-30	0.17
B-Pb (µmol/l) [*]	0.16	0.16	0.05-1.27	0.12	0.12	0.01-0.58	0.001
B-Hg (nmol/l) [#]	20	19	3-67	19	16	3-56	0.39
U-Mn (nmol/mmol kr.) [*]	0.9	0.8	0.1-126.3	0.4	0.3	0.1-13.1	<0.001
U-Cd (nmol/mmol kr.) [#]	0.6	0.5	0.1-1.9	0.6	0.5	0.1-1.5	0.48
U-Hg (nmol/mmol kr.) [*]	1.0	1.0	0.1-4.6	1.0	0.9	0.1-10.7	0.42

^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt; [#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt.

7.2.2. Vurdering

Høyere konsentrasjon av B-Mn og U-Mn i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen var ventet, fordi målgruppen for undersøkelsen er eksponert for Mn i arbeidet. En vet ikke hva som er en «normal» konsentrasjon av Mn i biologiske væsker hos mennesker i Norge, men i denne undersøkelsen var konsentrasjonen av U-Mn omtrent doblet, mens B-Mn var omlag 15% høyere i eksponert gruppe sammenlignet med kontrollgruppen.

I den senere tid har det vært fokusert mye på forekomsten av kvikksølv i manganlegeringsindustrien. Konsentrasjonene av U-Hg og B-Hg var sammenliknbare hos de eksponerte og kontrollene. Til sammenligning ble det i 1997 målt U-Hg (gj.sn. 1.3 nmol/mmol kr., median 1.1, spredning 0.2 - 5.0) og B-Hg (gj.sn. 18.5 nmol/l, median 17.0, spredning 8 - 36) blant ansatte i en annen del av prosessindustrien (Ellingsen og Efskind, 1999). De konsentrasjonene er sammenliknbare med det vi målte hos de manganeksponerte.

Konsentrasjonen av B-Cd og U-Cd var også sammenliknbare i de to gruppene. Konsentrasjonene påvirkes betydelig av røykevaner, og nåværende røykere har mye høyere B-Cd enn ikke-røykere. Undersøkelsen av ansatte fra annen prosessindustri (Ellingsen og Efskind, 1999) viser kadmiumkonsentrasjoner på samme nivå som hos de manganeksponerte.

Konsentrasjonene av B-Pb var lave i begge grupper, men noe høyere hos de manganeksponerte. Det har de siste 10 årene vært en betydelig reduksjon i bruken av blyholdig bensin i Norge, og tilsvarende har konsentrasjonen av B-Pb blitt redusert. Konsentrasjonen av B-Pb hos ansatte i prosessindustri uten arbeidsrelatert eksponering for bly var i gjennomsnitt 0.12 µmol/l (median 0.09, spredning 0.05 - 0.37) (Ellingsen og Efskind, 1999). Enkelte personer i

vår undersøkelse hadde B-Pb over 1 $\mu\text{mol/l}$, opptil 1.27 $\mu\text{mol/l}$. Det antas derfor at enkelte personer i undersøkelsen kan ha et visst arbeidsrelatert blyopptak.

7.3. Sammenhengen mellom mangan i luft, blod og urin

7.3.1. Resultater

Tabell 9 viser sammenhengen mellom inhalerbart og respirabelt Mn, og henholdsvis B-Mn og U-Mn. Det er ingen statistisk signifikant sammenheng mellom inhalerbart Mn, uavhengig av løselighet, og B-Mn. Respirabelt Mn har heller ingen god sammenheng med B-Mn. U-Mn er først og fremst assosiert med respirabelt Mn. År eksponert for Mn er ikke statistisk signifikant assosiert med verken B-Mn eller U-Mn.

Tabell 9 Pearson's korrelasjonskoeffisienter mellom B-Mn og U-Mn og henholdsvis inhalerbart og respirabelt Mn.

		B-Mn	U-Mn (log)
Inhalerbar fraksjon 1 (log)	(n=97)	0.12	0.09
« « 2 (log)	(n=97)	0.09	0.22 ^{p=0.03}
« « 3 (log)	(n=97)	0.09	0.20
« « 4 (log)	(n=97)	0.01	0.17
« alle fraksjoner (log)	(n=100)	0.15	0.23 ^{p=0.02}
« løselige fraksjoner [∇] (log)	(n=97)	0.09	0.21 ^{p=0.04}
Respirabel fraksjon 1 (log)	(n=53)	0.22	0.26
« « 2 (log)	(n=53)	0.24	0.35 ^{p=0.01}
« « 3 (log)	(n=53)	0.27 ^{p=0.048}	0.48 ^{p<0.001}
« « 4 (log)	(n=53)	0.22	0.24
« alle fraksjoner (log)	(n=59)	0.24	0.34 ^{p=0.008}
« løselige fraksjoner [∇] (log)	(n=53)	0.25	0.38 ^{p=0.005}
År eksponert	(n=100)	0.14	0.09

[∇] Alle løselige fraksjoner; Fraksjon 1 + 2 + 3 i henhold til spesiering

I figur 2 (se vedlegg) er den eksponerte gruppen delt inn i tre like store undergrupper (lavt; medium; og høyt eksponert) basert på de forskjellige luftmålene for pågående eksponering. Gruppens U-Mn (GGj og 95% KI) er vist på figuren. Venstre side av figuren viser forholdet mellom U-Mn og respirabelt Mn (både løselig og samlet). Høyre side av figuren viser forholdet mellom U-Mn og inhalerbart Mn (både løselig og samlet). Til sammenligning er U-Mn hos alle kontrollene også vist på figuren. Figuren viser at de eksponerte har høyere konsentrasjon av U-Mn enn kontrollene. Nivået på eksponering for både løselige respirabelt Mn og samlet respirabelt Mn synes best å samsvare med de målte konsentrasjoner av U-Mn. Nivået på eksponering for inhalerbart Mn (både løselig og samlet) synes derimot ikke å samsvare tilsvarende godt med de målte konsentrasjonene av U-Mn. Faktisk har de individene som er lavest pågående eksponert for inhalerbart Mn høyere U-Mn enn de som er medium eksponert. Således understøtter figuren korrelasjonskoeffisientene vist i tabell 9.

Figur 3 viser sammenhengen mellom de individuelle konsentrasjonene av løselig respirabelt Mn og U-Mn. Selv om korrelasjonskoeffisienten (Pearson's $r = 0.38$) er statistisk signifikant, indikerer figuren at spredningen i de parvise observasjonene er stor.

7.3.2. Vurdering

Det er ingen sikker sammenheng mellom B-Mn og henholdsvis eksponeringens varighet eller konsentrasjonen av inhalerbart Mn. De forskjellige fraksjonene av respirabelt løselig Mn var alle enten statistisk signifikant eller nesten statistisk signifikant assosiert med B-Mn, men korrelasjonskoeffisientene var lave. Dette indikerer at B-Mn ikke er et godt mål for pågående eksponering.

For U-Mn var mønsteret i sammenhengene med eksponeringsmålene i luft annerledes. Statistisk signifikante svake sammenhenger ble observert mellom enkelte mål for inhalerbart Mn og U-Mn. Derimot var sammenhengen sterkere mellom de forskjellige målene for respirabelt Mn og U-Mn. De to dominerende løselige respirable fraksjonene korrelerte høyest med U-Mn, mens den tungt løselige respirable fraksjonen (fraksjon 4) ikke var statistisk signifikant korrelert med U-Mn. Dette kan indikere at respirabelt Mn, og kanskje spesielt de løselige forbindelsene, bidrar mest til opptaket av Mn blant de ansatte. På grunn av den store spredningen av U-Mn ved gitte eksponeringsnivåer, gir ikke undersøkelsen holdepunkter for at U-Mn har god sammenheng med Mn i arbeidsluften på individuelt nivå.

Få undersøkelser av sammenhengen mellom Mn i arbeidsluften hos pågående eksponerte og henholdsvis B-Mn og U-Mn er publisert. Roels et al. (1992) fant ingen sammenheng mellom «totalt» eller respirabelt Mn i arbeidsluften målt ved personbårne målinger og henholdsvis B-Mn og U-Mn. Den samme forfatteren hadde noen år tidligere ikke funnet noen sammenheng mellom «total» Mn i arbeidsluften (i en fabrikk som produserer manganoksid og mangan-salter) og henholdsvis B-Mn og U-Mn (Roels et al., 1987). Vår undersøkelse indikerer at det likevel kan være en sammenheng mellom pågående eksponering for løselig respirabelt Mn og konsentrasjonen av U-Mn hos de eksponerte. Sammenhengen er så svak at den neppe kan utnyttes til biologisk overvåking på individnivå av eksponerte i manganlegeringsverk.

En sammenheng mellom kumulativ manganeksponering og henholdsvis B-Mn og U-Mn hos manganlegeringsarbeidere som ikke var pågående eksponert, har vært rapportert (Lucchini et al., 1995). Det er uklart om de data som ligger til grunn for utregningen av de kumulative dosemålene er tilstrekkelig til at slike beregninger kan gjøres. To andre studier viste ingen sammenheng mellom kumulativ manganeksponering og henholdsvis U-Mn og B-Mn (Roels et al., 1987; Roels et al., 1992). Det kan derfor synes uklart hvorvidt kumulativ tidligere eksponering har en sammenheng med U-Mn eller B-Mn. Det nærmeste målet for kumulativ eksponering i vår undersøkelse var «år eksponert for Mn». Det eksponeringsmålet hadde ingen enkel lineær sammenheng med U-Mn eller B-Mn.

7.4. Jernstatus

7.4.1. Resultater

Individuell jernstatus har vært vist både å kunne modifisere opptaket av Mn og også å kunne influere på Mn's toksisitet. Jernmangel har i disse sammenhengene vært ansett uheldig, og opptaket av Mn har vært dokumentert å øke ved jernmangel.

Resultatene av parametre for jernstatus blant alle eksponerte og alle kontrollene vises i tabell 10. Bare konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum var statistisk signifikant forskjellig i

gruppene. De eksponerte hadde lavere konsentrasjoner enn kontrollene. Denne markøren anses som svært følsom for jernstatus, og mer følsom enn de andre markørene som ble brukt.

Tabell 10 Jernstatus hos 100 menn eksponert for Mn i norske manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p
	Gjs.	Median	Spredning	Gjs.	Median	Spredning	
Transferrinreseptor* (mg/l)	2.2	2.2	1.2-4.6	2.6	2.6	1.4-10.0	<0.001
Transferrinmetning (%) [#]	33.2	30.5	8.9-93.7	31.0	31.4	4.1-69.6	0.25
Ferritin (µg/l) [#]	129	106	6-641	138	130	2-482	0.49
Serum-jern (µmol/l) [#]	18.5	17.0	6.3-46.0	18.0	18.2	3.4-35.5	0.65
S-TIBC (µmol/l) [#]	58	57	41-116	59	59	42-83	0.32

* GGj = geometrisk gjennomsnitt; [#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt.

