

Arbeidsforskningsinstituttene
Yrkeshygienisk institutt

Postboks 8149 Dep, OSLO 1

Tittel

**GLIMMER – PNEUMOCONIOSE;
EN LITTERATURUNDERSØKELSE**

HD 887/83

Forfattere

K.R. Skulberg, B. Gylseth og V. Skaug

Antall sider 28

Ansvarlig B. Gylseth

Sammendrag

Glimmer er et vanlig mineral i naturen, og forekommer oftest sammen med kvarts og feltspat. Industriell bruk av glimmer øker, særlig som fyllstoff i maling, som isolasjonsmateriale og i annen elektrisk industri. Arbeidere innen disse yrker, gruvearbeidere, anleggsarbeidere og arbeidere innen landbruk blir ofte eksponert for glimmer.

24 eksperimentelle undersøkelser er beskrevet. Resultatene er svært forskjellige; i flere undersøkelser fant en ingen dannelse av kollagene fibre, mens i noen av de seneste undersøkelsene fant en lett kollagen fibrose i lungene hos forsøksdyr. 66 tilfelle av helseeffekt (pneumoconiose) hos mennesker eksponert for glimmer er beskrevet. 23 av disse antas å være fremkommet av ren glimmer ved eksponering fra arbeid ved glimmerknusefabrikker. Latenstiden er som regel lang, ofte over 20 år. I de fleste av de 66 tilfellene mangler komplett yrkesanamnese. 5 epidemiologiske undersøkelser er foretatt, ingen av disse er utført etter 1953. Det nåværende kunnskapsnivå gir ingen sikker viten, men det synes som at lang tids eksponering for ren glimmer kan føre til pneumoconiose hos mennesker. Det er nødvendig med flere kontrollerte eksperimenter og epidemiologiske undersøkelser før en entydig administrativ norm for glimmer kan settes.

Stikkord

Glimmer
Litteraturundersøkelse
Pneumoconiose

Key words

Mica
Review
Pneumoconiosis

INNHALDSFORTEGNELSE

	side
A Innledning	
a) Definisjoner, mineralogi, produksjon og bruk	3
b) Yrkeshygieniske grenseverdier	6
B Generell bakgrunn	7
C Eksperimentelle studier	
a) Oversikt	8
b) Intratracheal injeksjon	12
c) Inhalasjon	13
d) Intraperitoneal injeksjon	13
e) Andre administrasjonsmetoder	14
D Epidemiologiske undersøkelser/ kasuistikker	15
E Diskusjon	
a) Eksperimentelle studier	19
b) Kasuistikker	20
c) Epidemiologi	21
F Hovedkonklusjon	24
Litteraturliste	25

A. INNLEDNING

a) Definisjoner, mineralogi, produksjon og bruk

Navnet mica eller glimmer stammer fra det latinske ordet mico som betyr å skinne. Glimmer er et av våre vanligste mineraler i bergarter og jordsmonn. Industriell fremstilling av glimmer foretas fra bergartene granittisk pegmatitt og pyroxenitt. Glimmerproduktene fra disse bergartene er muscovitt og phlogopitt. Glimmer fremstilt fra glimmerrik skifer eller gneiss kalles sericitt og er en mineralanalog til muscovitt. På grunnlag av glimmerforekomsten i bergarter og i jordsmonn forekommer glimmer, foruten ved industriell produksjon, også ved gruvedrift, anleggsarbeid, i jordbruk etc..

Gruppen glimmer tilhører undergruppen phyllosilikater av silikatmineralene og omfatter 9 forskjellige typer hvorav muscovitt (sericitt), biotitt, phlogopitt, paragonitt og lepidolitt er de viktigste. Felles for disse glimmermineralene er at de tilhører det monokline krystallsystemet og at de opptrer som flakformige strukturer. Figur 1 viser bilde av muscovitt glimmer, og prøven er preparert fra industrielt brukt glimmer. Figur 2 viser bilde av et glimmerlegeme og et asbestlegeme, og er mineraler som har vært i en human lungeprøve.



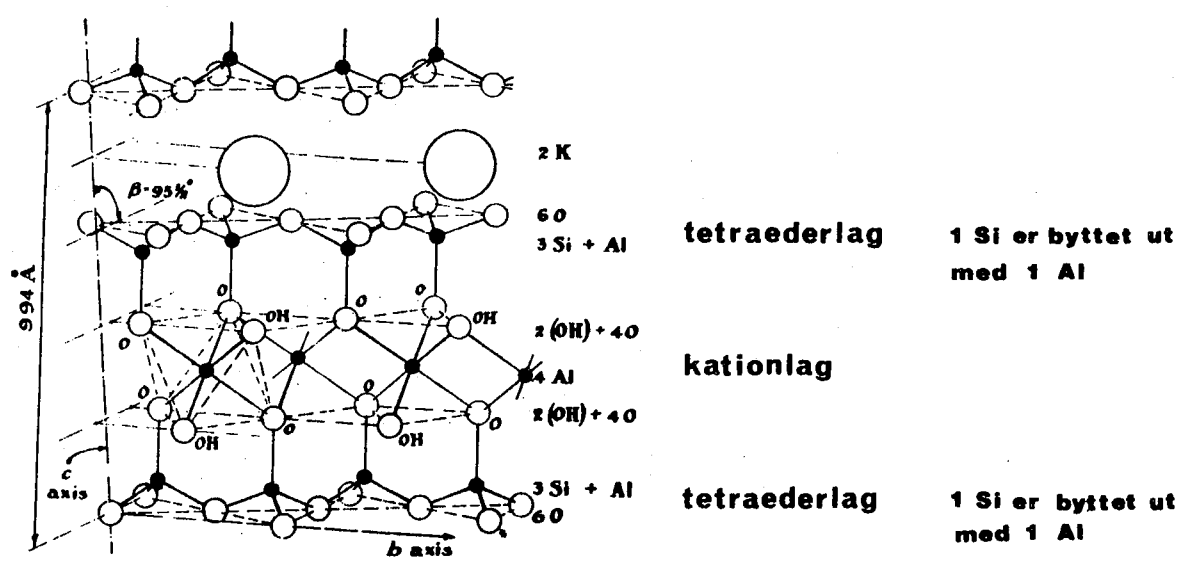
Figur 1: Muscovitt.
fotografert i scanning
elektronmikroskop



Figur 2: Glimmerlegeme
og asbestlegeme fotografert
i scanning elektron-
mikroskop.

