

SERGIJE DOGAN i TIHOMIL BERIĆ

INDUSTRIJSKO-HIGIJENSKI I KLINIČKI
ASPEKTI PROFESIONALNOG OTROVANJA
MANGANOM

(S prikazom deset slučajeva iz vlastite prakse)

Od 1949.–1953. godine promatrano je 10 slučajeva profesionalnog manganizma u jednoj tvornici manganskih legura, gdje su radnici bili izvrnuti manganskom dimu i prašini. Uz povremeno prekidanje rada sveukupna je ekspozicija trajala od 18 mjeseci do 12 godina. Klinička slika je odgovarala simptomima laganog parkinsonizma. Kod 2 radnika se intoksikacija manifestirala slikom hemiparkinsonizma; jedan od ta dva bolesnika pokazivao je i »pijetlov hod«. Kod jednog bolesnika nađeni su i simptomi lezije piramidnog puta, a kod drugog opet hemihipestezija. Česti simptom bili su mišićni grčevi (krampovi) i prisilni smijeh, dok je samo jedan bolesnik pokazivao prisilni plač. U krvnoj slici nađena je umjerena leukopenija (4.200–4.700 leukocita) kod 5 bolesnika. Funkcionalne jetrene probe dale su normalne nalaze. Biopsija jetre izvršena je kod 5 bolesnika. Samo kod jednoga nađeno je jako nakupljanje pigmenta, koji nije pokazivao pozitivnu reakciju na željezo. Kod ostala četiri nalaz je bio normalan. Cerebrospinalni likvor ispitan je kod 8 bolesnika. Kod trojice nalaz je bio normalan. Kod ostalih 5 nađeno je: jedamput lagana pleocitoza; Pandyjeva reakcija bila je kod jednoga $+$, a kod trojice \pm ; jedamput je sveukupna količina bjelančevina bila umjereno povišena, a kod petorice postojale su manje promjene u koloidnim reakcijama. Pneumoencefalogram je učinjen kod dva bolesnika. Kod jednoga je nalaz bio u granicama normalnih varijacija, a kod drugoga su nađeni znakovi početne difuzne cerebralne atrofije. Eletkroencefalogram je učinjen kod 6 bolesnika. Tek kod jednoga postojala je umjerena difuzna abnormalnost. Kod 7 bolesnika primijenjena je terapija BAL-om prema shemi po Thompsonu, a kod jednoga terapija piridoksinom, ali bez vidljivog efekta. U opsežnom pregledu literature prikazana su naziranja o ulozi mangana u živoj prirodi, o industrijskoj primjeni mangana, o izvorima industrijskih otrovanja i o toksikologiji i farmakologiji mangana. Istaknuta je uloga dispozicije prema podacima sakupljenim iz literature. Prikazana je simptomatologija manganizma, iznesena su mišljenja o djelovanju mangana na jetru, krvnu sliku, pluća i na ostale organe. Na koncu je spomenuto nekoliko kratkih preporuka za prevenciju industrijskog manganizma. U »Dodatku« su prikazani slučajevi iz vlastite prakse.

Mangan spada među one teške metale, koji su izraziti predstavnici profesionalnih otrova: gotovo su sva poznata otrovanja manganom industrijskog podrijetla i sva imaju vrlo dugotrajan kroničan tok. Prema tima je, dakle, obilježjima i otrovanje manganom ili manganizam tipično profesionalno oboljenje. No ipak je ono – za razliku na primjer od otrovanja olovom – izvanredno rijetko, unatoč relativno jakoj produkciji i širokoj industrijskoj primjeni mangana. Od 1837. g., kada je engleski farmakolog *John Couper* prvi opazio i opisao profesionalno otrovanje manganom, pa do danas – dakle u razdoblju od 116 godina – objavljeno je u svijetu jedva 400 slučajeva manganizma. Ne samo mnogi praktični liječnici, nego ni stručnjaci za medicinu rada, a isto tako ni mnogi neurolozi nemaju prilike upoznati rijetko i zanimljivo profesionalno oboljenje. Zbog toga je ono, za razliku od otrovanja drugim teškim metalima, ostalo prilično nepoznato i neistraženo, a prema tome katkada i dijagnostici teže pristupačno.

Intoksikacija manganom za nas nije samo od tog interesa. Za našu profesionalnu patologiju to otrovanje ima već i neko naročito značenje. U vrijeme tik pred prošli rat manganizam je kod nas čak i u širokoj javnosti pobudio znatan interes. Godine 1939. je naime u šibenskoj tvornici »La Dalmatienne« oboljela naglo i istovremeno oveća grupa radnika s nejasnim neurološkim i psihičkim simptomima. O noksi, koja je uzrokovala njihovu bolest, pojavila su se dva oprečna stručna mišljenja: jedno je tvrdilo, da se radi o profesionalnoj intoksikaciji manganom, dok je drugo mišljenje odlučno pobijalo tu tvrdnju, a istaklo kao najveću vjerojatnost, da se radi o profesionalnoj intoksikaciji ugljičnim monoksidom. O tim se slučajevima pisalo i u našoj stručnoj literaturi: *Slezinger* je objavio kratak prikaz slučaja 1940. godine, a zatim *Ivančević* (1941) i *Karminski* (1949) dvije opširnije rasprave. O bolesnicima i događajima iz onog vremena mi ovdje ne ćemo govoriti: radovi *Ivančevića* i *Karminskoga* su toliko iscrpni, da se u njima može naći dovoljno podataka o prilikama iz onog vremena, o bolovanju i parničanju oboljelih radnika.

Međutim, u posljednje smo četiri godine imali prilike da na Odjelu za profesionalne bolesti Instituta za higijenu rada i na Neuropsihijatrijskoj klinici promatramo više bolesnika sa simptomima profesionalnog manganizma. Naši bolesnici rade u istoj šibenskoj tvornici i u istom pogonu kao i oni, na koje se odnose spomenuta mišljenja, ali su – za razliku od njih – naši bolesnici svi osim jednog s istog radnog mjesta i u gotovo istom profesionalnom kontaktu s manganom. Uz kliničko opažanje bolesnika mi smo promatrali i rad na samom mjestu, e da bi se postigla kritička ocjena mogućnosti pojave manganizma u tom pogonu. Zbog istog razloga bilo je potrebno, da se i industrijsko-higijenska i klinička zapažanja iz cjelokupne sabrane literature isporede s našim iskustvima. Ta naša opažanja i podaci iz literature omogućili su nam, da se pobliže upoznamo s industrijsko-higijenskim i kliničkim aspektima profesionalne intoksikacije manganom.

Do danas su, nažalost, sva nastojanja, da se nađu dijagnostička sredstva za rano otkrivanje trovanja manganom, ostala bezuspješna. Prepo-

znavanje manganizma moguće je još uvijek samo i tek u onoj fazi oboljenja, kad su već nastupili i znakovi ireparabilnih promjena u organizmu. Time je još više opravdana potreba, da se pristupi temeljitom proučavanju ne samo toksikoloških već i bioloških i fizioloških osobina mangana.

I. MANGAN U PRIRODI

U prirodi nema slobodnog mangana, ali je on zato u svojim brojnim spojevima neobično rasprostranjen element: 0,08% zemljine kore otpada na mangan. Manganovi se spojevi mogu naći posvuda u zemlji i u stijinama, gotovo u svim željeznim rudama kao i u mnogim silikatima. Mangana ima u moru i u mnogim mineralnim vodama.

A) Mangan u mineralima

Vrlo su brojni minerali, u kojima se pojavljuje mangan bilo kao glavna ili kao sporedna sastojina rude. Od manganifernih ruda treba prije svega spomenuti manganske okside, a među njima kao najrašireniju i industrijski najvažniju mangansku rudu piroluzit, suri, mrki ili smeđi kamen ili jednostavno »surac«, kako ga obično u našoj industriji nazivlju (Braunstein, brownstone). Taj je korisni mineral civilizaciji poznat već u Starom vijeku, kudikamo prije nego sam element mangan. Zato *Bickert* s pravom kaže, da je historija mangana zapravo historija piroluzita. Taj je mineral poznavao već i Plinije i razlikovao ga od magnetskog željeznog kamena nazivljući ga crnim, »ženskim« kamenom, kojemu manjkaju magnetska svojstva. Zbog toga ga u Srednjem vijeku i nazivlju »magnesia nigra« i »pseudomagnes«, t. j. lažni magnet. U staklarstvu su tu rudu nazivali »manganes« ili »lapis manganensis«, u Njemačkoj »manganium«. Zbog toga je i sam metal pod konac 18. stoljeća nazvan »manganium« (od tuda francuski manganèse i engleski manganese). Kasnije je (1808) to ime skraćeno u današnje »mangan« (173).

Ostali manganovi minerali nabrojani su na tablici broj 1, koja ujedno pokazuje i prosječni sadržaj mangana u njima.

Treba spomenuti još i sulfide mangana alabandit i hauzerit, zatim silikate tefroit, knebelit i rodonit, fosfat triplit i t. d.

Trećina cjelokupnih svjetskih manganskih rudišta nalazi se u Rusiji, a ostalo u Indiji i Braziliji te u gotovo bezbrojnim većim ili manjim nalazištima u drugim zemljama svijeta. Potrebno je navesti nekoliko podataka iz ekonomske geologije, da se dobije uvid u dobre i loše strane nekih ruda i u razloge, zbog kojih se potražuju minerali upravo iz određenih zemalja. Vidjet ćemo, naime, kasnije, da porijeklo rude može biti i s industrijsko-higijenskog stajališta važno.

Manganiferne rude moraju imati bar 25% mangana, a da bi bile od veće vrijednosti, t. j. da bi se isplatili troškovi eksploatacije. Naročito

je skup prijevoz, osobito iz prekomorskih zemalja. Tako je na pr. Indija usprkos svojim bogatim nalazištima i visokom sadržaju rude na manganu ipak slab producent mangana, jer je transport rude već i do obale skup. Slično je i s nalazištima u Braziliji, iz kojih su se gotovo samo Sjedinjene države opskrbljivale manganom. Naprotiv, kavkaski mangan iz sovjetske republike Georgije pristupačan je prijevozu, pa je zbog toga bio glavno vrelo opskrbe evropskih tržišta. Kavkaska je ruda osim toga i vrlo dobra, jer se radi uglavnom o piroluzitu s visokim sadržajem mangana (60 do 65%). Prednost georgijske rude je i u tome, što ona ne sadržava vapna, a sadržaj na željezu je relativno malen, dok je sadržaj na »peroksidima« relativno visok. Konačno, kavkaska se ruda ne raspada u sitnu prašinu, kao na pr. indijska, pa je i to prednost naročito za otpremu morskim putem, jer se takva ruda može bez opasnosti smjestiti u brodska skladišta. Naprotiv, čilenska se ruda na pr. vrlo brzo raspada u prašinu.

Veća se nalazišta nalaze još na Zlatnoj obali (Gold Coast), u Južnoj Africi, Kubi i Maroku, a manja u Turskoj, Njemačkoj, Španiji, Bukovini, Nizozemskoj, Javi, Chile-u, Britanskom Borneu, Švedskoj, Norveškoj, Madžarskoj, Engleskoj i Koloradu.

Tablica 1

Najvažnije manganske rude i sadržaj mangana u njima (23).

Ime rude	Formula	Sadržaj Mn u %
<i>Oksidi:</i>		
Piroluzit	MnO_2	63,2
Braunit	$Mn_2O_3 + xSiO_2$	64,3
Manganit	$Mn_2O_3 + H_2O$	62,5
Hausmanit	Mn_3O_4	72,0
<i>Manganati:</i>		
Psilomelan	$(Mn, Ba, K_2) Mn_5S_8 + xH_2O$	45-60
Vad	$MnO_2 \cdot xMnO$ sa 10-15% H_2O	5-15
<i>Karbonat:</i>		
Rodokrozit	$MnCO_3$	47-48

Svjetska produkcija mangana iznosila je neposredno prije Drugog svjetskog rada 4,500.000 tona na godinu (150); od toga je otpadalo na Rusiju 50%, na Indiju 17%, Gold Coast 13%, Južnu Afriku 10%, Kubu i Braziliju 10%. Nakon rata znatno je opala produkcija u Indiji i Južnoj Africi, a porasla produkcija u Maroku (150), ali se ukupna svjetska produkcija, čini se (143), i dalje kreće između 4-5,000.000 tona na godinu.

Naša rudišta mangana prikazana su na tablici 2.

Tablica 2
Rudišta mangana u FNRJ prema podacima prof. L. Marića

Vrsta rudišta	Nalazište	Manganske rude
Hipotermalno-meta- morfno rudište	<i>Cer Nebojša</i> kod Ki- čeva	Piroluzit
Epitermalna rudišta (mala)	<i>Dobrevo</i> kod Zlotova	Piroluzit i Psilomelan
	<i>Stari Trg</i> (Trepča)	Rodokrozit (uz Pb i Zn)
Submarina vulkanska rudišta	<i>Čevljanovići</i>	Piroluzit
	<i>Ivanjska u Kozari</i>	Psilomelan i
	<i>Begunje</i>	Vad
	<i>Ureš i Ljubija</i>	

Osim nalazišta spomenutih na tablici ima još mangana kod Vitolišta u Makedoniji, Nove Varoši u Staroj Raškoj, kod Bara u Crnoj Gori, kod Janjeva na Kosovu i t. d.

B) Mangan u biljkama

Scheele, koji je 1774. g. otkrio mangan u piroluzitu i našao ga kasnije i inače posvuda u zemlji, tvrdio je, da ga i biljke mogu asimilirati iz zemlje. Kasnije se zaista i našlo mangana u mnogim biljkama, tako u raži, ječmu, riži, pšenici, u heljdi, grožđu, u crnom i bijelom vinu, imaju ga kakao i kava, a u čaju ima čak i do 10% suhe tvari. I neko ljekovito bilje sadržava mangana, na pr. kina-kora, lišće digitalisa i t. d.

Naročito je mangan obilan u onim dijelovima biljke, koji su u aktivnoj vegetaciji. Reproductivni dijelovi imaju najviše mangana: na pr. mlado lišće sadržava više mangana nego staro, a uporedo sa sazrijevanjem sjemena raste u njemu i sadržaj mangana. Neke su biljke na pr. leguminoze, jako osjetljive na manjak mangana. Čini se, dakle, da je biljkama mangan potreban za rast. Međutim, mehanizam tog djelovanja na rast nije protumačen: da li se tu radi o djelovanju mangana na baze u zemlji (85) ili o katalitičkom djelovanju mangana na apsorpciju kisika (19) ili pak manganove soli utječu na amonifikaciju i nitrifikaciju zemlje (27) – nije objašnjeno. O djelovanju mangana na biljke, na gljivice (naročito *Aspergillus niger*) kao i o sadržaju mangana kod raznih biljki mnogo je zanimljivih podataka iznio *Bertrand* (20, 21, 22).

Zbog pozitivnog djelovanja mangana na rast biljki pokušalo se s manganovim solima eksperimentirati kao s umjetnim gnojivom. No pritom je bilo potrebno vrlo oprezno doziranje, jer se ubrzo pokazalo, da mangan može na biljke djelovati i toksički, čim se doda u suvišku (178).

Iako je, dakle, mangan u biljkama i koristan i potreban, on je ipak i za njih toksičan, čim prijeđe fiziološku koncentraciju.

C) Mangan u životinjama

Čini se, da i u životinjskom organizmu mangan igra važnu ulogu. Pošto je već 1830. g. otkriven u ljudskoj krvi (53), nađen je i u tkivima i organima mnogih životinja (53): u konja, goveda, svinja, kunića, tuljana, kokoši, kanarinaca, ovce. Školjka *Pinna squamosa* ima u krvi manganski proteinski spoj, takozvani pinnaglobulin. Kasnije se utvrdilo (178), da je mangan konstantno prisutna i normalna sastavina praktički svih tkiva. Danas se misli (34), da on vjerojatno ima određenu ulogu u nekom redoksisistemu. Pokazalo se (151), da mangan može imati i važnu ulogu kod sinteze askorbinske kiseline. Nađeno je (153), da postoji i međusobna veza u metabolizmu B₁ vitamina i mangana. Uostalom, dobro je poznato, da je mangan prijeko potreban kao koferment fermentu arginazi, a i brojni drugi fermenti, na pr. fosfataza u kostima, postaju aktivniji u njegovoj prisutnosti (34). Osim u raznim tkivima mangan je nađen i u žuči, u žučnim kamencima, u mlijeku žene (u kolostrumu peterostruko više), u normalnom urinu čovjeka i konja. U jajima ga ima samo žumance, i u njemu sadržaj na manganu za vrijeme sazrijevanja raste (148). Prema svemu tome je neosporno, da mangan ima fiziološku ulogu u mineralnom gospodarstvu životinjskog organizma.

Sadržaj na manganu, međutim, zavisi od životinjske vrste i od sredine, u kojoj ta vrsta živi. Isto je tako razdioba mangana u različitim tkivima i organima jedne životinjske vrste različita. Prema podacima na tablici 3 vidi se, da jetra sadržavaju najviše mangana ne samo kod sisavaca nego i kod ptica. Kako ima često i većih razlika u nađenim vrijednostima čak i za istu životinjsku vrstu, to je jasno, da te vrijednosti treba uzeti samo kao relativne. Tako se vrijednosti, koje za zdravog kunića navodi *Fabre* (prema *Bertrandu* i *Lemosu*), bitno razlikuju u svojim apsolutnim brojkama od vrijednosti za istu životinju na našoj tablici, na pr. za jetru 0,81 (71) prema 0,17 (118) mg na kg tjelesne težine. Sigurno je, da vrijednosti veoma variraju prema upotrebljenoj analitičkoj metodi. I na samoj tablici vidimo, da se kod zamorca prema podacima *Lunda* i dr. nije uopće našlo mangana u plućima, dok se prema podacima *Heinea* u plućima našla relativno velika količina mangana.

Kao i kod biljki, tako i kod nekih životinja mangan propagira rast. To je pokazano na štakorima (111, 126 i mnogi drugi) i na miševima (100). Iz toga se zaključuje, da je mangan bitan za optimalan rast; doduše, kod neznatnog nedostatka mangana rast je još uvijek normalan, ali kod jačeg manjka životinje pokazuju definitivno oštećen rast (184). Kad se štakorima potpuno izostavi mangan iz hrane, oni pokazuju degenerativne promjene na testisima, odnosno nedovoljnu laktaciju, a njihovi mladi zaostaju u rastu. U nekim je pokrajinama Nizozemske opaženo, da manjak mangana u hrani može izazvati sterilnost i kod krava (163). Kod mladih je pilića opažena jedna naročita bolest, »perosis«, kongenitalna malformacija tibioetarzalnog zgloba, za koju se misli da nastaje zbog nedostatka mangana u hrani. I zaista, ako se životinje othrane na dijeti bez mangana, one dobiju kratke nožne kosti (34). Tvrdi se, da mangan ima ulogu i u životu ljudskog fetusa. Navodno je kod fetusa u posljednja tri

mjeseca intrauterinog života sadržaj mangana u jetri povišen (117). Čak je bilo predloženo (117), da bi hrana djece trebala sadržavati stalno kontroliranu količinu mangana.

Tablica 3

Distribucija mangana u različitim organima

prema Von Oettingenu (178)

(Vrijednosti su izražene u miligramima na 100 grama svježeg tkiva)

Vrsta životinje	Lit.	Pluća	Jetra	Bubrezi	Ostali organi
Kunić	20		0,237 0,351	0,087 0,101	
Kunić	118	0,36	0,178	0,147	
Mačka	118	0,031	0,341	0,136	Medulla spinalis 0,059
Pas	20	0,010	0,306	0,106	
Pas	118	0,023	0,238	0,087	
Zamorac (a)	118	0,00		0,000	
Zamorac (b)	88	0,136	0,221		
Štakor	118	0,00		0,110	
Macacus rhesus	129	0,055	0,120	0,155	
Govcedo	20	0,010	0,298	0,084	
Tele	20	0,011	0,290	0,063	
Svinja	20	0,023	0,205	0,109	
			0,317	0,128	
Konj	20	0,006	0,280	0,077	
Kokoš	20	0,010	0,416	0,217	jaje 0,063
Kanarinac	20	0,010	0,380	0,238	
Grlica	118	0,00			
Čovjek	146	0,20	0,170	0,061	
Granične vrijednosti*	178	0,00 — 0,055	0,120 — 0,351	0,061 — 0,155	
Srednja vrijednost za sisavce*	178	0,016	0,273	0,104	za mozak 0,035
Srednja vrijednost za ptice	178	0,010	0,398	0,217	

* nije uračunana vrijednost za zamorca (b)

Kod štakora je u novije vrijeme nađeno (4), da mangan ima i lipotropno djelovanje, t. j. da štiti jetru od masne infiltracije.

Mangan bi, dakle, prema svemu tome trebalo da ima nesporno biološko i fiziološko djelovanje kod životinja. No kasnije ćemo vidjeti, da je taj fiziološki prisutan metal izrazito toksičan u većim koncentracijama za gotovo sve eksperimentalne životinje i čovjeka.

II. INDUSTRIJSKA UPOTREBA MANGANA

Iz brojnih manganovih minerala dobiva se elementarni mangan, koji ima atomsku težinu 54,93 i specifičnu težinu 7,2 kod 20° C. Čisti se metal najčešće dobiva aluminotermijskim postupkom po Goldschmitu. Pri tom postupku aluminij reducira oksid prema jednadžbi:



Tako dobiveni elementarni mangan je metal crvenkastosive boje, koja se na površini živo prelijeva, tvrd je, ali je relativno mekši od željeza. Talište mu je kod 1.260° C, a vrelište kod 1.900° C. Na svijetlu vrlo brzo oksidira.

Kao čisti metal ima elementarni mangan vrlo malu upotrebu, ali zato njegovim mnogobrojnim spojevima i legurama nalaze vrlo široku i sve veću primjenu u suvremenoj industriji, što se jasno vidi i iz porasta svjetske produkcije mangana od početka ovoga stoljeća.

Mangan je 2, 3, 4, 6 i 7-valentan element, pa prema tome može stupiti u niz spojeva. No za mangan je naročito karakteristično, da on tvori cio niz različitih spojeva s kisikom: manganov oksid ili »oksidul« (MnO), oksido-oksidi (Mn₂O₃), seskvioksid (Mn₂O₃), dioksid ili »peroksid« (MnO₂), manganov trioksid (MnO₃), heptoksid (Mn₂O₇) i tetraoksid (MnO₄).

Od manganovih spojeva na prvom se mjestu i opet najčešće upotrebljava dioksid bilo kao prirodni spoj – mineral piroluzit, bilo kao sintetski spoj, na pr. piroluzit »Merck«, zatim oksid MnO, klorid MnCl₂, sulfat MnSO₄ i t. d.

Najvažnija upotreba mangana je:

A) U metalurgiji

U metalurgiji se utroši devet desetina cjelokupne proizvodnje mangana. Najveća potrošnja mangana u metalurgiji je u izradi manganskih legura, koje su opet veoma važne u industriji čelika. Dodatkom manganskih legura postiže se dezoksidacija i rekarbonizacija čelika, a time se poboljšavaju njegove kvalitete ili mu se po volji mijenjaju svojstva, kao tvrdoća, otpornost prema potresivanju, rastežljivost i t. d. Najpoznatije takve legure su legure željeza i mangana, i to *feromangan* sa 25–80% Mn i *zrcalovina* (t. zv. Spiegeleisen) sa 9–25% Mn. Poznate su i legure silicija i mangana, i to *silikomangan*, koji uz silicij i željezo sadržava i 50–55% Mn, te t. zv. »*Silikospiegel*«, koji sadržava do 20% Mn. Ima i legura mangana s broncom, nikljem, bakrom i aluminijem. Među tima je najpoznatiji *manganin*, koji se upotrebljava za izradbu svitaka za električne otpornike (83% bakra, 13% mangana i 4% niklja).

B) U staklarstvu

To je najstarija poznata upotreba mangana, i to upravo kamena surca. Po toj je upotrebi mineral surac i dobio svoje ime – »piroluzit« (od grčkog

$\pi\upsilon\rho$ = vatra i $\lambda\omicron\upsilon\epsilon\iota\nu$ = prati). Upotrebu piroluzita u staklarstvu opisuje već sasvim jasno Plinije u Starom vijeku. I u Srednjem vijeku se spominje »staklarski sapun«, kojim se i danas dekoloriraju razne vrste stakla, naročito »Flint-staklo«. U staklarstvu se upotrebljava manganov dioksid, najčešće i danas prirodni spoj uz uvjet, da ima što manje primjese željeza, da ima najmanje 50% Mn, a najviše 1% željeznog oksida. Manganov dioksid u rastaljenom staklu ($\pi\upsilon\rho$), kod visoke temperature otpušta kisik, koji oksidacijom uklanja razna onečišćenja, t. j. »pere« staklo, pa ono izgubi svoju zelenu, plavkasto-zelenu ili tamnosmeđu boju, koju ima zbog primjese željeza, sulfida i ferosilikata.

Piroluzitom se staklo može i bojadisati ljubičasto, crno ili smeđe.

C) U industriji boja

Najpoznatije manganske boje, od kojih se neke i u prirodi mogu naći, jesu: *kromna smeđa boja* (bazički manganov kromat), *manganska smeđa boja* (hidrat manganova oksida), *mangansko zelenilo* (raspadni produkt barijeva manganata), *manganska ljubičasta boja* (amonijev manganopirofosfat) i *mangansko bjelilo* (manganov karbonat). Poznata je i prirodna tamnosmeđa boja »Umbra« (po talijanskoj pokrajini Umbriji), koja je zapravo raspadnuta željezna rudača sa sadržajem mangana, aluminijska i kalcija. Ta boja ima i tehničko značenje zbog svoje nepropustljivosti slične okri-ilovalači. Sve se te boje upotrebljavaju za izradu mozaika, zatim za bojadisanje emajla, linoleuma, marmoriranih sapuna i t. d. (23, 173).

I u industriji boja se katkada upotrebljava manganov dioksid na pr. za oksidaciju leukospojiva, za uvođenje hidroksilne skupine ili za pretvorbu metilne skupine u aldehidsku, odnosno karbosilnu skupinu.

I kod pripremanja ulja, vernisa i lakova upotrebljavaju se manganov dioksid i različite manganove soli (borat, sulfat, resinat, linoleat, oksalat), koje onda služe kao eksikativna sredstva, pomoću kojih se nezasićene masne kiseline ubrzano pretvaraju u smole.

D) U keramičkoj industriji

Mangan se upotrebljava u proizvodnji fajanse i porcelana te u lončarstvu. Manganski minerali se dodaju i za bojadisanje cigla, pećnjaka, cementa i t. d. Razne glazure također sadržavaju mangana.

E) U elektrotehnici

1. U smjesi s grafitom mangan se primjenjuje u produkciji *suhih članaka* (Leclanchéovi elementi), za depolarizaciju vodika i »produženje života« baterije. Tu se on postavlja kao masa, koja obavlja centralni ugljen (masa za t. zv. »pupe«). I ovdje se upotrebljavaju oksidi bilo kao pročišćeni minerali, koji ne sadržavaju metalnog željeza ni željeznog oksida (takve su rude na pr. s Kavkaza, s Jave, iz Filipsburga, s Kube, iz Puerto Rika), ili kao sintetski piroluzit, no obično oboje u raznim mješavinama već prema željenom naponu i vremenu trajanja baterije. Zbog sve ve-

ćeg razvoja radiotehnike razumljivo je, da se sve više traže anodne baterije, pa je i primjena mangana u ovoj grani industrije sve veća.

2. U elektrodama i žicama za *svarivanje*, pored čelika, željeza ili bakra kao osnovnih sastavina, mogu se nalaziti još i različne druge primjese, a među njima i mangan, obično u većim količinama (101), naročito kod elektroda za t. zv. tvrdo navarivanje. Kod takvih se elektroda mangan nalazi ili u oblogu (»obložene elektrode«) ili u centralnoj jezgri (»elektrode s dušom« – »Seelenelektroden«). Mangan se i ovdje dodaje kao dezoksidans, da bi var dobio potrebnu tvrdoću i da bi tako bio sposoban za dalju obradbu.

3. I u *elektrolizi* raznih metalnih soli, na pr. cinkova sulfata i bakrenog nitrata katkada se upotrebljavaju elektrode iz manganova dioksida.

F) U kemijskoj industriji

Prije uvođenja elektrolitičke metode manganov dioksid se najviše upotrebljavao u postupku za dobivanje klora iz solne kiseline, kako je već i *Scheele* radio, kuhanjem solne kiseline s manganovim dioksidom prema jednadžbi:



kod povišene temperature manganov tetraklorid otpušta klor:



Manganov se dioksid još upotrebljava u proizvodnji anilina i alizarina. Kao nosilac kisika upotrebljava se i u proizvodnji šibica. I manganov persulfat se kao oksidativni agens upotrebljava kod pravljenja organskih produkata. Mangan se upotrebljava kod pripreme saharina, kod dobivanja benzojeve kiseline i t. d.

Mangan se često upotrebljava i u razne druge svrhe; tako se za filtraciju pitke vode upotrebljava prašak piroluzita, manganov sulfat se u Njemačkoj upotrebljava za umjetno gnojivo, manganati i permanganati kod konzervacije drva, za bijeljenje tekstilnih vlakana, razne soli mangana za impregnaciju kože, za dezinfekciju, dezodoraciju, flotaciju, u laboratorijskim radovima za medicinske i fotografske reagencije i t. d.

III. IZVORI INDUSTRIJSKOG OTROVANJA

A) Mljevenje surca

Najveći broj do sada opisanih otrovanja potječe iz t. zv. mlinova kamena surca, zbog čega se nekad u njemačkoj literaturi manganizam i spominje kao »Braunsteinmüllerkrankheit«. U procesu obrade rude, koji se obično vrši u takvim mlinovima, ima više vrlo eksponiranih radnih mjesta. U toku rada u mlinovima ruda se na grubo mrvči, melje, sije, a osobito pri

miješanju razliĉnih samljevenih uzoraka stvara se mnogo prašine, koja obično u vrlo visokom procentu sadrŹava manganov dioksid. I samim ispiranjem moŹe indirektno da nastane prašina, jer voda, kojom se ispiru poluprodukt, obično prska po podu pa, kad se pod osuši, na njemu uvijek zaostaje deblji ili tanji sloj prašine (53). U jednom našem poduzeću radnici zovu prostor, u kojem se melje suri kamen, »crna soba« zbog obilja prašine crnog manganovog dioksida. *Bickert*, koji je s gledišta industrijske higijene detaljno opisao rad u mlinovima, klasificira u njima radove prema stupnju opasnosti od trovanja ovim redom: mljevenje, pakovanje, prosijavanje i miješanje, ispiranje, sušenje u pećima. Samo mljevenje je, dakle, najopasniji rad, dok je sušenje relativno bezopasno. U mlinovima piroluzita su opaŹene i manganske pneumonije.

B) *KoĹanje manganske rude*

Zanimljivo je, da je u rudnicima mangana otrovanje manganom relativno mnogo rjeđe nego u industrijskoj primjeni mangana. Uzrok tome leŹi vjerojatno u ĉinjenici, što su manganske rude uglavnom vlaŹne, sadrŹavaju i do 40% vlage (72), ĉime je znatno ograniĉeno nastajanje prašine. *Freise*, koji je dugi niz godina proveo u jednom brazilskom rudniku mangana, nije vidio nervnih simptoma manganizma, unatoĉ vrlo lošim socijalnim i higijenskim uvjetima, u kojima su radnici Źivjeli i radili, i inaĉe velikog morbiditeta. Tek u posljednje vrijeme, od 1935. g., ĉešće se javlja o otrovanjima u rudnicima (prije rata u Španiji i Egiptu, a poslije rata u Chileu i Maroku). Prema *Baaderu* nije u egipatskim rudnicima godinama bilo trovanja, a kad se prešlo na upotrebu pneumatskih bušilica, oboljelo je zbog stvaranja prašine u razmjerno kratkom vremenu 30 rudara. *Alvarez* navodi, da u ĉileanskom rudniku, iz kojeg potjeĉu njegovi bolesnici, sadrŹava mineral 87% MnO_2 , koji se lako pulverizira.

