

# Heidelberger Mangan-Studie Follow-up

K. Lischka, A. Ihrig, W. Wrazidlo, G. Triebig

**Forschung  
Projekt F 1858**

**Forschung  
Projekt F 1858**

K. Lischka  
A. Ihrig  
W. Wrazidlo  
G. Triebig

**Heidelberger Mangan-Studie  
Follow-up**

**Längsschnittstudie zur Frage  
Mangan-assoziiierter Gesundheitsstörungen bei  
Beschäftigten aus der Trockenbatterieherstellung**

Dortmund/Berlin/Dresden 2007

Diese Veröffentlichung ist der Abschlussbericht zum Projekt „Längsschnittstudie zur Frage Mangan-assoziiertes Gesundheitsstörungen bei Beschäftigten aus der Trockenbatterieherstellung“ – Projekt F 1858 – im Auftrag der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin.

Die Verantwortung für den Inhalt dieser Veröffentlichung liegt bei den Autoren.

Autoren: Frau cand. med. Karolina Lischka  
Dr. sc. hum. Dipl.-Psych. Andreas Ihrig  
Dr. med. Dipl.-Phys. Wolfgang Wrazidlo  
Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. Gerhard Triebig

Universitätsklinikum Heidelberg  
Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin  
Abt. Arbeits- und Sozialmedizin  
Voßstr. 2, 69115 Heidelberg

Herausgeber: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin  
Friedrich-Henkel-Weg 1-25, 44149 Dortmund  
Telefon: 0231 9071-0  
Telefax: 0231 9071-2454  
E-Mail: [poststelle@baua.bund.de](mailto:poststelle@baua.bund.de)  
Internet: [www.baua.de](http://www.baua.de)

Berlin:  
Nöldnerstr. 40-42, 10317 Berlin  
Telefon: 030 51548-0  
Telefax: 030 51548-4170

Dresden:  
Proschhübelstr. 8, 01099 Dresden  
Telefon: 0351 5639-50  
Telefax: 0351 5639-5210

Alle Rechte einschließlich der fotomechanischen Wiedergabe und des auszugsweisen Nachdrucks vorbehalten.

Aus Gründen des Umweltschutzes wurde diese Schrift auf Recyclingpapier gedruckt.

ISBN 978-3-88261-061-1

# Inhaltsverzeichnis

|  | Seite           |
|--|-----------------|
| Kurzreferat  | 5               |
| Abstract   | 6               |
| Resumé   | 7               |
| <b>1 Zusammenfassung<br/>Summary</b>                       | <b>8<br/>10</b> |
| <b>2 Einleitung und Ziele</b>                              | <b>12</b>       |
| <b>3 Kollektiv und Methoden</b>                            | <b>14</b>       |
| 3.1 Probandenkollektiv                                     | 14              |
| 3.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer                   | 14              |
| 3.1.2 Einschlusskriterien                                  | 15              |
| 3.1.3 Ausschlusskriterien                                  | 15              |
| 3.1.4 Produktionsablauf und Manganexposition im Betrieb    | 16              |
| 3.1.5 Luftmonitoring                                       | 17              |
| 3.2 Untersuchungsablauf                                    | 18              |
| 3.3 Anamnese   | 19              |
| 3.3.1 Krankheitsanamnese                                   | 19              |
| 3.3.2 Arbeitsanamnese                                      | 19              |
| 3.4 Körperliche Untersuchung                               | 20              |
| 3.4.1 Allgemeine körperliche Untersuchungsbefunde          | 20              |
| 3.4.2 Orientierende klinisch-neurologische Untersuchung    | 20              |
| 3.4.3 Webster-Rating-Scale                                 | 20              |
| 3.5 Klinisch-chemische Untersuchung                        | 21              |
| 3.6 Biomonitoring  | 22              |
| 3.7 Chronischer Belastungsindex (CBI)                      | 22              |
| 3.8 Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren | 23              |
| 3.8.1 Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen           | 23              |
| 3.8.2 Neuropsychologische Verfahren                        | 24              |
| 3.8.3 Psychomotorische Testverfahren                       | 27              |
| 3.9 Magnetresonanztomographie und Pallidum-Index (PI)      | 29              |
| 3.10 Statistische Auswertung                               | 31              |

|          |  |           |
|----------|--|-----------|
| 3.11     | Ethikkommission  | 31        |
| <b>4</b> | <b>Ergebnisse</b>  | <b>32</b> |
| 4.1      | Anamnese   | 32        |
| 4.1.1    | Krankheitsvorgeschichte  | 32        |
| 4.1.2    | Neurologische und psychiatrische Erkrankungen  | 33        |
| 4.1.3    | Medikamentenanamnese   | 34        |
| 4.1.4    | Genussmittelanamnese   | 35        |
| 4.1.5    | Betriebsärztliche Untersuchung   | 37        |
| 4.2      | Allgemeine körperliche Untersuchung  | 37        |
| 4.3      | Orientierende neurologische Untersuchung   | 39        |
| 4.4      | Webster-Rating-Scale   | 40        |
| 4.5      | Klinisch-chemische Untersuchung  | 41        |
| 4.6      | Biomonitoring  | 42        |
| 4.7      | Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren                               | 44        |
| 4.7.1    | Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen   | 45        |
| 4.7.2    | Neuropsychologische Verfahren  | 48        |
| 4.7.3    | Psychomotorische Testverfahren   | 53        |
| 4.8      | Magnetresonanztomographie  | 68        |
| <b>5</b> | <b>Diskussion</b>  | <b>73</b> |
| 5.1      | Anamnese, körperliche Untersuchung und klinisch-chemische Untersuchung               | 73        |
| 5.2      | Biomonitoring  | 74        |
| 5.3      | Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren                               | 76        |
| 5.3.1    | Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen   | 76        |
| 5.3.2    | Neuropsychologische Verfahren  | 77        |
| 5.3.3    | Psychomotorische Testverfahren   | 77        |
| 5.4      | Magnetresonanztomographie  | 82        |
| 5.5      | Schlussfolgerungen   | 85        |
| <b>6</b> | <b>Literaturverzeichnis</b>  | <b>87</b> |
| <b>7</b> | <b>Abkürzungsverzeichnis</b>   | <b>93</b> |
| <b>8</b> | <b>Danksagung</b>  | <b>95</b> |
| Anhang   | Standardisierte Untersuchungsbögen für die klinischen und apparativen Untersuchungen | 96        |

# **Längsschnittstudie zur Frage Mangan-assoziiierter Gesundheitsstörungen bei Beschäftigten aus der Trockenbatterie-Herstellung**

## **Kurzreferat**

Im Rahmen der Längsschnittstudie soll untersucht werden, ob die Ergebnisse der Erstuntersuchung (1995 und 1996) zu bestätigen sind. Von besonderem Interesse ist die Prognose der Mangan-Einlagerungen im Gehirn, die indirekt mittels Kernspintomographie nachgewiesen werden können.

Die aktuelle Untersuchung der 33 Männer zeigt eine geringere Manganbelastung im Vergleich zur Erstuntersuchung. Diese ist Folge arbeitstechnischer Verbesserung. Die körperlich-neurologische Untersuchung sowie die Anwendung neuropsychologischer und psychomotorischer Methoden ergeben bei keinem Probanden Befunde eines Parkinson-Syndroms. Dosis-Wirkungs-Beziehungen lassen sich zwischen der aktuellen bzw. chronischen Manganexposition und den psychomotorischen Variablen nicht bestätigen. Der Pallidum-Index bzw. die T1-gewichteten Signalintensitäten im Globus pallidus zeigen im Vergleich zur Erstuntersuchung keine wesentliche Änderung. Der Pallidum-Index korreliert statistisch signifikant mit der chronischen Manganbelastung, jedoch nicht mit den Blut-Manganspiegeln. Zwischen Pallidum-Index einerseits und den psychomotorischen Variablen andererseits resultieren keine statistisch signifikanten Assoziationen.

Die Untersuchungsergebnisse belegen, dass der derzeit gültige Biologische Grenzwert (BAT-Wert) von 20 µg Mangan pro Liter Blut ausreichend vor neurotoxischen Effekten schützt.

## **Schlagwörter:**

Mangan, Neurotoxizität, psychomotorische Testung, Magnetresonanztomographie, Pallidum-Index, biologischer Grenzwert, arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchung

# Follow-up study to examine manganese related health effects in workers of a dry cell battery plant

## Abstract

Main aim of the study was to follow up workers of a dry cell battery plant in order to confirm the results of the first examination in 1995 and 1996. Especially the prognosis of manganese (Mn) deposits in the brain should be examined.

The current body burden of the 33 men ranged between 2.4 and 15.9  $\mu\text{g Mn/l}$  blood (mean value: 7.6  $\mu\text{g/l}$  blood). These amounts were lower than in 1995/1996, which is due to technical improvements of the workplaces.

The physical examination and the applied neuropsychologic as well as psychomotor tests revealed no signs of a Parkinson syndrome. There were no associations between current and chronic Mn-exposure and psychomotor variables.

The palladium index (PI) was significantly associated with chronic manganese exposure, however not with current Mn concentration in blood.

There was also no statistical significant association between PI and psychomotor variables.

It is concluded, that chronic rather than short-term exposure determines the T1 signal intensities (Pallidum Index).

## Key words:

Manganese, neurotoxicity, magnetic resonance tomography, pallidum index, psychomotoric tests, occupational exposure limit

# Étude de panel sur les questions de santé associées au manganèse chez les employés de la production de batteries sèches

## Résumé

Dans le cadre de l'étude de panel, il est à analyser si les résultats des premières études (1995 et 1996) peuvent être confirmés.

Un intérêt tout particulier est à porter à l'accumulation de manganèse (Mn) dans le cerveau qui peut être indirectement mise en évidence à l'aide d'un appareil à imagerie par résonance magnétique (I.R.M.).

L'étude actuelle des 33 employés révèle une faible exposition au manganèse par rapport à la première étude. La concentration moyenne de manganèse étant de 7,6 µg/l (2,4 – 15,9 µg/l). Ceci est dû aux améliorations des techniques de travail.

Les analyses corporelles et neurologiques, ainsi que l'utilisation de méthodes neuropsychologiques et psychomotrices n'ont révélées chez aucun employé de syndromes de la maladie de Parkinson. Les rapports entre doses et effets ne se laissent pas prouver entre l'actuelle, plus précisément la constante exposition au manganèse, et les variations psychomotrices. L'indice de palladium, plus précisément les intensités de signal des T1 dans le globus pallidus ne montrent pas de changements importants par rapport à la première étude. L'indice de palladium corrèle statistiquement de façon significative avec l'exposition constante au manganèse mais non pas avec le taux de manganèse dans le sang. Il ne résulte aucune association statistiquement significative entre l'indice de palladium d'un côté et les variations psychomotrices de l'autre.

Les résultats de l'étude démontrent que l'actuelle valeur limite biologique en vigueur (taux BAT) de 20µg Mn/l de sang protège suffisamment des effets neurotoxiques.

## Mots clés:

Manganèse, toxicité neurologique, tests psychométriques, I.R.M., indice de palladium, examen de prévention de la médecine du travail



# 1 Zusammenfassung

## Ziele

Das wesentliche Ziel der Längsschnittstudie ist es, die Ergebnisse der ersten Untersuchung (Querschnitt) der Jahre 1995 und 1996 zu überprüfen. Insbesondere soll die Frage nach der Prognose der Mangan-Einlagerungen im Gehirn unter Berücksichtigung der weiteren beruflichen Exposition beantwortet werden. Ferner ist zu beurteilen, ob der biologische Grenzwert (BAT-Wert) von 20 µg Mangan pro Liter Blut die Gesundheit der Beschäftigten ausreichend schützt. Weiterhin sind Empfehlungen zur gezielten arbeitsmedizinischen Vorsorge bei Mangan-exponierten Beschäftigten abzuleiten.

## Kollektiv und Methode

Für die Nachuntersuchung stehen 33 Männer zur Verfügung, von denen 30 noch in der Trockenbatterie-Herstellung arbeiten; drei Personen befinden sich bereits im Ruhestand. Somit können 69 % des früheren Kollektivs untersucht werden. Gründe für die Nichtteilnahme sind: Mangelndes Interesse, keine Zeit, neue Arbeitsstelle. Zwei Personen sind unbekannt verzogen.

Das Untersuchungsprogramm umfasst die Erhebung der Anamnese, den körperlich-neurologischen Status unter Berücksichtigung der Webster-Rating-Skala, neuropsychologische und psychomotorische Testungen, das Biomonitoring (Bestimmung von Mangan im Blut und Spontanharnprobe) und eine Kernspintomographie des Kopfes zur Bestimmung des Pallidum-Index (PI).

Bei den neuropsychologischen und psychomotorischen Testungen handelt es sich im Einzelnen um:

- Beschwerde- und Befindlichkeitsfragebögen: B-L, PNF, Q 18
- Neuropsychologie: MWT-B, c.I.-Test, KAI, TMT, DCS, Zahlen-Symbol-Test
- Psychomotorik: Wiener Reaktionsgerät, motorische Leistungsserie, Schriftprobe.

## Ergebnisse

Die aktuellen Mangan-Blutkonzentrationen sind mit einem Mittelwert von 7,6 µg/l (2,4 bis 15,9 µg/l) signifikant geringer als bei der Erstuntersuchung (MW 12,2 µg/l, 3,9 bis 23,2 µg/l). Die verminderte Manganbelastung ist Folge von veränderten Produktionsabläufen und verbesserten technischen Staubschutzmaßnahmen am Arbeitsplatz.

Anamnese und körperlicher Untersuchungsbefund einschließlich Webster-Rating-Skala ergeben bei keinem Probanden klinische Zeichen eines Parkinson-Syndroms (Tremor, Rigor, Akinese).

Die Auswertung der neuropsychologischen und psychomotorischen Befunde ergibt zwar statistische Unterschiede, die jedoch keine konsistenten oder biologisch plausiblen Zusammenhänge mit der Manganbelastung aufweisen.

Der Pallidum-Index (PI) als Maß für die T1-gewichtete Signalintensität im Globus pallidus liegt in der gleichen Größenordnung wie bei der Erstuntersuchung. Während eine statistisch signifikante Assoziation zwischen dem Pallidum-Index und dem Mangan-Blutspiegel nicht nachzuweisen ist, steigt der PI mit zunehmender chronischer Manganexposition (chronischer Belastungsindex) signifikant an. Bedeutsame statistische Assoziationen zwischen dem Pallidum-Index einerseits und psychomotorischen Variablen andererseits liegen nicht vor.

## **Schlussfolgerungen**

Die innere Manganexposition der Nachuntersuchung ist in Folge technischer Arbeitsplatzverbesserungen geringer als bei der Erstuntersuchung.

Die erhöhten Signalintensitäten im Globus pallidus sind wahrscheinlich Folge der chronischen Mangan-Einlagerung. Eine Korrelation zwischen Pallidum-Index und psychomotorischen Variablen besteht nicht, so dass für die Neurotoxizität von Mangan ein komplexer Mechanismus anzunehmen ist.

Die Längsschnitt-Studie ergibt keine Anhaltspunkte dafür, dass eine innere Manganbelastung mit Blutspiegeln von kleiner 20 µg/l mit relevanten neurotoxischen Effekten assoziiert ist.

Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchung ist die Bestimmung der Mangan-Blutkonzentration die wichtigste diagnostische Maßnahme. Bei der körperlichen Untersuchung ist insbesondere auf psychomotorische und neuropsychologische Veränderungen zu achten.

# Summary

## Aims

Main aim of the study was to follow up workers of a dry cell battery plant in order to confirm the results of the first examination in 1995 and 1996. Especially the prognosis of manganese (Mn) deposits in the brain should be examined.

Another aim was to control, whether the biologic exposure limit (BAT value) of 20 µg Mn/l blood does protect the health of the employees sufficiently. Furthermore the results should be considered to recommend for specific preventive measures in occupational medicine.

## Subjects and methods

Thirty-three men of the former study group of 48 male workers (69 %) could be re-examined. 30 subjects were still working, three men were retired.

The reasons not to participate were: No interest, no time, private reasons. The addresses of two subjects could not be found.

The following methods were applied

- Medical history and health questionnaire
- Physical examination and Webster Rating Scale
- Biological monitoring (Mn in blood and urine)
- Neuropsychological and psychomotoric examinations (MWT-B, C.I.-Test, KAI, TMT, reaction times)
- Magnetic resonance imaging (MRI), Pallidum-Index (PI)

## Results

The mean concentration of manganese in blood was 7.6 µg/l (range: 2.4-15.9 µg/l) and in urine 0.7 µg/l (range: 0.2-2.7 µg/l). Compared to former results (Mn blood: 11.9 µg/l (3.9-23.3 µg/l )) the body burden was significantly lower. This result is in accordance with reduced exposures due to technical improvements at the workplaces.

There was no subject with clinical signs of manganism or Parkinson-syndrome.

The results of neuropsychological and psychomotor tests showed some statistically significant differences regarding health complaints, steadiness and movements. Analyses with covariates such as age, alcohol consumption, verbal intelligence, demonstrated no consistent or biologic plausible associations. There were also no hints for dose-effect-relationships using manganese blood level and a "chronic exposure index (CEI)".

The current mean Pallidum-Index (PI) was 91.6 (88.8-94.4). It showed no significant difference in comparison to the former result (92.0 (86.0-95)).

There was a significant association between the CEI and the PI, e.g. an increased T1 signal intensity in higher Mn exposed subjects. This result confirms the previous finding. Contrary to the former result, there was no association between Mn-blood levels and PI. This can be explained by current lower body burden with manganese.

## **Conclusions**

The follow-up examination showed a decreased manganese exposure due to technical improvements at the workplaces.

The association between manganese exposure and increased T1 signal intensity (Palladium-Index) indicates a chronic rather than an acute effect.

There were no clinical signs and no specific neurological dysfunctions in relation to manganese exposure.

The results of this study confirm the current occupational limit value (BAT-value) of 20 µg Mn/l blood.

For prevention in occupational medicine biomonitoring in blood is crucial to estimate individual health risk.

## 2 Einleitung und Ziele

Die gesundheitlichen Auswirkungen einer chronischen Exposition gegenüber Mangan und Manganverbindungen an verschiedenen Arbeitsplätzen betreffen eine aktuelle wissenschaftliche Fragestellung, die in den letzten Jahren von mehreren Autorengruppen intensiv untersucht wurde (DIETZ et al., 2003; LUCCHINI et al., 1995; MERGLER et al., 1994; ROELS et al., 1992 und 1999; YOUNG et al., 2005). Unter den Expositionsbedingungen, wie sie an modernen Arbeitsplätzen im Allgemeinen vorliegen, wird die kritische Toxizität dieses Metalls durch die Effekte auf das zentrale Nervensystem bestimmt. Das Vollbild der Erkrankung, das als „Manganismus“ bezeichnet wird, entspricht in Hinsicht auf das klinische Erscheinungsbild weitgehend der Parkinsonschen Erkrankung (WHO, 1986). Die Ähnlichkeit zwischen Manganismus und Morbus Parkinson besteht dabei zunächst nur auf der Symptomebene, sie wird jedoch durch den Nachweis von Läsionen in den Basalganglien, insbesondere im Globus pallidus, gestützt (MCMILLAN, 1999). Die besondere pathogenetische Rolle der extrapyramidalen Regionen des ZNS wird durch neuere Untersuchungsbefunde bei Mangan-exponierten Personen mit bildgebenden Verfahren untermauert (CHU et al., 1995; PAL et al., 1999; DIETZ et al., 2001b; HERNANDEZ et al., 2002; PARK et al., 2003; KLOS et al., 2005; FITSANAKIS et al., 2006).

Die aktuellen Studienergebnisse zur chronischen Neurotoxizität von Mangan lassen sich dahingehend interpretieren, dass motorische Störungen und psychomotorische Leistungseinbußen sensitive und relativ spezifische Effekte sind. Zu den relevanten psychologischen Funktionen, die im Zusammenhang mit einer erhöhten Manganbelastung beeinträchtigt sein können, gehören Gedächtnisleistungen, Reaktionszeiten sowie komplexe kognitive Leistungen. Demgegenüber sind subjektive Beschwerden und Befindlichkeitsstörungen zu unspezifisch, um konkrete Schlussfolgerungen ziehen zu können (Übersicht siehe BAT-Begründung 2001; GREIM und DREXLER (Hrsg.), 2003).

Die Ergebnisse der Erstuntersuchung („Heidelberger Mangan-Studie“), einer multidisziplinären Querschnittsstudie, belegen auf statistischer Basis signifikante Zusammenhänge zwischen der chronischen Manganbelastung einerseits und kognitiven sowie psychomotorischen Auffälligkeiten andererseits (DIETZ et al., 2001a). Ein wichtiger Befund dieser Studie ist die statistisch signifikante positive Korrelation zwischen chronischer Manganexposition, die mittels eines Belastungsindex erfasst wurde, und dem kernspintomographisch ermittelten Pallidum-Index bei 48 Männern.

Die Resultate der „Heidelberger Mangan-Studie“ wurden von der Arbeitsgruppe „Aufstellung von Grenzwerten in biologischem Material“ der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft für die Ableitung eines Biologischen Arbeitsstofftoleranz-Wertes (BAT-Wert) mit herangezogen (GREIM und DREXLER (Hrsg.), 2001). Grundlage für die Evaluierung des BAT-Wertes sind sowohl der Zusammenhang zwischen innerer Exposition und gesundheitlichen Effekten als auch die Korrelation zwischen äußerer und innerer Belastung. Bei Meta-analytischer Betrachtung der verfügbaren Daten war eine Dosis-Wirkungs-Beziehung zwischen innerer Belastung (Mangan-Blutspiegel) und den verschiedenen Zielvariablen (Tremor, Kurzzeitgedächtnis, Reaktionszeit und Tapping) nicht ableitbar. Demgegenüber stellt die Beziehung zwischen äußerer

Wirkkonzentration und dem Mangan-Blutspiegel eine ausreichende Basis für die Ableitung des BAT-Wertes dar. Eine Luftkonzentration (MAK-Wert) von 0,5 mg/m<sup>3</sup> entsprechen rund 20 µg Mangan pro Liter Blut bestimmt als 95-Prozent-Vertrauensintervall (GREIM und DREXLER (Hrsg.), 2001).

Trotz der umfangreichen Datenlage sind mehrere wichtige Fragen zur chronischen Neurotoxizität von Mangan noch unbeantwortet.

Es ist deshalb das Ziel der „Heidelberger-Längsschnittstudie“, im Rahmen einer Nachuntersuchung folgende Aspekte weiter abzuklären:

1. Die Prognose der Mangan-Einlagerung im Gehirn im zeitlichen Verlauf und nach verminderter Exposition.
2. Die Beziehung zwischen Mangan-Einlagerung und psychomotorischen Veränderungen.
3. Die Überprüfung des BAT-Wertes, d.h. sind signifikante neurotoxische Effekte bei Blut-Manganspiegel von kleiner 20 µg/l nachweisbar.
4. Diagnostische Maßnahmen im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen von Mangan-exponierten Beschäftigten.

### 3 Kollektiv und Methoden

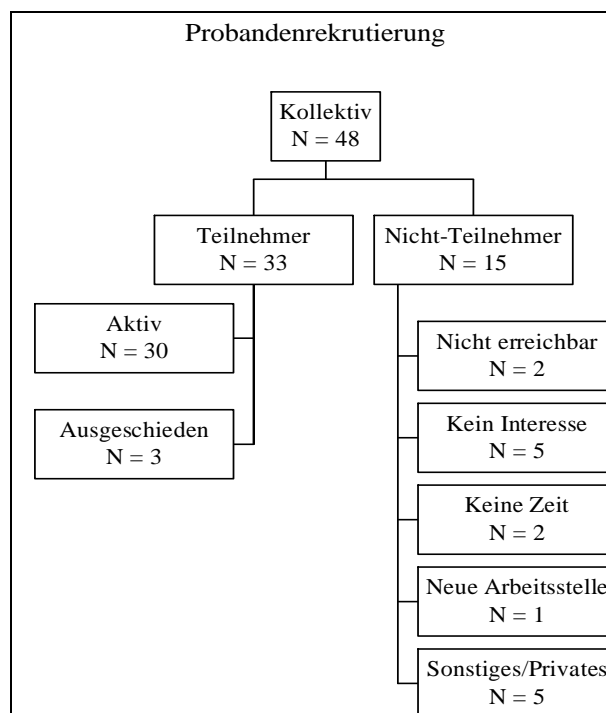
#### 3.1 Probandenkollektiv

##### 3.1.1 Rekrutierung der Studienteilnehmer

Im Rahmen der „Heidelberger Mangan-Studie“ werden von 76 Arbeitnehmern aus dem Trockenbatterien-herstellenden Teilkollektiv MRT-Befunde erstellt und Signalintensitätsunterschiede in Form des Pallidum-Indexes bestimmt. Bei 48 Männern zeigt sich in der Erstuntersuchung bei der Auswertung der MRT-Befunde auf Gruppenbasis eine signifikante Assoziation zwischen dem Chronischen Belastungsindex (CBI) und dem Pallidum-Index (PI) (DIETZ et al., 2001a). Diese statistisch signifikante Assoziation zwischen CBI und PI ist das Auswahlkriterium für die Nachuntersuchung. Somit stellen die 48 männlichen Probanden das Kollektiv für die Rekrutierung der Teilnehmer zur Nachuntersuchung dar. Da sich bei den 28 weiblichen Arbeitnehmern in der Erstuntersuchung auf Gruppenbasis keine statistisch bedeutsame Assoziation zwischen CBI und PI zeigt, werden sie nicht in das Kollektiv für die Nachuntersuchung aufgenommen.

Eine Anfrage an die 48 männlichen Arbeitnehmer zur freiwilligen Teilnahme an der Nachuntersuchung wird gestellt. Sie werden dabei über Umfang, Durchführung und Ziele der Nachuntersuchung ausreichend informiert. Die Geschäftsführung des Unternehmens stimmt der Nachuntersuchung zu und stellt die Arbeitnehmer für den Tag der Untersuchungen frei.

Abbildung 3.1 gibt eine Übersicht über die Probandenrekrutierung.



**Abb. 3.1** Rekrutierung der Probanden mit Angabe der Gründe für Nichtteilnahme

Von den 48 angefragten Arbeitnehmern entscheiden sich 33 für eine Teilnahme an der Nachuntersuchung. Für 15 Personen ist eine Teilnahme nicht möglich. Als Gründe für eine Nicht-Teilnahme geben fünf Arbeitnehmer mangelndes Interesse und zwei Arbeitnehmer einen Zeitmangel an. Ein Arbeitnehmer hat eine neue Beschäftigung und erhält davon keine Befreiung, zwei Personen sind unbekannt verzo-gen bzw. nicht erreichbar. Weitere fünf Personen geben private Gründe für die Nicht-Teilnahme an (z.B. Pflege der Ehefrau oder Renovierungsarbeiten). Die Frage, ob Erkrankungen vorliegen, bei denen ein Zusammenhang mit der Manganexposition vermutet wird, wird von allen Personen verneint.

In die Nachuntersuchung werden auch 3 Probanden einbezogen, die nicht mehr im Betrieb des Trockenbatterieherstellers tätig sind. Hierbei wird ein Vergleich der Testleistungen dieser Studienteilnehmer mit den noch Mangan-exponierten Arbeitnehmern angestrebt. Sie sind vor einem, drei und vier Jahren ausgeschieden. Die Mangankonzentrationen im Blut liegen im Schnitt über den Konzentrationen der noch im Betrieb arbeitenden Probanden (11,0 vs. 7,2 µg/l). Insbesondere der ein Jahr zuvor ausgeschiedene Teilnehmer hat die höchste Konzentration von Mangan im Blut (15,9 µg/l). Da sich die Mangankonzentrationen der weiter im Betrieb tätigen Personen nicht wesentlich von den ausgeschiedenen Personen unterscheidet, erfolgt eine gemeinsame Auswertung.

### **3.1.2      Einschlusskriterien**

Die Arbeitnehmer männlichen Geschlechts, bei denen ein vollständiger Datensatz aus der Erstuntersuchung und eine auf Gruppenbasis signifikante Assoziation zwischen CBI und PI in der Erstuntersuchung vorliegen, sollen in die Nachuntersuchung eingeschlossen werden. Ferner ist wesentliches Einschlusskriterium die schriftlich dokumentierte freiwillige Teilnahme der Studie.

### **3.1.3      Ausschlusskriterien**

#### Vorbestehende Erkrankungen

Ein Ausschluss von der statistischen Auswertung erfolgt nach Abschluss der Untersuchungen bei Bestehen schwerwiegender neurologischer und psychiatrischer nicht Mangan-assoziiertes Erkrankungen, die einen Einfluss auf die Ergebnisse haben könnten (z.B. Bandscheibenvorfall der Halswirbelsäule mit klinischer Symptomatik in Form von Sensibilitätsstörungen).

#### Medikamente

Die Medikamentenanamnese soll insbesondere der Erfassung von Medikamenten dienen, die eine potentielle Wirkung auf das periphere und zentrale Nervensystem haben und zu deren Nebenwirkungsspektrum das Auslösen von extrapyramidalen Symptomen gehört. Die Einnahme solcher Medikamente gilt als Ausschlusskriterium von der statistischen Auswertung.

Grundsätzlich können alle 33 Studienteilnehmer in die statistische Auswertung der Untersuchungsergebnisse eingeschlossen werden. Zwei Probanden müssen von einem Teil der Auswertung ausgeschlossen werden. Der eine Proband gibt einen



Bandscheibenvorfall und ein Sulcus ulnaris Syndrom mit Sensibilitätsstörungen in der rechten Hand an. Bei dem zweiten Probanden liegt ein Bandscheibenvorfall mit Sensibilitätsstörungen in den ersten drei Fingern der rechten Hand zugrunde. Da diese Beschwerden keine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten hervorrufen, jedoch einen Einfluss auf die Ergebnisse der psychomotorischen Testverfahren haben könnten, werden diese beiden Probanden nicht in die Auswertung der psychomotorischen Testverfahren (Wiener Reaktionsgerät und Motorische Leistungsserie (MLS) nach STURM und BÜSSING) einbezogen.

### **3.1.4 Produktionsablauf und Manganexposition im Betrieb**

In dem Betrieb, dem die Studienteilnehmer entstammen, werden Trockenzellbatterien nach dem Prinzip des Leclanché-Elements hergestellt. Für die Produktion der Trockenzellbatterien wird Braunstein (Mangandioxid) benötigt. Die rekrutierten Studienteilnehmer sind in der Produktion tätig. Die Einteilung der Arbeitsbereiche erfolgt analog der Erstuntersuchung. Dabei werden drei Bereiche mit unterschiedlich hoher Manganexposition in der Werkhalle des Trockenbatterieherstellers definiert (DIETZ et al., 2001a). Eine solche Einteilung kann durch eine erneute Werkbesichtigung im Rahmen der Nachuntersuchung bestätigt werden.

Die Einteilung bezieht sich auf folgende Bereiche der Werkhalle: der „Schwarzbereich“ bezeichnet die Manganmischerei, der „Graubereich“ die Fertigungslinien und der „Weißbereich“ das Lager, die Verpackung und die Qualitätskontrolle. Die Arbeitsbereiche sind durch automatische Schiebetüren voneinander getrennt, die zumindest zeitweise geöffnet sind. Somit ist eine Manganexposition in allen Arbeitsbereichen möglich.

#### Schwarzbereich

In diesem Bereich findet zunächst die Anlieferung des Braunsteins statt. Bis 2001 war der Braunstein in kleineren Säcken abgepackt. Ab dem Jahr 2001 erfolgt die Umstellung auf so genannte „Big Bags“ von 1000 kg Gewicht. Diese werden mit Hilfe von Gabelstaplern und Kränen in betriebseigene Behälter umgefüllt. Eine sichtbare Staubaufwirbelung erfolgt nur unmittelbar nach dem Öffnen eines „Big Bag“ und anschließender Umfüllung. Hier sind technische Absaugvorrichtungen angebracht, um die Staub-Belastung zu verringern. Bei diesem Arbeitsschritt sind die Beschäftigten zudem aufgefordert, eine Atemschutzmaske zu tragen. Die Weiterverarbeitung des Braunsteins erfolgt in der Presserei in offenen Systemen. Der „Schwarzbereich“ weist die höchsten Mangan-Luftkonzentrationen auf.

#### Graubereich

An den Fertigungslinien werden die Braunsteinrohlinge in Batteriemäntel verpackt und schließlich verschlossen. Hier besteht ein deutlich geringerer Kontakt mit Mangan-haltigem Staub. Weder technische noch persönliche Schutzmaßnahmen zur Verringerung der Manganexposition sind in diesem Bereich vorhanden.

## Weißbereich

Der Produktionsablauf in diesem Bereich beinhaltet die Verpackung, Lagerung und Kontrolle der geschlossenen Batterien. Eine sichtbare Staubbelastung kann im „Weißbereich“ nicht mehr festgestellt werden. Hier kommt es nur zu einer sehr geringen Manganexposition.

Für die statistische Auswertung der neuropsychologischen und psychomotorischen Testverfahren werden die Studienteilnehmer in zwei Gruppen eingeteilt, um die Hochexponierten mit den Niedrigexponierten vergleichen zu können. Die Einteilung erfolgt in eine „Schwarzgruppe“, also die Arbeitnehmer, die seit 1995 auch im Schwarzbereich tätig waren (N=18). Die zweite Gruppe setzt sich aus den Arbeitnehmern, die im Grau- oder Weißbereich jedoch seit 1995 nicht im Schwarzbereich gearbeitet haben, zusammen („Weißgraugruppe“, N=15).

### **3.1.5 Luftmonitoring**

Bei der Trockenbatterieherstellung wird Mangan in Form von Braunstein benutzt, das während der Produktionsabläufe als Staub an den Arbeitsplätzen vorhanden ist. Zur Abschätzung der Exposition am Arbeitsplatz werden daher stationäre Messungen durchgeführt. Die unten angeführten Mangankonzentrationen beruhen auf stationären Messungen des Betriebes, die mit Sammelgeräten (Gilair 5 UM01-09, PAS GSA 3000 und PASP4000) im Zeitraum von 1995 bis März 2005 durchgeführt wurden. Die Dauer der Probenahmen betrug zwischen 1,8 und 6 Stunden. Die analytische Bestimmung erfolgte mit dem Bestimmungsgerät AAS Unicam 939 mit einer Nachweisgrenze von 0,01 mg/m<sup>3</sup>.

Die Messorte lassen sich dem Schwarzbereich und dem Graubereich zuordnen. Für jeden Messort ist für jedes Jahr ein Mittelwert der gemessenen Mangankonzentration berechnet worden, der sich aus mehreren Einzelmessungen ergibt. Die mittleren Mangankonzentrationen unterscheiden sich an den verschiedenen Messorten. Deshalb wird in unten aufgeführter Tabelle 3.1 für den Schwarzbereich und den Graubereich für jedes Jahr der Bereich von niedrigstem und höchstem Mittelwert aufgeführt. Damit lassen sich die Unterschiede zwischen den verschiedenen Messorten besser wiedergeben.

Im Graubereich liegen die mittleren Messwerte mit der Ausnahme von 0,69 mg/m<sup>3</sup> im Jahr 1997 stets unter dem Luftgrenzwert von 0,5 mg/m<sup>3</sup>. Im Schwarzbereich werden demgegenüber häufiger Konzentrationen oberhalb des Luftgrenzwertes gemessen. Die maximale mittlere Luftkonzentration ist im Jahr 1997 mit 3,04 mg/m<sup>3</sup> dokumentiert. Im zeitlichen Verlauf fällt auf, dass ab 2000 die durchschnittliche Manganexposition abnimmt. Noch deutlicher zeigt sich die Abnahme der Manganexposition an den im Jahr 2005 durchgeführten Messungen. Insgesamt zeigt die Entwicklung, dass die Unterschiede der Mangankonzentrationen zwischen Schwarz- und Graubereich geringer werden.