Det var en statistisk signifikant sammenheng mellom konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum og B-Mn i kontrollgruppen (Pearson's korrelasjonskoeffisient = 0.48; p < 0.001). Kontroller med de høyeste konsentrasjonene av transferrinreseptorer i serum hadde også høyere B-Mn. Derimot var det ingen slik sammenheng i eksponert gruppe. Kontrollene ble stratifisert (inndelt) i tre like store grupper («lav», «medium» og «høy») basert på konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum (figur 4, se vedlegg). Kontrollenes B-Mn var lavere hvis de hadde «lav» eller «medium» konsentrasjon av transferrinreseptorer i serum. Derimot var B-Mn på samme nivå hos kontroller med «høy» konsentrasjon av transferrinreseptorer i serum som hos de manganeksponerte.

Ved multippel lineær regresjonsanalyse blant alle 200 deltakerne ble eksponeringsstatus (eksponert/ikke eksponert) inkludert i tillegg til alder, røykevaner (gr/uke), alkoholbruk (l/år) og skift (ja/nei). Eksponeringsstatus ble inkludert i modellen i tillegg til røykevaner, begge med p-verdier for inklusjon <0.01, for variabelen transferrinreseptorer i serum. Både røykevaner og eksponeringsstatus predikerte lavere konsentrasjon av transferrinreseptorer i serum (resultater ikke vist). Når bare eksponerte ble inkludert i regresjonsanalysene, og eksponeringsstatus ble byttet ut med de forskjellige eksponeringsmålene, ble røykevaner nesten statistisk signifikant inkludert i modellen (p = 0.051), mens pågående eksponering for løselig inhalerbart Mn ble utelukket fra modellen med en p-verdi på 0.088.

7.4.2. Vurdering

Til tross for at det allerede på 1950-tallet ble foreslått at manganeksponerte med jernmangel var mer sårbare for eksponering, har jernstatus vært lite fokusert i de senere årenes epidemiologi. I vår undersøkelse brukte vi flere tradisjonelle mål for jernstatus. S-ferritin er et mål for jern som er lagret i kroppen, og det var ingen sikker forskjell mellom gruppene for denne markøren. Heller ikke konsentrasjonene av s-jern, transferrinmetning eller total jernbindingskapasitet var forskjellig i de to gruppene.

Derimot var konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum statistisk signifikant lavere i den eksponerte gruppen sammenlignet med referansegruppen. Transferrinreseptorer er strukturer på overflaten til alle celler i kroppen som behøver jern. Reseptorene «slites» av cellenes overflate etter «bruk» og kan deretter måles i serum. Når celler i kroppen trenger mye jern behøves mange reseptorer, mens når cellene har nok jern vil det foreligge færre reseptorer. Funnet i vår

undersøkelse kan derfor bety at cellene til de manganeksponerte signaliserer at de ikke har behov for så mye jern.

Det antas idag at reguleringen av transferrinreseptorer på cellenes overflate bestemmes av mengden jern intracellulært (inni cellene). På denne bakgrunnen er det vanskelig å forklare forskjellen i konsentrasjonen av transferrinreseptorer mellom gruppene. Mangan transporteres fysiologisk, som jern, på transferrinmolekylet. En kan derfor teoretisk tenke seg at transferrinreseptorene også delvis reguleres av Mn. Det kan forklare den lavere konsentrasjonen som måles blant de eksponerte. En annen tenkbar forklaring kan være at jern forskyves intracellulært på grunn av øket opptak av Mn, og at denne forskyvningen bidrar til nedregulering av transferrinreseptorer. Dette er rene hypoteser. Vi har ikke idag et fullgodt svar på hvorfor konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum er forskjellig i de to undersøkte gruppene, men vi finner det ikke særlig sannsynlig at personer som ansettes i manganlegeringsverkene i utgangspunktet har lavere konsentrasjoner av transferrinreseptorer i serum enn andre. Den nesten statistisk signifikante sammenhengen mellom pågående eksponering for løselig inhalerbart Mn og konsentrasjonen av transferrinreseptorer i serum øker sannsynligheten for at funnet har en sammenheng med eksponering for Mn.

Transferrinreseptorer i serum er en «ny» markør, og oss bekjent har den aldri tidligere vært målt i en gruppe manganeksponerte mennesker. Dette maner til forsiktighet i tolkningen av funnet. Vi antar ikke at forskjellen har en klinisk betydning, men det er mulig at funnet kan være et bidrag til øket forståelse av hvordan eksponering for Mn virker inn på mennesker. Funnet bør følges opp i ytterligere studier.

Det ble funnet at kontroller med «høy» konsentrasjon av transferrinreseptorer i serum hadde høyere konsentrasjon av B-Mn enn de andre kontrollene. Bare få av disse kontrollene oversteg laboratoriets referanseområde for å ha lav jernstatus, mens nesten alle var «normale» med henblikk på jernstatus. Dette kan tolkes som at individuell jernstatus synes å være en viktig determinant for den konsentrasjonen av B-Mn som måles i en normalbefolkning. Det at kontroller med «høy» konsentrasjon av transferrinreseptorer i serum hadde omtrent lik konsentrasjon av B-Mn som hele gruppen av manganeksponerte, gjør det vanskeligere å tolke hva B-Mn i en manganeksponert populasjon egentlig betyr.

7.5. Nevropsykologiske undersøkelser av nervesystemet

7.5.1. Resultater fra symptomregistrering

Den eneste statistisk signifikante gruppeforskjellen i angivelsen av subjektive symptomer ved bruk av Helsinki-skjemaet ble registrert for spørsmål 25 (tabell 11). Flest kontroller anga å ha plager. Tre eksponerte anga å «ofte skjelve på hendene» mot en kontroll (sp.m.31).

Tabell 11 Andel (i %) eksponerte (E) og kontroller (K) som anga følgende symptomer ved besvarelse av Helsinki-skjemaet (n=100 i hver gruppe).

Symptom i løpet av det siste året	Sjelden eller aldri		Av og til		Ofte		p-verdi
	E	K	E	K	E	K	
1. Har du vanskeligheter med å sovne?	50.5	42.0	43.4	53.0	6.1	5.0	0.40
2. Sover du dårlig, har du lett for å våkne om natten?	47.5	50.0	40.4	31.0	12.1	19.0	0.25
3. Har du mareritt?	91.8	89.0	8.2	9.0	0	2.0	0.37
4. Er du unormalt trøtt etter arbeidshagens slutt?	42.4	34.0	47.5	55.0	10.1	11.0	0.47
5. Er du trøtt når du står opp om morgenen?	34.3	27.3	43.4	47.5	22.2	25.3	0.56
6. Sovner du foran TV'n?	45.5	50.0	43.4	42.0	11.1	8.0	0.69
7. Føler du deg søvning om dagen?	42.4	36.7	47.5	57.1	10.1	6.1	0.33
8. Blir du sliten (trøtt) når du er sammen med andre mennesker?	68.7	73.0	28.3	26.0	3.0	1.0	0.54
9. Glemmer du ofte hva du har tenkt å gjøre eller si?	44.4	49.0	51.5	46.0	4.0	5.0	0.73
10. Har du lett for å glemme ting?	39.4	41.0	49.5	52.0	11.1	7.0	0.60
11. Har du vanskelig for å konsentrere deg?	53.5	52.5	41.4	42.4	5.1	5.1	0.99
12. Har du lett for å falle i egne tanker?	46.5	38.4	45.5	51.5	8.1	10.1	0.51
13. Har du lett for å svette?	45.5	38.0	29.3	38.0	25.3	24.0	0.40
14. Er du svimmel av og til?	69.7	68.0	26.3	31.0	4.0	1.0	0.33
15. Er du plaget av hodepine?	65.7	66.0	27.3	27.0	7.1	7.0	1.0
16. Har du hjertebank?	82.7	75.8	14.3	24.2	3.1	0	0.053
17. Føles det som om du har en klump i halsen?	86.7	84.8	12.2	12.1	1.0	3.0	0.61
18. Forandrer humøret ditt seg noen ganger uten grunn?	67.3	66.7	31.6	31.3	1.0	2.0	0.85
19. Føler du deg deprimert?	74.5	67.7	23.5	30.3	2.0	2.0	0.56
20. Føler du deg irritert?	52.0	52.5	48.0	44.4	0	3.0	0.21
21. Føler du deg rastløs?	41.8	33.3	50.0	62.6	8.2	4.0	0.16
22. Føler du deg engstelig?	73.5	72.7	23.5	24.2	3.1	3.0	0.99
23. Føler du deg initiativløs?	59.2	56.1	35.7	37.8	5.1	6.1	0.89
24. Føler du deg kraftløs i armer eller hender?	85.7	81.8	10.2	13.1	4.1	5.1	0.76
25. Føler du deg kraftløs i beina?	91.8	78.8	7.1	18.2	1.0	3.0	0.04
26. Hender det at du mister eller glipper ting?	76.5	77.8	22.4	22.2	1.0	0	0.60
27. Har du problemer med å kontrollere håndbevegelser når det kreves styrke eller nøyaktighet?	84.7	82.8	13.3	17.2	2.0	0	0.28
28. Hender det at du hopper over linjer når du leser?	63.9	59.6	33.0	37.4	3.1	3.0	0.81
29. Har du «øresus», eller «ringer» det i ørene dine?	75.5	67.7	14.3	24.2	10.2	8.1	0.20
30. Har du vanskelig for å gå i mørket?	89.7	87.9	8.2	11.1	2.1	1.0	0.68
31. Er du skjelven på hendene?	82.7	76.8	14.3	22.2	3.1	1.0	0.23

Enkeltsymptomer i Helsinki-skjemaet ble slått sammen til overordnede symptomkompleks. Besvarelsene «sjelden eller aldri», «av og til» og «ofte» ble skåret henholdsvis 1, 2 og 4. Gjennomsnittsskårene i de to gruppene var sammenlignbare (tabell 12).

Tabell 12 Resultatet på seks symptomskalaer blant 100 manganeksponerte og 100 kontroller.

Symptomskala	Ekspontert	Kontroll	p-verdi
	AGj.	AGj.	
Søvnforstyrrelser	1.5	1.6	0.24
Tretthet	1.8	1.8	0.90
Hukommelses- og konsentrasjonsvansker	1.7	1.7	1.0
Emosjonell labilitet	1.5	1.5	0.65
Somatiske plager	1.5	1.5	0.80
Sensoriske og motoriske symptomer	1.3	1.3	0.42

Tabell 13 viser andelen eksponerte og kontroller som svarte bekreftende på de respektive symptomer registrert med «Örebro-skjemaet». Frekvensen av positiv symptomangivelse er bemerkelsesverdig lik i de to gruppene, bortsett fra spørsmål 13 hvor de eksponerte angir å skrive huskelapper oftere enn kontrollene. De eksponerte angir 2.6 ja-svar i gjennomsnitt (SD 2.6; spredning 0-10) mot 2.4 (SD 2.5; spredning 0-11) i kontrollgruppen ($p=0.60$).