De flakformige krystallene hos glimmer fremkommer ved at to flak av kjedete SiO_4 -tetraedre lenkes sammen med toppen av tetraedrene pekende mot hverandre. Disse kjedene

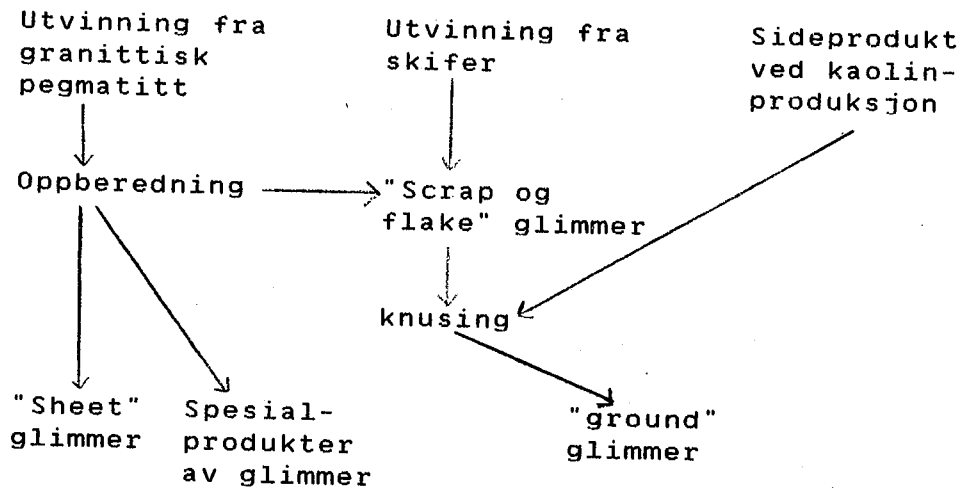
bindes sammen med forskjellige kationer som Al og Mg. Overskudd av negativ ladning kompenseres ved at f.eks. K fylles i strukturen. Denne krystallformen gir glimmer en perfekt basal kløvning med tynne elastiske flak, og disse flakene har relativt høy hardhet. Muscovitt er i tillegg gjennomskinnelig. Figur 3 viser en skjematisk illustrasjon av oppbygningen av disse flakformige krystallene.



Figur 3: Krystallstruktur av muscovitt, $K_2Al_4(Si_6Al_2)O_{20}(OH)_4$ *

* Fra Berry og Mason, 1959

Glimmermineralene har tidligere vært brukt som tilsetning til medisiner og i dekorasjoner før det fikk industriell anvendelse i større målestokk. Glimmer blir i dag hovedsaklig brukt i form av store flak eller som knust støv. Glimmerflak blir brukt i vakuumbuffer og kondensatorer i elektrisk industri. Knust glimmer blir brukt ved isolasjon av kabler og som fyllstoff i maling, sement og asfalt. Glimmerforekomster som gir de store flakene finnes i India, Afrika, USA og i Russland og markedsføres som "sheet-mica" hvor India er den største produsenten. En annen type glimmer som bl.a. kommer fra skifer og gneissbergartene klassifiseres som "scrap-mica" og forekommer oftest i nedknust tilstand. USA er den største produsent av "scrap-mica". Ca. 25% av verdensproduksjonen er "sheet-mica" det resterende "scrap- eller grounded mica". Produksjonen av de forskjellige produkter er illustrert i figur 4.



Figur 4: Produksjon og glimmerprodukter. Bygger på Dreessen et al., 1940; Chowdhury, 1940 og Mineral Yearbook 1981.

Tabell 1: Verdensproduksjon av alle former glimmer har vært:

År	Tusen tonn
1905 ¹	2,6
1937 ¹	44,2
1974 ²	234
1981 ³	350

- 1 Chowdhury, 1940
 2 Mineral Yearbook, 1976
 3 " " " " , 1981

Den økte industrielle anvendelse av glimmer blant annet som isolasjonsmateriale og som tilsetning til malingsprodukter etc. har ført til en økende interesse for mineralene både fra et økonomisk synspunkt såvel som fra den helsemessige siden. Under produksjon, raffinering og bruk av glimmer blir persongrupper utsatt for glimmerstøv. Slik eksponering skjer også for brukere av produkter som inneholder glimmer. Videre vil gruvearbeidere, anleggsarbeidere, arbeidere innen jordbruk etc. kunne bli eksponert for denne type støv. På grunnlag av dette har spesielt helseeffekter ved inhalasjon av glimmerstøv vært av interesse. Idet glimmer ofte forekommer sammen med andre mineraler og stoffer har også muligheten for interaksjoner mellom forskjellige mineraler blitt brakt frem i diskusjonen.

Det er foretatt målinger av støveksponeeringen ved produksjon av glimmer. Resultater fra disse undersøkelsene er gjengitt i tabell 2.

Tabell 2.

Forfatter	Type arbeid	Eksponering
Dreessen et al., 1940	Våtknusing	3,1 mppcf
	Våt knusing	32-158 ---
	Tørking og pakking	81-256 ---
	Tørking, utvelgelse og pakking ved glimmerprod. fra kaolin gruvedrift	5,3-1000 ---
Heimann et al., 1953(a)	Glimmer gruvedrift	6-130 ---
Heimann et al., 1953(b)	Dele små glimmerflak	44-300 ---
	Glimmerknusing	

Problemet som oppstår ved undersøkelse av personer som har vært utsatt for glimmer er at glimmer ofte forekommer sammen med kvarts. Pneumoconiose som registreres hos glimmergruvearbeidere vil således klassifiseres som silikoser. Tilfeller beskrevet i litteraturen som har denne bakgrunnen vil ikke omtales i dette dokument.

b) Yrkeshygieniske grenseverdier

USA har i dag grenseverdi (TLV) for glimmer på 20 mppcf. De forutsetter da at støvet skal inneholde mindre enn 1% kvarts. Denne grenseverdien bygger på arbeidene til Dreessen et al., 1940, Vestal et al., 1943 og Heimann et al., 1953 (b). ACGIH* mener at overholdelse av denne grenseverdi vil forhindre pneumoconiose. Imidlertid kan eksponeringer på dette nivå gi positive røntgenfunn ved arbeid i mange år med glimmer.