Die Reduktion der Manganexposition in den letzten Jahren ist Folge der Änderung von technischen Abläufen. Der im Schwarzbereich angelieferte und umgefüllte Braunstein liegt ab dem Jahr 2001 in „Big Bags“ von 1000 kg Gewicht vor. Die „Big Bags“ werden mit Hilfe von Gabelstaplern und Kränen in betriebseigene Behälter umgefüllt. Eine sichtbare Staubaufwirbelung erfolgt nur unmittelbar nach dem Öffnen eines „Big Bag“ und anschließender Umfüllung. Hier sind technische Absaugvorrich-

tungen angebracht, um die Staub-Belastung zu verringern. Vor der Umstellung war der Braunstein in kleineren Säcken abgepackt, die von den Arbeitnehmern ohne technische Hilfsmittel umgefüllt wurden, so dass es hierbei zu einer stärkeren Exposition gegenüber dem Mangan-haltigen Staub kam.

**Tab. 3.1** Ergebnisse des Luftmonitorings

| Jahr | Mangankonzentration in mg/ m <sup>3</sup> |             |
|------|---|-------------|
|      | Schwarzbereich                            | Graubereich |
| 1995 | 0,26                                      | 0,05        |
| 1996 | 1,20                                      | -           |
| 1997 | 1,12 - 3,04                               | 0,05 - 0,69 |
| 1998 | 0,14 - 1,32                               | 0,08        |
| 1999 | 0,48 - 2,08                               | -           |
| 2000 | 0,11 - 0,30                               | 0,10 - 0,15 |
| 2001 | 0,26 - 1,76                               | -           |
| 2002 | 0,14 - 1,24                               | 0,40        |
| 2003 | 0,03 - 1,41                               | 0,05 - 0,36 |
| 2004 | 0,08 - 1,31                               | 0,03 - 0,18 |
| 2005 | 0,06 - 0,26                               | 0,04        |

### 3.2 Untersuchungsablauf

Der Zeitraum der Untersuchung erstreckt sich über die Monate Januar bis März 2005. Es werden jeweils zwei Studienteilnehmer an einem Tag untersucht. Die Anreise nach Heidelberg erfolgt am Morgen des Untersuchungstages. Die Probanden finden sich um 9.00 Uhr im Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin ein. Zunächst erfolgt eine Begrüßung der beiden Teilnehmer sowie eine Klärung von möglichen Fragen und die Erläuterung des Untersuchungsablaufs. Zudem unterzeichnen die Probanden eine Einverständniserklärung, in der ihnen zugesichert wird, zu jedem Zeitpunkt und ohne Angabe von Gründen die Untersuchungen abbrechen zu können.

Die beiden Teilnehmer werden zeitlich versetzt untersucht. Zunächst wird bei einem der Probanden die Anamnese zum gesundheitlichen Zustand und zur beruflichen Situation mit Hilfe standardisierter Fragebögen, die bereits in der Erstuntersuchung eingesetzt wurden, erhoben. Es erfolgt die körperliche Untersuchung sowie die Entnahme einer Blut- und Urinprobe, bevor dieser Proband als erster zur MRT-Untersuchung geht. Termine für die Magnetresonanztomographie werden von Seiten der radiologischen Praxis so vergeben, dass diese Untersuchung bei einem Probanden am Morgen und bei dem anderen Probanden am frühen Nachmittag stattfindet. Nach der MRT-Untersuchung hat der Proband Zeit für eine Mittagspause, an die sich die neuropsychologischen und psychomotorischen Testverfahren anschließen.

Der andere Teilnehmer wird am Morgen zunächst neuropsychologisch untersucht. Im Anschluss daran finden die Anamneseerhebung, die körperliche Untersuchung und die Entnahme der Blut- und Urinproben statt. Nach der Mittagspause schließt sich für diesen Teilnehmer die MRT-Untersuchung an.

Nach Durchführung aller Untersuchungen an beiden Teilnehmern wird ein Abschlussgespräch geführt, bei dem auf Rückfragen allgemeiner Art und auf schon vorliegende Untersuchungsergebnisse eingegangen werden kann. Außerdem wird den Probanden die Aufwandsentschädigung ausbezahlt, bevor sie die Heimfahrt antreten.

### **3.3 Anamnese**

Bei der Anamnese werden Angaben zur gesundheitlichen und beruflichen Situation seit 1996 mittels standardisierter Erhebungsbögen erfasst.

#### **3.3.1 Krankheitsanamnese**

Die Befragung umfasst eine Zwischenanamnese schwerwiegender Erkrankungen aller Organsysteme sowie Allergien und Operationen unter Vollnarkose. Gesondert werden neurologische und psychiatrische Erkrankungen sowie zum Untersuchungszeitpunkt bestehende Beschwerden des Probanden erfragt. Außerdem wird eine Einschätzung vorgenommen, ob sich laut Anamnese Hinweise auf eine Beeinflussung des zentralen oder peripheren Nervensystems oder auf einen Parkinsonismus ergeben.

Es schließt sich eine Medikamentenanamnese an, bei der erfragt wird, welche Medikamente eingenommen werden. Hier erfolgt auch die Einschätzung eines möglichen Einflusses der Medikation auf das zentrale oder periphere Nervensystem.

Bei der Erhebung der Genussmittelanamnese wird der Konsum an Tabak und Alkohol erfasst. Insbesondere geht es um die Erfassung des Zeitpunkts und der Menge des letzten Alkoholkonsums und des in einer Woche durchschnittlichen Alkoholkonsums, um einen Einfluss dieses Faktors auf die Untersuchungsergebnisse beurteilen zu können.

#### **3.3.2 Arbeitsanamnese**

Die Arbeitsanamnese baut auf den Angaben auf, die bei der Erstuntersuchung im Jahr 1995 erhoben wurden (DIETZ et al., 2001a). Hier sind die seit 1995 durchgeführten beruflichen Tätigkeiten und die damit verbundene Manganexposition von besonderem Interesse. Zunächst wird die Gesamtdauer der Tätigkeit im Betrieb erfragt. Zusätzlich wird für jedes Arbeitsjahr erfasst, in welchem Bereich des Betriebes der Proband tätig gewesen ist. Es erfolgt auch die Erfassung von bei betriebsärztlichen Untersuchungen gefundenen Auffälligkeiten.

## **3.4 Körperliche Untersuchung**

### **3.4.1 Allgemeine körperliche Untersuchungsbefunde**

Die biometrischen Daten und die Befunde der allgemeinen körperlichen Untersuchung werden standardisiert erfasst.

Die körperliche Untersuchung beinhaltet folgende Maßnahmen:

- Inspektion von Haut und Schleimhäuten an Kopf und Hals,
- Auskultation von Herz und Lunge, Erhebung der systolischen und diastolischen Blutdruckwerte,
- Inspektion, Palpation und Auskultation des Abdomens,
- Untersuchung des Stütz- und Bewegungsapparates.

Abschließend werden auffällige Befunde der körperlichen Untersuchung bewertet.

### **3.4.2 Orientierende klinisch-neurologische Untersuchung**

Die Befunderhebung bei der orientierenden klinisch-neurologischen Untersuchung umfasst folgende Merkmale:

- Beurteilung des psychischen Zustandes des Probanden durch den Untersucher (z.B. empfindlich, gehemmt; verlangsamt; depressiv; euphorisch, manisch ).
- Funktionen der Hirnnerven (Pupillenreaktion, Sehvermögen, Lagenystagmus, Prüfung auf Augenmuskel-, Facialis-, Gaumensegelparese und Zungenbeweglichkeit).
- Berührungs- und Schmerzempfinden an Gesicht und Extremitäten.
- Reflexstatus: Eigenreflexe, Fremd- (Glabella-) und pathologische Reflexe (Babinski).
- Motorik und Koordination (Arm- und Beinhalteversuch, Baranyscher Zeigerversuch, Romberg-Versuch, Unterberger Tretversuch).
- Sprache und Artikulation.

Auch hier wird ein standardisierter Erfassungsbogen benutzt, auf dem nach der Befunderhebung die Einschätzung vermerkt wird, ob ein auffälliger Befund vorliegt.

### **3.4.3 Webster-Rating-Scale**

Zur Erfassung psychomotorischer Veränderungen wird die Webster-Rating-Scale verwendet. Die Webster-Rating-Scale wird in der Klinik häufig zur Erfassung und zur Verlaufs- und Therapiekontrolle möglicher Parkinson-Syndrome eingesetzt. Sie stellt damit eine häufig erprobte und als valide einzustufende Einschätzungsscala dar (PRZUNTEK, 1993). Diese Diagnosehilfe nennt zehn Symptomenkomplexe, die je nach Ausprägung mit 0 bis 3 Punkten bewertet werden. Die Summe der Punktwerte dient der Einstufung der Parkinson-Symptomatik. In klinischen Studien wird die WRS zur Erfolgsbeurteilung therapeutischer Strategien in der Behandlung des Parkinson-Syndroms eingesetzt (CORONA et al., 1995).



Semiquantitative Urinanalyse: Leukozyten  
 Nitrit  
 Proteinen  
 Glucose  
 Keton  
 Urobilinogen  
 Bilirubin  
 Erythrozyten im Harn.

Relevante Referenzwerte sind im Auswertungsteil an entsprechender Stelle aufgeführt.

### 3.6 Biomonitoring

Das Biomonitoring beinhaltet die Bestimmung von Mangan im Blut und im Spontanurin. Die Analysen werden wie in der Erstuntersuchung mittels Graphitrohr-Atomabsorptionsspektrometrie durchgeführt (BADER et al., 1999). Die Probenahme erfolgt am Untersuchungstag im Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin. Die Vollblutproben (10 ml) werden mittels EDTA-Monovette entnommen und bis zur Analyse bei -27°C gelagert. Die Spontanurinproben werden in Polypropylengefäßen gesammelt und anschließend in 10 ml-Urinmonovetten aliquotiert. Die Lagerung erfolgt ebenso bei -27°C. Nach Gewinnung von Proben aller Probanden erfolgt die Analyse der Proben im Labor des Instituts und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin. Zur Manganbestimmung im Vollblut werden 100 µl Blut in 900 µL 0,1 % Triton X-100 suspendiert. Zur Bestimmung von Mangan im Urin werden 200 µL Urin in 800 µL 3 % Salpetersäure suspendiert. Jeweils 20 µL dieser Lösungen werden mittels eines automatischen Probengebers in eine pyrolytisch beschichtete Graphitrohrküvette injiziert und thermisch aufgeschlossen. Die Adsorption des verdampften Mangans wird bei einer Wellenlänge von 279,5 nm gemessen (Perkin-Elmer AAS 4100 Z, Lampenspannung 20 mA, Spaltbreite 2 nm). Die quantitative Bestimmung erfolgt mittels Standardaddition.

### 3.7 Chronischer Belastungsindex (CBI)

Zur Berechnung von Expositions-Effekt-Beziehungen muss neben der aktuellen vor allem die chronische Manganexposition bewertet werden. Um die chronische Manganbelastung zu quantifizieren, wird analog zur Erstuntersuchung ein Chronischer-Belastungs-Index (CBI) gebildet. Zur Abgrenzung von der nicht beruflich erworbenen inneren Manganbelastung (Spurenelement) wird für die CBI-Bildung eine Hintergrundbelastung definiert. Hierzu wird der Median (50. Perzentil) des im Rahmen des Biomonitorings der Erstuntersuchung herangezogenen Kontrollkollektives verwendet. Für die 17 beruflich nicht Mangan-belasteten Probanden beträgt der Median der Mangankonzentration im Blut 7,7 µg/L. Im Schwarzbereich des Teilkollektives I liegt der Median der Mangankonzentration im Blut um 6,1 µg/L, im Graubereich um 2,7 µg/L und im Weißbereich um 1,7 µg/L über dieser Hintergrundbelastung.

Anschließend wird die Summe der Jahre (a), die ein Proband in den jeweiligen Bereichen gearbeitet hat, mit der so ermittelten zusätzlichen beruflichen Belastung in diesem Bereich multipliziert und die jeweiligen Produkte addiert.

Entsprechend der Berechnung des CBI in der Erstuntersuchung wird der CBI in der Nachuntersuchung mit der folgenden Formel berechnet (X = Jahre ohne Manganexposition):

$$\text{CBI} = \sum(a_{\text{Schwarz}} * 6,1) + \sum(a_{\text{Grau}} * 2,7) + \sum(a_{\text{Weiß}} * 1,7) + \sum(a_x * 0).$$

Der CBI stellt somit ein Maß der individuellen chronischen Manganbelastung infolge der beruflichen Exposition dar. Die Dimension lautet  $\mu\text{g/L} * \text{Jahre}$  ( $\mu\text{g/L} * a$ ). Der CBI gibt die berufliche Exposition an, die zusätzlich zur Hintergrundbelastung besteht.

### **3.8 Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren**

Die eingesetzte Testbatterie besteht aus 3 Fragebögen, 6 neuropsychologischen Einzelverfahren und 3 psychomotorischen Testmethoden.

#### **3.8.1 Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen**

##### 3.8.1.1 Beschwerden-Liste (B-L) nach von Zerssen

Eine Erfassung der subjektiven Beeinträchtigung durch allgemeine und körperliche Beschwerden erfolgt mit der Beschwerden-Liste (B-L) nach von ZERSSSEN (1976). Dieser Fragebogen ermöglicht es, die Befindlichkeit des Probanden anhand von konkreten Beschwerden zu objektivieren und zu quantifizieren. Die Liste nennt 24 Beschwerden, denen der Proband die Ausprägungsgrade „stark“, „mäßig“, „kaum“ oder „gar nicht“ zuordnen soll. Die Ausprägungsgrade werden durch Punktwerte wie folgt verschlüsselt:

|           |      |
|-----------|------|
| stark     | = 3  |
| mäßig     | = 2  |
| kaum      | = 1  |
| gar nicht | = 0. |

Anhand der Punktwerte kann ein Beschwerdensummenscore gebildet werden. Je höher dieser Score ist, desto stärker sind die allgemeinen körperlichen Beschwerden ausgeprägt.

##### 3.8.1.2 Psychologisch-Neurologischer Fragebogen Version II (PNF II)

Der hier eingesetzte Fragebogen PNF II ist die weiterentwickelte Form eines bei arbeitsmedizinischen Untersuchungen benutzten Beschwerdebogens (SEEBER et al., 1978; KIESSWETTER et al., 1994). Der aus 42 Fragen bestehende PNF II dient ebenso der Erfassung subjektiver körperlicher und spezifischer Beschwerden. Er bezieht sich auf das Auftreten von Beschwerden in den zurückliegenden 3-4 Monaten. Der Proband soll angeben, wie häufig die Beschwerden in diesem Zeitraum aufgetreten sind:



|            |      |
|------------|------|
| nie/selten | = 0  |
| manchmal   | = 1  |
| oft        | = 2  |
| sehr oft   | = 3. |

Für die Auswertung werden ein Gesamtwertescore und folgende 6 Subskalen angegeben:

|    |  |
|----|--|
| PN | = Psycho-neurovegetative Labilität               |
| N  | = Neurologische Symptome                         |
| A  | = Antriebsminderung                              |
| E  | = Erregbarkeit                                   |
| K  | = Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung |
| SP | = Spezifische Symptome.                          |

### 3.8.1.3 Questionnaire 18 (Q 18)

Dieser aus 18 Fragen bestehende Beschwerdebogen stellt eine praktikable und sensitive Methode dar, um mögliche Beschwerden bei Personen, die neurotoxisch wirkenden Stoffen ausgesetzt sind, frühzeitig zu erkennen (TRIEBIG (Hrsg.), 1986; IHRIG et al., 2001). Der Proband kann jede der 18 Fragen entweder mit „ja“ oder mit „nein“ beantworten. Für die Auswertung wird jedes „Ja“ mit einem Punkt bewertet. Die Summe der Punkte ergibt den Gesamtscore. Der Trennwert dieses Screening-Verfahrens liegt bei 5 Punkten.

## **3.8.2 Neuropsychologische Verfahren**

### 3.8.2.1 Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test (MWT-B)

Der MWT-B wird zur Erfassung des allgemeinen Intelligenzniveaus bzw. der kristallinen oder prämorbidem Intelligenzleistung benutzt. Er erlaubt die Abschätzung, wie hoch das Intelligenzniveau einer Person vor einer Erkrankung oder vor einem Einfluss potentiell giftiger Substanzen war (prämorbidem IQ). Der Test prüft kaum die aktuell verfügbare Leistungsfähigkeit, sondern dient der Erfassung einer Stichprobe von Wissen, die im Laufe des Lebens erworben wurde und kann auch als „Intelligenzspurentest“ bezeichnet werden (LEHRL, 1989; LEHRL et al., 1995). Die Hauptleistung des Probanden besteht im Wiedererkennen von Bekanntem und der Unterscheidung zwischen Bekanntem und Unbekanntem.

Es handelt sich um eine Liste, die aus 37 Zeilen mit je fünf Wörtern besteht. In jeder Zeile ist nur ein sinnvolles deutsches Wort enthalten, während die anderen vier Wörter lediglich erdachte, dem gesuchten Wort jedoch ähnlich klingende Aneinanderreihungen von Buchstaben sind. In den ersten Zeilen sind die Wörter dem allgemeinen Sprachgebrauch entnommen, während es sich am Ende der Liste zunehmend um Fachausdrücke handelt, die weniger bekannt sind, so dass der Schwierigkeitsgrad zum Ende der Liste hin zunimmt. Der Proband wird aufgefordert, in jeder Zeile das ihm bekannte Wort zu markieren. Falls er in einer Zeile kein Wort erkennt, soll er diese auslassen und zur nächsten übergehen. Für die Auswertung werden die richtig erkannten Wörter gezählt und anhand einer im Manual enthaltenen Tabelle in einen prämorbidem Intelligenzquotienten umgerechnet.

Da das Intelligenzniveau eines Probanden seine Leistungen bei der Durchführung der anderen in der Testbatterie enthaltenen Tests beeinflussen kann, werden die Ergebnisse des MWT-B als Kovarianten in die statistische Berechnung einbezogen.

### 3.8.2.2 Kurztest für cerebrale Insuffizienz (c.I.-Test)

Der c.I.-Test dient der Erkennung einer geistigen Leistungsminderung aufgrund einer leichten cerebralen Insuffizienz unterschiedlicher Genese. Einen Einsatz findet er als Screening-Verfahren in der Frühdiagnostik der Demenz (LEHRL und FISCHER, 1992).

Der c.I.-Test besteht aus den Untertests „Symbole zählen“ und „Interferenz“. Beim „Symbole zählen“ wird dem Probanden eine Tafel vorgelegt, auf der drei verschiedene Symbole in mehreren Zeilen und unterschiedlicher Reihenfolge aufgezeichnet sind. Der Proband wird aufgefordert, so schnell wie möglich die Anzahl eines der Symbole auf der gesamten Tafel zu ermitteln. Bei der „Interferenz“ wird dem Probanden eine Tafel mit einer zweizeiligen Buchstabenfolge gezeigt, die lediglich aus den Buchstaben „A“ und „B“ besteht. Der Proband soll diese Buchstabenfolge so schnell wie möglich laut vorlesen, wobei er für jedes „A“ „B“ laut lesen soll und umgekehrt. Bei beiden Untertests wird die Zeit, die der Proband für die Durchführung der Aufgabe benötigt, gemessen. Für die Auswertung der Bearbeitungsdauer muss der im MWT-B ermittelte Intelligenzquotient herangezogen werden. Anhand dieses Intelligenzquotienten wird der Proband in eine Intelligenzstufe eingeteilt. Für jede Intelligenzstufe gibt es eine zusätzliche Einteilung nach Alter. Anhand dieser beiden Einteilungen kann mittels der im Manual befindlichen Tabellen ermittelt werden, ob die Bearbeitungsdauer im Sinne einer kognitiven Leistungsminderung auffällig ist. Einer auffälligen Bearbeitungsdauer in einem der beiden Untertests wird ein Wertepunkt zugeordnet, so dass bei einer auffälligen Zeit in beiden Untertests ein Höchstwert von 2 resultieren kann. Ein insgesamt auffälliger Befund liegt vor, wenn bereits mindestens ein Wertepunkt erreicht wird.

### 3.8.2.3 Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI)

Dieser Leistungstest dient der Messung der Parameter der fluiden Intelligenz: der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (Informationsfluss zum Kurzspeicher) und der Gegenwartsdauer (Gedächtnisspanne, Unmittelbares Behalten). Aus diesen Parametern kann die Kurzspeicherkapazität berechnet werden. Dieser kann anhand von einer Tabelle ein Intelligenzquotient zugeordnet werden. Der Test kann zur Beurteilung der geistigen Leistungsfähigkeit oder einer geistigen Leistungsminderung z.B. in Folge hirngorganischer Beeinträchtigungen herangezogen werden (LEHRL et al., 1992).

Zur Ermittlung der Informationsverarbeitungszeit werden dem Probanden im Untertest „Buchstaben-Lesen“ (BuL) nacheinander 4 Karten mit aneinander gereihten Buchstaben (N=20) vorgelegt. Der Proband soll diese Buchstabenfolge so schnell wie möglich laut vorlesen, während die Zeit gemessen wird. Die kürzeste Lesedauer wird anhand der Formel  $100: \text{BuL in Informationseinheiten (Bit of Information, BIP) pro Sekunde (BIP/s)}$  als Maß der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit umgerechnet.

Im Untertest „Zeichen-Nachsprechen“ (ZN) wird die Gegenwartsdauer (Tr) als Maß der Gedächtnisleistung ermittelt. Dem Probanden werden im ersten Teil Zahlen vorgelesen, die er wiederholen soll. Begonnen wird mit zwei Zahlen. Bei jedem Durchlauf steigert sich die Zahlenreihe um eine Zahl bis zum letzten Durchlauf mit 9 Zahlen. Die Anzahl der Zahlen der zuletzt richtig genannten Zahlenreihe wird als Punktwert festgehalten. Der zweite Teil wird nach demselben Schema mit Buchstaben (Buchstaben-Nachsprechen, BN) durchgeführt.

Zur Berechnung der Gegenwartsdauer (Tr) muss zunächst der Punktwert aus dem Zahlen-Nachsprechen anhand einer Tabelle korrigiert werden (Znk). Die Berechnung erfolgt dann mit der Formel  $Tr = (BN + Znk) : 2$ .

Die anschließende Ermittlung der Kurzspeicherkapazität erfolgt durch Multiplikation der Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit mit der Gegenwartsdauer: BIP/s mal Tr. Der Kurzspeicher kann direkt einem „KAI-IQ“ zugeordnet werden (LEHRL et al., 1992).

#### 3.8.2.4 Trail-Making-Test (TMT)

Der TMT dient als Test der Auffassungsfähigkeit und des kognitiven Tempos. Dabei können auch die Fähigkeit zur Umstellung und die geteilte Aufmerksamkeit überprüft werden (REITAN, 1992).

Der Test ist in die zwei Teile TMT-A und TMT-B gegliedert. Beim TMT-A wird dem Probanden ein Bearbeitungsbogen vorgelegt, auf dem sich die Zahlen von 1 bis 25 verstreut aufgeschrieben befinden. Die Aufgabe besteht darin, die Zahlen durch das Einzeichnen einer Linie miteinander zu verbinden, beginnend bei der 1 und mit der 25 als Endpunkt. Dabei wird die Zeit, die der Proband für die Bearbeitung benötigt, gemessen. Der TMT-B ist dadurch erschwert, dass sich auf dem Bearbeitungsbogen Zahlen von 1 bis 13 und Buchstaben von A bis L befinden, also insgesamt auch 25 Zeichen. Die Aufgabe besteht ebenfalls im Verbinden der Zeichen, erneut beginnend mit der Zahl 1, auf die nun der Buchstabe A folgen soll und dann weiter im Wechsel von Zahlen und Buchstaben bis zum Endpunkt „13“. Auch hier wird die Zeit gemessen. Anhand der Bearbeitungsdauer erfolgte die Einstufung in „völlig normal“, „normal“, „leicht beeinträchtigt“ oder „beeinträchtigt“. Diese Einstufung dient der Beurteilung der neuropsychologischen Funktionen (REITAN, 1992).

#### 3.8.2.5 Diagnostikum für Zerebralschädigung (DCS)

Dieser Test wird zur Prüfung des Figuralgedächtnisses eingesetzt. Er hat sich bei der Erfassung von anamnestischen Hirnfunktionsstörungen und in der Demenzdiagnostik als Lern- und Gedächtnistest bewährt. In dieser Testbatterie wird die 1991 von LAMBERTI, BAALES und SCHMITT erprobte Parallelform des DCS verwendet (WEIDLICH und LAMBERTI, 1993).

Dem Probanden werden nacheinander neun Karten gezeigt, auf denen Figuren aufgezeichnet sind, die jeweils aus fünf geraden und gleich langen Linien bestehen. Anschließend ist es die Aufgabe des Probanden, diese neun Figuren mit fünf Holzstäbchen nachzulegen. Dem Probanden stehen sechs Durchgänge zur Verfügung, um möglichst alle Figuren korrekt aus dem Gedächtnis nachzulegen.

Bei der Bewertung wird Folgendes erfasst:

- Anzahl der für eine vollständige Replikation benötigten Durchgänge (Durchgänge)
- Anzahl richtig reproduzierter Zeichen (Richtige)
- Wiederholung eines bereits gelegten Zeichens (Perseveration)
- Drehung
- Klappung
- Erfindung einer Figur
- Vergessen bereits richtig replizierter Zeichen im folgenden Durchgang (Vergessen)
- Relative Vergessensrate (Labilitätsindex).

### 3.8.2.6 Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test ist ein Untertest des revidierten Hamburger-Wechsler Intelligenztests für Erwachsene (HAWIE-R) und dort dem Handlungsteil zugeordnet. Er dient der Erfassung der psychomotorischen Geschwindigkeit, der visuell-motorischen Koordination und des Konzentrationsvermögens (TEWES, 1994).

Dem Probanden wird ein Bearbeitungsbogen vorgelegt, auf dem die Zahlen von 1 bis 9 aufgelistet sind. Unter jeder Zahl ist ein zugehöriges Symbol aufgezeichnet. In weiteren vier Zeilen sind die Zahlen von 1 bis 9 in unterschiedlicher Reihenfolge und Anzahl aufgelistet. Unter jeder Zahl ist ein leeres Kästchen zu finden, in das der Proband das zugehörige Symbol eintragen soll. Der Proband hat 90 Sekunden Zeit, um so vielen Zahlen wie möglich das zugehörige Symbol zuzuordnen. Zur Auswertung wird die Anzahl der richtig eingezeichneten Symbole erfasst.

### **3.8.3 Psychomotorische Testverfahren**

Zur Messung motorischer Fähigkeiten sind in der Testbatterie zwei computergesteuerte psychomotorische Testverfahren und die „Schriftprobe“ enthalten. Die Beschreibung der Anwendbarkeit der computergesteuerten Testverfahren zur Überprüfung Mangan-assoziiertes motorischer Auffälligkeiten ist in der Literatur zu finden (WENNBERG et al., 1991, 1992). Bei den computergesteuerten Testverfahren handelt es sich um das „Wiener Reaktionsgerät“ und die „Motorische Leistungsserie“ nach STURM und BÜSSING. Beide Tests stammen aus dem Wiener Testsystem. Bei der Durchführung der Aufgaben des „Wiener Reaktionsgerätes“ wird dieselbe computergesteuerte Version und Testapparatur benutzt wie bei der „Heidelberger Mangan-Studie“ (Erstuntersuchung), um eine bestmögliche Vergleichbarkeit zu gewährleisten (SCHUHFRIED, 1993). Die „Motorische Leistungsserie“ wird mit einer neuen Version, jedoch der alten Arbeitsplatte durchgeführt (SCHUHFRIED, 2002).

#### 3.8.3.1 Wiener Reaktionsgerät

Dieses Testverfahren erlaubt die Messung der „einfachen Reaktionszeit“ auf einen einzelnen optischen Reiz und der „Wahlreaktionszeit“ auf eine optische Reizkombination bei Darbietung von optischen und akustischen Reizen (SCHUHFRIED, 1993).

Zur Versuchsdurchführung wird dem Probanden eine Testplatte vorgelegt. Darauf befindet sich ein Sensor und in 5 cm Abstand ein Druckknopf. Des Weiteren befin-

den sich ein gelbes und ein rotes Lämpchen auf der Platte. Der Proband soll den Zeigefinger der dominanten Hand auf dem Sensor halten. Im ersten Testteil wird der Parameterblock S10 (optischer Reiz) erhoben. Dabei wird dem Probanden in Form des Aufleuchtens des gelben Lämpchens ein optischer Reiz dargeboten. Bei jedem Aufleuchten soll der Proband möglichst schnell den Druckknopf betätigen und anschließend wieder den Finger auf den Sensor legen. Gemessen wird zum einen die „Reaktionszeit“: die Zeitspanne zwischen dem Aufleuchten des Signals und dem Loslassen des Sensors. Die zweite Messgröße ist die „motorische Zeit“: die Zeitspanne zwischen dem Loslassen des Sensors und dem Betätigen des Druckknopfes. Der Parameterblock S12 (Wahlreaktion) wird im zweiten Testteil erhoben. Dem Probanden werden dabei verschiedene Reize dargeboten: das Aufleuchten des gelben Lämpchens, des roten Lämpchens oder beider Lämpchen sowie ein akustisches Signal und die Kombination aus akustischem und optischen Signal. Der Proband soll nur reagieren und den Druckknopf betätigen, wenn beide Lämpchen gleichzeitig aufleuchten. Auch hier werden die Reaktionszeit und die motorische Zeit vollautomatisch gemessen.

### 3.8.3.2 Motorische Leistungsserie nach STURM und BÜSSING (MLS)

Die MLS ermöglicht eine Beurteilung verschiedener Anteile feinmotorischer Fähigkeiten. Die Handgeschicklichkeit und Fingerfertigkeit sowie die Präzision, Geschwindigkeit und Zielgerichtetheit von Arm- und Handbewegungen können mit diesem Testverfahren erfasst werden (SCHUHFRIED, 2002).

Für die Durchführung der MLS wird dem Probanden eine Arbeitsplatte vorgelegt, die verschiedene Vertiefungen und Kontaktflächen aufweist. Auf der rechten Seite der Platte ist ein schwarzer Griffel (Durchmesser der Spitze 1 mm) angeschlossen, der der Durchführung der Tests mit der rechten Hand dient. Auf der linken Seite der Platte ist ein roter Griffel für die linke Hand angeschlossen. Zunächst wird der Proband aufgefordert, die im Folgenden beschriebenen vier Einzelaufgaben mit der rechten Hand durchzuführen. Ein zweiter Durchgang erfolgt anschließend mit der linken Hand. Bei der Aufgabe „Steadiness“ wird die Arbeitsplatte senkrecht vor dem Probanden aufgestellt. Bei allen anderen Aufgaben befindet sich die Arbeitsplatte waagrecht liegend vor dem Probanden.

*Steadiness:* Der Proband wird angewiesen, den Griffel so ruhig wie möglich in ein in die Arbeitsplatte gebohrtes Loch (Durchmesser 5,8 mm) zu halten. Die Seitenfläche oder die Basisplatte sollen dabei nicht berührt werden. Die Testdauer beträgt 32 Sekunden. Jede Berührung der Arbeitsplatte wird als Fehler gezählt und von der Testapparatur vollautomatisch aufgezeichnet. Ebenso wird die Fehlerdauer vermerkt. Dieser Test dient einer Tremoranalyse.

*Aiming:* Auf der Arbeitsplatte befinden sich 20 kreisförmige Flächen (Durchmesser 5 mm) in einer Reihe angeordnet. Die Abstände zwischen den Flächen betragen 4 mm. Der Proband wird aufgefordert, jede Kontaktfläche mit dem Griffel zu berühren. Dabei soll er so schnell wie möglich vorgehen. Ein Verfehlen der Kontaktfläche wird als Fehler aufgezeichnet. Auch die Fehlerdauer und die Gesamtdauer der Durchführung werden vermerkt.

*Liniennachfahren:* Eine in die Arbeitsplatte gefräste Linie (Breite: 5 mm) soll vom Probanden mit dem Griffel nachgefahren werden. Eine Berührung der Seitenwände oder der Bodenplatte wird als Fehler vermerkt. Auch die Fehlerdauer und die für die Durchführung der Aufgabe benötigte Gesamtzeit werden aufgezeichnet.

*Tapping:* Der Proband soll so oft wie möglich mit dem Griffel eine quadratische Kontaktfläche (Seitenlänge 40 mm) berühren. Dafür werden 32 Sekunden vorgegeben. Die Anzahl der Anschläge (Treffer) wird aufgezeichnet.

Eine fünfte Aufgabe ist das „Lange Stifte“ einstecken. Die Aufgabe ist zunächst mit der rechten und dann mit der linken Hand durchzuführen. In einem letzten Durchgang soll die Aufgabe beidhändig durchgeführt werden. Zunächst werden die beiden Griffel von der Arbeitsplatte entfernt. Stattdessen werden 25 Metallstifte in einem Stifthalter im Abstand von 30 cm zur Arbeitsplatte aufgestellt. Am Rand der Arbeitsplatte befinden sich 25 Lochungen. Die Aufgabe des Probanden besteht darin, die Metallstifte möglichst schnell nacheinander in die Lochungen zu stecken. Für die beidhändige Durchführung wird jeweils ein Stifthalter rechts und einer links von der Arbeitsplatte aufgestellt, so dass insgesamt 50 Metallstifte in die Lochungen gesteckt werden sollen. Die jeweilige Bearbeitungsdauer der Durchgänge wird vollautomatisch gemessen und aufgezeichnet.

### 3.8.3.3 Schriftprobe

Die Schriftprobe dient der Erkennung einer Mikrographie, wie sie typischerweise bei einem Parkinson-Syndrom auftreten kann. Beschreibungen von Auffälligkeiten in solchen Testverfahren sind in der Literatur im Zusammenhang mit Mangan-induzierten Parkinson-Syndromen zu finden (HUANG et al., 1993).

Bei dieser Aufgabe wird der Proband aufgefordert, auf einem Bearbeitungsbogen die Zahlen von 1 bis 10 und den Satz „Das Kind spielt mit dem Ball.“ auf einer gedachten Linie zu schreiben. Außerdem soll der Proband in ein vorgegebenes Viereck mit der Kantenlänge von 11 cm eine Spirale einzeichnen, beginnend in der Mitte des Vierecks an einem markierten Punkt. Bei allen Teilaufgaben soll die dominante Hand benutzt werden. Bei der Auswertung ist besonders von Bedeutung, ob die Zahlen oder Buchstaben in Schreibrichtung kleiner werden und ob die Zahlenreihe oder der Satz von der gedachten Grundlinie abfallen. Bei der Bewertung der Spirale wird auf Hinweise für einen Tremor sowie enge Abstände zwischen den Spiralbögen geachtet.

## **3.9 Magnetresonanztomographie und Pallidum-Index (PI)**

Die Durchführung der Magnetresonanztomographie des Schädels findet in einer radiologischen Praxis statt. Die Untersuchung und die bildmorphologische Beurteilung erfolgten durch einen Radiologen (W. W.).

Die besonders interessierende Gehirnstruktur ist das Pallidum. Zur Beurteilung dieser Region wird der Pallidum-Index (PI) gebildet. Zur Bestimmung des PI wird aus den transversalen Schichten eines T1-gewichteten MRT-Bildes eine „region of interest“ (ROI) im Globus pallidus als auch in der subcorticalen frontalen weißen Hirn-

substanz ausgewählt. Die den Bildpunkten zugeordneten Graustufenwerte werden planimetrisch bestimmt. Der jeweilige Graustufenwert ist dabei proportional der Signalintensität in der gemessenen ROI. Der PI ist definiert als der Quotient der gemessenen Signalintensität im Globus pallidus im Vergleich zum subcorticalen frontalen Marklager multipliziert mit 100 (KRIEGER et al., 1995). Der Wert ist somit dimensionslos. Die Auswahl der anatomischen Regionen erfolgt in Anlehnung an das radiologische Lehrbuch von TRUWIT und LEMPERT (1994).