Kako se većinom radi o masovnom obolijevanju, to je ukupni broj otrovanja u rudnicima zapravo velik. U rudokopima su ipak ĉešće, ĉini se, manganske pneumonije, što se – kako ćemo kasnije vidjeti – tumaĉi specifiĉnim klimatskim uvjetima rada u jamama.

Prema *J. i M. Rodieru* je pojava intoksikacije u marokanskim rudnicima najuŹe povezana sa sadrŹajem rude na manganu, sa stupnjem njezine oksidacije, kao i sa sićušnošću ĉestica prašine. Tim svojstvima rude oni tumaĉe ĉešću pojavu manganizma u rudnicima Imini i Tiouine, nego u rudniku Bou Arfa.

C) *Proizvodnja suhих ĉlanaka*

Prema broju opaŹanja (8 publikacija) ovo je zapravo ĉesto spominjani izvor profesionalnog otrovanja manganom, ma da je sveukupni broj dosad objavljenih sluĉajeva (14 sluĉajeva) malen. I kod ove primjene manganova dioksida razvija se mnogo prašine, osobito pri miješanju kao i pri »prešanju« mase za depolarizaciju. Kod sluĉajeva, koje opisuje *Mosheim* (131), radnici su radili »u oblacima manganske prašine«. I ovdje su

opaženi slučajevi manganskih pneumonija. Ekspozirana radna mjesta su ova: vaganje, punjenje i pražnjenje mješalica, sijanje i transport mješavine (53).

D) Sortiranje ruda, koje sadržavaju mangana

I obrada nemanganskih ruda može biti izvor otrovanja manganom. Na takvu su mogućnost već rano upozorili američki autori (36, 58) objavivši slučajeve otrovanja kod radnika, koji su bili uposleni pri elektromagnetskom sortiranju ruda, koje su sadržavale mangan kao onečišćenje. U jednoj od tih publikacija (58) prikazano je 38 slučajeva otrovanja pri obradi rude, koja je sadržavala samo 9% mangana. Kasnije i *Ehrismann* (62) u Njemačkoj spominje tu mogućnost.

Nije nam poznato, da li je kod takvih radova bilo i slučajeva manganskih pneumonija.

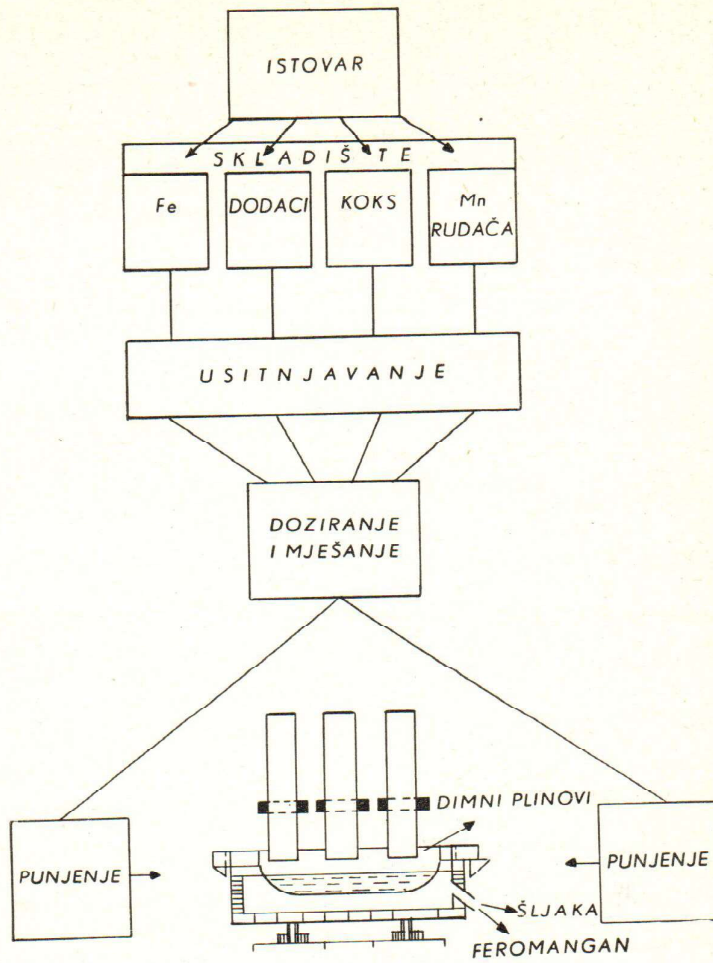
E) Utovar i istovar manganskih ruda

Dok *Freise* u Braziliji i *Bubarev* (72) u Sovjetskom Savezu nisu mogli otkriti manganizma kod sistematski pregledanih utovarivača rude, dotle su *Baader* (11) i *Trendtel* opisali sporadične slučajeve takvih otrovanja. Zaučudo se tu katkada radilo i o rudi istog porijekla. Nasuprot izuzetnim slučajevima manganizma, na tim su radovima, čini se, mnogo češća obolijevanja od manganske pneumonije, što bi se i ovdje moglo pripisati sudjelovanju klimatskih faktora.

F) Metalurgija

Ma da je upotreba mangana – kako smo vidjeli – najveća upravo u metalurgiji, otrovanja su ovdje ipak vrlo rijetka. Smatra se – kako ćemo kasnije vidjeti – da slučajeve, koje je 1879. g. opisao *Schlockow*, treba retrospektivno dijagnosticirati kao manganizme i smatrati ih kao manganizme u metalurgiji. Nakon te publikacije bilo je do danas javljeno još svega 10 slučajeva otrovanja manganom u metalurgiji, od toga dva pri proizvodnji feromanganskih legura u električnoj peći (51), a jedan pri radu kod »manganskih peći« (130). Ta tri slučaja nastala su, dakle, udisavanjem dimnih plinova, koji su sadržavali mangan vjerojatno u formi manganovih oksida. Preostalih sedam slučajeva nastalo je udisavanjem prašine pri mljevenju feromangana, dakle mangana u formi metalne prašine. (88, 186.)

Među rijetke primjere manganizma u metalurgiji treba ubrojiti i naše. Šibenska tvornica, u kojoj su radili naši bolesnici, o koja se sada zove »Tvornica ferolegura i elektroda«, proizvodi spomenute manganske legure (feromangan, zrcalovinu, silikomangan i »Silikospiegel«). Ona je tu produkciju započela 1930. g., ali je već 1931. obustavlja i tek 1938. ponovo počinje. Za rata tvornica nije radila, a 1945. g. nastavlja se produkcija ferolegura.



Sl. 1. Shematski prikaz produkcije feromangana

Tehnološki proces produkcije manganskih legura odvija se u takvom pogonu otprilike na način, kako je to prikazano na shemi. Nakon istovara rude, koja se obično brodom ili željeznicom doveze pred samu tvornicu, ona se, kao i drugi sastavni dijelovi legure, drobi i usitnjuje, te se zatim u raznim mješavinama ubacuje u peć, iz koje se nakon taljenja odlijevaju gotove legure u kalupe. Pri istovaru, usitnjavanju i punjenju peći nastaje prašina, a iz peći izlaze dimni plinovi. I prašina i dimni plinovi sadržavaju mangana. Jedan će nam podatak iz starije tehnološke literature (173) pokazati, koliko pri takvim procesima mogu dimni plinovi sadržavati mangana: od ukupno ubačenog mangana 75% prelazi u manganske legure, 15% ostaje u šljaki, a 10% (!) se gubi u dimnim plinovima. O tom dimu u šibenskoj tvornici, koji »ne izlazi iz dimnjaka, nego kulja neposredno iz električnih peći«, a zatim se nadvija i nad gradom, vrlo slikovito piše Karminski.

Mi smo na samom mjestu promatrali rad i kontrolirali podatke radne anamneze. Svi su bolesnici, osim jednoga, koji je pogonski bravar, vozači i ložari. Oni tovar određene mješavine rude u vagonete, voze ih do peći, tamo ih istovaruju i, kad zatreba, ubacuju mješavinu u peć. Hodnik, kojim prolaze gurajući vagonete i u kojem se najviše zadržavaju, uvijek je zadimljen, često toliko, da čovjek čovjeka u prolazu ne vidi. Tu je atmosfera puna dimnih plinova i prašine, koji u znatnim količinama sadržavaju manganove okside, odnosno manganov dioksid. U toj se atmosferi radnici često i odmaraju, štaviše i spavaju u noćnim smjenama, čekajući na poziv, da ponovo ubacuju mješavinu u peć.

Prema još nedovršenim ispitivanjima (KRALJIĆ) radna atmosfera na raznim mjestima u pogonu sadržava prilično velike koncentracije mangana. Najveća koncentracija mangana (oko 63 mg/m^3) nađena je kod trofazne peći, kod monofaznih peći nađeno je $7,5 \text{ mg/m}^3$ zraka, dok je najniža vrijednost bila $0,5 \text{ mg/m}^3$ u atmosferi na dvorištu. Maksimalno dopuštena koncentracija iznosi prema američkom standardu $6,0 \text{ mg/m}^3$, a prema sovjetskim propisima $0,3 \text{ mg/m}^3$ (183).

G) Elektrovarivanje

I ovdje je moguće otrovanje manganom, ma da držimo, da taj rad po broju publikacija (jedna, 18) i broju slučajeva (dva) treba smatrati kao vanredno rijedak izvor profesionalnog otrovanja. Elektrode za svarivanje – kako smo vidjeli – mogu sadržavati manganov dioksid i feromangan. Zbog visoke temperature, koja se stvara pri električnom lučnom svarivanju ($2.300\text{--}2.700^\circ \text{C}$), dolazi do vrenja rastaljene elektrode, odnosno novostvorenog vara, stvaraju se pare raznih metala, koje se kod prijelaza u hladniju okolinu kondenziraju i u obliku finog dima onečište atmosferu. U tom dimu može, dakle, biti i mangana, vjerojatno i ovdje u obliku manganovih oksida. Prema tome i ovdje mangan može biti udisan i resorbiran kroz sluznice respiratornog trakta. Manganske pneumonije kod tih radova nisu opažene.

H) *Produkcija kalijeva permanganata*

Ovdje su opisane samo česte pneumonije, koje se smatraju manganskim pneumonijama (112, 113). Kronična otrovanja manganom u toj produkciji nisu zapažena.

Budući da u industrijskoj primjeni mangana ima još radova, kod kojih još nisu zapažena otrovanja manganom, očito je, da svi oblici industrijske ekspozicije ne mogu izazvati otrovanje manganom. Male količine mangana, koje se primjenjuju u keramičkoj i staklarskoj industriji, pri lakiranjima i u industriji boja, a vrlo vjerojatno i one male količine mangana, koje se pojavljuju u radnoj atmosferi pri svarivanju, nisu, čini se, dovoljne, da izazovu kronično otrovanje manganom (72), a možda ni manganske pneumonije, ma da o tome u literaturi nije do danas ništa spomenuto.

Prema svemu, dakle, što smo iznijeli, vidimo, da industrijska otrovanja manganom nastaju kod ekspozicije manganskoj prašini i manganskom dimu. U oba ta oblika industrijske ekspozicije radi se vjerojatno o istom kemijskom faktoru – manganovim oksidima, odnosno u nekim slučajevima o prašini feromangana.

IV. TOKSIKOLOGIJA I FARMAKOLOGIJA MANGANA

Toksikološka ispitivanja i eksperimentalna otrovanja manganom započela su relativno vrlo rano, već u ono vrijeme, kad se o kliničkim otrovanjima nije još ništa znalo. Tako već *Couper* citira *Gmelinove* pokuse na životinjama vršene 1824. godine. I dalje se, u toku 19. stoljeća, nizaju takva ispitivanja. *Kobert* citira još nekoliko autora, koji su nakon *Gmelina* vršili pokuse s raznim manganovim spojevima nastojeći izazvati akutna otrovanja. Potkraj stoljeća je objavljeno nekoliko vrijednih zapažanja o toksikologiji teških metala, a među njima i mangana (32, 87). U to se vrijeme eksperimentiralo s manganom uglavnom zbog pretpostavljene farmakološke sličnosti mangana i željeza.

A) *Toksičnost mangana*

U prvom se redu postavilo pitanje, da li su svi manganovi spojevi zaista toksični te da li ima među njima razlike u toksičnosti. To se pitanje postavlja već i analizom uzroka industrijskih otrovanja. Vidjeli smo, da su slučajevi kroničnog manganizma gotovo uvijek izazvani istim manganovim spojevima, oksidima, i to najčešće dioksidom, odnosno piroluzitom. U industriji, dakle, preostaje još niz radova s manganovim spojevima, kod kojih otrovanja uopće nisu zabilježena. Koliko se to iskustvo industrijske higijenc ima pripisati kemijskom karakteru spoja, koliko količini primjenjivanog spoja, a koliko njegovim toksikološkim svojstvima, nije do danas točnije istraženo. Ipak se misli (72), da ekspozicija malim koli-

činama mangana, kao što je to u keramičkoj i staklarskoj industriji, pri svarivanju i u industriji boja, nije dovoljna da izazove profesionalno otrovanje.

Već je *von Jaksch* tvrdio, da je dvovaljani manganov ion toksičniji od trovaljanog i da će zbog toga spojevi s dvovaljanim manganom lakše izazvati otrovanje. To su kasnije potvrdili i drugi autori (154, 178). Uglavnom se smatra, da su viši oksidacioni spojevi mangana općenito manje otrovni (i da oni izazivaju samo akutne, lokalne kaustičke promjene) nego niži oksidacioni produkti, koji su opasniji, jer izazivaju resorptivno kronično otrovanje (53). Dok bi ti posljednji spojevi bili isključivi uzročnici kroničnih profesionalnih intoksikacija, dotle bi prvi u industrijskoj higijeni bili samo onda od važnosti, ako oštećuju dišne organe uzrokujući »bronhijalne katare i pneumonije«. Mislilo se, da otrovnost neke manganske rude zavisi od količine manganova monoksida, koji se nalazi u rudači. Kavkaska ruda na primjer, koja sadržava malo manganova monoksida, bila bi zbog toga i manje opasna nego ruda iz Thuringije i Japana (53, 128). Neki autori, nadalje, smatraju, da se radi samo o tome, koliko u nekoj rudi ima manganova dioksida (58, 161). Kao dokaz za to navodi se činjenica, što je piroluzit »Merck«, koji sadržava 82,7% MnO_2 , otrovniji od prirodnog piroluzita, koji sadržava oko 70% manganova dioksida (53). No moglo bi se konačno, upravo u vezi s tim opažanjima, raditi i o mogućnosti, da otrovnost rude zavisi od toga, kolik je u njoj procenat mangana, a ne određenih manganovih spojeva. Prema Heineu je i prašina feromangana otrovna, dakle mangan u metalu, pa se ne bi mogla održati Baaderova tvrdnja, da »metalični mangan nema industrijsko-higijenskog značenja«, te da je »njegova otrovnost vezana samo na stanovite oksidacione produkte metala«.

Ipak vrlo je malo eksperimentalno ispitana toksičnost manganovih oksida. *Schwarz* i *Pagels* su na mačkama pokazali, da toksičnost mangana zaista zavisi od sadržaja manganova dioksida i od stupnja topljivosti manganova spoja. Čistim su manganovim dioksidom mogli izazvati najizraženije toksične efekte.

Heine je, naprotiv, eksperimentirajući na zamorcima s feromanganom i upoređujući toksičnost različnih manganovih spojeva (metalnog mangana sa 95% Mn, mangana iz visoke peći sa 75% Mn, piroluzita sa 66% Mn, manganova silikata sa oko 60% Mn, jedne rude sa 50% Mn, od toga polovica u formi MnO_2 , vanadinske šljake sa 29,5% Mn u obliku MnO i Thomasove šljake sa 6,7% Mn također u obliku MnO) došao do zaključka, da otrovnost različnih manganovih spojeva nije zavisna od oksidacionog stepena mangana, već od količine mangana. Kod ptica (79) ipak nije uspjelo peroralnim davanjem metalnog mangana izazvati intoksikaciju.

Vrlo je malo podataka o letalnoj dozi manganovih spojeva. Prijašnja eksperimentalna otrovanja vršena su sa spojevima mangana, koji nemaju industrijsko-higijenske važnosti. Tako se ispitivala toksičnost manganova citrata, manganova klorida i kalijeva permanganata. Na tablici 4 prikazane su letalne doze za neke manganove spojeve.

Tablica 4
Letalne doze za neke manganove spojeve

Spoj	Lit.	Species	Način aplikacije	Letalna doza na kg tjelesne težine	Opaska
Manganov klorid	178	ribe	u vodi	0,3 g	na litru
	86	{ miševi zamorci kunići }	supkut.	50 mg	
	178	{ psi kunići }	intrav.	56 mg 18 mg	
Manganov citrat	103	{ psi mačke mačke kunići zamorci }	supkut.	6-8 mg 13-14 mg 12-13 mg 28-30 mg	u roku od 2 dana u roku od 24 h { konvulzije i paraliza, u manjim dozama progr. depresija
Kalijev permanganat	111	{ konj kunić čovjek }	oralni	10 g 0,24 g 5 i više g	Apsolutna doza

Iz tablice, dakle, jasno proizlazi, da otrovnost nekog manganova spoja ne zavisi samo od kemijskog sastava spoja, nego i od načina aplikacije, vrste eksperimentalne životinje i, dakako, u prvom redu od količine otrova.

B) Apsorpcija i resorpcija mangana

Kako je poznato, otrovnost nekog otrova zavisi i od stupnja topljivosti u biološkim tekućinama. Zbog toga se nastojalo istražiti topljivost različitih manganovih spojeva u želučanom soku, to više, što se u početku držalo sasvim sigurnim, da *digestivni trakt* predstavlja ulazna vrata i da otrovanja manganom nastaju samo ili uglavnom ingestijom manganovih spojeva. Tako na pr. *McCord* kaže, da i pri radu s manganskom prašinom može doduše doći do inhalacije prašine, ali da se uglavnom radi o ulazu prašine u usta, pa da gutanjem sa slinom dospijeva mangan u želudac. Slično je držao i *Casamajor*, a kasnije i *Leclercq*. No upravo o topljivosti mangana u gastrointestinalnom kanalu postoji najviše oprečnih mišljenja.

Već su najranija toksikološka ispitivanja utvrdila, da uvođenje jednostavnih manganovih spojeva u želudac uzrokuje toksične simptome samo ako se ti spojevi daju u vrlo velikim dozama, i to zbog korozivnog djelo-

vanja manganskih spojeva na želučanu i crijevnu stijenku. Već je onda, dakle, moglo biti uočeno, da do resorptivnog djelovanja nije dolazilo ni nakon velikih doza mangana, vjerojatno zbog slabe topljivosti upotrijebljenog spoja. Kasnija su ispitivanja ubrzo pokazala, da postoje razlike u apsorpciji različitih manganovih spojeva, u prvom redu oksida. Dajući per os kunićima manganov citrat *Kobert* je ustanovio, da se taj spoj vrlo slabo resorbira. Resorpcija je nastala tek kod velikih doza, koje uzrokuju gastritis. Do sličnih je iskustava došao i *Cahn. Reiman* i *Minot* su 1921. g. određivali topljivost franklinita, rodonita i manganova dioksida u želučanom soku. Oni su našli, da je topljivost manganovih spojeva zavisna od aciditeta želučanog soka i trajanja kontakta s otrovom, ali da je resorpcija u krvnu struju moguća. Jedan od autora je popio suspenziju od 8 g franklinita u vodi. Određivanjem mangana u krvi za vrijeme pokusa ustanovljeno je, da nivo naglo raste prvih sati nakon ingestije mangana, ali se onda i naglo vraća na normalu. Općenito se drži (69, 88), da je manganov dioksid vrlo slabo topljiv u želučanom soku i na temelju toga se mislilo, da način intoksikacije probavnim kanalom vrijedi samo za niže oksidacione spojeve mangana (MnO , Mn_2O_3); upravo zbog toga se i mislilo, da su oni otrovniji. Kod nekih je životinja ipak pošlo za rukom izazvati resorptivne simptome peroralnim davanjem mljevenog piroluzita (114). *Von Oettingen* u iscrpnom prikazu o toksikologiji i farmakologiji mangana zaključuje, da je resorpcija mangana iz gastrointestinalnog trakta pod normalnim okolnostima vrlo polagana i nepotpuna i da uvjetuje samo prolazno povišenje mangana u krvi. Usprkos tome on ipak navodi, da je glavni put resorpcije kroz gastrointestinalni trakt, »iako je moguće, da se jedan dio inhalira kroz pluća«. Za otrovanje kod čovjeka preko probavnog kanala nema sigurnih dokaza. Ipak se i u novijim radovima uz inhalaciju spominje i ingestija (35, 77, 104, 120, 186). Ingestija kao način otrovanja spominje se vjerojatno samo zbog toga, što je kod eksperimenata na životinjama bilo moguće i tim putem izazvati otrovanje. *Fairhall* 1949. g. kaže, da je mogućnost trovanja ingestijom neznatna.

Pogledamo li izvore industrijskih otrovanja, vidjet ćemo, da je manganizam najčešći tamo, gdje ima mnogo manganske prašine, pa je vjerojatno od najvećeg praktičkog značenja apsorpcija mangana kroz *respiratorni trakt*. Prema mišljenju većine novijih autora (14, 58, 69, 72, 88, 125, 150, 155) dolazi kod profesionalnih otrovanja resorpcija tim putem jedino u obzir. Već je *von Jaksch* pretpostavio, da se apsorpcija vrši direktno kroz pluća i da se mangan u plućima veže na jednu bjelanjčevinu te se u takvom spoju onda dalje transportira.

Katkada se tvrdi, da je moguća i resorpcija mangana kroz kožu (170).

C) Sudbina mangana u tijelu

O daljoj sudbini mangana u tijelu ne znamo ništa pobliže. Nesumnjivo je, da resorbirani mangan dostiže određeni nivo u krvi, ali prema *Reimanu*

i *Minotu* ubrzo ga opet nestaje iz cirkulacije. Ako se eksperimentalno otrovanje prekine u fazi, kad još nije došlo do izlučivanja, može se kemijskom analizom pojedinih organa ispitati, u koja se tkiva i organe otrov prolazno ili trajno naselio. Međutim i to nakupljanje, čini se, zavisi od načina aplikacije, od vrste životinje, od vrste spoja, a možda i od količine otrova. Vjerojatno su zbog toga rezultati eksperimentalnih istraživanja toliko raznoliki, nesigurni i oprečni.

Handowski i dr. su pokazali, da je supkutanom aplikacijom mangana distribucija drugačija nego oralnom, naročito što se tiče koncentracije u jetri. *Kobert* je kod kunića nakon supkutane injekcije manganova citrata našao, da svi organi, a naročito jetra, bubreg i crijeva, sadržavaju mangan, dok je *Cahn* nakon intravenozne injekcije istog manganova spoja našao najviše mangana u intestinalnom zidu, jetri i bubregu. *Drinker* i dr. su nakon intravenozne injekcije suspenzije manganova dioksida mačkama našli 90% injiciranog materijala u jetri, plućima i slezeni. U intestinalnom traktu koncentracija nije bila tako visoka kao kod oralne administracije. Međutim su *Handowski* i dr. kod eksperimentalnih životinja nakon supkutane injekcije manganova klorida, citrata i jednog pirokatehela manganskog derivata našli velike količine mangana u kostima, slezeni i mozgu, različite količine u jetri, a u plućima relativno male količine. Konačno su *Harnack* i *Schreiber* nakon peroralnog davanja manganova peptonata kunićima (2g na dan 3–4 nedjelje) našli velike količine u slezeni, jetri, želucu i kolonu, a manje u bubrezima. Peroralnim davanjem manganova dioksida *Lemos* je opazio nakupljanje mangana u mozgu i jetri, osobito nakon prolongiranog trovanja, dok je respiratornim putem koncentracija bila najveća u plućima. Naprotiv, *van Bogaert* i *Dallemagne* tvrde, da kod majmuna otrovanog respiratornim putem nisu u ispitivanim organima (srce, jetra, pluća, mozak, skelet i t. d.) našli mangana ni u tragovima.

Promjenljiv sadržaj mangana u jetri *Handowski* i dr. tumače nejednakim »lokalnim uzrocima u pojedinim organima«, te tvrde, da je – kao i kod ostalih teških metala – količina mangana u pojedinim organima zavisna samo od tih lokalnih uvjeta. Štaviše, po njima količina deponiranog mangana ne utječe na smrt životinje ni na anatomske promjene organa, pa čak ni na cjelokupnu sliku otrovanja. Te zaključke autori dovode u vezu s kliničkim opažanjima (146), prema kojima kod »nekih teško otrovanih osoba količina mangana u krvi može biti dvostruka, ali i normalna«.

No ipak, bar što se tiče sadržaja u plućima, eksperimentalna se opažanja ne slažu s kliničkima. Pri obdukciji jednog pacijenta, koji je umro od manganizma 1940. godine, nađeno je, da su od svih organa najviše mangana sadržavala pluća, čak i 7 godina nakon prestanka kontakta s manganom, tako da su se pluća kod tog čovjeka smatrala kao »rezervoar mangana« (77). O afinitetu mangana prema moždanoj supstanciji bit će govora kasnije.

D) Izlučivanje mangana

Mišljenja o izlučivanju mangana kod eksperimentalnih otrovanja mnogo se više podudaraju, a donekle se slažu s kliničkim iskustvima. Jedina neslaganja postoje u pitanju brzine izlučivanja.

Već je *Wichert* 1860. godine (103) otkrio mangan u žuči eksperimentalno otrovanih mačaka. *Cahn* ga je našao u velikim količinama u sadržaju želuca već kratko vrijeme nakon intravenoznog davanja, *Kobert* nalazi mangan u stolici, a tek u tragovima u mokraći. *Handowski* i dr. su utvrdili, da se 50% injiciranog mangana vrlo brzo izluči sa stolicom, a da ga i kod dugotrajnih pokusa u mokraći ima samo u tragovima («... die Niere ist also mangandicht.»). Čak se i supkutanom aplikacijom permanganata, spoja, koji se na mjestu injekcije brzo reducira na netopljive manganove spojeve, mali dio ipak resorbira i izlučuje u stolicu isključivo kroz crijeva, a ne kroz bubreg. Jednim se dijelom mangan izlučuje i kroz žuč (20, 21, 22, 119). Eksperimentalno je dakle utvrđeno, da se mangan kao i ostali teški metali izlučuje uglavnom intestinalnom sluznicom i stolicom.

Slična su opažanja i kod ljudi (150). *Baader* (11) je našao i nakon 16 mjeseci od prestanka rada s manganom 3,93% mangana u stolici. *Leschke* je imao slične nalaze, a isto tako i *Grewel* i *Sassen* i *Voss* (181). *J.* i *M. Rodier* zaključuju, da se eliminacija mangana vrši uglavnom preko žuči i stolice.

Spominje se, iako vrlo rijetko, i kod kliničkih otrovanja izlučivanje mokraćom, obično i ovdje tek u tragovima. Činjenicu, da mangan mnogi autori ne nalaze u mokraći ni u tragovima, *Wagener* tumači time, što bolesnici obično dugo nakon prekida rada dođu na promatranje i pretragu mokraće. Ipak u jednom već citiranom slučaju (77) pacijent je i 7 godina nakon prestanka rada izlučivao mangan u mokraći, iako u malim količinama. No praktički eliminacija mokraćom ne dolazi u obzir (120, 150).

V. KLINIKA PROFESIONALNOG OTROVANJA

A) Historija

Prvi opisi otrovanja manganom kod ljudi potječu – kako smo vidjeli – iz godine 1837., kada je *J. Couper* objavio slučajeve otrovanja kod radnika zaposlenih na drobljenju »crnog manganova oksida«, koji se upotrebljavao za priređivanje praška za izbjeljivanje. Njegova prva dva bolesnika pokazuju simptome »paraplegije«, zatim propulziju i posrtanje, promjene u govoru, karakteristični izgled lica i salivaciju. Još su tri radnika oboljela lakše, ali su se nakon prestanka rada oporavili. Kod svih pet bolesnika *Couper* pripisuje oboljenje toksičnom djelovanju mangana. *Couperov* opis je ujedno i prvo upozorenje, da je »mangan aktivan otrov za čovjeka«, Štoviše, *Couper* jasno razlikuje manganizam od saturnizma i merkurijalizma, kad kaže, da mangan, slično olovu i živi, napada cen-

tralni živčani sistem, ali za razliku od olova ne izaziva kolike, a za razliku od žive nema »metalnog tremora«.

Dugo vremena nakon Couperove publikacije nema u literaturi spomena o otrovanju manganom, tako da se kontinuitet u historiji manganizma nastavlja tek u početku ovoga stoljeća. *Schlockow* je doduše 1879. opisao »posobno oboljenje medule spinalis kod radnika u talionicama cinka« u rudnicima Gornje Šlezije. *Casamajor*, *Gross* (53) i *Heine* misle, da je vjerojatnije, da se tu radilo o otrovanju manganom nego o nekom djelovanju cinka, kako je to autor mislio, ma da se ne smije smetnuti s uma, da je ruda, o kojoj se radilo, sadržavala pored mangana i cinka još i arsen i olovo.

Tako manganizam pada u zaborav, pa nije čudo, da *Kobert*, u prvom izdanju svog udžbenika toksikologije 1893. tvrdi, da manganovi spojevi kod čovjeka ne izazivaju težih smetnji, i to mišljenje ispravlja tek u drugom izdanju svoje knjige (53).

Godine 1901. *R. von Jaksch* opisuje (75) najprije dva, a kasnije, iste godine, još jedan slučaj otrovanja kod radnika zaposlenih pri sušenju manganova dioksida. Iste godine i *Embden* (67, 68) u Hamburgu prikazuje četiri slučaja otrovanja manganom kod radnika u mlinu kamena surca. Tako te godine započinje novo razdoblje kliničkog proučavanja manganizma.

Dok *Embden* ističe etiološko značenje mangana kod svojih bolesnika, *v. Jaksch* u početku misli, da se radi o bolesti nastaloj zbog djelovanja hladnoće, pa tek 1907. godine ispravlja to svoje mišljenje i priznaje uzročnu vezu oboljenja s radom s manganovim spojevima, dopuštajući još uvijek, da kod postanka bolesti možda sudjeluju i drugi štetni utjecaji. *U. Jaksch* prvi upozorava i na mogućnost razvitka neuroza u manganskim pogonima, koje po simptomima mogu posve naličiti na manganizam, a koje naziva manganofobijom. I *v. Jaksch* i *Embden* opisuju simptome manganizma, kakve mi danas poznajemo. Do 1907. g. je *von Jaksch* sabrao iz literature 15 slučajeva otrovanja manganom.