Norge har i dag en administrativ norm for glimmer på 6 mg totalstøv/m³. Hvis en måler støv mindre enn 5 µm er normen 4 mg/m³. Omregning mellom mg/m³ og mppcf er 30 mppcf = 10 mg/m³ dvs. at 6 mg/m³ = 20 mppcf og 4 mg/m³ = 12 mppcf.

I Vest-Tyskland klassifiseres glimmer som et inert støv d.v.s. det har ingen toksisk eller fibrogen virkning. Grenseverdien er 8,0 mg/m³ for støv hvor 50% er mindre enn 5 µm og 100% mindre enn 7,1 µm. 8,0 mg/m³ = 24 mppcf.

* (American Conference of Governmental Industrial Hygienists)

B. GENERELL BAKGRUNN

Spørsmålet om glimmer forårsaket helseskader ved eksponering ble tatt opp av Ferguson allerede i 1932. Han undersøkte 12 glimmerarbeidere og fant lungefibrose hos 5 av disse. Han konkluderte med at det sannsynligvis var glimmereksposering som var årsak til fibrosen.

I 1933 lanserte Jones teorien om at det kanskje var andre mineraler enn kvarts som førte til dannelsen av silikose. Dette var nytenkning og førte til mange eksperimentelle studier. På 40 og 50-tallet ble det så foretatt 3 større undersøkelser av arbeidere eksponert for glimmer. Senere har det kommet noen enkeltrapporter, før det i 70-årene ble utført flere eksperimentelle studier vedrørende effekter av glimmer. Det er bare foretatt en undersøkelse over akutteffekter, Tat og Simionescu, 1972, mens kroniske effekter er beskrevet som pneumoconioser. Det er ikke beskrevet noen tilfelle av cancer forårsaket av glimmer.

Bakgrunnen for dette prosjektet var å foreta en litteraturstudie over biologiske effekter forårsaket av glimmermineraler, og på grunnlag av dette initiere forsøk som kunne bekrefte eller avkrefte eventuelle biologiske effekter av glimmer eller eventuelle interaksjoner med andre mineraler eller stoffer.

Metodene som vi har brukt er å studere tidligere litteratur og deres referanselister. Vi har og foretatt data-søkning for å finne artikler angående glimmer fra de senere år. Det er foretatt noen undersøkelser i Sovjet, disse er ikke vurdert i denne rapporten.

C. EKSPERIMENTELLE STUDIER

a) Oversikt

I Tabell 3 er det gitt en oversikt over eksperimentelle undersøkelser som er utført for å studere biologiske effekter av glimmer, spesielt undersøkelse av glimmerets evne til å fremkalle lungefibrose. Tabellen omfatter forfatter, publiseringsår, type forsøksdyr, antall forsøksdyr, støvtype, partikkeldimensjoner, dose, nærvær av andre støvtyper, administrasjonsmetode, histopatologi og til slutt forfatterens konklusjoner.

Vi har funnet 24 undersøkelser, og av disse er 14 utført før 1950, 3 i perioden 1950 - 1970, de øvrige 7 ble utført etter 1970.

I 13 av undersøkelsene ble intratracheal injeksjon benyttet som administrasjonsmetode, for 3 av undersøkelsene ble det benyttet inhalasjon og for 3 intraperitoneal injeksjon. For de resterende 5 ble det benyttet forskjellige administrasjonsmetoder som intravenøs injeksjon og subcutan injeksjon.

Den fysiologisk mest relevante administrasjonsmåte, inhalasjonsmetoden, er benyttet i de færreste studiene. De foreliggende data må derfor betraktes ut fra dette.

Ved undersøkelse av fibrosedannelse i organer er tiden fra administrasjon til endelig undersøkelse (latenstid) av stor viktighet. Ved intratracheal injeksjon er det 2 studier hvor latenstiden har vært over 12 måneder. Omtrent halvparten har en latenstid på ca. 6 måneder, de øvrige kortere enn 6 måneder.

I eksperimentene utført før 1950 er det hovedsaklig sericitt som er blitt benyttet, mens muscovitt er den mest anvendte glimmertype etter den tid. Det angis i rapportene at partikkelstørrelsen stort sett har vært mindre enn 5 mikrometer, imidlertid er det flere rapporter som ikke inneholder denne type informasjon hvilket begrenser resultatene i betydelig grad. Renheten av de benyttede glimmertyper er i de færreste tilfeller dokumentert skikkelig, ved en analyse med elektronmikroskop, røntgenmikroanalyse og røntgendiffraktometer.

Ut fra data som foreligger er det umulig å gi noen korrelasjon mellom partikkelstørrelse, dose og histopatologiske funn. Bare Tripsa og Rotaru, 1966 har forsøkt å diskutere en slik sammenheng. De hevder at store glimmerpartikler, 15-25 μm , er mere patogene enn mindre, 1-3 μm partikler.