Außerdem wird eine Quantifizierung der Hirnatrophie vorgenommen. Dazu werden die maximale Breite des 3. Ventrikels und der Cella Media-Index A/B (CMI) bestimmt. Der CMI ist als der Quotient aus dem weitesten Abstand der Tabulae internae durch den Abstand der Cella media definiert (RADÜ, 1994). Zudem wird das Cerebellum hinsichtlich Atrophiezeichen beurteilt. Hierzu zählen eine Erweiterung der Cisterna Magna, der Cisterna ponto-cerebellaris, der Wurmzisternen und eine Verbreiterung des perizerebellären Subarachnoidalraumes (LANGE et al., 1988).

Schließlich erfolgt die bildmorphologische Beurteilung der pneumatisierten Räume hinsichtlich Schleimhautveränderungen, der Signalstrukturen der Orbita und des Retroorbitalraumes sowie der Größe des 4. Ventrikels und der basalen Zisternen. Cerebellum, Medulla oblongata, Pons, Cortex, Marklager und Stammhirnganglien werden nach Signalstruktur einzeln beurteilt. Zusätzlich werden fokale Läsionen und Raumforderungen erfasst.

Abschließend wird beurteilt, ob Auffälligkeiten vorliegen und ob diese im Zusammenhang mit einer Manganexposition zu sehen sind. Die Dokumentation der bildmorphologischen Beurteilung der MRT-Aufnahmen erfolgt durch den Radiologen anhand eines standardisierten Erfassungsbogens.

Für die MRT-Untersuchung wird wie bei der Erstuntersuchung das Gerät Typ Gyroscon T5-II der Firma Philips benutzt. Die Feldstärke beträgt 0,5 Tesla, supraleitend mit einer Homogenität des Magnetfeldes von 0,01 ppm/Voxel. Die Auflösung der Bildmatrix beträgt 256x179 Pixel, das Messfeld beträgt 210 mm.

Alle Untersuchungen werden mit 4 Akquisitionen durchgeführt. Verwendet wird eine T1-gewichtete Spinecho-Sequenz mit einer Echozeit (TE) von 15 ms und einer Repetitionszeit (TR) von 500 ms. Die Schnitfführung erfolgt jeweils sagittal und transversal mit einer Schichtdicke von 5 mm. Die oben genannten Einstellungen werden analog zur Erstuntersuchung vorgenommen.

Im Rahmen einer Wartung im Jahr 1999 erfolgt eine Aufrüstung des Kernspintomographiegeräts von Release R2 auf Release R6. Dabei wird der Bildrekonstruktionsrechner, der Hauptrechner und das Gradientensystem mit den Gradientenspulen und den entsprechenden Verstärkern ersetzt. Insgesamt ergibt sich durch die Aufrüstung ein verbessertes Signal- zu Rauschverhältnis. Besonders das neue Gradientensystem mit steileren Gradienten beeinflusst das Signal- zu Rauschverhältnis als wesentliche Komponente und verbessert dieses nach Herstellerangaben um 8-12 %. Bei gleicher Vorgabe der Messsequenzen in Erst- und Nachuntersuchung ist der morphologische Bildeindruck unverändert, wobei durch das verbesserte Signal- zu Rauschverhältnis die gemessenen Grauwertstufen in der Nachuntersuchung angehoben wurden. Als Folge der technischen Änderungen sind die gemessenen Signalintensitäten des Pallidum-Indexes in der Nachuntersuchung gegenüber den Werten der Erstuntersuchung erhöht. Um die Messwerte von 1995 mit den aktuellen verglei-

chen zu können, ist eine Korrektur notwendig. Diese wird wie folgt durchgeführt: der Median des PI von 12 Probanden, deren Mangan-Blutspiegel in der Erstuntersuchung nicht über der aus der Literatur bekannten Hintergrundbelastung (DIETZ et al., 2001) liegt, wird berechnet. Dieser Median des PI der Erstuntersuchung liegt mit 90,35 unter dem Median derselben 12 Probanden in der Nachuntersuchung (95,14). Von dem Median des PI der Nachuntersuchung wird der Median des PI der Erstuntersuchung subtrahiert und es resultiert ein Korrekturfaktor von 4,79. Mit diesem Korrekturfaktor kann bei garantierter Linearität des Systems der PI der Nachuntersuchung auf das Signalintensitätsniveau der Erstuntersuchung korrigiert werden.

### **3.10 Statistische Auswertung**

Die statistische Analyse erfolgt mit den Programmen Excel 2002 und SPSS 11.5. Als statistische Kennwerte werden der Mittelwert, die Standardabweichung sowie der Median und der Messwertbereich angegeben.

Die Prüfung von Unterschiedshypothesen erfolgt bei quantitativen Zielgrößen durch den U-Test nach MANN-WHITNEY. Beim Vorliegen von Normalverteilungen wird der parametrische t-Test angewandt. Die Berechnung von Vergleichen dichotomer Zielgrößen erfolgt mit Hilfe der Vierfeldertafel und unter Angabe des  $\chi^2$ -Wertes.

Zur Prüfung von Zusammenhängen zwischen dem CBI bzw. dem Manganspiegel im Blut und den Zielgrößen werden multiple lineare Regressionsanalysen durchgeführt. Der CBI wird in die Berechnungen als unabhängige Variable aufgenommen. Der Einschluss der übrigen unabhängigen Kovariablen Alter, Alkoholkonsum und prä-morbide Intelligenz erfolgt schrittweise. Die bei den Regressionsberechnungen jeweils eingeschlossenen Kovariablen werden in den entsprechenden Ergebnisteilen dargestellt. Die während der schrittweisen Regression geprüften und nicht für relevant befundenen Kovariablen, fließen nicht in das abschließende Rechenmodell mit ein, so dass sie an entsprechender Stelle im Ergebnisteil nicht mehr genannt werden.

Für die statistischen Prüfungen wird eine Irrtumswahrscheinlichkeit von  $\alpha$  mit  $p = 0,05$  vorgegeben.

Die Werte in den aufgeführten Tabellen werden in der Regel wie folgt angegeben: Mittelwert +/- Standardabweichung, Median und Messbereich.

### **3.11 Ethikkommission**

Die Ethikkommission der Medizinischen Fakultät der Ruprecht-Karls-Universität Heidelberg hat der Studie zugestimmt.



## 4 Ergebnisse

### 4.1 Anamnese

Die Anamnese bei der Erstuntersuchung im Jahr 1995 bezieht sich auf den Zeitraum vor der Erstuntersuchung und somit auf die komplette Vorgeschichte der Probanden. Die Anamnese zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung ist eine Zwischenanamnese und bezieht sich auf den Zeitraum zwischen Erst- und Nachuntersuchung und somit auf die Zeit von 1995 bis 2005.

#### 4.1.1 Krankheitsvorgeschichte

In Tabelle 4.1 sind die Häufigkeiten anamnestisch erhobener aktueller und früherer Erkrankungen dargestellt.

**Tab. 4.1** Absolute und prozentuale Häufigkeiten anamnestisch angegebener Erkrankungen (N=33)

| Erkrankung          | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung |
|---------------------|------------------|------------------|
| Herz - Kreislauf    | 7 (21 %)         | 6 (18 %)         |
| Atemwege            | 8 (24 %)         | 2 (6 %)          |
| Magen - Darm        | 5 (15 %)         | 4 (12 %)         |
| Leber               | 2 (6 %)          | 1 (3 %)          |
| Niere - Harnblase   | 3 (9 %)          | 1 (3 %)          |
| Bewegungsapparat    | 19 (58 %)        | 12 (36 %)        |
| Stoffwechsel        | 3 (9 %)          | 7 (21 %)         |
| Hormonsystem        | 3 (9 %)          | 1 (3 %)          |
| Allergien           | 3 (9 %)          | 4 (12 %)         |
| Vollnarkose         | 21 (64 %)        | 11 (33 %)        |
| Andere Erkrankungen | 11 (33 %)        | 4 (12 %)         |

Es fällt zunächst auf, dass in der Nachuntersuchung die Studienteilnehmer deutlich weniger Angaben zu Erkrankungen machen als in der Erstuntersuchung. Dazu ist anzumerken, dass sich die Anamnese zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung nur auf den Zeitraum der vorausgegangenen 10 Jahre beschränkt. Zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung werden die Probanden dagegen nach dem Auftreten von Erkrankungen in ihrem kompletten Leben befragt. Somit ist der Zeitraum, auf den sich die Anamnese bei der Erstuntersuchung bezieht wesentlich größer als bei der Nachuntersuchung, was zu einem Teil die häufigeren Angaben bei der Erstuntersuchung erklären kann.

Die häufigsten Erkrankungen zum Zeitpunkt der Erst- und der Nachuntersuchung betreffen den Bewegungsapparat und das Herz-Kreislauf-System. Bei den Herz-Kreislauf-Erkrankungen handelt es sich meistens um einen Bluthochdruck. Zudem ist zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung festzustellen, dass mehr Probanden an Erkrankungen des Stoffwechsels und an Allergien leiden. Bei den Stoffwechselerkrankungen handelt es sich um Störungen des Fettstoffwechsels. Ein Diabetes mellitus wird nicht genannt. Laut der Zwischenanamnese hat sich ein Drittel der Probanden im Zeitraum von der Erst- bis zur Nachuntersuchung einer Operation in Vollnarkose unterziehen müssen.

#### 4.1.2 Neurologische und psychiatrische Erkrankungen

Die anamnestisch angegebenen neurologischen und psychiatrischen Erkrankungen werden in Tabelle 4.2 dargestellt. In dieser Tabelle sind nur Erkrankungen aufgenommen, die von mindestens einem Probanden in der Erst- oder Nachuntersuchung angegeben wurden.

**Tab. 4.2** Absolute und prozentuale Häufigkeiten anamnestisch angegebener neurologischer und psychiatrischer Erkrankungen (N=33)

| Erkrankung           | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung |
|----------------------|------------------|------------------|
| Spannungskopfschmerz | 9 (27 %)         | 4 (12 %)         |
| Migräne              | 2 (6 %)          | 2 (6 %)          |
| Meningitis           | 2 (6 %)          | 0                |
| Bandscheibenvorfall  | 3 (9 %)          | 3 (9 %)          |
| Polyneuropathie      | 1 (3 %)          | 0                |
| Nervenverletzung     | 2 (6 %)          | 0                |
| Depression           | 1 (3 %)          | 0                |
| Andere Erkrankungen  | 6 (18 %)         | 1 (3 %)          |

Am häufigsten werden in Erst- und Nachuntersuchung Spannungskopfschmerzen und Bandscheibenvorfälle genannt. Ein M. Parkinson wird von keinem Probanden angegeben.

Die aktuell bestehenden Symptome, die mit einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung in Zusammenhang stehen können, sind in Tabelle 4.3 dargestellt. Es sind nur Symptome aufgenommen, die von mindestens einem Probanden in der Erst- oder Nachuntersuchung angegeben wurden.

**Tab. 4.3** Absolute und prozentuale Häufigkeiten aktuell bestehender Symptome, die mit einer neurologischen oder psychiatrischen Erkrankung in Zusammenhang stehen können (N=33)

| Symptome               | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung | $\chi^2$ -Test (p) |
|------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Sensibilitätsstörungen | 3 (9 %)          | 6 (18 %)         | 0,07               |
| Steifheit              | 1 (3 %)          | 1 (3 %)          | 1,0                |
| Zittern                | 5 (15 %)         | 3 (9 %)          | 0,45               |
| Kopfschmerzen          | 12 (36 %)        | 11 (33 %)        | 0,81               |
| Sehstörungen           | 5 (15 %)         | 5 (15 %)         | 1,0                |
| Augentränen            | 5 (15 %)         | 3 (9 %)          | 0,45               |
| Hörminderung           | 7 (21 %)         | 5 (15 %)         | 0,53               |
| Stimmungsschwankungen  | 2 (6 %)          | 3 (9 %)          | 0,65               |
| Weitere Symptome       | 4 (12 %)         | 1 (3 %)          | 0,16               |

Am häufigsten klagen die Probanden in Erst- und Nachuntersuchung über Kopfschmerzen. Doppelt so viele Probanden geben zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung Sensibilitätsstörungen an. Statistisch signifikante Unterschiede zwischen den Angaben in Erst- und Nachuntersuchung liegen nicht vor.

Die seitens des Untersuchers vorgenommene Einschätzung, ob die anamnestisch erhobenen Erkrankungen einen Einfluss auf das periphere oder zentrale Nervensystem haben könnten, ergibt Folgendes: Bei den meisten Probanden wird zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung kein Einfluss auf das Nervensystem erwartet. Zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung wird bei zwei Probanden ein Einfluss auf das periphere Nervensystem für wahrscheinlich gehalten. Der eine Proband gibt einen Bandscheibenvorfall und ein Sulcus ulnaris Syndrom mit Sensibilitätsstörungen in der rechten Hand an. Bei dem zweiten Probanden liegt ein Bandscheibenvorfall Sensibilitätsstörungen in den ersten drei Fingern der rechten Hand zugrunde. Da diese Beschwerden keine Beeinträchtigung der kognitiven Fähigkeiten hervorrufen, jedoch einen Störeinfluss auf die Ergebnisse der psychomotorischen Testverfahren darstellen können, werden diese beiden Probanden nicht in die Auswertung der psychomotorischen Testverfahren (Wiener Reaktionsgerät und Motorische Leistungsreihe (MLS) nach STURM und BÜSSING) einbezogen.

Ein klinisch manifester Parkinsonismus ist bei keinem Studienteilnehmer festzustellen.

#### 4.1.3 Medikamentenanamnese

Die Angaben zur Medikamenteneinnahme sind in Tabelle 4.4 dargestellt.

**Tab. 4.4** Absolute und prozentuale Angaben zur Medikamenteneinnahme (N=33)

| Medikament                | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung | $\chi^2$ -Test (p) |
|---------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Schlafmittel              | 1 (3 %)          | 0                | 0,32               |
| Psychopharmaka            | 0                | 0                | 1,0                |
| Herz- und Kreislaufmittel | 3 (9 %)          | 6 (18 %)         | 0,27               |
| Atemwegstherapeutika      | 5 (15 %)         | 2 (6 %)          | 0,23               |
| Magen-Darm-Medikamente    | 3 (9 %)          | 1 (3 %)          | 0,30               |
| Schmerzmittel             | 14 (42 %)        | 12 (36 %)        | 0,62               |
| Antiallergika             | 1 (3 %)          | 1 (3 %)          | 1,0                |
| Homöopathische Mittel     | 0                | 1 (3 %)          | 0,32               |
| Weitere Medikamente       | 5 (15 %)         | 10 (30 %)        | 0,14               |

Die am häufigsten eingenommenen Medikamente sind Schmerzmittel. Die Einnahme von Herz-Kreislaufmedikamenten nennen zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung doppelt so viele Probanden wie bei der Erstuntersuchung. Es bestehen jedoch keine statistisch signifikanten Unterschiede der Medikamenteneinnahme. Außerdem wird abschließend festgestellt, dass keine Medikation vorliegt, die zu einer wahrscheinlichen peripheren oder zentralen Beeinträchtigung führt.

#### 4.1.4 Genussmittelanamnese

Die Genussmittelanamnese erfasst die Angaben zum Alkoholkonsum und zu den Rauchgewohnheiten. In Tabelle 4.5 sind die Angaben der Probanden zum durchschnittlichen Alkoholkonsum pro Woche aufgeführt.

**Tab. 4.5** Angaben zum Alkoholkonsum (N=33)

|   | Erstuntersuchung          | Nachuntersuchung         | t-Test (p) |
|---|---------------------------|--------------------------|------------|
| Durchschnittlicher Alkoholkonsum pro Woche (in g) | 145 ± 145<br>75 (0 - 510) | 96 ± 106<br>50 (0 - 425) | <0,01      |

Der durchschnittliche Alkoholkonsum pro Woche ist bei der Nachuntersuchung signifikant niedriger als bei der Erstuntersuchung.

Die folgende Tabelle 4.6 zeigt die Verteilung des Alkoholkonsums. Die Einteilung in vier Gruppen mit unterschiedlich hohem Alkoholkonsum (Gramm pro Woche) orientiert

tiert sich an den im Bundesgesundheitsurvey Alkohol gemachten Angaben (BURGER und MENSINK, 2003). Demnach gilt für Männer die Menge von 20 g Alkohol am Tag als nicht gesundheitsschädigend. Daher erfolgt die Einteilung in folgender Tabelle in eine Gruppe, die keinen Alkoholkonsum aufweist (0 g Alkohol pro Woche) und eine weitere Gruppe, die Mengen an Alkohol konsumiert, die nicht als gesundheitsschädigend angesehen werden (1-140 g Alkohol pro Woche). Die dritte Gruppe konsumiert nicht mehr als das Doppelte der als nicht gesundheitsschädigend geltenden Alkoholmenge (141-180 g Alkohol pro Woche) und die vierte Gruppe weist einen Alkoholkonsum von mehr als dem Doppelten der als nicht gesundheitlich-schädigend geltenden Alkoholmenge auf (> 280 g Alkohol pro Woche).

**Tab. 4.6** Verteilung des Alkoholkonsums (N=33)

| <b>Alkoholkonsum<br/>(Gramm pro Woche)</b> | <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Nachuntersuchung</b> |
|--|-------------------------|-------------------------|
| 0  | 5 (15 %)                | 5 (15 %)                |
| 1 - 140                                    | 15 (45 %)               | 18 (55 %)               |
| 141 - 280                                  | 6 (18 %)                | 9 (27 %)                |
| > 280                                      | 7 (21 %)                | 1 (3 %)                 |

Sowohl in der Erst- als auch in der Nachuntersuchung geben fünf Studienteilnehmer an, nie Alkohol zu trinken. Im Vergleich zur Erstuntersuchung finden sich in der Nachuntersuchung deutlich weniger Probanden, die mehr als 280 g Alkohol pro Woche konsumieren.

Der Vergleich der Angaben zum wöchentlichen Alkoholkonsum zwischen den Hoch- und Niedrigexponierten ergibt keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 4.7 sind die Rauchgewohnheiten der Probanden dargestellt. Als Nieraucher werden Personen bezeichnet, die niemals rauchten.

**Tab. 4.7** Angaben zu Rauchgewohnheiten (N=33)

|            | <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Nachuntersuchung</b> |
|------------|-------------------------|-------------------------|
| Nieraucher | 7 (21 %)                | 7 (21 %)                |
| Exraucher  | 7 (21 %)                | 12 (36 %)               |
| Raucher    | 19 (58 %)               | 14 (42 %)               |

Zwischen den Rauchgewohnheiten der Probanden zum Zeitpunkt der Erst- und zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung zeigen sich keine signifikanten Unterschiede im  $\chi^2$ -Test ( $\chi^2=2,1$ ). Ebenso unterscheidet sich der durchschnittliche Zigarettenkonsum pro Tag zwischen Erst- und Nachuntersuchung nicht signifikant. Der Vergleich des Zigarettenkonsums der Hoch- und Niedrigexponierten ergibt keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.1.5 Betriebsärztliche Untersuchung

Alle Probanden berichten, regelmäßig an arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen teilgenommen zu haben. Bei der Erstuntersuchung berichten neun Studienteilnehmer über im Rahmen arbeitsmedizinischer Vorsorgeuntersuchungen erhobene auffällige Befunde. Bei der Nachuntersuchung geben zwölf Arbeitnehmer an, dass im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen auffällige Befunde erhoben wurden. Zumeist handelt es sich bei denen um einen Bluthochdruck oder eine Schwerhörigkeit. In keinem Fall werden Parkinson-typische Befunde von den Probanden genannt.

#### 4.2 Allgemeine körperliche Untersuchung

Die allgemeine körperliche Untersuchung beinhaltet die Erfassung der biometrischen Daten und des Blutdrucks sowie die Erhebung der Befunde im Bereich der Organe außer dem Nervensystem. Die orientierende neurologische Untersuchung wird im Anschluss dargestellt.

In Tabelle 4.8 sind Angaben zum Alter, der Körpergröße und zum Körpergewicht der Probanden aufgeführt.

**Tab. 4.8** Biometrische Daten (N=33)

|                       | Erstuntersuchung           | Nachuntersuchung           | t-Test (p) |
|-----------------------|----------------------------|----------------------------|------------|
| Alter                 | 37 ± 6<br>35 (27 - 55)     | 46 ± 6<br>45 (36 - 65)     | -          |
| Körpergröße (in cm)   | 176 ± 7<br>176 (165 - 189) | 176 ± 6<br>175 (165 - 189) | 0,74       |
| Körpergewicht (in Kg) | 83 ± 12<br>82 (60 - 115)   | 87 ± 12<br>89 (65 - 113)   | <0,01      |

Im Durchschnitt sind die Studienteilnehmer zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung 37 Jahre alt. Entsprechend sind sie zum Zeitpunkt der Nachuntersuchung 46 Jahre alt. Zu erkennen ist eine signifikante Gewichtszunahme der Probanden im Zeitraum bis zur Nachuntersuchung. Signifikante Unterschiede beim Vergleich der biometrischen Daten zwischen den Hoch- und Niedrigexponierten sind nicht festzustellen.

In Tabelle 4.9 sind die Häufigkeiten einiger auffälliger allgemeiner klinischer Untersuchungsbefunde für die Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.9** Absolute und relative Häufigkeiten auffälliger Befunde der allgemeinen körperlichen Untersuchung (N=33)

| Auffällige Befunde   | Erst-<br>untersuchung | Nach-<br>untersuchung | $\chi^2$ -Test<br>(p) |
|--|-----------------------|-----------------------|-----------------------|
| Hautveränderungen  | 1 (3 %)               | 0                     | 0,32                  |
| Schwerhörigkeit  | 2 (6 %)               | 2 (6 %)               | 1,0                   |
| Schilddrüse auffällig / entfernt                             | 2 (6 %)               | 1 (3 %)               | 0,56                  |
| Auskultation Lunge   | 2 (6 %)               | 1 (3 %)               | 0,56                  |
| Rasselgeräusche  | 1 (3 %)               | 0                     | 0,32                  |
| Herzauskultation   | 6 (18 %)              | 2 (6 %)               | 0,13                  |
| Hypertonie (>140/90 mmHg)                                    | 14 (42 %)             | 9 (27 %)              | 0,20                  |
| Leber vergrößert   | 6 (18 %)              | 1 (3 %)               | 0,05                  |
| Eingeschränkte Beweglichkeit<br>von Wirbelsäule und Gelenken | 3 (9 %)               | 1 (3 %)               | 0,30                  |
| Pulsstatus an den Beinen                                     | 4 (12 %)              | 2 (2 %)               | 0,39                  |

Am häufigsten ist bei den Probanden in Erst- und Nachuntersuchung eine Hypertonie festzustellen. In der Erstuntersuchung treten zudem gehäuft auffällige kardiale Auskultationsbefunde auf. Statistisch signifikante Unterschiede finden sich jedoch nur bei der Lebervergrößerung.

In Tabelle 4.10 sind die Ergebnisse der Blutdruckmessung dargestellt.

**Tab. 4.10** Vergleich der Blutdruckwerte (in mmHg) (N=33)

| Blutdruck   | Erstuntersuchung            | Nachuntersuchung            | t-Test (p) |
|-------------|-----------------------------|-----------------------------|------------|
| systolisch  | 136 ± 14<br>135 (115 - 170) | 137 ± 16<br>130 (120 - 200) | 0,56       |
| diastolisch | 89 ± 10<br>85 (70 - 110)    | 85 ± 11<br>80 (70 - 110)    | 0,09       |

Signifikante Unterschiede der Blutdruckwerte zeigen sich nicht.

Die Differenzen der Ergebnisse der Blutdruckmessung zwischen Erst- und Nachuntersuchung im Vergleich der Schwarz- zur Weißgraugruppe sind in Tabelle 4.11 aufgeführt.

**Tab. 4.11** Vergleich der Ergebnisse der Blutdruckmessung zwischen Hoch- und Niedrigexponierten (N=33)

| Blutdruck   | Schwarzgruppe            | Weißgraugruppe            | t-Test (p) |
|-------------|--------------------------|---------------------------|------------|
| systolisch  | 6 ± 16<br>0 (-20 - 40)   | -4 ± 12<br>-10 (-20 - 15) | 0,04       |
| diastolisch | -2 ± 14<br>-3 (-25 - 25) | -6 ± 11<br>-5 (-30 - 5)   | 0,36       |

Ein signifikanter Unterschied ist beim Vergleich der systolischen Blutdruckwerte zwischen Hoch- und Niedrigexponierten festzustellen. Die Arbeitnehmer aus dem Schwarzbereich weisen dabei höhere Werte auf.

#### Einschätzung des Untersuchers zum allgemeinen Gesundheitszustand

In der Erstuntersuchung werden 30 Probanden als nicht oder gering auffällig und 3 Probanden als mäßig auffällig bewertet. In der Nachuntersuchung werden alle 33 Probanden als nicht oder gering auffällig eingestuft. Zu keinem Zeitpunkt finden sich wesentliche gesundheitliche Organbefunde, die als Ausschlusskriterium gelten müssten.

### 4.3 Orientierende neurologische Untersuchung

In Tabelle 4.12 wird eine Übersicht über wichtige klinisch-neurologische Untersuchungsbefunde dargestellt. Aufgenommen sind nur auffällige Befunde. Der vollständige Untersuchungsbogen befindet sich im Anhang.

**Tab. 4.12** Absolute und relative Häufigkeiten auffälliger klinisch-neurologischer Befunde (N=33)

| Auffällige Befunde                              | Erstunter-<br>suchung | Nachunter-<br>suchung | χ <sup>2</sup> -Test<br>(p) |
|---|-----------------------|-----------------------|-----------------------------|
| Psyche  | 4 (12 %)              | 0                     | 0,04                        |
| Sehvermögen                                     | 9 (27 %)              | 5 (15 %)              | 0,22                        |
| Pupillenreaktion                                | 2 (6 %)               | 0                     | 0,15                        |
| Augenmuskelparese                               | 0                     | 1 (3 %)               | 0,32                        |
| Zungenbeweglichkeit                             | 1 (3 %)               | 0                     | 0,32                        |
| Sensibilität im Gesicht und an den Extremitäten | 0                     | 3 (9 %)               | 0,08                        |
| Vibrationsempfinden am Innenknöchel <6/8        | 1 (3 %)               | 5 (15 %)              | 0,08                        |
| Eigenreflexe                                    | 4 (12 %)              | 4 (12 %)              | 1,0                         |
| Glabella-Reflex                                 | 1 (3 %)               | 0                     | 0,32                        |
| Haltetremor                                     | 3 (9 %)               | 0                     | 0,08                        |
| Baranyscher Zeigeversuch                        | 1 (3 %)               | 0                     | 0,32                        |
| Unterberger Tretversuch                         | 1 (3 %)               | 2 (6 %)               | 0,55                        |



Signifikante Unterschiede sind nur bei dem Befund „Psyche“ (Einteilung in: empfindlich, gehemmt; verlangsamt; subdepressiv, depressiv; euphorisch, manisch) festzustellen. Dabei werden in der Erstuntersuchung drei Studienteilnehmer als empfindlich bzw. gehemmt und ein Studienteilnehmer als subdepressiv eingestuft. Insgesamt finden sich auffällige Untersuchungsbefunde nur in Einzelfällen. Am häufigsten handelt es sich dabei um eine Visusminderung. Auffälligkeiten bei der Sensibilität und dem Vibrationsempfinden finden sich in der Nachuntersuchung häufiger als in der Erstuntersuchung. Bei 3 Probanden findet sich in der Erstuntersuchung ein Hal-tetremor. Ein Ruhe- oder Intentionstremor findet sich bei keinem Probanden zu keinem Zeitpunkt.

Alle Probanden, deren Sehvermögen eingeschränkt war, benutzten ihre Sehhilfen, so dass die Testverfahren ohne Einschränkungen durchgeführt werden konnten.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der an den Innenknöcheln durchgeführten Vibrationsprüfung dargestellt.

**Tab. 4.13** Vergleich der Ergebnisse der Vibrationsprüfung (N=33)

| Vibrationsempfinden | Erstuntersuchung             | Nachuntersuchung             | t-Test (p) |
|---------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| rechts              | 7,0 ± 0,6<br>7,0 (5,0 - 8,0) | 6,5 ± 0,9<br>7,0 (5,0 - 8,0) | 0,01       |
| links               | 7,0 ± 0,6<br>7,0 (5,0 - 8,0) | 6,8 ± 0,7<br>7,0 (,0 - 8,0)  | 0,16       |

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied bei der Vibrationsprüfung am rechten Innenknöchel. In der Nachuntersuchung ist das Vibrationsempfinden rechts gegenüber der Erstuntersuchung vermindert. Beim Vergleich der Ergebnisse der Vibrationsprüfung zwischen Hoch- und Niedrigexponierten sind statistisch signifikante Unterschiede nicht festzustellen.

#### 4.4 Webster-Rating-Scale

In der Nachuntersuchung werden bei keinem Probanden Parkinson-typische Symptome, die zu einer Vergabe von Punkten in der Webster-Rating-Scale geführt hätten, festgestellt. In der Erstuntersuchung wird trotz einzelner Vergaben von Punkten in der Webster-Rating-Scale keine klinische Relevanz mit körperlichen Einschränkungen festgestellt. Es sind somit bei keinem Studienteilnehmer Zeichen eines klinisch manifesten Parkinson-Syndroms festzustellen.

Insgesamt fallen bei der körperlichen und orientierenden neurologischen Untersuchung bei keinem Probanden Parkinson-typische Veränderungen auf.

## 4.5 Klinisch-chemische Untersuchung

Nachfolgend werden die Ergebnisse der Bestimmung der Leberparameter, der hämatologischen Parameter und die Parameter der Urinanalyse aufgeführt.

In Tabelle 4.14 sind die absolute und relative Anzahl der auffälligen leberspezifischen Parameter dargestellt.

**Tab. 4.14** Absolute und relative Häufigkeiten auffälliger leberspezifischer Parameter (N=32)

| Parameter | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung | $\chi^2$ -Test (p) |
|-----------|------------------|------------------|--------------------|
| GOT (U/L) | 2 (6 %)          | 4 (13 %)         | 0,13               |
| GPT (U/L) | 9 (28 %)         | 11 (34 %)        | 0,59               |
| GGT (U/L) | 10 (31 %)        | 13 (41 %)        | 0,44               |

Signifikante Unterschiede sind nicht festzustellen.

In Tabelle 4.15 sind die Ergebnisse der hämatologischen Parameter aufgeführt.

**Tab 4.15** Vergleich der hämatologischen Parameter (N=32)

| Parameter    | Erstuntersuchung                 | Nachuntersuchung                 | t-Test (p) |
|--------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| Hämoglobin   | 15,9 ± 0,8<br>15,9 (13,9 - 17,5) | 15,6 ± 0,9<br>15,8 (14 - 17,5)   | 0,08       |
| Hämatokrit   | 46,1 ± 2,2<br>46,3 (40,0 - 50,0) | 47,0 ± 2,8<br>46,0 (39,0 - 52,0) | 0,18       |
| Thrombozyten | 291 ± 47,7<br>292 (190 - 381)    | 296 ± 76,2<br>293 (112 - 478)    | 0,66       |
| Leukozyten   | 7,0 ± 1,8<br>6,5 (4,3 - 12,1)    | 7,8 ± 2,4<br>7,8 (3,8 - 14,5)    | 0,06       |

Beim Vergleich der hämatologischen Parameter zeigen sich keine signifikanten Unterschiede zwischen Erst- und Nachuntersuchung. Beim Vergleich der Ergebnisse der Bestimmung der hämatologischen Parameter zwischen Hoch- und Niedrigexponierten sind ebenso keine signifikanten Unterschiede festzustellen. Auf eine gesonderte Darstellung wird deshalb verzichtet.

Folgende Referenzwerte liegen für die hämatologischen Parameter vor:

|              |                |
|--------------|----------------|
| Hämoglobin   | 13 - 17 g/dl   |
| Hämatokrit   | 38 - 52 %      |
| Thrombozyten | 150 - 440 /nl  |
| Leukozyten   | 4.0 - 10.0 /nl |

In Tabelle 4.16 sind die Ergebnisse der Urinanalyse dargestellt. Die Konzentrationsangaben sind semiquantitativ.

**Tab. 4.16** Prozentuale Anteile auffälliger Parameter im Urin (N=33)

| Parameter                   | Erstuntersuchung | Nachuntersuchung | $\chi^2$ -Test (p) |
|-----------------------------|------------------|------------------|--------------------|
| Leukozyten positiv (/µL)    | 0                | 0                | 1                  |
| Nitrit positiv              | 1 (3 %)          | 0                | 0,35               |
| Proteine positiv (g/L)      | 2 (6 %)          | 6 (18 %)         | 0,11               |
| Glucose positiv (g/L)       | 0                | 2 (6 %)          | 0,15               |
| Keton positiv               | 1 (3 %)          | 2 (6 %)          | 0,50               |
| Urobilinogen positiv (mg/L) | 0                | 0                | 1                  |
| Bilirubin positiv           | 0                | 0                | 1                  |
| Erythrozyten positiv (/µL)  | 2 (6 %)          | 5 (15 %)         | 0,23               |

Auffälligkeiten bei der Urinanalyse finden sich insgesamt nur in Einzelfällen. Am häufigsten fällt dabei eine Proteinurie und eine Erythrozyturie auf. Ein signifikanter Unterschied besteht jedoch bei keinem Parameter.

## 4.6 Biomonitoring

Für das Biomonitoring werden die Mangankonzentrationen im Blut und im Spontanurin gemessen. In der Nachuntersuchung erfolgt auch die Bestimmung von Mangan im Urin bezogen auf das Kreatinin im Harn. Während in jeder Blutprobe Mangan nachweisbar ist, lassen sich in 4 Urinproben keine Mangangehalte detektieren. Die Nachweisgrenze für Mangan im Blut liegt bei 0,5 µg/L. Für Mangan im Urin liegt die Nachweisgrenze bei 0,2 µg/L.

Im Folgenden sind die Ergebnisse des Biomonitorings aufgeführt.

**Tab. 4.17** Vergleich der Ergebnisse des Biomonitorings (N=33)

|                                 | Erstuntersuchung                | Nachuntersuchung              | t-Test (p) |
|---------------------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|
| Mangan im Blut [µg/L]           | 12,2 ± 5,3<br>11,9 (3,9 - 23,3) | 7,6 ± 3,4<br>7,4 (2,4 - 15,9) | < 0,01     |
| Mangan im Urin [µg/L]           | 0,4 ± 0,3<br>0,3 (0,2 - 1,3)    | 0,8 ± 0,5<br>0,7 (0,2 - 2,7)  | < 0,01     |
| Mangan im Urin [µg/g Kreatinin] | -                               | 1,6 ± 0,8<br>1,5 (0,5 - 3,0)  | -          |

Die Ergebnisse des Biomonitorings von Erst- und Nachuntersuchung unterscheiden sich signifikant. Bei der Nachuntersuchung sind signifikant geringere Mangankonzentrationen im Blut jedoch höhere Konzentrationen im Urin festzustellen.

**Tab. 4.18** Vergleich der Ergebnisse des Biomonitorings zwischen Hoch- und Niedrigexponierten (N=33)

|                                    | Schwarzgruppe                        | Weißgraugruppe                       | t-Test (p) |
|------------------------------------|--------------------------------------|--------------------------------------|------------|
| Mangan im Blut [ $\mu\text{g/L}$ ] | $-5,4 \pm 3,4$<br>-5,0 (-10,7 - 0,7) | $-3,7 \pm 6,3$<br>-2,6 (-18,3 - 4,4) | 0,33       |
| Mangan im Urin [ $\mu\text{g/L}$ ] | $0,3 \pm 0,5$<br>0,3 (-0,7 - 0,9)    | $0,5 \pm 0,8$<br>0,4 (-0,7 - 2,4)    | 0,39       |

Beim Vergleich der Ergebnisse des Biomonitorings zwischen Hoch- und Niedrigexponierten findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

Im Folgenden sind die individuellen Mangankonzentrationen der Probanden von Erst- und Nachuntersuchung gegenübergestellt.