Zanimljivo je, da su u početku autori ispoređivali manganizam s multiple sklerozom. Iako patološko-anatomske nalaz kod manganizma nije bio poznat, predmnijevalo se (164), da bi i atomska osnova simptoma morala biti slična kao kod multiple skleroze. Danas međutim svi autori traže sličnost kliničke slike manganizma s Parkinsonovim sindromom, pa je čudno, kako je to svim tadašnjim autorima izmaklo iz vida. To se dade u prvom redu rastumačiti činjenicom, da je fiziologija i patologija ekstrapiramidnog sistema bila tada još nepoznata. Tako je još 1911. godine poznati neurolog *Edinger* tvrdio, da se ne zna ništa s funkciji *corpus striatum*. Jedino oboljenje, koje mi danas smatramo ekstrapiramidnim, a koje je u to vrijeme bilo bolje poznato, je Parkinsonova bolest, *paralysis agitans*. Tu je bolest opisao 1817. godine *Parkinson*, ali je bolje poznata postala tek preko *Charcota* (1875), koji je međutim mislio, da se kod te bolesti radi o neurozi. Pa još je godine 1913. *Oppenheim* pisao, da je »bit oboljenja potpuno nepoznata«. Tek nakon *Wilsonove* publikacije (1912) o patološko-anatomskom nalazu simetričnog omekšanja u

nucleus lenticularis i ciroze jetre kod jednog bolesnika s kliničkom slikom »parkinsonizma« (hepatolentikularna degeneracija) počinje intenzivnije proučavanje bazalnih ganglija. Radovima *Hunta* 1917. godine i *C. i O. Vogta* 1920., a zatim pojavom brojnih slučajeva ekstrapiramidnih simptoma nakon velike epidemije epidemičkog encefalitisa potkraj i poslije Prvoga svjetskoga rata, zašlo se dublje u poznavanje patologije ekstrapiramidnog sistema.

Uskoro iza spomenute Wilsonove publikacije pojavile su se dvije nove radnje o manganizmu, obje 1913. godine (36, 162). *Seelert* opisuje jedan slučaj, kojeg je već prije (1903) publicirao *Friedel*, a koji do onda nije pokazivao nikakvog znatnijeg poboljšanja. Od vremena v. Jakschove publikacije (1907) do tada nije, naime, bilo novih objavljenih slučajeva. *Seelert* još uvijek vidi sličnost manganizma i multiple skleroze tumačeći neke simptome vjerojatnom lezijom cerebelarnog sistema. Međutim on ukazuje i na sličnost nekih simptoma sa simptomima Wilsonove bolesti, pa misli, da bi ti simptomi manganizma mogli biti uvjetovani lezijom bazalnih ganglija. On u isto vrijeme napominje, da kod manganizma nema znakova lezije jetre. Iste je godine (1913) i *Casamajor* publicirao prvu američku radnju o manganizmu. U njegovoj je prvoj publikaciji spomenuto devet otrovanja, ali je opisano samo jedno. To je otrovanje ujedno i prvi obducirani slučaj manganizma. Kod bolesnika, koji je bolovao od manganizma, a koji je umro od pneumonije, nađeno je proširenje perivaskularnih prostora u talamusima i lentikularnim jezgrama.

U Njemačkoj se iza prvih publikacija, navodno zbog strogih profilaktičkih mjera (78), ne javljaju nova otrovanja sve do 1922. godine, a i tada je objavljeno samo jedno otrovanje.

Međutim neposredno iza Prvog svjetskog rata javljaju se i iz drugih zemalja brojna otrovanja. Tako je jedno opažanje iz 1919. godine zabilježilo 38 novih slučajeva manganizma u Sjedinjenim Državama iz istog pogona, u kojemu su radili i *Casamajorovi* bolesnici (obrada cinkove rudače, koja je sadržavala i mangana). Iduće godine *Sato* prikazuje prvi slučaj manganizma u Japanu. Godine 1921. *Davis* i *Huey* opisuju dva slučaja manganizma kod produkcije feromangana, a 1922. godine se opet javlja *Embden* s jednim slučajem otrovanja iz Hamburga kod radnika zaposlenog pri mljevenju brazilske rude, koja je upravo nadomjestila kavkasku. Te godine i *Charles* (41) opisuje nakon Coupera prve slučajeve manganizma u Velikoj Britaniji. Ukratko možemo kazati, da od svršetka Prvog svjetskog rata do 1940. godine nema gotovo godine, u kojoj ne bi bilo objavljeno barem po jedno otrovanje manganom, tako da su u razdoblju između dva rata opisane dvije trećine svih slučajeva manganizma. *Planques* i *Salmon* su 1934. godine objavili prvi slučaj u Francuskoj, a u Italiji 1937. godine *Dragonetti*. Za prošlog rata u Njemačkoj opisuje *Heine* pet slučajeva otrovanja pri mljevenju feromangana, a 1944. godine u Čileu (5) javljaju se 64 slučaja u jednom rudniku. Godine 1948. objavljena su prva dva slučaja u Švedskoj (186). Među publikacijama poslije Drugog svjetskog rata treba naročito spomenuti slučajeve manganizma iz marokanskih rudnika, koji su objavljeni 1949. godine (150). Iz

istih marokanskih rudnika potječu i četiri najnovija slučaja objavljena prošle godine (1952) (133).

Vrlo iscrpni prikazi manganizma potječu od *Dhersa* u Francuskoj 1934. godine, od *McNallya* 1937. i *Fairhalla* i *Neala* 1943. godine u Sjedinjenim Državama, od *Uossa* (180) 1939. godine i od *Heinea* 1943. godine u Njemačkoj.

B) Trajanje profesionalne ekspozicije

Na pitanje, kako dugo treba da traje kontakt s manganom, pa da dođe do oboljenja, u literaturi se obično navodi, da je do prve pojave simptoma manganizma dovoljna već i kratka ekspozicija od 3 mjeseca. No vremenske granice mogu biti i jako razmaknute. Tako je *McNally* obrađujući 133 slučaja iz literature našao, da je ekspozicija trajala 6 nedjelja do 28 godina, a *Baader* (14) navodi kao granice od 4 mjeseca do 20 godina. Međutim, najčešće su ipak srednje vrijednosti, od jedne do tri godine.

Ako bacimo pogled na tablicu 5, koja prikazuje duljinu ekspozicije naših bolesnika, vidjet ćemo, da je najkraća ekspozicija iznosila 1,5 godina, a najdulja 12 godina rada. Međutim, kod naših su bolesnika postojale neke naročite okolnosti, koje su specifične za pogon, u kojem oni rade. Pogon je započeo produkcijom tek 1938. godine; čitava je tvornica potpuno prekinula radom od 1942. do 1945., a pogon, u kojem su radili naši bolesnici, redovno prekida rad svake godine za ljetnih mjeseci, kad je opskrba električnom energijom nedovoljna. Konačno, naši su bolesnici zbog potreba produkcije s vremena na vrijeme privremeno premješteni na druga radna mjesta.

Tablica 5

Trajanje ekspozicije manganu u godinama kod naših bolesnika

	Š J.	Š M.	L. M.	P. I.	M. Š.	B. M.	Š I.	B. J.	V. J.	E. B.
Rad prije rata	5	—	4	2	—	—	3	—	—	—
Prekid u ratu i poslijeratnom periodu	2	—	6	5	—	—	7	—	—	—
Rad poslije rata	7	4	4	4	2	4	2	3	1,5	6
<i>Sveukupna ekspozicija</i>	12	4	8	6	2	4	5	3	1,5	6

Prema tome, naši bolesnici pokazuju, što se duljine ekspozicije tiče, da su gotovo svi imali nejednako duge višekratne intervale, u kojima nisu bili u kontaktu s otrovom. Osim toga četiri bolesnika navode i višegodišnje prekide u radu zbog rata i poslijeratnog postepenog vraćanja na posao. Od kakvog značenja mogu biti takvi prekidi ekspozicije za oblikovanje definitivne kliničke slike otrovanja, za tok oboljenja i težinu po-

jedinih simptoma, pa konačno i za izgled prognoze, teško je istražiti. *Baader* (11) spominje zanimljiv slučaj teškog manganizma, kod kojega je kontakt s otrovom trajao svega samo nekoliko nedjelja ukupno kroz četiri godine.

C) Dispozicija

Već je prije zapažena upadljiva činjenica, da je izvanredno malen broj intoksikacija manganom prema broju eksponiranih radnika. Pa i kad se dopusti, da izvjestan broj slučajeva ostaje nedijagnosticiran, ipak se može, čini se, reći, da od otrovanja manganom oboli samo jedan neznatni dio eksponiranih radnika. Tako je *Heine* na pr. izračunao, da je u Njemačkoj u vremenu od 1929. do 1937. godine bio svega jedan slučaj na 1.000 eksponiranih radnika.

Na temelju podataka iz literature (14, 36, 53, 68, 78, 80, 92, 93, 103, 146, 150, 185) čini se, da ni kod jedne druge intoksikacije nije toliko istaknuta individualna razlika u sklonosti prema otrovanju kao kod manganizma. Već je *Embden* (67) u svojoj prvoj publikaciji ukazao na to, »da je jedan ne mali dio ljudi tolerantan prema surom kamenu«. Zanimljivo je, da je u to vrijeme upravo ta različita dispozicija zavela i samog von *Jakscha*, da ne prizna mangan kao etiološki faktor kod svojih prvih slučajeva oboljenja. On je uzeo u obzir manganizam kao diferencijalno-dijagnostičku mogućnost, ali ju je odbacio baš zbog činjenice, što većina radnika nije oboljela, iako su svi bili izvrgnuti jednakom djelovanju manganske prašine. Različita dispozicija je naročito upadna kod sporadičnih otrovanja, kao na pr. kod lučkog radnika (istovarivača), kojeg opisuje *Baader* (11), i sličnog slučaja, koji spominje *Trendtel*. U oba je primjera iz kolone istovarivača, koja obično broji 12—16 radnika, obolio samo po jedan. Zanimljiv je i slučaj, što ga spominje *Flintzer*, gdje je od dvojice braće, koji su pod potpuno jednakim uvjetima radili na istom radnom mjestu u jednom mlinu piroluzita, stariji ostao trajno zdrav, dok je mlađi već nakon jedne godine obolio sa znakovima teškog manganizma. Možda bismo mogli dodati, da je donekle upadna i sporadičnost manganizma u industriji suhih članaka, gdje se obično opažalo po 1 (12, 55, 119, 170), rijetko 2 (131), 3 (166) ili 4 (138) slučaja otrovanja. I velika varijabilnost trajanja ekspozicije može se, barem djelomično, tumačiti različitim otpornošću, odnosno dispozicijom.

Pronalaženje uzroka toj različitoj sklonosti prema oboljenju bilo bi nesumnjivo od znatnog praktičnog interesa u prevenciji profesionalnog manganizma. Kad bi se, naime, moglo točnije odrediti, što se zapravo krije pod tim nerazjašnjenim pojmom dispozicije, značilo bi unaprijed spriječiti »disponiranim« osobama opasnu ekspoziciju, a možda i otrovanje i eventualni invaliditet. Nažalost, o tom se još ništa ne zna. Ono, što pojedini autori uzgred navode, samo je nagađanje i indirektno zaključivanje. Pa ipak je, mislimo, upravo zbog preventivnog značenja potrebno analizirati neke mogućnosti i prikazati neka mišljenja o udjelu pojedinih organa u stvaranju dispozicije.

Kao i kod drugih otrova, koji ulaze u tijelo inhalacijom, pomišljalo se i kod manganzima na mogućnost, da *respiratorni trakt* pruža kod nekih osoba uvjete za lakšu resorpciju. Tako se uzrok sklonosti traži u prvom redu u manjkavoj funkciji nosa, koji slabo filtrira mangansku prašinu, te u boljoj resorpciji otrova kroz upaljenu sluznicu dišnih putova (81, 150). *Baader* je spomenuti sporadični slučaj manganzima kod istovari-vača, koji je bio samo rijetko i kratko vrijeme u kontaktu s manganom, a inače stalno izvrnut udisanju nemanganske prašine, tumačio tako, da je prašina svojim nespecifičnim djelovanjem izazvala kronične upalne promjene u sluznicama dišnih putova i tako oštećena sluznica omogućila je lakšu resorpciju mangana. *Baader* osim toga upozorava, da bi i vrsta rude mogla pritom imati svog udjela, pa navodi kao primjer, da ruda sa Cipra jače podražuje respiratorne organe nego druge vrste ruda. I *Trendtel* okrivljuje tu istu rudu kod svog bolesnika i smatra, da je njezin visok sadržaj na sumpornom dioksidu dugogodišnjom iritacijom dišnih putova uzrok dispoziciji za manganzizam. *Hilpert* (93) pomišlja na neku konstitucionalnu slabost respiratornog trakta, kad navodi, da u ascenden-ciji familija oboljelih nalazi upadljivo mnogo tuberkuloze i karcinoma pluća. Zanimljiv je odnos dispozicije za manganzizam kao kronične afekcije centralnog živčanog sistema i dispozicije prema manganskoj pneumoniji. Dok od manganzima obolijeva relativno vrlo malen broj eksponiranih radnika, dotle se među radnicima, koji su eksponirani man-ganskoj prašini, može pojaviti visoki procenat obolijevanja od pneumo-nije. Možda se tu zapravo radi o jačoj dispoziciji prema pneumoniji. Ali kako je uloga mangana kod manganskih pneumonija neriješena, tako je i pitanje dispozicije u vezi s manganom ostalo nejasno. Budući da se ne može naći sporadičnih slučajeva manganske pneumonije i nema načina, kojim bi se dokazalo, da je jedna pneumonija nastala upravo zbog djelo-vanja mangana, ne može se zapravo ni govoriti o tome, da li se baš radi o dispoziciji prema toksičkoj ili prema bakterijskoj noksi. Nema sumnje, da kod manganskih pneumonija neku ulogu imaju i klimatski faktori, jer je manganska pneumonija najčešća u rudnicima i vanjskim transport-nim radovima (utovar i istovar rude u brodove), dakle na onim radovima, pri kojima se već i onako pojavljuje veći broj obolijevanja respiratornog sistema. Možda je taj klimatski faktor (ekstremne temperature) odgovoran i za nešto češću pojavu manganskih pneumonija u metalurgiji.

Ako prihvatimo mišljenje, da se mangan može resorbirati i *probavnim traktom*, onda bismo analogne razloge »respiratornoj« dispoziciji mogli tražiti i u probavnom traktu. *Reiman* i *Minot* su opazili, da se kod nekih osoba nakon ingestije nivo mangana u krvi podvostruči, a da se kod dru-gih osoba uopće ne mijenja, pa zaključuju, da će osobe, koje pripadaju u prvu grupu, biti i više osjetljive na mangan, nego one, kod kojih se koncentracija u krvi ne povisuje. Budući da se mangan, kako smo vidjeli, jednim dijelom izlučuje kroz žuč, treba u zdravoj jetri tražiti mehanizam obrane protiv intoksikacije (120). Prema tome možemo očekivati, da će je-tra, koja je endogenim (nepoznatim) ili egzogenim (na pr. alkohol, fosfor, arsen) uzrocima oštećena, sprečavati pravilnu eliminaciju otrova, pa prema

tome indirektno disponirati organizam za trovanje manganom. Čak se i kod životinja (86) pri potpuno jednakim eksperimentalnim uvjetima jednom nalazi manja, a drugi put veća količina mangana u jetri.

Budući da je resorbirani i u tijelu zadržani mangan u prvom redu otrov nervnog sistema, bilo je nabačeno mišljenje, da bi traume i druge bolesti *centralnog nervnog sistema* mogle također stvarati pogodno tlo za razvitak manganizma. No to nije dokazano. Razlog lakšem obolijevanju od manganizma tražio se i u prirođenoj manjoj vrijednosti živčanog sistema. Navodi se tako kao primjer slaboumnost. I među našim bolesnicima postoji jedan mentalno debilni. No mi se više slažemo s mišljenjem, da je priroda nekvalificiranog posla, koja daje mogućnost zaposlenja takvim osobama, razlog, što je katkada među otrovanim radnicima opažen i po koji duševno zaostali. Uostalom se misli (78), da mentalno zaostale osobe lakše obole upravo zbog toga, što ne shvaćaju važnost zaštitnih mjera.

Spominju se i opće *infekcije* [lues (78), malarija (150)] i *intoksikacije* [alkohol, nikotin (78), čaj, datura (150)] kao disponirajući momenti. Nije dokazano mišljenje (150), da bi kronično djelovanje ugljičnog monoksida u rudnicima povećavalo sklonost radnika prema otrovanju manganom. To dakako ne bi došlo u obzir u mlinovima i ostalim radovima, gdje se ne stvara ugljični monoksid. Naročito se često spominje alkoholizam, ali je već *Gayle* pokazao, da alkoholizam nema neke bitne uloge pri nastajanju manganizma. Dakako, pitanje indirektnog djelovanja, oštećenjem jetre, nije time riješeno.

Čini se, da žene nisu prema manganu osjetljivije od muškaraca (150).

Ostaju neriješena pitanja, da li postoji privikivanje na mangan, zatim da li postoji neosjetljivost prema manganu, a konačno, da li je uopće važan neki faktor endogene dispozicije ili se zapravo radi samo o individualno različitoj količini primljenog otrova. Naročito je starijim autorima mogla izbjeći okolnost, da nisu svi radnici bili jednako eksponirani. Uostalom, *Wilbur* drži, da se radi u prvom redu o koncentraciji prašine. On smatra, da broj otrovanja ide paralelno s koncentracijama mangana u prašini. *Flinn* i dr. zastupaju isto mišljenje. U jednoj grupi radnika broj otrovanja je rastao s koncentracijom, kojoj su bili bolesnici izvrgnuti, dok je grupa radnika, koja je bila izvrgnuta niskim koncentracijama, ostala sasvim pošteđena.

Pri rješavanju problema dispozicije kod naših bolesnika mogli bismo nešto pobliže kazati tek onda, kad bismo točno odredili sastav radne atmosfere i njezine varijacije s obzirom na koncentraciju mangana. Kad bi egzogeni faktori bili potpuno jednaki, a individualna dispozicija različita, tek onda bi bilo moguće analizirati endogene faktore i kod naših bolesnika. Možda bismo tada mogli odgovoriti i na pitanje, zašto se manganizam kod naših bolesnika pojavio upravo u tri posljednje godine.

Prema svemu, dakle, možemo zaključiti, da ne znamo ništa pouzdano o faktorima, koji bi mogli uvjetovati prirodnu ili stečenu sklonost za razvitak manganizma.

D) Simptomatologija

1. Djelovanje na centralni živčani sistem

Kad govorimo o manganizmu, mislimo u prvom redu na afekciju živčanog sistema. Zbog relativne rijetkosti manganizma, malo je autora, koji su dali zaokruženu sliku bolesti na temelju vlastitog iskustva. Usto jedan dio oboljenja nije bio s dovoljno kritičnosti neurološki obrađen, pa zbog toga i dolazi tu i tamo do neslaganja u mišljenjima, naročito u anatomsko-fiziološkoj interpretaciji simptoma. To, međutim, ne znači, da simptomatologija manganizma nije dovoljno poznata ili da ne tvori dovoljno karakterističnu kliničku cjelinu.

Klinička simptomatologija manganizma prilično je šarolika, ali usprkos tom šarenilu, neki se simptomi ponavljaju s većom ili manjom pravilnošću, pa ih možemo smatrati jezgrom kliničke slike.

Da je manganizam obilježen karakterističnom simptomatologijom, pokazuje nam već i to, što su već kod prvih autora (46, 67, 68, 78, 175, 176, 177, 185) opisani bitni simptomi. V. Jaksch, Embden i njihovi suvremenici su međutim krivo ocijenili kliničku sliku utoliko, što su je usporedili s multiplom sklerozom. Oni doduše ne identificiraju manganizam s multiplom sklerozom, ali pretpostavljaju čak i sličan patološko-anatomski supstrat obiju afekcija. Tek kasnije je uočeno, da glavni simptomi tvore sliku Parkinsonova sindroma, pa se počelo govoriti o manganskom parkinsonizmu. Kao i kod parkinsonizama druge etiologije nalazimo i ovdje opisan niz vegetativnih simptoma, koji se pripisuju leziji cerebralnih, u prvom redu hipotalamičkih »centara« autonomnog živčanog sistema. Na taj način možemo misliti, da lezija pogađa strijarni (u širem smislu) sistem i hipotalamus. Ali iz kliničke simptomatologije možemo zaključiti i to, da lezija nije uvijek strogo elektivna, jer klinički simptomi ne čine uvijek »čistu« sliku, u smislu naprijed napomenutog sindroma. Izvan Parkinsonova sindroma postoje kod jednog dijela slučajeva i drugi simptomi sa strane živčanog sistema. Značenje tih simptoma nije uvijek jednako. Neki od njih, ako su prisutni, daju specijalni kolorit kliničkoj slici, pa su od naročite važnosti za dijagnozu. Drugi opet »akcesorni« simptomi mogu biti nekarakteristični i njihovo značenje nejasno, kao na pr. bolovi u križina, koje jedan dio autora počevši od Embdena spominje među simptomima manganizma, a i mi smo čuli za njih od naših bolesnika. Dakako da izuzetna pojava nekih znakova bolesti kod manganizma može biti i puka koincidencija ili izraz specijalne dispozicije oboljele osobe. Tako je jedan naš bolesnik (M. B.) dobio uz ostale simptome manganizma i epileptičke napadaje. Pojavu napadaja možemo smatrati izrazom specijalne dispozicije, ali, jer su napadaji izostali kratko vrijeme nakon prestanka ekspozicije manganu, imamo opravdanja, da ih dovodimo u vezu i s manganizmom.

Koliku ulogu igra za pojavljivanje nekih simptoma intenzitet otrovanja, duljina ekspozicije kao i trajanje same bolesti teško je kazati, kad i onako, kako smo vidjeli, postoje velike razlike u individualnoj osjetljivosti prema

manganu. Činjenica je, da simptomi mogu u pogledu intenziteta i reda, kojim se javljaju, varirati.

Početak bolesti obično je neprimjetan, a simptomi su u prvom redu subjektivni. Među njima se najviše spominju astenija i osjećaj opće slabosti, umornosti, utučenosti, zatim pospanost i apatija, razdražljivost i slično. Iako se ove pojave nazivaju zajedničkim imenom – *opći znaci intoksikacije*, mogu se shvatiti kao izraz početne encefalopatije, u prvom redu kao znak lezije centralnih autonomnih centara, o čemu ćemo još kasnije govoriti. Ti »opći« znaci nisu uvijek jasno izraženi. Pregledavajući slučajeve objavljene u literaturi vidimo, da opći simptomi nisu uvijek prvi znakovi manganizma, nego da bolest može odmah početi više karakterističnim poremećajima motorike. I jedan dio naših bolesnika nije opisivao opće simptome. To se može donekle opravdati i time, što su naši bolesnici jednostavne, neškolorane osobe, nenavikle samopromatranju, a da smo ih mi promatrali dosta kasno nakon početka bolesti, kad ti simptomi mogu već nestati. U prilog tome govori na pr. slučaj bolesnika, koji nije navodio nikakve »opće« simptome, a gdje smo iz heteroanamnestičkih podataka doznali, da je u početku bolesti bio upadljivo trom, čak da je više puta na poslu zaspao. Tri bolesnika, koje nismo unijeli u ovaj prikaz, a došli su k nama s početnim znacima otrovanja, žalili su se na opću slabost, umornost i sl. Opazili smo međutim, da se naši bolesnici, a to tvrdi i više drugih autora, već od početka žale na smetnje u nogama i rukama. Poteškoće su u nogama redovno jače, a često i nastaju prije nego na rukama. Time dolazimo do *znakova poremećene motorike*, koji tvore glavni i karakteristični dio simptomatologije manganizma.

Smetnje na nogama obično se najprije pokažu u hodu. To može biti prvi znak bolesti, ali u svakom slučaju redovni simptom u toku bolesti. Ispočetka to može biti prekriveno običnim osjećajem umora, težine u nogama, slabije izdržljivosti pri duljem hoda, a naročito je upadljiva teškoća i nespretnost pri uspinjanju ili silaženju stepenicama. Katkada već od početka bolesnici imaju svojevrsnu smetnju ravnoteže, pokazuju sklonost da padaju ili posrću prema naprijed ili natrag. Smetnje na rukama javljaju se većinom kasnije u toku bolesti i obično su manje intenzivne. Mogu, međutim, nastati paralelno sa smetnjama u nogama, kao što je to bilo i kod jednog našeg bolesnika. Bolesnici obično kažu, da su im kretnje postale slabe, nespretna i nesigurna.

Dok opisane tegobe mogu u početku biti samo subjektivne, u daljem toku bolesti razvit će se u objektivno vidljive simptome. Bolesnik hoda polaganije i vuče noge, ne savija ih dovoljno u koljenu i kuku i ne odiže kod koračanja. Koraci usto često postaju kratki. Von Jaksch je opisao posebnu smetnju hoda, koju je nazvao pijetlov hod. Vidimo ga samo kod jednog dijela bolesnika i obično tek u uznapredovalom stadiju bolesti. Stopalo i prsti nalaze se u kontrakturi u položaju »ekvinovarus«, a kod koračanja bolesnik se najprije osloni na pod metatarzofalangealnim zglobovima i vanjskim rubom stopala. Mi smo takav način hoda vidjeli samo kod jednog bolesnika, i to na jednoj nozi.

Sve te smetnje su izraz povišenog mišićnog tonusa (*rigor*) i *hipokineze*. Rigor ćemo objektivno dokazati izvodeći pasivne kretnje u velikim zglobovima ekstremiteta ili gibajući pasivno bolesnikovu glavu. Tada ćemo osjetiti otpor, koji traje u toku cijele kretnje. Kad je tremor izražen, pasivna kretanja može biti ritmički isprekidana (fenomen zupčanika). Ima slučajeva gdje je rigor izrazit na rukama i nogama. Obično je jači na nogama. *Crouzon* i *Desoille*, pa *de Lisi*, nalaze povišen tonus samo na nogama, a na rukama čak hipotoniju. Rijetko je izražen samo na ekstremitetima jedne strane, ali i to može biti. Jače ili manje asimetrije vidjeli smo kod nekoliko naših bolesnika, ali smo i na drugoj strani tijela mogli naći barem lagano izražene simptome. Rigor i hipokineza ne moraju uvijek ići paralelno. To iskustvo postoji i kod Parkinsonovih sindroma druge etiologije. *Lyon* i *Caen* nisu kod svojeg bolesnika našli povišenog tonusa. Ni mi nismo uvijek našli izrazitije promijenjen tonus kod izvođenja pasivnih pokreta, iako su simptomi inače bili jasno vidljivi. To po *Loeb* ne isključuje poremećenje tonusa u uspravnom položaju tijela.

Drugi simptomi, koji su u vezi s rigorom i hipokinezom, bili bi ovi: bolesnik drži u hodu trup više ili manje ukočeno i naginje ga gornjim dijelom lagano naprijed. Nestaje prirodne elastičnosti pokreta, bolesnik se okreće kao da je iz jednog komada. Mahanje rukom za vrijeme hodanja je oskudno, a ako su ruke – u teškim slučajevima – zahvaćene rigorom, one ostaju obično u kontrakturi fleksije pripijene uz tijelo. Ako se bolesnik nagne malo više prema natrag ili naprijed, gubi ravnotežu i pravi više koračaja u smjeru, u kojem se nagnuo, dok opet ne uspostavi ravnotežu ili ne padne (*retropulzija*, *propulzija*). *Flintzer* ističe, da *propulzija* i *retropulzija* mogu biti rani znak bolesti. *Adiadohokinezu*, nesposobnost brzog izvođenja antagonističkih pokreta, spominju mnogi autori. Ne trebamo je shvatiti kao posljedicu cerebelarne disfunkcije, jer ona dolazi i inače kod Parkinsonova sindroma. *Flintzer* upozorava, kako su poteškoće na rukama i na nogama osobito velike pri započinjanju kretnje. Bolesnicima je naročito teško izvoditi dugačke pokrete. Lice bolesnika ima ukočen, bezizražajan izgled zbog oskudne mimike (*hipomimija*, *lice poput maske*). Kretnje očnim jabučicama su slobodne, jedino kapci rjeđe treću. Govor postaje, često već rano u toku bolesti, promijenjen. Naši su se bolesnici najprije žalili, da ne mogu više govoriti onako glasno kao prije bolesti, zatim da im se zapliće u govoru. Govor postaje tih, polagan, a gubeći boju i modulaciju on je monoton, u najtežim slučajevima mumljajući nerazumljiv. Obično su odgovori kratki, kao što su i inače ti bolesnici u svim kretanjama, a naročito izražajnim »škrti«. Dok bolesnik govori, usne se vrlo malo pokreću, a isto tako i vilice. Čini se, da ima više varijacija u smetnji govora, jer *Hilpert* (93) kaže, da prve riječi jedne fraze bolesnik dobro izgovori, a završetak postaje nejasan; *Davies* i *Huey* daju nešto drukčiji opis: bolesnik se dugo sprema govoriti, prve riječi izgovara teško, ponovo se zaustavlja, a zatim brzo izgovori niz riječi. Razmjerno često, naročito u početku fraze, dolazi do brzog ponavljanja jednog sloga ili kratke riječi, od koje bolesnik ne može da se »odlijepi« [*palilalija*, *mangansko mucanje*, *psellismus manganalisis* po *Embdenu*

(67)]. Tipičan način *pisanja* je mikrografija. U toku pisanja slova postaju sve sitnija i nečitljivija, još više, ako se pridruži i tremor (*sl. 2*).

Smetnje gutanja spominje niz autora (62, 78, 93, 132) kod jednog dijela svojih bolesnika. Ako ne uzmemo u obzir Vossov (181) slučaj bulbarne paralize i amiotrofičke lateralne skleroze, smetnje će biti ponajprije ekstrapiramidnog tipa. Zbog rijetkog gutanja nakuplja se u ustima slina, koja može curiti i iz usta i stvarati dojam hipersalivacije. Drugih promjena u području kranijalnih živaca obično nema. Jedino Hilpert navodi kod dva bolesnika slabost konvergencije. Dva naša bolesnika žalila su se na diplopiju. *Casamajor* opisuje smetnje sluha u jednom slučaju, a *Flintzer* suženje vidnog polja. Vertigo je rijedak simptom; spominje ga *Mosheim* (132).

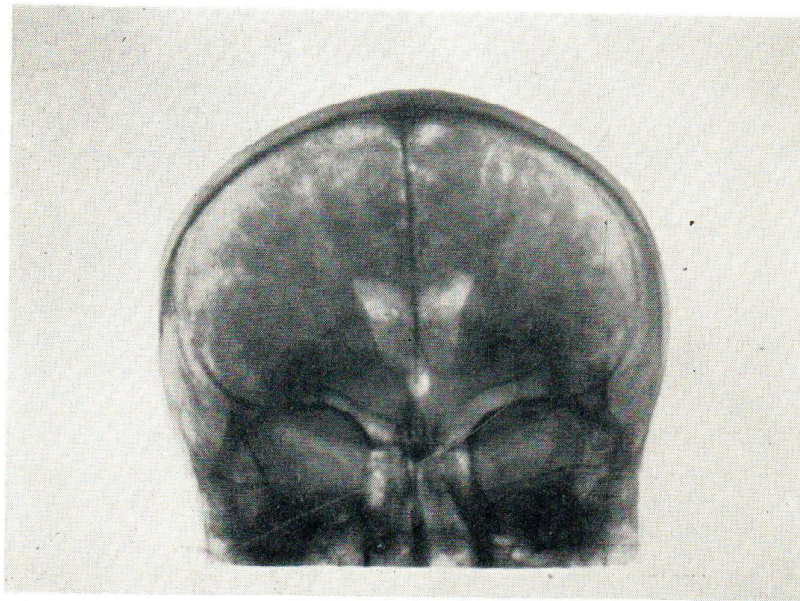
Tremor nije tako tipičan ni redovan kao kod postencefalitičkog parkinsonizma ili kod *paralysis agitans*. Može postojati u formi tipičnoj za *paralysis agitans* kao ritmički tremor u stanju, kad muskulatura nije voljno inervirana (tremor u mirovanju). U takvoj formi spominju ga *Flintzer*, *Müller* i *Christaens* (135). Češće je, čini se, tremor »atipičan«. Tada se javlja kao akcioni tremor u toku kretanja ili kod ispruženih ekstremiteta kao fini sitni tremor (64, 65, 80). Tremor može biti lokaliziran ili generaliziran, javlja se samo na ekstremitetima jedne strane tijela ili obostrano. Više puta tremor dolazi na jeziku, na vjedama ili i na usnama. Intencionni tremor međutim ne dolazi. Kao i obično, tremor se pojačava za vrijeme umora ili psihičkog uzbuđenja. *Flintzer* ga je više puta vidio među prvim simptomima, a isto tako može i da se ne javi u toku cijele bolesti. Tremor se može u toku bolesti i izgubiti, kao što je primijetio *Hilpert* kod svoja dva bolesnika (93). Mi smo tremor vidjeli kod više naših bolesnika, ali obično ne kao naročito istaknuti niti kao redovni znak. *Tara* (1948) ne nalazi tremora u svom slučaju.