Tabell 3: Oversikt over eksperimentelle studier

Forfatter	Ar	Dyr	Antall	Glimmertype	Størrelse	Dose	Andre mineraler	Metode	Patologi og konklusjon	STØV	
Drinker et al.	34	Hund	2	Sericitt			Nei	Injeksjon via Lymfe	Mummifiserte reticuloendoteliale celler etter 10-12 dager		
Pollicard	34	Rotter		Hvit glimmer	ca. 3 µm		Nei	Inhalasjon	Støvceller som ofte var sammenvokst. Lå ofte sammen med histiocyttar og dannet knuter.		
Fallon og Banting	35	Kanin	12	Sericitt + hvit glimmer	< 5 µm	20 mg og 50 mg uten kvarats	Med og uten	Injeksjon subcutant	Endoteliale kjempeceller av fremmed- legemetypen. Inntet tegn til fibrose etter 6 måneder.		
Lemon og Higgins	35	Kanin	12	Sericitt		150 mg	Nei	Intratracheal injeksjon	Øyeblikkelig betennelsesreaksjon. Sericitt phagocyttert og samlinger av phagocytterende celler uten at distinkte cellegrenser fantes. Disse degenererte. Diffuse fibrose hvor fibrene var uten noe arrangement.		
Miller og Sayers	36	Marsvin	5-20	Sericitt	< 43 µm	100 mg eller 200 mg	SiO ₂ < 5% Feltspat	Intraperito- neal injeksjon	Sericitt karakterisert som inert støv		
Cummings	37	Kanin	4	Sericitt	Mange par- tikler > 10 µm	20 mg	Nei	Subcutan injeksjon	Kjempeceller og enkjernede celler med støv. Fibrosen var lett eller ikke til stede.		
Selter og Weiland	37	Marsvin	20	Sericitt			Nei	Intratracheal inoculasjon	Knuter av store enkjernede fagocytter og kjempeceller, men ingen produksjon av fibrose som kvarts gjør.		
Gardner	38	Kanin	> 4	Muscovitt	< 3 µm	1000 mg	Nei	Intravenøs injeksjon	Dyrene var infisert med tuberkel- basillier. Dyrene viste hurtigere tu- berkulose forandringer og store, porøse, svampete knuter i forhold til kontrolldyr.		
				Biotitt					Observert kun i 6 mnd. og fant en lett kronisk betennelse i bindevev nærmest støvet.		
				Sericitt plate					Observert kun i 2 mnd. Fant lokali- sert fibrose som så ut til å fort- sette.		
									Nesten inert reaksjon		

Forfatter	Antall	Art	Størrelse	Stoff	Dose	Effekt	Behandling	Observasjoner	
Gardner	38	Marsvin	> 5	Samme støv-typer	< 3 µm	1000 mg	Nei	Intraperitoneal injeksjon	Samme resultat som over
Simpson og Strachan	40	Kanin	4	Muscovitt	67% < 1 µm 100% < 5 µm	284 mg	Nei	Intravenøs injeksjon	Ingen levercirrose, ingen sykdomstegn. Ikke toksisk.
Belt og King	45	Rotte	36	89% sericitt	< 1 µm	200 mg	10% kaolin 1% kvarts	Intratracheal injeksjon	Fremmedlegemereaksjon i bindevevet. Knutet og spredd distribusjon av skaden. Svært liten retikulinfibrose. Glimmer er lite toksisk.
King et al.	47	Rotter	28	Sericitt	< 1 µm	50 mg	Nei	Intratracheal injeksjon	Organisert betennelseseksudat og bindevevsreaksjon. Knutet distribusjon av skaden. Retikulinfibrose som for kvarts. Støvet er patogent.
Vorwald	60	Albino rotter		Biotitt Muscovitt			Nei	Intratracheal injeksjon	Støv ikke behandlet med syre og dyrene viste ingen patogene trekk.
Tripsa og Rotaru	66	Hvite rotter	30	Glimmer	1-3 µm og 3-6 µm	50 mg	Nei	Intratracheal injeksjon	Støvet var behandlet med syre, og en fant runde, ovale eller stjerneformede knuter av faste vevsceller og det var moderat retikulinfibrose.
Goldstein og Rendall	70	Rotter	10-15	Glimmer	< 5 µm Stokes diameter		Jernoksyd Magnetit	Intratracheal injeksjon	Mild betennelsesreaksjon som gikk over. Senere lungereaksjon ikke alvorligere enn fremmedlegemetyperreaksjon av inert støv.
Kaw og Zaidi	73	Albino rotter	47	Muscovitt	95% < 5 µm	50 mg	Nei	Intratracheal injeksjon	Diffus cellereaksjon. Knuter med stor celletetthet rundt. Knutene inneholder makrofager, nettverk av retikulinfibrer og en meget lett grad av kollagenfibrer. Fremmedlegemegranulomer.
				Muscovitt				Cellulær lesjon med løst retikulinfibrer. Med eller uten noen kollagenfibrer.	
								Cellulær lesjon med løst retikulinfibrer. Med eller uten noen kollagenfibrer.	

Pott, Huth og Friedrichs	74	Wistar rotter	40	Biotitt	96% < 5 µm	100 mg	Intraperitoneal injeksjon	Ingen tumorer.	
Shanker, Sahu, Dogra og Zaidi	75	Marsvin	36	Muscovitt	95%	75 mg	Intratracheal injeksjon	Majoriteten av makrofager med støv beholdt strukturen. Tykke retikulære fibre var dannet. Ingen kollagene fibre.	
Martin, Daniel og Le Bouffant	77	SPF Spraque-Dawley rotter	10	Muscovitt Illitt		50 mg	Nei	Intratracheal injeksjon	Lungetoksisiteten er lav, men kan ikke ignoreres.
Sahu, Shanker og Zaidi	78	Albino Swiss mus	80	Glimmer	100% < 5 µm		Nei	Intratracheal inoculasjon	Akutt betennelsesreaksjon som varte lenger for glimmer enn talk og kaolin. Etter 210 dager fant de kun fibrose grad II. Glimmer ble transportert hurtig til tracheobronchiale lymfeknuter.
Brambilla, Abraham, Brambilla, Benirschke og Blood	79	Pattedyr	65	95% sill-kater derivat 70% muscovitt	< 10 µm		10% SiO ₂ Titanium, Bly, Jern, Illitt	Inhalasjon i ørkenen	Skadene kunne sammenlignes med enkel pneumoconiose. Ingen knutet skade. 50% hadde kun støvfylte makrofager. 20% hadde diffuse, interstitielle, cellulære infiltrasjon med noen kollagene fibre. 15% mild fibrose. 5% alvorlig fibrose med emfysem.
Le Bouffant, Daniel og Martin	80	Spraque Dawley rotter	10	Muscovitt			Nei	Intratracheal injeksjon	Etter 3 måneder dannelse av moderat mengde av kollagene fibre. Minimal økning etter 12 måneder.