**Tab. 4.19** Individuelle Mangankonzentrationen der Erst- und Nachuntersuchung (N=33)

| Proband | Mangan im Blut [ $\mu\text{g/L}$ ] |                  | Mangan im Urin [ $\mu\text{g/L}$ ] |                  |
|---------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
|         | Erstuntersuchung                   | Nachuntersuchung | Erstuntersuchung                   | Nachuntersuchung |
| 1       | 14,4                               | 9,0              | 0,5                                | 0,7              |
| 2       | 23,3                               | 15,9             | < NWG                              | 1,1              |
| 3       | 13,9                               | 8,5              | 0,7                                | 0,8              |
| 4       | 14,6                               | 3,9              | < NWG                              | 0,4              |
| 5       | 13,8                               | 7,5              | 0,3                                | < NWG            |
| 6       | 14,6                               | 7,4              | 0,4                                | 0,9              |
| 7       | 11,0                               | 9,4              | 0,5                                | 1,4              |
| 8       | 15,2                               | 11,4             | 0,4                                | 1,3              |
| 9       | 9,2                                | 6,4              | < NWG                              | 0,3              |
| 10      | 6,2                                | 5,7              | 0,7                                | < NWG            |
| 11      | 15,4                               | 12,5             | 0,5                                | 0,8              |
| 12      | 22,0                               | 15,4             | 0,3                                | 2,7              |
| 13      | 6,1                                | 5,3              | 0,4                                | 0,6              |
| 14      | 7,1                                | 2,6              | 0,6                                | < NWG            |
| 15      | 6,1                                | 4,0              | 1,3                                | 0,6              |
| 16      | 10,9                               | 6,7              | 0,3                                | 0,9              |

Tab. 4.19 Fortsetzung

| Proband | Mangan im Blut [ $\mu\text{g/L}$ ] |                  | Mangan im Urin [ $\mu\text{g/L}$ ] |                  |
|---------|------------------------------------|------------------|------------------------------------|------------------|
|         | Erstuntersuchung                   | Nachuntersuchung | Erstuntersuchung                   | Nachuntersuchung |
| 17      | 14,6                               | 3,8              | < NWG                              | 0,6              |
| 18      | 11,9                               | 5,6              | 0,9                                | 2,2              |
| 19      | 22,5                               | 4,2              | < NWG                              | 0,6              |
| 20      | 7,2                                | 4,6              | < NWG                              | 0,7              |
| 21      | 8,0                                | 9,4              | < NWG                              | 1,4              |
| 22      | 3,9                                | 4,6              | < NWG                              | 0,7              |
| 23      | 5,4                                | 7,6              | < NWG                              | 0,5              |
| 24      | 4,8                                | 9,5              | < NWG                              | 1,0              |
| 25      | 9,7                                | 10,3             | 0,3                                | 1,0              |
| 26      | 19,6                               | 9,0              | < NWG                              | 0,9              |
| 27      | 9,2                                | 6,0              | 0,3                                | 0,6              |
| 28      | 13,2                               | 10,8             | < NWG                              | 0,5              |
| 29      | 18,6                               | 6,3              | < NWG                              | 0,7              |
| 30      | 11,9                               | 2,4              | < NWG                              | 0,3              |
| 31      | 9,4                                | 11,5             | 1,1                                | 0,6              |
| 32      | 9,8                                | 4,8              | < NWG                              | < NWG            |
| 33      | 18,4                               | 7,8              | < NWG                              | 0,8              |

Im Falle der Blutkonzentrationen ist bei 27 von 33 Probanden anlässlich der Nachuntersuchung eine zum Teil deutlich geringere Manganbelastung festzustellen. Der maximale Unterschied beträgt 18,3  $\mu\text{g/L}$  (Proband 19).

Demgegenüber sind die Manganausscheidungen im Harn bei 29 Personen anlässlich der Nachuntersuchung höher, wobei die absoluten Unterschiede sehr gering sind (maximal 2,4  $\mu\text{g/L}$  bei Proband 12).

#### 4.7 Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren

Zunächst werden die Ergebnisse der neuropsychologischen Testverfahren der Erst- und Nachuntersuchung dargestellt. Hierbei werden die Ergebnisse durch den gepaarten t-Test miteinander verglichen.

In einem zweiten Schritt werden Berechnungen zu Expositions-Effekt-Beziehungen durchgeführt. Hierbei wird der Zusammenhang der Ergebnisse mit der aktuellen Mangankonzentration im Blut sowie dem chronischen Belastungsindex (CBI) mit Hilfe linearer Regressionen berechnet. Diese Berechnungen werden sowohl für die Erst- als auch für die Nachuntersuchung durchgeführt. Die bei den Regressionsbe-

rechnungen jeweils eingeschlossenen Kovariablen werden in den entsprechenden Ergebnisteilen dargestellt. Die während der schrittweisen Regression geprüften und nicht für relevant befundenen Kovariablen fließen nicht in das abschließende Rechenmodell mit ein, so dass sie an entsprechender Stelle im Ergebnisteil nicht mehr genannt werden.

Im dritten Schritt werden die individuellen Veränderungen der Testergebnisse mit der zwischen Erst- und Nachuntersuchung stattgehabten Manganexposition betrachtet. Hierfür werden die Veränderungen der Testergebnisse von solchen Arbeitnehmern, die im Schwarzbereich tätig waren („Schwarzgruppe“) (N=18), mit denen verglichen, die seit der Erstuntersuchung nur im Grau- oder Weißbereich eingesetzt waren („Weißgraugruppe“) (N=15).

#### 4.7.1 Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen

##### 4.7.1.1 Beschwerden-Liste nach von Zerssen

In Tabelle 4.20 ist das Ergebnis der Beschwerden-Liste (B-L) nach von ZERSSSEN aufgeführt.

**Tab. 4.20** Vergleich der Ergebnisse in der B-L nach von ZERSSSEN (N=33)

|                 | Erstuntersuchung              | Nachuntersuchung              | t-Test (p) |
|-----------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| B-L Summenscore | 12,7 ± 8,6<br>15,0 (0 - 31,0) | 15,8 ± 9,3<br>16,0 (0 - 44,0) | 0,05       |

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied im Summenscore der B-L nach von ZERSSSEN. In der Nachuntersuchung geben die Probanden mehr allgemeine und körperliche Beschwerden an. Jedoch ist der Median nahezu gleich.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen B-L und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.21** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit der B-L und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         | Mangan im Blut |      | MWT-B |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|----------------|------|-------|------|----------------|
|                         | β              | p    | β     | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |                |      |       |      |                |
| B-L                     | -0,19          | 0,30 | 0,36  | 0,05 | 0,13           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                |      |       |      |                |
| B-L                     | 0,16           | 0,39 | -     | -    | 0,02           |

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang mit der Mangankonzentration im Blut zeigt sich nicht.

In Tabelle 4.22 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen B-L und CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.22** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit der B-L und dem CBI (N=33)

|                         | CBI     |      | MWT-B   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |         |      |         |      |                |
| B-L                     | 0,13    | 0,45 | 0,30    | 0,09 | 0,11           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |         |      |         |      |                |
| B-L                     | 0,23    | 0,19 | -       | -    | 0,02           |

Weder in der Erst- noch in der Nachuntersuchung zeigt sich ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der B-L und der chronischen Manganexposition.

Im Folgenden sind die Differenzen der Ergebnisse der Beschwerden-Liste (B-L) nach von ZERSSSEN zwischen Erst- und Nachuntersuchung im Vergleich der Schwarz- zur Weißgraugruppe aufgeführt.

**Tab. 4.23** Vergleich der Ergebnisse der B-L zwischen Hoch- und Niedrigexponierten (N=33)

|                 | Schwarzgruppe                  | Weißgraugruppe                | t-Test (p) |
|-----------------|--------------------------------|-------------------------------|------------|
| B-L Summenscore | 4,7 ± 7,2<br>3,5 (-7,0 - 21,0) | 1,1 ± 8,3<br>0 (-10,0 - 19,0) | 0,20       |

Es findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Beschwerdescore der Schwarz- und Weißgraugruppe.

#### 4.7.1.2 Psychologisch-Neurologischer Fragebogen (PNF II)

In Tabelle 4.24 sind die Ergebnisse der Subscalen und das Gesamtergebnis des Psychologisch-Neurologischen Fragebogens (PNF II) dargestellt.

**Tab. 4.24** Vergleich der Ergebnisse im PNF II (N=33)

|  | Erstuntersuchung               | Nachuntersuchung                 | t-Test (p) |
|--|--------------------------------|----------------------------------|------------|
| Psycho-neurovegetative Labilität       | 5,7 ± 4,4<br>5,0 (0 - 21,0)    | 6,0 ± 3,8<br>5,0 (0 - 15,0)      | 0,60       |
| Neurologische Symptome                 | 1,9 ± 1,6<br>2,0 (0 - 7,0)     | 2,6 ± 2,0<br>3,0 (0 - 7,0)       | 0,10       |
| Antriebsminderung                      | 3,7 ± 3,2<br>3,0 (0 - 13,0)    | 5,0 ± 2,5<br>5,0 (0 - 11,0)      | 0,02       |
| Erregbarkeit                           | 2,0 ± 1,8<br>2,0 (0 - 7,0)     | 2,3 ± 1,8<br>3,0 (0 - 7,0)       | 0,34       |
| Konzentr. + Gedächtn. Beeinträchtigung | 2,8 ± 2,7<br>2,0 (0 - 13,0)    | 3,5 ± 2,1<br>4,0 (0 - 9,0)       | 0,02       |
| Spezifische Symptome                   | 2,8 ± 2,4<br>3,0 (0 - 8,0)     | 3,2 ± 2,7<br>3,0 (0 - 8,0)       | 0,41       |
| Gesamtsumme                            | 18,9 ± 13<br>15,0 (1,0 - 55,0) | 22,6 ± 10,9<br>25,0 (1,0 - 44,0) | 0,05       |

Es zeigt sich ein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Subskalen Antriebsminderung sowie Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung und im Gesamtergebnis des PNF II. Dabei werden von den Probanden in der Nachuntersuchung mehr Symptome angegeben. In den Ergebnissen der übrigen Subskalen zeigen die Berechnungen keinen statistisch signifikanten Unterschied, jedoch werden von den Probanden auch dort mehr Beschwerden in der Nachuntersuchung angegeben.

In den Regressionsberechnungen zwischen dem Gesamtergebnis des PNF II und dem Manganspiegel im Blut sowie dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung zeigen sich keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Ebenso finden sich beim Vergleich des Gesamtergebnisses und der Subskalen des PNF II zwischen Hoch- und Niedrigexponierten keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.7.1.3 Questionnaire 18 (Q 18)

Der Beschwerdefragebogen Questionnaire 18 wird nur in der Nachuntersuchung eingesetzt. Der Mittelwert der Gesamtpunkte im Q 18 liegt bei 3,5 (Standardabweichung = 2,4). Über dem Trennwert von 5,0 Punkten (TRIEBIG (Hrsg.), 1986; IHRIG et al., 2001) liegen 5 der 33 Probanden. Maximal werden 9,0 Beschwerden angegeben (Median = 3,0 und Minimum = 0). In der linearen Regressionsberechnung zwischen Q 18 und dem Manganspiegel im Blut ( $\beta = 0,02$  und  $p = 0,91$ ) und in der linearen Regressionsberechnung zwischen Q 18 und CBI ( $\beta = -0,002$  und  $p = 0,99$ ) finden sich keine signifikanten Zusammenhänge. Beim Vergleich der Ergebnisse im Q 18 zwischen Hoch- und Niedrigexponierten zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.



## 4.7.2 Neuropsychologische Verfahren

### 4.7.2.1 Mehrfach-Wahl-Wortschatztest (MWT-B)

In Tabelle 4.25 ist das Ergebnis des Mehrfach-Wahl-Wortschatztests (MWT-B) aufgeführt.

**Tab. 4.25** Vergleich der Ergebnisse im MWT-B (N=33)

|          | <b>Erstuntersuchung</b>         | <b>Nachuntersuchung</b>         | <b>t-Test (p)</b> |
|----------|---------------------------------|---------------------------------|-------------------|
| MWT-B IQ | 94,9 ± 6,3<br>94,0 (80,0 - 112) | 96,1 ± 5,3<br>95,0 (88,0 - 122) | 0,07              |

Die Ergebnisse des MWT-B in der Nachuntersuchung sind etwas höher. Es zeigt sich jedoch kein statistisch signifikanter Unterschied zwischen Erst- und Nachuntersuchung.

Beim Vergleich der Ergebnisse im MWT-B zwischen Hoch- und Niedrigexponierten sind keine signifikanten Unterschiede feststellbar.

### 4.7.2.2 Cerebraler-Insuffizienz-Test (c.I.-Test)

Im Folgenden ist das Gesamtergebnis des Cerebralen-Insuffizienz-Tests (c.I.-Test) dargestellt.

**Tab. 4.26** Vergleich der Ergebnisse im c.I.-Test (N=33)

|                  | <b>Erstuntersuchung</b>  | <b>Nachuntersuchung</b>  | <b>t-Test (p)</b> |
|------------------|--------------------------|--------------------------|-------------------|
| c.I.-Wertepunkte | 0,3 ± 0,6<br>0 (0 - 2,0) | 0,2 ± 0,5<br>0 (0 - 2,0) | 0,77              |

Es zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied im Gesamtergebnis des c.I.-Tests im Vergleich der Erst- und Nachuntersuchung.

In Tabelle 4.27 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen c.I.-Test und Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung aufgeführt.

**Tab. 4.27** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem c.I.-Test und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         | <b>Mangan im Blut</b> |          | <b>MWT-B</b> |          | <b>Alter</b> |          | <b>R<sup>2</sup></b> |
|-------------------------|-----------------------|----------|--------------|----------|--------------|----------|----------------------|
|                         | <b>β</b>              | <b>p</b> | <b>β</b>     | <b>p</b> | <b>β</b>     | <b>p</b> |                      |
| <b>Erstuntersuchung</b> |                       |          |              |          |              |          |                      |
| Interferenz             | 0,20                  | 0,23     | -0,45        | < 0,01   | 0,33         | 0,33     | 0,31                 |
| Symbole zählen          | 0,22                  | 0,21     | -            | -        | -            | -        | 0,05                 |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                       |          |              |          |              |          |                      |
| Interferenz             | 0,11                  | 0,52     | -            | -        | 0,34         | 0,06     | 0,13                 |
| Symbole zählen          | 0,17                  | 0,32     | -            | -        | 0,35         | 0,05     | 0,15                 |

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen c.I.-Test und der Mangankonzentration im Blut ist nicht festzustellen.

Bei steigender präorbider Intelligenz nimmt die „Interferenz“ in der Erstuntersuchung ab. Ein signifikanter Zusammenhang besteht außerdem zwischen Alter und dem „Symbole zählen“ in der Nachuntersuchung, wobei mit höherem Alter schlechtere Leistungen erzielt werden.

In Tabelle 4.28 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen den Rohwerten des c.I.-Tests und CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.28** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem c.I.-Test und dem CBI (N=33)

|                         | CBI     |      | MWT-B   |      | Alter   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |         |      |         |      |         |      |                |
| Interferenz             | -0,22   | 0,18 | -0,39   | 0,02 | 0,4     | 0,02 | 0,32           |
| Symbole zählen          | -0,05   | 0,80 | -       | -    | -       | -    | < 0,01         |
| <b>Nachuntersuchung</b> |         |      |         |      |         |      |                |
| Interferenz             | -0,4    | 0,02 | -       | -    | 0,40    | 0,02 | 0,27           |
| Symbole zählen          | -0,2    | 0,16 | -       | -    | 0,39    | 0,03 | 0,18           |

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der „Interferenz“ und der chronischen Manganexposition zeigt sich in der Nachuntersuchung. Dabei nimmt die Leistung in der „Interferenz“-Prüfung mit steigendem CBI zu.

Festzustellen ist auch, dass bei steigender präorbider Intelligenz die Leistung in der „Interferenz“-Prüfung in der Erstuntersuchung abnimmt. Bei steigendem Alter nehmen die „Interferenz“ in der Erst- und Nachuntersuchung jedoch zu. Ein signifikanter Zusammenhang besteht außerdem zwischen Alter und „Symbole zählen“. Mit höherem Alter nimmt die Leistung im „Symbole zählen“ ab.

Im Vergleich der Ergebnisse im c.I.-Test zwischen Hoch- und Niedrigexponierten ist kein signifikanter Unterschied festzustellen.

#### 4.7.2.3 Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Untertests und das Gesamtergebnis des Kurztests für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung (KAI) aufgeführt.

**Tab. 4.29** Vergleich der Ergebnisse im KAI (N=33)

|  | <b>Erstuntersuchung</b>          | <b>Nachuntersuchung</b>          | <b>t-Test (p)</b> |
|--|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit | 18,5 ± 3,1<br>18,5 (12,3 - 25,0) | 18,1 ± 2,9<br>18,2 (12,5 - 23,8) | 0,31              |
| Zahlen-Nachsprechen                      | 5,9 ± 0,8<br>5,5 (5,0 - 8,0)     | 6,2 ± 1,1<br>6,0 (5,0 - 9,0)     | 0,12              |
| Buchstaben-Nachsprechen                  | 5,4 ± 0,9<br>5,5 (4,0 - 7,5)     | 5,8 ± 0,8<br>6,0 (4,0 - 7,5)     | 0,09              |
| Gegenwartsdauer                          | 5,3 ± 0,6<br>5,3 (4,4 - 6,6)     | 5,6 ± 0,7<br>5,5 (4,3 - 7,8)     | 0,08              |
| KAI-IQ                                   | 110 ± 11,7<br>108 (85,0 - 130)   | 112 ± 11,9<br>112 (88,0 - 133)   | 0,35              |

Es zeigt sich kein signifikanter Unterschied in den Ergebnissen der Untertests und im Gesamtergebnis des KAI.

In Tabelle 4.30 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen KAI und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.30** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem KAI und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|  | <b>Mangan im Blut</b> |          | <b>MWT-B</b> |          | <b>R<sup>2</sup></b> |
|--|-----------------------|----------|--------------|----------|----------------------|
|  | <b>β</b>              | <b>p</b> | <b>β</b>     | <b>p</b> |                      |
| <b>Erstuntersuchung</b>                  |                       |          |              |          |                      |
| KAI-IQ                                   | -0,08                 | 0,64     | -            | -        | < 0,01               |
| Gegenwartsdauer                          | -0,09                 | 0,62     | -            | -        | < 0,01               |
| Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit | -0,08                 | 0,66     | -            | -        | < 0,01               |
| <b>Nachuntersuchung</b>                  |                       |          |              |          |                      |
| KAI-IQ                                   | -0,35                 | 0,04     | 0,32         | 0,06     | 0,20                 |
| Gegenwartsdauer                          | -0,31                 | 0,07     | 0,34         | 0,05     | 0,19                 |
| Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit | -0,20                 | 0,26     | -            | -        | 0,04                 |

Zwischen dem Manganspiegel im Blut und dem KAI-IQ der Nachuntersuchung kann ein statistisch signifikanter Zusammenhang festgestellt werden. Der KAI-IQ nimmt mit steigendem Manganspiegel ab.

Außerdem ist in der Nachuntersuchung festzustellen, dass mit steigender prämorbid-der Intelligenz die Gegenwartsdauer zunimmt.

In den linearen Regressionsberechnungen zwischen relevanten Parametern des KAI und dem CBI zeigen sich keine Dosis-Effekt-Beziehungen. Außerdem sind beim Vergleich der Ergebnisse im KAI zwischen Hoch- und Niedrigexponierten keine signifikanten Unterschiede festzustellen.

#### 4.7.2.4 Trail-Making-Test (TMT)

In Tabelle 4.31 sind die Ergebnisse des TMT aufgeführt.

**Tab. 4.31** Vergleich der Ergebnisse im TMT (N=33)

|       | Erstuntersuchung                 | Nachuntersuchung                   | t-Test (p) |
|-------|----------------------------------|------------------------------------|------------|
| TMT A | 27,3 ± 9,9<br>25,0 (14,8 - 60,0) | 27,6 ± 9,9<br>27,0 (17,1 - 68,8)   | 0,86       |
| TMT B | 69,6 ± 20,8<br>67,4 (43,0 - 117) | 72,1 ± 18,6<br>71,8 (41,1 - 120,9) | 0,45       |

Die Ergebnisse des TMT in Erst- und Nachuntersuchung sind nahezu identisch. Es finden sich keine signifikanten Unterschiede.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen TMT und CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.32** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem TMT und dem CBI (N=33)

|                         | CBI   |      | MWT-B |      | Alter |       | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|-------|------|-------|------|-------|-------|---------|------|----------------|
|                         | β     | p    | β     | p    | β     | p     | β       | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |       |      |       |      |       |       |         |      |                |
| TMT-A                   | 0,37  | 0,02 | -0,39 | 0,02 | -     | -     | 0,27    | 0,09 | 0,33           |
| TMT-B                   | 0,13  | 0,43 | -0,44 | 0,01 | -     | -     | -       | -    | 0,21           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |       |      |       |      |       |       |         |      |                |
| TMT-A                   | 0,03  | 0,86 | -     | -    | 0,54  | <0,01 | -       | -    | 0,29           |
| TMT-B                   | -0,08 | 0,63 | -     | -    | 0,41  | 0,02  | -       | -    | 0,17           |

Die TMT-A Rohwerte zeigen nur in der Erstuntersuchung einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der chronischen Manganexposition. Dabei nehmen die Werte mit steigendem CBI zu.

Bei steigender präorbider Intelligenz nehmen die Rohwerte im TMT-A und TMT-B der Erstuntersuchung ab. Außerdem ist festzustellen, dass die Rohwerte in der Nachuntersuchung bei steigendem Alter zunehmen.

In den Regressionsberechnungen zwischen den Resultaten des TMT und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung ist ein statistisch signifikanter Zusammenhang nicht feststellbar. Beim Vergleich der Ergebnisse im TMT zwischen Hoch- und Niedrigexponierten finden sich keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.7.2.5 Diagnosticum zur Cerebralschädigung (DCS)

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Teilbereiche des Diagnosticums zur Cerebralschädigung (DCS) aufgeführt.

**Tab. 4.33** Vergleich der Ergebnisse im DCS (N=33)

|                 | Erstuntersuchung                 | Nachuntersuchung                 | t-Test (p) |
|-----------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| Durchgänge      | 3,8 ± 1,7<br>3,0 (2,0 - 8,0)     | 4,0 ± 2,0<br>3,0 (2,0 - 8,0)     | 0,64       |
| Richtige        | 42,6 ± 8,7<br>45,0 (13,0 - 52,0) | 40,3 ± 12,9<br>46,0 (6,0 - 53,0) | 0,28       |
| Perseveration   | 0,7 ± 1,1<br>0 (0 - 4,0)         | 0,3 ± 0,5<br>0 (0 - 2,0)         | 0,05       |
| Drehungen       | 0,6 ± 1,1<br>0 (0 - 4,0)         | 0,6 ± 0,9<br>0 (0 - 4,0)         | 0,86       |
| Klappungen      | 1,1 ± 1,1<br>1 (0 - 5,0)         | 1 ± 1,4<br>1,0 (0 - 7,0)         | 0,68       |
| Erfindungen     | 0,4 ± 0,7<br>0 (0 - 3,0)         | 0,3 ± 0,8<br>0 (0 - 3,0)         | 0,74       |
| Vergesser       | 0,9 ± 1,5<br>0 (0 - 7,0)         | 0,5 ± 0,8<br>(0 - 3,0)           | 0,17       |
| Labilitätsindex | 0,03 ± 0,06<br>0 (0 - 0,3)       | 0,02 ± 0,04<br>0 (0 - 0,2)       | 0,33       |

Die Ergebnisse des DCS sind in Erst- und Nachuntersuchung fast identisch. Ein signifikanter Unterschied findet sich nur im Teilbereich Perseveration. Geringfügig mehr Perseverationen finden sich in der Erstuntersuchung.

In den Regressionsberechnungen zwischen den relevanten Parametern des DCS und dem Manganspiegel im Blut sowie dem CBI finden sich in Erst- und Nachuntersuchung keine statistisch signifikanten Zusammenhänge. Ebenso finden sich beim Vergleich der Teilbereiche des DCS zwischen Hoch- und Niedrigexponierten keine signifikanten Unterschiede.

#### 4.7.2.6 Zahlen-Symbol-Test

Der Zahlen-Symbol-Test wird erst in der Nachuntersuchung eingesetzt. Das Gesamtergebnis beträgt 46,5 Punkte als Rohwert mit einer Standardabweichung von 9,0 Punkten. Der Median liegt bei 45,0 Punkten (Minimum = 29,0 und Maximum = 64,0).

In Tabelle 4.34 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Zahlen-Symbol-Test (ZA-SY) und dem Manganspiegel im Blut in der Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.34** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem ZA-SY und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         | Mangan im Blut |      | MWT-B   |      | Alter   |       | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|----------------|------|---------|------|---------|-------|----------------|
|                         | $\beta$        | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p     |                |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                |      |         |      |         |       |                |
| ZA-SY                   | -0,16          | 0,29 | 0,38    | 0,02 | -0,43   | <0,01 | 0,36           |

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen den Rohwerten des Zahlen-Symbol-Tests und der Mangankonzentration im Blut ist nicht festzustellen.

Bei steigender prä-morbider Intelligenz nehmen die Rohwerte des Zahlen-Symbol-Tests zu. Bei steigendem Alter nehmen die Rohwerte dagegen ab.

In den Regressionsberechnungen zwischen Zahlen-Symbol-Test und dem CBI ist in der Nachuntersuchung ein statistisch signifikanter Zusammenhang nicht festzustellen. Signifikante Unterschiede finden sich beim Vergleich der Ergebnisse im Zahlen-Symbol-Test zwischen Hoch- und Niedrigexponierten nicht.

### 4.7.3 Psychomotorische Testverfahren

#### 4.7.3.1 Wiener Reaktionsgerät

In Tabelle 4.35 sind die Ergebnisse des Wiener Reaktionsgerätes mit Parameterblock S10 und S12 aufgeführt.

**Tab. 4.35** Vergleich der Ergebnisse der einfachen Reaktionszeit und der Wahlreaktionszeit (in ms) (N=32)

|                               | Erstuntersuchung             | Nachuntersuchung             | t-Test (p) |
|-------------------------------|------------------------------|------------------------------|------------|
| <b>Einfache Reaktionszeit</b> |                              |                              |            |
| Reaktionszeit                 | 260 ± 36<br>256 (198 - 358)  | 265 ± 36<br>258 (202 - 378)  | 0,36       |
| Motorische Zeit               | 133 ± 33<br>140 (78,0 - 193) | 146 ± 37<br>143 (78,0 - 200) | 0,03       |
| <b>Wahlreaktionszeit</b>      |                              |                              |            |
| Reaktionszeit                 | 367 ± 50<br>362 (283 - 510)  | 380 ± 61<br>369 (288 - 552)  | 0,20       |
| Motorische Zeit               | 135 ± 31<br>135 (70,0 - 201) | 145 ± 36<br>144 (94,0 - 220) | 0,06       |

Die Ergebnisse der Reaktionszeit der einfachen Reaktionszeitmessung und der Wahlreaktionszeitmessung unterscheiden sich nicht signifikant. Tendenziell ist jedoch festzustellen, dass die Probanden in der Nachuntersuchung langsamer reagieren als in der Erstuntersuchung. Bei der motorischen Zeit finden sich in der einfachen Reaktionszeitmessung signifikante Unterschiede. Die Probanden schneiden dabei in der Nachuntersuchung schlechter ab als in der Erstuntersuchung. Das höhere Alter der Probanden in der Nachuntersuchung ist bei dieser Darstellung nicht berücksichtigt.

In Tabelle 4.36 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen zwischen Parameterblock S10 und S12 des Wiener Reaktionsgerätes und dem Manganspiegel im Blut dargestellt.

**Tab. 4.36** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Wiener Reaktionsgerät und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         |                               | Mangan im Blut  |       | MWT-B |       | R <sup>2</sup> |        |
|-------------------------|-------------------------------|-----------------|-------|-------|-------|----------------|--------|
|                         |                               | β               | p     | β     | p     |                |        |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Einfache Reaktionszeit</b> |                 |       |       |       |                |        |
|                         |                               | Reaktionszeit   | -0,09 | 0,62  | -0,32 | 0,08           | 0,13   |
|                         |                               | Motorische Zeit | 0,13  | 0,46  | -     | -              | 0,02   |
|                         | <b>Wahlreaktionszeit</b>      |                 |       |       |       |                |        |
|                         |                               | Reaktionszeit   | -0,06 | 0,75  | -     | -              | < 0,01 |
|                         | Motorische Zeit               | 0,17            | 0,36  | -     | -     | 0,03           |        |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Einfache Reaktionszeit</b> |                 |       |       |       |                |        |
|                         |                               | Reaktionszeit   | 0,11  | 0,55  | -0,31 | 0,08           | 0,10   |
|                         |                               | Motorische Zeit | 0,17  | 0,31  | -0,40 | 0,02           | 0,17   |
|                         | <b>Wahlreaktionszeit</b>      |                 |       |       |       |                |        |
|                         |                               | Reaktionszeit   | 0,32  | 0,06  | -0,29 | 0,09           | 0,17   |
|                         | Motorische Zeit               | 0,14            | 0,43  | -0,33 | 0,07  | 0,12           |        |

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen Parameterblock S10 und S12 des Wiener Reaktionsgerätes und dem Manganspiegel im Blut sind nicht festzustellen. Mit steigender prä-morbider Intelligenz nimmt die motorische Zeit in der Nachuntersuchung signifikant ab, d.h. verbessert sich.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen Parameterblock S 10 und S 12 des Wiener Reaktionsgerätes und CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.37** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Wiener Reaktionsgerät und dem CBI (N=32)

|                         |                               | CBI     |      | MWT-B   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|-------------------------------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         |                               | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Einfache Reaktionszeit</b> |         |      |         |      |                |
|                         | Reaktionszeit                 | -0,35   | 0,04 | -0,34   | 0,04 | 0,24           |
|                         | Motorische Zeit               | -0,21   | 0,24 | -       | -    | 0,05           |
|                         | <b>Wahlreaktionszeit</b>      |         |      |         |      |                |
|                         | Reaktionszeit                 | -0,19   | 0,30 | -       | -    | 0,04           |
|                         | Motorische Zeit               | -0,20   | 0,27 | -       | -    | 0,04           |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Einfache Reaktionszeit</b> |         |      |         |      |                |
|                         | Reaktionszeit                 | 0,14    | 0,41 | -0,29   | 0,10 | 0,11           |
|                         | Motorische Zeit               | -0,06   | 0,74 | -0,38   | 0,03 | 0,15           |
|                         | <b>Wahlreaktionszeit</b>      |         |      |         |      |                |
|                         | Reaktionszeit                 | 0,19    | 0,28 | -       | -    | 0,04           |
|                         | Motorische Zeit               | -0,02   | 0,91 | -0,31   | 0,08 | 0,10           |

Ein statistisch signifikanter Zusammenhang zwischen der chronischen Manganexposition und der Reaktionszeit der einfachen Reaktionszeitmessung in der Erstuntersuchung ist festzustellen. Mit steigendem CBI werden bessere Reaktionszeiten erzielt.

Außerdem ist feststellbar, dass mit steigender prä-morbider Intelligenz die Reaktionszeit der einfachen Reaktionszeitmessung in der Erstuntersuchung und die motorische Zeit der einfachen Reaktionszeitmessung in der Nachuntersuchung abnimmt.

In Tabelle 4.38 sind die Differenzen der Ergebnisse des Wiener Reaktionsgerätes mit Parameterblock S10 und S12 zwischen Erst- und Nachuntersuchung im Vergleich der Schwarz- zur Weißgraugruppe aufgeführt.



**Tab. 4.38** Vergleich der Ergebnisse der einfachen Reaktionszeit und der Wahlreaktionszeit (in ms) zwischen Hoch- und Niedrigexponierten (N=32)

|                               | Schwarzgruppe                      | Weißgraugruppe                      | t-Test (p) |
|-------------------------------|------------------------------------|-------------------------------------|------------|
| <b>Einfache Reaktionszeit</b> |                                    |                                     |            |
| Reaktionszeit                 | 17,3 ± 32,6<br>10,5 (-12,0 - 110)  | -7,0 ± 29,1<br>-12,0 (-66,0 - 36,0) | 0,04       |
| Motorische Zeit               | 12,8 ± 29,5<br>16,0 (-34,0 - 66,0) | 12,1 ± 32,4<br>10,0 (-45,0 - 73,0)  | 0,95       |
| <b>Wahlreaktionszeit</b>      |                                    |                                     |            |
| Reaktionszeit                 | 18,7 ± 66,7<br>8,0 (-117 - 123)    | 7,7 ± 45,4<br>8,0 (-88,0 - 96,0)    | 0,60       |
| Motorische Zeit               | 11,1 ± 26,6<br>1,0 (-21,0 - 58,0)  | 8,7 ± 31,6<br>12,0 (-45,0 - 52,0)   | 0,83       |

Beim Vergleich der Ergebnisse der Schwarz- und Weißgraugruppe findet sich ein signifikanter Unterschied in der Reaktionszeit der einfachen Reaktionszeitmessung. Die Schwarzgruppe zeigt dabei eine verlängerte Reaktionszeit gegenüber der Weißgraugruppe.

#### 4.7.3.2 Motorische Leistungsserie (MLS) nach STURM und BÜSSING

Die motorische Leistungsserie (MLS) nach STURM und BÜSSING umfasst fünf Untertests: „Steadiness“, „Aiming“, „Liniennachfahren“, „Tapping“ und „Lange Stifte einstecken“. Die Ergebnisse der Untertests werden im Folgenden aufgeführt.

In Tabelle 4.39 sind die Ergebnisse des Untertests „Steadiness“ der MLS dargestellt.

**Tab. 4.39** Vergleich der Ergebnisse des Untertests „Steadiness“ der MLS (N=32)

|                    | Erstuntersuchung              | Nachuntersuchung             | t-Test (p) |
|--------------------|-------------------------------|------------------------------|------------|
| <b>Rechte Hand</b> |                               |                              |            |
| Anzahl Fehler      | 8,7 ± 9,1<br>7,0 (0 - 39,0)   | 8,1 ± 9,7<br>5,0 (0 - 39,0)  | 0,75       |
| Fehlerdauer (in s) | 0,7 ± 0,9<br>0,4 (0 - 3,5)    | 0,6 ± 0,9<br>0,2 (0 - 3,6)   | 0,77       |
| <b>Linke Hand</b>  |                               |                              |            |
| Anzahl Fehler      | 10,1 ± 11,1<br>8,0 (0 - 60,0) | 12,8 ± 10,7<br>11 (0 - 49,0) | 0,12       |
| Fehlerdauer (in s) | 0,9 ± 1,1<br>0,6 (0 - 5,2)    | 1,0 ± 1,0<br>0,9 (0 - 4,4)   | 0,51       |

Die Ergebnisse im Untertest „Steadiness“ in Erst- und Nachuntersuchung unterscheiden sich nicht signifikant.

Die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Steadiness“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung sind in Tabelle 4.40 aufgeführt.