U pravilu u toku manganizma ne nalazimo *kljenuti* ni *mišićnih atrofija*. *Couper* govori doduše o paraplegiji, *Emden* spominje parezu, ali nas njihova analiza simptomatologije ne može zadovoljiti. I *Flintzer* kaže, da u teškim slučajevima konačno popušta gruba snaga. Ali ne smijemo zaboraviti, da i kod jače izraženog Parkinsonova sindroma može postojati izvjesno slabljenje mišićne snage, tako da ne možemo odmah govoriti o parezi. Znakove lezije piramidnog puta spominju već *Emden* i *von Jaksch*, a za njima većina autora, koji govore o manganizmu. Oni postoje samo kod jednog dijela oboljelih, a sastoje se iz pojačanih vlastitih refleksa, pojave klonusa, pa fenomena Babinskog. Promjene trbušnih refleksa spominju se rijetko, dok se drugi piramidni simptomi ne spominju. Piramidne znakove obično nalazimo na donjim ekstremitetima. Ako su refleksi nešto življi, ne smijemo odmah govoriti o leziji piramidnog puta, jer to više puta nalazimo i inače kod Parkinsonova sindroma. Grube pareze ne dolaze, a lakše pareze i lagano povišenje tonusa (spazam) mogu biti prekriveni ekstrapiramidnom simptomatologijom. Diskretne simptome lezije piramidnog puta našli smo i mi kod jednog bolesnika. Kad su ti simptomi prisutni u kombinaciji s ekstrapiramidnom simptomatologijom,

u praksi jezik
kroz jezik
kroz jezik

Sl. 2. Rukopis jednog bolesnika, kojeg smo promatrali





Sl. 3. Pneumoencefalogram kod jednog bolesnika



daju posebno obilježje slici manganizma. *Hilpert* (93) smatra, da znaci lezije piramidnog puta nastaju očito kasno u toku bolesti.

Refleksi mogu biti i normalni, a u manjem broju slučajeva oslabljeni ili ih uopće nema (44, 135). Više se puta mogu naći asimetrični refleksi.

Oštećenje perifernog motornog neurona ne dolazi kod manganizma. Jedino je *Baader* (55) u jednom slučaju našao degenerativnu električku reakciju fibularnih mišića. *Salmon* i *Planque* su objavili četiri slučaja, kod kojih su postojali i znakovi polineuritide. Najvjerojatnije je, da se radilo o kombinaciji manganizma s intoksikacijom arsenom. *Wilkinson* iz Hong Konga nalazi također kombinaciju sa simptomima polineuritide, ali vjeruje da je to uvjetovano beri-berijem, koji je inače bio čest među radnicima.*

Smetnje osjeta su kod manganizma rijetke i manje značajne. Od bolnih fenomena glavobolja se spominje svega u nekoliko slučajeva (12, 93). Naši se bolesnici nisu spontano žalili na glavobolju, ali zapitani o tome, katkad su opisivali lagane bolne senzacije na glavi. Rekli smo, da je bolove u križima opisao već *Emden*, ali im kasniji autori obraćaju malo pažnje. Naši bolesnici su se više puta žalili na osjećaj neugodne, gotovo bolne težine u križima. *Gayle* govori o slučaju s neuritičkim bolom na gornjim ekstremitetima, a *Baader* na donjim. *Gayle* opisuje osim toga kod bolesnika parestezije. *Schwarz* (160) je opisao bolesnika s hemihipestezijom i bolovima u jednoj ruci, za koje je mislio da bi mogli biti talamičkog porijekla. *De Lisi*, komentirajući *Schwarzov* slučaj, misli da se je moglo raditi o psihoneurotskim smetnjama osjeta. *Cohen* pokušava dokazati postojanje spinalnih osjetnih lezija. Mi smo kod jednog bolesnika s hemiparkinsonizmom našli na istoj strani i hemihipesteziju za kvalitete površinskog osjeta. Raspored hipestetičnog područja doveo nas je do uvjerenja, da se radilo o organskom oštećenju osjeta.

Bolni grčevi mišića, *krampji*, običan su simptom otrovanja manganom. Mi smo ga vidjeli kod većine naših bolesnika, dijelom među prvim znakovima bolesti. Krampji su prilično proširena pojava. Mogu se javljati u subfiziološkim prilikama kod inače zdravih osoba pod utjecajem hladnoće, umora ili kao toplinski grčevi. Krampji, dalje, dolaze kod raznih općih bolesti (dijabetes i t. d.), kod bolesti mišića, zatim kod afekcija živčanog sistema, koje pogađaju motorni sistem na raznim razinama, bilo periferni ili centralni motorni neuron (na pr. kod amiotrofičke lateralne skleroze). Krampji su opisani i kod Parkinsonova sindroma. Krampji nisu, dakle, specifični simptom manganizma. Ipak, kombinacija krampa s drugim simptomima ima dijagnostičku vrijednost, jer ih kod Parkinsonovih sindroma druge etiologije vidjamo kud i kamo rjeđe. Krampji kod manganizma dolaze najčešće na nogama, ali i na rukama i drugdje po muskulaturi. Mogu se javljati i po danu i po noći, a ako se pojavljuju i po više puta na dan, mogu biti prilično tegobna pojava. Tako neki bolesnici tvrde, da od čestih grčeva po noći ne mogu spavati.

* *Voss* (181) je objavio jedan slučaj bulbarne paralize i amiotrofičke lateralne skleroze kod jednog radnika, koji je dugo bio eksponiran manganu, što je vjerojatno bila samo slučajna koincidencija.

Simptomi oštećenja *cerebelarnog sistema* nisu kod manganizma sa sigurnošću dokazani. Pojedini autori spominju i njih (45, 55, 116), a *van Bogaert* i *Dallemagne* (25) eksperimentalno su pomoću trovanja manganom izazvali kod jednog majmuna cerebelarnu ataksiju. Mi nismo kod naših bolesnika opažali cerebelarnih simptoma, ali mogućnost njihova pojavljivanja ne može se principiјelno zanijekati. Ukoliko diskretni cerebelarni znaci i postoje, oni će vjerojatno biti prekriveni drugim, grublje izraženim simptomima.

Pojave, koje se dovode u vezu s povredom *autonomnih*, u prvom redu diencefalnih centara su brojne. Najčešće se spominju poremećaji sna (82, 93). Kod nekili bolesnika prevladava pospanost, kod drugih insomnija. Ima bolesnika, koji su pospani po danu, a po noći ne mogu spavati. Smetnje sna su kod naših bolesnika bile razmjerno rijetke i blage. Često se, iako ne konstantno, spominje kao simptom manganizma seksualna impotencija ili samo smanjena potencija (14, 67, 180). Jedan dio autora smatra, da taj simptom ima patognomsku vrijednost za manganizam (12, 78, 131), a *Hilpert* ga ubraja među sptome, koji mogu biti rani. Misli se, da bi impotenciju kod svarivača, koju laici često spominju, trebalo, ako uopće postoji, pripisati djelovanju mangana (18). Nisu međutim svi autori složni o značenju seksualne impotencije; neki joj pače pridaju maleno značenje (*Sourate*, 166). Mi nismo mogli taj simptom naći u istaknutoj formi kod naših bolesnika, ali ne smijemo zaboraviti, da bolesnici rado sakrivaju svoje seksualne smetnje. Spominje se još cijeli niz simptoma od strane vegetativnog živčanog sistema: povećana sekrecija lojnica, hipersalivacija, profuzno znojenje, zatim u rijetkim slučajevima edemi i cijanoza nogu, crvenilo i bljedoća lica, pojačani dermatografizam, otpadanje i sijedenje kose, klimanje zubi, upadljiv glad ili žeđa, povraćanje i t. d. Jedan naš bolesnik imao je izrazite omaglice pri sagibanju i uspravljanju, kao što ih vidimo kod posttraumatskih encefalopatija.

Paroksizmalni simptomi su izuzetni. Epileptičke napadaje imao je jedan naš bolesnik. I *Hilpert* spominje 69-godišnjeg bolesnika s epileptičkim napadajima. Napadaje gubitka tonusa, slične napadajima kod narkolepsije, opisuju *Baader* i *Hilpert*. Jedan *Baaderov* bolesnik imao je neobične napadaje, kod kojih je drhtala i istodobno postala hladna i cijanotična jedna ruka; glava je u toku napadaja bila zbog toničkog grča zabačena prema natrag. Napadaj je prestajao uz grubi tremor ruke. Među rijetkim paroksizmalnim simptomima možemo spomenuti i vertigo (82).

Psihičke smetnje su obično izražene u blagoj formi. Ipak se one nalaze među značajnijim simptomima manganizma, jer ih u ovoj ili onoj formi vidimo kod većeg dijela bolesnika. One mogu postojati već u inicijalnoj fazi bolesti, kako smo ih dijelom već i opisali pod slikom neurasteničkog sindroma ili promjene karaktera oboljele osobe sa znakovima umora, opće slabosti, smetnja sna, razdražljivosti. Češća od razdražljivosti, čini se, da je apatija i gubitak interesa. Ovi simptomi mogu biti upadljiviji okolini nego samom bolesniku i mogu davati utisak početka duševne bolesti, kako je to bilo kod jednog *Baaderovog* bolesnika (12). Među češće, a i prilično karakteristične sptome, ubrajaју se prisilni smijeh i plač. Pri-

silni smijeh je svakako češći nego prisilni plač, što može biti u vezi s euforičkim raspoloženjem, koje je također često kod tih bolesnika. Bolesnik ne može da zadrži izražavanje emocija, i on uz najmanji povod prasne u smijeh. Jedan naš bolesnik kaže: »Ja se ne mogu više pravo naljutiti, odmah se nasmijem. I kad tučem svoje dijete smijem se ...« Kad smo jednom imali na Odjelu grupu bolesnika, znala je među njima zavladata prava »zaraza« smijeha. Čim se jedan nasmije, svi prasnu u smijeh. Jedan naš bolesnik pokazivao je prisilni smijeh i prisilni plač.

Uvjerljivo opisanih oštećenja intelektualnih funkcija nema. Vrlo je malo podataka o postojanju pravih psihotičkih slika kod manganizma. Baader (9) navodi, da je bolest kod jednog dijela oboljelih rudara u Egiptu počela smetenim stanjem. Jedan bolesnik iz iste grupe pokazivao je uz tipične simptome manganizma izrazitu kleptomaniju. Baader je te podatke dobio od egipatskih liječnika. *Ansola, Uiberall i Escudero* u svom izvještaju o 64 oboljela rudara iz jednog rudnika mangana u Chileu navode psihičke promjene u 34 slučaja. Naročito u ranim stadijima vidjeli su psihotične bolesnike s jakim psihomotornim nemirrom. Kod nekih je dolazilo do naglih afektivnih uzbuđenja, drugi su pokazivali euforiju ili ekstazu. Prognoza tih psihičkih poremećenja bila je dobra, i svi su se bolesnici oporavili u 2 do 3 mjeseca. Prikaz ovih autora znatno odskaje od onoga, što drugi autori kažu o psihičkim simptomima kod manganizma. Mi smo, nažalost, pročitali samo referat o toj radnji, pa nam je teško zauzeti određeniji stav.

Neurotsku reakciju u vezi s manganom opisao je, kako smo vidjeli, već v. Jaksch. Poslije njega malo je o tome bilo govora. Postoji svakako mogućnost neurotskih reakcija, bilo da se radi o osobama, koje su disponirane za neurotski način reagiranja, bilo da se radi individualni ili kolektivni strah od posljedica rada s manganom, ili opet, ako se javlja želja za rentom. Dakako, da se može raditi i o svijesnoj simulaciji i agravaciji, ali u svim tim reakcijama nema ništa specifično za mangan (ukoliko neke kliničke manifestacije ne oponašaju kliničku sliku manganizma), jer se analogne reakcije susreću svuda, gdje veća grupa radi sa supstancijama, za koje se zna, da mogu imati toksičko djelovanje. Prema tome je v. Jakschov naziv manganofobije suvišan.

Cerebrospinalni likvor može pokazati normalne nalaze ili lagana odstupanja od normalnoga, naročito u količini i sastavu bjelančevina, a s tim u vezi mogu nastati promjene u koloidnim krivuljama. Likvorske nalaze i njihovu dijagnostičku vrijednost diskutiraju pojedini autori (72, 77, 135). Oni nalaze broj stanica normalan. Količina globulina bila je normalna ili lagano povećana. Test mastiksa bio je normalan, a u zlatnoj reakciji postojale su promjene u srednjoj zoni. Oni ne analiziraju diferencijalno dijagnostičku vrijednost ovih likvorskih nalaza, posebno prema cerebro-spinalnom sifilisu i multiploj sklerozi. Za razliku od manganizma kod multiple skleroze može postojati »paralitički« tip zlatne reakcije, ali on nije redovan nalaz kod te bolesti. Ispitivanje likvora na patološke količine mangana izvršio je *Bryan* i našao sedam puta veće vrijednosti nego u kontrolnim slučajevima.

Mi smo likvor pregledali kod 8 bolesnika. Iz tablice 6 se vidi, da je nalaz kod trojice bio potpuno normalan. Samo kod jednog bolesnika je broj stanica bio povišen – 26/3 malih mononuklearnih stanica. Pandyjeva reakcija je kod dvojice bila +, a kod još trojice ±. Kod jednog bolesnika je sveukupna količina bjelančevina bila lagano povećana. Kod pet bolesnika su koloidne krivulje bile više ili manje promijenjene, ali su promjene bile različitog tipa.

Pneumoencefalogram nam može pružiti, iako samo nepotpuno, uvid u stepen cerebralne lezije. Kako se ta pretraga ne može smatrati važnom za dijagnozu manganizma, to i ne nalazimo u njoj podatke u literaturi, osim u jednom sumnjivom slučaju manganizma, što ga pod upitnikom objavljuje *Critchley*. Mi smo izveli pneumoencefalografiju samo kod dvojice bolesnika. Kod jednoga je nalaz bio u granicama normalnoga, dok su kod drugoga lateralne komore bile lagano proširene, a subarahnoidalni prostori nad konveksitetom hemisfera velikog mozga bili su difuzno prošireni, što je davalo sliku umjereno izražene atrofije velikog mozga. (Slika 3).

Elektroencefalografija nije bila do sada primijenjena kod bolesnika, koji su bolovali od manganizma, osim od *Critchleya*. Mi smo je izveli kod 6 bolesnika. Patološki nalazi bili su začudo maleni. Većinom nije bilo drugih značajnih aktivnosti osim osnovnog okcipitalnog ritma alfa. Kod jednog bolesnika postojala je gotovo potpuna odsutnost svake ritmičke aktivnosti za vrijeme mirnog disanja i hiperventilacije. Kod jednog bolesnika postojala je za vrijeme mirnog disanja abnormalnost, koja se sastojala u povremenom izbijanju aktivnosti 4–7 c/s pomiješana s ritmom alfa i s dosta 14–20 c/s aktivnosti, niske ili srednje, pa čak i nešto više amplitude. Za vrijeme hiperventilacije došlo je do znatne aktivacije posebno spore aktivnosti. (Sl. 4).

Kronični profesionalni manganizam ne dovodi do smrtonosnih lezija. Zbog toga je *patološko-anatomski* nalaz ostao do danas slabo poznat. Patološko-anatomski je ispitano samo nekoliko slučajeva. Prvi obducirani slučaj s kliničkom slikom manganizma opisao je *Casamajor*. Od obdukcionog nalaza on ističe proširenje perivaskularnih prostora u *nucleus lenticularis* i u lateralnim dijelovima talamusa. Spominje i leziju jetre (bilijarna ciroza i nakupljanje pigmenta).

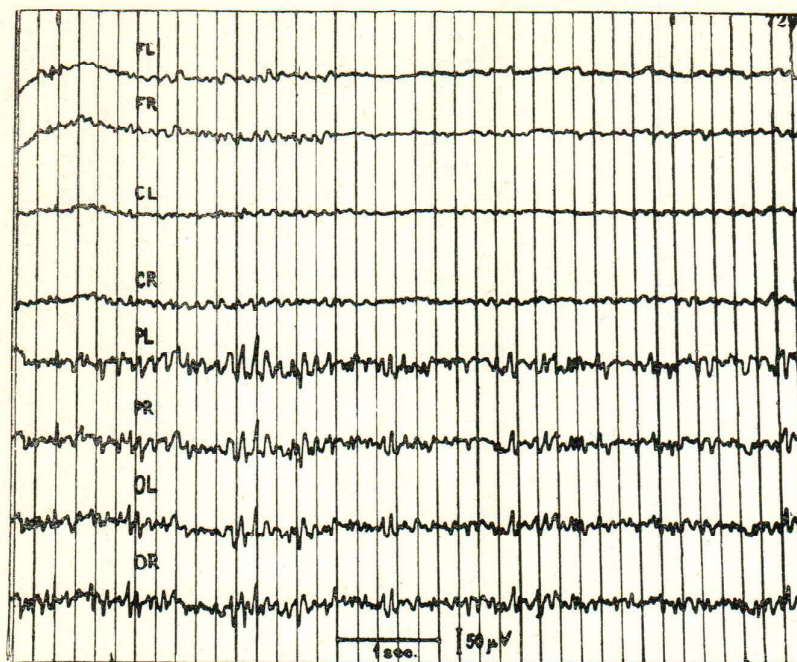
Ashizawa je dao detaljniji patološko-anatomski nalaz jednog bolesnika s manganizmom, koji je umro od teške tuberkuloze (*spondylitis*, tuberkuloza nadbubrežnih žlijezda). U *nucleus pallidus*, putamenu i *nucl. caudatus* našao je najjače izražene degenerativne promjene na ganglijskim stanicama, broj ganglijskih stanica bio je u *n. pallidus* znatno reduciran, a u drugim spomenutim jezgrama znatno manji. Jedan dio tanjih mijeliniziranih vlakana u tim regijama bio je oštećen. Degenerativne promjene u ostalim dijelovima živčanog sistema bile su znatno manje izražene, pa *Ashizawa* misli, da su mogle biti u vezi s tuberkulozom, koja je dovela do smrti. Nije bilo reaktivnog bujanja glije. U jetri su nađena lagana oštećenja, i autor je bio skloniji da ih dovede u vezu s tuberkulozom nego s manganizmom.

Tablica 6

Rezultati pretrage likvora kod naših bolesnika
(8 slučajeva – S. I. i E. B. nisu punktirani)

Pretraga	Š. J.	Š. M.	L. M.	P. I.	M. Š.	B. M.	B. J.	V. J.
Pandy	±	sl. opal	±	+	opal	±	opal	+
Stanice	26/3	4/3	6/3	2/3	2/3	2/3	5/3	8/3
Brandberg	0,18%		0,16%	0,25%		0,16%		0,16%
Kolargol	1111322444	1111444444			1111424444	1111422444	1111444444	1144434444
Mastiks			0000000000	0223100000				
War	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.

Canavan, Cobb i Drinker opisuju slučaj 69-godišnjeg radnika, koji se prije 15 godina razbolio sa simptomima manganizma. Prije 14 godina prestao je raditi, a umro je od kardioresnalne insuficijencije. Pri obdukciji pregledan je samo mozak. Makroskopski se je vidjela atrofija na verteksu i lateralnim stranama velikog mozga. Na frontalnim rezovima vidjelo se, da su lateralne komore proširene, a bazalna ganglija zgrčena. Postojale

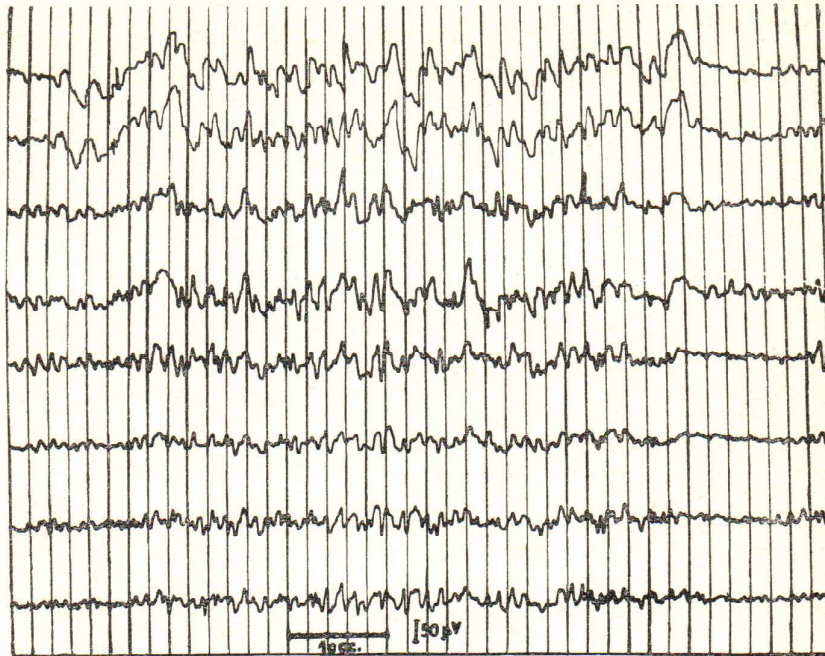


Sl. 4. Elektroencefalogram jednog bolesnika
A. za vrijeme mirnog disanja

su lakše difuzne promjene u stanicama kore velikog mozga. Nije bilo oštećenja stanica u meduli oblongati, dok su nađene lakše promjene Purkinjeovih stanica u cerebelarnom korteksu i u *nucleus dentatus*. Najznačajnije patološke promjene bile su u *nucleus caudatus*, putamenu, *nucl. pallidus* i talamusu. Intenzitet promjena nije se bitno razlikovao u tim jezgrama. Postojala je degeneracija ganglijskih stanica, satelitoza i bujanje glije. U *nucleus caudatus* i *nucleus pallidus* bilo je fokalnih ispada stanica sa bujanjem glije. Mjerenje veličine bazalnih ganglija na velikim presjecima pokazalo je, da su oni mnogo više u svom opsegu reducirani, nego što bi to odgovaralo dobi bolesnika.

Posljednji slučaj, koji je od važnosti za proučavanje histoloških promjena kod manganizma, opisao je Stadler 1935. godine.

Bolesnik je u 46. godini obolio s tipičnim simptomima manganizma, a u 56. godini umire od koronarne tromboze. Makroskopski nalaz mozga bio je normalan. Međutim su na mozgu postojale mikroskopske promjene, koje su se sastojale od malih, prilično dobro ograničenih žarišta u kojima su nestale ganglijske stanice, a bujala je glija, a ponegdje i mezenhimski elementi. Ta su žarišta bila vaskularnog porijekla. Druga manje izražena



Sl. 4. Elektroencefalogram jednog bolesnika
B. za vrijeme hiperventilacije

promjena sastojala se u difuznom ispadanju ganglijskih stanica. Najteže promjene utvrđene su u striatumu i palidumu, a manjeg intenziteta bile su promjene u korteksu. Razmjerno malog opsega bile su promjene u talamusu i malom mozgu. Autor priznaje, da je kod takve difuznosti procesa nemoguće povući bliže kliničko-anatomske zaključke o lokalizaciji procesa. Može se tek kazati, da je striatum bio najjače pogođen, da je i *nucleus pallidus* bio promijenjen, dok *substantia nigra* nije bila bitno pogođena.

Patološko-anatomske nalazi ne djeluju jako uvjerljivo (25, 182). Od tri detaljnije ispitana bolesnika dva su umrla u dobi, kad dolaze degenerativne i vaskularne promjene. Staračke promjene nastaju često u bazalnim ganglijima, a osobito u palidumu. Bolesnik Ashizave bolovao je od teške

tuberkuloze, pa je i kod njega moglo doći do vaskularnih oštećenja cerebralne supstancije.

Još veću zabunu unose dva slučaja, koja je opisao *Voss* (181), a koje je patološko-anatomski istražio *Hallervorden*. Prvi od ta dva bolesnika imao je kliničku sliku amiotrofičke lateralne skleroze i nije bilo mnogo simptoma, koji bi opravdavali sumnju na manganizam. Iako se radilo o osobi eksponiranoj manganu, ne može se isključiti slučajna koincidencija s amiotrofičkom lateralnom sklerozom. Obdukcijски nalaz odgovarao je slici amiotrofičke lateralne skleroze i bulbarne paralize. Postojala je i lagana rarefikacija stanica u neostriatumu i reakcija glije u hipotalamusu. Drugi *Vossov* bolesnik imao je tipičnu kliničku sliku manganizma, a umro je od pneumonije. Nije bilo histoloških promjena u bazalnim ganglijama. U malom mozgu nađena je jasna promjena *Bergmannove* glije između *Purkinjeovih* stanica. Stanice u donjim olivama bile su lagano oštećene. Moždana kora bila je uglavnom bez promjena. Najmarkantniji nalaz bio je u meduli spinalis i perifernim živcima. U meduli spinalis nađena je unilateralna degeneracija piramidnog puta. U oba *nn. ischiadici*, koji su bili pregledani, nađene su degenerativne lezije.

Tako je zapravo patološko-anatomska slika manganizma ostala ipak nedovoljno objašnjena, a pitanje lokalizacije lezije ostaje još uvijek neriješeno. Više možemo da nagađamo o patološko-anatomskom nalazu zaključujući indirektno iz kliničkih simptoma, nego što znamo iz dosad izvršenih anatomskih pregleda.

Zbog toga je bilo opravdano nastojanje, da to pitanje riješe *eksperimenti na životinjama*. Nastojalo se pronaći, da li definiranoj simptomatologiji odgovara i stroga lokalizacija patološkog procesa ili konkretno, da li mangan ima selektivni afinitet prema stanicama i vlaknima bazalnih ganglija.

U mnogim slučajevima, naročito u prvo vrijeme, nije polazilo za rukom izazvati neurološke simptome na životinjama. Tako su već nastojanja *v. Jakscha* (1907) na psima i *Casamajora* (1912) na kunićima ostala bezuspješna. *Casamajor* je smatrao, da se početni neurološki simptomi manganizma, kao što se vide kod čovjeka (na pr. smetnje hoda i izraz lica), teško mogu primijetiti na životinjama. *Lemos* je kasnije i peroralnim i respiratornim putem uspio izazvati akumulaciju manganova dioksida u mozgu kod životinja, ali i opet bez neuroloških simptoma.

Handowski i dr. tvrde, da se s manganom kao i s drugim teškim metalima može na životinjama izazvati i akutno otrovanje: »Pri akutnom otrovanju nastaje ascendirajuća paraliza centralnog živčanog sistema.« Po njima akutno otrovanje nastaje samo onda, ako se u krvi pojavi najjednom visoka koncentracija mangana, no ako ta visoka koncentracija ne bude postignuta, onda se na životinjama ne mogu opaziti neurološka poremećenja. Već je *Kobert* opazio akutnu pojavu kljenuti kod eksperimentalnog trovanja žaba.

Lewy i *Tiefenbach* su uspjeli izazvati neurološke simptome na kunićima, kojima su davali piroluzit pomiješan s hranom. Kod polovice se pokusnih životinja nakon 2-3 mjeseca razvilo stanje povišenog tonusa stražnjih

ekstremiteta uz opće znakove slabljenja i gubitka na težini. Anatomske su promjene u mozgu bile difuzne, najjače su bili pogođeni *nucleus caudatus* i *nucleus lentiformis*, a nešto su manja oštećenja nađena u moždanoj kori, u *cornu Ammonis* i u prednjem dijelu *corpora quadrigemina*.

Naročitu su pažnju izazvali eksperimentalni radovi Mella (1924) na majmunima *Macacus rhesus*. On je životinje kroz 18 mjeseci trovao intraperitonealnim injekcijama manganova klorida. Najprije je opazio, da se razvijaju horeatske i horeoatetotske kretnje, a kasnije nastaje stadij rigiditeta muskulature, javlja se fini tremor ekstremiteta i konačno kontraktura šaka prednjih ekstremiteta. Histološke promjene na korteksu bile su relativno lagane (kromatoliza i vakuolizacija živčanih stanica). U putamenu i *nucleus caudatus* promjene su izraženije, stanice su piknotične i zgrčene, mnoge bez jezgara, a katkada se vidi neuronofagija kao i drugi tipovi degenerativnih promjena. Vlakna su često demijelinizirana. Slične su promjene u *globus pallidus*, dok je nalaz u malom mozgu u suštini bio negativan. U dva su slučaja na jetri nađene promjene, koje govore za akutni hepatitis, ali i žarišta bujanja veziva. Na drugim organima Mella nije kod svojih životinja našao promjena, pa time ističe analogiju patoloških promjena kod eksperimentalnog manganizma prema patološkim promjenama kod Wilsonove bolesti. Kemijskom pretragom organa Mella je našao, da je koncentracija mangana u mozgu trovanih životinja bila oko deset puta veća od koncentracije kod zdravih životinja, a u jetri čak i petnaest puta veća.

Kasnije su (1929) Grünstein i Popova objavili rezultate svojih pokusa na kunićima. Životinje su tretirane dnevnom dozom od 2–3 grama pulveriziranog manganova spoja primiješanog u hrani kroz period od 6–16 mjeseci. Neurološki se simptomi nisu pojavili, ali su nađene degenerativne promjene u živčanim stanicama medule spinalis, medule oblongate i ponsa, Purkinjeovih stanica u malom mozgu, stanica područja *corpora quadrigemina*, zatim degeneracija *thalami optici*, *nuclei caudati* i putamena, *nuclei pallidi* i korteksa. Ti se rezultati, dakle, slažu s rezultatima, koje su dobili Lewy i Tiefenbach i Mella, ali kod oba pokusa čini se, da su Purkinjeove stanice maloga mozga najosjetljivije prema otrovu.

Spomenut ćemo još samo rezultate novijih eksperimentalnih ispitivanja, koje su 1943. i 1945. objavili van Bogaert i Dallemagne (24, 25). Oni su svoja istraživanja vršili također na majmunima *Macacus rhesus*. Od dvije pokusne životinje jednu su izlagali udisanju atmosfere, koja je sadržavala fino raspršenu prašinu sa 50% manganova dioksida jedan sat dnevno kroz 100 dana (dakle način intoksikacije, koji se »idealno približava« industrijskom trovanju), a drugoj su 300 dana davali u hrani manganova sulfata postepeno od 10–50 mg dnevno do ukupne doze od 8,2 g. Kod prve su životinje autori uspjeli izazvati minimalnim dozama mangana neurološke cerebelarne simptome, dok se kod druge životinje ni 6 mjeseci nakon prestanka trovanja nije pojavio nijedan znak otrovanja, unatoč relativno visokim dozama manganova sulfata. Zanimljivo je, da se kemijskom pretragom organa životinje, koja je trovana respiratornim putem, nije ni u jednom organu našlo mangana niti u tragovima. Histo-

loškom je pretragom nađena atrofija malog mozga, dok je *globus pallidus* ostao kompletno intaktan. Isto tako ni jetra ni pluća, ni bubrezi ni kardiovaskularni sistem nisu pokazivali patoloških promjena.