Det er i disse studiene brukt forskjellige dyrespecies. I eldre studier er kanin, hund, rotte og marsvin benyttet. I de seneste studiene er rotte i all hovedsak benyttet. To undersøkelser diskuterer problemene som oppstår ved anvendelse av forskjellige dyrespecies. Sahu et al., 1978 mener at deres resultater kan forklares ved at hvite mus ikke er en anvendbar art i eksperimentelle pneumoconioser. Brambilla et al., 1979 viser at mengde støv som retineres i lungene er relatert til dyrets alder, anatomiske og økologiske forskjeller.

b) Intratracheal injeksjon

Dette er en relativt ukomplisert administrasjonsmåte og den benyttes derfor i utstrakt grad. I det følgende er undersøkelser som er utført med denne metoden gruppert etter den tid som er gått fra injeksjonen er foretatt frem til vurderingen av vevsreaksjonen.

Mindre enn 14 dager

Lemon og Higgins, 1935, Kaw og Zaidi, 1978 og Sahu et al., 1978 rapporterer om akutte betennelsestilstander etter 1 uke. De samme forfattere fant videre en begynnende dannelse av retikuline fibre. Lemon og Higgins, 1935, Kaw og Zaidi, 1973 og Shanker et al., 1975 fant alle at glimmer ble fagocyttert. Shanker et al. viser videre at disse blir fraktet til trakeobronkiale lymfeknuter, mens Lemon og Higgins fant tegn til makrofagdød.

Mellom 14 dager og 3 måneder

Lemon og Higgins, 1937, King et al., 1947, Kaw og Zaidi, 1973 og Sahu et al., 1978 fant alle modning av fibroblaster og produksjon av retikuline fibre. To studier rapporterer produksjon av kollagenfibre. Le Bouffant et al., 1980 fant at muscovittbehandlede dyr hadde dannet ca. tredjeparten av det kollagen som dannes ved bruk av tilsvarende mengde krystallinsk kvarts. Martin et al., 1978 målte dannet kollagen/støv ratio for titandioksyd, kull, kaolin, illitt, muscovitt og kvarts. Ratio som ble funnet var: Titandioksyd, 0,27, kull, 0,33, muscovitt, 0,85, kaolin, 0,79, illitt, 1,20 og kvarts, 5,63. De samme forfattere konkluderer med at glimmer er mere toksisk enn titandioksyd og kull, men betydelig mindre toksisk enn kvarts.

Mellom 3 og 6 måneder

Fallon og Banting, 1935 fant endoteliale kjempeceller fylt med sericitt. Imidlertid var det ingen utpreget celledød og ingen fibrose. Disse resultatene ble bekreftet av Vorwald i 1960. Også i denne tidsperioden ble funn av retikulinfibre notert av Lemon og Higgins, 1935 og Kaw og Zaidi, 1973. Shanker et al., 1975 rapporterer om trakeobronkiale lymfeknuter som inneholdt makrofager som var fylt med glimmerpartikler. Det ble videre funnet moderate mengder med tykke retikulinfibre.

Mellom 6 og 12 måneder

Etter 7 måneders latenstid rapporterer Kaw og Zaidi, 1973

mange knuter som inneholdt irregulært ordnede rom tilsvarende kolesterolspalter. De påviste videre tykke retikulinfibre i stroma. Etter 8-9 måneder fant en betydelig cellulær skade og knutene inneholdt tykke, forgrenede retikulinfibre med en vesentlig mengde kollagenfibre. Knutene lignet ikke de som finnes ved typisk silikose. Le Bouffant et al., 1980, som fant kollagenfibre etter 3 måneder, rapporterer ingen økning i kollagen ved 12 måneder. De klassifiserer på dette tidspunkt glimmer som et mineral med lav cytotoxiskitet. Shanker et al., 1975 og Sahu et al., 1978 fant heller ingen progresjon av reticulindannelsen. Dette står i kontrast til forsøkene utført av King et al., 1947 som beskriver økning i retikulinfibrose med tiden. De hadde imidlertid forbehandlet sericitten med saltsyre. Forsøk hvor glimmeret ikke var forbehandlet med saltsyre viste ingen dannelse av retikulin.

Mer enn 12 måneder

I forsøkene utført av Bell og King, 1945 og King et al., 1947 er latenstiden over 12 måneder. I disse studiene ble det påvist knuter i lungene hos dyr som var gitt HCl-behandlet sericitt. Produksjon av retikulinfibre var tilsvarende som for kvarts. Når ubehandlet glimmer ble benyttet tilsvarte imidlertid produksjonen av retikulinfibre den samme som for kull. Forfatterne skriver at det er vist at sericitt fra Syd-Wales ikke er toksisk, men hvis den forbehandles med HCl vil sericitten tilegne seg patogene egenskaper. Ingen forklaring på dette blir gitt.

c. Inhalasjon

I 3 av de rapporterte forsøkene er det benyttet inhalasjons-eksponering (Policard, 1934, Selter og Weiland, 1937 og Brambilla et al., 1979). Disse forsøkene har betydelige forskjeller innebygget. Brambilla et al. har analysert prøver fra lungene fra dyr i en zoologisk have i et ørkenstrøk. De fant at 15% av dyrene hadde lett fibrose og 5% uttalt fibrose bedømt histologisk. Mineralanalysene viste at 95% av støvet var silikater hvorav 70% var muscovitt. 5-10% av støvet var imidlertid kvarts. Selter og Weiland undersøkte kombinasjonseffekter av tuberkelbasillen og sericittstøv. De påviste en øket sykkelighet i dyr behandlet med glimmer og tuberkelbasiller. Det ble ikke gitt opplysninger om partikkelstørrelse og dose.

Kontrollerte inhalasjonsforsøk med angivelse av renhetsgrad, partikkelstørrelse, dose og latenstid er ikke utført ifølge litteraturen.

d. Intraperitoneal injeksjon

Det er rapportert 3 forsøk hvor det er benyttet intraperitoneal injeksjon av glimmer (Miller og Sayers, 1936, Gardner, 1938 og Pott et al., 1974). De to første forsøkene tok sikte på å undersøke om glimmer var fibrogen, og Miller og Sayers fant en reaksjon tilsvarende inert støv. Gardner rapporterer tilsvarende funn, men kon-

kluderer med at en ikke kan trekke en entydig konklusjon om støvets biologiske aktivitet.

Pott et al. foretok intraperitoneal injeksjon av glimmer (biotitt) for å undersøke om dette frembragte maligne svulster. Han konkluderer med at biotitt ikke gav svulstutvikling.

e. Andre administrasjonsmetoder

Andre metoder som er benyttet er injeksjoner i lymfeknute, subkutant eller intravenøst (Drinker et al., 1934, Fallon og Banting, 1935, Cummings, 1937, Gardner, 1938 og Simpson og Strachan, 1940). Samtlige studier er av eldre dato og er ofte beheftet med betydelige eksperimentelle svakheter. Resultatene fra disse forsøkene viser ingen eller en svært lett fibrogen virkning.

Resultatene fra de 24 forsøkene som er referert er mangeartede. Det er vanskelig å trekke noen entydig konklusjon om etiologi og patogenese ved glimmerpneumoconioser. Det synes som temmelig sikkert at glimmer har en viss biologisk aktivitet, dog i betydelig mindre grad enn kvarts. Det synes ikke å foreligge relevante data over glimmerets biologiske aktivitet i blanding med andre mineralstøvtyper.

D. EPIDEMIOLOGISKE UNDERSØKELSER/KASUISTIKKER

Totalt er 66 tilfelle av pneumoconiose (Tabell 1) hos glimmerarbeidere rapportert i litteraturen. Dette omfatter ikke pasientene rapportert av Heimann et al., 1953 (b) hvor forfatterne ikke klassifiserer sine funn som glimmer pneumoconiose. Dette blir nærmere omtalt i diskusjonskapitlet.

I tabell 4 (se side 16) er det gitt en oversikt av enkeltundersøkelsene. Tabellen omfatter forfattere, publikasjonsår, arbeidstype/beskrivelse, diagnosekriterier, samt forfatternes konklusjoner.

Karakteristisk for glimmereksposering er at den ofte er assosiert med andre mineraler som kvarts og feltspat fra granittiske bergarter i forbindelse med bryting av glimmer. Ren eksponering for glimmer forekommer ved behandling og bruk av glimmerprodukter. Av tabell 5 fremgår det hvor mange tilfelle som er rapportert etter henholdsvis ren glimmereksposering og etter glimmer i blanding med andre mineraler i relasjon til yrke. I eldre undersøkelser er noen av oppgavene om støvets sammensetning ufullstendig eller ikke beskrevet i det hele tatt. Hva som kan ha forårsaket pneumoconiosen blir da basert på spekulasjon. I de tilfelle kvarts er til stede er det naturlig å mistenke dette mineralet for å være den biologisk aktive komponent. Imidlertid kan ikke effekter fra glimmer eller blandinger av glimmer og kvarts og andre mineraler utelukkes (mixed dust pneumoconiose). Av tabell 5 fremgår det at kvarts har vært involvert i nær halvparten av de tilfelle som er rapportert. Alle disse personene inngår i arbeidet utført av Jones et al., 1933.

Tabell 5: Kliniske tilfelle etter støvtype og arbeid.

Støv/ Arbeide	Ren glimmer	Glimmer + kvarts + andre	Glimmer + andre	Glimmer og ingen detaljer	Totalt
Knusing og pakking	20			1	21
Annen glimmer- produksjon	3			5	8
Gruvedrift		21			21
Andre	2	8	1		11
Ingen oppl.				5	5
Totalt	25	29	1	11	66

Tabell 4. Rapporterte tilfelle frem til mars 1983

Forfatter	Ar	Antall tilf.	Støv			Type arbeid	Diagnose/metode	Forf. syn.
			Glimmer	Kvarts	Andre			
Ferguson	32	5	Glimmer	?	?	?	Klinisk undersøkelse, røntgen	Fibrose
Jones	33	29	Sericitt	Ja	Kaolin	21 kullgruvearbeidere 8 andre	Autopsi/petrologisk mikroskop	Pneumoconiose
<u>Dreesenq et al.</u>	40	8	Glimmer	Nei	Nei	Knuse glimmerscrap	Klinisk undersøkelse, røntgen	Glimmer pneumoconiose
		1	---	Nei	Nei	Knuse glimmerskifer	---	---
		1	---	Nei	Nei	Glimmerfabrikk	---	---
Vestal et al.	43	7	Glimmer	Nei	Nei	Glimmerkusing	Klinisk undersøkelse, røntgen	Glimmer pneumoconiose
		2	---	Nei	Nei		---	---
Ross Smith	52	5	Muscovitt	?	?	Glimmerisolatorer	Røntgen	Ca-pleura plaque
Vorwald	60	1	Biotitt	Nei	Talk?	Behandle støv, gummi- produksjon	Autopsi	Fibrose, emphysem
Kleinfeid	66	1	Glimmer	Nei	Nei	Sage og slipe glimmer- flak	Klinisk undersøkelse, røntgen	Ca-pleura plaque
		1	---	Nei	Nei	---	---	Ca-pleura plaque
Pimentel, Menezes	78	1	Muscovitt	?	?	Knusing og pakking av glimmer	Autopsi + røntgendiff- raksjon	Glimmer pneumoconiose
Lapenas et al.	82	1	Glimmer	Nei	Nei	Husmor, eksp. via mannens klær	Transbronch. biopsi + elektromikroskop	Interstitiell fibrose
		1	Glimmer	Nei	Nei	Leitbrudd	Åpen biopsi + elektromikroskop	Interstitiell fibrose og fibrose knuter
Davies og Cotton	83	1	Muscovitt	Nei	Nei	Knusing	Klinisk undersøkelse, røntgen	Glimmer pneumoconiose
		1	Muscovitt	Nei	Nei	---	Autopsi	---

Av 25 personer som har vært eksponert for rent glimmer har 20 arbeidet med knusing og pakking, ofte svært støvende arbeidsoperasjoner. Disse 20 tilfellene er rapportert av Dreessen et al., 1940 og Vestal et al., 1943 og Davies og Cotton, 1983.