**Tab. 4.40** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Steadiness“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut (N=32)

|                         |                    | Mangan im Blut |      | MWT-B   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|--------------------|----------------|------|---------|------|----------------|
|                         |                    | $\beta$        | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,03           | 0,86 | -0,44   | 0,02 | 0,19           |
|                         | Fehlerdauer (s)    | < -0,01        | 0,97 | -0,45   | 0,01 | 0,21           |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,11          | 0,56 | -       | -    | 0,01           |
|                         | Fehlerdauer (s)    | -0,06          | 0,74 | -       | -    | < 0,01         |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,36           | 0,04 | -       | -    | 0,13           |
|                         | Fehlerdauer (s)    | 0,32           | 0,07 | -       | -    | 0,10           |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,18          | 0,31 | -       | -    | 0,03           |
|                         | Fehlerdauer (s)    | -0,06          | 0,75 | -       | -    | 0,01           |

In der Nachuntersuchung zeigt sich ein statistischer Zusammenhang zwischen der Fehleranzahl bei Testdurchführung mit der rechten Hand und dem Manganspiegel im Blut. Die Fehleranzahl nimmt mit steigendem Manganspiegel zu. Außerdem nehmen die Fehleranzahl und Fehlerdauer in der Erstuntersuchung mit steigender prä-morbider Intelligenz ab.

In Tabelle 4.41 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Steadiness“ der MLS und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.41** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Steadiness“ der MLS und dem CBI (N=32)

|                         |                    | <b>CBI</b> |          | <b>MWT-B</b> |          | <b>Alkohol</b> |          | <b>R<sup>2</sup></b> |
|-------------------------|--------------------|------------|----------|--------------|----------|----------------|----------|----------------------|
|                         |                    | <b>β</b>   | <b>p</b> | <b>β</b>     | <b>p</b> | <b>β</b>       | <b>p</b> |                      |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |            |          |              |          |                |          |                      |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,02      | 0,92     | -0,43        | 0,01     | -              | -        | 0,19                 |
|                         | Fehlerdauer (in s) | -0,06      | 0,70     | -0,45        | < 0,01   | -              | -        | 0,21                 |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |            |          |              |          |                |          |                      |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,08       | 0,65     | -            | -        | -              | -        | < 0,01               |
|                         | Fehlerdauer (in s) | 0,08       | 0,67     | -            | -        | -              | -        | < 0,01               |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |            |          |              |          |                |          |                      |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,35       | 0,04     | -            | -        | -0,35          | 0,04     | 0,23                 |
|                         | Fehlerdauer (in s) | 0,35       | 0,04     | -            | -        | -0,36          | 0,03     | 0,23                 |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |            |          |              |          |                |          |                      |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,05       | 0,80     | -            | -        | -              | -        | < 0,01               |
|                         | Fehlerdauer (in s) | 0,04       | 0,81     | -            | -        | -              | -        | < 0,01               |

Signifikante Zusammenhänge zwischen CBI und der „Steadiness“ sind in der Erstuntersuchung nicht festzustellen. In der Nachuntersuchung stellt sich bei Durchführung des Tests mit der rechten Hand ein signifikanter Zusammenhang von Fehleranzahl und Fehlerdauer mit dem CBI dar. Die Fehleranzahl und Fehlerdauer nehmen mit steigendem CBI zu.

In der Erstuntersuchung nehmen bei steigender prä-morbider Intelligenz die Fehleranzahl und die Fehlerdauer bei Durchführung mit der rechten Hand ab. Bei steigendem Alkoholkonsum nehmen die Fehleranzahl und die Fehlerdauer bei Durchführung mit der rechten Hand in der Nachuntersuchung ab.

In Tabelle 4.42 sind die Differenzen der Ergebnisse im Untertest „Steadiness“ der MLS zwischen Erst- und Nachuntersuchung im Vergleich der Schwarz- zur Weiß-graugruppe aufgeführt.

**Tab. 4.42** Vergleich der Ergebnisse im Untertest „Steadiness“ der MLS zwischen Hoch- und Niedrigexponierten (N=32)

|                    | Schwarzgruppe                    | Weißgraugruppe                    | t-Test (p) |
|--------------------|----------------------------------|-----------------------------------|------------|
| <b>Rechte Hand</b> |                                  |                                   |            |
| Anzahl Fehler      | 3,6 ± 10,3<br>1,0 (-13,0 - 26,0) | -5,13 ± 8,8<br>-4,0 (-26,0 - 7,0) | 0,02       |
| Fehlerdauer (in s) | 0,4 ± 1,0<br>0,1 (-1,0 - 2,6)    | -0,5 ± 0,8<br>-0,2 (-2,8 - 0,3)   | 0,01       |
| <b>Linke Hand</b>  |                                  |                                   |            |
| Anzahl Fehler      | 3,0 ± 10,2<br>5,0 (-22,0 - 17,0) | 2,4 ± 9,5<br>-1,0 (-11,0 - 19,0)  | 0,86       |
| Fehlerdauer (in s) | 0,3 ± 1,0<br>0,4 (-2,2 - 1,9)    | 0 ± 0,9<br>-0,1 (-1,0 - 2,8)      | 0,42       |

Bei Durchführung des Untertests „Steadiness“ mit der rechten Hand zeigen sich sowohl in der Fehleranzahl als auch in der Fehlerdauer signifikante Unterschiede zwischen der Schwarz- und der Weißgraugruppe. Die Schwarzgruppe weist dabei eine höhere Anzahl an Fehlern und eine längere Fehlerdauer auf.

In Tabelle 4.43 sind die Ergebnisse des Untertests „Aiming“ der MLS dargestellt.

**Tab. 4.43** Vergleich der Ergebnisse des Untertests „Aiming“ der MLS (N=32)

|                    | Erstuntersuchung              | Nachuntersuchung              | t-Test (p) |
|--------------------|-------------------------------|-------------------------------|------------|
| <b>Rechte Hand</b> |                               |                               |            |
| Anzahl Fehler      | 1,1 ± 1,3<br>1,0 (0 - 6,0)    | 1,0 ± 1,5<br>1,0 (0 - 6,0)    | 0,90       |
| Gesamtdauer (s)    | 7,2 ± 1,2<br>7,0 (4,9 - 9,9)  | 7,8 ± 1,4<br>7,4 (5,8 - 11,2) | < 0,01     |
| <b>Linke Hand</b>  |                               |                               |            |
| Anzahl Fehler      | 4,0 ± 3,3<br>4,0 (0 - 12,0)   | 3,1 ± 2,4<br>2,0 (0 - 8,0)    | 0,10       |
| Gesamtdauer (s)    | 7,9 ± 1,5<br>7,9 (5,5 - 11,1) | 8,2 ± 1,7<br>8,3 (5,4 - 12,8) | 0,17       |

Ein signifikanter Unterschied zeigt sich in der Gesamtdauer bei Durchführung des Tests mit der rechten Hand. In der Nachuntersuchung sind die Probanden dabei langsamer als in der Erstuntersuchung. Die übrigen Messergebnisse zeigen keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 4.44 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Aiming“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.44** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Aiming“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         |                    | Mangan im Blut |      | Alter   |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|--------------------|----------------|------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         |                    | $\beta$        | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                |      |         |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,15          | 0,41 | -       | -    | -       | -    | 0,02           |
|                         | Gesamtdauer (s)    | < 0,01         | 0,97 | -       | -    | -       | -    | < 0,01         |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                |      |         |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,27          | 0,14 | -       | -    | -       | -    | 0,07           |
|                         | Gesamtdauer (s)    | -0,18          | 0,31 | -       | -    | -       | -    | 0,03           |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                |      |         |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | 0,26           | 0,12 | -0,36   | 0,04 | -       | -    | 0,20           |
|                         | Gesamtdauer (s)    | 0,20           | 0,26 | 0,30    | 0,09 | -       | -    | 0,12           |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                |      |         |      |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler      | -0,25          | 0,19 | -       | -    | -0,39   | 0,05 | 0,14           |
|                         | Gesamtdauer (s)    | 0,10           | 0,58 | -       | -    | -       | -    | 0,01           |

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Untertest „Aiming“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung sind nicht festzustellen.

Im Folgenden sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Aiming“ der MLS und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.45** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Aiming“ der MLS und dem CBI (N=32)

|                         |                          | CBI     |        | Alter   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|--------------------------|---------|--------|---------|------|----------------|
|                         |                          | $\beta$ | p      | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b>       |         |        |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler            | -0,22   | 0,21   | -       | -    | 0,50           |
|                         | Gesamtdauer (s)          | -0,23   | 0,21   | -       | -    | 0,05           |
|                         | <b>Linke Hand</b>        |         |        |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler            | -0,04   | 0,85   | -       | -    | < 0,01         |
|                         | Gesamtdauer (s)          | -0,47   | < 0,01 | -       | -    | 0,22           |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b>       |         |        |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler            | -0,11   | 0,51   | -0,34   | 0,05 | 0,14           |
|                         | Gesamtdauer (s)          | -0,40   | 0,02   | 0,36    | 0,04 | 0,24           |
|                         | <b>Wahlreaktionszeit</b> |         |        |         |      |                |
|                         | Anzahl Fehler            | -0,09   | 0,64   | -       | -    | < 0,01         |
|                         | Gesamtdauer (s)          | -0,36   | 0,04   | -       | -    | 0,13           |

In der Erstuntersuchung ist ein signifikanter Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer bei Testdurchführung mit der linken Hand und dem CBI festzustellen. Bei steigendem CBI nimmt die Gesamtdauer ab. In der Nachuntersuchung zeigt sich ein signifikanter Zusammenhang zwischen Gesamtdauer der Durchführung sowohl mit der rechten als auch mit der linken Hand und dem CBI. Die Gesamtdauer nimmt auch hier bei steigendem CBI ab.

Außerdem ist festzustellen, dass bei steigendem Alter die Fehleranzahl und die Gesamtdauer in der Nachuntersuchung abnehmen.

Beim Vergleich der Ergebnisse im Untertest „Aiming“ der MLS zwischen Hoch- und Niedrigexponierten findet sich kein signifikanter Unterschied.

In Tabelle 4.46 sind die Ergebnisse des Untertests „Liniennachfahren“ der MLS aufgeführt.

**Tab. 4.46** Vergleich der Ergebnisse (in Sekunden) des Untertests „Liniennachfahren“ der MLS (N=32)

|                          | <b>Erstuntersuchung</b>        | <b>Nachuntersuchung</b>          | <b>t-Test (p)</b> |
|--------------------------|--------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| <b>Rechte Hand</b>       |                                |                                  |                   |
| Fehlerdauer              | 1,7 ± 0,8<br>1,7 (0,6 - 3,6)   | 2,0 ± 0,7<br>2,0 (0,9 - 4,2)     | < 0,01            |
| Gesamtdauer              | 26 ± 8,8<br>25,1 (8,7 - 42)    | 24,6 ± 8,1<br>18,9 (10,1 - 44,1) | < 0,01            |
| <b>Linke Hand (N=32)</b> |                                |                                  |                   |
| Fehlerdauer              | 2,5 ± 1<br>2,5 (0,5 - 5,2)     | 2,5 ± 0,9<br>2,6 (0,4 - 4,1)     | 0,76              |
| Gesamtdauer              | 25,9 ± 9,3<br>23,0 (10,1 - 44) | 18,7 ± 7,1<br>17,9 (5,3 - 34,7)  | < 0,01            |

Die Ergebnisse der Fehlerdauer und der Gesamtdauer bei Durchführung mit der rechten Hand zeigen signifikante Unterschiede. Dabei ist die Fehlerdauer in der Nachuntersuchung länger als in der Erstuntersuchung. Bei Durchführung mit der linken Hand zeigt sich nur bei der Gesamtdauer ein signifikanter Unterschied. Sowohl bei Durchführung mit der rechten als auch mit der linken Hand werden bei der Gesamtdauer in der Nachuntersuchung bessere Ergebnisse erzielt.

In Tabelle 4.47 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Liniennachfahren“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.47** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Liniennachfahren“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut (N=32)

|                         |                    | <b>Mangan im Blut</b> |          | <b>Alkohol</b> |          | <b>R<sup>2</sup></b> |
|-------------------------|--------------------|-----------------------|----------|----------------|----------|----------------------|
|                         |                    | <b>β</b>              | <b>p</b> | <b>β</b>       | <b>p</b> |                      |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                       |          |                |          |                      |
|                         | Fehlerdauer        | -0,17                 | 0,36     | -0,39          | 0,04     | 0,14                 |
|                         | Gesamtdauer        | -0,30                 | 0,09     | -              | -        | 0,09                 |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                       |          |                |          |                      |
|                         | Fehlerdauer        | 0,14                  | 0,44     | -              | -        | 0,02                 |
|                         | Gesamtdauer        | -0,27                 | 0,13     | -              | -        | 0,74                 |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |                       |          |                |          |                      |
|                         | Fehlerdauer        | 0,04                  | 0,84     | -              | -        | < 0,01               |
|                         | Gesamtdauer        | -0,36                 | 0,04     | -              | -        | 0,13                 |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |                       |          |                |          |                      |
|                         | Fehlerdauer        | -0,04                 | 0,84     | -0,38          | 0,05     | 0,13                 |
|                         | Gesamtdauer        | -0,18                 | 0,32     | -              | -        | 0,03                 |

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer und dem Manganspiegel im Blut ist in der Nachuntersuchung bei Testdurchführung mit der rechten Hand feststellbar. Mit steigendem Manganspiegel nimmt die Gesamtdauer ab.

Außerdem ist festzustellen, dass mit steigendem Alkoholkonsum die Fehlerdauer in der Erstuntersuchung (Durchführung mit der rechten Hand) und in der Nachuntersuchung (Durchführung mit der linken Hand) abnimmt.

Die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Liniennachfahren“ der MLS und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung enthält Tabelle 4.48.

**Tab. 4.48** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Liniennachfahren“ der MLS und dem CBI (N=32)

|                         |                    | CBI     |      | MWT-B   |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|--------------------|---------|------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         |                    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |         |      |         |      |         |      |                |
|                         | Fehlerdauer        | -0,24   | 0,15 | -0,30   | 0,07 | -0,38   | 0,03 | 0,26           |
|                         | Gesamtdauer        | -0,30   | 0,10 | -       | -    | -       | -    | 0,09           |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |         |      |         |      |         |      |                |
|                         | Fehlerdauer        | -0,18   | 0,33 | -       | -    | -       | -    | 0,03           |
|                         | Gesamtdauer        | -0,30   | 0,10 | -       | -    | -       | -    | 0,09           |
| <b>Nachuntersuchung</b> | <b>Rechte Hand</b> |         |      |         |      |         |      |                |
|                         | Fehlerdauer        | -0,17   | 0,34 | -       | -    | -       | -    | 0,03           |
|                         | Gesamtdauer        | -0,28   | 0,11 | -       | -    | -       | -    | 0,08           |
|                         | <b>Linke Hand</b>  |         |      |         |      |         |      |                |
|                         | Fehlerdauer        | -0,05   | 0,78 | -       | -    | -0,36   | 0,04 | 0,13           |
|                         | Gesamtdauer        | -0,36   | 0,04 | -       | -    | -       | -    | 0,13           |

Ein statistischer Zusammenhang zwischen der Gesamtdauer und dem CBI zeigt sich in der Nachuntersuchung bei Durchführung mit der linken Hand. Dabei nimmt die Gesamtdauer mit steigendem CBI ab.

Im Untertest „Liniennachfahren“ der MLS sind beim Vergleich der Ergebnisse keine signifikanten Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrigexponierten festzustellen.

In Tabelle 4.49 sind die Ergebnisse des Untertests „Tapping“ der MLS mit Angabe der Trefferanzahl aufgeführt.



**Tab. 4.49** Vergleich der Ergebnisse im Untertest „Tapping“ der MLS (N=33)

| Anzahl der Treffer | Erstuntersuchung                | Nachuntersuchung              | t-Test (p) |
|--------------------|---------------------------------|-------------------------------|------------|
| Rechte Hand        | 202 ± 27,4<br>197 (157 - 284)   | 199 ± 23,5<br>199 (148 - 249) | 0,12       |
| Linke Hand         | 179,4 ± 22,5<br>183 (111 - 226) | 180 ± 19,1<br>178 (147 - 225) | 0,80       |

Die Ergebnisse des Untertests „Tapping“ in Erst- und Nachuntersuchung sind sich sehr ähnlich. Signifikante Unterschiede sind nicht festzustellen.

In Tabelle 4.50 sind die Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Tapping“ der MLS (Trefferanzahl) und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.50** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Tapping“ der MLS (Trefferanzahl) und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

| Anzahl der Treffer      | Mangan im Blut |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|----------------|------|---------|------|----------------|
|                         | β              | p    | β       | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |                |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | 0,13           | 0,48 | -       | -    | 0,02           |
| Linke Hand              | 0,05           | 0,77 | -       | -    | < 0,01         |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | -0,09          | 0,63 | -       | -    | < 0,01         |
| Linke Hand              | 0,15           | 0,42 | 0,37    | 0,06 | 0,11           |

Statistisch signifikante Zusammenhänge sind in den Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Tapping“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung nicht festzustellen.

Die Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Tapping“ der MLS (Trefferanzahl) und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung enthält Tabelle 4.51.

**Tab. 4.51** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Tapping“ der MLS (Trefferanzahl) und dem CBI (N=33)

| Anzahl der Treffer      | CBI     |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | 0,23    | 0,19 | -       | -    | 0,05           |
| Linke Hand              | 0,09    | 0,61 | -       | -    | < 0,01         |
| <b>Nachuntersuchung</b> |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | 0,18    | 0,32 | -       | -    | 0,03           |
| Linke Hand              | 0,20    | 0,25 | 0,29    | 0,10 | 0,13           |

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem Untertest „Tapping“ der MLS (Trefferanzahl) und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung sind nicht festzustellen.

Ebenso finden sich beim Vergleich der Ergebnisse im Untertest „Tapping“ zwischen Hoch- und Niedrigexponierten keine signifikanten Unterschiede.

In Tabelle 4.52 sind die Ergebnisse des Untertests „Lange Stifte einstecken“ der MLS dargestellt.

**Tab. 4.52** Vergleich der Ergebnisse (Durchführungsdauer in Sekunden) im Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS (N=33)

|                   | Erstuntersuchung                 | Nachuntersuchung                 | t-Test (p) |
|-------------------|----------------------------------|----------------------------------|------------|
| Rechte Hand       | 41,2 ± 3,5<br>40,8 (33,7 - 48,5) | 41,9 ± 3,7<br>41,9 (34,9 - 50,8) | 0,31       |
| Linke Hand (N=32) | 42,7 ± 3,6<br>42,6 (35,9 - 50,4) | 44,0 ± 4,3<br>43,0 (37,1 - 56,7) | 0,05       |
| Beidseits rechts  | 64,3 ± 6,1<br>63,7 (53,5 - 76,4) | 64,6 ± 6,3<br>63,1 (54 - 76,1)   | 0,81       |
| Beidseits links   | 64,0 ± 5,9<br>64,0 (53,7 - 75,3) | 64,2 ± 6,2<br>63,1 (53,8 - 76,7) | 0,74       |

Die Ergebnisse im Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS zeigen nur bei Durchführung mit der linken Hand einen signifikanten Unterschied. Dabei sind die Probanden in der Nachuntersuchung langsamer als in der Erstuntersuchung. Tendenziell sind die Probanden in der Nachuntersuchung auch bei Durchführung mit der rechten Hand und bei der beidhändigen Durchführung langsamer als in der Erstuntersuchung. Jedoch zeigen sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung finden sich in Tabelle 4.53.

**Tab. 4.53** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS und dem Manganspiegel im Blut (N=33)

|                         | Mangan im Blut |      | MWT-B   |      | Alter   |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|----------------|------|---------|------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$        | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |                |      |         |      |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | 0,03           | 0,89 | -0,38   | 0,04 | -       | -    | -       | -    | 0,14           |
| Linke Hand              | -0,32          | 0,08 | -       | -    | -       | -    | -0,37   | 0,05 | 0,16           |
| Beidseits rechts        | -0,06          | 0,71 | -       | -    | 0,30    | 0,07 | -0,39   | 0,03 | 0,23           |
| Beidseits links         | -0,07          | 0,68 | -       | -    | 0,30    | 0,07 | -0,40   | 0,03 | 0,24           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                |      |         |      |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | 0,03           | 0,88 | -       | -    | -       | -    | -       | -    | < 0,01         |
| Linke Hand              | -0,02          | 0,93 | -       | -    | -       | -    | -       | -    | < 0,01         |
| Beidseits rechts        | 0,07           | 0,68 | -       | -    | 0,34    | 0,06 | -       | -    | 0,12           |
| Beidseits links         | 0,04           | 0,82 | -       | -    | 0,37    | 0,04 | -       | -    | 0,14           |

Es zeigen sich keine statistischen Zusammenhänge zwischen den Ergebnissen des Untertests Lange Stifte einstecken und dem Manganspiegel im Blut in der Erst- und Nachuntersuchung.

Bei steigender präorbider Intelligenz nimmt die Durchführungsdauer (rechte Hand) in der Erstuntersuchung ab. Festzustellen ist auch, dass mit steigendem Alter in der Nachuntersuchung die Durchführungsdauer zunimmt (beidseits links). Außerdem nimmt mit steigendem Alkoholkonsum die Durchführungsdauer (linke Hand, beidseits rechts und links) in der Erstuntersuchung ab.

In Tabelle 4.54 sind die Ergebnisse der Regressionsberechnungen zwischen dem Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS und dem CBI in Erst- und Nachuntersuchung aufgeführt.

**Tab. 4.54** Ergebnisse der linearen Regressionsberechnungen mit dem Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS und dem CBI (N=33)

|                         | CBI     |      | MWT-B   |      | Alter   |      | Alkohol |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|---------|------|---------|------|---------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |         |      |         |      |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | -0,04   | 0,83 | -0,37   | 0,04 | -       | -    | -       | -    | 0,14           |
| Linke Hand              | -0,08   | 0,66 | -       | -    | -       | -    | -       | -    | < 0,01         |
| Beidseits rechts        | -0,10   | 0,55 | -       | -    | 0,34    | 0,06 | -0,38   | 0,03 | 0,14           |
| Beidseits links         | -0,14   | 0,42 | -       | -    | 0,35    | 0,05 | -0,39   | 0,02 | 0,25           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |         |      |         |      |         |      |         |      |                |
| Rechte Hand             | -0,14   | 0,44 | -       | -    | -       | -    | -       | -    | 0,02           |
| Linke Hand              | -0,18   | 0,32 | -       | -    | -       | -    | -       | -    | 0,03           |
| Beidseits rechts        | -0,27   | 0,11 | -       | -    | 0,38    | 0,03 | -       | -    | 0,19           |
| Beidseits links         | -0,29   | 0,09 | -       | -    | 0,42    | 0,02 | -       | -    | 0,22           |

Die Regressionsberechnungen zeigen, dass sich Dosis-Effekt-Beziehungen zwischen den Ergebnissen des Untertests „Lange Stifte einstecken“ und dem CBI weder in der Erstuntersuchung noch in der Nachuntersuchung finden.

Signifikante Unterschiede der Ergebnisse im Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS im Vergleich der Schwarz- zur Weißgraugruppe sind nicht festzustellen.

#### 4.7.3.3 Schriftprobe

In Tabelle 4.55 sind die Ergebnisse der Schriftprobe mit den Teilbereichen Zahlen schreiben, Satz schreiben, Spirale zeichnen und dem Gesamteindruck aufgeführt.

**Tab. 4.55** Vergleich der Ergebnisse in der Schriftprobe (N=33)

|                  | Erstuntersuchung             | Nachuntersuchung             | Wilcoxon-Test (p) |
|------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Zahlen schreiben | 1,0 ± 0<br>1,0 (1,0 - 1,0)   | 1,0 ± 0<br>1,0 (1,0 - 1,0)   | 1,00              |
| Satz schreiben   | 1,2 ± 0,8<br>1,0 (1,0 - 4,0) | 1,1 ± 0,4<br>1,0 (1,0 - 3,0) | 0,19              |
| Spirale zeichnen | 1,6 ± 0,9<br>1,0 (1,0 - 5,0) | 1,5 ± 1<br>1,0 (1,0 - 6,0)   | 0,46              |
| Gesamteindruck   | 1,7 ± 0,7<br>2,0 (1,0 - 3,0) | 1,6 ± 0,8<br>1,0 (1,0 - 3,0) | 0,63              |

Die Ergebnisse der Schriftprobe in Erst- und Nachuntersuchung sind nahezu identisch. Es sind keine signifikanten Unterschiede vorhanden.

Beim Vergleich der Schriftproben zwischen Erst- und Nachuntersuchung resultieren keine signifikanten Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrigexponierten.

## 4.8 Magnetresonanztomographie

In Tabelle 4.56 sind die Ergebnisse der bildmorphologischen Beurteilung der MRT-Aufnahmen dargestellt.

**Tab. 4.56** Anzahl der auffälligen Befunde im MRT in der jeweiligen Region bei 32 Probanden in der Erst- und Nachuntersuchung

| Gehirnstruktur                                      | Erstunter-<br>suchung | Nachunter-<br>suchung | Chi <sup>2</sup> -Test (p) |
|---|-----------------------|-----------------------|----------------------------|
| Pneumatisierte Räume                                | 6 (19 %)              | 20 (63 %)             | < 0,01                     |
| Orbita und Retroorbitalraum                         | 0                     | 0                     | 1                          |
| Größe des vierten Ventrikels                        | 0                     | 0                     | 1                          |
| Basale Zisternen                                    | 0                     | 0                     | 1                          |
| Cerebellum  | 0                     | 1 (3 %)               | 0,35                       |
| Medulla oblongata und Pons                          | 0                     | 0                     | 1                          |
| Supratentorielles Ventrikelsystem                   | 0                     | 1 (3 %)               | 0,35                       |
| Cortex  | 0                     | 0                     | 1                          |
| Marklager   | 0                     | 9 (28 %)              | < 0,01                     |
| Globus pallidus                                     | 0                     | 0                     | 1                          |
| Vierhügelplatte                                     | 0                     | 0                     | 1                          |
| Hypophyse   | 0                     | 1 (3 %)               | 0,35                       |
| Substantia nigra                                    | 0                     | 0                     | 1                          |
| Fokale Läsion / Raumforderungen                     | 0                     | 0                     | 1                          |
| Auffällige Befunde in zusammenfassender Beurteilung | 6 (19 %)              | 23 (72 %)             | < 0,01                     |

Insgesamt sind in der Nachuntersuchung mehr auffällige Befunde vorzufinden. Dabei sind signifikante Unterschiede bei der Beurteilung der pneumatisierten Räume und des Marklagers festzustellen.

In Tabelle 4.57 sind die Messwerte für die Breite des 3. Ventrikels aufgeführt.

**Tab. 4.57** Maximale Breite (in mm) des 3. Ventrikels bei 32 Probanden

|                          | <b>Erstuntersuchung</b>      | <b>Nachuntersuchung</b>      | <b>t-Test (p)</b> |
|--------------------------|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| Breite des 3. Ventrikels | 2,4 ± 0,9<br>2,0 (1,0 - 5,0) | 3,0 ± 1,1<br>2,8 (1,6 - 5,6) | 0,01              |

In der Nachuntersuchung ist der 3. Ventrikel im Durchschnitt um 0,6 mm breiter als in der Erstuntersuchung.

In Tabelle 4.58 ist der Cella Media-Index (CMI) aufgeführt.

**Tab. 4.58** Cella Media-Index bei 32 Probanden

|     | <b>Erstuntersuchung</b>      | <b>Nachuntersuchung</b>      | <b>t-Test (p)</b> |
|-----|------------------------------|------------------------------|-------------------|
| CMI | 4,8 ± 0,8<br>4,5 (4,2 - 7,4) | 4,7 ± 0,5<br>4,6 (4,0 - 6,1) | 0,36              |

Ein signifikanter Unterschied ist zwischen dem Cella Media-Index in Erst- und Nachuntersuchung nicht festzustellen.

In Tabelle 4.59 sind die Ergebnisse der Signalintensitätsmessungen in Form des Pallidum-Index (PI) angegeben. Wie bereits im Methodenteil beschrieben, handelt es sich beim PI der Nachuntersuchung um korrigierte Werte (s. Abschnitt 3.9).

**Tab. 4.59** Pallidum-Index bei 32 Probanden

|    | <b>Erstuntersuchung</b>          | <b>Nachuntersuchung</b>          | <b>t-Test (p)</b> |
|----|----------------------------------|----------------------------------|-------------------|
| PI | 91,5 ± 2,3<br>92,0 (86,0 - 95,0) | 91,5 ± 1,6<br>91,6 (88,8 - 94,6) | 0,77              |

Beim Vergleich von PI der Erst- und Nachuntersuchung zeigt sich kein statistisch signifikanter Unterschied.

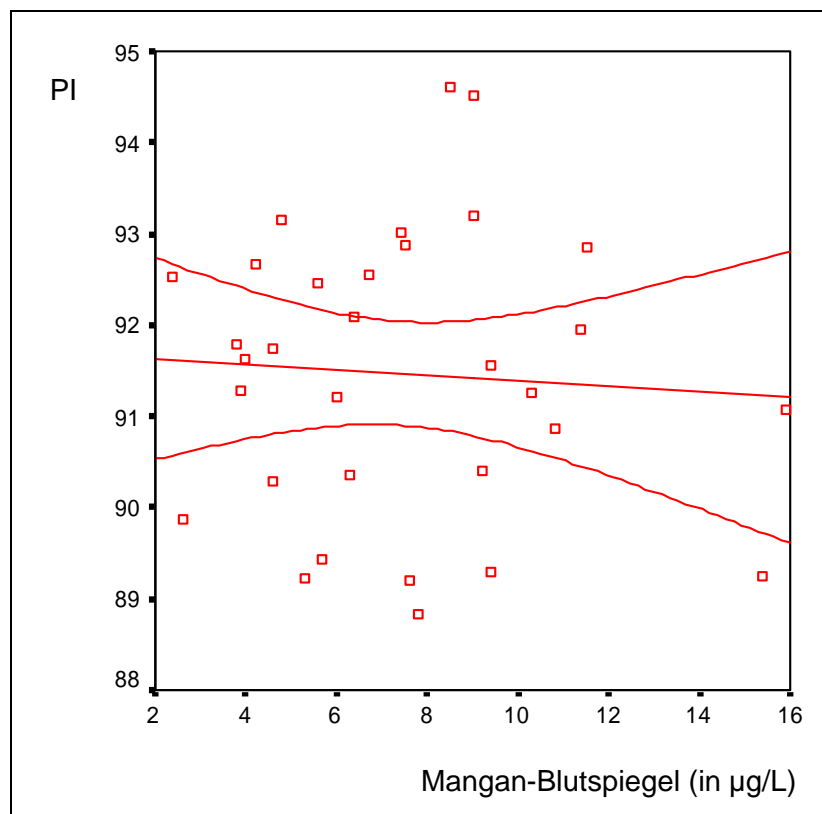
In Tabelle 4.60 sind die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen zwischen dem Pallidum-Index und dem Manganspiegel im Blut in Erst- und Nachuntersuchung aufgeführt.

**Tab. 4.60** Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen mit dem PI und dem Manganspiegel im Blut (N=32)

|                         | Mangan im Blut |      | Alter   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|----------------|------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$        | p    | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |                |      |         |      |                |
| PI                      | 0,40           | 0,02 | -0,21   | 0,21 | 0,21           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |                |      |         |      |                |
| PI                      | 0,01           | 0,94 | -0,35   | 0,05 | 0,13           |

Die Messwerte zeigen nur zum Zeitpunkt der Erstuntersuchung einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit der Mangankonzentration im Blut. Dabei nimmt der PI mit steigender Mangankonzentration im Blut zu.

Die Verteilung der Wertepaare der aktuellen Mangan-Blutspiegel und des Pallidum-Indexes der Nachuntersuchung ist in Abbildung 4.1 graphisch dargestellt.



**Abb. 4.1** Punktediagramm und einfache Regressionsgerade zwischen aktuellen Mangan-Blutspiegeln und Pallidum-Index der Nachuntersuchung.  $y = -0,03x + 91,7$  ( $p = 0,73$ )

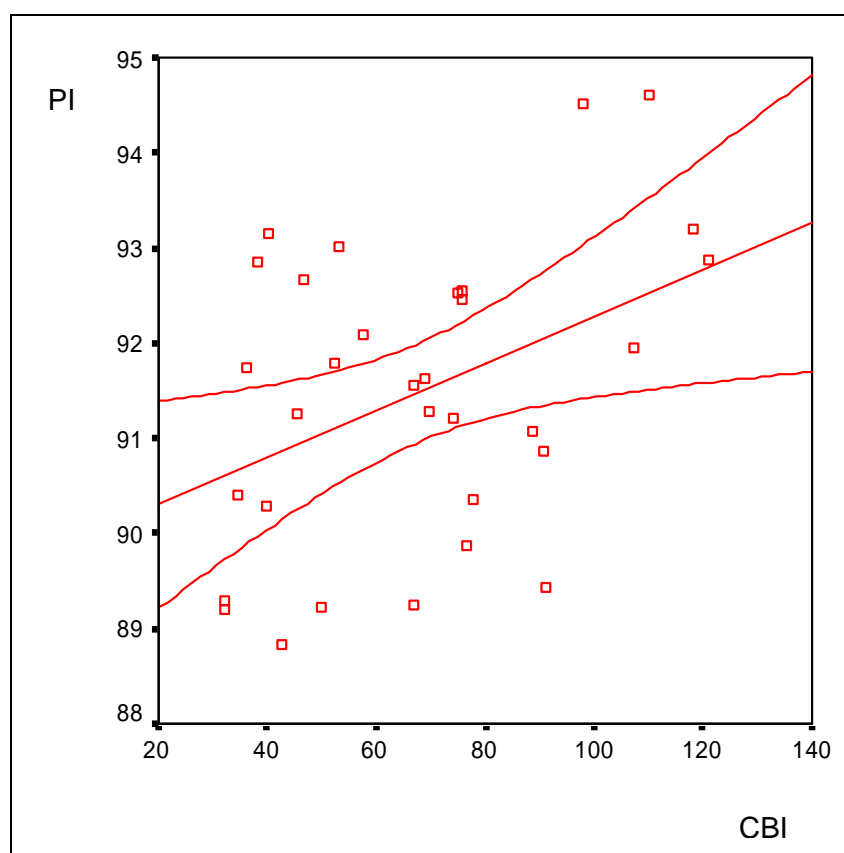
In Tabelle 4.61 sind die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen zwischen dem Pallidum-Index und dem chronischen Belastungs-Index (CBI) in Erst- und Nachuntersuchung dargestellt.

**Tab. 4.61** Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen mit dem PI und dem CBI (N=32)

|                         | CBI     |        | Alter   |      | R <sup>2</sup> |
|-------------------------|---------|--------|---------|------|----------------|
|                         | $\beta$ | p      | $\beta$ | p    |                |
| <b>Erstuntersuchung</b> |         |        |         |      |                |
| PI                      | 0,50    | < 0,01 | -0,38   | 0,03 | 0,28           |
| <b>Nachuntersuchung</b> |         |        |         |      |                |
| PI                      | 0,48    | < 0,01 | -0,42   | 0,01 | 0,27           |

Der PI zeigt zum Zeitpunkt der Erst- und Nachuntersuchung einen statistisch signifikanten Zusammenhang mit dem chronischen Belastungs-Index. Mit steigendem CBI nimmt der PI zu. Außerdem nimmt der PI mit steigendem Alter ab.

Die Verteilung der Wertepaare von chronischem Belastungs-Index und Pallidum-Index der Nachuntersuchung wird in Abbildung 4.2 graphisch dargestellt.



**Abb. 4.2** Punktediagramm und einfache Regressionsgerade zwischen CBI und Pallidum-Index der Nachuntersuchung.  $y = 0,025x + 89,8$  ( $p = 0,02$ )



Die Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen zwischen verschiedenen Parametern der psychomotorischen Testverfahren und dem Pallidum-Index sind in Tabelle 4.62 dargestellt.