Tabell 13 Andel (i %) eksponerte og kontroller som anga følgende symptomer ved besvarelse av Örebro-skjemaet (n=100 i hver gruppe).

Symptom	Eksponert		Kontroll	p-verdi
	Andel ja (%)	Andel ja (%)		
1. Er du unormalt trøtt ?	20	18		0.69
2. Får du hjerteklapp uten at du anstrenger deg?	12	11		0.82
3. Er du ofte følelseløs i noen del av kroppen, eller har du stikkende eller kriblende smerte?	22	24		0.80
4. Blir du ofte irritert uten grunn?	9	9		1.0
5. Er du ofte deprimert eller nedfor uten direkte årsak?	4	4		1.0
6. Har du vanskelig for å konsentrere deg?	11	16		0.29
7. Er du glemsk?	36	40		0.56
8. Svette du uten rimelig grunn?	14	13		0.84
9. Har du vanskelig for å kneppe knapper?	2	0		0.50
10. Har du vanligvis vanskelig for å lese aviser og bøker med utbytte?	11	6		0.20
11. Sier familien at du er glemsk?	37	31		0.37
12. Føler du av og til trykk for brystet?	17	20		0.61
13. Må du skrive huskelapper unormalt ofte?	18	3		<0.001
14. Må du ofte gå tilbake for å kontrollere ting, f.eks. om du har slått av komfyren, låst døren osv.?	30	31		0.88
15. Har du hodepine minst en gang i uken?	17	16		0.85
16. Er du unormalt lite seksuelt interessert?	2	2		1.0

7.5.2. Nevropsykologiske testresultater

Tabell 14 viser resultatene fra de kognitive nevropsykologiske undersøkelsene (kunnskapsnivå, kognitiv fleksibilitet og hurtighet, oppmerksomhetsspenn og kortidshukommelse) hos de eksponerte og kontrollene. Resultatene var sammenlignbare, og ingen av testene skilte statistisk signifikant mellom gruppene. Testresultatene for «Informasjon (WAIS)» var noe svakere, men ikke statistisk signifikant svakere, hos de eksponerte. Denne testen for generelt kunnskapsnivå forventes ikke å svekkes ved lett nevrotoksisk påvirkning. Testen var inkludert som en kontrolltest for å vise sammenlignbarheten mellom gruppene med henblikk på generell kognitiv funksjon. «Informasjon (WAIS)» anses å være mer egnet enn skolegang i kovariansanalyser til å predikere tidligere intellektuell funksjon. De manganeksponerte hadde noe kortere skolegang enn kontrollene, og vi setter den marginale forskjellen i resultatene på «Informasjon (WAIS)» i sammenheng med dette. Den nesten statistisk signifikante forskjellen i leseferdigheter på Stroop testen setter vi også i sammenheng med forskjellen mellom gruppene i skolegang. Det var ingen statistisk signifikante forskjeller mellom gruppene for antall feil eller selvkorrigerede feil på de tre deltestene av Stroop testen (resultatene ikke vist).

Tabell 14 Kognitiv funksjon (kunnskapsnivå, kognitiv fleksibilitet og hurtighet, oppmerksomhetsspenn og kortidshukommelse) hos 100 menn eksponerte for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	AGj [#]	SD	Spredning	AGj	SD	Spredning	
WAIS Informasjon (n)	18.8	4.0	6-26	19.9	3.8	9-28	0.06
WAIS Tallsymbol (n)	45.2	9.3	24-65	46.3	11.2	16-68	0.44
WAIS Tallhukommelse-forlengs (n)	6.1	1.1	4-9	6.2	1.1	4-8	0.57
WAIS Tallhukommelse-baklengs (n)	5.0	1.4	2-8	5.1	1.4	3-8	0.66
Benton rette (n)	6.7	1.6	2-10	6.7	1.6	2-10	0.73
Benton feil (n)	5.0	2.9	0-15	4.6	2.5	0-11	0.25
Trail Making Test, del A (sek)	32.6	11.5	14-67	30.7	12.3	15-93	0.25
Trail Making Test, del B (sek)	85.7	36.6	36-225	87.6	45.0	33-248	0.75
Stroop, farge, sirkler (sek) [□]	30.4	7.1	20-65	29.2	7.7	19-75	0.30
Stroop, lese (sek)	18.7	3.4	13-30	17.8	3.6	13-30	0.07
Stroop, interferens farge/ord (sek) [□]	58.2	15.6	37-105	57.5	24.3	36-224	0.81

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; [□] statistiske beregninger utført på log-transformerte variabler

Tabell 15 viser resultatene fra nevropsykologiske tester som måler finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonsevne. En test (CATSYS; pronasjon/supinasjon) som måler hurtigheten i å pronere/supinere i underarm (diadochokinesi) skilte statistisk signifikant mellom gruppene. Maksimal frekvens var marginalt svakere hos de eksponerte. Resultatene fra de andre testene var sammenlignbare i de to gruppene.

Tabell 15 Finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonsevne hos 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	AGj [#]	SD	Spredning	AGj	SD	Spredning	
Pegboard, dominant (sek)	69.7	11.2	52-110	69.0	13.9	47-132	0.67
Pegboard, ikke-dominant (sek)	76.4	12.3	56-115	73.8	12.8	51-120	0.15
Luria,							
tommel-finger-sekvens, dominant (n)	7.8	1.7	5-15	8.0	1.8	5-18	0.38
« ikke-dom. (n)	7.7	1.6	4-13	7.9	1.8	4-17	0.33
CATSYS; pronasjon/supinasjon							
Maks. Frekvens (Hz)	4.7	1.1	2.6-7.5	5.0	1.2	2.8-7.6	0.047
Øye-hånd-koordinasjon (HECT), NES	1.84	0.32	1.22-2.85	1.82	0.38	1.04-2.75	0.74
Enkel reaksjonstid (SRT) (msek) [□]	236	28	189-339	233	33	179-435	0.53
Reaksjonstid, spredning (SD) (msek)	37	12	18-72	35	13	13-83	0.31

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; [□] statistiske beregninger utført på log-transformerte variabler

Resultatene for enkelt motorisk tempo (Foottapping og Fingertapping) og håndkraft var sammenlignbare i de to gruppene (tabell 16).

Tabell 16 Motorisk funksjon (enkelt motorisk tempo og håndkraft) hos 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	AGj [#]	SD	Spredning	AGj	SD	Spredning	
Fingertapping, dominant (n)	50.1	5.5	32-64	50.7	5.4	31-62	0.47
Foottapping, dominant (n)	45.6	6.9	31-66	46.1	7.0	25-66	0.64
Dynamometer, dominant (kg)	55.4	8.2	35-78	53.5	7.9	32-74	0.11
Dynamometer, ikke-dominant (kg)	52.8	7.7	29-69	51.3	7.5	32-70	0.16

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt

Tabell 17 viser resultatene fra tremortestene «Statisk Stødighet test» (Kløve-Matthews) og «TREMOR 7.0» (Dansk Produktudvikling ApS). De eksponerte skåret statistisk signifikant svakere enn kontrollene på begge målene på «Statisk Stødighet». På testen «TREMOR 7.0» var resultatene tilnærmet like og normale med henblikk på «Intensitet» (aksellerasjon) og «frekvens» for tremor. Det var en større spredning rundt den mediane frekvensen («frekvens spredning») blant de eksponerte. Forskjellen var statistisk signifikant på dominant hånd, og som følge av den større variasjonen, fant vi en lavere «Harmonisk Indeks» på dominant hånd.

Tabell 17 Resultater fra tester for håndtremor hos 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	AGj [#]	SD	Spredning	AGj	SD	Spredning	
Kløve-Matthew's stødighetstest							
Statisk stødighet, antall kontakter [□]	94	93	5-697	59	51	0-218	0.001
Statisk stødighet, antall kontakter [*]	65	-	-	40	-	-	-
Statisk stødighet, tid kontakt (sek)	5.1	4.4	0.2-19.3	3.5	3.4	0-16.8	0.003
TREMOR 7.0							
Dominant hånd							
Tremor intensitet (m/s ²)	0.13	0.06	0.05-0.40	0.14	0.05	0.07-0.28	0.50
Frekvens (Hz)	7.4	1.1	4.8-10.3	7.4	1.1	4.9-10.3	0.72
Frekvens spredning (Hz)	3.1	0.8	1.0-5.2	2.6	0.9	1.0-4.5	<0.001
Harmonisk indeks	0.87	0.05	0.77-0.97	0.89	0.05	0.75-0.98	0.004
Ikke-dominant hånd							
Tremor intensitet (m/s ²)	0.13	0.05	0.07-0.40	0.13	0.04	0.05-0.25	0.49
Frekvens (Hz)	7.7	1.3	3.8-11.6	7.8	1.2	5.1-11.2	0.58
Frekvens spredning (Hz)	3.3	0.8	1.6-5.1	3.1	0.8	0.6-4.9	0.08
Harmonisk indeks	0.86	0.05	0.74-0.97	0.86	0.06	0.63-0.98	0.90

[#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt; ^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt; [□] statistiske beregninger utført på log-transformerte variabler

Det foreligger ikke et godt nok referansemateriale for «Statisk Stødighet» som testresultatene hos de manganeksponerte kan sammenlignes med. Vi valgte derfor 95. percentil i kontrollgruppen som cut-off for å se på fordelingen av personer med forholdsvis høy skåre på denne testen. Cut-off var 175.35 for antall berøringer og 10.52 sek for tid for berøring. Henholdsvis 10 og 13 manganeksponerte mot fem kontroller overskred disse verdiene. Statistisk signifikant flere eksponerte enn kontroller hadde tid for berøring over 10.52 sek. (p = 0.048).

Videre statistisk bearbeidelse baserte seg på multipel lineær regresjonsanalyse, hvor alle undersøkte individer ble inkludert. Følgende uavhengige variabler (prediktorer) ble brukt;

alder (i år), råskåre på «Informasjon (WAIS)», skift (ja/nei), alkoholbruk (l/år), røykevaner (gram/uke), hodeskade med bevissthetstap (ja/nei), medisinbruk (ja/nei) og eksponeringsstatus (eksponert ja/nei). Avhengige variabler var de målte nevropsykologiske testresultatene.

Disse analysene illustrerer betydningen av alder og kunnskapsnivå («Informasjon, WAIS») på en rekke nevropsykologiske tester. Alle kognitive testresultater (tabell 14) var assosiert med alder og «Informasjon (WAIS)». Høyere alder ga dårligere skåre, mens høyt kunnskapsnivå ga bedre skåre på alle testene (resultater ikke vist).

Eksponeringsstatus var statistisk signifikant assosiert med begge effektmålene for «Statisk Stødighet» (tid og antall berøringer) (tabell 18). Enkelte effektmål på testen «TREMOR 7.0» var også assosiert med eksponeringsstatus; «Frekvens spredning» ($p < 0.001$) og «Harmonisk indeks» ($p < 0.004$) på dominant hånd. På ikke-dominant hånd var «Frekvens-spredning» ($p = 0.11$) ikke helt statistisk signifikant assosiert med eksponeringsstatus, mens «Harmonisk indeks» helt klart ikke var assosiert. Fordi de to sistnevnte effektmålene var assosiert med eksponeringsstatus på dominant hånd, ble de gjenstand for ytterligere statistiske analyser av forholdet mellom dose og effekt, i tillegg til resultatene fra «Statisk Stødighet». Siden gruppeforskjellen (tabell 15) for testen «CATSYS; pronasjon/ supinasjon» ikke var statistisk signifikant assosiert med eksponeringsstatus når potensielle konfundere ble inkludert i analysene, ble resultatene fra denne testen ikke ytterligere analysert.

Tabell 18 Resultater fra multiple lineær regresjonsanalyse blant alle eksponerte og kontroller (n=200).

	α	β
Statisk stødighet:		
Antall berøringer (log)	1.05***	+0.011*** alder +0.21*** eksponert +0.001** røykevaner
Tid berøringer (sek.)	-3.70*	+0.13*** alder +1.70** eksponert +0.013** røykevaner +1.35* medisin +1.25* skift
TREMOR 7.0		
Dominant hånd		
Frekvens spredning (Hz)	2.76***	+0.49*** eksponert -0.004*** røykevaner
Harmonisk indeks	0.84***	+0.001** alder -0.02*** eksponert +0.0002** røykevaner
Ikke-dominant hånd		
Frekvens spredning (Hz)	-	ingen modell
Harmonisk indeks	0.87*	-0.02* bevissthetstap

*** $p < 0.001$; ** $p < 0.01$; * $p < 0.05$

Statistiske analyser av forholdet mellom dose og effekt inkluderte bare de manganeksponerte. De forskjellige målene for eksponering (år eksponert for Mn, B-Mn, U-Mn (log), inhalerbart Mn (log), og løselig inhalerbart Mn(log)) ble introdusert separat i modellene (for å unngå såkalt kolinearitet). De andre uavhengige variablene som ble brukt i den statistiske modelleringen var; alder (i år), råskåre på «Informasjon, (WAIS)», skift (ja/nei), alkoholbruk (l/år), røykevaner (gram/uke), hodeskade med bevissthetstap (ja/nei) og medisinbruk (ja/nei).

Det ble funnet statistisk signifikante sammenhenger mellom både «antall berøringer» og «tid berøringer» på «Statisk Stødighet» og henholdsvis år eksponert for Mn og røykevaner (tabell 19). B-Mn ble nesten statistisk signifikant inkludert i modellene (p -verdier henholdsvis 0.09 og 0.11). Det ble funnet en sammenheng mellom inhalerbart Mn og «Harmonisk indeks» på dominant hånd, men ikke på ikke-dominant hånd. «Frekvens spredning» var på begge hender

assosiert med røykevaner og bruk av medisiner. Når personer som brukte en eller annen form for medisiner ble fjernet i hele materialet, var det en statistisk signifikant gruppeforskjell mellom de manganeksponerte og kontrollene for «Frekvens spredning» på begge hender (ikke tabellert). Røykevaner var generelt viktig for hvordan man skåret på tremortestene.

Tabell 19 Resultater fra multiple lineær regresjonsanalyse blant alle eksponerte (n=100).

	α	β
Statisk stødighet:		
Antall berøringer (log)	1.52***	+0.01*år eksponert +0.002*** røykevaner
Tid berøringer (sek.)	-1.09 ^{ns}	+0.15**år eksponert +0.023** røykevaner
TREMOR 7.0		
Dominant hånd		
Frekvens spredning (Hz)	3.42***	-0.46*medisinbruk -0.005*** røykevaner
Harmonisk indeks	0.78***	+0.0016** alder -0.02**IOM _T (log) +0.0003*** røykevaner
Ikke-dominant hånd		
Frekvens spredning (Hz)	3.56**	-0.39*medisinbruk -0.004** røykevaner
Harmonisk indeks		ingen modell

***p<0.001; **p<0.01; *p<0.05; ^{ns}p>0.05

Manganeksponerte som røyker skåret statistisk signifikant annerledes på en rekke tremortester enn ikke-røykende eksponerte (tabell 20). Derimot var ingen av de tabellerte resultatene statistisk signifikant forskjellig mellom røykende og ikke-røykende kontroller. Dette kan indikere en interaksjon mellom røykevaner og manganeksponering med henblikk på håndtremor.

Tabell 20 Utvalgte mål for tremor hos manganeksponerte og kontroller etter røykevaner.

	Eksponert (n=100)		Kontroll (n=100)	
	Røykere (n=50) Gjs. (95% KI) [†]	Ikke-røykere (n=50) Gjs. (95% KI)	Røykere (n=45) Gjs. (95% KI)	Ikke-røykere (n=55) Gjs. (95% KI)
Alder	44.0 (28.7-61.9)	44.3 (27.6-61.0)	43.9 (27.7-60.1)	44.4 (28.7-61.4)
Statisk stødighet:				
-Antall berøringer ^l	85.0 (68.2-105.8)**	50.0 (38.8-64.5)	42.8 (31.6-58.0)	38.3 (29.5-49.7)
-Tid berøringer (sek.) [#]	6.1 (4.8-7.3)*	4.1 (3.0-5.3)	3.8 (2.6-4.9)	3.2 (2.5-4.0)
TREMOR 7.0				
Dominant hånd				
-Frekv. Spredning (Hz) [#]	2.9 (2.6-3.1)**	3.3 (3.1-3.5)	2.4 (2.1-2.7)	2.8 (2.5-3.0)
-Harmonisk indeks [#]	0.89 (0.87-0.90)**	0.86 (0.85-0.87)	0.90 (0.88-0.92)	0.89 (0.87-0.90)
Ikke-dominant hånd				
-Frekv. Spredning (Hz) [#]	3.1 (2.9-3.3)*	3.5 (3.3-3.7)	3.2 (2.9-3.4)	3.0 (2.8-3.3)
-Harmonisk indeks [#]	0.86 (0.85-0.87)	0.86 (0.85-0.88)	0.86 (0.84-0.88)	0.86 (0.85-0.88)

*p<0.05; **p<0.001; beregnet mellom røykere og ikke-røykere i henholdsvis eksponert gruppe og kontrollgruppe. [#] Aritmetisk gjennomsnitt; ^l GGj = geometrisk gjennomsnitt. [†] For alder er spredning oppgitt.

Det var ikke statistisk signifikant forskjell i konsentrasjonen av U-Mn (GGj 0.9 nmol/mmol kr. vs. 0.9 nmol/mmol kr.; p=0.95) eller B-Mn (AGj 194 nmol/l vs. 185 nmol/l; p=0.43) mellom manganeksponerte røykere og ikke-røykere på undersøkelsestidspunktet.

7.5.3. Vurdering

Den nevropsykologiske undersøkelsen avdekket få forskjeller mellom de manganeksponerte og kontrollene. Det var også en påfallende likhet mellom gruppene i angivelsen av subjektive symptomer, og begge gruppene anga forholdsvis få subjektive symptomer. Det var heller ingen statistisk signifikante gruppeforskjeller på kognitive tester (kunnskapsnivå, kognitiv fleksibilitet og hurtighet, oppmerksomhetsspenn og kortidshukommelse). Heller ikke finmotorisk tempo, koordinasjon og reaksjonsevne var forskjellig i gruppene. Testresultatene var også innenfor forventet prestasjon.

Derimot var det en økning av tremor på dominant hånd målt med «Statisk Stødighet test» hos de manganeksponerte sammenlignet med kontrollene. Testtiden var 1 min. 35sek.. Den korte testtiden på 8 sek. kan kanskje delvis forklare at vi ikke gjorde tilsvarende klare funn på den andre tremortesten, «TREMOR 7.0». Selv om begge apparatene måler posisjonstremor, ligger målingene fra «TREMOR 7.0» nærmere hviletremor, slik at det er forskjeller i type tremor som måles med de to apparatene.

Det var en sammenheng mellom øket håndtremor og manganeksponeringens varighet i antall år. Dette er en plausibel sammenheng og styrker sannsynligheten for manganeksponering som mulig årsak til påvist øket håndtremor. Nåværende røykevaner var en sterkt bidragende faktor til målt håndtremor.

Sentralnervesystemet har lenge vært kjent som viktigste målorgan for toksisitet forårsaket av eksponering for manganforbindelser i industrien. Allerede i 1837 beskrev Couper i Glasgow muskelsvakhet, paraplegi, tremor og andre nevrologiske funn hos fem arbeidere som knuste manganmalm. Det er også kjent at nikotin, som finnes i varierende mengder i forskjellige typer tobakk, kan forårsake tremor. Resultatene fra denne undersøkelsen kan derfor tolkes som at faktorer assosiert med tobakksrøyking forsterker en mulig effekt av manganeksponering hva gjelder den påviste økede håndtremor. Om denne faktoren er selve røykingen med inhalasjon av nikotin som kraftig stimulus på nervesystemet, eller abstinenssymptomer i forbindelse med at noen tid (minutter til timer) har gått siden siste røyk, kan ikke besvares i denne studien.

Tremor kan defineres som en rytmisk, ufrivillig frem og tilbake bevegelse av en del av kroppen. En fin tremor ledsager enhver aktivitet i en muskel. Vanligvis merker ikke personen denne (fysiologiske) tremoren selv, selv om følsomme apparater vil vise tremor aktivitet (Findley, 1996). Ved hjelp av følsom apparatur fant vi altså en øket håndtremor hos de manganeksponerte, og i overenstemmelse med definisjonen var det bare tre eksponerte personer og en person fra kontrollgruppen som på forhånd krysset av i et spørreskjema at de «ofte skjelver på hendene». En viktig observasjon var at økningen av håndtremor var liten hos manganeksponerte ikke-røykere; faktisk var forskjellen mellom eksponerte og kontroller bare statistisk signifikant hos røykere. Nikotin er en sterk nervegift som er kjent for isolert sett å kunne gi øket skjelving, både hos mennesker og i dyremodeller (Silvette et al., 1962). En tolkning av våre funn kan være at den påviste effekten på håndtremor relatert til manganeksponering er så liten at en ytterligere tremorinduserende eksponering, i dette tilfellet nikotin, behøves for å demaskere (eller potensierte) effekten. Vi har ikke kjennskap til at en slik sammenheng har vært vist tidligere. Ut fra analogibetraktninger er det likevel interessant at rotter som på forhånd ble gitt etanol, hadde mer tremor etter administrasjon av nikotin, enn rotter som hadde fått vann på forhånd (Gothoni, 1983). Også physiostigmin (et legemiddel) har blitt rapportert å potensierte effekten av nikotin på haletremor hos rotter (Gomita et al., 1989). Det at håndtremor primært observeres hos røykere, kan være en indikasjon på at funnene vi gjør er små. Vi er av den oppfatning at dette funnet bør undersøkes videre, og at

røykevaners mulige betydning for lavgradig håndtremor må tas mer hensyn til i fremtidige epidemiologiske undersøkelser av nevrotoksiske stoffer.