En vesentlig opplysning når det gjelder den kausale sammenheng og derved riktig diagnose er at det foreligger en detaljert yrkesanamnese. Dette er ofte mangelvare i de fleste studier over glimmerpneumoconiose.

Tabell 6 angir fordelingen av de 66 tilfellene med hensyn på metodene som er benyttet for endelig diagnose.

Tabell 6.

	Autopsi/biopsi + annet	Kliniske undersøkelser + røntgen	Røntgen	Totalt
Antall	35	26	5	66

Karakteristisk for pneumoconiosene er at latenstiden ofte er lang, ofte mer enn 10-20 år. Imidlertid er dette en funksjon av eksponeringsgraden. I tabell 7 er de 66 tilfellene klassifisert i relasjon til eksponeringstid.

Tabell 7.

År	<5	>5 år og <10	>10 år og <15	>15 år og <20	>20 år	Ukjent, men >5	Ukjent	Totalt
Antall til- feller	0	2	5	4	17	3	35	66

Opplysningene om eksponeringsgrad og tid er ofte mangelfulle, og som det fremgår av tabell 7 mangler det opplysninger for 35 av de 66 tilfellene. Blant de øvrige er det imidlertid 17 som har en eksponeringstid på 20 år eller mer.

Diagnostiske kriterier og beskrivelser som legges til grunn er ofte mangeartede. Ferguson, 1932 beskriver peri-bronchial fibrose i midtsonene med knutet fibrose andre steder. Dreessen et al., 1940 skriver at fortetningene kunne være finkornede som gikk over i sammenflytende områder og konglomeratskygger. Disse og Vestal et al., 1943 betegner sine funn som glimmerpneumoconiose.

Diagnosen pneumoconiose baseres på den kliniske undersøkelse supplert med lungerøntgen og lungefunksjonsundersøkelser. Tidlige stadier kan imidlertid være til

stede uten samtidige subjektive plager. De første tegn kan da være røntgenologisk påvist lungefortetninger, eller objektiv reduksjon av lungefunksjonen (bedømt ved spirometri). Et verdifullt supplement, noen ganger avgjørende, er histiopatologisk undersøkelse av lungebiopsier. Endelig kan diagnosen verifiseres, eller først stilles, ved obduksjon.

Et av de mest relevante studier omfatter bare to kasus, men inneholder derimot fyldige opplysninger om eksponering, symptomer, diagnose etc. (Davies and Cotton, 1983). I disse tilfellene foreligger det en detaljert yrkesanamnese, lungerøntgen, kliniske undersøkelser, autopsi og mikroanalyser av støvet som var deponert i lungene for en av pasientene.

Den ene av pasientene er en mann født i 1910. Han arbeidet med ikke-støvende jobber frem til 1957 da han begynte ved en glimmerknusefabrikk. Der arbeidet han til 1974. Etter 6 års arbeid fant en små knuter ved røntgenundersøkelse. Han klaget i 1973 over tiltagende dyspnoe de siste fire år. Tungpusten øket og han må nå hvile etter 100 meters gange. Noe hoste, og pipelyder var tilstede, men han har ikke trommestikkerfingre. Små knuter utviklet seg frem til 1978 ved røntgenbilder, men fibrosen har senere ikke progrediert.

Den andre pasienten til Davies og Cotton var født i 1917. Han var ikke eksponert for støv før 1951 da han begynte å arbeide ved en glimmerknusemaskin. Dette arbeidet han med frem til 1959 hvor han så hadde et opphold på 2 år uten støvende arbeid. Fra 1962 arbeidet han to år med pakking av knust glimmer. Etter dette var han ikke eksponert for støv. Lungerøntgen i 1958 viser små generaliserte knuter. Det er ingen progresjon frem til 1962. Kontroll i 1964 viser et økt antall knuter. Symptomer i 1972 var dyspnoe og tørr hoste. Han var røker. I 1973 fikk han hjerteinfarkt og hadde senere brystmerter. I 1975 ble det påvist trommestikkefingre og basale krepitasjoner fra lungene. Røntgenbildene viser nå økende nodulære og lineære skygger. Mannen døde av hjerteinfarkt i 1977. Ved autopsi ble det påvist fibrøse knuter i lungene opptil 1,5 cm i diameter. De var mest uttalt i underlappene. Det var imidlertid diffus fibrose i alle lungeavsnitt. Histiopatologisk undersøkelse av de fibrotiske områdene viste ansamlinger av kollagen sammen med dobbeltbrytende partikler. Noen histiocyttter og fremmedlegeme-kjempeceller var sett, men det var ingen granulomer. Forfatterne konkluderer med at det synes å være en korrelasjon mellom mengde støv deponert og utbredelse av fibrosen. Det totale mengde av mineralstøv i lungevevet utgjorde 9,3% av tørr lungevekt. Elektronmikroskopisk undersøkelse viste tynne mineralflak varierende fra mindre enn 1 mikrometer til mer enn 50 mikrometer i størrelse. Røntgenmikroanalyse og elektrondiffraksjon av mineralpartiklene viste at det var muscovitt glimmer. Forfatterne mener at hjertesykdommen kun bidro til lungesykdommen i de senere stadier.

E. DISKUSJON

a. Eksperimentelle studier

I de tidlige undersøkelsene er det ofte brukt større pattedyr under forsøkene, og det er få dyr i hver gruppe (Drinker et al., 1934, Fallon og Banting, 1935, Cummings, 1937, Gardner, 1938 og Simpson og Strachan, 1940). Et lite antall forsøksdyr gjør at resultatene må brukes med forsiktighet når eventuelle konklusjoner om glimmerets biologiske effekter trekkes. Tre undersøkelser, Policard, 1934, Lemon og Higgins, 1935 og Vorwald, 1960 har heller ikke oppgitt antall forsøksdyr.

I de fleste forsøk, og spesielt de av nyere dato, benyttes intratracheal injeksjon som administrasjonsmetode. Ved bruk av denne teknikken får en en høy konsentrasjon av glimmer gitt som engangsdose. Kaw og Zaidi, 1973 og Shanker et al., 1978 viste begge at glimmer blir transportert til lymfeknuter i den tracheobronchiale region. Konsentrasjonen av glimmer i lungene vil bl.a. derfor etterhvert reduseres, og dette kan muligens ha effekt spesielt ved lange latenstider. Le Bouffant et al., 1980, Shanker et al., 1975 og Sahu et al., 1978 fant ingen progresjon av fibrose i perioden mellom 6 og 12 måneder. Dette kan skyldes at den biologiske effekt av den gitte dosen ved intratracheal injeksjon når et maksimum og stabiliserer seg (irreversibelt) eller at kontinuerlig eksponering over lengre tid kan overbelaste det naturlige forsvaret (makrofager, cilieaktivitet og clearance) og derved forårsake en progredierende virkning.

Dosen brukt ved intratracheale injeksjoner er vanligvis 50 mg suspendert i fysiologisk saltvann. Davies og Cotton, 1983 har analysert glimmerkonsentrasjonen i lungevevet fra en pasient med pneumoconiose og fant 9,3% glimmer pr. mg tørt humant lungevev. Dette vil tilsvare ca. 2,7% glimmer pr. mg vått humant lungevev. Ved intratracheal injeksjon av 50 mg glimmer og forutsatt at alt deponeres, vil en 1,5 gram rottelunge inneholde ca. 3,3% glimmer. Dette indikerer at den retinerte mengde synes å være tilnærmet lik dersom en sammenligner konsentrasjonen funnet hos et eksponert individ og det som gis til en rotte eksponert ved intratracheal injeksjon. Et forbehold skal taes; doser ved intratracheal injeksjon vil minske etter som tiden går, mens den mengde Davies og Cotton, 1983 fant har vært kontinuerlig avhengig av eksponering og eliminasjon i lungene.

Den mengde glimmer som gis ved de fleste intratracheale injeksjoner synes å gi varierende biologiske effekter. Ut i fra disse forsøkene er det imidlertid umulig å trekke konklusjoner om dose-respons sammenhenger og om latenstid.

De fleste eksperimenter har kun oppgitt at glimmeret som er brukt er mindre enn 5 μm uten å angi målemetode. En antar at det er aerodynamisk diameter som er angitt

dersom ikke annet er nevnt. Tripsa og Rotaru hevdet at partikler i området 10-25 μm var mere patogene enn partikler i områdene 1-3 μm og 3-6 μm . De mente at denne forskjellen kunne skyldes at store partikler har en mekanisk irriterende aktivitet. For to av de forsøk som gav kollagendannelse har en ikke oppgitt partikkelstørrelse (Martin et al., 1977 og Le Bouffant et al., 1980). Davies og Cotton, 1983 fant ved hjelp av scanning elektronmikroskop partikler varierende fra mindre enn 1 μm til større enn 50 μm . De sier ikke noe om størrelsesfordelingen.

Renheten av glimmertypene som er benyttet er ofte dårlig dokumentert. De tidligere undersøkelsene har ofte undersøkt prøvene med lysmikroskop og kjemisk analyse. Sammenlignet med dagens metoder for karakterisering av støv, gir ovennevnte metoder meget begrensede opplysninger. I en del rapporter er glimmerets renhetsgrad og partikkelstørrelse angitt uten beskrivelse av analysemetoder, hvilket gjør det vanskelig å sammenligne data fra de undersøkelser som foreligger.

Et fenomen som er blitt beskrevet er fremmedlegemegrannulomer (Policard, 1934 og Tripsa og Rotaru, 1966). Dette er en av de tre skadene som kan forekomme ved talkose. De to andre skadene er lite- definerte knuter og diffus interstitiell lungefibrose, Parkes, 1982. Dette er interessant på grunn av at talk også er et flakformig mineral.

Pott et al., 1974 konkluderer med at biotitt ikke ga svulstutvikling. Flere eksperimenter er ikke utført for å undersøke dette, men så vidt vi vet forekommer det ingen økt kreftrisiko hos glimmerarbeidere, og vi anser det som lite sannsynlig at glimmer alene fremkaller svulster. Men effekter fra blandingseksposering av glimmer og andre mineraler, f.eks. asbest, er ikke kjent.

Konklusjonen synes å være (Selter og Weiland, 1937, King et al., 1947, Tripsa og Rotaru, 1966, Kaw og Zaidi, 1973, Martin et al., 1977 og Le Bouffant et al., 1980) at glimmer kan forårsake retikulinfibrose, fremmedlegeme granulomer og en lett kollagen fibrose, men i betydelig mindre grad enn det en ser etter intratracheal injeksjon av kvarts.

Svakheten ved de forsøk som er utført er at støvet som er benyttet er enten meget dårlig karakterisert eller ikke karakterisert i det hele tatt. Det er heller ikke utført godt kontrollerte inhalasjonsforsøk med forsøksdyr. Det synes å være behov for ytterligere dokumentasjon av glimmerets evne til å gi lungefibrose alene og i blanding med andre mineraler. Effekten av glimmer sammen med asbest for tumorfremkallelse er også av interesse.

b. Kasuistikker

Pimentel og Menezes, 1978 rapporterer om en person med