**Tab. 4.62** Ergebnisse der multiplen linearen Regressionsberechnungen mit Parametern der psychomotorischen Testbatterie und dem PI (N=32)

| Parameter                        |                 | PI      |      | Alter   |      | R    |
|----------------------------------|-----------------|---------|------|---------|------|------|
|                                  |                 | $\beta$ | p    | $\beta$ | p    |      |
| <b>Wiener Reaktionsgerät</b>     |                 |         |      |         |      |      |
| Einfache Reaktionszeitmessung    | Reaktionszeit   | 0,05    | 0,80 | -0,34   | 0,06 | 0,12 |
|                                  | Motorische Zeit | -0,10   | 0,58 | -0,32   | 0,08 | 0,12 |
| Wahlreaktionszeitmessung         | Reaktionszeit   | -0,01   | 0,97 | -0,34   | 0,07 | 0,11 |
|                                  | Motorische Zeit | -0,10   | 0,56 | -0,31   | 0,09 | 0,03 |
| <b>Motorische Leistungsserie</b> |                 |         |      |         |      |      |
| Steadiness Rechte Hand           | Anzahl Fehler   | 0,24    | 0,17 | -0,43   | 0,05 | 0,17 |
|                                  | Fehlerdauer     | 0,24    | 0,16 | -0,34   | 0,05 | 0,17 |
| Steadiness Linke Hand            | Anzahl Fehler   | 0,09    | 0,63 | -0,35   | 0,06 | 0,12 |
|                                  | Fehlerdauer     | 0,12    | 0,49 | -0,34   | 0,06 | 0,13 |
| Aiming Rechte Hand               | Anzahl Fehler   | 0,07    | 0,70 | -0,31   | 0,10 | 0,12 |
|                                  | Gesamtdauer     | -0,32   | 0,07 | -0,25   | 0,16 | 0,21 |
| Aiming Linke Hand                | Anzahl Fehler   | -0,04   | 0,84 | -0,34   | 0,06 | 0,12 |
|                                  | Gesamtdauer     | -0,29   | 0,09 | -0,29   | 0,10 | 0,20 |
| Liniennachfahren Rechte Hand     | Fehlerdauer     | 0,04    | 0,83 | -0,34   | 0,06 | 0,12 |
|                                  | Gesamtdauer     | -0,08   | 0,67 | -0,34   | 0,06 | 0,12 |
| Liniennachfahren Linke Hand      | Fehlerdauer     | 0,03    | 0,85 | -0,34   | 0,07 | 0,12 |
|                                  | Gesamtdauer     | -0,17   | 0,35 | -0,33   | 0,07 | 0,14 |

Statistisch signifikante Zusammenhänge zwischen dem PI und den Parametern der psychomotorischen Testbatterie sind nicht feststellbar.

## 5 Diskussion

Im Rahmen der arbeitsmedizinischen Längsschnittstudie werden Beschäftigte aus der Trockenbatterieherstellung auf Mangan-assoziierte Gesundheitsstörungen untersucht. Zum Einsatz gelangen die diagnostischen Methoden, die sich im Rahmen der „Heidelberger Mangan-Studie“ (Erstuntersuchung) als sensibel und spezifisch für die Erfassung Mangan-assoziiierter Veränderungen des Nervensystems erwiesen haben (DIETZ et al., 2001a).

Die Durchführung der Anamnese, der körperlichen und neurologischen Untersuchung sowie der neuropsychologischen Untersuchungsverfahren erfolgt in Heidelberg im Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin. Alle Beschäftigten nehmen freiwillig an den Untersuchungen teil.

Um mögliche Mangan-assoziierte Effekte dosisabhängig objektivieren zu können, wird ein chronischer Belastungs-Index (CBI) als Maß für die individuelle Manganbelastung gebildet.

Für die Betrachtung der individuellen Veränderungen der Testergebnisse mit der zwischen Erst- und Nachuntersuchung stattgehabten Manganexposition wird eine Einteilung in zwei Vergleichsgruppen vorgenommen. Die Vergleichsgruppen setzen sich aus 18 Arbeitnehmern, die seit der Erstuntersuchung im Schwarzbereich gearbeitet haben, und aus 15 Arbeitnehmern, die nur im Grau- oder Weißbereich tätig waren, zusammen.

### 5.1 Anamnese, körperliche Untersuchung und klinisch-chemische Untersuchung

Ein wichtiges Ergebnis der Studie ist die Feststellung, dass in Übereinstimmung von Krankheitsanamnese und dem klinisch-neurologischen Untersuchungsbefund bei keinem Probanden Symptome und Zeichen eines Parkinson-Syndroms festzustellen sind. Damit werden die Resultate der Querschnittuntersuchung bestätigt (DIETZ et al., 2001a).

Das Ergebnis steht auch mit dem wissenschaftlichen Schrifttum dahingehend in Einklang, dass bei beruflichen Manganexpositionen in dem hier vorliegenden Ausmaß das Auftreten eines „Manganismus“ auszuschließen ist (Übersichten s. VALENTIN et al., 1985; DIETZ und SCHUNK, 1998; PAL et al., 1999; ASCHNER et al., 2005). FINLEY et al. (2005) folgern auf der Basis einer aktuellen Literaturübersicht, dass es bisher keine Hinweise dafür gibt, dass die berufliche Manganexposition bei Schweißern zu klinisch fassbaren neurologischen Ausfällen führt. Sie schlagen jedoch weitere Untersuchungen vor, um zu prüfen, ob bei Manganexponierten gefundene subklinische Effekte sich zu klinischen Auffälligkeiten entwickeln können. Auch halten sie die Aufstellung von objektiven diagnostischen Kriterien zur standardisierten Erfassung subklinischer Manganeffekte für sinnvoll.

Die anamnestischen Angaben der untersuchten Probanden lassen keine Hinweise für eine Häufung von solchen Erkrankungen erkennen, die in dieser Altersgruppe

vermehrt auftreten können. Allerdings sind wegen der geringen Kollektivgröße keine weiterführenden Aussagen möglich.

In Übereinstimmung mit der ersten Untersuchung zeigen die hämatologischen und klinisch-chemischen Parameter keine Hinweise auf Mangan-induzierte Effekte (DIETZ et al., 2001a). Die von anderen Arbeitsgruppen beschriebenen Leukozyten-Erhöhungen im peripheren Blut können nicht bestätigt werden (LUCCHINI et al., 1997; ROELS et al., 1987).

## 5.2 Biomonitoring

Die Ergebnisse des Biomonitorings zeigen signifikante Unterschiede beim Vergleich der Manganspiegel im Blut und im Harn zwischen Erst- und Nachuntersuchung. In der Erstuntersuchung wird eine mittlere Mangankonzentration im Blut von 12,2 µg/L gefunden. Die durchschnittliche Mangankonzentration im Blut in der Nachuntersuchung liegt mit 7,6 µg/L deutlich niedriger. Der gesamte Messbereich der Nachuntersuchung liegt mit 2,4 - 15,9 µg/L gegenüber einem Messbereich von 3,9 - 23,3 µg/L in der Erstuntersuchung ebenso niedriger. Die in der Nachuntersuchung ermittelte geringere innere Manganbelastung ist Folge der reduzierten Manganexposition am Arbeitsplatz. Eine Verringerung der Manganbelastung im Betrieb ist wahrscheinlich auf die Umstellung des Produktionsablaufs zurückzuführen. Im Betrieb, dem die untersuchten Arbeitnehmer entstammen, erfolgte im Jahr 2001 eine Umstellung auf „Big Bags“ von 1000 kg Gewicht, die mit Hilfe von Gabelstaplern und Kränen in Behälter umgefüllt werden. Zuvor erfolgte die Umfüllung kleinerer Säcke, in denen der Braunstein abgepackt vorlag, durch die Arbeitnehmer ohne Hilfe von Geräten. Dabei ist es zu einer größeren Staubaufwirbelung und damit zu einer höheren Staubexposition gekommen. Seit der Umstellung im Jahr 2001 erfolgt eine sichtbare Staubaufwirbelung nur unmittelbar nach dem Aufbinden eines „Big Bag“ bei dessen Öffnung und in geringerem Maß bei der anschließenden Umfüllung. Hier sind technische Absaugvorrichtungen vorhanden, um die Staub-Belastung zu verringern. Bei dieser Tätigkeit sind die Beschäftigten zudem angehalten, eine Atemschutzmaske zu tragen. Atemmasken wurden im Zeitraum der Erstuntersuchung dagegen nicht benutzt (DIETZ et al., 2001a).

Bei Betrachtung der Ergebnisse des Biomonitorings zwischen Hoch- und Niedrigexponierten findet sich kein statistisch signifikanter Unterschied. Dies könnte als Hinweis gewertet werden, dass die im Schwarzbereich arbeitenden Studienteilnehmer keiner signifikant höheren Manganbelastung mehr ausgesetzt sind als Beschäftigte im Grau- oder Weißbereich.

In der „Heidelberger Mangan-Studie“ wird als nicht beruflich erworbene Hintergrundbelastung eine Mangan-Blutkonzentration von etwa 7 µg/L angegeben, was sich mit Berichten aus der Literatur deckt (DIETZ et al., 2001a). Der in dieser Arbeit gemessene mittlere Mangangehalt im Blut von 7,6 µg/L liegt nur geringfügig höher als die Hintergrundbelastung (s. Tabelle 5.1). Hierzu ist zu folgern, dass die an diesen Arbeitsplätzen vorherrschende Manganbelastung kaum zur inneren Manganexposition beiträgt.

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung bestätigen, dass die Mangan-Blutkonzentrationen aller untersuchten Arbeitnehmer unterhalb des erstmals 2001 festgelegten biologischen Arbeitsstofftoleranzwertes (BAT-Wert) von 20 µg Mangan pro Liter Blut

liegen, unter dem nicht mit dem Auftreten von neurologischen und neuropsychologischen Funktionsstörungen zu rechnen ist (DFG, 2001).

In Tabelle 5.1 sind die aus der Literatur bekannten Hintergrundbelastungen mit Mangan aufgeführt.

**Tab. 5.1** Hintergrundbelastung von nicht beruflich exponierten Personen

| <b>Autoren</b>           | <b>Anzahl der Untersuchten</b> | <b>Mangan im Blut [µg/L]</b> | <b>Mangan im Urin [µg/L]</b> |
|--------------------------|--------------------------------|------------------------------|------------------------------|
| LAUWERYS et al. (1985)   | 81                             | 5,7 (0,4 - 13,1)             | 0,27 (0,1 - 2,0)             |
| HEINZOW (1990)           | 165                            | 8,4 (3,8 - 23,9)             | 0,3 (0,1 - 4,2)              |
| ROELS et al. (1992)      | 101                            | 6,8 (2,5 - 13,1)             | 0,09 (0,01 - 0,49)           |
| LUCCHINI et al. (1995)   | 36                             | 6,8 (5,0 - 11,0)             | 0,43 (0,1 - 2,0)             |
| SMARGIASSI et al. (1995) | 15                             | 6,2 (4,8 - 8,4)              | 0,43 (0,1 - 2,0)             |
| BADER et al. (1999)      | 17                             | 7,5 (2,6 - 15,1)             | 0,39 (0,1 - 1,2)             |
| PARK et al. (2003)       | 11                             | 16,2 ± 3,8                   | 1,6 ± 1,2                    |

Die Mangankonzentrationen im Urin sind bei der Nachuntersuchung signifikant höher als in der Erstuntersuchung. Die absoluten Differenzen sind jedoch sehr gering (Durchschnitt 0,4 µg/L). Der Mittelwert der Mangankonzentration im Urin liegt in der Nachuntersuchung bei 0,8 µg/L und maximal bei 2,7 µg/L. Die Manganbelastung der Probanden unterscheidet sich somit nicht wesentlich von der sogenannten Hintergrundexposition der Allgemeinbevölkerung (s. Tabelle 5.1).

Zunächst muss festgehalten werden, dass sich der Parameter Mangan im Urin nicht gut zur Messung einer individuellen beruflichen Manganexposition eignet (GREIM (Hrsg.), 1994).

DIETZ et al. (2001a) stellen anlässlich der Erstuntersuchung fest, dass Summenhäufigkeitskurven der Mangan-Urinkonzentrationen der Prüf- und Kontrollgruppe über einen Bereich, der 95 % aller Fälle einschließt, nahezu deckungsgleich sind, obwohl die Mangankonzentrationen im Blut der Prüfgruppe höher sind. Sie folgern, dass sich der Manganspiegel im Harn nicht zur Objektivierung einer zusätzlichen beruflichen Manganbelastung eignet.

Auch MYERS et al. (2003b) folgern im Rahmen einer Biomonitoring-Studie bei Mangan-exponierten Schweißern, dass die Manganbestimmung im Urin kein zuverlässiger Biomarker ist.

Die durchschnittliche Mangankonzentration im Blut in der Nachuntersuchung liegt bei 7,6 µg/L mit einem Messbereich von 2,4 - 15,9 µg/L. Im Vergleich zu den in Tabelle 5.2 genannten Studien ist die durchschnittliche Mangankonzentration der Nachuntersuchung sehr gering und entspricht vielmehr der Höhe der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung (s. Tabelle 5.1).

**Tab. 5.2** Mangan-Blutkonzentrationen von beruflich exponierten Personen

| Autoren                      | Anzahl der Probanden | Mangan im Blut [ $\mu\text{g/L}$ ] |                     |
|------------------------------|----------------------|------------------------------------|---------------------|
|                              |                      | Mittelwert                         | Maximum             |
| ROELS et al. (1987)          | 141                  | 12,2                               | 36                  |
| ROELS et al. (1992)          | 92                   | 8,1                                | 21                  |
| MERGLER et al. (1994)        | 74                   | 10,3                               | 13 (oberes Quartil) |
| LUCCHINI et al. (1995)       | 20                   | 11,9                               | 18                  |
| SJÖGREN et al. (1996)        | 12                   | 8,5                                | 14                  |
| MARONI (1997)                | 154                  | 10                                 | 74                  |
| LUCCHINI et al. (1999)       | 61                   | 9,7                                | 19                  |
| DIETZ et al. (2001a)         | 100                  | 12,1                               | 26                  |
| MYERS et al. (2003a)         | 456                  | 8,5                                | 24                  |
| BAST-PETTERSEN et al. (2003) | 100                  | 10,4                               | 24                  |

## 5.3 Neuropsychologische und psychomotorische Testverfahren

### 5.3.1 Beschwerden- und Befindlichkeitsfragebögen

Die Ergebnisse zu den mittels standardisierten Fragebögen erhobenen gesundheitlichen Beschwerden lassen sich dahingehend interpretieren, dass Mangan-spezifische Symptome nicht abzuleiten sind. Im Vergleich zur Erstuntersuchung geben die Probanden zwar mehr gesundheitliche Beschwerden (B-L und PNF II) an, die statistische Analyse zeigt jedoch keine signifikanten Assoziationen mit dem Mangan-Blutspiegel oder dem „chronischen Belastungsindex“. Auch beim Vergleich der Arbeitnehmer des „Schwarzbereiches“ mit denen des „Weiß-Grau-Bereiches“ finden sich keine statistisch signifikanten Unterschiede.

Im PNF II zeigt sich ein signifikanter Unterschied nur in zwei Subscalen (Antriebsminderung sowie Konzentrations- und Gedächtnisbeeinträchtigung) und im Gesamtergebnis. Die Ursache für die vermehrten Beschwerden kann nicht durch eine vermehrte Klagsamkeit erklärt werden. Die gefundenen Ergebnisse könnten also auf Gruppenbasis auf einen Zusammenhang der Beschwerdeangaben mit der chronischen Manganbelastung hinweisen. Dies wird jedoch durch fehlende Assoziationen in den Regressionsberechnungen und fehlende Unterschiede zwischen Hoch- und Niedrigexponierte nicht bestätigt.

Der Mittelwert des Gesamtscores im Q 18 liegt bei 3,5. Somit liegt er unter dem Wert von 5 als Trennwert für ein auffälliges Ergebnis (IHRIG und DIETZ, 2001). Nur fünf Probanden erzielen mehr als 5 Punkte. Es ist anzumerken, dass ein auffälliges Ergebnis im Q 18 keine Diagnose begründet, sondern nur im Zusammenhang mit wei-

teren spezifischen Untersuchungen Hinweise auf neurotoxische Effekte erhärten kann.

Da sich auch in den linearen Regressionsberechnungen und im Vergleich der Hoch- und Niedrigexponierten keine signifikanten Ergebnisse feststellen lassen, ist zu folgern, dass die Beschwerdeangaben keine Folge einer Manganwirkung sind. Die Ergebnisse des Q 18 bestätigen somit die Ergebnisse der anderen beiden Fragebögen.

MYERS et al. (2003a) erfasst in einer Untersuchung von Mangan-exponierten Minenarbeitern Beschwerden mit Hilfe eines Fragebogens, der Elemente des schwedischen Q 16 Questionnaires enthält. Die Autoren stellen keine signifikanten Assoziationen zwischen der Manganexposition und den Ergebnissen des Q 16 fest.

In einer Studie von DESCHAMPS et al. (2001) geben Mangan-Exponierte vermehrt Kopfschmerzen, Schlafstörungen und Asthenie an. Diese subjektiven Symptome können in der ersten Krankheitsphase des Manganismus vorkommen (WHO, 1999). Allerdings werden von DESCHAMPS et al. (2001) keine signifikanten Zusammenhänge zwischen der Manganexposition und den Untersuchungsergebnissen festgestellt.

### **5.3.2 Neuropsychologische Verfahren**

Bei der Interpretation der neuropsychologischen Untersuchungsergebnisse ist zunächst festzustellen, dass kein bedeutsamer Unterschied zwischen der Erst- und Nachuntersuchung einerseits sowie zwischen den Probanden des „Schwarzbereiches“ und des „Grau-Weiß-Bereiches“ festzustellen ist.

Demgegenüber finden sich in den Regressionsanalysen einige signifikante Zusammenhänge, die jedoch nur teilweise hypothesenkonform sind.

Entgegen der Hypothese nimmt die „Interferenz“ im c.I.-Test mit steigendem CBI ab. Hypothesenkonforme Zusammenhänge lassen sich lediglich bei zwei Parametern in zwei unterschiedlichen Verfahren feststellen. Zum einen nimmt der KAI-IQ in der Nachuntersuchung mit steigendem Manganspiegel ab. Außerdem werden im TMT-A in der Erstuntersuchung mit steigendem CBI schlechtere Ergebnisse erzielt. Andere statistisch signifikante Assoziationen, die als Hinweise für das Vorliegen von chronischen Expositions-Effekt-Beziehungen zu werten wären, liegen nicht vor.

Die multivariaten Analysen ergeben – unter Einbeziehung von Alter, präorbider bzw. verbaler Intelligenz und Alkoholkonsum – keine konsistenten Befunde im Sinne von Mangan-assoziierten Veränderungen.

### **5.3.3 Psychomotorische Testverfahren**

Im Hinblick auf die Frühsymptomatik des „Manganismus“ in Form von motorischen Störungen sind die Ergebnisse der psychomotorischen Untersuchungen von besonderer Bedeutung. Die im Rahmen der Erst- und Nachuntersuchung eingesetzten drei Verfahren (Wiener Reaktionsgerät, motorische Leistungsserie, Schriftprobe) ergeben einige Unterschiede, die nachfolgend diskutiert werden.

Die Bestimmung der einfachen Reaktionszeit ergibt im Vergleich zur Erstuntersuchung eine im Durchschnitt um 13 ms längere motorische Zeit, die Medianwerte weisen demgegenüber nur einen Unterschied von 3 ms auf. Wenn man die durchschnittliche Standardabweichung von 33 ms bzw. 37 ms berücksichtigt, ist diese Differenz als geringfügig zu interpretieren. Die Erfahrungen der Arbeitsgruppe mit einer anderen Studie (TRIEBIG et al., 2006), in der das Wiener Reaktionsgerät benutzt wurde, sprechen dafür, dass mit zunehmendem Alter sowohl die Reaktionszeit als auch die motorische Zeit zunehmen. Einer Zunahme des Alters von 10 Jahren entsprach dabei eine Erhöhung des Medians der Reaktionszeit um 12 ms und des Medians der motorischen Zeit um 10 ms.

Die Zunahme der Reaktionszeit bei der Nachuntersuchung könnte somit auf das höhere Alter der Probanden zurückzuführen sein. Außerdem spricht die Zunahme der Reaktionszeit eher nicht für einen spezifischen Manganeffekt, da die Belastung bei der Nachuntersuchung geringer ist. Regressionsanalytisch ergibt sich kein signifikanter Zusammenhang sowohl mit dem Blut-Manganspiegel als auch mit dem „chronischen Belastungsindex“.

Dieses Resultat steht in Übereinstimmung mit dem Ergebnis der Erstuntersuchung (DIETZ et al., 2001a) und dem von neueren Studien anderer Autoren (MYERS et al., 2003a; BAST-PETTERSEN et al., 2004; YOUNG et al., 2005).

MYERS et al. (2003a) führen bei Mangan-exponierten Arbeitnehmern mit einer mittleren Mangan-Blutkonzentration von 8,5 µg/L (Maximum 24,1 µg/L) einen einfachen Reaktionszeit-Test durch und stellen keine Dosis-Effekt-Beziehung fest. Ebenso wenig stellen YOUNG et al. Dosis-Effekt-Beziehungen zwischen der Reaktionszeit und der Manganexposition bei Arbeitnehmern, die einer durchschnittlichen Mangan-Staubbelastung von 0,058 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren, fest (YOUNG et al., 2005).

Nach einer Studie von BAST-PETTERSEN et al. (2004) kann bei Mangan-Exponierten mit einer mittleren Mangan-Blutkonzentration von 10,4 µg/L (Maximum 23,5 µg/L) kein Unterschied in der Reaktionszeit im Vergleich zur Kontrollgruppe und keine Dosis-Wirkungs-Beziehung mit der Manganexposition festgestellt werden.

Im Gegensatz dazu stellten ROELS et al. (1987) bei einer Untersuchung von 141 Mangan-exponierten Arbeitnehmern verlängerte Reaktionszeiten gegenüber den Kontrollpersonen fest. Dabei ist zu bemerken, dass die von ROELS et al. (1987) untersuchten Arbeitnehmer eine höhere durchschnittliche Manganbelastung im Blut von 13,6 µg/L bei einem Messbereich von 1,0 - 35,9 µg/L aufwiesen.

Die Ergebnisse der motorischen Leistungsserie nach STURM und BÜSSING mit den fünf Untertests hat ergeben, dass im Untertest „Steadiness“ zwischen der Fehleranzahl bei der Testdurchführung mit der rechten Hand und dem Mangan-Blutspiegel ein positiver statistischer Zusammenhang besteht. Fehleranzahl und Fehlerdauer der rechten Hand nehmen mit dem steigenden „chronischen Belastungsindex“ ebenfalls zu. Diese Assoziationen, die auf eine Expositions-Effekt-Beziehung hinweisen, waren bei der Erstuntersuchung nicht festzustellen (DIETZ et al., 2001a).

Gegen die Annahme eines „Manganeffektes“ spricht allerdings die Tatsache, dass keine statistisch signifikanten Assoziationen bei der linken Hand festzustellen waren. Es liegen uns keine Untersuchungsergebnisse dahingehend vor, dass Mangan-spezifische Effekte die rechte oder linke Hand vermehrt betreffen würden.

Ein weiteres Argument ist die Tatsache, dass die Manganbelastung der Nachuntersuchung geringer ist. Wenn man die Schlussfolgerungen der Längsschnittuntersuchung von ROELS et al. (1999) einer fehlenden Reversibilität eines Mangan-induzierten Tremors annimmt, kann der aktuelle Befund nicht auf die berufliche Manganexposition ursächlich zurückgeführt werden. Wie bereits ausgeführt, fanden sich bei der Erstuntersuchung keine signifikanten Zusammenhänge zwischen höherer Manganbelastung und Tremoranalyse (DIETZ et al., 2001a).

Der Zusammenhang zwischen vermehrtem Tremor und beruflicher Manganexposition ist in mehreren Studien beschrieben worden (ROELS et al., 1992; MERGLER et al., 1994; LUCCHINI et al., 1999). Auch in der Studie von BAST-PETTERSEN et al. (2004) wird bei beruflich Mangan-Exponierten im Vergleich zu einer Kontrollgruppe vermehrt Tremor gefunden (mittlere Mangan-Blutkonzentration 10,4 µg/L; Maximum 23,5 µg/L). Die Autoren beschreiben ferner eine positive Assoziation zwischen Expositionsdauer und Haltetremor.

In diesem Zusammenhang ist darauf hinzuweisen, dass sich bei ROELS et al. (1992) bei vergleichbaren Untersuchungen (Steadiness) mit der Lochgröße von 6 mm ebenfalls kein signifikantes Ergebnis findet. Dagegen ist bei 5 mm und bei 3,5 mm Lochgröße ein signifikanter Manganeffekt durch die Untersucher nachweisbar gewesen. Eine weitere mögliche Ursache, die auch von anderen Autoren für diskrepante Ergebnisse angeführt wird, könnte die unterschiedliche Untersuchungsmethodik sein (LUCCHINI et al., 1999).

Auch von MERGLER et al. (1994) wurden insgesamt neun verschiedene Messungen – anstatt einer – zum Untertest Steadiness verwendet, um ein signifikantes Gesamtergebnis zu erzielen. Hieraus kann geschlossen werden, dass die chronischen Effekte im Hinblick auf die Verursachung eines Tremors eher schwach ausgeprägt und nur mit besonderen Methoden im Rahmen einer komplexeren und anspruchsvolleren Untersuchung erfassbar sind.

Die Autoren einer neueren Untersuchung finden bei Mangan-exponierten Arbeitnehmern, die einer durchschnittlichen Manganbelastung von 0,18 mg/m<sup>3</sup> ausgesetzt waren, dagegen keinen vermehrten Tremor im Vergleich zu Kontrollpersonen (GIBBS et al., 1999). Auch MYERS et al. (2003b) finden bei Mangan-Exponierten keine Hinweise für vermehrtes Auftreten von Tremor (mittlere Mangan-Blutkonzentration 11,7 µg/L; Maximum 44 µg/L).

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung belegen somit, dass chronische Manganeffekte im Sinne eines Tremors nur schwach ausgebildet sind.

Die Ergebnisse des Untertests „Aiming“, bei dem die visuell-motorische Koordination geprüft wird, zeigen einen signifikanten Unterschied in der Gesamtdauer bei Durchführung des Tests mit der rechten Hand. In der Nachuntersuchung sind die Probanden dabei langsamer als in der Erstuntersuchung.

Signifikante Zusammenhänge mit dem CBI sind nicht hypothesenkonform: in der Erstuntersuchung nimmt die Gesamtdauer (linke Hand) mit steigendem CBI ab. In der Nachuntersuchung ist dies ebenso der Fall (rechte und linke Hand).

Außerdem ist festzustellen, dass bei steigendem Alter die Fehleranzahl und die Gesamtdauer in der Nachuntersuchung entgegen den Erwartungen abnehmen.



MERGLER et al. (1999) führen in ihrer Studie eine Untersuchung durch, die der Überprüfung der visuell-motorischen Koordination dient. Dabei stellen sie fest, dass Untersuchte mit einem Mangan-Blutspiegel von mehr als 7,5 µg/L schlechtere Ergebnisse erzielen als Studienteilnehmer mit geringeren Mangan-Blutkonzentrationen. So ein Zusammenhang lässt sich in dieser Arbeit nicht bestätigen. Einschränkend ist zu sagen, dass die in der Nachuntersuchung verwendete Methode sich von dem von MERGLER et al. eingesetzten Verfahren unterscheidet, so dass Vergleiche der Ergebnisse beider Untersuchungen nur bedingt möglich sind. Außerdem gelten auch hier die oben angeführten Einschränkungen zu den unterschiedlichen Probandenkollektiven.

Im Untertest „Liniennachfahren“ ist die Fehlerdauer in der Nachuntersuchung länger (rechte Hand). Bei der Gesamtdauer werden dagegen in der Nachuntersuchung bessere Ergebnisse erzielt (rechte und linke Hand). Die Ergebnisse der Regressionsanalysen der Nachuntersuchung weisen entgegen der Hypothese darauf hin, dass mit steigendem Manganspiegel im Blut die Gesamtdauer des Liniennachfahrens abnimmt (rechte Hand). Weiter findet sich eine Assoziation zwischen der Gesamtdauer (rechte Hand) und CBI, die ebenso wenig hypothesenkonform ist, da mit steigendem CBI die Gesamtdauer abnimmt.

Bei dem Untertest „Liniennachfahren“ handelt es sich um ein Verfahren, bei dem mehrere Faktoren die Bearbeitungsart und damit die Ergebnisse beeinflussen können. Die Vorgehensweise einer zügigen Bearbeitung, bei der möglicherweise mehr Fehler gemacht werden, ist schwierig mit einer sorgfältigen, langsamen Bearbeitungsweise zu vergleichen. Eine Interpretation der Ergebnisse wird dadurch erschwert. Die in der Nachuntersuchung kürzere Durchführungszeit könnte möglicherweise für die längere Fehlerdauer verantwortlich sein: Falls die Probanden mehr Wert auf eine schnelle Bearbeitung als auf eine fehlerlose Durchführung legen, resultieren kürzere Durchführungszeiten jedoch möglicherweise eine längere Fehlerdauer.

Als Erklärung für die kürzere Durchführungsdauer könnte eine vermehrte Einschränkung beim Abstoppen von Bewegungsabläufen im Sinne einer gestörten Impulsbremsung diskutiert werden. Dann wäre das Untersuchungsergebnis einer kürzeren Gesamtdauer und einer erhöhten Fehlerdauer jedoch hypothesenkonform.

Im Untertest „Tapping“ finden sich bei der Auswertung der Ergebnisse keine Hinweise auf Wirkungen einer chronischen Manganexposition. Dies stimmt mit den Resultaten der Erstuntersuchung überein (DIETZ et al., 2001a).

In der neueren arbeitsmedizinischen Literatur finden sich hierzu Studien mit verschiedenen Ergebnissen. Sowohl signifikante Unterschiede zwischen Mangan-Exponierten und Kontrollen sind beschrieben als auch das Gegenteil (BOWLER et al., 2003; BAST-PETTERSEN et al., 2004). BOWLER et al. (2003) stellen zudem fest, dass die Arbeitnehmer mit der längsten Expositionszeit die schlechtesten Ergebnisse erzielen.

Zur Studie von BOWLER et al. (2003) haben LEES-HALEY et al. (2004) eine kritische Stellungnahme unter Berücksichtigung methodischer Aspekte veröffentlicht. Die Autoren schlussfolgern, dass die Datenbasis von BOWLER et al. (2003) unzureichend ist, um eine Beeinträchtigung des zentralen Nervensystems infolge einer Manganbelastung nachzuweisen (LEES-HALEY et al., 2004). Eine Schwäche der Studie von BOWLER et al. (2003) aus unserer Sicht ist die fehlende Bestimmung

der Mangan-Blutkonzentrationen, so dass ein wichtiger Expositionsparameter nicht bekannt ist.

Die Ergebnisse im Untertest „Lange Stifte einstecken“ der MLS zeigen, dass die Probanden in der Nachuntersuchung bei Testdurchführung mit der linken Hand langsamer als in der Erstuntersuchung sind. Tendenziell sind die Probanden in der Nachuntersuchung auch bei Durchführung mit der rechten Hand und bei der beidhändigen Durchführung langsamer als in der Erstuntersuchung. Jedoch zeigen sich dort keine statistisch signifikanten Unterschiede.

In der „Heidelberger Mangan-Studie“ findet sich beim Gesamtkollektiv der Prüfgruppe ein signifikanter positiver Zusammenhang zwischen dem CBI und der Bearbeitungsdauer ((beidseits links) DIETZ et al., 2001a). Eine solche Assoziation kann in der Nachuntersuchung nicht bestätigt werden.

In der Literatur finden sich mehrere Studien, die zur Prüfung der Handgeschicklichkeit Verfahren anwenden, die sich unter dem Begriff „Pegboard Test“ zusammenfassen lassen. Die Aufgabe besteht darin, in möglichst kurzer Zeit kleine Stifte in Löcher auf einer dafür vorgesehenen Platte zu stecken. Die Ergebnisse der „Pegboard Tests“ sind nicht einheitlich. SJÖGREN et al. (1996) findet signifikante Unterschiede zwischen exponierten Probanden und der Kontrollgruppe. Dagegen werden in den Untersuchungen von WENNERBERG et al. (1991) und MERGLER et al. (1994) keine signifikanten Effekte gefunden. Dies ist auch der Fall in der „Heidelberger-Mangan-Studie“, in der sich zwischen der Prüf- und Kontrollgruppe kein signifikanter Unterschied im Untertest „Lange Stifte einstecken“ zeigt (DIETZ et al., 2001a).

Zwei neuere Untersuchungen zeigen jedoch wieder gegensätzliche Ergebnisse: BAST-PETTERSEN et al. (2004) finden im „Pegboard Test“ keine Unterschiede zwischen Mangan-Exponierten und Kontrollen. Im Gegensatz dazu zeigen sich in der Studie von BOWLER et al. (2003) signifikante Unterschiede zwischen beruflich Mangan-belasteten Arbeitern und Kontrollpersonen. Expositions-Effekt-Beziehungen liegen jedoch nicht vor.

Die Ergebnisse der Schriftprobe zeigen keine signifikanten Veränderungen zwischen Erst- und Nachuntersuchung. Ebenso wenig können wesentliche Unterschiede zwischen den Ergebnissen der Hoch- und Niedrigexponierten festgestellt werden.

Von besonderem Interesse bezüglich der Prüfung von psychomotorischen Effekten ist die von ROELS et al. durchgeführte Längsschnittuntersuchung (ROELS et al., 1999). ROELS et al. untersuchten 1987 zunächst im Rahmen einer Querschnittsstudie Mangan-exponierte Arbeitnehmer und fanden subklinische neuropsychologische Effekte, die im Zusammenhang mit der langjährigen Manganexposition zu sehen waren (durchschnittliche Dauer der Exposition 5,5 Jahre) (ROELS et al., 1987).

An dem Probandenkollektiv von 1987 (N=92) führten ROELS et al. anschließend eine Längsschnittuntersuchung (1987 bis 1995) durch, um die Reversibilität der psychomotorischen Manganeffekte unter verringerten Expositions-Bedingungen zu überprüfen (ROELS et al., 1999). Die Autoren teilten die Studienteilnehmer in drei Gruppen mit unterschiedlicher Manganexposition ein. 1987 bis 1992 betrug die Manganexposition für die am höchsten belastete Gruppe 2,0 mg/m<sup>3</sup>, für die mittlere Gruppe 0,6 mg/m<sup>3</sup> und für die am wenigsten belastete 0,4 mg/m<sup>3</sup> (geringste Manganbelastung im Jahr 1994 für die drei Gruppen: 0,12 mg/m<sup>3</sup>; 0,18 mg/m<sup>3</sup> und 0,74 mg/m<sup>3</sup>) (ROELS et al., 1999).

Die untersuchten Parameter waren Reaktionszeit, Steadiness und die visuell-motorische Koordination.

Die Prüfung der visuell-motorischen Koordination ergab, dass es zu einer Verbesserung der Ergebnisse kommt, wenn die Manganbelastung am Arbeitsplatz sich verringert. Allerdings waren bei der am höchsten belasteten Gruppe die Manganeffekte nur zum Teil reversibel, während die beiden geringer exponierten Gruppen eine vollständige Reversibilität der Testergebnisse der visuell-motorischen Koordination zeigten, als die Manganbelastung auf 30 % der Ausgangswerte abgenommen hatte.

Zu einer solchen Feststellung bezüglich der Reversibilität kann die vorliegende Arbeit nicht kommen. Allerdings ist auch hier einschränkend zu erwähnen, dass die von ROELS et al. (1999) verwendete Methode mit dem hier verwendeten Aiming nicht identisch ist.

Bezüglich der Parameter Reaktionszeit und Steadiness konnten ROELS et al. (1999) keine signifikanten Verbesserungen trotz geringerer Manganbelastung feststellen.