Kako vidimo, eksperimentalni rezultati su često kontradiktorni i ne mogu nam mnogo pomoći u razumijevanju klinike, patofiziologije i patologije manganizma kod čovjeka. Kad ni sve životinje ne reagiraju jednako na mangan, onda je razumljivo, da ne možemo te rezultate bez daljega primijeniti na manganizam kod čovjeka. Čitajući neke radove ne možemo se oteti dojmu, da su eksperimenti rađeni na temelju teoretskih predrasuda, nastojeći dokazati ono, što se tražilo, ili leziju jetre ili elektivnu leziju ekstrapiramidnog motornog sistema, ili promjene u krvnoj slici i t. d. Većina eksperimentalno dobivenih rezultata nije dovoljno potvrđena od drugih autora, pa smatramo, da je eksperimentalno istraživanje manganizma u mnogome još nedovršeno.

Tok bolesti je kroničan, ma da do razvitka potpune kliničke slike može doći razmjerno brzo, kad se već jednom pojave prvi simptomi. Akutno profesionalno trovanje manganom nije poznato.

Opisani su lagani slučajevi otrovanja, gdje je s vremenom došlo do ublažavanja i popravljavanja, pa i nestanka simptoma. Međutim, u postavljanju prognoze ipak treba biti oprezan, jer su poznati slučajevi, kod kojih je razvitak simptoma napredovao i dalje, kad radnik više nije bio u dodiru s manganom. *Baader* tvrdi, da bolest nikad ne regredira, ako je već jednom došla u razvijeni stadij, već da se, naprotiv, i dalje razvija nakon prekida rada s manganom. Takva opažanja imali su i drugi autori. *Muller* i *Tissié* opisuju tri radnika, koji su prestali raditi s manganom 1932.–1933. godine. Ti radnici nisu ni tada ni prije imali subjektivnih ni objektivnih znakova, koji bi se mogli pripisati djelovanju mangana. Četiri godine kasnije jedan je od njih imao početne, a drugi izražene simptome manganizma, dok je treći bio bez objektivnih znakova bolesti. Kad su poslije deset godina ponovo pregledani, kod dvojice je stanje bilo pogoršano, a i treći je pokazivao objektivne simptome otrovanja manganom.

Zašto nakon prestanka djelovanja štetne nokse dolazi do daljeg pogoršavanja, nije jasno, ali analogne pojave imamo katkada i kod drugih oboljenja centralnog živčanog sistema. Kako dugo se mangan zadržava u tijelu nije poznato, iako je u jednom slučaju zabilježeno izlučivanje i 7 godina po prestanku rada. *Muller* i *Tissié* ne vjeruju, da bi mangan mogao djelovati i nakon više godina poslije prestanka ekspozicije. Ostaje, da se to protumači na taj način, što oštećeno tkivo vjerojatno podliježe egzogenim oštećenjima druge vrste, ili u njemu nastaje lokalno prijevremeno starenje, analogno abiotrofiji kod nekih degenerativnih oboljenja centralnog živčanog sistema. Ipak, katkada, nakon prestanka ekspozicije uprkos progredijentnom toku bolesti neki simptomi nestaju ili se popravljaju. Tako se mogu popravljati psihički simptomi, prisilni smijeh, vazomotorne smetnje, tremor i t. d. (72, 93), dok se simptomi povišenog mišićnog tonusa obično ne popravljaju, što je utoliko tegobno, što oni po svojim posljedicama idu među najteže simptome bolesti.

Razvijena klinička slika je obično toliko karakteristična po sebi, da je za *dijagnozu* dovoljna, kad se manganizam uzme kao diferencijalna mogućnost. Međutim, ako pregledamo literaturu, vidjet ćemo, da je ipak bilo bolesnika tretiranih pod drugim dijagnozama. Uzrok je tome jedino taj, što mnogi liječnici nisu, nažalost, upoznati s potrebom uzimanja radne anamneze.

Dijagnostičke poteškoće mogu nastati kod početnih slučajeva i uopće kod onih slučajeva, koji imaju oskudnu simptomatologiju. Mi smo i sami imali prilike vidjeti nekoliko radnika, koji su navodili tipične anamnestičke podatke, na pr. osjećaj opće slabosti, smetnje u hodu, krampe, poremećaje sna, slabljenje seksualne potencije i t. d., a da pri tome objektivno nismo mogli utvrditi nikakvih promjena. Pa ipak je i u tim slučajevima odgovornost liječnika isto tako velika: ako se radi o početnoj intoksikaciji, prijeko je potrebno radnika odstraniti s posla. S druge pak strane postoji mogućnost neurotske reakcije ili pače simulacije i agravacije, jer anamnestičke podatke mogu zdravi naučiti od bolesnih. *J. i M. Rodier* nazivaju slučajeve, kod kojih postoje samo funkcionalne smetnje bez objektivnih znakova intoksikacije, »premanganizmom«, vjerojatno u analogiji prema »presaturizmu«.

Dijagnoza se manganizma temelji, dakle, na radnoj anamnezi i kliničkom promatranju. Razmjerno se malena važnost pridaje nalazu mangana u ekskretima i u krvi (72). Kod mnogih u literaturi opisanih bolesnika, kad su došli na promatranje, nije više bilo moguće dokazati povećanu količinu mangana. Pa ni onda, kad se u biološkom materijalu i dokaže povećana količina mangana, ne može nam to poslužiti kao apsolutni dokaz intoksikacije, nego nam – s obzirom na različitu individualnu dispoziciju – samo ukazuje na to, da je osoba bila izvrgnuta manganu.

Dijagnostičke teškoće mogu nastati, kad jedna od eksponiranih osoba oboli, a slika bolesti nije sasvim tipična. Situacija je, naprotiv, jasna, kada cijela grupa radnika, s istog radnog mjesta, kao što je to bilo kod nas, oboli sa sličnom slikom bolesti.

Prirodno je nastojanje, da i kod manganizma postavimo ranu dijagnozu. Tada se, dakako, moramo zadovoljiti i s inkompletnim slikama bolesti. Kad postoje samo subjektivne smetnje, a nismo sigurni u dijagnozi, moramo barem redovno kontrolirati stanje bolesnika. Prvi objektivni simptomi mogu biti različiti (opći simptomi, psihičke smetnje, lice poput maske, smetnje u hodu, smetnje u govoru, tremor, retropulzije, krampi i t. d.). *Schwarz* (160, 161) pledira za kontroliranje krvne slike, jer se, navodno, kako ćemo vidjeti, hiperglobulija može smatrati ranim znakom oboljenja. Iako neki autori, među njima i *Baader* (10, 14), priznaju vrijednost hiperglobulije kao ranog simptoma, dosad nije bilo praktične vrijednosti od toga, uostalom još uvijek nedovoljno provjerenog simptoma.

U razvijenom stadiju bolesti *diferencijalna dijagnostika* obično ne pravi mnogo poteškoća. Nekad se isticala sličnost s multiplom sklerozom, no nama se danas čini, da je ta sličnost malena osim možda u rijetkim slučajevima, gdje su jače izraženi piramidni simptomi.

Dijagnostičke poteškoće nastaju katkada u odnosu prema ekstrapiramidnim afekcijama s Parkinsonovim sindromom. Tako može postojati sličnost manganizma s Wilsonovim tipom hepatolentikularne degeneracije. To je, međutim, rijetka hereditarna bolest, pa je koincidencija s ekspozicijom manganu vrlo malo vjerojatna. Osim familijarne anamneze važno je, da kod manganizma nema znakova ciroze jetre, niti tipičnog Kayser-Fleischerova prstena na rožnici. Ponekad je došlo do zamjenjivanja s paralysis agitans, odnosno s postencefalitičkim parkinsonizmom.

Klinička slika nam već po sebi može dati podršku u diferenciranju manganizma prema tim ekstrapiramidnim afekcijama. Prisilni smijeh i prisilni plač, seksualna impotencija, mišićni krampovi, kombinacija s laganim piramidnim znacima, pijetlov hod i t. d. su simptomi, kojih prisustvo daje poseban karakteristični kolorit kliničkoj slici manganizma. S druge strane ne vidimo simptome, koji dolaze kod jednog dijela postencefalitičkih parkinsonizama kao što su okulogirne krize, rezidualne kljenući okulomotornih mišića i t. d. Ipak, klinička simptomatologija ne mora biti uvijek dovoljno karakteristična, pa nam tada glavni oslonac ostaje – anamneza. U prvom je redu, kao što smo već istaknuli, važna radna anamneza. Moramo istaknuti i familijarnu anamnezu, jer je paralysis agitans kod jednog dijela bolesnika hereditarna bolest. Zatim je važno isključiti akutnu encefalitičku fazu iz anamneze, a to nije uvijek lako, jer ona može biti nekarakteristična.

Postoje i druge profesionalne intoksikacije, koje mogu dati sliku Parkinsonova sindroma. Kod svih metalurgijskih tehnoloških procesa, pa tako i u našem pogonu, može biti prisutan i *ugljični monoksid*. Nema sumnje, da se i njegovim djelovanjem može katkada razviti klinička slika parkinsonizma. Međutim, mi ne poznajemo parkinsonizma, koji bi mogao biti posljedica kroničkog trovanja ugljičnim monoksidom. Takva klinička slika može se javiti kao posljedica akutnog otrovanja, a to je lako anamnestički provjeriti. Budući da naši bolesnici nisu imali ni jedan znak akutnog otrovanja ugljičnim monoksidom u anamnezi, možemo kod njih isključiti ovu diferencijalno-dijagnostičku mogućnost. Čini nam se suvišnim postavljati u našem slučaju ovu dijagnostičku alternativu, kad znamo, da je ugljični monoksid ubikvitaran u industriji, a nigdje ne uzrokuje takve slike bolesti, pa ni onda, kada ga ima znatno više, nego ga je bilo u pogonu, u kojem su radili naši bolesnici. Jedno ispitivanje provedeno u tom pogonu pokazalo je, naime, da je u *dimnim plinovima na samom izlasku iz peći* bilo 0,1% ugljičnog monoksida, dakle tek oko 10 puta više, nego što je maksimalno dopuštena gornja granica, dok je prema tome atmosfera, koju radnici udišu, mogla sadržavati znatno manje tog otrova, nego što je dopušteno. Ostaje u vezi s ugljičnim monoksidom još i pitanje, da li možda ugljični monoksid ne povećava dispoziciju za pojavljivanje manganizma. Ta pretpostavka nije međutim dosad ničim dokazana.

Vrlo rijetko otrovanje neobično otrovnim tehničkim otapalom *ugljičnim disulfidom* može katkada također dati kliničku sliku parkinsonizma, ali ono u našem konkretnom slučaju nije dolazilo u obzir.

Konačno ne smijemo zaboraviti i na mogućnost *kombinirane intoksikacije* s više otrova. *Salmon* i *Planques* su opisali slučajeve, koji su mogli biti kombinacija trovanja arsenom i manganom. *Wilkinsonovi* bolesnici su imali uz znakove manganizma i simptome deficitarne polineuritide. Tamo, dakle, gdje nalazimo »atipične« slike bolesti, moramo istražiti, ne dolaze li u obzir osim mangana i druge toksičke supstancije.

Terapija kroničkog manganizma ostaje, nažalost, samo u granicama simptomatoloških pokušaja; etiološke terapije nema. Stariji su autori preporučivali hidroterapiju i elektroterapiju, kalijev jodat, natrijev tiosulfat – ali bez uvjerljivog efekta. *Charles* je vjerovao, da jetrena terapija može povoljno djelovati, ali osim njega nitko nije vidio poboljšanja nakon takvog liječenja.

Mi smo pokušali primjenom BAL-a (dimerkaptopropanola). Tretirali smo sedam bolesnika po shemi liječenja, koju je preporučio *Thompson* za hepatolentikularnu degeneraciju. Na liječenje BAL-om navela nas je činjenica, što se kod manganizma radi o trovanju teškim metalom, a – kako je poznato – upravo je pri liječenju otrovanja nekim metalima BAL pokazao svoje odlične efekte. Kasnije smo, u toku naših pokušaja, naišli u literaturi na podatak, gdje je liječenje BAL-om pokazalo dobar rezultat kod jednog slučaja navodne kožne manifestacije manganizma (42).

Shema aplikacije BAL-a po Thompsonu

I. dan	4 ccm 5 ⁰ / ₀	otopine	4 puta	na dan	supkutano				
II. "	4 ccm 5 ⁰ / ₀	"	2	"	"	"	"	"	"
III. "	4 ccm 5 ⁰ / ₀	"	2	"	"	"	"	"	"
IV. "	4 ccm 5 ⁰ / ₀	"	1	"	"	"	"	"	"
V. "	4 ccm 5 ⁰ / ₀	"	1	"	"	"	"	"	"
VI. "	4 ccm 5 ⁰ / ₀	"	1	"	"	"	"	"	"

Takav smo način aplikacije BAL-a prihvatili zato, što se kod manganizma, kao i kod hepatolentikularne degeneracije, radi o kroničnoj afekciji živčanog sistema. Takva se kura provodi do 4 puta u razmacima od 5 do 15 dana. Mi smo tu shemu modificirali tek toliko, što smo uljenu otopinu BAL-a administrirali intramuskularno namjesto supkutano. Naši su bolesnici dobili 2–4 kure injekcija.

Unatoč djelomičnim subjektivnim poboljšanjima nismo mogli primijetiti, da je ovo liječenje imalo stvarnog objektivnog terapijskog učinka.

Bez efekta bio je i Parpanit kod jednog bolesnika.

U jednom smo slučaju pokušali liječenje piridoksinom, ali također bez uspjeha.

Baader (10) je ustvrdio, da atropin i skopolamin mogu imati efekta kod bolesnika s jačim rigorom.

Fizikalna terapija i pokušaji rehabilitacije mogu se također primijeniti u prikladnim slučajevima.

U vezi s kroničnim manganizmom često se u literaturi, osobito starijoj, spominje toksičko djelovanje mangana na jetra.

Pozornost na promjenc na jetri svraćena je, međutim, na temelju eksperimentalnih, a ne kliničkih zapažanja. Već je *Wichert* 1860. (103) našao, da se mangan izlučuje u žuči. Kod prvih eksperimenata na životinjama utvrđeno je, da se mangan deponira ponajprije u jetri. Tako je *Kobertu* 1883. godine uspjelo ustanoviti, da kod kunića nakon supkutane injekcije manganova citrata jetra i bubreg sadržavaju najviše mangana. Kasnije su takvi nalazi za razne životinje potvrđeni s više strana (32, 87, 118). Ubrzo je dakle postalo vjerojatno, da se mangan zaista deponira u jetri, a zatim izlučuje preko žuči, i dalje stolicom kroz crijeva.

Mangan nije u jetri samo deponiran; on tamo vrši i podražaj. U prvom su redu pogođene Kupferove stanice (86). Opažanje, da se djelovanjem mangana povisuje koncentracija antitoksina u serumu konja imuniziranih protiv difterije, tumači se (*Walburn*, cit. 86) također djelovanjem mangana na Kupferove stanice jetre. Zbog toga bi podražaja Kupferove stanice ili stvarale više antitijela ili bi ih više predavale u cirkulaciju. Time bi se čak htjelo protumačiti i neke terapijske efekte mangana kod infekcija.

Već je *Couper* spomenuo *Gmelinova* opažanja, po kojima mangan može izazvati »upalu jetre« kod kunića i pasa. *Kobert* je kod pasa našao, da ponavljane male doze manganova citrata supkutano ubrizgane izazivaju mučninu, povraćanje i žuticu; kasnije se kod većine životinja razvije parenhimatozni nefritis i parcijalna ili kompletna ciroza jetre. *Findlay* je također ustanovio, da je manganov klorid supkutano ubrizgan kunićima, štakorima i zamorcima izvanredno toksičan za jetreni i bubrežni parenhim: jetra je povećana, postaje drobljiva, blijedo žućkasta, često sa crvenkastim mrljicama; postoji masna degeneracija naročito na periferiji lobula; Kupferove stanice bubre i prominiraju, ali nema proliferacije endotelinih stanica. I kod spomenutih životinja na jetru naročito toksički djeluju ponavljane male doze otrova. Razvija se »bilijarni tip ciroze jetre« bez masne degeneracije (144). Opažanja *Handowskog* i dr., *Grünsteina* i *Popove* kod kunića, *Matsumure* kod kunića i pasa (123), *Melle* kod majmuna, potpuno se slažu s tim nalazima.

Eksperimentalno je, dakle, utvrđeno, da mangan kod životinja može imati hepatotoksičko djelovanje.

Zbog takvih iskustava na životinjama nastalo je mišljenje, da i kod ljudi mangan oštećuje jetru. Naročito je prihvatljivim postalo to mišljenje, kad je s druge strane ukazano na izrazitu sličnost kliničke slike manganizma i hepatolentikularne degeneracije. Ta sličnost zaista može opravdati pretpostavke i analogije, pa su vršena ispitivanja (94) na životinjama, da li mangan može imati nekog etiološkog udjela u nastajanju hepatolentikurne degeneracije. Ideja, da bi do cerebralnih simptoma dolazilo posredstvom oštećene jetre, bila je, naime, nakon upoznavanja hepatolentikularne degeneracije za mnoge autore privlačljiva. Pretpostavljalo se, da bi cerebralna degeneracija mogla biti uzrokovana ili reten-

cijom normalnih metaboličkih produkata, koje inače neoštećena jetra razgradi, odnosno izluči, ili egzogenim toksičkim supstancijama, kojima oštećeni organ dopušta da prijeđu iz portalnog u sistemski optok krvi, ili pak toksičkim supstancijama, koje su nastale abnormalnim metabolizmom u oštećenim jetrenim stanicama. *Charles* pretpostavlja, da zdrava jetra izlučuje neki hormon, koji štiti centralni živčani sistem od raznih endogenih toksina. I kod hepatolentikularne degeneracije kao i kod manganizma radilo bi se, dakle, o pomanjkanju tog hormona. Konačno, upravo je u to vrijeme patolozima polazilo za rukom, da i pomoću drugih teških metala izazovu eksperimentalne ciroze jetre. S druge strane zanimljivo je i treba na ovom mjestu spomenuti, da je posljednjih godina uspjelo pokazati, da je hepatolentikularna degeneracija poremećaj metabolizma bakra i aminokiselina.

Rezultati eksperimentalnih otrovanja manganom, osobito peroralnom aplikacijom otrova, bili su toliko uvjerljivi, da se pretpostavljalo, da bi degenerativne promjene u jetri mogle prije biti raniji znak otrovanja manganom nego patološke promjene centralnog živčanog sistema (17, 178). Stoga nije čudo, da su se kod sumnje na manganizam preporučivala funkcionalna ispitivanja jetre (17, 110, 178) i da se smatralo (178), da su već i početna funkcionalna oštećenja jetara rani znak manganizma. Štaviše, neki autori (40, 110) preporučuju jetrenu terapiju manganizma, pa čak vide i uspjehe te terapije (40).

Kod manganskih oštećenja jetre naročito se često spominje poremećenje metabolizma ugljikohidrata. Već je *v. Jaksch* kod jednog od svojih bolesnika opazio prolaznu alimentarnu glikozuriju, a preporučeni testovi opterećenja levulozom, odnosno galaktozom pokazivali su skretanje od normale kod kasnijih slučajeva kliničkog manganizma (17, 110, 189).

Međutim su se počela javljati i suprotna mišljenja. Kod jednog obduciranog slučaja hepatolentikularne degeneracije nije se mogao naći povećani sadržaj mangana u tkivima (148), a isto tako nije pošlo za rukom pokazati bilo kakvu vezu između manganizma i hepatolentikularne degeneracije pokusom na životinjama (94). Tako je ideja o hepatocerebralnoj leziji kod manganizma danas uglavnom napuštena.

Ni rijetke obdukcije kliničkih slučajeva manganizma ne daju jednake nalaze s obzirom na oštećenja jetre. Dok *Casamajor* nalazi »znatnu bilijarnu cirozu« i jetrene stanice s mnogo pigmenta, koji sadržava željezo, dotle *Ashizawa* za svoj slučaj kaže, da jetra nisu pokazala naročitih promjena. Kod kliničkog otrovanja već ni *Seelert* nije našao oštećenje jetre. Njegov test opterećenja levulozom ispao je normalan. Ni kod američkih slučajeva iz 1940. god. (77) nije bilo oštećenja jetre, a tako isto ni kod mnogih drugih kasnijih slučajeva (138, 150, 186). Konačno osim *Charlesa* nitko nije vidio poboljšanja simptoma manganizma nakon terapije jetrom.

Najnoviji eksperimentalni radovi, osobito *van Bogaerta* i *Dallemagnea* nisu čak ni kod životinja mogli potvrditi toksičke promjene na jetri. Uostalom, zanimljivo je već spomenuto opažanje (4), da mangan kod štakora pokazuje lipotropno djelovanje slično holinu i sprečava odlaganje prekomjerne masti u jetri. Životinje, koje su hranjene hranom bez

mangana imale su više masti u jetri, nego životinje, koje su dobivale dovoljno mangana u hrani.

Mi smo kod naših bolesnika također ispitivali funkciju jetre. Kako vidimo na tablici 7, svi bolesnici imaju potpuno normalne nalaze. I test tolerancije galaktoze, koji *Bauer* smatra osobito prikladnim za dokaz manganskog oštećenja jetre, pokazao je normalne nalaze. Izlučene vrijednosti su daleko ispod granice od 3 g. Štaviše, mi smo kod petorice bolesnika izvršili i biopsiju jetre, pa ni tada nismo naišli na promjene, koje se navode.

O biopsijama jetre kod manganizma nismo do danas naišli ni na jedan podatak u literaturi. Međutim moramo istaknuti općenito značenje biopsije jetre upravo kod takvih neletalnih oboljenja. Histološkom pretragom jetre intra vitam moguće je, naime, vrlo često isključiti ona oštećenja jetre, za koja bi samim obdukcionim nalazom bilo teško utvrditi, da li su u vezi s osnovnim oboljenjem ili s interkurentnim oboljenjem, koje je dovelo do smrti. U primjeru naših bolesnika negativan nalaz biopsije kod četvorice može sa znatnom vjerojatnošću isključiti i eventualnu latentnu hepatopatiju. Taj naš negativni nalaz govori, dakle, u prilog tvrdnji, da je teorija o neurotrofnim supstancijama, koje bi oslobođene dezintegracijom jetrenih stanica izazivale cerebralne promjene kod manganizma, eksperimentalno i klinički nedokazana. Kod jednog našeg bolesnika smo naišli na obilato odlaganje nekog pigmenta, za koji nismo mogli utvrditi, da sadržava željezo. Vjerojatno se ovdje radilo o odlaganju lipofuscina.

Ipak smatramo, da eksperimentalne rezultate, kojima su izazvane promjene na jetri, treba imati na umu, a dalja će istraživanja, vjerujemo, pokazati koliko ih možemo dovesti u sklad s negativnim opažanjima kod kliničkih slučajeva manganizma.

3) Djelovanje na krv

Ni pitanje djelovanja mangana na krv nije ni izdaleka dovoljno proučeno. Moglo bi se u prvom redu s biološkog gledišta pretpostaviti, da će mangan kao mineral, koji bez sumnje u fiziološkim zbivanjima ima svoje mjesto u životinjskom organizmu, imati i neku ulogu u hematopoetskom sistemu. Tako je *de Buisson* već 1852. g. (53) mislio, da je mangan »bitni sastavni dio« eritrocita, pa je, štaviše, i preporučio davanje mangana za liječenje anemija. *Cahn* je naprotiv 1884. g. ustvrdio, da mangan iz krvne struje ne prelazi u krvne stanice, a *Bertrand* i *Medigreceanu* su našli, da plazma sadržava dvostruko više mangana nego stanice. *Cervello* i *Barabini* (cit. 86) (1893) su također tvrdili, da mangan ima »hematogeno djelovanje, koje je slabije nego djelovanje željeza«. Konačno bi se i po nekim kasnijim istraživanjima (178) moglo zaključiti, da mangan ubrzava zrenje eritrocita i da »može zamijeniti željezo« (120). Ne ulazeći dalje u to pitanje možemo kazati samo to, da je mangan fiziološki prisutan u ljudskoj krvi, i to prema *Reimanu* i *Minotu* u količini od 4—25 gama na 100 grama sa srednjom vrijednosti od 12 gama na 100 g. Po *Albrittono-*

Tablica 7

Rezultati pretrage jetrene funkcije i biopsije jetara kod naših bolesnika

Pretraga	Š. J.	Š. M.	L. M.	P. I.	M. Š.	B. M.	Š. I.	B. J.	V. J.	E. B.
Bilirubin mg %	0,90	0,80	0,64	1,07	0,58	0,58	0,96	1,01	1,07	0,64
Kadmijeva reakcija	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	—	—
Timol	1	2	1	1	1	1	1	1	4	4
Mutež	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Flokulacija	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.	neg.
Weltmannov koagulacioni pojas	7	7	7 ^{1/2}	8	7	7	6 ^{1/2}	7	—	—
Alkalna fosfataza, jedinica (po Kingu)	3,7	5,8	3,7	3,7	3,94	4,5	2,2	5,15	1,75 (Bj)	—
Test tolerancije galaktoze (izlučeni grami)	1,25	—	0,63	1,32	1,05	0,75	0,0	0,19	—	—
Izlučivanje hipurne kiseline (u gramima)	0,96	—	—	0,55	0,32	—	0,98	0,31	—	—
Biopsija jetre	neg.	neg.	—	—	neg.	neg.	—	—	—	pigm.

vim »Standardnim vrijednostima u krvi« iz 1952. g. ta količina iznosi za čitavu krv od 0 do 25 gama (sa srednjom vrijednosti 13 gama), za same eritrocite do 48 gama (sa srednjom vrijednosti 19 gama), a za plazmu do 19 gama (sa srednjom vrijednosti od 8 gama). Za štakora je srednja vrijednost za čitavu krv 17 gama.

S druge se strane moglo s toksikološkog gledišta očekivati, da će mangan kao sistemni otrov iz grupe teških metala izazivati također manje ili više specifične patološke promjene u krvi. Pregledavajući literaturu moramo, međutim, sa žaljenjem i čuđenjem zaključiti, da je do danas vrlo malo pažnje posvećeno sistematskom proučavanju krvne slike pod utjecajem manganovih spojeva. Jedno od prvih zapažanja (1921) promijenjene krvne slike kod otrovanja manganom su *hiperglobulije* kod dva radnika otrovana manganom u produkciji čelika Bessemerovim postupkom. Broj eritrocita iznosio je 5,6 odnosno 6,4 milijuna eritrocita. No te su hiperglobulije u oba slučaja pripisane »blagom djelovanju ugljičnog monoksida«, a ne mangana. *Schwarz* i *Pagels* objavili su 1923. godine svoja eksperimentalna opažanja o djelovanju prirodnog manganova dioksida na krvnu sliku mačaka. Upotrebili su suri kamen iz Thüringije, a aplicirali su ga ili peroralno, smiješanog u hrani, ili intratrahealnom insuflacijom. U prvoj fazi otrovanja autori su opazili povećanje hemoglobina i broja eritrocita. Nakon nekoliko nedjelja opazili su opadanje eritrocita na polovicu normalnog broja, a tako isto i redukciju hemoglobina. Upotrebom čistog manganova dioksida mogli su izazvati teške progredijentne i fatalne anemije. Do sličnih rezultata došao je i *Caso* (1933) određujući nivo glutaciona u krvi eksperimentalno otrovanih životinja, pa i on zaključuje, da manganove soli djeluju najprije stimulirajući, a kasnije inhibirajući eritropoezu. *Schwarz* je i u jednom slučaju otrovanja 1932. našao 6,2 milijuna eritrocita, a *Brezina* (cit. 128) iste godine tvrdi, da ima slučajeva i sa 9 milijuna eritrocita. I *Baader* nalazi kod otrovanja manganom jednog lučkog radnika 6,28 milijuna eritrocita, a 3 mjeseca kasnije kod istog bolesnika 4,2 milijuna, pa kaže, da se njegova klinička iskustva slažu s eksperimentalnim iskustvima *Schwarza* i *Pagelsa* te zaključuje, da su u početku manganizma česte poliglobulije, dok ih u kasnijem toku nema (10). *Büttner* i *Lenz* i *Lemos* potvrđuju *Baaderove* nalaze. Štaviše, *Schwarz* i *Pagels* smatraju, da je hiperglobulija rani znak otrovanja pa preporučuju pretragu krvne slike kao važno pomagalo rane dijagnoze pri periodičkim pregledima radnika ugroženih manganom. *Baader* (14) misli, da su »hipereritrocitoze« centralnog porijekla posljedica oštećenja diencefalona.

Nasuprot tim tvrdnjama i nalazima stoje rezultati krvnih pretraga u jednom mlinu piroluzita u Americi (77): broj eritrocita iznosio je u prosjeku 5,15 milijuna za grupu otrovanih, a 5,11 za grupu eksponiranih, ali zdravih i 5,16 za grupu zdravih i neeksponiranih radnika; hemoglobin je iznosio u prosjeku 80,8%, a u kontrolnoj grupi 84,5%. *Leclercq* pak nalazi čak i sniženje vrijednosti eritrocita i hemoglobina. I u *Ashizawinom* slučaju je postojala anemija, ali je bolesnik bolovao i od teške tuberkuloze, pa se taj nalaz ne može pripisati djelovanju mangana. *Van Bogaert* i

Dallemagne su kod majmuna trovanog digestivnim putem našli anemiju, no bez ijednog drugog znaka otrovanja.

Prema tome bi, dakle, hiperglobulija mogla biti česta, ali ipak ne konstantna i – prema Baaderu – prolazna pojava u toku otrovanja manganom. Možda su zaista razlog neslaganja razne faze otrovanja, u kojima oboljeli dolaze na pregled. Međutim, ipak je mnogo veći broj publikacija, u kojima nema hiperglobulije. U jednoj novijoj radnji iz 1946. g. (74), u kojoj su izneseni rezultati sistematskog pregleda krvne slike kod radnika istog onog mlina, u kojemu je 1940. godine nađeno 11 otrovanja, autor nije zapazio značajnih promjena u hemoglobinu i eritrocitima.*

Ni mi kod naših bolesnika nismo našli hiperglobulije niti povećanog hemoglobina (vidi tablicu 8).

Tablica 8
Krvna slika kod naših bolesnika

Pretraga	Š. J.	Š. M.	L. M.	P. I.	M. Š.	B. M.	Š. I.	B. J.	V. J.	E. B.
Eritrociti u milijunima .	4,3	4,7	4,4	4,5	4,3	4,3	4,4	4,9	4,6	4,2
Hemoglobin u ‰	75	82	75	80	78	78	78	85	92	84
Leukociti u tisućama . .	5,2	5,3	6,8	4,2	6,0	4,3	4,7	4,5	8,5	4,7
Seg ‰	50	46	43	44	36	37	45	47	49	74
Neseg ‰	2	2	2	4	3	2	3	2	0	2
Mono ‰	10	9	8	8	9	7	9	5	9	7
Limfo ‰	30	37	38	35	43	35	39	37	40	16
Eoz ‰	7	5	8	5	7	17	4	8	2	1
Bazo ‰	1	1	1	4	2	2	0	1	0	0
Rtc ‰	1,7	0,9	1,2	1,6	1,5	1,3	1,2	0,6	—	—
BpE na 1 milijun	0	0	0	0	0	0	0	0	—	0

Nešto se rjeđe u vezi s otrovanjem manganom spominje leukopenija, a u diferencijalnoj formuli limfocitoza. U naprijed spomenutom američkom prikazu 11 slučajeva otrovanja manganom iz 1940. godine (77) leukopenija je bila izrazitija s napredovanjem bolesti. Leukopeniju, definiranu kao broj leukocita ispod 5.000 na mm³, imali su svi osim jednog bolesnika. Prosječni broj leukocita iznosio je 4.900, dok je kod zdravih ali eksponiranih radnika u isto vrijeme broj leukocita iznosio u prosjeku 7.850 a u neeksponiranoj grupi 7.560. Naša se iskustva samo manjim dijelom slažu s tim opažanjima. Ma da leukopenija nije izrazita kod svih naših bolesnika, ipak moramo priznati, da postoji i kod nekih bolesnika tendencija k leukopenijama. Naših pet bolesnika imaju umjerenu, ali definitivnu leukopeniju, dva su na donjoj granici normale, dok kod jednog postoji i umjerena leukocitoza.

Schwarz je već 1932. g. kod jednog svog bolesnika spomenuo limfocitozu. Isto tako i *Flintzer* kod svoja 4 bolesnika nalazi limfocitozu. Pa

* Ni kod 28 slučajeva u marokanskim rudnicima autori nisu našli hiperglobulije (50).

i *Baader* u svom udžbeniku iz 1943. spominje limfocitozu. Ako ne uzmemo kao gornju granicu procenat limfocita od 40% već niže, još uvijek možemo kazati, da limfocitoze nismo opazili. *Sourate* govori o monocitozama (10—12%), ali se odmah ogradauje, da bi ih smatrao specifičnim. *Fabre*, naprotiv spominje leukocitozu s neutrofilijom. Treba spomenuti, da u literaturi postoje slučajevi, gdje se navodi, da nema promjena u krvnoj slici (125, 131, 135, 186, 187, 189) ili se to vidi po iznesenim nalazima. Konačno ima i slučajeva, gdje krvne pretrage nisu, čini se, uopće izvršene (82), jer se nalazi uopće i ne spominju.

Za ostale krvne nalaze ne daju se u literaturi nikakvi podaci.

4) Djelovanje na ostale organe

Baader tvrdi, da se kod manganizma »zbog oštećenja diencefalona« može pojaviti »centralna egzoftalmička guša« (14). *Voss* je kod svoja dva bolesnika našao povišeni bazalni metabolizam. *Ray* i *Deysach* (1942) su našli, da supkutana injekcija manganova klorida zamorcima dovodi do akumulacije mangana u raznim organima, ali naročito mnogo u štitnjači, gdje je veličina depoa direktno proporcionalna apliciranoj količini spoja. Kasnije su (1949) isti ti autori (52) tvrdili, da se nakupljanje mangana u štitnjači zbiva vrlo brzo: 70% u prvih šest sati. I eliminacija je isto tako brza. Međutim, na temelju svojih eksperimentalnih istraživanja *van Bogaert* i *Dallemagne* sumnjaju u tireotoksičko djelovanje mangana. Kod kliničkog otrovanja takvo djelovanje mangana drugi autori nisu opazili. Jedino *Rodenacker* misli, da bi pojavu tahikardije kod manganizma trebalo smatrati »manganskim Bascadowom«, ali ne pridonosi za to nikakvih vlastitih dokaza.

Ekceme spominju razni autori (23, 31, 79, 157). I Talijan *Ceresa* izvještava o jednom slučaju ekcema (»*dermatitis erythemato-papularis*«) kod radnika, koji je istovarivao i usitnjavao rudu. No taj sporadični slučaj ne možemo smatrati »profesionalnim otrovanjem manganom«, kako ga autor naziva u naslovu svoje radnje.

Freise spominje i *gastrointestinalne* smetnje među svojim rudarima, ali nije sigurno, da bi se one mogle zaista pripisati djelovanju mangana. Autor drži, da su te smetnje nastale zbog uzimanja vode, koja sadržava »koloidalni manganov silikat«.

Prema *Rodenackeru* mogu se kod radnika, koji obrađuju suri kamen, naći »upadljive promjene srca, koje mogu biti uzrokovane masnom degeneracijom staničja srčanog mišićja«. U jednom je rudniku mangana nađeno, navodno, među 27 rudara 5 njih s bradikardijom od 40—50 u minuti (4 sa sinus-bradikardijom i jedan s *Wenckebachovim* periodama), a 6 ih je imalo pretkomorne ekstrasistole s produženim vremenom provođenja. Navodno su poremetnje u provodnom sistemu opažene i kod pokusa na životinjama. *Rodenacker* misli, da bi takve promjene na srcu mogle biti uzrokom loše prognoze manganskih pneumonija. Međutim *Flinn* i dr. na temelju detaljnih kliničkih pretraga zaključuju, da nema značajnijeg porasta kardiovaskularnih oboljenja u grupi radnika ekspoziranih manganskoj prašini.

O djelovanju mangana na *krvni tlak* postoje eksperimentalni podaci, koji govore, da se manganovim sulfatom i kloridom može kod životinja izazvati pad tlaka (103). I *Caliebe* je našao, da manganov klorid u visokom razrjeđenju ima vazodilatatorno djelovanje, a slično je našao i *Esco-bar*. No kod ljudi otrovanih manganom nisu opažene takve promjene.

Ansola i dr. tvrde, da je dilatacija krvnih žila *očne pozadine* znak otrovanja manganom.

Eksperimentalna zapažanja *Kobertova* o *upalama bubrega* kod intoksikacije manganom – koliko je nama poznato – nisu potvrđena kliničkim iskustvima. *Flinn* i dr. su doduše među svojim bolesnicima imali jednoga s hematurijom; pa i mi smo također opetovano kod jednog našeg bolesnika nalazili mikrohematuriju, ali ni mi nismo uspjeli pronaći njezin uzrok, ali ni ukazati na bilo kakvu vezu s manganom.

Među *laboratorijskim nalazima* samo je kalcij u serumu kod jedne grupe otrovanih manganom (77) bio statistički značajno snižen (prosječna vrijednost 8,8 mg na 100 ccm prema 9,8 mg na 100 ccm u kontrolnoj grupi).

J. i *M. Rodier* su našli, da je kod jednog dijela otrovanih povišeno izlučivanje porfirina u mokraći, ali mi ne možemo potvrditi te nalaze, jer je porfirin kod naših bolesnika bio uvijek u granicama normalnog izlučivanja.

5) Djelovanje na pluća

Posebno mjesto ne samo u toksikologiji mangana nego i u toksikologiji teških metala uopće zauzima akutna koniopneumonija poznata pod imenom manganska pneumonija ili manganski pneumonitis. To akutno djelovanje mangana na pluća je rjeđe nego kronično na centralni živčani sistem pa je stoga još manje poznato i slabije objašnjeno.

Manganska je pneumonija pojam, do kojeg se došlo na osnovu statističkih opažanja, a ne na osnovu nekih specifičnih kliničkih, epidemioloških, toksikoloških ili histoloških nalaza. Jedina klinička karakteristika ove forme manganskog oboljenja, koja bar djelomično diferencira manganske od nemanganskih pneumonija, je njihov maligniji tok i loša prognoza. Mnogo je godina bilo sporno, a ni danas nije još sa sigurnošću dokazano, da li je manganska pneumonija zaista bolest sui generis. Mangansku pneumoniju su osobito detaljno proučavali *Baader* i *Büttner* u Njemačkoj, *Elstad* u Norveškoj i *Lloyd Davies* u Engleskoj.

Prvu sumnju, da bi mangan mogao uzrokovati upalu pluća, iznio je 1921. g. *Brezina* (cit. 88), ukazujući na upadljivo visoki procenat pneumonija u jednom mlinu piroluzita, u kojemu je od 10 zaposlenih radnika u 27 mjeseci 5 umrlo od upale pluća. *Bakradze* (cit. 88) je 1923. g. objavio svoja opažanja o učestalosti pneumonija u predjelu Čijature, gdje se nalaze glavni rudnici mangana na Kavkazu. U deset godina (1905—1914) najčešće je oboljenje rudara i transportnih radnika (pretovar) bila pneumonija, a smrtnost od pneumonije bila je četiri puta veća nego smrtnost od svih drugih oboljenja. Zbog toga *Bakradze* označuje mangansku

pneumoniju kao tipičnu profesionalnu bolest. 1930. g. je *Schopper* prikazao dva slučaja manganske pneumonije iz jednog rudnika mangana, »u kojemu rudari vrlo rijetko prebole pneumoniju«. Ta je dva slučaja *Schopper* i obducirao te je u plućima našao mimo uobičajenih znakova pneumonije još i odlaganje mangana, koje je, navodno, dovelo i do fibroze. *Bubarew* (cit. 88) je 1931. g. kod sistematskih pregleda pretovarivača ruda utvrdio, da je 53% svih pregledanih preboljelo pneumoniju. Istim takvim pregledima u Braziliji *Freise* je 1932. g. utvrdio, da je 61% pretovarivača preboljelo pneumoniju. U to je vrijeme i *Baader* posjetio rudnike mangana u Maroku i utvrdio, da je upala pluća kudikamo najčešći uzrok smrti rudara. Iste je godine *Baader* (12) našao, da je mangan uzrok vrlo čestim pneumonijama u produkciji suhih članaka. *Dantim-Gallego* javlja 1935. g. u Španiji svoja zapažanja iz rudnika mangana, a 1936. g. *Büttner* i *Lenz* objavljuju rezultate ispitivanja manganske pneumonije u rudnicima mangana u okolini Giessena, gdje su utvrdili, da je u roku od deset godina 57,5% svih smrtnih slučajeva u ovom području uzrokovano pneumonijom. *Baader* opisuje 1937. g. tok bolesti i smrtni završetak jednog bolesnika od manganske pneumonije kod radnika zaposlenog pri obradi surog kamena u produkciji suhih članaka. Kod tog je bolesnika u plućnom tkivu prilikom obdukcije nađen crnkasto-smeđi pigment, za koji je kemijskom analizom utvrđeno, da sadržava mangan. I *Vigliani* je u Italiji iste godine objavio jedan slučaj fatalne pneumonije, koja je nastala već 10 dana nakon početka rada s manganim dioksidom. Vlastitim iskustvima i obavještenjima iz raznih dijelova svijeta *Baader* (14) dolazi do zaključka, da je očito, da su radnici u manganskim rudnicima i mlinovima rude osobito skloni oboljevanjima respiratornih organa, pleuritisu, bronhopneumoniji i teškoj letalnoj pneumoniji.

Godine 1939. pobudila je veliko zanimanje zagonetna endemska pneumonija u jednom izoliranom naselju s inače zdravom klimom na zapadnoj obali Norveške, u gradiću Sauda. Morbiditet je, naime, od pneumonije u tom mjestu bio četiri puta veći nego morbiditet od pneumonije u čitavoj Norveškoj. Štaviše, u vrijeme od 14 godina (1925 do 1939) pneumonija je bila uzrok trećini svih smrtnih slučajeva (32,3% u Saudi prema 3,65% u čitavoj Norveškoj, dakle gotovo 10 puta češći u Saudi). *Holst* je 1928. g. pokušao riješiti problem »Sauda pneumonije«, ali bez uspjeha, a njegov je sin pokušao upotrebiti profilaktičko cjepivo, no također bez većih uspjeha (cit. 121) vjerojatno zbog toga, što se samo relativno malen broj ljudi dobrovoljno dao cijepiti (59). Radovima *Riddervolda* pokazalo se neodrživim tumačenje, da bi ta endemska pneumonija bila podržavana persistiranjem nekog visoko virulentnog pneumokoka. Konačno je *Elstad* (59, 60), radeći na problemu »Sauda pneumonije« od 1934. do 1938. došao do uvjerenja, da je najvjerojatnije, da se radi o manganskim pneumonijama, te je to svoje mišljenje iznio na VIII. Kongresu za medicinu rada 1939. i pokazao, da se od 1930.—1938. godine frekvencija pneumonije kretala paralelno s produkcijom manganskih legura. Od 1923. je godine, naime, u Saudi stavljena u pogon tvornica manganskih legura,

kojoj je po tom dijelu produkcije vrlo slična naša šibenska tvornica. Pri izrađivanju tih legura u električnim pećima izlazilo je mnogo manganskog dima, »koji je visio nad gradom«. Zbog toga su te pneumonije imale »posebnu osobinu« (121), da od nje nisu obolijevali samo radnici topionice već isto tako i ostalo pučanstvo Saude. Godine 1939. je *Büttner* na istom Kongresu iznio svoja opažanja iz Rajnskog rudnika piroluzita, gdje je od 1934. do 1937. godine broj obolijevanja od pneumonije iznosio prosječno 17% sa 6,3% letaliteta, dok je kontrolna grupa u isto vrijeme imala prosjek od 0,54% oboljenja od pneumonije. Godine 1939. opaža i *Schulz* u jednom manganskom pogonu povećani letalitet od pneumonije. Za rata je *Heine* u Njemačkoj publicirao svoja opažanja iz jedne tvornice manganskih legura blizu Aachena, gdje je od 1932. do 1938. obolio 41 čovjek od pneumonije, a od toga ih je 27 umrlo (cca 65%), u samoj 1936. od 27 pneumonija 20 (73%) smrtnih. Poslije Drugoga svjetskog rata *Aiello* u Italiji piše o »manganskoj groznici« kod radnika u mlinu mangana i dovodi to nejasno oboljenje u vezu s »inhalacionim pneumonijama«. Iduće godine i *Povoleri*, također u Italiji, piše o bronhopneumonijama kod produkcije feromangana u Aosti. Tu su pneumonije bile osobito učestale u razdoblju od 1935. – 1940. sa 20 – 32% (!) letaliteta. Konačno *Lloyd Davies* u Engleskoj u Sheffieldu u jednoj tvornici kalijeva permanganata u vrijeme od 1938. – 1949. nalazi kod radnika izvrnutih manganovu dioksidu i višim oksidima mangana čestu pojavu faringitisa, brohinitisa i bronhopneumonije i vrlo čestu pojavu pneumonije, sa 26% učestalosti u tvornici prema 0,73% pneumonija u kontrolnoj grupi.

Time bi se, dakle, moglo reći, da je statistički sve do u najnovije vrijeme opravdano postojanje manganske pneumonije, t. j. da postoji oboljenje pluća, koje ima statistički značajnu frekvenciju u radovima s manganom i manganskim spojevima.

Međutim, kako su histološki nalazi obduciranih slučajeva bili izuzetni, pa i oni, koji su učinjeni, nisu otkrili ništa specifično, bio je to dalji razlog, da se posumnja u postojanje manganskih pneumonija, a ujedno i glavni poticaj, da se eksperimentalno pokuša objasniti taj pomalo misteriozni patogenetski mehanizam pneumonija.

Eksperimenti na životinjama su bili otežani činjenicom, što je kod mnogih životinja inhalacija prašine, bez razlike njezine kemijske strukture, mogla već sama po sebi izazvati i pneumoniju. Zbog toga se morala ili histološki dokazati specifičnost upale ili se morala upoređivati toksičnost dviju vrsta prašine.

Prvi radovi na eksperimentalnom izazivanju manganskih pneumonija potječu od *Jöttena* i *Reploha* 1938. g., koji su uspjeli prašinom piroluzita kod kunića izazvati bronhopneumoniju. No već iduće godine *Ehrismann* tvrdi, da ni višegodišnjim eksperimentalnim inhalacijama nije mogao kod kunića, zamoraca i mačaka izazvati plućnu reakciju s količinom od 50 do 100 mg manganova dioksida na kubični metar. Većim je dozama doduše uspio izazvati pneumonije, ali one nisu histološki pokazivale ništa specifično. Iduće su godine isti autori (98) pokazali, da se kod kunića razvija bronhitis i bronhiolitis, ali bez znakova krupozne pneumonije.

Jötten i *Replöh*, a kasnije i sam *Replöh* (97, 147) ustvrdili su, da je osim djelovanja mangana potreban još jedan faktor, da bi nastala manganska pneumonija kod kunića. Taj faktor je inhalacija suspenzije pneumokoka ili izvravanje ekstremnim klimatskim faktorima. Međutim, vrlo točnim eksperimentima *Lloyd Daviesa* na miševima pokazano je, da nakon inhalacije manganske prašine životinje nisu pokazivale povećanu osjetljivost prema pneumokokima ili streptokokima. *Heine* je vršio eksperimente s prašinom feromangana i došao do zaključka, da se samom prašinom ne može izazvati pneumonija. Staviše, udisanjem te prašine životinje nisu niti osjetljivije prema infekciji pneumokokima. Naprotiv, detaljno izrađenim pokusima uspio je *Lloyd Davies*, da na miševima (1946) i štakorima (1949) ne samo izazove pneumonije, nego i da ustanovi i sasvim specifične promjene kao reakciju na djelovanje mangana. Po njemu je karakteristična reakcija za mangan mononuklearna reakcija u intersticijumu i ispunjivanje alveola histiocitarnim stanicama.

Bakteriološkim pregledom, čini se, da se većinom kod manganskih pneumonija radilo o prisustvu pneumokoka. Kod 4 bolesnika, koje je *Lloyd Davies* ispitivao bakteriološki, nađeni su i drugi patogeni mikroorganizmi, a u dva slučaja pneumokoka uopće nije bilo.

O patogenezi manganske pneumonije postoje razna mišljenja. Kod rijetkih obduciranih slučajeva manganske pneumonije u Saudi *Elstad* je našao povećan sadržaj mangana u plućima. Drugi autori (79, 88, 157) su našli masivno odlaganje manganova dioksida, pa je nastala pretpostavka, da bi manganske pneumonije nastajale mehaničkim djelovanjem istaloženog pigmenta, koji bi bio zapreka nesmetanom oticanju limfe. No *Heine* misli, da bi na takav način mogle nastajati samo bronhopneumonije. Po *Jöttenu* treba mehaničko djelovanje manganske prašine pripisati oštrim i tvrdim, ali neobično sitnim česticama, koje dospijevaju u naj-sitnije pukotine tkiva. Tu je pretpostavku provjerio *Lloyd Davies*, koji je zapravo jedini izvršio brojenje čestica prašine u promatranom pogonu. On je našao, da je 90% čestica u atmosferi toga pogona imalo veličinu ispod 1 mikrona, a 80% čestica veličinu manju od 0,2 mikrona. Djelovanje mangana na stanice bilo bi po *Jöttenu* čisto lokalno, a ne resorptivno, jer se manganov dioksid – kao što smo vidjeli – vrlo polagano topi.

Budući da su katkada kod ljudi umrlih od manganske pneumonije nađene i silikotičke promjene (7, 30), postojalo je mišljenje, da bi prethodna silikogena fibroza mogla igrati neku ulogu pri nastajanju pneumonije, budući da je upravo u to vrijeme vladalo i inače u svijetu uvjerenje, da silikotičari podliježu svim plućnim infekcijama. Čini se, ipak, da se radi samo o beznačajnom koincidiranju obiju oboljenja, i to, dakako, isključivo u onom kraju, gdje je manganska ruda, koju su oboljeli radnici obrađivali, zaista sadržavala veći procenat silicijeva dioksida.

Pretpostavljalo se, da bi se moglo raditi i o pravoj manganskoj pneumokoniozi, koja bi smanjivala otpornost pluća prema infekcijama. Međutim, intersticijalne promjene plućnog tkiva (kao kod silikoze) zbog djelovanja mangana nisu nikada opažene (96).

Postojalo je mišljenje (30), da kod istovremene inhalacije mangana i sumpornog dioksida mangan katalizira pretvorbu sumpornog dioksida u sumporni trioksid, pa je tako nastala sumporna kiselina zapravo ona, koja iritacijom sluznica priprema teren za infekciju. Dakako, da u velikoj većini slučajeva nema nikakvog razloga tumačiti manganske pneumonije djelovanjem inhalacije sumpornog dioksida, jer se to ipak događa tek izuzetno.

Konačno *Lloyd Davies* zastupa mišljenje, da je mangan toksična supstanca za čitav respiratorni trakt te da ima specifično kemijsko djelovanje, koje kod životinja izaziva već spomenutu jaku mononuklearnu proliferaciju i infiltraciju plućnog tkiva, a daljim djelovanjem hidropsku degeneraciju, smrt stanice i nekrozu. Edem govori za direktno djelovanje na stanice. Kod preživjelih životinja može kasnije nastati granulaciono tkivo s orijaškim stanicama. I kod čovjeka je prema tome vjerojatno – zaključuje *Lloyd Davies* – da je primarna promjena edematozna reakcija, koja pogađa epitel bilo kojeg dijela respiratornog trakta od nosa do alveola. Zbog toga *Lloyd Davies* i predlaže naziv »manganski pneumonitis« umjesto »manganska pneumonija«, da se ne prejudicira anatomska lokalizacija.

Nije riješen odnos manganske pneumonije prema sistemskom otrovanju manganom. Postavlja se, naime, pitanje, zašto u pogonu, u kojem dolazi do pojave manganskih pneumonija, ne dolazi u isto vrijeme i do pojave neuroloških manifestacija otrovanja. I to je pitanje u literaturi, čini se, jedini pokušao protumačiti *Lloyd Davies*. On nije ni ponavljanim pregledima mogao otkriti znakove sistemskog djelovanja mangana, »koje inače stalno objavljuju kontinentalni autori«. On tvrdi, da je tome razlog činjenica, što su radnici u njegovu pogonu izvrgnuti vrlo sitnim česticama prašine. A visok broj tih čestica uvjetuje nisku koncentraciju njihove mase, jer se masa čestice povećava proporcionalno s trećom potencijom promjera, pa će na pr. 20.000 čestica manganova dioksida s promjerom od 1 mikrona imati istu masu kao 20 čestica sa promjerom od 10 mikrona. Ako su čestice vrlo sitne, radnici ne apsorbiraju dovoljnu količinu mangana, koja je potrebna za razvitak sistemskog oboljenja, dok veće čestice, koje imaju dovoljno mase da bi uzrokovale sistemsko otrovanje, nemaju opet potrebni intimni kontakt s epitelom dišnih putova.

Već je *Heine* u ratu opazio, da je letalitet od manganskih pneumonija u tvornici legura, koju je on promatrao, spao sa 1,28% u godinama 1936. do 1938. na 0,17% u godinama od 1939. do 1941. To smanjenje *Heine* pripisuje izvršenim mjerama higijenske zaštite. *Povoleri* u svojoj publikaciji iz 1946. godine iznosi statističke podatke, iz kojih se jasno vidi, da je u Aosti već od 1940. godine letalitet, a vjerojatno i morbiditet od manganskih pneumonija počeo naglo opadati, tako da se 1943. godine spustio na »normalne« brojeve usprkos nesmanjenoj produkciji feromangana. *Povoleri* to tumači djelovanjem sulfamidne terapije. Ni *Lloyd Davies* zapravo nema ni jednog smrtnog slučaja kod svojih opažanja iz 1946. i 1948. godine, ma da su ta opažanja inače, što se morbiditeta tiče, bar statistički vrlo slična *Büttnerovim* predratnim opažanjima u Nje-

mačkoj. Lloyd Davies smatra, da su higijenski uvjeti rada bolji u njegovoj tvornici nego u njemačkim rudnicima i mlinovima mangana.

O prilikama kod nas u Šibeniku nemamo točnih podataka. Vidjeli smo, da je upravo u takvim metalurgijskim pogonima, kakav je pogon šibenske tvornice, često opažena manganska pneumonija (Sauda, Aachen, Aosta). Možda je mikroklima takvih pogona sa svojim ekstremnim varijacijama u temperaturi odgovorna zato, a možda je uzrok tome činjenica, da je u takvim pogonima vjerojatno manganska prašina vrlo sitna, kad nastaje oksidacijom manganskog dima, a znamo, da se upravo takva, sitna prašina smatra patogenom. Prema tome bismo, dakle, i u Šibeniku mogli očekivati pojavu manganske pneumonije. I zaista, *Trlaja* je (cit. 99) 1938. godine, pošto je šibenska tvornica »La Dalmatienne« započela produkciju manganskih legura, opazio učestalost pneumonija. I 1947. godine je *Ofner* (cit. 99) opazio »među stanovnicima gradske četvrti Dolac, neposredno blizu tvornice, male plućne infiltrate, koji bez većih smetnji prolaze, a koje smatra nespecifičnim«. Nažalost, o oba ta opažanja nemamo upotrebljivih statističkih podataka. Prije rata su *Kesić* i *Šlezinger* (101) po knjigama umrlih analizirali sve pneumonije kod radnika i ostalog pučanstva u Šibeniku, ali nisu našli značajnih rezultata. *Karminski* smatra, da je sada pitanje nadziranja pneumonija u Šibeniku komplicirano kućnim liječenjem penicilinom, zbog kojega »mnogi slučajevi izmiču statističkoj kontroli«. Ipak, vrlo je vjerojatno, da upadljivog letaliteta od pneumonija u Šibeniku poslije rata nema, a vjerujemo, da bi se i povećani morbiditet u sredini, u kojoj se toliko o manganu govorilo, ubrzo opazio.

Da u eri suvremene terapije manganska pneumonija zaista još postoji kao profesionalno oboljenje znamo, dakle, samo po izvještajima Lloyda Daviesa iz 1949. godine.

VI. PREVENCIJA INDUSTRIJSKOG MANGANIZMA

Pri radovima s manganom i manganovim spojevima prevencija profesionalne intoksikacije uglavnom ne postavlja zahtjeva, koji bi bili od specifičnog značaja.

Pomoću *tehničkih zaštitnih mjera* treba ukloniti prašinu (zatvoreni proces produkcije, mehanizacija transporta, ekshaustori, u rudokopima usto još i vlažno bušenje). Redovno treba kontrolirati radnu atmosferu pogona i upozoravati na povišenje koncentracije mangana u radnoj okolini. Koliko su kod industrijske ekspozicije važni ventilacioni uređaji, najbolje pokazuje primjer jednog pogona u Hamburgu, u kojem je od 1921. do 1928. otkriven samo jedan slučaj otrovanja (1922) (65). Kada je ventilacija zatajila, pojavilo se 10 novih slučajeva (45).

Po našem mišljenju poduzeća, koja prerađuju rudu, treba da pri izboru sirovine vode računa i o onim mineraloškim svojstvima rude, koja su od industrijsko-higijenskog značenja (procenat pojedinih oksida, stupanj raspadanja u prašinu, eventualni sadržaj na hepatotoksičkim otrovima i t. d.).

S obzirom na činjenicu, da i kraća ekspozicija može dovesti do otrovanja, može se katkada preporučiti i upotreba prikladne maske kao sredstva individualne zaštite, ali samo kao privremena mjera do uspostavljanja adekvatne kolektivne zaštite.

Pomoću *općih higijenskih mjera* (sanitarni uređaji, zdravstvena propaganda) treba nastojati, da radnici redovno održavaju čistoću tijela i radne odjeće. U rudnicima mangana i u poduzećima, gdje se obrađuje mangan, treba prije uposlenja sistematski pregledati radnike, koji traže posao. Rad treba zabraniti svim onim radnicima, koji boluju od bolesti respiratornog i digestivnog trakta, oštećenja jetre i alkoholizma.

Naročitu pažnju treba svratiti na *periodičke preglede* radnika, koji rade s manganom i manganovim spojevima. *Langelez* preporučuje prvi pregled poslije uposlenja unutar 18 mjeseci od početka rada, a zatim svake godine jedamput. No mi se slažemo s autorima, koji postavljaju mnogo kraće rokove [svaka tri (150), odnosno svaka četiri (72) mjeseca].

U »Naredbi o profesionalnim oboljenjima, koja se po propisima o socijalnom osiguranju smatraju nesrećom u poslu« (Sl. list 98 od 6. XII. 1946.) uvršteno je i otrovanje manganom.

Prema »Naredbi o obaveznom vršenju periodičnih medicinskih pregleda radnika« (Sl. list 48 od 6. VI. 1947.) određuje se samo za posao kod mljevenja mangana u raznim proizvodnjama periodički pregled radnika jedamput godišnje.

Radnike, koji pokazuju prilikom periodičkog pregleda opće znakove intoksikacije, mišićne krampe ili tremor, treba odmah premjestiti na rad, u kojem je isključen svaki dodir s manganom. Takvi radnici treba da budu i dalje podvrgnuti redovnim periodičkim pregledima. Među laboratorijskim pomagalima preporučen je pregled krvi, funkcionalne jetrene probe, određivanje koproporfirinurije, »manganemije«, izlučivanja mangana u stolici i t. d. Međutim, nažalost, do danas ima premalo točnih podataka, po kojima bi se mogla bilo koja laboratorijska pretraga preporučiti kao pouzdano sredstvo u otkrivanju prvih znakova profesionalnog manganizma.

DODATAK

PRIKAZI BOLESNIKA

Slučaj br. 1.: J. Š., 44 god., primljen 31. V. 1952.

Anamneza: Prije dvije godine, čini se, prebolio herpes zoster. Sadašnja bolest počela prije otprilike godinu dana. Najprije su ga drugovi upozorili, da hoda drugačije nego prije, da udara cijelim stopalom, naročito desnom nogom. Uskoro je to i sam primijetio. Dogodilo mu se katkada, da ga u hodu zanese i da zatetura kao da je pijan. Kasnije je osjetio i neku nemoć u nogama i sve je teže hodao, naročito uzbrdo. Teško mu je podići nogu na stolicu. Smetnje pri hodanju se nisu dalje pogoršavale. Posljed-

njih nekoliko mjeseci promijenio mu se govor. Govori »slabo« i katkada ponavlja riječi. Kad nešto radi, tresu mu se ruke. Postao je tromiji, kao da nema volje da se kreće. Obično je dobro raspoložen, učini mu se, da mu se raspoloženje promijenilo. Dešava se, da ga često spopadne bezrazložan smijeh. On se ne može ozbiljno ni naljutiti, odmah se nasmije. Lagano zaboravlja. Seksualna potencija smanjila se u toku bolesti. Po noći mu slina ide jako na usta, curi na jastuk. Puši i pije umjereno.

Radna anamneza: Nakon svršetka naukovanja za bravara radi stalno u »Tvornici ferolegura i elektroda« još odonda, dok tvornica nije uopće proizvodila takve legure. Od 1931.—1938. radio kao mehaničarski pomoćnik u garaži. Od 1938.—1943. radi kao pogonski bravar na montaži peći i mijenjanju elektroda u pećima. U tom je poslu mnogo izvirgnut dimu, koji izlazi iz peći. Za vrijeme prekida rada tvornice, u ratu, bavi se ribarenjem, a zatim odlazi u vojsku. Od 1945. g. do danas opet radi u istoj tvornici i na jednakom poslu. Ne radi od 5. V. 1952. zbog smetnja u nogama.

Nalazi: Omanjeg rasta, vrlo čvrste osteomuskularne građe. Somatski nalaz uredan, osim što je srce nešto prema lijevo povećano. T: 37,2°, C., P: 80, RR: 120/60. SE: 7/14. Krvna slika i jetrene probe: v. tablicu br. 7. i 8. Urin: b. o. War, MKR i KR: negativni. Rtg pluća b. o. Kalcij u serumu 11,10 mg na 100 ccm, fosfor 2,00 mg na 100 ccm. Šećer u krvi 97 mg na 100 ccm. Željezo u serumu 150 gama na 100 ccm. Bakar u serumu 112 gama na 100 ccm. EKG: levogram, inače b. o.

Neurološkim pregledom može se naći tek neznatno povišenje tonusa na ekstremitetima, na rukama je naznačen fenomen zupčanika. Lako ustaje i kreće se. Kad hoda koraca tako, da gazi petom, a zatim brzo lupne prednjim dijelom stopala, što proizvodi akustički efekt tapkanja. To se naročito vidi, ako ide niz stube. Kod hoda su kretanje dosta oskudne. Postoji brzi i prilično sitni tremor ispruženih ruku i jezika. Na licu se zamjećuje hipomimija. Duboki i kožni refleksi su živahni, patelarni subklonični, svi su simetrični, jedino je lijevi Ahilov odsutan. Govor je nešto tiši, slabije moduliran, brzajući, ponavlja slogove ili riječi. U psihičkom stanju najviše je upadljiva umjerena konfuzija sa stalnom pripravnosti, da se nasmije. Afektivne reakcije odvijaju se dosta jednolično u tom registru. Psihomotorne reakcije su općenito dosta oskudne, nema defekta intelektualnih funkcija.

Za vrijeme boravka na Odjelu liječi se BAL-om. Stanje se neznatno poboljšalo. Kako je poboljšanje uglavnom subjektivno, ne može se kazati, koliko je ono u vezi s terapijom.

Slučaj br. 2: M. Š., 52 god., primljen 25. VI. 1952.

Anamneza: Sadašnja bolest počela je prije 15 mjeseci smetnjama u hodu. Nije mogao ići brzo, poteže nogom za sobom, osobito mu je teško ići uzbrdo. Opazio je, i da teško stavlja nogu preko noge. Kad sjedi, kao da ga nešto »natrag poteže«. Dva do tri mjeseca kasnije počeo je teže govoriti. Najviše ga je smetalo, što ne može govoriti glasno kao prije i što često zamuckava, zapravo ponavlja više puta po koju riječ, pa i cijelu

rečenicu. Zatim su mu i ruke postale slabije. Posljednjih 5 do 6 mjeseci često dobiva grčeve u listovima, obično u noći. Dok je radio, slični su grčevi dolazili na podlakticama. Tada je i slabo spavao. Stanje mu se postepeno pogoršavalo, dok je radio, a pošto je otišao na bolovanje, stanje je nepromijenjeno. Ima bolove u mišićima. Posljednjih godina slabije čuje. Do prije 6 godina pušio je dosta. Pije i sada oko litre vina i 1 dcl. rakije na dan.

Radna anamneza: Počeo je raditi kao poljoprivredni radnik, do 1921., kada dolazi u sadašnju tvornicu, gdje do 1928. vozi mješavinu vapna i koksa. Tada je naime tvornica proizvodila karbid. Od 1929. do 1945. radi u inozemstvu najprije kao rudar u jednom belgijskom rudniku ugljena, do 1940., a zatim u jednoj njemačkoj tvornici, u mlinu ugljena. Od 11. XI. 1948. opet radi u današnjoj »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku, prvo vrijeme kao vozač mješavine manganske rude i drugih dodataka, a kasnije sve do danas stalno kao ložać kod peći. Lopatom ubacuje mješavinu u peć. Ne radi od 25. III. 1952. zbog smetnja u nogama.

Nalazi: Visok, čvrste osteomuskularne građe. Desna skrotalna hernija, inače somatski nalazi uredni. T: 36,4° C., P: 64, RR: 105/75. SE: 8/15. Krvna slika i jetrene probe: v. tablice 7 i 8. Urin b. o. WaR, MKR i KR: negativni. Rtg snimka pluća (s obzirom na rudarski rad u radnoj anamnezi): Mala apikalna kožura desno, u desnom gornjem režnju se nalazi homogena okrugla sjenka u veličini višnje; u hilusima se vide malobrojna ovapnjenja. Nalaz govori za fibrozni proces desnog plućnog krila. EKG položajni levogram, inače b. o.

U neurološkom statusu vidi se hipokincza po smanjenoj psihomotornoj spontanosti, skućenim kretanjama, oskudnim izražajnim i automatskim pokretima kao i mimici. Lagani rigor zamjećuje se na vratu i donjim ekstremitetima. U hodu vuče noge. Lagana retropulzija. Povremeno tremor na desnoj nozi. Refleksi su b. o., osim što su patelarni dosta živahni. Govor je jednolične boje, često palilalično ponavljanje. Nema vidljivih psihičkih promjena.

Slučaj br. 3: M. L., 42 god., primljen 17. V. 1952.

Anamneza: Kao 14-godišnji dječak imao je vodu u truhu i u bolnici mu je izvađeno 14 litara tekućine. Kasnije je do 1947. godine zdrav, a te godine ima ishijas, zbog čega leži u Zagrebu na Neuropsihijatrijskoj klinici. Prije mjesec dana osjetio je slabost u obje noge, naročito kad hoda uz ili niz stepenice. Uzbrdo teško hoda, a kad silazi posrće. Kad leži, dobiva grčeve u nogama, pod koljenima i u listovima, a grčevi se šire i u stopala. Jači su na desnoj strani. Drugovi su mu rekli, da je promijenio govor, da tobože zapinje u govoru, ali on to nije primijetio. Za svašta mu dolazi smijeh. Zbog toga mu je neugodno, jer bi se moglo misliti, da se on izrugiva. Puši oko 20 cigareta, pije oko litre vina na dan.

Radna anamneza: Do 1927. godine radio je u sadašnjoj »Tvornici ferolegura i elektroda«, no tada je tvornica izrađivala karbid. On je kao ložać ubacivao mješavinu koksa i kreča u peć. Taj je posao u dužim ili

kraćim prekidima nastavio i onda, kada je tvornica započela produkcijom manganskih legura. Od 1948. radi stalno. I sada kao ložać ubacuje mješavinu manganske rude i ostalih dodataka u peć. Ne radi od 8. V. 1952.

Nalazi: Srednje visok, čvrste osteomuskularne građe. Fizikalnom pretragom unutarnjih organa ne nailazi se na patološke promjene. T: 36,2, P: 66, RR: 130/80. SE: 2/11. Krvna slika i jetrene probe navedene su na odgovarajućim tablicama. Urin: b. o. WaR, MKR i KR: negativni. U stolici jajašca askarisa i trihocefalusa. Rtg. pluća i srca: b. o. Kalcij u serumu 11,30 mg na 100 ccm, fosfor 2,44 mg na 100 ccm. Šećer u krvi 89 mg na 100 ccm. Željezo u serumu 82 gama na 100 ccm. Bakar u serumu 100 gama na 100 ccm.

Neurološki nalaz: mimika i geste su prilično oskudni. Govor brzajući, povremeno se spotiče. I u hodu ima tendenciju da brza, postoji lagana propulzija. Noge ne diže dovoljno od podloge, više ih vuče, desno je to izraženije nego lijevo. Desnom rukom ne maše u hodu. Tonus je desnih ekstremiteta povišen u smislu rigora. Na oba gornja ekstremiteta postoji fenomen zupčanika. Na rukama opaža se lagani tremor, najviše u toku kretanja. Duboki i trbušni refleksi su vrlo živi. Nema desnog Ahilovog refleksa (stanje nakon ishialgije). Plantarni refleksi su normalni. Psihički jednostavna osoba, bez očitih psihičkih ispada. Postoji naklonost za smijeh.

Tretiran sa dvije kure injekcija BAL-a. Nakon toga tvrdi, da se osjeća nešto jači na nogama.

Slučaj br. 4: I. P., 45 god., primljen 31. V. 1952.

Anamneza: Do sadašnje bolesti bio je uvijek zdrav. Prve simptome opazio je prije dva mjeseca, i to dosta naglo; razvili su se u nekoliko dana. Nije mogao više glasno govoriti, teže je izgovarao riječi, a primijetio je i da »malo govori«. Od istog vremena osjeća »nemoć u rukama«, a naročito u nogama, što najviše dolazi do izražaja kod hoda. Teško hoda, nema snage u nogama, vuče ih, hoda polaganije, gazi više prstima. U hodu ga zna »povući« prema natrag, tako da nehotećno zakorakne nekoliko koraka natraške. Istodobno mu slabi seksualna potencija. Nešto kasnije počelo mu se događati, da bezrazložno brizne u plač. Posljednjih mjesec dana počeo je dobivati kratkotrajne bolne grčeve u mišićima listova, najviše po noći. Oni su česti, javljaju se gotovo svaku noć. Od okoline bolesnika mogli smo doznati, da je postao naročito trom i pospan. Ma da se uvijek trsio, da dobro radi i slovio kao vrlo marljiv i savjestan radnik, dešavalo se, da na poslu zaspi. Appetit u posljednje vrijeme promjenljiv. Stolica i mokrenje u redu. Do 1945. pušio oko 40 cigareta na dan, a zatim prestao pušiti. Pije oko litre vina i oko 1 dcl rakije na dan.

Radna anamneza: Do 1941. god. bio poljoprivredni i lučki radnik. Od te godine radi u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku kao ložać. S lopatom ubacuje smjesu manganske rude i drugih dodataka u peć. Taj posao izvršava svakih 10–30 minuta, prema potrebi. Pri tom se poslu razvija prašina, a iz peći stalno suklja dim, koji za vrijeme jugovine zna biti tako gust, da radnik radnika ne vidi. Od 1943.–1948. prekida rad

u tvornici, a 1948. god. opet nastavlja isti posao. Ne radi od 3. IV. 1952. zbog slabosti u nogama.

Nalazi: Srednjeg rasta, čvrsto građen. Upadan je mirnim držanjem, oskudnim kretnjama i mimikom. Zubalo mu je defektno i ima jaki marginalni gingivitis. Postoji hipersalivacija. Fizikalni nalaz unutrašnjih organa uredan. T: 36,5°C, P: 78, RR: 110/70, SE 11/25. Krvna slika: v. tablicu br. 8. Jetrene probe: v. tablicu br. 7. Urin: u sedimentu nešto izbljedjelih eritrocita, inače b. o. Takav se nalaz u toku boravka ponavlja. WaR, MKR i KR: negativni. Rtg pluća: bronhijalni crtež nešto jače izražen, inače pulmo i cor: b. o. Kalcij u serumu 10,00 mg na 100 ccm, fosfor 2,31 mg na 100 ccm. Šećer u krvi: 114 mg na 100 ccm. Bakar u serumu: 200 gama na 100 ccm, EKG b. o.

Neurološki nalaz pokazuje, da nema pareza, iako je općenito mišićna snaga nešto slabija, nego bi se očekivalo. Drži se ukrućeno, većinom ostaje, gdje ga se ostavi, pa daje dojam smanjenog impulsa za kretanje. Mimika mu je oskudna, kopcima rjeđe trepće. Kod stajanja i hoda tek je lagano pognut gornjim dijelom prema naprijed, koraci su mu nešto kraći, noge vuče, ne diže ih sasvim s poda. Vuče ih uglavnom po prstima, tako da slijedeći korak pravi najprije distalnim dijelom stopala. Sukretnje rukama u hodu su oskudne. Okreće se ukočeno i polagano. Kod pasivnih kretnja osjeća se na svim ekstremitetima i mišićima vrata lagano povišenje tonusa u formi rigora s tek naznačenim fenomenom zupčanika. Nema hiperkinetskih pojava osim tremora jezika. Kod Rombergova pokusa vidi se tek neznatno njihanje tijela. Nema drugih smetnja ravnoteže ili koordinacije. Duboki refleksi na ekstremitetima su nešto živahniji, jedino je lijevi refleks tricepsa brahii oslabljen. Kožni refleksi su normalni. Nema promjena osjeta. Govor je usporen, slabo moduliran, monoton, katkada ponovi koju riječ ili slog. Odgovori su mu monosilabički. Bolesnik se čini ne samo bez impulsa, nego i bez interesa, pretežno apatičan ili blago euforičan. Više puta pak ne može da se »savlada« i zaplače (ponajviše, ako se sjeti kuće) ili se bez dovoljnog razloga nasmije. I njegov smijeh ima ukočen, isceren izgled i traje dugo vremena. Ličnost bolesnika je primitivna, ali ne postoji dojam, da je došlo do intelektualne deterioracije.

Bolesnik je promatran preko tri mjeseca i tretiran dimerkaptopropamolom. Neurološki simptomi nisu se vidljivo promijenili; možda je jedino govor postao nešto glasniji. Postoji dojam, da je psihomotorna tromost manja nego kod dolaska. Kod odlaska je imao i dalje leukopeniju (4,5 tisuća na 1 mm³).

Slučaj br. 5.: Š. M., 44 god., primljen 15. VI. 1951.

Anamneza: Bolest je počela prije dva mjeseca, kada je dobio bolove u križima, koji su se pojačavali naročito ujutro, i osjetio slabost u nogama. Hodao je polaganije i nije mogao duže hodati. I ruke su mu postale slabije. Govor mu se promijenio, nije mogao više vikati, a više puta zabrza i ponavlja riječi. Čini mu se, kao da ga nešto u grlu steže. Puši oko 20 cigareta na dan, pije malo i samo povremeno.

Radna anamneza: Do 1947. radio je kao poljoprivredni radnik, zatim kao zidarski radnik i radnik u pilani, a od 1947.—1949. u jednom kamenolomu. Od 1949. radi u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku. Vozu mješavinu za peć, a povremeno je prema potrebi i ubacuje u peć. Stalno se nalazi u zadimljenom hodniku. Ne radi od 13. VI. 1951.

Nalazi: Somatski nalaz bolesnikov je uredan. Kod dolaska je T: 36,8, P.: 80, RR: 130/70. Krvna slika i jetrene probe: v. tablicu br. 7 i 8. Urin b. o. SE 9/20. War, MKR i KR.: negativni. Rtg. pluća i srca: b. o. Kalcij u serumu 11,30 mg na 100 ccm. Šećer u krvi 98 mg na 100 ccm. Željezo u serumu 168 gama na 100 ccm, bakar u serumu 130 gama na 100 ccm. EKG u granicama normale.

U neurološkim nalazima postoji hipominija, rijetko trepće kopcima. Postoji opća hipokineza i bradikineza. U hodu drži tijelo ukočeno, lagano nagnuto prema naprijed, noge vuče, naročito lijevu, a sukretuje rukama su oskudne. Postoji retropulzija i propulzija, pa katkada zabrza u hodu. Može se naći lagani rigor vratne muskulature i na ekstremitetima, i to lijevo jače nego desno. Katkad se osjeti i jedva zamjetljivi fenomen zupčanika na rukama. Tek ponekad se primijeti lagani tremor ispruženih ruku. Snaga muskulature ekstremiteta čini se umjereno oslabljena, i to na lijevim ekstremitetima. Duboki refleksi su na lijevoj ruci i nozi živahniji nego na desnoj, dok su ostali refleksi b. o. Glas je monoton, bez dovoljno modulacije i boje, katkad zabrza i ponovi koju riječ. Psihički nalaz govori za smanjenu inicijativu, postoji utisak bradifrenije. Nema afektičkih promjena niti intelektualnih defekata.

Ponovo je primljen 21. V. 1952. On nije više bio u dodiru s manganom. Stanje je bilo u suštini nepromijenjeno. Još uvijek je imao boli u mišićima i druge prije opisane simptome. Navodi, da je posljednjih mjeseci vrlo nespretnan kod okretanja u krevetu. Žali se također, da mu lako dodu suze na oči ili se lako nasmije. Jedino mu se govor nešto popravio. Objektivni nalaz nepromijenjen prema prvašnjem. Liječen je sa tri kure injekcija BAL-a, no bez efekta.

Slučaj br. 6.: M. B., primljen 31. V. 1952.

Anamneza: Tri godine je pohađao prvi razred osnovne škole. U vojsci vršio sporedne dužnosti. Godine 1947. počinje raditi u tvornici. U rujnu 1951. zbog smetnja u hodu premješten u poduzeću na drugi posao, a od 15. X. 1951. ne radi. Od proljeća 1951. ima generalizirane epileptičke napadaje, u svemu desetak puta. Nekako u isto vrijeme s epileptičkim napadajima javljaju se smetnje u lijevoj nozi, kod hodanja počeli su mu se grčiti prsti. Na jesen 1951. boravio je na Neuropsihijatrijskoj klinici, ali poslije toga stanje mu se još dalje pogoršavalo, iako nije više radio; jedino su epileptički napadaji izostali. U isto vrijeme s teškoćama u hodu počeo je i da teško govori (prema nekim heteroanamnestičkim podacima čini se, da muca još od djetinjstva). Pije umjereno vina.

Radna anamneza: Do 1947. radio kao poljoprivredni radnik, a tada je nastupio posao u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku. Radio je

kao ložac i ubacivao je mješavinu manganske rude u peć. Katkad je i vozio tu mješavinu u vagonetima. Pri tom se poslu prašilo i dimilo.

Nalazi: Srednje visok, osrednje osteomuskularne građe. U obje pazušne jame po jedan do dva odebljala limfna čvora. Kod dolaska T: 36,7° C, P: 50, RR: 105/75, SE: 20/45. Krvna slika i jetrene probe: v. tablice 7 i 8. Urin b. o. WaR, MKR i KR: negativni. Rtg pluća i srca b. o. Šećer u krvi 102 mg na 100 ccm, željezo u serumu 132 gama na 100 ccm, bakar 84 gama na 100 ccm. EKG b. o. osim sinus bradikardije (48).

Neurološkim nalazom dominiraju promjene na lijevoj nozi. Postoji jaka ekvino-varus kontraktura stopala i prstiju, koja se ne može ni aktivnom, a ni pasivnom kretnjom potpuno prevladati. Postoji usto lagani piramidni spazam kod pasivne fleksije u lijevom koljenu. Na ostalim ekstremitetima neznatno izražen rigor. Opseg mišića lijeve potkoljenice je za dva cm manji od desne. Zbog jake kontrakture ne može se ispitati aktivna pokretnost ekstenzije stopala. Ali inače nema znakova pareza. Hoda polaganije, jer zavlaci lijevom nogom. Koraca gazeći vanjskim rubom lijevog stopala, metatarzofalangealnim zglobovima i flektiranim prstima. Češće se zaustavlja, jer dobiva bolni grč u prstima lijeve noge. Tada prste rukom ispravi i opet neko vrijeme može hodati. Povremeno dosta grubi tremor ispruženih ruku. Nešto oskudne sukretne rukama u hodu. Postoji hiperhidroza nogu, na prstima lijeve noge deskvamirana koža. Refleksi na gornjim ekstremitetima simetrični, normalni. Trbušni su obostrano malo živahniji. Patelarni i Ahilovi živahni, desno više nego lijevo. Plantarni refleks lijevo normalan, desno ekstenzorani (Babinski). U području kranijalnih živaca mimika monotona, u neprestanoj grimasi smijeha. Ispruženi jezik pokazuje dosta grubi tremor. Govori brzajući, u početku fraze zaleti se ponavljajući jednu riječ velikom brzinom nekoliko puta. Psihičko stanje: debilna osoba, od koje je teško dobiti i uredne anamnestičke podatke, prevladava euforično raspoloženje. Psihomotorno dosta živahan.

Liječen je sa tri kure dimerkaptopropanola, ali i kod njega nije bilo objektivnog poboljšanja.

Slučaj br. 7.: I. Š., 42 god., primljen 15. VII. 1952.

Anamneza: Bolest je počela 1949. godine postepeno. Prvo je osjetio nemoć u rukama i nogama, i to najprije u desnoj ruci i nozi, a nekoliko mjeseci kasnije i na lijevoj strani, ali u manjoj mjeri. To ga je smetalo kod hoda, a i kod rada zbog slabosti ruke. Katkada osjeća, da mu je utrnula desna ruka i noga; lijevo to nije nikada osjetio. Od proljeća 1950. počeli su se javljati bolni grčevi u mišićima bedara, manje u listovima, na desnoj nozi češće nego na lijevoj. Grčevi postoje još i sada, mnogo su češći po noći nego po danu, traju po nekoliko minuta. Ne podnosi više alkohol kao prije. Naročito mu se zappleće jezik, ako pije vino, što prije nije bilo. Inače govori dobro, osim što mu katkada »nije dobar izgovor«. Katkad mu se dogodi, da se bez razloga nasmije. Prekomjerno se znoji po

noći ili kod fizičkog rada. Katkada ima dvoslike, što mu traje već tri godine. Tvrdi, da je znatno omršavio otkada radi s manganom. Apetit slab. Puši malo i pije umjereno.

Radna anamneza: Do 1938. godine radio je razne poslove kao poljoprivredni, lučki i transportni radnik, zatim u Tvornici cementa u Solinu. Godine 1938. nastupa posao u sadašnjoj »Tvornici ferolegura i elektroda«. Radi kao ložič kod peći, većinom kod trofazne. Samo je rijetko vozio mješavinu, a većinom se zadržavao kod same peći ubacujući u nju lopatom mješavinu. Od 1941. do 1948. g. radi opet razne druge poslove, odlazi u vojsku i t. d. Godine 1948. ponovo radi kao ložič kod trofazne peći, a povremeno i na čišćenju kanala, koji podzemnim putem vodi manganski dim u more. Pri tom čišćenju se nije prašilo, jer se kanal čistio vodom. Ne radi od 3. IV. 1950. zbog opisanih smetnji.

Nalazi: Omanjcg rasta, nešto slabije uhranjen. Zadah iz usta, alveolarna pioreja. U pazušnim jamama obostrano više malih otečenih i tvrdih limfnih čvorova. Perkutorno nad plućima nešto hipersonoran plućni zvek. Ostalo b. o. T $-36,2^{\circ}$ C, Puls 70, RR: 115/80. SE: 5/11. Krvna slika i jetrene probe u tablicama. WaR, MKR i KR: negativni. Rtg pluća i srca b. o. Šećer u krvi 99 mg na 100 ccm, željezo u serumu 168 gama na 100 ccm, bakar u serumu 84 gama na 100 ccm. EKG. b. o.

Neurološki nalaz: hipomimija lica. Zjenice i okulomotori u redu, ali kod krajnjeg pogleda u lijevo tvrdi, da vidi dvoslike. U vezi s time više puta žmirka na jedno oko. Postoji tremor ispruženog jezika. Hoda kraćim koracima, vuče noge, naročito desnu. Hodajući uz stepenice na iduću se penje samo lijevom nogom. Dok hoda, ne maše desnom rukom. Na vratnoj muskulaturi postoji rigor, također i na desnoj ruci, manje na nozi, dok je na lijevim ekstremitetima normalan. Snaga desne ruke i noge je smanjena. Duboki refleksi normalni, trbušni slabi, petelarni normalni. Duboki je osjet u redu, dok je površinski osjet oslabljen na desnim ekstremitetima i desnoj polovici trupa. Sudeći po granici osjetnog ispada dobija se dojam, da bi oštećenje osjeta bilo uvjetovano organskom lezijom. Psihički lagano depresivnog raspoloženja.

Liječen sa dvije kure injekcije BAL-a. Za vrijeme boravka na Odjelu općenito se osjeća nešto bolje, grčevi u nogama, koje se više puta moglo vidjeti, postali su rjeđi, ali su ostali simptomi nepromijenjeni.

Slučaj br. 8.: J. B., 47 godina, primljen 15. VI. 1951.

Anamneza: Godine 1930. bolovao od malarije. Početak sadašnje bolesti teško je utvrditi. Možda je najprije, pred jedno četiri mjeseca, opazio, da ne može više glasno govoriti, da mu je govor postao nerazgovjetniji, a i da govori manje nego prije. Bit će oko mjesec dana, da je postao nesiguran u hod, dobiva više puta vrtoglavicu i omaglicu, kao da će se onesvijestiti. Katkada ga po nekoliko dana boli glava i onda opet prođe. Noge su mu oslabile, i teže izdrži dugo hodanje nego prije. Uskoro iza toga oslabile su mu i ruke, što je opazio pri dizanju tereta. Puši oko 20 cigareta i pije oko $1/2$ litre vina na dan.

Radna anamneza: Do 1948. je poljoprivredni radnik, a tada nastupa posao u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku. Radi kao ložač kod peći i povremeno vozi mješavinu za peć. Tuži se, da je prostor, u kojemu radi, stalno jako zadimljen. Ne radi od 12. VI. 1951.

Nalazi: Bolesnik osrednje uhranjen, prilično čvrste osteomuskularne građe. Unutarnji organi uredni. T: 36,7, Puls 80, RR: 175/130. SE: 5/17. Krvna slika i jetrene probe navedene su u odgovarajućim tablicama. Urin o. b. WaR, MKR, KR: negativni. Rtg pluća: laki emfizem pluća, inače b. o. Očni pregled: *sclerosis lentis* o. u., fundus: *conus myopicus* o. u. Žile nešto sklerotične. Temporalno od papile veliko staro horioretiničko žarište. Šećer u krvi 89 mg na 100 ccm.

Neurološkim pregledom se primjećuje hipomimija i opća hipokineza, oskudnija voljna i izražajna pokretnost. Ali nema znakova povišenog tonusa ni tremora. Upadljivo je ukrućeno držanje tijela u hodanju. To najviše dolazi do izražaja u okretanju. Koraca vukući noge, katkada se vidi propulzija i brzanje. Koordinacija uredna. Refleksi normalni. Govor slabo moduliran, na časove mumljajući i slabije razumljiv. Postoji dojam lagane bradifrenije. Afektivne reakcije oskudne.

Slučaj br. 9.: J. U., 47 god., primljen 15. XI. 1949.

Anamneza: Sadašnja bolest počinje negdje u ljetu 1949. godine. Počeo je osjećati bolove u križima i grčeve u listovima. Osjećao je i teže disanje, »grlo mu se zatvorilo«, teško je govorio i mucao. Govor mu je bio nerazumljiv, tepajući. Riječi je ponavljao. Hodao je teže, gazio je »na pola noge« (na prstima). Ako bi se nagnuo naprijed, morao je trčati. Ako bi ga netko gurnuo s bilo koje strane, on bi pao. Osim toga vidio je dvostruko, što je nestalo, pošto je prestao raditi. Puši malo, pije oko litre vina na dan.

Radna anamneza: Radi u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku od veljače 1948., i to kao ložač i vozač sirovine.

Nalazi: Bolesnik je srednjeg rasta, jake osteomuskularne građe, dobro uhranjen. Somatski nalaz je uredan. RR: 100/60. SE: 3/8. Krvna slika i jetrene probe: v. tablicu br. 7 i 8. WaR, MKR i KR: negativni. Kalcij u serumu 10 mg na 100 ccm, fosfor 4,75 mg na 100 ccm. *Fundus oculi:* papile blijeđe, krvne žile sklerotične, retinitična parapapilarna i paramakularna žarišta.

Neurološki nalaz: napadno je lice poput maske, često u nasmiješenoj grimasi, rijedak refleks treptanja. Ispruženi jezik pokazuje lagani tremor. Postoji lagani rigor muskulature svih ekstremiteta ekstrapiramidnog tipa. Kod hoda jedva da postoje sukretnje rukama. Hoda sitnijim koracima. Kod hoda kao i kod sjedenja trup drži ukočeno, glavu malo prema naprijed pognutu. Tetivni refleksi na svim ekstremitetima pojačani, trbušni i plantarni normalni. Govor monoton, bez melodije, kod duljeg govorenja postaje tiši i nerazumljiviji, ponavlja katkada slogove, a katkada – brza-jući – i cijele riječi. Psihički neupadljiv.

6. XII. 1950. primljen je ponovo na kliničko promatranje. Nije više radio niti bio u kontaktu s manganom. Nešto lakše hoda, nije više imao dyoslika. Prije pet mjeseci pojavilo mu se drhtanje ruku, ali ono nastupa rijetko. Govor je ostao nepromijenjen. Objektivni nalaz ostaje uglavnom isti, tek se rigor muskulature ne da više primjetiti.

Slučaj br. 10.: B. E., 54 god., primljen 7. II. 1953.

Anamneza: U 15-toj godini iščao je lijevu ruku u laktu. Sadašnja bolest razvija se postepeno već godinu dana. Najprije je osjetio nemoć i grčeve u nogama. Grčevi nastaju kod duljeg hodanja i iza posla, po danu i po noći. Zbog slabosti u nogama teško se kretao i brzo mu se javljao umor kod stajanja i hoda, »kao da je olovo vezano za noge«. U hodu ga zanosi. Kad ide nizbrdo, mora se pridržavati, da ne potrči; uzbrdo ide lakše. Ima lagane bolove u podlakticama i potkoljenicama, kao da nešto »potrči« ili kao da »cijepa«. Kasnije su mu oslabile i ruke. Katkada mu ruke i noge lagano drhte. Ima opću nemoć, uvijek bi samo ležao. U glavi je kao pijan, zanesen, a pri sagibanju ima omaglice, što već traje od početka bolesti, ali se u posljednje vrijeme osjeća još slabijim. Nema volje ni za što i najviše voli da šuti. Puši i pije umjereno.

Radna anamneza: Do 1946. bavio se pretežno poljoprivrednim poslovima, a tada nastupa posao u »Tvornici ferolegura i elektroda« u Šibeniku. Radi kao ložač i puni peć mješavinom. Ne radi od 3. I. 1953., zbog bolova u nogama i rukama.

Nalazi: Visok, srednje osteomuskularne građe. Osim lagane kontrakture u laktu kao posljedice frakture, nema patoloških somatskih nalaza. T: 36,5° C, P: 80. RR: 115/75. SE: 6/17. Krvna slika i jetrene probe u tablicama. Urin: b. o. WaR, MKR i KR: negativni. Rtg pluća i srca: b. o. Šećer u krvi 86 mg na 100 ccm. Željezo u serumu 173 gama na 100 ccm. EKG: sinusbradikardija 56. Naznačena hipertrofija lijevog ventrikula. Pojedine ventrikularne ekstrasistole.

Neurološki nalaz: Prema razmjerno oskudnoj mimici u kontrastu su normalne kretnje očima. Treptanje kapaka je nešto rjeđe. Hoda lagano pognut gornjim dijelom tijela, nešto polaganije i kraćim koracima vukući noge, pri čemu su sukretne rukama oskudne. Nema rigora na rukama. Na nogama je tonus lagano povišen. Kod Rombergova pokusa lagano njihanje tijela. Kretnje su mu katkada drhtave, kod ispruženih ruku vidi se tremor jače desno. Izraziti tremor ispruženog jezika. Duboki refleksi su živahni, polikinetski, patclarni klonički, trbušni i plantarni normalni. Govor je tih, jednoličan, često brzajući. Raspoloženje nije upadljivo kao ni ostale psihičke funkcije.

Bolesnik je bio pregledan i prije 7 mjeseci na svom radnom mjestu. I tada je u suštini pokazivao iste promjene kao i sada.

Za vrijeme boravka u bolnici, žali se stalno na iste smetnje hoda i govora, često na bolove u križima i nogama. Jedino se »u glavi osjeća bolje«. Dvadeset i pet dana dobivao je Pyridoxin, ali nije opaženo ni subjektivno ni objektivno poboljšanje.

Zahvaljujemo prof. L. Mariću za podatke o nalazištima mangana u našoj zemlji. Isto tako zahvaljujemo prim. dru. Đuri Karminskom, koji nam je stavio na raspoložnje literaturu, kojom smo se mogli obilno poslužiti za vrijeme ovog rada. Zahvaljujemo i dru. L. Kallaiu za izvršene biopsije jetara.

*Neuropsihijatrijska klinika Medicinskog fakulteta,
Z a g r e b*

*Institut za higijenu rada,
Z a g r e b*

L I T E R A T U R A

1. *Aiello, G.*, Febre manganica e polmonite inalatoria, *Giornale di Medicina*, 3 (1946), 117.
2. *Albritton, E.*, Standard values in blood, Saunders, Philadelphia i London, 1952.
3. *Alvarez, J.*, Intoxicacion por manganeso, *Revista Chilena de neuropsiquitria*, 1 (1947), 118.
4. *Amdur, M., Novus, L. i Heuser, G.*, The Lipotropic Action of Manganese, *J. biol. chem.* 164 (1946) 783.
5. *Ansola, J., Uiberall, E. i Escudero, E.*, La intoxicacion por manganeso en Chile, *Revista Medica de Chile*, 52 (1944), 72; *Prensa Medica Argentina* 33 (1946), 1684. *World Abstracts*.
6. *Ashizawa, R.*, Über einen Sektionsfall von chronischer Manganvergiftung. *Jap. J. Med. Sc. Tr., Sec. VIII, Int. Med. Pediat. i Psychiat.*, 1 (1927), 173.
7. *Baader, E. W.*, Weiteres zur Manganpneumonie. *Ärztl. Sachverst.-Ztg.*, 45 (1939), 263.
8. *Baader, E. W.*, Manganese (dust) poisoning. *J. A. M. A.*, 113 (1939) 531.
9. *Baader, E. W.*, Eine Reisestudie über schweren Manganismus bei ägyptischen Mangangrubenarbeitern. *Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.*, 9 (1939), 477.
10. *Baader, E. W.*, L'intoxicacion par le manganèse. *Arch. med. sociale et d'hyg.*, 2 (1939), 776.
11. *Baader, E. W.*, Manganismus eines Trimmers. *Zentralbl. f. Gewerbehyg.*, 9 (1932), 1.
12. *Baader, E. W.*, Manganvergiftungen in Elementfabriken. *Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.*, 4 (1932), 101.
13. *Baader, E. W.*, Manganpneumonie. *Ärztl. Sachverst.-Zeit.*, 43 (1937), 75.
14. *Baader, E. W.*, *Gewerkrankheiten*, II. izdanje, Urban & Schwarzenberg, 1943, Berlin-Wien.
15. *Bargero, A.*, *Bull. d. sc. med. di Bologna*, ser. 8, 6 (1906), 199, cit. 178.
16. *Barnes, S. i Hurst, E.*, Cit. 128.
17. *Bauer, H.*, Cit. 72.
18. *Beintker, E.*, Manganwirkung bei dem elektrischen Lichtbogenschweissen. *Zentralbl. f. Gewerbehyg.*, 9 (1932), 207.
19. *Bernardini, L.*, *Staz. sper. agr. ital.* 43 (1910) 217. cit. v. Oettingen.
20. *Bertrand, G. i Medigreceanu, F.*, Sur la fixation temporaire et le mode d'elimination du manganèse chez le lapin. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 155 (1912) 1556.
21. *Bertrand, G. i Medigreceanu, F.*, Sur la presence du manganèse dans la serie animale. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 155 (1912), 82.
22. *Bertrand, G. i Medigreceanu, F.*, Sur la presnce et la repartition du manganèse dans les organes des animaux. *Compt. rend. Acad. d. sc.*, 154 (1912) 1450.
23. *Bickert, F. W.*, Studien über Manganvergiftung. I. Braunstein. Vorkommen, Gewinnung und Verarbeitung. II. Gesundheitsverhältnisse der Arbeiter in Braunsteinmühlen. *Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.*, 4 (1933), 674.

24. *Bogaert, L. i Dallemagne, M.*, Approches experimentales des troubles nerveux du manganisme, *Monatsschrift für Psychiatric und Neurologie*, 111 (1945/6), 60.
25. *Bogaert, L. i Dallemagne, M.*, Sur une atrophie cerebeleuse corticale observé chez le singe dans l'intoxication par aerosols manganeseux, *Bull. Acad. Roy. Med. Belg.*, 8 (1943) 99.
26. *Brody, S.*, Bioenergetics and growth, Reinhold Publ. Corp. New York, 1945.
27. *Brown, P. i Miges, G.*, Iowa Agric. Exp. Stat. Rcs. Bull., 35 (1916) 1 cit. 178.
28. *Bryan, A. W.*, Chronic manganese poisoning: report of a case. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 37 (1937) 1448.
29. *Büttner, H. E.*, Erkrankungen durch Mangan und seine Verbindungen mit besonderer Berücksichtigung der Lungenentzündungen. *Ergebn. d. inn. Med. u. Kinderh.*, 58 (1940) 1.
30. *Büttner, H. E.*, Die Manganpneumonie als Berufskrankheit. *Ärztl. Sachverst.-Ztg.*, 45 (1939) 257.
31. *Büttner, H. E. i Lenz, E.*, Über die Möglichkeit von Manganschäden im Braunschteinbergwerk. *Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg.*, 7 (1937) 672, *Samml. v. Vergift.*, 8 (1937) 654.
32. *Cahn, J.*, Ueber die Resorptions- und Ausscheidungsverhältnisse des Mangans im Organismus. *Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol.*, 18 (1884) 129.
33. *Caliebe, F.*, Zur Kenntnis der Kreislaufwirkung des zweiwertigen Mangans, *Z. Kreislaufforsch.*, 20 (1928) 463, cit. 89.
34. *Cameron, A.*, A Textbook of Biochemistry, Churchill Ltd, London 1945.
35. *Canavan, M. M., Cobb, S. i Drinker, C. K.*, Chronic manganese poisoning: report of a case, with autopsy. *Arch. Neurol. and Psychiat.*, 32 (1934) 501.
36. *Casamajor, L.*, An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: manganese? *J. A. M. A.*, 60 (1913) 646.
37. *Caso, G.*, Il glutatione ridotto del sangue nel manganismo sperimentale. *Folia med.*, 19 (1933) 163.
38. *Caso, G.*, cit. 37.
39. *Cawin, N.*, cit. 178.
40. *Charles, J. R.*, Manganese toxemia; with special reference to effects of liver feeding. *Brain*, 50 (1927) 30.
41. *Charles, J. R.*, Three cases of manganese poisoning. *J. Neurol. and Psychopath.*, 3 (1922) 262.
42. *Ceresa, C.*, Intossicazione professionale da manganese trattata con 2, 3-dimercaptopropanolo (B. A. L.), *Med. d. Lavoro*, 42 (1951) 26.
43. *Chronic manganese poisoning.* *Lancet*, 227 (1934) 1061.
44. *Cochard, M.* i dr., cit. 72.
45. *Cohen, G.*, Zur Klinik und Pathologie der chronischen Manganvergiftung. *Zentralbl. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat.*, 50 (1928) 155.
46. *Couper, J.*, On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Brit. Ann. Med. Pharm.*, 1 (1837) 41.
47. *Critchley, M.*, Manganese Intoxication, *Proc. Roy. Soc. Med.*, 42 (1949) 67.
48. *Crouzon, O. i Desoille, H.*, Les troubles nerveux de l'intoxication professionnelle par le manganese (à propos d'une observation personnelle). *Paris med.*, 2 (1936) 361.
49. *Cummings, J.*, The effects of B. A. L. in hepatolenticular degeneration, *Brain*, 74 (1951) 10.
50. *Dantin Gallego, J.*, Higiene y patologia del trabajo con manganese (con datos recogidos en una visita a la zona manganesifera del la provincia de Huelva), *Clin y lab.* 28 (1936) 136, cit. 53.
51. *Davis, G. G. i Huey, W. B.*, Chronic manganese poisoning: two cases. *J. Indust. Hyg.*, 3 (1921) 231.
52. *Deysach, L. i Ray, T.*, Absorption of Manganese by the Thyroid Gland of the Guinea Pig, *Proc. Soc. Exp. Biol. and Med.*, 71 (1949) 188.
53. *Dhers, U.*, L'Intoxication professionnelle par les composés du manganese. *Med. du travail*, 6 (1934) 63, 147.
54. *Dhers, U.*, L'Intoxication professionnelle par le manganese. *Rev. med. de la Suisse Rom.*, 56 (1936) 376.

55. *De Lisi, L.*, Sull'avvelenamento cerebrale cronico da manganese. Riv. di pat. nerv., 54 (1939) 349.
56. *Dragonetti, M.*, Sull'avvelenamento cronico da manganese (con relazione di un caso personale). Rassegna di med. appl. lavoro indust., 9 (1938) 94.
57. *Drinker, C. K.* i *Shaw, L. A.*, Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously. J. Exper. Med., 33 (1921) 77.
58. *Edsall, D. L.*, *Wilbur, F. P.* i *Drinker, C. K.*, The occurrence, course and prevention of chronic manganese poisoning. J. Indust. Hyg., 1 (1919) 183.
59. *Elstad, D.*, Beobachtungen über Manganpneumonien. U Bericht über den VIII. Internationalen Kongress für Unfallmedizin und Berufskrankheiten, Frankfurt a. M., 26. bis 30. September 1938. 2, pp. 1014—1022. Georg Thieme, Leipzig, 1939.
60. *Elstad, D.*, Manganholdig fabrikkrok som medvirkende årsak ved pneumoniepidemier i en industribygd. Nord. med. 3 (1939) 2527.
61. *Ehrismann, O.*, Neurere Fragen aus dem Gebiet der Arbeitshygiene. V. Mangan. Deutsche med. Wchnschr., 65 (1939) 1605.
62. *Ehrismann, O.*, Über den Einfluss des Mangans auf Körpergewicht und Fortpflanzung. Ztschr. f. Hyg., 122 (1939) 171.
63. *Ehrismann, O.*, Untersuchungen über die Aufnahme von Staub durch die Atemwege. II. Über die Aufnahme von Braunsteinstaub. Ztschr. f. Hyg. 117 (1935) 662.
64. *Embden, H.*, Chronische Manganvergiftung bei einem Braunsteinmüller. München. med. Wchnschr., 74 (1927) 2040.
65. *Embden, H.*, Ein neuer Fall von Manganvergiftung mit Manganstottern bei einem Braunsteinmüller. Deutsche med. Wchnschr., 48 (1922) 472.
66. *Embden, H.*, Ueber die chronische Manganvergiftung bei einem Braunsteinmüller. München. med. Wchnschr., 77 (1930) 1740.
67. *Embden, H.*, Ueber eine Nervenkrankheit nach Manganvergiftung. München. med. Wchnschr., 48 (1901) 1852.
68. *Embden, H.*, Zur Kenntniss der metallischen Nervengifte. (Ueber die chronische Manganvergiftung der Braunsteinmüller.) Deutsche med. Wchnschr., 27 (1901) 795.
69. *Engel, H.*, Erkrankungen durch Mangan oder seine Verbindungen, Arbeit und Gesundheit, 29 (1937) 233.
70. *Escobar Bordoy, J.*, cit. 89.
71. *Fabre, R.*, Leçons de toxicologie XI. Toxiques minéraux. Hermann et Cie., Paris 1945.
72. *Fairhall, L.* i *Neal, P.*, Industrial Manganese Poisoning. National Institute of Health Bulletin No. 182/1943.
73. *Fairhall, L.*, Industrial Toxicology. Williams i Wilkins, Baltimore, 1949.
74. *Faught, A.*, Further Blood and Neurologic Studies of a Group of Employees in a Manganese Crushing Mill, Ind. Med. & Surg., 5 (1946) 393.
75. *Findlay, G. M.*, Experimental production of biliary cirrhosis by salts of manganese, Brit. J. Exper. Path., 5 (1924) 92.
76. *Flinn, R. H.*, *Neal, P. A.* i *Fulton, W. B.*, Industrial manganese poisoning. J. Indust. Hyg. and Toxicol., 23 (1941) 374.
77. *Flinn, R. H.*, *Neal, P. A.*, *Reinhart, W. H.*, *Dallavalle, J. M.*, *Fulton, W. B.* i *Dooley, A. E.*, Chronic Manganese Poisoning in an Ore-Crushing Mill. Pub. Health Bull., No. 247/1940.
78. *Flintzer, H.*, Über gewerbliche Manganvergiftung. Arch. f. Psychiat., 93 (1931) 84.
79. *Freise, F. W.*, Berufskrankheiten von Manganerz-Bergleuten und Verladern. Beobachtungen aus brasilianischen Betrieben. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 4 (1932) 1.
80. *Friedel.* Ueber Mangantoxikosen. Deutsche med. Wchnschr., 35 (1909) 1292; München. med. Wchnschr., 56 (1909) 681.
81. *Gärtner, H.*, Die chronischen Schädigungen durch Mangan und ihre Bekämpfung. Therap. d. Gegenw., 82 (1941) 25.
82. *Gayle, R. F.*, Manganese poisoning and its effect on the central nervous system: report of six cases. J. A. M. A., 85 (1925) 2008.
83. *Grewel, F.* i *Sassen, E.*, Encephalopathy produced by manganese. Nederl. tijdschr. v. geneesk., 83 (1939) 5464.

84. *Grünstein, A. M. i Popowa, N.*, Experimentelle Manganvergiftung. Arch. f. Psychiat., 87 (1929) 742.
85. *Hall, A.*, Ann. Repts. Prog. Chem. (London), 4 (1907) 271, cit. 178.
86. *Handowsky, H., Schulz, H. i Staemmler, M.*, Ueber akute und chronische Schwermetallvergiftungen. I. Manganvergiftung. Arch. f. exper. Path. und Pharmakol., 110 (1925) 265.
87. *Harnack, E. i Schreiber, F.*, Ueber die Resorption des Mangans. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 46 (1901) 372.
88. *Heine, W.*, Beobachtungen und experimentelle Untersuchungen über Manganvergiftungen und »Manganpneumonien«, Z. Hyg., 125 (1943) 3.
89. *Herrera, J.*, La intoxicacion por el manganeso, Archivos del hospital Santo Tomas, Vol. 1. No. 2, 1946.
90. *Holtkamp, D. i Hill, R.*, The effect on growth of the level of manganese in the diet of rats, with some observations on the manganese - thiamine relationship, J. Nutrition, 41 (1950) 307.
91. *Hilpert, P.*, Mangan-Vergiftung, chronische, gewerbliche. Samml. v. Vergift., 1 sec. A 35, 81; sec. C 1, 1—6, 1930.
92. *Hilpert, P.*, Über Manganvergiftung. München. med. Wchnschr., 76 (1929) 1359.
93. *Hilpert, P.*, Die chronische Manganvergiftung, Med. Welt 7 (1933) 522.
94. *Hurst, E. W. i Hurst, P. E.*, The aetiology of hepato-lenticular degeneration: experimental liver cirrhosis: poisoning with manganese, chloroform, phenylhydrazine, bile and guanidin. J. Path. and Bact., 31 (1928) 303.
95. *Ivančević, J.*, O šibenskom manganizmu, Izvanredna izdanja Inst. za Farmakologiju i Toksikologiju u Zagrebu, 1 (1941).
96. *Jötten, K. H.*, Die Lungenschädigungen durch Mangan- und Thomasschlackenstaub. Deutsche med. Wchnschr., 65 (1939) 409.
97. *Jötten, K. W. i Reploh, H.*, Experimentelles zur Thomasschlackenstaub und Manganpneumonie. U: Bericht über den VIII. Internationalen Kongress für Unfallmedizin und Berufskrankheiten, Frankfurt a. M., 26. bis 30. September 1938. Vol. 2, pp. 1028—1038. Georg Thieme, Leipzig, 1939.
98. *Jötten, K. W., Reploh, H. i Hegemann, G.*, Experimentelle Untersuchungen über die Manganpneumonie und ihre Beziehungen zur Thomasschlackenpneumonie. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 9 (1939) 314.
99. *Karminski, Dj.*, Nekoji noviji pogledi na problem manganizma s osobitim obzirom na prilike kod nas. Izvanredna izdanja Farm. Inst., Zagreb, Vol. 5 (1949).
100. *Kemmerer, A., Elvehjem, C. i Hart, E.*, Studies on the relation of manganese to the nutrition of the mouse. J. Biol. Chem., 92 (1931) 623.
101. *Kesić, B.*, Usmena saopćenja, Zagreb, 1953.
102. *Kesić, B.*, Profesionalna oboljenja svarivača, Arh. Hig. rada, 2 (1951) 187.
103. *Kobert, R.*, Zur Pharmakologie des Mangans und Eisens. Arch. f. exper. Path. u. Pharmakol., 16 (1833) 361.
104. *Koelsch, F.*, Lehrbuch der Arbeitshygiene, II. izd. Enke, Stuttgart, 1947.
105. *Langelez, A.*, Traité des maladies professionnelles. Desoer, Liège.
106. *Laschkewitz, W.*, Vergleichende Untersuchungen über die Wirkung der Mangan und Eisensalze, Ztbl. med. Wiss., 24 (1866) 369 cit. 89.
107. *Leclerg, J.*, Le diagnostic des intoxications professionnelles par le manganèse. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 5 (1934) 337.
108. *Lemos, A. C.*, Recherches toxicologiques experimentales sur le manganèse. Arch. de mal. profess., 1 (1938) 119.
109. *Lemos, A. C.*, Recherches toxicologiques experimentales sur le manganèse. J. de pharm. et chem., ser. 8, 30 (1939) 206.
110. *Leschke, E.*, Fortschritte in der Erkenntnis und Behandlung der wichtigsten Vergiftungen. VII. Manganvergiftung. München. med. Wchnschr., 79 (1932) 140.
111. *Levine, V. i Sohm, H.*, The effect of manganese on growth, J. Biol. Chem. 59 (1924) XLVIII.
112. *Lloyd Davies, T.*, Manganese Pneumonitis, Brit. J. Industr. Med., 3 (1946) 111.
113. *Lloyd Davies, T. i Harding, H.*, Manganese Pneumonitis, Brit. J. Industr. Med., 6 (1949) 82.

114. *Lewy, F. H. i Tiesenbach, L.*, Die experimentelle Manganperoxyd-Encephalitis und ihre sekundäre Autoinfektion. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 71 (1921) 303.
115. *Lotmar, F.*, Die Stammganglien und die Extrapyramidalen Motorischen Syndrome. Springer, Berlin, 1928.
116. *Loebe, C. U.*, Ueber Manganismus, insbesondere über den »Hahnentritt«. J. f. Psychol. u. Neurol., 47 (1936) 220.
117. *Luck, J.*, Annual Review of Biochem. 5 (1936) 274.
118. *Lund, C. C., Shaw, L. A. i Drinker, C. K.*, Quantitative distribution of particulate material (manganese dioxide) administered intravenously to dog, rabbit, guinea pig, rat, chicken and turtle. J. Exper. Med., 33 (1921) 231.
119. *Lyon-Caen, L. i Jude, A.*, Un cas d'intoxication chronique par le bioxyde de manganèse: parkinsonisme manganique. Ann. de med. leg., 14 (1934) 511.
120. *Lyon-Caen, L. i Jude, A.*, Intoxication chronique par les composés du manganèse, parkinsonisme manganique. Presse méd., 43 (1935) 60.
121. *Manganese in factory smoke and pneumonia in Sauda.* J. A. M. A., 13 (1939) 1426.
122. *Manganese pneumonitis*, Brit. med. J., Annotations, July 6., 1946.
123. *Matsumura, T.*, cit. 178.
124. *McCord, C.*, Manganese poisoning. Cincinnati J. Med., 3 (1922) 382.
125. *McCormick, S.*, Encephalitis with polyncuritis; inhalation of chemical dust (manganese dioxide). Wisconsin Med. J., 36 (1937) 551.
126. *McHargue, J.*, Further evidence that small quantities of copper manganese and zinc are factors in the methabolism of animals. Am J. Physical. 77 (1926) 245.
127. *McNally, W. D.*, Manganese poisoning case. Indust. Med., 4 (1935) 349.
128. *McNally, W. D.*, Industrial manganese poisoning, with a review of the literature. Indust. Med., 4 (1935) 581.
129. *Mella, H.*, The experimental production of basal ganglion symptomatology in Macacus rhesus. Arch. Neurol. and Psychiat., 11 (1924) 405.
130. *Meyer, A.*, Mangan-Vergiftung, chronische, des Zentralnervensystems. Samml. v. Vergift., 1 sec. A 34 (1930) 79.
131. *Mosheim, D.*, Manganvergiftung bei Arbeitern aus der Mangan verarbeitenden Industrie. (Parkinsonähnliche Erkrankung). Klin. Wchnschr. 11 (1932) 1989.
132. *Mosheim, F.*, Manganvergiftung (Demonstration) Zbl. f. d. ges. Neurol. u. Psych., 69 (1932) 726.
133. *Mottoulle, L.*, Le manganisme, Inst. Roy. Colon. Belge, Bull. Seances, 23 (1952) 24. (Excerpta medica VI, 7 [1953] 149).
134. *Muller, M. i Christiaens, L.*, Un nouveau cas d'ntoxication professionnelle par le manganèse. Ann. de med. leg., 19 (1939) 234.
135. *Muller, M. i Christiaens, L.*, L'intoxication professionnelle par le manganèse, Echo med. du Nord 8 (1937) 120.
136. *Muller, M. i Tissie, M.*, Accidents professionnelles dus au manganisme, Arch. med. prof. 10 (1949) 3.
137. *Nazif, M.*, Manganese as an industrial poisoning. J. Egypt. Pub. Assoc., 10 (1936) 1.
138. *Owen, D. i Cohen, H.*, Manganese poisoning. Lancet, 227 (1934) 989.
139. *Pignatari, F.*, Glicemia e lipemia nella intossicazione da manganese. Folia med., 18 (1932) 484.
140. *Pignatari, F. J.*, Modificazioni del contenuto del fosforo nel cervello nella intossicazione sperimentale da manganese. Rassegna di terap. e pat. clin., 4 (1932) 545.
141. *Pneumonia from manganese in smoke.* Lancet, 237 (1939) 847.
142. *Povoleri, F.*, Bronchopolmoniti e produzione di ferromanganese, Med. d. Lavoro, 38 (1947) 30.
143. *Rankama, K. i Sakhama, Th.*, Geochemistry, Cambridge University Press, Chicago, 1952.
144. *Rao, P.*, Die Beziehungen des Mangans zu Leberveränderungen. Beitr. z. path. Anat. u. z. allg. Path., 87 (1931) 599.
145. *Ray, T. i Deysach, L.*, Proc. Soc. Exp. Biol. and Med., 51 (1942) 228, cit. 52.
146. *Reiman, C. i Minot, A.*, Absorption and elimination of manganese ingested as oxides and silicates. J. Biol. Chem., 45 (1920) 133.

147. *Reploh, H.*, Tierexperimentelle Untersuchungen über Lungenveränderungen nach Manganstaub-inhalation. Arbeitsschutz, (1939) 144.
148. *Richards, M. B.*, The colorimetric determination of manganese in biological material. Analyst, 55 (1930) 554.
149. *Rodenacker, G.*, Die chemischen Gewerbekrankheiten und ihre Behandlung, Arbeitsmedizin, H. 12 (1942).
150. *Rodier, J.* i *Rodier, M.*, Le manganisme aux mines marocaines, Bull. Inst. Hyg. Maroc. 9 (1949) 3.
151. *Rudra, M.*, Nature 144 (1939) 668.
152. *Salmon i Planque, R.*, Intoxication par les minerales de manganèse. Ann. d'hyg., 11 (1933) 196.
153. *Sandberg i suradnici*, Proc. soc. exper. Biol. med. 42 (1939) 368.
154. *Sato, J.*, cit. 72.
155. *Scander, A.* i *Sallam, H. A.*, A report on eleven cases of chronic manganese poisoning, J. Egyptian Med. Assoc., 19 (1936) 57.
156. *Schlockow*, Ueber ein eigenartiges Rückenmarksleiden der Zinkhüttenarbeiter. Deutsch. med. Wchschr., 5 (1879) 208, cit. 36, 53, 88.
157. *Schopper, W.*, Ueber Lungenentzündungen bei Brauneisenstein-Bergarbeitern. Arch. f. Hyg., 104 (1930) 175.
158. *Schwarz, L.*, Mangan-Vergiftung, chronische, gewerbliche. Samml. v. Vergift., 1 sec. B 7 (1930) 33.
159. *Schwarz, L.*, Mangan-Vergiftung, chronische, gewerbliche. Samml. v. Vergift., 3 sec. B 28 (1932) 15.
160. *Schwarz, L.*, Gewerbliche Manganvergiftung. Samml. v. Vergift., 7 sec. B 65 (1936) 5.
161. *Schwarz, L.* i *Pagels, J.*, Versuche zur Frühdiagnose der gewerblichen Manganvergiftung. Arch. f. Hyg., 92 (1923) 77.
162. *Seelert, H.*, Ein Fall chronischer Manganvergiftung. Monatschr. f. Psychiat. u. Neurol., 34 (1913) 82.
163. *Seekles, L.*, The Biochemical Approach to Animal Diseases, Vet. J., 104 (1948) 279.
164. *Seiffer, H.*, Manganvergiftung. Berl. klin. Wchschr., 41 (1904) 3/1.
165. *Shils, M.* i *McCollum, E.*, Further studies on the symptoms of manganese deficiency in the rat and mouse. Z. nutrition, 26 (1943) 1.
166. *Sourate, U.*, Du syndrome parkinsonien au cours de l'intoxication chronique par le manganèse. Rev. neurol., 41 pt. 1 (1934) 678.
167. *Stadler, H.*, Zur Histopathologie des Gehirns bei Manganvergiftung. Ztschr. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 154 (1935) 62.
168. *Stoecker, W.*, Ein Fall von fortschreitender Lenticulardegeneration. Ztsch. f. d. ges. Neurol. u. Psychiat., 15 (1913) 251.
169. *Šlezinger, M.*, Prikaz slučaja manganizma, Lij. Vjes. 62 (1940) 361.
170. *Tara, S.*, »Parkinsonisme manganique fruste«, Medicin d'usine, Paris, 10 (1948) 114.
171. *Thompson, R.*, cit. 49.
172. *Trendtel, F.*, Zur Frage des Manganismus. Monatschr. f. Unfallh., 43 (1936) 69.
173. *Ullmann, F.*, Enzyklopädie der technischen Chemie, II Aufl. Urban & Schwarzenberg, Berlin-Wien, 1931.
174. *Uglieri, E. C.*, Esiste una »polmonite da manganese«? Folia med., 23 (1937) 451.
175. *Von Jaksch, R.*, Ueber gehaufte diffuse Erkrankungen des Gehirns und Rückenmarks, an den Typus der multiplen Sklerose mahnend, welche durch eine besondere Aetiologie gekennzeichnet sind. Wien. klin. Rundschau, 15 (1901) 729.
176. *Von Jaksch, R.*, Chronische Mangantoxikose. München. Med. Wchschr., 54 (1904) 541.
177. *Von Jaksch, R.*, Ueber Mangantoxikosen und Manganophobie. München. Med. Wchschr., 54 (1907) 969.
178. *Von Oettingen, W. F.*, Manganese: its distribution, pharmacology and health hazards. Physiol. Rev., 15 (1935) 175.
179. *Von Oettingen, W. F.* i *Sollman, T.*, Manganese: the failure of oral administration to affect the health of birds. J. Indust. Hyg., 9 (1927) 48.

180. *Voss, H.*, Über das Vorkommen von beruflichen Manganvergiftungen in der Stahlindustrie (anlässlich eines Falles von Manganismus bei einem Ferromanganmüller). Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 9 (1939) 456.
181. *Voss, H.*, Progressive Bulbarparalyse und amyotrophische Lateralsklerose nach chronischer Manganvergiftung. Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 9 (1939) 464.
182. *Voss, H.*, Rückenmark und peripheres Nervensystem bei chronischer Manganvergiftung. (Beitrag zur pathologischen Anatomie des Manganismus). Arch. f. Gewerbepath. u. Gewerbehyg., 10 (1941) 550.
183. *Uouk, U.* i *Fugaš, M.*, Neki problemi kemijske analize atmosfere, Arh. hig. rada, 1 (1950) 168.
184. *Wachtel, L.*, *Floehjem, C.* i *Hart, E.*, Studies on the physiology of manganese in the rat. Am. J. Physiol. 140 (1943) 72.
185. *Wagener*, Gewerbliche Manganvergiftung und gesundheitspolizeiliche Massregeln zu ihrer Verhütung. Vrtljschr. f. gerichtl. Med., ser. 3, 27 (1904) 534.
186. *Wallgren, G.*, Om Kronisk manganförgiftning. Nordisk Medicin, 37 (1948) 336.
187. *Wilbur, F. P.*, Manganese poisoning. J. Med. Soc. New Jersey, 29 (1932) 48.
188. *Wilson, G.*, Manganese poisoning: report of a case with symptoms suggestive of bilateral lenticular involvement. Arch. Neurol. and Psychiat., 8 (1922) 332.
189. *Wilkinson, P. B.*, Manganese poisoning: two cases. Caduceus (Hong Kong), 19 (1940) 189.

SUMMARY

CLINICAL AND INDUSTRIAL HYGIENE ASPECTS OF OCCUPATIONAL MANGANESE POISONING

(with report of ten cases)

Ten cases of occupational manganese poisoning having occurred in a plant producing manganese alloys (ferromanganese, spiegeleisen, silicomanganese and silicospiegel) are reported.

All of these patients were engaged on the same work in which they were highly exposed to the inhalation of manganese ore dust and manganese fumes. The manufacturing method of the plant is briefly described. The total length of exposure to manganese varied between 18 months and 12 years.

The most prominent neurological signs corresponded to a mild form of parkinsonian syndrome, in two cases with prevailing unilateral manifestations. The main neurological features were disturbances of gait, present in all cases: patients gave a history of weakness in the legs (and some of them in the arms); the gait was found to be slapping and in one case the so-called »cock-walk« was observed; retropulsion and propulsion, mask-like face, increased muscle tone, inconstant tremor of the hands and of extended tongue, disturbances in speech with palilalic and slow, monotonous voice, and micrographia were often noted. Nearly all patients complained of muscular cramps. Uncontrollable laughter, less frequently weeping, were also noticed. Symptoms of the affection of the pyramidal tract were also seen in one patient and hemihypaesthesia in another.

In blood picture only a slight leucopenia (4.2-4.7 WBC) in 5 patients was found. Liver function tests revealed no abnormalities. Liver biopsy performed in 5 cases showed no histological changes; in one of these, however, a pigment which did not give positive iron reaction, was discovered in large quantities in liver tissue.

Cerebrospinal fluid, examined in 8 cases, gave normal findings in 3 and slight abnormalities in others: globulin reactions were in one case clearly positive and in subsequent three slightly positive; in five patients there were small changes in mastix and collargol reactions. Pneumoencephalography was performed in two cases: there was a

normal finding in one and a slight diffuse cerebral atrophy in the other. Six patients were submitted to electroencephalographic examination: one record was of explicitly low voltage, another one exhibited an abnormality consisting of bursts of generalised medium voltage slow and fast activity; all other records were normal.

Treatment with 2,3-dimercaptopropanol (B. A. L.) was tried in seven cases following the dosage which Thompson suggested for the treatment of hepatolenticular degeneration. In another case pyridoxine was also tried. The patients failed to respond to both kinds of therapy.

A detailed account is given of occurrence of manganese in the nature and its occurrence and role in plant and animal tissue. Industrial uses of manganese, its alloys and compounds are listed. The industries and technical processes which give or might give rise to occupational manganese poisoning are described. The sources of occupational poisoning reported in literature up to the present time are reviewed. The importance of a particular disposition towards manganese poisoning as evidenced by numerous examples from literature is emphasized. Opinions are put forward on the toxicity of manganese and its action upon liver, blood, lungs and other organs. An analysis of symptoms and a comparison with the clinical feature of manganese poisoning as described by other authors is made. Some control methods for the prevention of further manganese poisoning in the plant are recommended.

Case histories of patients are added.

*Neuro-Psychiatric Clinic,
Medical Faculty,
Z a g r e b*

*Institute of Industrial Hygiene,
Z a g r e b*