De beskjedne nevropsykologiske funnene som gjøres, må settes i sammenheng med de lave konsentrasjonene av Mn i arbeidslufta som påvises i undersøkelsen (GGj inhalerbart Mn 301 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, hvorav omlag 10% er respirabelt). Tilfeller av manganisme har vært rapportert i manganlegeringsindustrien, men eksponeringsnivåene der har vært betydelig høyere (Smyth et al., 1973; Chin-Chang et al., 1989; Wang et al., 1989). Også de påviste tilfeller av manganisme i andre industrier har kommet etter mye høyere eksponering (Tanaka og Lieben, 1969; Cook et al., 1974; Whitlock et al., 1966; Emara et al., 1971; Rodier, 1955; Schuler et al., 1957). Disse undersøkelsene har i hovedsak vært utvidete kasuistikker eller oppsummeringer etter screening av definerte populasjoner. Mer systematiske epidemiologiske undersøkelser av manganeksponerte populasjoner med bruk av kontrollgrupper kom fra midten av 1980-tallet. I disse undersøkelsene har svært følsomme nevropsykologiske metoder for å påvise effekter av eksponering vært brukt.

141 ansatte i produksjon av manganoksider og lett løselige mangansalter ble sammenlignet med 104 kontroller fra en kjemisk fabrikk (Roels et al., 1987). Personbårne luftmålinger av pågående eksponering viste GGj på 0.94 mg Mn/m³. Konsentrasjonen av B-Mn og U-Mn var henholdsvis omlag 2.5 og 10 ganger høyere i eksponert gruppe enn hos kontrollene. Dette indikerer mye høyere eksponering enn i vår undersøkelse. De manganeksponerte rapporterte flere subjektive symptomer, hadde marginalt forlenget enkel reaksjonstid, svakere prestasjon på en test for korttidsminne og de hadde øket håndtremor. I vår studie finner vi kun øket håndtremor. Det kan ha sammenheng med forskjeller i eksponeringsnivå. Funnene, især svakere prestasjon på testen for korttidsminne, kan også ha sammenheng med intellektuell funksjon/skolegang. I undersøkelsen var opplysningene om dette mangelfulle, og ble ikke statistisk kontrollert for. Alkohol som potensiell konfounder er heller ikke vurdert, til tross for høyt forbruk blant de undersøkte.

Tredve menn fra to uspesifiserte støperier ble matchet mot 60 kontroller fra et stålverk og en mekanisk bedrift (Iregren, 1990). Eksponeringen varierte fra 0.02-1.4 mg Mn/m³, men måle-metoder, antall målinger og type støv (respirabelt/inhalerbart) beskrives ikke. Kognitive ferdigheter (Verbal ability) var forskjellig i gruppene ($p < 0.05$), og materialet ble derfor re-matchet. Av de 60 opprinnelige kontrollene ble de 30 valgt som lå nærmest de eksponerte med henblikk på «Verbal ability». De 30 nye kontrollene hadde fremdeles mye bedre resultater på Verbal ability enn de eksponerte. Det foreligger ikke opplysninger om alkoholkonsum, men i en annen artikkel som omhandler den samme studien (Wennberg et al., 1991) beskrives at en fant seks forskjellige psykiatriske diagnoser i gruppene, bl.a. alkoholmisbruk. Kun en resultattabell med middelverdier uten spredningsmål presenteres. Ved variansanalyse inkluderes bare eksponeringsstatus og geografisk lokalisasjon av bedriftene. Redusert enkel reaksjonstid og motorisk tempo blant de eksponerte blir rapportert. Studien er mangelfullt beskrevet og ut fra beskrivelsen tillegger vi den ikke betydning ved vurderingen av hvorvidt lavgradig manganeksponering gir subkliniske nevrologiske effekter. I vår undersøkelse fant vi ikke forskjeller mellom gruppene for enkel reaksjonstid og grovmotorisk tempo.

Roels et al. (1992) undersøkte 92 batteriarbeidere eksponert for totalt 0.95 mg Mn/m³ (fra 0.05 -10.8 mg Mn/m³) eller 0.22 mg Mn/m³ (respirabelt) i geometriske gjennomsnitt (personbårne målinger). B-Mn og U-Mn var henholdsvis omlag 20% og ni ganger høyere hos de eksponerte enn hos kontrollene. Dette indikerer høyere eksponering for Mn enn det vi fant.

Dårligere prestasjoner ble rapportert hos de eksponerte på tester for enkel reaksjonstid, statistisk stødighet og øye-hånd koordinasjon. Deres påvisning av dårligere statistisk stødighet i hånden er i samsvar med funnet vi gjør i vår undersøkelse, mens vi ikke fant svakere enkel reaksjonstid eller øye-hånd koordinasjon. Imidlertid er vår test for øye-hånd koordinasjon så forskjellig fra testen Roels et al. (1992) brukte at de ikke er sammenlignbare.

Den eneste nevropsykologiske studien hvor tidligere eksponeringsnivå synes rimelig godt dokumentert ble gjennomført i en liten fabrikk for knusing av manganmalm (Chia et al. 1993). Middelverdiene for Mn i luften ble redusert fra ca. 6 mg/m³ i 1981 til 0.06 mg/m³ i 1991 (personbårne målinger). De 17 undersøkte hadde i gjennomsnitt vært eksponert i 7.4 år, og hadde derfor arbeidet i fabrikk da eksponeringen var høy. Sammenlignbarheten mellom de eksponerte og kontrollene i intellektuell forstand kan ikke vurderes, fordi det ikke ble undersøkt. Dette svekker betydningen av de rapporterte gruppeforskjellene på kognitive tester. Vår undersøkelse viser ikke tilnærmet slike funn som den undersøkelsen.

Mergler et al. (1994) inkluderte 115 (95% av alle ansatte) personer eksponert i et manganlegeringsverk i sin studiebase. Omtrent 400 potensielle kontroller fra omliggende bedrifter var villige til å delta, men gjennom screening for ikke helserelevante faktorer ble 145 potensielle kontroller inkludert i studiebasen. De eksponerte var ikke gjenstand for denne restriksjonsprosedyren. En slik asymmetrisk restriksjon kan introdusere seleksjonsbias i retning friskere kontroller. Det ble dannet 74 par, matchet for alder, utdannelse, røykevaner og antall barn. Kontrollene var ansatte i offentlig (31.1%) og privat tjenesteyting (28.4%), transport (12.1%) og maskinoperatører/arbeidere i omliggende fabrikker (28.4%). Bare den sistnevnte gruppen hadde industriell bakgrunn. Det oppgis bare resultater fra 38 stasjonære luftmålinger av Mn på tidspunktet for undersøkelsen (geometrisk gj.s. 0.23 mg Mn/m³; aritmetisk gj.s. 1.19 mg Mn/m³). I Abstract til artikkelen oppgis geometrisk gjennomsnitt til 0.89 mg Mn/m³, slik at det oppgitte eksponeringsnivået er beheftet med usikkerhet. Mergler et al. (1994) brukte tredelt plastkassett. Sammenlignende undersøkelser mellom slik tredelt plastkassett og IOM prøvetakingskassetter i manganlegeringsverkene har vist at vår teknologi (IOM) viser omlag 50% høyere verdier. Disse resultatene er til sammenskrivning og vil bli dokumentert i en senere STAMI-rapport. Stasjonære målinger tenderer til å underestimere den personlige eksponering (Boleij et al., 1995). Vi antar at eksponeringen har vært høyere enn i vår studie. Forfatterne rapporterer i hovedsak økning i symptomer. De anvendte et omfattende testbatteri. På to av flere tester for kognitiv fleksibilitet fant de gruppeforskjeller. Vår studie anvendte en del av testene som Mergler et al. (1994) brukte for å kunne sammenligne direkte. Et av de klareste funnene til Mergler et al. (1994) var tremor måt med «Nine Hole Steadiness Test» som er sammenlignbar med vår «Statisk Stødighet». Begge undersøkelsene fant forskjeller på disse testene. En svakhet i undersøkelsen er at de ikke justerer for intellektuell funksjon, men satser på at personer med like lang skolegang også har like intellektuelle ferdigheter. Bruken av parede statistiske tester kan vurderes som tvilsom.

Femtiåtte ansatte i et manganlegeringsverk ble delt inn i tre like store grupper; lavt eksponert (20 funksjonærer, formenn etc); medium eksponert (19 vedlikeholdsfolk); og en høyt eksponert gruppe (19 ovnsarbeider) (Lucchini et al., 1995). De lavest eksponerte var kontroller. Deres resultater på Vocabulary (test for intellektuelt nivå) var betydelig bedre enn i de andre gruppene. Dette indikerer at de lavest eksponerte hadde mye bedre kognitiv funksjon enn de andre deltakerne, og komparabiliteten mellom gruppene, og dermed validiteten av studien, er etter vårt skjønn svak.

Det har også vært gjort nevropsykologiske studier av sveisere som har arbeidet med høylegert manganstål. Sveisere kan være vanskelige å studere i forhold til mulig påvirkning av Mn, hvis mangansveising bare utgjør en liten del av samlet sveisekarriere. Det er tilfellet i studien til Sjögren et al. (1996), hvor mangansveiserne hadde sveiset 270 timer (median, selvrapportert) på manganstål, mens de samlet hadde sveiset i 19.5 år. Studien viste svakere motoriske funksjoner hos mangansveiserne, men det kan stilles spørsmål om sammenlignbarheten mellom gruppene, da det var en klar forskjell i test for verbal og intellektuell funksjon (Vocabulary). Denne forskjellen var blant de største rapporterte gruppeforskjellene. Selv om forskjellen ikke var statistisk signifikant forskjellig burde den vært statistisk kontrollert for.

Det er godt dokumentert at tilstrekkelig eksponering for Mn kan forårsake manganisme. Senere års forskning har fokusert på små forandringer i nervesystemet, ofte påvist ved nevropsykologisk testing. Slike studier er metodologisk krevende, og studiene har hatt varierende kvalitet. Enkelte av dem må etter vårt skjønn karakteriseres som ikke valide, da enten epidemiologisk design eller konfounderkontroll har vært mangelfull. Flere av studiene har vært gjort på mennesker hvor eksponeringen for Mn ikke uten videre kan sammenlignes med det en finner i manganlegeringsverk. Som eksempel kan nevnes sveisere (i hovedsak respirabelt Mn). MnO_2 finnes i seks subtyper, og krav til porositet, spesifikk overflatestørrelse, krystallstruktur o.l. gjør at MnO_2 som brukes til batteriproduksjon ikke kan sammenlignes med MnO_2 som finnes i manganlegeringsverk (Reidies, 1990). Til tross for de anførte reservasjoner rapporteres ofte funn relatert til funksjoner i det motoriske system, noe som forventes utfra den biologiske kunnskap vi har om Mn.

Vi fant lett øket håndtremor i manganeksponert gruppe. Dette er i samsvar med observasjonene til Roels et al. (1987, 1992) og Mergler et al. (1994). Ved gjennomgang av tilgjengelige studier synes eksponeringsnivået i vår undersøkelse å være lavere enn i andre undersøkelser. Dette er et utsagn med reservasjoner, fordi dokumentasjonen for eksponering i mange undersøkelser har betydelige mangler. Vi finner ikke kognitive funksjonsforandringer. Det kan ha sammenheng med at eksponeringen har vært lavere, men kan også ha sammenheng med at flere undersøkelser har sammenlignet dårlig komparable grupper. Generelt har tidligere studier forholdt seg til antall år skolegang for å sikre sammenlignbarheten mellom eksponerte og kontroller i intellektuell forstand. Like lang skolegang betyr ikke nødvendigvis lik intellektuell kapasitet. I de undersøkelsene hvor man faktisk har undersøkt intellektuelt nivå, har man tildels funnet store gruppeforskjeller. Dette kan ha betydning for utfall på kognitive tester, og kan føre til at kognitive effekter feilaktig tilskrives eksponering for Mn. For å illustrere dette kan vi se nærmere på et eksempel fra vårt prosjekt. Regresjonslikningen for testresultatene på testen «Tallsymbol (WAIS)» i vår undersøkelse er; $\langle \text{Tallsymbol}_{\text{TESTSKÅRE}} \rangle = 48.6 - 0.45 \text{ alder} + 0.9 \langle \text{Informasjon}_{\text{TESTSKÅRE}} \rangle$. Prediktorvariablene er statistisk høysignifikante ($p < 0.001$). Hvis en eksponert gruppe er 3 år eldre i gjennomsnitt og har 3 i lavere middel skåre på «Informasjon (WAIS)», kan det alene beregnes til en gruppeforskjell på 4.05 i skåre på «Tallsymbol (WAIS)». For vårt materiale er dette en gruppeforskjell på omlag 0.4 SD, noe som er innenfor rammen av å kunne gi en statistisk signifikant gruppeforskjell. Vår undersøkelse var designet med henblikk på å kunne påvise en gruppeforskjell på 0.4 SD med «power» 0.8.

Øket håndtremor i vår undersøkelse er assosiert med manganeksponeringens varighet. Det kan være et tegn på at akkumulert eksponering over mange år bidrar til funnet. B-Mn synes også kanskje å bidra, men kunnskapen om hva B-Mn egentlig representerer er mangelfull. Bedriftene har forholdsvis lite kunnskap om tidligere manganeksponering, ihvertfall på individ-

basis. Derfor har vi valgt ikke å kalkulere kumulative livstidsdoser, slik enkelte andre har gjort, og hvor man kan stille spørsmål om forutsetningene for å kunne gjøre dette har vært tilstede. En tidligere undersøkelse i norsk manganlegeringsindustri indikerer at eksponeringen tidligere kan ha vært endel høyere (Hobbesland et al., 1997). De indikerer en reduksjon av luftmangan ned til 1/3 i perioden fra 1979 til 1990 ved det manganlegeringsverket hvor halvparten av individene til vår undersøkelse ble rekruttert. Eksponeringens varighet var i gjennomsnitt 20 år i vår undersøkelse, slik at mange av de undersøkte var eksponert på 1970-tallet. Det er derfor ikke holdepunkter for, ut fra vår undersøkelse, å trekke konklusjonen at dagens eksponeringsnivå fører til den påviste økede håndtremor. Det kan heller ikke avvises, skjønt mål for pågående eksponering ikke var assosiert med håndtremor. Manglende historiske eksponeringsdata er gjennomgående et problem i denne typen undersøkelser, og få publiserte epidemiologiske studier har rimelig god dokumentasjon for tidligere eksponering.

Ansatte i manganlegeringsverk har vært undersøkt i bare to nevropsykologiske studier. Den ene er metodologisk så svak, at den etter vårt skjønn neppe kan tillegges særlig vekt (Lucchini et al., 1995). Den andre har mangelfullt beskrevet eksponering, og nåværende eksponering bare dokumentert med stasjonære luftmålinger (Mergler et al., 1994). Dette gir ofte et galt bilde av den reelle eksponeringen. Det er også usikkert om kontrollgruppen har vært adekvat samtidig som den statistiske bearbeidelsen var uvanlig. Da eksponeringen for manganforbindelser i denne industrien skiller seg fra annen industri hvor Mn er en viktig eksponeringsfaktor, bl.a. med henblikk på partiklenes størrelser, løselighet og type manganforbindelser, mener vi flere, godt designete studier med en god eksponeringskarakterisering behøves. Det er viktig å få overblikk over tidligere eksponering, noe som øker betydningen av å regelmessig overvåke arbeidsmiljøet i bedriftene med adekvate metoder.

7.6. Undersøkelse av hormoner

7.6.1. Resultater

Tabell 21 viser konsentrasjonene av de målte hormoner i serum blant de eksponerte individene og kontrollene. Konsentrasjonen av prolaktin og LH var høyere i den eksponerte gruppen og forskjellen var nesten statistisk signifikant for prolaktin ($p=0.06$) og statistisk signifikant for LH ($p=0.048$). Konsentrasjonene av de andre målte hormonene var tilnærmet like i de to gruppene. Laboratoriets referanseområdet for LH er <12 IE/l, mens referanseområdet for prolaktin er fra 50 til 700 mIE/l. Det var få personer som overskred øvre referansegrense for disse to hormonene. For LH var dette 1 eksponert og 2 referansepersoner, mens 4 eksponerte og 3 kontroller overskred øvre referansegrense for prolaktin.

Tabell 21 Konsentrasjonen av prolaktin, luteiniserende hormon (LH), follikelstimulerende hormon (FSH), testosteron og sex-hormon-bindende-globulin (SHBG) i serum hos 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 kontroller fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	Gjs.	Median	Spredning	Gjs.	Median	Spredning	
Prolaktin (mIE/l)*	229	215	65-1367	197	180	71-842	0.06
LH (IE/l)*	4.5	4.7	1.5-12.4	3.9	3.8	0.8-22.1	0.048
FSH (IE/l)*	4.5	4.6	0-18.3	4.4	4.5	0.5-47.3	0.70
Testosteron (nmol/l) [‡] #	15.6	15.5	5.0-29.3	15.5	14.8	6.2-32.7	0.83
SHBG (nmol/l) [#]	33.3	30	13-102	31.9	29	8-104	0.53

* GGj = geometrisk gjennomsnitt; # AGj = aritmetisk gjennomsnitt. [‡] 97 kontroller.

Den videre statistiske bearbeidelsen baserte seg på multipel lineær regresjonsanalyse med alder (i år), skift (ja/nei), alkoholbruk (l/år), røykevaner (gr. røyket/uke) og eksponeringsstatus (eksponert ja/nei) som uavhengige variabler. Avhengige variabler var de målte hormonene. Analysene viste at eksponeringsstatus var statistisk signifikant assosiert med konsentrasjonen av prolaktin og LH. P-verdiene for inklusjon av eksponeringsstatus i modellene var 0.04 for både prolaktin og LH. I tillegg var alder ($p=0.03$) og røykevaner ($p=0.003$) statistisk signifikant assosiert med prolaktin, og alder ($p=0.007$) assosiert med LH (ikke tabellert). De to hormonene som var assosiert med eksponeringsstatus ble så gjenstand for videre analyser.

Bare de 100 eksponerte individene ble inkludert i de videre multiple regresjonsanalysene for undersøkelse av dose-respons forhold. Bare de uavhengige variablene (prediktorene) alder (i år), skift (ja/nei), alkohol (l/år) og røykevaner (gr. røyket/ uke) ble inkludert i modellene. I tillegg ble de fem forskjellige brukte eksponeringsvariablene (B-Mn, U-Mn(log), år eksponert for Mn, inhalerbart Mn (IOM_T)(log) og løselig inhalerbart Mn (IOM_L) (log) inkludert hver for seg i modellene. Resultatene fra disse analysene vises i tabell 22. Både konsentrasjonen av løselig inhalerbart Mn i arbeidsatmosfæren og år eksponert for Mn var statistisk signifikant positivt assosiert med konsentrasjonen av prolaktin i serum hos de eksponerte. Røykevaner var nesten statistisk signifikant assosiert med prolaktin i den modellen. Derimot var bildet noe mer uklart for LH. U-Mn(log) var statistisk signifikant positiv assosiert med konsentrasjonen av LH i serum hos de eksponerte, mens B-Mn hadde en negativ statistisk assosiasjon med LH. IOM_L (log) var nesten statistisk sikkert assosiert med LH ($p=0.091$) (ikke tabellert).

Tabell 22 Resultater fra multiple lineær regresjonsanalyse blant alle eksponerte.

	α	β
LH (log)	= 0.66	+ 0.05 U-Mn(log) ^{$p=0.043$}
LH (log)	= 0.77	- 0.0006 B-Mn ^{$p=0.043$}
Prolaktin (log)	= 2.41	+ 0.08 IOM_L (log) ^{$p=0.042$}
Prolaktin (log)	= 2.58	+ 0.008 år eksponert ^{$p=0.03$} - 0.009 alder ^{$p=0.015$}

Undersøkelsen var planlagt med en matchet par design, for å kunne stratifisere materialet i tre like deler med henblikk på de forskjellige eksponeringsmålene, for deretter å sammenligne med alderslike kontroller. Dette ble gjort for de parameterne som vises i tabell 22 og IOM_L som var nesten statistisk signifikant assosiert med LH. I hvert stratum ble de eksponerte sammenlignet med sine respektive alderslike kontroller. Analysene ble gjort ved å justere for henholdsvis alder og røykevaner som var statistisk signifikant assosiert med prolaktin i hele gruppen, og for alder som var assosiert med LH i hele gruppen (se resultater ovenfor). Fordi variablene prolaktin og LH var log-transformert, presenteres forskjellene som rater.

Tabell 23 viser at den tilsynelatende sammenhengen mellom B-Mn og LH (i tabell 22) sannsynligvis ikke er en reell sammenheng, da de eksponerte individene med høyest konsentrasjon av B-Mn ikke har forskjellig konsentrasjon av LH sammenlignet med kontrollene. Det synes også som at IOM_L ikke predikerer konsentrasjonen av LH, da både de eksponerte individer med lavest og med høyest IOM_L har omlag samme økning i forhold til sine respektive kontroller. Heller ikke U-Mn synes å være en svært god prediktor for LH. Derimot synes «år eksponert for Mn» og IOM_L (log) å være assosiert med en økning av prolaktin i serum. Prolaktin i serum er statistisk signifikant høyere både hos de eksponerte individene med lengst eksponering i år og hos dem med høyest pågående eksponering målt ved konsentrasjonen av løselig inhalerbart Mn.

Tabell 23 Forholdet i serum-prolaktin og LH mellom manganeksponerte stratifisert (delt inn) i tre like store grupper etter forskjellige dosemaal og deres respektive alderslike kontroller. Estimaten for LH er justert for alder og prolaktin for alder og røykevaner.

	lav		medium		høyt	
	ratio	95% KI	ratio	95% KI	ratio	95% KI
LH						
IOM _L	1.18	0.92-1.51	1.09	0.85-1.39	1.22	0.97-1.53
U-Mn	1.11	0.86-1.43	1.09	0.87-1.37	1.25	0.99-1.56
B-Mn	1.32	1.05-1.65	1.29	1.03-1.61	0.90	0.70-1.15
Prolaktin						
IOM _L	0.95	0.71-1.26	1.12	0.86-1.47	1.40	1.10-1.79
År eksponert	0.94	0.73-1.22	1.21	0.92-1.60	1.36	1.06-1.76

Ved å inkludere både eksponeringens varighet og nåværende eksponering målt som konsentrasjonen av inhalerbart løselig Mn, inkluderes begge variablene statistisk sikkert i modellen (resultater ikke vist).

Røyking er kjent å kunne influere på konsentrasjonen av prolaktin i serum, både hos mennesker og dyr. I denne undersøkelsen var røykevaner en bidragende faktor for økningen av prolaktin i serum. Som det fremgår av tabell 24, var det ingen statistisk signifikant forskjell i konsentrasjonen av prolaktin i serum mellom manganeksponerte ikke-røykere og ikke-røykende kontroller ($p = 0.32$). Derimot var forskjellen mellom manganeksponerte røykere og kontroller som røyker statistisk signifikant ($p = 0.048$). Det var også en tendens til at røykere hadde lavere konsentrasjon av prolaktin i serum enn ikke-røykere; hos kontrollene var denne forskjellen statistisk signifikant ($p = 0.02$), mens den ikke var statistisk signifikant hos de eksponerte ($p = 0.17$). Alder var nesten identisk i de fire gruppene.

Tabell 24 Konsentrasjonen av prolaktin i serum hos 100 personer eksponert for mangan og 100 kontroller inndelt etter røykevaner.

	Ikke-røykere				Røykere			
	Eksponert (n=50)		Kontroll (n=55)		Eksponert (n=50)		Kontroll (n=45)	
	Gjs.	95% KI [†]	Gjs.	95% KI	Gjs.	95% KI	Gjs.	95% KI
Alder (år) [#]	44.3	27.6-61.0	44.4	28.7-61.4	44.0	28.7-61.9	43.9	27.7-60.1
Prolaktin (mIE/l) [*]	247	208-294	221	190-257	211	182-246	172	149-198

^{*} GGj = geometrisk gjennomsnitt; [#] AGj = aritmetisk gjennomsnitt. [†] For alder er spredning oppgitt i stedet for 95% KI.

7.6.2. Vurdering

Delundersøkelsen av serumhormoner viser en marginal økning av prolaktin blant de manganeksponerte. Økningen er relatert til både konsentrasjonen av løselig inhalerbart Mn og til «år eksponert for Mn». Det sistnevnte kan være et mål for kumulativ eksponering. Funnene kan tolkes som at både tidligere og nåværende manganeksponering bidrar til den beskjedne økningen av prolaktin i serum hos de eksponerte. Nåværende røykevaner bidrar til å modifisere denne økningen. De målte konsentrasjonene av prolaktin i serum ligger stort sett innenfor det referanseområdet laboratoriet som analyserte prøvene oppgir. Isolert sett har derfor den påviste økningen neppe noen helsemessig betydning.

Det er likevel grunn til å problematisere noe rundt den påviste økningen av prolaktin i serum. Bakgrunnen er at prolaktin som utskilles i blodbanen fra fremre hypofyselepp hemmes av transmittorsubstansen dopamin. Dopamin kalles også PIF (Prolaktin Inhibiterende Faktor). Øket konsentrasjon av prolaktin i serum kan derfor være et uttrykk for at konsentrasjonen av dopamin i området rundt produksjon og/eller frisetting av prolaktin er redusert. En reduksjon av dopamin i hjernen er det man idag assosierer med mangans toksiske virkninger på hjernen. Et kjerneområde i hjernen (nucleus arcuatus) sender dopaminholdige nervefibre inn i den mediane delen av hypothalamus. Dopamin er viktigste prolaktininhibiterende (hemmende) faktor, og det går nevroner fra hypothalamus til portåresystemet i hypofysestilken. Disse nevronene produserer dopamin som transporteres til hypofyseforlappen og direkte hemmer prolaktinsekresjonen. En konsekvens av at dopamin kanskje reduseres, kan være bortfall av hemmende impulser på prolaktinsekresjonen med påfølgende øket serum prolaktin.

Øket prolaktin i serum har vært funnet tidligere hos manganeksponerte mennesker. En liten studie av 14 eksponerte i et manganlegeringsverk med eksponeringsnivåer i luft fra 0.05 opptil 2.5 mg/m³ viste en statistisk signifikant økning av serum-prolaktin (omtrent dobling) sammenlignet med kontrollgruppen (Alessio et al., 1989). Også en annen studie har vist en økning av prolaktin i serum (Mutti et al., 1996), men ingen av undersøkelsene har vist dose-respons forhold slik vi finner. Intraventrikulær injeksjon av Mn hos rotter har vist dose-relatert økning av prolaktin i serum hos disse (Barbeau et al., 1976).

Det er vel kjent at prolaktinsekresjonen reduseres hos røykere, og at serum prolaktin er lavere hos mennesker som røyker (Fuxe et al., 1989). Det er vist fra dyreeksperimenter at nikotin synes å være den ansvarlige substansen, og at serum prolaktin er redusert i noen dager etter opphørt eksponering (Rasmussen, 1998). Vår undersøkelse viser også lavere serum prolaktin konsentrasjoner hos røykere. Det kan synes nokså paradoksalt at vi finner omlag like konsentrasjoner av prolaktin i serum hos manganeksponerte røykere som hos ikke-røykende kontroller, men det skyldes sannsynligvis at effekten av røyking på serum prolaktin konsentrasjonen oppheves av manganeksponeringen ved dette lavgradige eksponeringsnivået. Det synes som at røykere er mer sårbare for effekten av eksponering for mangan, slik at den økede konsentrasjonen av prolaktin i serum til en ikke ubetydelig grad er modifisert av deltakernes røykevaner.

Den påviste økning av prolaktin i serum er biologisk plausibelt og har vært vist tidligere både hos mennesker og i dyreforsøk. Dette, og at vi påviser et dose-respons forhold mellom pågående eksponering (og tidligere eksponering) og økning av prolaktin i serum, øker troverdigheten av funnet. En økning av prolaktin i serum ble funnet i den gruppen som ble eksponert for en geometrisk gjennomsnittskonsentrasjon for løselig inhalerbart Mn på 1.00 mg/m³ (95% KI 0.74-1.34) på undersøkelsestidspunktet. Gruppens tilsvarende geometriske gjennomsnittskonsentrasjon for inhalerbart Mn var 1.27 mg/m³ (95% KI 0.94-1.71).

Konsentrasjonen av LH i serum var høyere hos de manganeksponerte sammenlignet med kontrollene. Forskjellen synes ikke å være relatert til de doseestimatene for eksponering som ble brukt i undersøkelsen. LH har vært undersøkt hos andre manganeksponerte, uten at en økning av konsentrasjonen av LH i serum har vært påvist (Alessio et al., 1989; Roels et al., 1992). Forskjellen mellom gruppene for konsentrasjonen av LH var marginal, og øvre normalområde for laboratoriet ble kun overskredet av ett eksponert individ og to kontroller. Vi hadde ingen hypotese på forhånd om at LH skulle være øket, men det kan ikke utelukkes en sammenheng

med eksponering, f.eks gjennom prolaktins rapporterte evne til å inhibere (hemme) den pulsatile sekresjonen av luteiniserende hormon releasing hormon (LHRH), som igjen virker på LH.

7.7. Undersøkelser av immunsystemet

7.7.1. Resultater

Tabell 25 viser serumkonsentrasjonen av immunologiske markører hos de eksponerte og kontrollene. Konsentrasjonen av antistoff mot thyroidea-peroxidase var noe høyere hos de eksponerte ($p=0.036$). Konsentrasjonene av de andre målte immunologiske markørene var tilnærmet like i de to gruppene. Laboratoriets referanseområde (cut-off for at prøven er positiv) for anti-TPO er 50 U/ml. To eksponerte personer overskred denne konsentrasjonen marginalt, mot ingen kontroller, slik at ingen statistisk signifikant overhyppighet for overskridelse av referanseområdet ble påvist.

Tabell 25 Konsentrasjonen av immunologiske markører i serum hos 100 menn eksponert for Mn i manganlegeringsverk og 100 referansepersoner fra andre smelteverk.

	Eksponert			Kontroll			p-verdi
	Gjs.	Median	Spredning	Gjs.	Median	Spredning	
Interferon- γ (Od x 1000)*	71	70	1-690	71	69	1-760	0.91
Interleukin-2 reseptorer (pg/ml)#	774	760	1-1860	776	696	1-1911	0.97
Anti-thyroidea-peroxidase (U/ml)#	31.8	31.0	12.5-68.0	29.8	31.0	12.5-46.0	0.036
Antinukleære antistoffer (OD x 1000)*	36	49	1-640	33	42	1-560	0.63

* GGj = geometrisk gjennomsnitt; # AGj = aritmetisk gjennomsnitt.

Den videre statistiske bearbeidelsen baserte seg på multipl lineær regresjonsanalyse med følgende uavhengige variabler (prediktorer); alder (i år), skift (ja/nei), alkohol (l/år), røykevaner (gr. røyket/uke) og eksponeringsstatus (ja/nei). Avhengige variabler var de immunologiske markørene. Analysene viste at eksponeringsstatus var statistisk signifikant assosiert med anti-TPO. P-verdiene for inklusjon av eksponeringsstatus var 0.031 (ikke tabellert). Anti-TPO ble gjenstand for ytterligere regresjonsanalyser der bare de eksponerte ble inkludert. Ingen av de eksponeringsmålene som ble brukt i undersøkelsen var statistisk signifikant assosiert med anti-TPO.

7.7.2. Vurdering

De immunologiske markørene som ble undersøkt har ikke tidligere vært studert hos manganeksponerte mennesker. Bare konsentrasjonen av autoantistoff mot thyroidea-peroxidase i serum var statistisk signifikant forskjellig i de to gruppene. Konsentrasjonen var høyere i den

eksponerte gruppen. Autoimmun skjoldbruskkjertelsykdom har vært rapportert ved hyperprolaktinemi hos mennesker (Weigent, 1996), og det er interessant at vi påviser lett øket prolaktin i serum og også marginal økning av anti-TPO. Vi har idag liten forståelse for om Mn virker på immunsystemet, men endel litteratur fra celle- og dyreforsøk kan indikere dette.

Den marginale økningen av autoantistoff mot thyroidea-peroxidase i serum som observeres hos de eksponerte individene sammenlignet med referansepersonene, kan ikke styrkes med funn av dose-respons forhold, og må derfor dokumenteres i ytterligere undersøkelser før

økningen eventuelt kan settes i forbindelse med eksponering for Mn. Vi har ikke funnet rapporter om tilsvarende forandringer i andre gruppeundersøkelser av manganeksponerte mennesker, så man må være varsom med tolkningen av disse resultatene. Vi anser at økningen ikke kan utelukkes å ha sammenheng med eksponering, men at den utfra dagens kunnskap er uten klinisk betydning i forhold til å representere sykdom.

8. SLUTTKOMMENTARER

Undersøkelsen hadde en svært god oppslutning, så det kan antas at et selektivt bortfall av personer som skulle vært undersøkt, ikke har betydning. Kontrollene er også sammenlignbare med de manganeksponerte på de fleste registrerte bakgrunnsvariablene. Vi kjenner ikke til at kontrollene eksponeres for andre faktorer i sitt arbeid som kan influere på de viktigste effektmålene i undersøkelsen. Vi anser derfor validiteten i undersøkelsen å være sikret.

Eksponeringen for Mn blant de tilfeldig valgte undersøkte var i gjennomsnitt forholdsvis lav. Dette kan skyldes at inklusjon til undersøkelsen var tilfeldig blant alle personer som arbeidet i et manganforurenset område. Spredningen i eksponeringen var betydelig, og svært høye mangankonsentrasjoner ble også målt. Slike høye konsentrasjoner er selvfølgelig uheldige, og det anbefales at tiltak rettes inn mot steder hvor dette forekommer.

Undersøkelsen har vist at eksponeringen for Mn ved verkene er kompleks. Et viktig resultat er at bare en liten del av Mn i arbeidsluften, omlag 10%, er respirabelt. Mangan i denne fraksjonen tas antageligvis lett opp i kroppen, mens hoveddelen av inhalerbart Mn (størstedelen av ekstratorakal fraksjon) svelges ned i mage-tarm trakten. Det er vel kjent at kun få prosent av lett løselig manganklorid tas opp i mage-tarm kanalen. Det er derfor sannsynlig at den respirable fraksjonen av Mn er viktigere for å predikere helserisiko enn den inhalerbare fraksjonen, under de eksponeringsforholdene som råder ved verkene. Undersøkelsen viser at U-Mn har sammenheng med eksponering for respirabelt Mn. Sammenholdt med tidligere kunnskap, indikerer dette at det er respirabelt Mn som primært tas opp hos ansatte i manganlegeringsverk. De statistiske modeller viste ikke øket U-Mn som en funksjon av eksponering for inhalerbart Mn. Vi anbefaler bedriftene at de ved personbårne målinger av manganeksponering i større grad også fokuserer på partikler i den respirable fraksjonen. Dette bør kartlegges mer systematisk for de aktuelle arbeidsoperasjoner.

Et annet aspekt ved eksponeringen synes å være forekomsten av mer tungt løselig Mn i luften ved produksjon av bare silikomangan, sammenlignet med produksjon av både ferro- og silikomangan. Dette har vært lite fokusert ved yrkeshygieniske kartlegginger i manganlegeringsindustrien, men kan ha betydning for helserisiko. Vi anbefaler at dette undersøkes systematisk med en mer tradisjonell yrkeshygienisk tilnærming. Generelt vil tungt løselige partikler i mindre grad tas opp i kroppen enn lettere løselige forbindelser, noe som også passer med våre funn. Dette er spesielt viktig når eksponeringen kan føre til systemiske helseeffekter. Den påviste økning av prolaktin i serum, har sammenheng med eksponering for løselig inhalerbart Mn, mens inhalerbart Mn systematisk ikke viser sammenheng med noen av effektmarkørene som ble undersøkt.

De påviste helseeffektene i denne gruppeundersøkelsen er små, og for de fleste arbeidstakerne er ikke den økte håndtremoren registrerbar på annen måte enn ved bruk av følsom apparatur, slik som det er brukt i denne undersøkelsen. Undersøkelsen er basert på et tilfeldig utvalg an-

satte, og det kan ikke utelukkes at enkelte individer har håndtremor som de merker, og som kan plage dem i daglige gjøremål. Vi anbefaler derfor at de ansatte undersøkes målrettet og regelmessig med henblikk på om de har tremor av klinisk betydning. Økningen av prolaktin som vi observerer i serum er marginal. Bestemmelse av prolaktin i serum egner seg ikke til rutineovervåkning, fordi det er en betydelig overlapp i resultatene mellom eksponerte og kontroller på dette eksponeringsnivået.

Undersøkelsen viser at eksponering over tid sannsynligvis er et viktig bidrag til de små funnene som gjøres på håndtremor og prolaktin i serum, og at nåværende røykevaner i stor grad modifierer funnene. De eksponerte har vært eksponert i mange år (gjennomsnitt 20.2 år). Det betyr at mange individer har vært eksponert i en tidsperiode hvor det er indikasjoner på at eksponeringen for Mn i arbeidet var høyere. Vi har funnet såvidt få historiske målinger av Mn i arbeidsluften, at vi ikke har beregnet kumulative eksponeringsmål på individbasis. Det er derfor ikke mulig utfra denne undersøkelsen å avgjøre om de effektene vi finner er induert på et tidligere tidspunkt hvor eksponeringen var høyere. Det at røykevaner har stor betydning på de påviste effekter har tidligere ikke vært dokumentert. Det er kjent at faktorer assosiert med røyking, sannsynligvis nikotin, fører til forandringer i tremor og serum prolaktin. Derfor synes det biologisk fornuftig at manganeksponering og røykevaner samvirker slik vi finner. At dette ikke har vært rapportert tidligere, kan ha sammenheng med at det ikke har vært undersøkt, eller at eksponeringen i andre undersøkelser har vært høyere, slik at en effekt av manganeksponering alene er tilstrekkelig til å gi effektene. Konsentrasjonen av prolaktin i serum har også sammenheng med eksponering for løselig inhalerbart Mn, men det synes i undersøkelsen å være slik at den 1/3 som har vært kortest eksponert ikke har noen påviselig effekt av pågående eksponering på serum prolaktin konsentrasjonen. Dette kan indikere at langvarig eksponering er nødvendig, når eksponeringen har vært såvidt lav, for i det hele tatt å kunne påvise en effekt relatert til pågående eksponering.

Flere spørsmål reiser seg i forbindelse med resultatene fra denne undersøkelsen. Vil de påviste effekter bli større hvis eksponeringen fortsetter, eller er de påviste effekter reversible når eksponering opphører? Kan det være slik at hvis man slutter å røyke vil de påviste effekter ikke være påvisbare? Vi anbefaler at denne studien følges opp, evtl. med noen færre undersøkelser, om noen år. Det anbefales også systematisk og hyppigere målinger av Mn i arbeidsluften, inkludert respirabel fraksjon, slik at man kan beregne kumulative doser av eksponering.

9. LITTERATURHENVISNINGER

Alessio L, Apostoli P, Ferioli A, Lombardi S. Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. *Biol Trace Elem Res* 1989;21:249-253.

Aschner M, Aschner JL. Manganese transport across the blood-brain barrier: Relationship to iron homeostasis. *Brain Res Bull* 1990;24:857-860.

Aschner M, Gannon M, Kimelberg HK. Manganese uptake and efflux in cultured rat astrocytes. *J Neurochem* 1992;58:730-735.

Aston B. Manganese and man. *J Orthomol Psychiat* 1980;9:237-249.

Baker EL, Letz R, Fidler A. A computer-administered neurobehavioral evaluation system for occupational and environmental epidemiology. *J Occup Med* 1985; 27:206-212.

Barbeau A, Inoué N, Cloutier T. Role of manganese in dystonia. In: Eldridge R, Fahn S (eds.). *Advances in neurology*, vol. 14. New York: Raven Press, 1976;339-352.

Bast Pettersen R. Örebro-skjemaet anvendt på en gruppe løsemiddelpasienter. *Norsk Tidsskr Arb Med* 1993;14:20-24.

Benton AL. *The Revised Visual Retention Test* (4th edition). New York: Psychological Corporation, 1974.

Beuter A, Edwards R, deGeoffroy A, Mergler D, Hudnell K. Quantification of neuromotor function for detection of the effects of manganese. *Neurotoxicology* 1999;20:355-366.

Boleij J, Buringh E, Heederik D, Kromhout H. *Occupational hygiene of chemical and biological agents*. Amsterdam, Elsevier Science B.V., 1995; pp 39-96.

Chia SE, Foo SC, Gan SL, Jeyaratnam J, Tian CS. Neurobehavioral functions among workers exposed to manganese ore. *Scand J Work Environ Health* 1993;19:264-270.

Chin-Chang H, Nai-Shin C, Chin-Song L, et al. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1989;46:1104-1106.

Cook DG, Fahn S, Brait KA. Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 1974;30:59-64.

Cotzias GC, Horiuchi K, Fuenzalida S, Mena I. Chronic manganese poisoning; Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology* 1968;18:376-382.

Dansk Produktudvikling ApS, Stolbjergvej 19, Snekkersten: 1996.

Drown DB, Oberg SG, Sharma RP. Pulmonary clearance of soluble and insoluble forms of manganese. *J Toxicol Environ Health* 1986;17:201-212.

Ellingsen D, Efskind J. Kartlegging av helseeffekter blant kvikksølveksponerte kloralkali-arbeidere ved Borregaard fabrikker i Sarpsborg. Statens arbeidsmiljøinstitutt. HD 1100/99/FOU.

Emara AM, El-Ghawabi, Madkour OI, El-Samra GH. Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 1971;28:78-82.

Engvik H, Hjerkin O, Seim S. WAIS. Wechsler's adult intelligence scale. Oslo: The Norwegian Psychological Association, 1978.

Eriksson H, Gillberg P-G, Aquilonius S-M, Hedström K-G, Heilbronn E. Receptor alterations in manganese intoxicated monkeys. *Toxicol* 1992;66:359-364.