Dieselben Feststellungen bezüglich der oben genannten Parameter machten die Autoren auch bei ehemaligen Mangan-exponierten Arbeitnehmern, die seit mindestens 3 Jahren keiner Manganbelastung ausgesetzt waren. Auch dabei fanden ROELS et al. nur eine Verbesserung der visuell-motorischen Koordination, nicht jedoch der Parameter Steadiness oder Reaktionszeit (ROELS et al., 1999).

Die Ergebnisse der Nachuntersuchung zur „Heidelberger Mangan-Studie“ stehen mit den Untersuchungsergebnissen von ROELS et al. (1999) in Übereinstimmung. Es sind keine Verbesserungen der Untersuchungsergebnisse der Parameter Reaktionszeit und Steadiness zu finden, die als Hinweis für eine Reversibilität unter geringerer Manganexposition zu werten sein könnten. Einschränkend muss gesagt werden, dass ein direkter Vergleich der Resultate beider Studien nicht möglich ist, da ROELS et al. (1999) keine Manganbestimmung im Blut durchgeführt haben.

## **5.4 Magnetresonanztomographie**

Die magnetresonanztomographische Untersuchung des Kopfes hat im Vergleich zur Erstuntersuchung eine höhere Anzahl von auffälligen Befunden ergeben. Am häufigsten sind Schleimhauthypertrophien in den pneumatisierten Räumen festzustellen. Die Auffälligkeiten im Marklager sind als Zeichen einer Mikroangiopathie zu interpretieren. Ein Untersucherbias kann als Erklärung ausgeschlossen werden, da die Befundung vom gleichen Untersucher durchgeführt wurde (W. W.). Die vermehrten Auffälligkeiten sind aus radiologischer Sicht nicht ungewöhnlich, insbesondere wenn man die Altersstruktur des Kollektivs berücksichtigt. Ein Zusammenhang zwischen den MRT-Befunden und der beruflichen Manganexposition ist nicht anzunehmen.

Als ein bedeutsames Resultat der Nachuntersuchung ist festzuhalten, dass sich der Pallidum-Index zwischen Erst- und Nachuntersuchung kaum unterscheidet. In diesem Zusammenhang ist anzumerken, dass aufgrund der technischen Verbesserung des Tomographen die Sensitivität erhöht wurde. Die daraus resultierenden erhöhten Signalintensitäten mussten statistisch korrigiert werden, um einen Vergleich mit den früheren Signalintensitäten erreichen zu können (siehe Kapitel 3.9).

In Bestätigung der Erstuntersuchung resultiert regressionsanalytisch ein statistisch signifikanter Zusammenhang dahingehend, dass mit zunehmender chronischer Manganbelastung – bestimmt mittels CBI – der Pallidum-Index zunimmt.

Demgegenüber ist – im Gegensatz zur Erstuntersuchung – keine statistisch bedeutende Assoziation zwischen Blut-Manganspiegel und Pallidum-Index nachweisbar.

Diese Ergebnisse können dahingehend interpretiert werden, dass der Pallidum-Index nicht durch die aktuelle Manganbelastung, sondern durch die chronische Mangan-Einlagerung bestimmt wird.

Die Anreicherung von Mangan im Gehirn mit Bevorzugung der Globus Pallidus-Region ist in der Literatur mehrfach beschrieben worden. Mangan hat paramagnetische Eigenschaften und verkürzt in T1-gewichteten MRT-Aufnahmen die Relaxationszeit. Beidseitige symmetrische Signalintensitätserhöhungen in Hirngebieten, die dem Globus Pallidus entsprechen, können daher in T1-gewichteten Bildern, jedoch nicht in T2-gewichteten Aufnahmen festgestellt werden.

Charakteristische T1-Signalintensitätserhöhungen im Globus Pallidus können sowohl bei Primaten als auch bei Patienten mit chronischem Leberversagen gefunden werden (NEWLAND et al., 1989; ERIKSON et al., 1992; KRIEGER et al., 1995). KRIEGER et al. (1995) stellten bei Patienten mit chronischem Leberversagen und erhöhten Mangan-Blutkonzentrationen mit Hilfe des MRT erhöhte Signalintensitäten im Pallidum fest. Bei drei verstorbenen Patienten zeigen sich die höchsten Mangankonzentrationen im Pallidum, im Nucleus caudatus, in der Vierhügelplatte und in etwas niedrigeren Konzentrationen im Putamen und in der Substantia nigra. Ähnliche Beobachtungen machten auch KLOS et al. (2005), die bei Patienten mit Parkinson-Syndrom und chronischer Lebererkrankung erhöhte Manganspiegel im Blut und erhöhte Signalintensitäten im Bereich der Basalganglien im MRT fanden.

Als mögliche Ursache für die erhöhte Signalintensität bei Mangan-Intoxikation diskutieren HERNANDEZ et al. (2002) einen Eisenmangel. Die Untersuchung von 20 Patienten (Mangan-Blutkonzentrationen von 5,3 - 19,3µg/L) mit Hyperintensität in den Basalganglien hat eine hohe Prävalenz von Anämie bzw. Eisenmangel ergeben. Die Autoren empfehlen bei diesen Patienten den Eisenmangel zu therapieren bzw. die vermehrte Manganbelastung mit einem Komplexbildner zu reduzieren.

In einer neueren Untersuchung berichten HERRERO HERNANDEZ et al. (2006) von der Anwendung des Chelatbildners CaNa<sub>2</sub>EDTA bei 7 Mangan-exponierten Patienten, die ein Parkinson-Syndrom zeigten. Durch die Behandlung konnte in einigen Fällen sowohl eine Verbesserung der klinischen Symptomatik als auch eine Verringerung der Signalintensitäten im MRT herbeigeführt werden.

Bei Patienten, die ausschließlich parenteral ernährt werden, zeigen sich im MRT ähnliche Signalintensitätserhöhungen, was auf hohe Mangandosen in der parenteralen Ernährung zurückgeführt wird (MIROWITZ et al., 1991; EJIMA et al., 1992). Die Mangan-induzierten Signalintensitätserhöhungen finden sich nicht mehr nach einem Zeitraum von 6 bis 12 Monaten, in dem keine weitere Manganexposition vorliegt (NELSON et al., 1993; HUANG et al., 1998; KIM et al., 1999).

Aus einem Fallbericht eines Mannes, der 10 g Kaliumpermanganat über einen Zeitraum von 4 Wochen einnahm, ist bekannt, dass 14 Jahre nach der Manganaufnahme keine Mangan-typischen Signalhebungen im MRT mehr nachweisbar sind. Klinisch lag bei dem Mann ein persistierendes Parkinson-Syndrom vor (DEGNER et al., 2000).

BOWLER et al. (2006) berichten über einen schweren Fall von Manganismus, der bei einem 33-jährigen Mann nach nur dreijähriger Tätigkeit als Schweißer aufgetreten ist. Der Manganspiegel im Serum lag bei 22,9 µg/L und damit um das ca. 20fache gegenüber der nicht-exponierten Bevölkerung erhöht. Der Mann wies sowohl klinische Zeichen des Parkinsonismus als auch erhöhte Signalintensitäten im Globus Pallidus auf und sprach nicht auf eine Therapie mit L-Dopa an. Zwei Jahre nach der klinischen Untersuchung erfolgte eine umfassende neuropsychologische Untersuchung, bei der sich verschiedene kognitive Auffälligkeiten zeigten. Eine zweite MRT-Untersuchung nach längerer Expositionsfreiheit ist bisher nicht beschrieben worden.

In der arbeitsmedizinischen Literatur finden sich weitere Berichte über Signalintensitätserhöhungen im Bereich des Globus Pallidus bei beruflich Mangan-Exponierten (NELSON et al., 1993; KIM et al., 1999; LUCCHINI et al., 2000; DIETZ et al., 2001). Außerdem berichten KIM et al. (2005), Zusammenhänge zwischen dem PI und den Ergebnissen neuropsychologischer Testverfahren gefunden zu haben. Die Mangankonzentration im Blut der von ihnen untersuchten Mangan-exponierten Arbeitnehmer betrug im Mittel 10,24 µg/L (4,9 - 34,5µg/L).

In einer neueren Übersichtsarbeit schlägt KIM (2006) vor, die MRT-Untersuchung des Gehirns zur Unterscheidung eines idiopathischen M. Parkinson von einem Mangan-induzierten Parkinson-Syndrom einzusetzen.

In Tabelle 5.3 sind die aus der Literatur bekannten Mangan-Blutspiegel und Pallidum-Indices bei Patienten und bei beruflich exponierten Personen dargestellt.

**Tab. 5.3** Mangan-Blutspiegel und Pallidum-Index (PI) bei Patienten und beruflich exponierten Personen nach Literaturangaben

| Autoren                 | Untersuchte  | Mangan im Blut [µg/L] | PI                                   |
|-------------------------|--|-----------------------|--------------------------------------|
| KRIEGER et al. (1995)   | Patienten mit Leberversagen (N=10)   | 34,4                  | 106-139                              |
| DIETZ et al. (2001b)    | Beruflich Exponierte (N=100)   | 12,1 (4,8)            | 92 (2)                               |
| HERNANDEZ et al. (2002) | Patienten mit Anämie, Parkinson-Syndrom, Leberzirrhose oder Tumoren des zentralen Nervensystems (N=20) | 5,3 - 19,3            | 103-116                              |
| PARK et al. (2003)      | Patienten mit Leberzirrhose (N=33)   | 21,1 (11,3)           | 121 (11)                             |
| KLOS et al. (2005)      | Patienten mit Leberversagen (N=15)   | 8 - 25                | T1-Hyperintensitäten in allen Fällen |
| KIM et al. (2005)       | Beruflich Exponierte (N=111)   | 12,4 (13,9)           | 107 (1)                              |
| diese Studie            | Beruflich Exponierte (N=33)  | 7,6 (3,4)             | 92 (2)                               |

Wenn man von der Hypothese ausgeht, dass eine definierbare „Mangandosis“ psychomotorische Veränderungen verursacht, wäre die Frage von Interesse, ob als Brückenbefund bildmorphologische Veränderungen in den Basalganglien nachzuweisen sind.

Die statistische Analyse hat bei den untersuchten Personen keine signifikanten und hypothesenkonformen Zusammenhänge zwischen dem Pallidum-Index und Parametern der psychomotorischen Testbatterie gezeigt.

Dieses Ergebnis spricht nach unserer Einschätzung eher gegen die Annahme, dass die festgestellten motorischen Auffälligkeiten Folge der beruflichen Manganbelastung sind.

## 5.5 Schlussfolgerungen

Bei zusammenfassender Betrachtung der Untersuchungsergebnisse der Nachuntersuchung lassen sich folgende Aussagen zu den eingangs formulierten Zielen treffen:

- 1.) Die innere Manganbelastung ist als Folge der reduzierten Exposition geringer. Sowohl die mittlere als auch die maximal gemessene Mangan-Blutkonzentration liegen unterhalb des biologischen Arbeitstoffsstofftoleranzwertes (BAT-Wert) von 20 µg Mangan pro Liter Blut (DFG, 2001). Die Ergebnisse der Längsschnittuntersuchung bestätigen den aktuellen BAT-Wert (DFG, 2001). Es lassen sich keine Befunde ableiten, die begründen würden, dass auch unterhalb eines Mangan-Blutspiegels von 20 µg/l gesundheitliche, arbeitsmedizinisch relevante Effekte auftreten.
- 2.) In Übereinstimmung von Krankheitsanamnese und klinisch-neurologischem Untersuchungsbefund ergeben sich bei keinem Probanden Anhaltspunkte für ein Parkinson-Syndrom auch leichter Ausprägung. In Übereinstimmung mit der Erstuntersuchung kann somit gefolgert werden, dass Manganexpositionen im Niedrig-Dosis-Bereich keine Gefährdung für die Verursachung eines Parkinson-Syndroms darstellen.
- 3.) Die umfangreichen neuropsychologischen sowie psychomotorischen Untersuchungen haben zwar einige statistisch signifikante Assoziationen zwischen der Manganbelastung und den Effektparametern gezeigt, die jedoch bei der weiteren Analyse keine konsistenten und biologisch plausiblen Zusammenhänge mit der beruflichen Manganbelastung zeigen.
- 4.) Die magnetresonanztomographischen Resultate weisen darauf hin, dass die chronische Manganexposition als Ursache für die Anhebung der Signalintensität (T1) im Globus Pallidum anzunehmen ist. Die Signalintensitäten korrelieren nicht mit den psychomotorischen Variablen, so dass für die neurotoxische Wirkung komplexere Zusammenhänge anzunehmen sind.
- 5.) Die Bestimmung der Blut-Mangankonzentration stellt die wichtigste individualdiagnostische Maßnahme im Rahmen der arbeitsmedizinischen Vorsorgeuntersuchungen von Mangan-exponierten Beschäftigten dar. Bei der körperlichen

Untersuchung ist insbesondere auf neurologische Veränderungen in Form von motorischen Störungen zu achten.

- 6.) Obgleich ein „pathologischer“ Trennwert für den Pallidum-Index nicht abgeleitet werden kann, ist die MRT-Untersuchung des Kopfes und die Beurteilung des Pallidum-Indexes im Rahmen der Individualdiagnostik bei Verdacht auf Mangan-Intoxikation zu empfehlen.

## 6 Literaturverzeichnis

Aschner, M.; Erikson, K. M.; Dorman, D. C.: Manganese dosimetry: species differences and implications for neurotoxicity. *Crit Rev Toxicol* 35 (2005), 1-32

Bader, M.; Dietz, M. C.; Ihrig, A.; Triebig, G.: Biomonitoring of manganese in blood, urine and axillary hair following low-dose exposure during the manufacture of dry cell batteries. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72 (1999), 521-527

Bast-Pettersen, R.; Ellingsen, D. G.; Hetland, S. M.; Thomassen, Y.: Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 77 (2004), 277-87

Bowler, R.M.; Gysens, S.; Diamond, E.; Booty, A.; Hartney, C.; Roels, H. A.: Neuropsychological sequelae of exposure to welding fumes in a group of occupationally exposed men. *Int J Hyg Environ Health* 206 (2003), 517-529

Bowler, R.M.; Koller, W.; Schulz, P.E.: Parkinsonism due to manganism in a welder: Neurological and neuropsychological sequelae. *Neurotoxicology* (2006), 327-332

Brähler, E.; Holling, H.; Leutner, D.; Petermann, F.: *Brickenkamp Handbuch psychologischer und pädagogischer Tests*. 3. Aufl. Göttingen: Hogrefe-Verlag (2002)

Burger, M; Mensink, G.: Beiträge zur Gesundheitsberichterstattung des Bundes. Bundes-Gesundheitssurvey: Alkohol, Konsumverhalten in Deutschland. Robert-Koch-Institut, Berlin 2003

Chu, N. S.; Hochberg, F. H.; Calne, D. B.; Olanow, C. W.: Neurotoxicity of manganese. In: Chang, L. W.; Dyer, R. S. (Hrsg.): *Handbook of neurotoxicity*, Marcel Dekker, New York-Basel-Hong Kong 1995, 91-103

Corona, T; Rivera, C; Otero, E; Stopp, L: A longitudinal study of the effects of an L-dopa drug holiday on the course of Parkinson's disease. *Clin-neuropharmacol.* 18 (1995), 325-332

Degner, D.; Bleich, S.; Riegel, A.; Sprung, R.; Poser, W.; Rütger, E.: Verlaufsbeobachtung nach enteraler Manganintoxikation. *Nervenarzt* 71 (2000), 416-9

Deschamps, F. J.; Guillaumot, M.; Raux, S.: Neurological effects in workers exposed to manganese. *J Occup Environ Med* 43 (2001), 127-32

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft): MAK- und BAT-Werte-Liste 2001; Senatskommission zur Prüfung gesundheitlicher Arbeitsstoffe. Weinheim: Verlag Chemie. Mitteilung 37

Dietz, M. C.; Schunk, W.: Mangan. In: Triebig, G.; Lehnert, G. (Hrsg.): *Handbuch Neurotoxikologie in der Arbeitsmedizin und Umweltmedizin*. Stuttgart: Gentner 1998, 333-345



Dietz, M. C.; Wrazidlo, W.; Ihrig, A.; Bader, M.; Triebig, G.: Magnetresonanztomographie des Gehirns bei Beschäftigten mit chronischer beruflicher Mangandioxid-Exposition. *Fortschr Röntgenstr* 172 (2000), 514-520

Dietz, M. C.; Ihrig, A.; Bader, M.; Triebig, G.: Heidelberger Mangan-Studie: Arbeitsmedizinische Feldstudie zur Frage neurotoxischer Effekte nach chronischer Manganexposition im Niedrig-Dosis-Bereich. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin 2001a

Dietz, M. C.; Ihrig, A.; Wrazidlo, W.; Bader, M.; Jansen, O.; Triebig, G.: Results of magnetic resonance imaging in long-term manganese dioxide-exposed workers. *Environ Res* 85 (2001b), 37-40

Dietz, M. C.; Ihrig, A.; Bader, M.; Triebig, G.: Arbeitsmedizinische Feldstudie zur chronischen Neurotoxizität von Mangandioxid. *Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed.* 38 (2003), 57-66

Ejima, A.; Imamura, T.; Nakamura, S.; Saito, H.; Matsumoto, K.; Momono, S.: Manganese intoxication during total parenteral nutrition. *Lancet* 339 (1992), 426

Eriksson, H.; Tedroff, J.; Thuomas, K.-A.; Aquilonius, S.-M.; Hartvig, P.; Fasth, K.-J.; Bjurling, P.; Långström, B.; Hedström, K.-G.; Heilbronn, E.: Manganese induced brain lesions in *Macaca fascicularis* as revealed by positron emission tomography and magnetic resonance imaging. *Arch Toxicol* 66 (1992), 403-407

Finley, B. L.; Santamaria, A. B.: Current evidence and research needs regarding the risk of manganese-induced neurological effects in welders. *Neurotoxicology* 26 (2005), 285-9

Fitsanakis, V. A.; Zhang, N.; Avison, M. A.; Gore, J. C.; Aschner, J. L.; Aschner, M.: The use of magnetic resonance imaging (MRI) in the study of manganese neurotoxicity. *Neurotoxicology* 27 (2006), 798-806

Greim, H. (Hrsg.): MAK-Werte; Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten. Weinheim: Verlag Chemie 1994

Greim, H.; Drexler, H. (Hrsg.): Mangan und seine anorganischen Verbindungen. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW). Arbeitsmedizinisch-toxikologische Begründungen, 11. Lieferung, WILEY-VCH, Weinheim 2001

Heinzow, B.: Bericht der Untersuchungsstelle für Umwelttoxikologie des Landes Schleswig-Holstein: Jahresbericht 1990/91. Ministerium für Natur- und Umweltschutz des Landes Schleswig-Holstein (Hrsg.) 1993

Herrero Hernandez, E.; Discalzi, G.; Valentini, C.; Venturi, F.; Chiò, A.; Carmellino, C.; Rossi, L.; Sacchetti, A.; Pira, E.: Follow-up of patients affected by manganese-induced Parkinsonism after treatment with CaNa<sub>2</sub>EDTA. *Neurotoxicology* (2006), 333-339

Herrero Hernandez, E.; Valentini, M. C.; Discalzi, G.: T1-weighted hyperintensity in basal ganglia at brain magnetic resonance imaging: are different pathologies sharing a common mechanism? *Neurotoxicology* 23 (2002), 669-74

Huang, C.-C.; Lu, C.-S.; Chu, N. S.; Hochberg, F.; Lilienfield, D.; Olanow, W.; Calne, D. B: Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 43 (1993), 1479-1483

Ihrig, A.; Triebig, G.; Dietz, M. C.: Evaluation of a modified German version of the Q16 questionnaire for neurotoxic symptoms in workers exposed to solvents. *Occup Environ Med* 58 (2001), 19-23

Ihrig, A.; Dietz, M. C.: Zur Anwendung des Screening-Fragebogens Q 18 bei Arbeitsmedizinisch-neurotoxischen Fragestellungen. *Ergo Med* 2 (2001), 50-55

Kiesswetter, E.; Sietmann, B.; Seeber, A.: Standardization of a questionnaire for neurotoxic symptoms. Lecture given on the Fifth International Symposium on Neuro-behavioural Methods and Effects in Occupational and Environmental Health. Cairo: 1994

Kim, Y.: Neuroimaging in manganism. *Neurotoxicology* 27 (2006), 369-372

Kim, E.; Kim, Y.; Cheong, H. K.; Cho, S.; Shin, Y. C.; Sakong, J.; Kim, K. S.; Yang, J. S.; Jin, Y. W.; Kang, S. K.: Pallidal index on MRI as a target organ dose of manganese: structural equation model analysis. *Neurotoxicology* 26 (2005), 351-359

Kim, Y.; Kim, K. S.; Yang, J. S.; Park, I. J.; Kim, E.; Jin, Y.: Increase in signal intensities on T1-weighted magnetic resonance images in asymptomatic manganese-exposed workers. *Neurotoxicology* 20 (1999), 901-907

Klos, K. J.; Ahlskog, J. E.; Josephs, K. A.; Fealey, R. D.; Cowl, C. T.; Kumar, N.: Neurologic spectrum of chronic liver failure and basal ganglia T1 hyperintensity on magnetic resonance imaging: probable manganese neurotoxicity. *Arch Neurol* 62 (2005), 1385-1390

Krieger, D.; Krieger, S.; Jansen, O.; Gass, P.; Theilmann, L.; Lichtnecker, H.: Manganese and chronic hepatic encephalopathy. *The Lancet* Vol 346 (1995), July 29, 270-274

Lange, S.; Grumme, T.; Kluge, W.; Ringel, K.; Meese, W.: Zerebrale und spinale Computertomographie. Berlin: Druckerei Hellmich KG 1988

Lees-Haley, P. R.; Greiffenstein, M. F.; Larrabee, G. J.; Manning, E. L.: Methodical problems in the neuropsychological assessment of effects of exposure to welding fumes and manganese. *The Clinical Neuropsychologist* 18 (2004), 449-464

Lehrl, S.; Gallwitz, A.; Blaha, L.; Fischer, B.: Geistige Leistungsfähigkeit – Theorie und Messung der biologischen Intelligenz mit dem Kurztest KAI. 3. Aufl. Ebersberg: Vless Verl. 1992

Lehrl, S.; Fischer, B.: c.I.-Test, zur Frühdiagnostik von Demenzen. Ebersberg: VLESS-Verl. 1992

Lehrl, S.; Triebig, G.; Fischer, B.: Multiple choice vocabulary test MWT as a valid and short test to estimate premorbid intelligence. *Acta. Neurol. Scand.* 91 (1995), 335-345

Lehrl, S.: Mehrfach-Wortschatz-Intelligenztest (MWT-B). 2. Aufl. Erlangen: perimed Verl. 1989

Lucchini, R.; Selis, L.; Folli, D.; Apostoli, P.; Mutti, A.; Vanoni, O.; Iregren, A.; Alessio, L.: Neurobehavioral effects of manganese in workers from a ferroalloy plant after temporary cessation of exposure. *Scand J Work Environ Health* 21 (1995), 143-149

Lucchini, R.; Bergamaschi, E.; Smargiassi, A.; Festa, D.; Apostoli, P.: Motor Function, Olfactory Threshold, and Hematological Indices in Manganese-Exposed Ferroalloy Workers. *Environ. Res.* 73 (1997), 175-180

Lucchini, R.; Apostoli, P.; Perrone, C.; Placidi, D.; Albin, E.; Migliorati, P.; Mergler, D.; Sassine, M.-P.; Palmi, S.; Alessio, L.: Long Term Exposure to "Low Levels" of Manganese Oxides and Neurofunctional Changes in Ferroalloy Workers. *Neuro Toxicology* 20 (1999) 2-3, 287-298

Lucchini, R.; Albin, E.; Placidi, D.; Gasparotti, R.; Pigozzi, M. G.; Montani, G.; Alessio, L.: Brain magnetic resonance imaging and manganese exposure. *Neurotoxicology* 21 (2000), 769-75, 499-508

McMillian, D. E.: A brief history of the neurobehavioural toxicity of manganese: some unanswered questions. *Neurotoxicology* 20 (1999)

Mergler, D.; Huel, G.; Bowler, R.; Iregren, A.; Bélanger, S.; Baldwin, M.; Tardif, R.; Smargiassi, A.; Martin, L.: Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese. *Environmental Research* 64 (1994), 151-180

Mergler, D.; Baldwin, M.: Early Manifestations of Manganese Neurotoxicity in Humans: An Update. *Environ. Res.* 73 (1997), 92-100

Mergler, D.; Baldwin, M.; Belanger, S.; Larribe, F.; Beuter, A.; Bowler, R.; Panisset, M.; Edwards, R.; de Geoffroy, A.; Sassine, M. P.; Hudnell, K.: Manganese neurotoxicity, a continuum of dysfunction: results from a community based study. *Neurotoxicology* 20 (1999), 327-342

Mirowitz, S. A.; Westrich, T. J.: Basal ganglia signal intensity alterations: Reversal after discontinuation of parenteral manganese administration. *Radiology* 185 (1992), 535-536

Myers, J. E.; teWaterNaude, J.; Fourie, M.; Zogoe, H. B.; Naik, I.; Theodorou, P.; Tassel, H.; Daya, A.; Thompson, M. L.: Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mineworkers. *Neurotoxicology* 24 (2003a), 649-56

Myers, J. E.; Thompson, M. L.; Naik, I.; Theodorou, P.; Esswein, E.; Tassel, H.; Daya, A.; Renton, K.; Spies, A.; Paicker, J.; Young, T.; Jeebhay, M.; Ramushu, S.; London, L.; Rees, D. J.: The utility of biological monitoring for manganese in ferroalloy smelter workers in South Africa. *Neurotoxicology* 24 (2003b) 6, 875-883

Newland, M. C.; Ceckler, T. L.; Kordower, J. H.; Weiss, B.: Visualizing Manganese in the Primate Basal Ganglia with Magnetic Resonance Imaging. *Experimental Neurology* 106 (1989), 251-258

Newland, M.C.: Animal models of manganese's neurotoxicity. *Neurotoxicology* 20 (1999), 415-32

Pal, P. K.; Samii, A.; Calne, D. B.: Manganese Neurotoxicity: A Review of Clinical Features, Imaging and Pathology. *Neuro Toxicology* 20 (1999) 2-3, 227-238

Przuntek, H.: Parkinson-Syndrom. In: Hopf, H. C.; Poeck, K.; Schliack, H. (Hrsg.): *Neurologie in Praxis und Klinik*. Bd. 2. Stuttgart: Thieme Verl. 1992

Radü, E.W.: Computertomographie des Kopfes. In: Kendall, B.E.; Moseley, I.F. (Hrsg.): *Technische Grundlagen - Interpretation - Klinik*. Stuttgart: Thieme Verl. 1994

Reitan, R. M.: Trail Making Test. *Reitan Neuropsychology Laboratory*. Tucson (Arizona) 1992

Roels, H.; Lauwerys, R.; Buchet, J. P.; Genet, P.; Sarhan, M. J.; Hanotiau, I.; de Fays, M.; Bernard, A.; Stanescu, D.: Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system, and some biological indices. *Am J Ind Med* 11 (1987), 307-27

Roels, H. A.; Ghyselen, P.; Buchet, J. P.; Ceulemans, E.; Lauwerys, R.: Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br. J. Ind. Med.* 49 (1992), 25-34

Roels, H. A.; Ortega-Eslava, M. I.; Ceulemans, E.; Robert, A.; Lison, D.: Prospective Study on the Reversibility of Neurobehavioral Effects in Workers Exposed to Manganese Dioxide. *Neuro Toxicology* 20 (1999) 2-3, 255-272

Schuhfried, G.: *Motorische Leistungsserie – Grundprogramm*. Mödling: Dr. G. Schuhfried GmbH 2000

Schuhfried, G.: *Wiener Reaktionsgerät – Grundprogramm Version 8.00*. Mödling: Dr. G. Schuhfried GmbH 1993

Schunk, W.: Zur Behandlung der chronisch, beruflichen Manganvergiftung mit L-Dopa und Amantadinhydrochlorid. *Dtsch. Gesundheitswesen* 31 (1976) 39, 1847-1850

Seeber, A.; Schneider, H.; Zeller, H. J.: Ein psychologisch-neurologischer Fragebogen (PNF) als Screening-Methode zur Beschwerdeerfassung bei neurotoxisch Exponierten. *Prob. u. Ergebn. Psychologie* 65 (1978), 23-43

Sjögren, B.; Iregren, A.; Frech, W.; Hagmann, M.; Johansson, L.; Tesarz, M.; Wennberg, A.: Effects on the nervous system among welders exposed to aluminium and manganese. *Occupational and Environmental Medicine* 55 (1996), 32-40

Tewes, U. (Hrsg.): HAWIE-R: Hamburger-Wechsler-Intelligenztest für Erwachsene, Revision 1991; Handbuch und Testanweisungen. Huber, Bern, Göttingen, Toronto (1994)

Triebig, G. (Hrsg.): Erlanger Malerstudie. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 1986, Sonderheft 9

Triebig, G.; Bruckner, Th.; Seeber, A.: Neurotoxicity study in chronically styrene exposed workers. Draft Report 11-2006

Truwit, C. L.; Lempert, T. E. (Eds.): High Resolution Atlas of Cranial Neuroanatomy. Baltimore: DPS Press, Williams u. Wilkins 1994

Valentin, H.; Lehnert, G.; Petry, H.; Weber, G.; Wittgens, H.; Woitowitz, H. J. (Hrsg.): *Arbeitsmedizin. Bd. 2. Berufskrankheiten. 3. Aufl.* Stuttgart: Thieme Verl. 1985

Weidlich, S.; Lamberti, G.: DCS, Diagnosticum für Cerebralschädigung. 3. Aufl. Bern: Hans Huber Verl. (1993)

Wennberg, A.; Iregren, A.; Struwe, G.; Cizinsky, G.; Hagman, M.; Johansson, L.: Manganese exposure in steel smelters a health hazard to the nervous system. *Scand. J. Work Environ. Health* 17 (1991), 255-262

Wennberg, A.; Hagman, M.; Johansson, L.: Preclinical Neurophysiological Signs of Parkinsonism in Occupational Manganese Exposure. *Neurotoxicology* 13 (1992), 271-274

World Health Organisation (WHO): Concise international chemical assessment document 12: Manganese and its compounds. Genf, 1999

World Health Organisation (WHO): Diseases caused by manganese and its toxic compounds. In: WHO, Early detection of occupational diseases. Genf 1986, 69-73

Young, T.; Myers, J. E.; Thompson, M. L.: The nervous system effects of occupational exposure to manganese - measured as respirable dust - in a South African manganese smelter. *Neurotoxicology* 26 (2005), 993-1000

Zerssen, v. D.: Die Beschwerdenliste. Weinheim: Beltz Test Gesellschaft 1976

## 7 Abkürzungsverzeichnis

|                |  |
|----------------|--|
| $\beta$        | standardisierter Koeffizient in der multiplen linearen Regression                            |
| $\mu$          | mikro  |
| BAT            | biologischer Arbeitsstofftoleranzwert  |
| BIP            | bit of information processing  |
| B-L            | Beschwerde-Liste   |
| BN             | Buchstabennachsprechen (KAI)   |
| BuL            | Buchstaben-Lesen   |
| c.I.-Test      | Kurztest für cerebrale Insuffizienz  |
| CR             | Informationsverarbeitungsgeschwindigkeit (KAI)   |
| CBI            | chronischer Belastungsindex  |
| cm             | Zentimeter   |
| CMI            | Cella media-Index  |
| DCS            | Diagnostikum für Zerebralschädigung  |
| g              | Gramm  |
| GGT            | Gamma-Glutamyl-Transferase   |
| GOT            | Glutamat-Oxalacetat-Transaminase   |
| GPT            | Glutamat-Pyruvat-Transaminase  |
| HAWIE-R        | revidierter Hamburger-Wechsler Intelligenztest für Erwachsene                                |
| IQ             | Intelligenzquotient  |
| KAI            | Kurztest für allgemeine Basisgrößen der Informationsverarbeitung                             |
| Kg             | Kilogramm  |
| L              | Liter  |
| m              | milli bzw. Meter   |
| MAK            | maximale Arbeitsplatzkonzentration   |
| MLS            | Motorische Leistungsserie  |
| mmHg           | Millimeter Quecksilber   |
| Mn             | Mangan   |
| MRT            | Magnetresonanztomographie  |
| MWT-B          | Mehrfach-Wahl-Wortschatz-Test  |
| N              | Anzahl der Probanden   |
| NWG            | Nachweisgrenze   |
| O              | Sauerstoff   |
| p              | Wahrscheinlichkeit, nach der ein statistisches Verfahren kein signifikantes Ergebnis liefert |
| PET            | Positronen-Emissions-Tomographie   |
| PI             | Pallidum-Index   |
| PNF II         | Psychologisch-Neurologischer Fragebogen Version II   |
| Q 18           | Questionnaire 18   |
| R <sup>2</sup> | Varianzaufklärung des Regressionsmodells   |
| ROI            | region of interest   |
| s              | Sekunde  |
| T              | Tesla  |
| TE             | Echozeit   |
| TMT            | Trail-Making-Test  |
| Tr             | Gegenwartsdauer (KAI)  |
| TR             | Repetitionszeit  |
| WHO            | World Health Organization  |

|       |                           |
|-------|---------------------------|
| WRS   | Webster-Rating-Scale      |
| ZN    | Zahlen nachsprechen (KAI) |
| ZA-SY | Zahlen-Symbol-Test        |

## 8 Danksagung

Die Autoren möchten zunächst den Beschäftigten und der Geschäftsleitung des Unternehmens danken, ohne deren Beteiligung und Unterstützung die Studie nicht möglich gewesen wäre.

Für die finanzielle Unterstützung des Projektes ist der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Dortmund/Berlin, zu danken.

Ferner danken wir Frau H. Ludwig für die sorgfältige Durchführung der Mangananalysen und Herrn Priv.-Doz. Dr. med. M. C. Dietz für die gründliche Durchsicht des Abschlussberichtes.



## **Anhang**

**Standardisierte Untersuchungsbögen für die klinischen und apparativen Untersuchungen**

Institut und Poliklinik für  
Arbeits- und Sozialmedizin der Universität Heidelberg  
Direktor: Prof. Dr. med. Dipl.-Chem. G. Triebig

# Nachuntersuchung Heidelberger Mangan-Studie

Arbeitsmedizinische Feldstudie  
zur Frage neurotoxischer Effekte  
nach chronischer Mangan-Exposition  
im Niedrig-Dosis-Bereich

## Untersuchungsbogen

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### DATEN ZUR PERSON

/   /    
datum-t                      datum-m                      datum-j

Code - Nr.

codenr

### ZWISCHENANAMNESE

Bestehen oder bestanden Erkrankungen des

1 = ja 0 / leer = nein

**Herzens oder Kreislaufsystems?** herz**Atemwege?** atem**Magen- oder Darmtraktes?** magen**Leber?** leber**Nieren / Blase?** nieren**Bewegungsapparates?** beweg**Stoffwechselerkrankung?** stoffw**Hormonsystems?** hormone**Allergie?** allergie**unter Vollnarkose operiert?** op\_nark**nicht abgefragten Erkrankung?** and\_kra

Falls ein oder mehrere ja, Art der Erkrankung: Klartext:

### Einschätzung des Untersuchers

Liegen relevante allgemeine Erkrankungen vor, die einen Einfluss auf die Untersuchung des Nervensystem haben können?

nein      wahrscheinlich      vielleicht      wahrscheinlich      ja  
    nicht  
 |-----|-----|-----|-----|  
 1                      2                      3                      4                      5

rel\_kra

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Neurologische oder psychiatrische Erkrankungen des Untersuchten in der Zwischenanamnese

1 = ja 0 / leer nein

|   |                          |          |
|---|--------------------------|----------|
| Schlaganfall  | <input type="checkbox"/> | schlag   |
| Epilepsie (Krampfanfälle)                               | <input type="checkbox"/> | epilep   |
| Spannungskopfschmerz (beidseitig, Hinterkopfbereich)    | <input type="checkbox"/> | spkopf   |
| Migräne (anfallartig, halbseitig, begleitende Symptome) | <input type="checkbox"/> | migraene |
| Hirnhautentzündung                                      | <input type="checkbox"/> | hirnhau  |
| MS (Multiple Sklerose)                                  | <input type="checkbox"/> | ms       |
| Schüttellähmung (Parkinsonismus)                        | <input type="checkbox"/> | parkin   |
| Bandscheibenvorfall                                     | <input type="checkbox"/> | bandsch  |
| Polyneuropathie   | <input type="checkbox"/> | polyn    |
| Unfall mit Nervenverletzung                             | <input type="checkbox"/> | nervver  |
| Depression  | <input type="checkbox"/> | depress  |
| Manie (Gegenteil von Depression)                        | <input type="checkbox"/> | manie    |
| Schizophrenie (Halluzinationen)                         | <input type="checkbox"/> | schizo   |
| Sonstige derartige Erkrankungen                         | <input type="checkbox"/> | andneu   |

### Derzeit bestehende Beschwerden des Untersuchten

1 = nein 2 = selten 3 = manchmal 4 = öfters 5 = ständig

|                              |                          |         |
|------------------------------|--------------------------|---------|
| Sensibilitätsstörungen       | <input type="checkbox"/> | sensi   |
| Lähmungen                    | <input type="checkbox"/> | laehm   |
| Steifheit                    | <input type="checkbox"/> | steifh  |
| Zittern                      | <input type="checkbox"/> | zittern |
| Kopfschmerzen                | <input type="checkbox"/> | kschm   |
| Sehstörungen (außer Brille)  | <input type="checkbox"/> | sehen   |
| Augentränen                  | <input type="checkbox"/> | traene  |
| Hörminderung                 | <input type="checkbox"/> | hoeren  |
| Geruchsstörungen             | <input type="checkbox"/> | geruch  |
| Geschmacksstörungen          | <input type="checkbox"/> | schmeck |
| Stimmungsschwankungen        | <input type="checkbox"/> | stimsch |
| Halluzinationen              | <input type="checkbox"/> | halluzi |
| Sonstige auffällige Symptome | <input type="checkbox"/> | and_sym |

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Veränderungen von Eigenschaften seit der Tätigkeit mit Mn (Braunstein)

Haben Sie oder andere festgestellt, dass sich Ihre **Stimme** verändert hat?  v\_stimm  
 1 = nein 2 = leiser 3 = monotoner 4 = 2 und 3

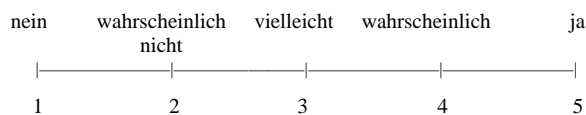
Haben Sie oder andere festgestellt, dass sich Ihre **Handschrift** verändert hat?  v\_schri  
 1 = nein 2 = ja

Haben Sie oder andere festgestellt, dass sich Ihre **Geschicklichkeit** verändert hat?  v\_gesch  
 1 = nein 2 = ja

Haben Sie oder andere festgestellt, dass sich Ihre **Gesichtshaut** verändert hat?  v\_haut  
 1 = nein 2 = ölig o. talkig 3 = sonst.

### Einschätzung des Untersuchers

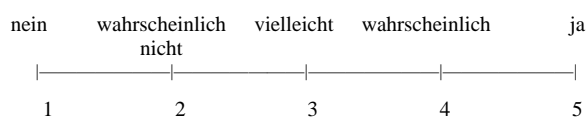
Besteht der Anamnese zufolge eine Beeinflussung des Nervensystems?



re\_ns\_a

### Einschätzung des Untersuchers

Besteht der Anamnese zufolge ein Parkinsonismus oder weisen auffällige Symptome darauf hin?



rel\_n\_a

Besonderheiten:

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

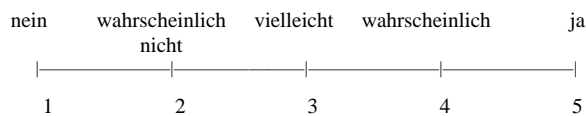
### Medikamenteneinnahme

1 = nie 2 = bei Bedarf / selten 3 = regelmäßig  
(Wenn möglich Produktname angeben)

|   |                          |         |
|---|--------------------------|---------|
| Schlafmittel (bes. Barbiturate) _____                       | <input type="checkbox"/> | schlafm |
| Psychopharmaka (bes. Neuroleptika) _____                    | <input type="checkbox"/> | psychom |
| Herz- und Kreislaufmittel (bes. reserpinhaltige Med.) _____ | <input type="checkbox"/> | herzm   |
| Medikamente für die Atemwege _____                          | <input type="checkbox"/> | atemm   |
| Magen-Darm-Medikamente (bes. Metoclopramid) _____           | <input type="checkbox"/> | magenm  |
| Schmerzmittel _____   | <input type="checkbox"/> | schmerz |
| Antiallergika _____   | <input type="checkbox"/> | allergm |
| Pflanzliche oder homöopathische Mittel _____                | <input type="checkbox"/> | pflanzm |
| Sonstige Medikamente oder Drogen _____                      | <input type="checkbox"/> | drogenm |
| _____   |                          |         |

### Einschätzung des Untersuchers

Liegt eine Medikation vor, die zu einer peripheren oder zentralnervösen Beeinträchtigung am Untersuchungstag führen kann?


 rel\_med

### Tabakkonsum

**Rauchen** Sie oder haben Sie **früher geraucht**?

1 = Nichtraucher 2 = Raucher 3 = früherer Raucher

 raucher

Wenn 2 oder 3:

Wie viel Zigaretten pro Tag rauchen oder rauchten Sie?

  rauch\_nr

Wie viel Jahre rauchen Sie schon bzw. haben Sie geraucht?

  rauch\_d

Wenn 3:

Seit wie viel Jahren haben Sie das Rauchen aufgegeben?

  rauch\_f

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Trinkverhalten

Wie viel Kaffee oder schwarzen Tee haben Sie heute bereits getrunken?  ,  kaff\_t  
(eine Tasse entspricht 0,2l)

Wann haben Sie **zuletzt Alkohol** getrunken?  alk\_t  
1 = heute 2 = gestern 3 = vorgestern oder früher

Falls heute oder gestern: Was und wie viel?

|                                  |           |           |            |                 |            |               |            |            |               |               |              |             |             |        |
|----------------------------------|-----------|-----------|------------|-----------------|------------|---------------|------------|------------|---------------|---------------|--------------|-------------|-------------|--------|
|                                  |           |           |            |                 |            |               |            |            |               |               |              |             |             | sonst. |
| <b>Bier:</b><br>(Anzahl)         | 0         | 0,1l      | 0,2l       | 0,3l<br>(klein) | 0,4l       | 0,5l<br>(1)   | 0,6l       | 0,8l       | 1,0l<br>(2)   | 1,5l<br>(3)   | 2,0l<br>(4)  | 3,0l<br>(6) | 4,0l<br>(8) |        |
| <b>Wein/Sekt</b><br>(Viertel)    | 0         |           | 0,1l       |                 | 0,2l       | 0,25<br>(1/4) | 0,3l       | 0,4l       | 0,5l<br>(2/4) | 0,75<br>(3/4) | 1l<br>(4/4)  | 1,5l        | 2l          |        |
| Anzahl der<br><b>Spirituosen</b> | 0         |           | 1<br>(2cl) |                 | 2<br>(4cl) |               | 3<br>(6cl) | 4<br>(8cl) | 5<br>(0,1l)   |               | 10<br>(0,2l) |             |             |        |
| Alkoholmenge:                    | <b>0g</b> | <b>5g</b> | <b>10g</b> | <b>15g</b>      | <b>20g</b> | <b>25g</b>    | <b>30g</b> | <b>40g</b> | <b>50g</b>    | <b>75g</b>    | <b>100g</b>  | <b>150g</b> | <b>200g</b> |        |

Gesamtmenge (in g) (0,1l Bier = 5g Alk., 0,1l Wein = 10g Alk., 1 cl Schnaps = 5g Alk.)

alk\_tges

Geben Sie Ihr durchschnittliches **Trinkverhalten pro Woche** an:

in Litern

|                                  |           |            |               |               |               |              |                |               |                |             |              |              |              |        |
|----------------------------------|-----------|------------|---------------|---------------|---------------|--------------|----------------|---------------|----------------|-------------|--------------|--------------|--------------|--------|
|                                  |           |            |               |               |               |              |                |               |                |             |              |              |              | sonst. |
| <b>Bier</b><br>(Anzahl)          | 0         |            | 0,5l<br>(1)   | 1,0l<br>(2)   | 1,5l<br>(3)   | 2,0l<br>(4)  | 2,5l<br>(5)    | 3,0l<br>(6)   | 3,5l<br>(7)    | 4,0l<br>(8) | 5,0l<br>(10) | 7,0l<br>(14) |              |        |
| <b>Wein/Sekt</b><br>(Viertel)    | 0         |            | 0,25<br>(1/4) | 0,5l<br>(2/4) | 0,75<br>(3/4) | 1l<br>(4/4)  | 1,25l<br>(5/4) | 1,5l<br>(6/4) | 1,75l<br>(7/4) | 2l<br>(8/4) | 2,5l         | 3,5l         |              |        |
| Anzahl der<br><b>Spirituosen</b> | 0         | 1<br>(2cl) | 2-3<br>(5cl)  | 5<br>(0,1l)   | 7             | 10<br>(0,2l) |                | 14            |                |             |              |              | 1<br>Flasche |        |
| Alkoholmenge:                    | <b>0g</b> | <b>10g</b> | <b>25g</b>    | <b>50g</b>    | <b>75g</b>    | <b>100g</b>  | <b>125g</b>    | <b>150g</b>   | <b>175g</b>    | <b>200g</b> | <b>250g</b>  | <b>350g</b>  |              |        |

Gesamtmenge (in g) (0,1l Bier = 5g Alk., 0,1l Wein = 10g Alk., 1 cl Schnaps = 5g Alk.)

alk\_wges

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Zusammenfassende Berufliche Anamnese:

**Wo bzw. als was arbeiten Sie zur Zeit:**

-----

**Wo haben Sie seit 1996 bei Varta gearbeitet?**

|   |   |
|---|---|
| Schwarzbereich: Presserei / Mischerei                     | 3 |
| Linie: Aufweiten bis Einkisten                            | 2 |
| Sonstige Orte: Verpackung, Vormontage, Zinkmischerei usw. | 1 |

|         |                          |        |
|---------|--------------------------|--------|
| 1996    | <input type="checkbox"/> | mn1996 |
| 1997    | <input type="checkbox"/> | mn1997 |
| 1998    | <input type="checkbox"/> | mn1998 |
| 1999    | <input type="checkbox"/> | mn1999 |
| 2000    | <input type="checkbox"/> | mn2000 |
| 2001    | <input type="checkbox"/> | mn2001 |
| 2002    | <input type="checkbox"/> | mn2002 |
| 2003    | <input type="checkbox"/> | mn2003 |
| 2004    | <input type="checkbox"/> | mn2004 |
| Aktuell | <input type="checkbox"/> | mn2005 |

Gab es während dieser Zeit irgendwelche besonderen Vorkommnisse mit Mangan oder hat sich die Exposition deutlich verändert?

-----

-----

-----

-----



## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Zusammenfassende berufliche Mangan-Exposition

Wie lange arbeiten oder arbeiteten Sie insgesamt bei Varta (aufsummieren)?   mn\_dauer

0 = noch nie 1 = bis 1 Jahr 2 = bis 2 Jahre usw.

Vor wie viel Tagen war Ihr letzter Arbeitstag bei Varta?     varta\_l

Ereigneten sich während Ihrer Tätigkeit Arbeitsunfälle (Mn-Vergiftung)?  mn\_toxi

1 = keine 2 = andere 3 = Mn-Vergiftung und andere 4 = Mn-Vergiftung

Wenn 2, 3 oder 4, nähere Angaben: Klartext \_\_\_\_\_

### Schutzmaßnahmen bei beruflicher Mangan-Exposition

Sind z.Z. am Arbeitsplatz technische Schutzvorrichtungen wie Absauganlagen vorhanden?  saug

1 = ja, regelmäßig benutzt 2 = ja, zeitweise benutzt 3 = ja, aber (fast) nie benutzt 4 = nein

Steht z.Z. persönliche Atem-Schutzausrüstung zur Verfügung?  schutz

1 = ja, regelmäßig benutzt 2 = ja, zeitweise benutzt 3 = ja, aber (fast) nie benutzt 4 = nein

Wenn Schutzausrüstung vorhanden ist oder war, welche: Klartext \_\_\_\_\_

### Arbeitsmedizinische Betreuung

Gibt oder gab es einen Betriebsarzt, der Sie untersucht hat, bzw. haben oder hatten arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen stattgefunden?  vorsorg

1 = ja, Ergebnisse liegen vor 2 = ja, Ergebnisse aber nicht verfügbar 3 = nein  
(Wenn 1, siehe Anhang)

Wenn derartige Untersuchungen stattgefunden haben oder hatten, gab es Ihres Wissens dabei auffällige Befunde?  vorbefu

1 = ja 2 = nein 3 = nicht bekannt

Wenn 1, welche: Klartext \_\_\_\_\_

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Arbeitsplatzbezogene Beschwerden

Treten oder traten an Ihrem Arbeitsplatz **vermehrt** eine oder mehrere der folgenden **Beschwerden** auf?

1 = ja, im Zusammenhang mit Mn    2 = ja, ohne Zusammenhang mit Mn    3 = nein

|                            |                          |          |
|----------------------------|--------------------------|----------|
| Atembeschwerden _____      | <input type="checkbox"/> | platzat  |
| Augentränen _____          | <input type="checkbox"/> | platzau  |
| Metallgeschmack _____      | <input type="checkbox"/> | metal-ge |
| Sonstige Beschwerden _____ | <input type="checkbox"/> | platzso  |

Wenn sonstige Beschwerden, welche: Klartext \_\_\_\_\_

### Umgang mit anderen Chemikalien

Hatten Sie irgendwann an Ihrem **Arbeitsplatz** oder **privat** Kontakt zu den nachfolgend genannten **Chemikalien**?

(Vom Untersucher einzuschätzen)

Einstufung: 1 = nie    2 = selten    3 = über Monate regelmäßig    4 = jahrelang unregelmäßig  
5 = jahrelang regelmäßig    6 = über 10 Jahre regelmäßig

|  |                          |         |
|--|--------------------------|---------|
| Quecksilber (Beizen)                     | <input type="checkbox"/> | d_hg    |
| Thallium (Rattengift)                    | <input type="checkbox"/> | d_thall |
| Methanol (Schnapsbrennen)                | <input type="checkbox"/> | d_meth  |
| Trichloräthylen (Entfettungsmittel)      | <input type="checkbox"/> | d_tric  |
| Schwefelwasserstoff (Fäulnisprozesse)    | <input type="checkbox"/> | d_sh    |
| Schwefelkohlenstoff (Extraktionen)       | <input type="checkbox"/> | d_sc    |
| Kohlenmonoxid (Verbrennungen)            | <input type="checkbox"/> | d_co    |
| Pflanzenschutzmittel (Landwirtschaft)    | <input type="checkbox"/> | d_ps    |
| Lösungsmittel                            | <input type="checkbox"/> | d_lm    |
| Schwermetalle (Blei)                     | <input type="checkbox"/> | d_sm    |
| andere (neurotoxische) Substanzen: _____ | <input type="checkbox"/> | d_sonst |

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### ALLGEMEINE KÖRPERLICHE UNTERSUCHUNG

#### Allgemeiner Zustand

##### Händigkeit

(1 = rechts 2 = links 3 = Beidhändig)

 RL-hand

##### Körpergröße (cm)

   groesse

##### Körpergewicht (kg)

   gewicht

##### Konstitution

1 = indifferent 2 = leptosom 3 = athletisch 4 = pyknisch 5 = dysplastisch

 konsti

##### Allgemeiner Körperzustand

1 = gut 2 = adipös 3 = kachektisch 4 = reduziert 5 = vorgealtert

 koerperz

##### Hautveränderungen (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>OH-typisch)

1 = Spider naevi nicht vorhanden 2 = Spider naevi vorhanden

 spider

#### Kopf und Hals

##### Augen

1 = Bindehäute reizlos 2 = Bindehäute gerötet

 augen

##### Ohren

1 = Uhrenticken direkt am Ohr wahrgenommen 2 = nicht wahrgenommen

 ohren

##### Nase

1 = keine Atmungsbehinderung 2 = Atmungsbehinderung

 nase

##### Lippen

1 = o.B. 2 = trocken u./o. Rhagaden

 lippen

##### Zunge

1 = o.B. 2 = trocken 3 = belegt 4 = entzündet

 zunge

##### Rachenraum und Tonsillen

1 = o.B. 2 = entzündet

 rachen

##### Anzahl der Amalgamfüllungen

  amal

##### Foetor

1 = nein 2 = alcoholicus 3 = nicotinicus

 foetor

##### Hals

1 = o.B. 2 = Struma 3 = Z.n. Strumektomie

 hals

##### Seborrhö (WRS VIII)

1 = nein 2 = vermehrte Perspiration, Sekretion bleibt dünn 3 = deutlich ölige Haut, Sekretion dicker 4 = deutliche Seborrhö, Kopf von dickem Sekret bedeckt

 wrs8

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Thorax und Lungen

#### Brustkorb

1 = o.B. 2 = Beweglichkeit eingeschränkt u./o. Deformität

 Brust

#### Atmung

1 = o.B. 2 = Stridor expir. 3 = Stridor inspir. 4 = Dyspnoe 5 = Dyspnoe mit 2 u./o. 3

 Atmung

#### Klopfschall

1 = o.B. 2 = gedämpft 3 = hypersonor

rechts

links

 klo\_re

 klo\_li

#### Lungengrenzen

1 = ausreichend atemverschieblich 2 = wenig atemverschieblich

 lugr\_re

 lugr\_li

#### Atemgeräusch

1 = vesikulär 2 = bronchial 3 = verschärft 4 = abgeschwächt  
5 = Expirium verlängert

 atem\_re

 atem\_li

#### Nebengeräusche

1 = nein 2 = feuchte Rgs 3 = trockene Rgs 4 = Giemen / Brummen

 neb\_re

 neb\_li

Sonstige Befunde: Klartext \_\_\_\_\_

### Herz und Kreislauf

#### Herztöne

1 = o.B. 2 = auffällig

 herzton

Wenn ja, welche: Klartext \_\_\_\_\_

#### Herzgeräusche

1 = o.B. 2 = auffällig

 herzger

Wenn ja, welche: Klartext \_\_\_\_\_

#### Strömungsgeräusche über Carotiden

1 = o.B. 2 = auffällig

 stroem

#### Puls

1 = rhythmisch 2 = arrhythmisch

 puls

#### Herzschläge / min (im Sitzen)

   herzfreq

#### Blutdruck (im Sitzen)

1 = rechts 2 = links

 bld\_rl

systolisch

   bld\_sys

diastolisch

   bld\_dia

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Bauchorgane

#### Leib

1 = o.B. 2 = gebläht

 leib

#### Peristaltik / Darmgeräusche

1 = o.B. 2 = auffällig

 darm

#### Druckschmerz

1 = nein 2 = ja

 drucks

Wenn ja, Lokalisation: Klartext \_\_\_\_\_

#### Leber

1 = o.B. 2 = vergrößert 3 = verhärtet 4 = 2 u. 3

 leberu

#### Milz

1 = o.B. 2 = vergrößert

 milz

#### Resistenzen

1 = nein 2 = ja

 resis

Wenn ja, Lokalisation: Klartext \_\_\_\_\_

#### Nierenlager

1 = o.B. 2 = schmerzhaft

rechts

 niere\_re

links

 niere\_li

#### Lymphknoten

1 = o.B. 2 = auffällig

 lymph

Wenn auffällig, Lokalisation: Klartext \_\_\_\_\_

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Stütz- und Bewegungsapparat

#### Haltung (WRS III) wrs3

1 = normale Haltung 2 = Kopf nach vorne gebeugt 3 = 2 u. beginnende Armflexion (Hand unter der Hüfte) 4 = 2 u. ausgeprägte Armflexion (Hand über der Hüfte)

#### Wirbelsäule

##### Stellung wi\_stell

1 = o.B. 2 = Steilstellung 3 = Hyperkyphose 4 = Hyperlordose 5 = Skoliose  
6 = 2 u. 5 7 = 3 u. 5 8 = 4 u. 5 9 = sonstiger pathologischer Befund

##### Schmerz wi\_schm

1 = nein 2 = Klopfschmerz 3 = Bewegungsschmerz 4 = 2 u. 3

##### Beweglichkeit wi\_bew

1 = o.B. 2 = eingeschränkt 3 = Versteifung

#### Gelenke gelenk

1 = o.B. 2 = aktive Beweglichkeit eingeschränkt  
3 = Bewegungen schmerzhaft 4 = 2 u. 3

Wenn 2 oder 3, an welchen Gelenken: Klartext \_\_\_\_\_

#### Pulsstatus an den Beinen pu\_bein

1 = o.B. 2 = Pulse abgeschwächt 3 = Pulse nicht tastbar

Wenn 2 oder 3, Lokalisation: Klartext \_\_\_\_\_

#### Ödeme oedeme

1 = nein 2 = ja

Wenn ja, Lokalisation: Klartext \_\_\_\_\_

### Einschätzung des Untersuchers

Ergeben sich bei der allgemeinen körperlichen Untersuchung Auffälligkeiten (ohne Berücksichtigung des neurologischen Befundes)?

|                               |                     |                    |                       |                  |
|-------------------------------|---------------------|--------------------|-----------------------|------------------|
| nicht<br>auffällig            | gering<br>auffällig | mäßig<br>auffällig | deutlich<br>auffällig | multi<br>morbide |
| ----- ----- ----- ----- ----- |                     |                    |                       |                  |
| 1                             | 2                   | 3                  | 4                     | 5                |

rel\_körp

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### NEUROLOGISCHE UNTERSUCHUNG

#### Bewusstsein

1 = o.B. 2 = auffällig

 bewusst

#### Psyche

1 = o.B. 2 = empfindlich, gehemmt 3 = verlangsamt 4 = subdepressiv, depressiv  
5 = euphorisch, manisch

 psyche

#### Verhalten

1 = normal 2 = aggravierend 3 = dissimulierend

 aggrav

#### Facies (WRS VII)

1 = normal 2 = angedeutete Immobilität, Mund geschlossen  
3 = mäßige Immobilität, Lippen zeitweise offen 4 = „gefrorenes Gesicht“, Mund offen

 wrs7

### Hirnnerven

#### Sehvermögen (mit Sehhilfe)

1 = o.B. 2 = Visusverminderung

 sehverm

#### Pupillenreaktion (Licht- / Konvergenzreaktion)

1 = o.B. 2 = pathologisch

 pupreak

#### Nystagmus

1 = nein 2 = nach Provokation 3 = in Ruhe

 nystag

#### Augenmuskelparese

1 = nein 2 = vorhanden

 augpar

#### Facialis

1 = o.B. 2 = zentrale Parese 3 = periphere Parese

 facialis

#### Gaumensegelparese

1 = nein 2 = vorhanden

 gaumen

#### Zungenbeweglichkeit

1 = o.B. 2 = laterale Abweichung

 zubew

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Sensibilität

#### Berührungs- und Schmerzempfinden

1 = unauffällig 2 = auffällig

 sen\_insg

Wenn auffällig, Lokalisation:

1 = o.B. 2 = auffällig

|               | rechts                           | links                            |
|---------------|----------------------------------|----------------------------------|
| Gesicht       | <input type="checkbox"/> sen_rge | <input type="checkbox"/> sen_lge |
| Oberarme      | <input type="checkbox"/> sen_roa | <input type="checkbox"/> sen_loa |
| Unterarme     | <input type="checkbox"/> sen_rua | <input type="checkbox"/> sen_lua |
| Hände         | <input type="checkbox"/> sen_rh  | <input type="checkbox"/> sen_lh  |
| Oberschenkel  | <input type="checkbox"/> sen_ros | <input type="checkbox"/> sen_los |
| Unterschenkel | <input type="checkbox"/> sen_rus | <input type="checkbox"/> sen_lus |
| Füße          | <input type="checkbox"/> sen_rf  | <input type="checkbox"/> sen_lf  |

#### Vibrationsempfinden (Tiefensensibilität)

(Angabe in Achteln)

|              |                                      |                                      |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|
| Innenknöchel | <input type="checkbox"/> / 8 vibr_re | <input type="checkbox"/> / 8 vibr_li |
|--------------|--------------------------------------|--------------------------------------|

### Reflexe

#### Eigenreflexe

1 = unauffällig 2 = auffällig

 ref\_insg

Befund im Einzelnen:

1 = gut auslösbar 2 = leicht abgeschwächt 3 = stark abgeschwächt 4 = nicht auslösbar

5 = lebhaft 6 = gesteigert

|     | rechts                          | links                           |
|-----|---------------------------------|---------------------------------|
| BSR | <input type="checkbox"/> bsr_re | <input type="checkbox"/> bsr_li |
| TSR | <input type="checkbox"/> tsr_re | <input type="checkbox"/> tsr_li |
| RPR | <input type="checkbox"/> rpr_re | <input type="checkbox"/> rpr_li |
| PSR | <input type="checkbox"/> psr_re | <input type="checkbox"/> psr_li |
| ASR | <input type="checkbox"/> asr_re | <input type="checkbox"/> asr_li |



## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Fremdreflexe

Glabella-Reflex

1 = erschöpflich 2 = nicht erschöpflich

 glabell

### Pyramidenbahnzeichen

1 = negativ 2 = positiv

Babinski

rechts

 babi\_re

links

 babi\_li

### Motorik

#### Kraftprüfung

1 = o.B. 2 = Pronation 3 = Absinken

Armhalteversuch

rechts

 armha\_re

links

 armha\_li

Beinhalteversuch

 beinh\_re

 beinh\_li

Wenn Paresen vorhanden, welche: Klartext \_\_\_\_\_

#### Rigidität im Bereich der oberen Extremität (WRS II)

1 = nein 2 = angedeutete Rigidität in Nacken/Schultern/Armen 3 = mäßige Rigidität  
4 = schwere Rigidität trotz medikamentöser Therapie

 wrs2

#### Pendeln der Unterschenkel im Sitzen

1 = unauffällig 2 = träge

 pendeln

### Tremor

#### Tremor im Bereich der oberen Extremität

1 = nein 2 = feinschlägig 3 = grobschlägig

Ruhetremor

rechts

 rutre\_re

links

 rutre\_li

Haltetremor

 hatre\_re

 hatre\_li

Intentionstremor

 intre\_re

 intre\_li

#### Tremor (WRS VI)

1 = kein Tremor 2 = leichter Tremor 3 = schwerer unkonstanter Tremor  
4 = schwerer konstanter Tremor

 wrs6

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Koordinationsstörungen

#### Bradykinesie der Hände (WRS I)

1 = keine- 2 = angedeutete- 3 = mäßige-  
4 = schwere Verlangsamung der Supination-Pronation-Rate

 wrs1

#### Baranyscher Zeigerversuch

1 = unauffällig 2 = auffällig

 barany

#### Romberg-Versuch

1 = sicher 2 = unsicher

 romberg

#### Unterbergerscher Tretversuch

1 = unauffällig 2 = auffällig

 tretver

#### Pro-, Retro- und Lateropulsion

1 = adäquate Reaktion 2 = inadäquate Reaktion

 prl\_pul

#### Gang auf Kommandos: „Start“, „Stop“ und „Umdrehen“ (WRS V)

1 = unauffällig 2 = Schritte leicht verkürzt, Kommandobefolgung leicht eingeschränkt  
3 = Schritte mäßig verkürzt, Kommandobefolgung mäßig eingeschränkt  
4 = Zehenspitzenang, Kommandobefolgung kaum möglich

 wrs5

#### Mitschwingen der oberen Extremitäten (WRS IV)

1 = beide Arme werden gut mitgeschwungen 2 = ein Arm schwingt vermindert mit  
3 = ein Arm schwingt nicht mit 4 = beide Arme schwingen nicht mit

 wrs4

#### Gangataxie

1 = nicht vorhanden 2 = vorhanden

 gangata

#### Sprache (WRS IX)

1 = klar, laut, verständlich 2 = beginnende Heiserkeit, verminderte Modulation/Resonanz,  
aber leicht verständlich 3 = mäßige Heiserkeit/Dysphonie. Konstant monoton, unvariierte Ton-  
höhe, schwierig zu verstehen 4 = deutliche Rauheit und Schwächlichkeit beim Sprechen

 wrs9

#### Dysarthrie

1 = nicht vorhanden 2 = vorhanden

 dysart

#### Selbstständigkeit (WRS X)

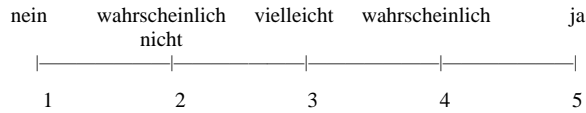
1 = keine Beeinträchtigung 2 = vollständig, aber beim Ankleiden in gewissem Maße  
behindert 3 = benötigt Hilfe/sehr viel Zeit für Aufstehen, Hinlegen usw. 4 = dauernd behindert

 wrs10

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

### Einschätzung des Untersuchers

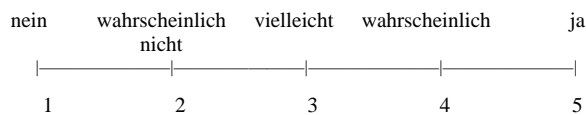
Besteht aufgrund der Untersuchung eine Beeinflussung des Nervensystems?




re\_ns\_u

### Einschätzung des Untersuchers

Besteht aufgrund der Untersuchung ein Parkinsonismus oder weisen auffällige Symptome darauf hin?




rel\_n\_u

## EINSCHÄTZUNG DES UNTERSUCHERS ZUM VERHALTEN BEI ANAMNESE UND UNTERSUCHUNG

Ist aus der Sicht des Untersuchers der Gesundheitszustand für eine exogene Intoxikation auffällig (auch Alkohol, Medikamente...)?

1 = nicht vermutbar 2 = vermutbar

auffall

Wie valide sind die vom Probanden gemachten Angaben?

1 = sehr gut 2 = gut 3 = befriedigend 4 = ausreichend 5 = mangelhaft 6 = schlecht

valide

Wie gut schätzen Sie Ihre eigene Evaluierung ein ?

1 = sehr gut 2 = gut 3 = befriedigend 4 = ausreichend 5 = mangelhaft 6 = ungenügend

eval-u

#### Anamnese:

1 = Geier 2 = Ihrig 3 = Lischka 4 = Hoffmann

u-anamn

#### Untersucher (klinisch):

5 = Schulz 9 = sonstige

\_\_\_\_\_

u-klein

## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

Uhrzeit (volle Stunde):

Schriftprobe: Zahlen von 1 bis 10

1 = normal 2 = werden deutlich kleiner 3 = sonstige Auffälligkeiten

zahlen

„Das Kind spielt mit dem Ball.“

1 = normal 2 = werden deutlich kleiner 3 = Schreibfehler 4 = sonstige Auffälligkeiten

satz

Spirale

1 = normal 2 = enge Abstände zwischen den Linien 3 = leichter Tremor  
4 = deutlicher Tremor 5 = sonstige Auffälligkeiten 6 = auffällig

spirale

Insgesamt:



schrift

Unterschied zu 1996:

1 = gleich oder ähnlich 2 = teilweise verändert 3 = deutliche Veränderung

schrift12

Reaktionszeit:

Entscheidungszeit

Mot. Zeit

S10

S12

- Beschwerdenliste
- KAI
- Trailmaking
- c.I.-Test
- PNF
- MWT-B
- Schriftprobe
- Motorische Leistungsserie (S2+Stifte)
- DCS
- Zahlen-Symboltest
- Q18
- PANAS
- Reaktionszeit
- FPI



## NACHUNTERSUCHUNG HEIDELBERGER MANGANSTUDIE

|   |   |
|---|---|
| <b>NMR:</b>   | generell: 9 = nicht beurteilbar (z.B. Artefakte)                                  |
| <b>1. Pneumatisierte Räume</b><br>1 = unauffällig 2 = auffällig   | <input type="checkbox"/> nmr-pneu   |
| <b>2. Signalstruktur Orbita und Retroorbitalraum</b><br>1 = beidseits unauffällig 2 = einseitig auffällig 3 = beidseitig auffällig                                  | <input type="checkbox"/> nmr-orbi   |
| <b>3. Größe des vierten Ventrikel</b><br>1 = unauffällig 2 = erweitert  | <input type="checkbox"/> nmr-vive   |
| <b>4. Basale Zisternen</b><br>1 = unauffällig 2 = auffällig   | <input type="checkbox"/> nmr-zist   |
| <b>5. Signalstruktur des Cerebellum</b><br>1 = homogen 2 = inhomogen 3 = Atrophie   | <input type="checkbox"/> nmr-cere   |
| <b>6. Signalstruktur der Medulla oblongata und Pons.</b><br>1 = unauffällig 2 = auffällig   | <input type="checkbox"/> nmr-medu   |
| <b>7. Supratentorielles Ventrikelsystem</b><br>1 = unauffällig 2 = leicht erweitert 3 = deutlich erweitert  | <input type="checkbox"/> nmr-Vesy   |
| <b>8. Signalstruktur des Cortex</b><br>1 = unauffällig 2 = auffällig 3 = Atrophie   | <input type="checkbox"/> nmr-gehi   |
| <b>9. Signalstruktur des Marklager</b><br>1 = unauffällig 2 = auffällig   | <input type="checkbox"/> nmr-mark   |
| <b>10. Signalstruktur der Stammhirnganglien:</b>  |   |
| a.) Globus pallidus                      1 = unauffällig 2 = auffällig  | <input type="checkbox"/> nmr-gp   |
| b.) Vierhügelplatte                      1 = unauffällig 2 = auffällig  | <input type="checkbox"/> nmr-vh   |
| c.) Hypophyse                              1 = unauffällig 2 = auffällig  | <input type="checkbox"/> nmr-hypo   |
| d.) Substantia nigra                      1 = unauffällig 2 = auffällig   | <input type="checkbox"/> nmr-suni   |
| <b>11. Nachweis einer fokalen Läsion oder Raumforderung</b><br>1 = kein 2 = liegt vor   | <input type="checkbox"/> nmr-raum   |
| <b>12. Pallidum-Index</b> (transversal, T1-gewichtet)   | <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> <input type="checkbox"/> nmr-pi |
| <b>13. Zusammenfassende Beurteilung</b><br>1 = o.B. 2 = Auffälligkeiten ohne Zusammenhang mit Mangan<br>3 = Auffälligkeiten mit (möglichem) Zusammenhang mit Mangan | <input type="checkbox"/> NMR  |
| <b>14. Untersucher:</b><br>1 = Dr. Wrazidlo 2 = Dr. Schneider 3 = Dr. Lederer   | <input type="checkbox"/> nmr-u  |

Institut und Poliklinik für Arbeits- und Sozialmedizin  
Hospitalstr. 1  
69115 Heidelberg

**Nachuntersuchung der Heidelberger Mangan-Studie**

Nachname: .....

Vorname: .....

Geburtsdatum: .....

Geburtsort: .....

Straße: .....

Wohnort: .....

Telefon: .....

Ich bin über Art und Umfang der mich betreffenden Untersuchungen informiert und erkläre mich grundsätzlich bereit zur Teilnahme an der Nachuntersuchung der Heidelberger Mangan-Studie. Ein Rücktritt von dieser Erklärung kann von mir jederzeit, ohne Angabe von Gründen, erfolgen.

Heidelberg, den

Unterschrift: