

錳及其化合物中毒診斷認定參考指引

(96 年修訂一版)

壹、導論

錳，銀白色金屬，在西元 1771 年首先被瑞典科學家 Scheele 發現，是地球上第十二多的元素。它散佈於自然界中，常與其他物質結合成固態化合物。錳化合物常以微細顆粒懸浮於空氣中，可溶於水。錳及其化合物廣泛的存在於自然界中，包括土壤、岩石、空氣、湖泊、溪流、海洋，甚至於動、植物和微生物體內。平常飲用水中約有 0.004 ppm，空氣中約 0.02 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ，土壤中約 40-900 ppm。錳在動物體內雖然極微量但卻不可或缺，尤其對於動植物的繁殖生長更有必要。它可以活化許多酵素，在動物實驗中如果缺乏錳則會影響正常的生長，軟骨的發育，結締組織的形成，甚致生殖系統的成熟，造成發育遲緩、骨和生殖機能的障礙。食物中含有錳，例如小麥、大豆、蔬菜等，人類平均每天攝取食物中，錳的含量約 2500-5000 μg ，每天攝食少量的錳對維持身體健康相當重要。在食物中和自然界中錳的攝取並不缺乏，所以沒有人的錳缺乏病例報告。

錳灰塵很少經由皮膚直接吸收，多由攝食含錳之食物或水，大部份的錳由糞便排出體外，僅約 3~5% 會吸收進入體內。如果吸入高濃度的細小錳灰塵，肺小泡會吸收部份的錳，其他則經由肺之纖毛排出肺，然後卻可能再進入食道，又重吸收回體內。體內自己也會調節，如果食物中有較高量的錳，則吸收量會變小，相反如果食物中含較低的錳則吸收率會增加。但是此種調節功能有一定限度，過量的錳進入體內還是會吸收過量而造成中毒。

因為錳是一種重金屬，在錳礦工廠或製作錳鐵合金之工廠工作的工人可能暴露於高於正常的錳灰塵或灰燼，因為在這些工廠的空氣中都可能含有高濃度的錳灰塵[1-10]。美國 NIOSH 訂定職場吸入性錳暴露濃度之建議時量平均容許濃度(REL -TWA)為 0.2 mg Mn/ m^3 。因為部分的無鉛汽油可能含有錳的化合物，居住在靠近這些工廠和交通頻繁的公路，可能吸入較高濃度的錳[11,21]，假如錳化合物或廢棄物被排入水中，則可能攝食到含高量錳的水。在工業用途上，錳常加入鐵砂中以增加其硬度，製成各種鋼品。錳也可以應用於乾電池、陶器上釉、殺蟲劑、肥料、彩色玻璃、紡織品漂白、高錳酸鉀溶液。另外錳也應用於無鉛汽油中取代鉛當成抗爆劑，一般無鉛汽油中添加 methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT)，其含錳量約 18mg/L，預估大量使用後，會使都市中空氣錳濃度增加至 0.05-0.5 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (註:台灣目前未添加)。

過量的錳會造成嚴重的神經系統疾病，行動障礙、心智和情緒的異常。吸入或攝食都會造成相同的結果，此種腦的病變雖然可以藥物來減少部份症狀，但傷害卻可能是永久性的。

此外吸入大量的錳會刺激肺，引起呼吸障礙，增加呼吸道感染，如肺炎。過量的錳也會造成性無能，而無法生兒育女。動物實驗發現過量錳會傷害睪丸。錳中毒導致中樞神經系統病變，依國外之文獻常見於因職業關係而長期暴露於高濃度的錳粉塵或蒸汽，如礦工或錳鐵合金工人[14-16,26-35]。台灣亦發現此一疾病，並有長達十八年追蹤的報告[14-16,25]。由於大多數的病例，初期的症狀都無特異性，所以診斷此疾病的主要依據在於臨床表徵和流行病學的調查，配合錳化合物的暴露質與量的測定。如果缺乏暴露的證據，則此病的真正原因常難以確立，結果勞工之權益無法獲得保障，其健康的危害亦無法獲得補償。希望經由此診斷基準，提高醫護人員對錳中毒的有效認知，建立對職業病的關心，將有助於預防和解決此種疾病。

貳、具潛在性暴露之職業

一、錳礦之冶煉、精鍊過程中相關之作業。

二、錳鐵、矽錳鐵、銅錳合金製造中貯存，冶煉，熔融，燒結和處理煙灰之作業。

三、乾電池製造，修理，解體過程中之所有相關作業，如熔解、研磨、充填、組配、熔接等。

四、過錳酸鉀、錳藥品、煙火、彩色玻璃、皮革及無鉛汽油等之製造以及製程中會使用錳化合物之相關作業。

五、亞麻子油乾燥、染色顏料、油漆上釉。

依作業細分則包括：

- 1.錳礦工
- 2.錳礦石粉碎工
- 3.錳礦轉運工
- 4.錳礦篩濾工
- 5.錳鐵合金製造工
- 6.矽錳鐵合金製造工
- 7.錳鐵溶爐工
- 8.錳鋼焊接工
- 9.銅錳合金製造工
- 10.乾電池製造工
- 11.過錳酸鉀製造工
- 12.錳藥品製造工
- 13.煙火製造工
- 14.彩色玻璃製造工
- 15.錳化工場製造工

16. 亞麻子油乾燥工
17. 染色顏料工
18. 油漆上釉工
19. 皮革製造工
20. 農業肥料工
21. 氯氣製造工
22. 肥皂製造工
23. 含錳無鉛汽油製造工

參、醫學評估與鑑別診斷[3-10,22,41,48]

錳引起人體的危害，常依錳化合物的種類，原子價，濃度，進入人體的方式，暴露時間的長短，工廠作業安全的維護和安全衛生的教育，再加上個人衛生，飲食，沐浴習慣和個人體質的差異，產生暴露量的差異而有不同程度的表現。

(一)臨床表現主要以神經系統的影響為主，又稱錳症。早期非特異性症狀包括全身無力、倦怠、肌肉痙攣、腰酸背痛、食慾不振，偶而伴隨反應遲鈍、性慾降低、性無能、失眠和精神不集中。初期精神症狀包括：1. 記憶障礙：記憶力變差，但是智能低下或嚴重永久性的障礙則罕見。2. 睡眠障礙：常見白天嗜眠而晚上失眠，呈現睡眠顛倒現象。3. 情緒失禁，動作失控現象，如無法控制的大哭、狂笑，常常無明顯的誘因，病人也知道此現象但是卻控制不住。4. 行動怪異、情緒不穩定、易怒、容易與人爭吵、具攻擊性、常有暴力行為。甚至於行動異常，即可見衝動行為或強迫行為。5. 知覺障礙：即妄想和幻想。此種幻想常常多采多姿，以清晰的動物影像為主。上述這些精神症狀常常發生於礦工身上，稱為錳性精神病，而嚴重的精神症狀卻不常見於錳鐵合金工人。此外有一特別現象，即此病常見於接觸錳礦一年至十年之礦工身上，超過十年以上者則不一定會出現此症狀。此種精神症狀常僅維持數個月就會慢慢減少或消失。

錳中毒最具特徵的症狀即錐體外徑症狀。錳性精神病在三至數個月後自動消失，如果繼續暴露於錳粉塵下，則一至三個月後會出現錐體外徑症狀，有二種不同的類型：其一為巴金森症候群，其二為肌張力不全症。

1. 巴金森症候群：顏面表情僵硬，缺乏表情，很像面具臉。眨眼次數減少，常常數分鐘不眨眼，外觀上常常目光遲滯、無神，有時顏面呈現緊張、嚴肅的表情。講話音量降低、語音單調、口齒不清，一句話中常常開始數字仍能講清楚但後面的字就不清楚，音量也是在後半段會降低。臉時常油油的，手腳、軀幹僵直，行動遲緩、笨拙，手指腳趾運動不靈活，打拍運動不協調。寫字有愈寫愈小和愈擁擠現象，常常無法看清楚或甚至無法寫，此種現

象於畫圖形、阿拉伯數字和漢字都可出現。步伐不穩，常常呈現雙腳寬步伐，比較少見小步伐現象，但是會有往前跌倒的現象，此種步行困難，常見於前方有障礙物，轉身或倒退走路，因而容易跌倒。病人的姿勢性反射不良，平衡感不好，可因姿勢平衡協調不佳而跌倒。嚴重病人行動緩慢，日常生活如洗澡、穿衣、脫鞋都變慢。雙手顫抖在休息時偶而可以看見，偶而也見舌頭的顫抖，但雙手以位置性顫抖較多。步伐的困難比手的運動困難常見。倒退走路的異常是早期的症狀，大部份病人轉身的障礙很明顯。

2. 肌張力不全：肌張力不全現象可以發現在顏面，經常將牙齒露在外面，似在笑的表情，但顏面肌肉繃緊，故稱為瘻笑(risus sardonicus)。也可發生在頸部，成斜頸狀態(spasmodic torticollis)，也可發生於講話而造成口吃。肌張力不全也可見於手腕，導致無法寫字。如果發生在腳部，則常使小腿肌肉收縮而以腳尖走路，很像穿高跟鞋一樣，如同公雞走路，故稱為雞步或孔雀步。這種雞步或孔雀步在步行開始時並無異常，走一段路後腳跟就愈高，此種步伐愈緊張或走愈快時，就更加明顯。

錳中毒深部反射增強者並不顯著，病態反射也偶而出現。感覺神經障礙雖然偶有自覺症狀，但他覺症狀則罕見，很少看到肌肉萎縮。

(二) 其他標的器官

1. 呼吸系統的影響：錳灰塵或蒸汽吸入肺部可導致輕度肺部發炎、肺水腫、纖維化和肺氣腫，臨床上出現咳嗽，氣喘等症狀，肺功能檢查有降低現象。
2. 生殖系統的影響：性無能，性慾降低，尤其對男性的影響比女性更明顯。有些報告認為暴露於錳灰塵中，即使尚未造成錳症的狀況，也會降低受孕的機率。

醫學評估：

- 1.職業暴露史：詳細記錄員工的工作史，行業特性，工作名稱，作業環境，衛生條件，衛生教育如口罩，手套和工作服之使用。
- 2.詳細病史之建立，包括過去，現在和家族史，以排除其他非職業性的原因，特別包括遺傳性疾病，飲酒習慣，抽菸習慣和服用藥物的病史。

3.身體檢查

與一般身體檢查步驟相同，但需特別注意神經學檢查，尤其錐體外徑相關檢查為最重要。

- a.顏面表情，講話音調及速度，眨眼次數。
- b.手腳的靈活度，寫字的速度，字型的變化(尤其是字體大小的變化，是否越寫越小)，手腳反複運動的速度，四肢僵直情形，手顫抖的變化。
- c.步伐行走的變化，穩定度，倒退走路的情形，轉身的速度，腳趾運動和腳拍打的的速度。
- d.位置性反射的變化，雞步的情形，肌張力不全的變化，軀幹僵直的情形。

鑑別診斷：下列疾病應予以排除

1. 巴金森氏病(Parkinson's disease)
2. 威爾森氏病(Wilson's disease)
3. 紋狀體黑質變性和/或夏氏—錐哥症候群和橄欖體橋腦小腦萎縮症(striatonigral degeneration with or without Shy-Drager syndrome and olivopontocerebellar atrophy)
4. 進行性上神經核麻痺(progressive supranuclear palsy)
5. 變形性肌肉張力不全(dystonia musculorum deformans)
6. 哈雷伯登—斯巴茲病(Hallervorden-Spatz disease)
7. 關島的巴金森-癡呆症候群(Guammanian Parkinson-dementia complex)
8. 其他中毒致巴金森氏症
 - a. 甲醇(methanol)
 - b. 氰化物(cyanide)
 - c. 二硫化碳(carbon disulfide)
 - d. 四氯化碳(carbon tetrachloride)
 - e. 一氧化碳(carbon monoxide)
 - f. Disulfiram

臨床診斷和實驗室檢查

臨床症狀和神經學檢查是確立巴金森症候群的主要條件，而實驗室檢查常常徒勞無功。因此生化學上並無專一性的檢查，可確知錳中毒。而即使錳中毒病人血液，毛髮，尿液，指甲中，錳的含量比正常人高，但其含量也不一定與臨床症狀有相關性。

雖然腦波，超音波，斷層掃描，腦血管攝影，誘發電位和核磁共振掃描都不是具體有效的試驗，來證明錳中毒，但是卻可間接用來排除其他毛病。磁振造影檢查[46]可能在 T1-weighted 造影時可以看到在基底核有異常的高強度訊號發現。為了和巴金森氏症作鑑別診斷，則可安排作核子醫學多巴胺轉移體接受體(dopamine transporter receptor)造影檢查 (^{99m}Tc -TRODAT-1 SPECT)[12-13,19,24]，單純錳中毒的病人，其基底核紋狀體的 TRODAT-1 SPECT 造影會是正常的，而巴金森氏症病人會有低下的表現。

目前實驗室可以用來作參考的如下：

1. 生物體內的偵測(biological monitoring)
可以定量腦脊髓液中的多巴酚或其他神經傳導物質。
2. 定量不同組織中錳的含量

測定血液(全血，血清，血球)，毛髮(頭髮，胸毛，腋毛，陰毛)，尿液，指甲和腦脊髓

液等不同組織的錳含量，藉以得知暴露量或儲存量的多寡。

3.神經心理學檢查[17,42]

以測定心理，智能是否受到傷害以作為參考。

肆、流行病學証據

錳中毒的病例在西元 1837 年 Glasgow 大學 Couper 教授首先發現五位錳礦工[1]，因吸入大量的錳而引起神經系統的症狀。實際上，錳中毒受一般人重視始於西元 1901 年德國的 Embden[2]發表四個病例，西元 1907 年 von Jaksch 在布拉格提出此疾病不僅會出現巴金森氏症外，還會造成肌張力不全現象，尤其在腳上，所以首先提出”雞步”的名稱[3]。之後在美國各地陸續有許多錳中毒的報告，直到西元 1961 年全世界至少有 400 例以上的病人。其中大部份都發生在錳礦工人，如智利[26]，古巴[27]，摩洛哥[29]，印度[30]和日本[31]等地。此外也發生在錳鐵合金工人如美國[8,32]，印度[33]，大陸[35]，臺灣[16]，和乾電池工人[40]或其他殺菌劑工人[34]。在第二次世界大戰後因工作環境的改善，中毒事例明顯下降且嚴重病例亦有減少趨勢。但錳中毒在工業先進國家、礦石出產國仍屬重要的職業病，如在鐸接工人仍陸續有因吸入含錳煙塵而發生錳精神症甚至於不自主運動障礙之案例[36,43-44,47,51]。在台灣由黃錦章及長庚團隊也曾發現錳鐵工廠工人因慢性錳中毒而引起神經系統的症狀，並長期追蹤的報告[15-16,25]。

錳中毒最早的病理解剖係由 Casamajor 於西元 1913 年所報告[28]，至於神經病理，最初之記錄為 Ashizawa 於西元 1927 年所著[18,22]。最顯著的變化在於蒼白球，尤其內側蒼白球的神經細胞減少或消失。此種病變在被殼，尾核雖然輕度，但也可發現。此外在內囊、大腦腳、視丘、視丘下核、紅核、黑質等亦呈變性。繼而西元 1934 年 Canavan 報告的病例中指出，最明顯的病變在基底核包括尾核、蒼白球、被殼和視丘[22]。Bernheimer 在西元 1973 年，提及在被殼及紅核，蒼白球萎縮和黑質的變性[37]。在最近的猴子動物實驗中，錳中毒主要的病變發生在蒼白球，而且以錳的沉積最明顯[20,23,39]。如上所述，錳中毒主要病變在於大腦基底核，尤其蒼白球的神經細胞變性為其共同點，黑質病變比較少見。

Lewy 和 Tiefenbach 以家兔做實驗，經口將錳礦石投與三個月，觀察到紋狀體和大腦皮質病變。其後以猴子作慢性實驗，同樣觀察到蒼白球和尾核變性[23]。在錳中毒的實驗動物之臨床症狀，Pentschew 等曾觀察到人猿有歇斯底里現象[38]。Inove 和 Barbeau [9]在老鼠將氯化錳予以少量注射於尾核後，發現老鼠有轉身行動 (turning behavior)，此轉身行動乃多巴胺(dopamine)減少時顯示之現象。Gupta 和 Chandra [23]經過氣道給予家兔二氧化錳 24 個月，測定全腦的單胺(monoamine)，其結果確認多巴胺和 norepinephrine 都有減少。不過並未確認血清素有明顯變化。依上述實驗，錳中毒雖給與方法不同，但腦內多巴胺都會減少。

近幾年來對錳中毒的機轉，研究學者提出了氧化壓力(oxidative stress)的一些証據，發現在暴露於銲接煙的銲接工人血液中錳濃度與氧化壓力有正相關[50-51]。HaMai[49]等也在錳中毒病人發現基底核在因錳產生神經毒性而退化的過程中，氧化壓力扮演有一定的角色，但是需要更多的數據來支持這一個論點。

伍、暴露證據收集之方法

1. 作業經歷之調查

個人工作史、職業變遷、工作時間、休假、工作特性、作業環境(如作業地點、位置、風向、空調設備、風扇、窗戶和門戶)、個人衛生習慣、飲食習慣、飲食地點、食物污染、工廠安全和職業安全教育的實施。

2. 環境偵測

在可能受污染環境中，依據作業種類，在不同地點做定點之空氣採樣，需要時再輔以食物、土壤、水質的採樣，加以偵測。對於工廠進料、出貨和產品加以定量或定性之分析。亦可經由原料製作製造商、供應商或雇主提供之原始資料來幫助判定。

3. 個人採樣

在各種不同的時間，配合工作地點，以個人樣品收集器來分析個體所接受的暴露量。錳在食入後部份會蓄積於肝中，然後由膽汁中排出至腸道成為糞便而排出體外，有一部份則由尿中排出，有機錳化合物則比較多由尿中排出。

4. 生物偵測

對於罹患疾病之員工或高危險區之員工，收集其血液、尿液、毛髮和指甲，用原子吸光法或中子激化法(neutron activation)來加入測定。若有血錳濃度或尿錳濃度的檢查，應詳細追蹤。

陸、結論

主要基準是職業病診斷之必要條件，對不完全確定的病例，則需有進一步的輔助基準。輔助基準為非必要的診斷條件，即若缺乏輔助基準的資料仍不妨礙此職業病診斷之成立。錳及其化合物中毒，所引起之呼吸及中樞神經疾病之主要認定基準為：

急性錳中毒

主要基準

1. 有職業性作業環境之暴露史和時序性。
2. 因急性錳灰塵或蒸汽吸入肺部導致臨床上出現咳嗽，氣喘等症狀。
3. 腦部磁振造影檢查 (MRI)，暴露三個月至半年內的病人，T1-weighted 造影時可以看到在基底核有異常的高強度訊號發現，可視為暴露之証據。

4.除了此種錳金屬中毒外，合理的排除其他因素（包括其他職業及非職業因素）引起的神經系統及肺的疾病。

輔助基準

- 1.同一工作環境，其他工作者具類似症狀。
- 2.改善原作業環境後，不再有新個案發生。
- 3.作業環境空氣中濃度測量之記錄。為避免長期錳暴露造成慢性疾病，美國 NIOSH 訂定職場吸入性錳暴露濃度之建議時量平均容許濃度(REL -TWA)為 0.2 mg Mn/m^3 。
- 4.生物偵測：對於罹患疾病之員工或高危險區之員工，收集其血液、尿液、毛髮和指甲，用原子吸光法或中子激化法(neutron activation)來加入測定。(註：目前國內應有林口長庚醫院、台北榮民總醫院、高雄醫大附設醫院可進行相關檢查)
- 5.錳中毒勞工若能在中樞神經細胞產生不可逆性的傷害前就移離暴露源，目前証據顯示這些勞工應會慢慢復元。因此若在進行移離 (medical removal)後精神症狀或神經症狀慢慢恢復，表示神經細胞仍未產生永久性變化，但沒有復元不代表排除錳中毒。
- 6.核子醫學多巴胺轉移體接受體(dopamine transporter receptor)造影檢查($^{99\text{m}}\text{Tc-TRODAT-1 SPECT}$)可輔助鑑別診斷，單純錳中毒的病人，其基底核紋狀體的 TRODAT-1 SPECT 造影會是正常的，而巴金森氏症病人會有低下的表現。(註： $^{99\text{m}}\text{Tc-TRODAT-1}$ 已商業生產，國內醫學中心應該都能做 TRODAT-1 SPECT 檢查)。

慢性錳中毒

主要基準

又可分為精神症和神經學症狀。

一、臨床表徵有記憶力變差、情緒失禁、動作失控、行動怪異、情緒不穩定、易怒、容易與人爭吵、具攻擊性、以及妄想和幻想等精神症狀。

二、神經學檢查具有錐體外徑之症狀和徵候包括：

1.巴金森症候群如：

- a.步行障礙、行動遲緩笨拙，特別是轉身困難、倒退走路困難。
- b.手腳和軀幹僵直，手指腳趾運動不靈活，打拍運動不協調。步伐不穩，常常呈現雙腳寬步伐。
- c.姿勢性反射消失或降低，容易往前跌倒。
- d.手指和腳趾靈巧度降低，寫字有愈寫愈小和愈擁擠現象。

2.肌張力不全現象，如癱笑(risus sardonicus)、斜頸狀態(spasmodic torticollis)，也可發生於講話而造成口吃。雞步或孔雀步，愈緊張或走愈快時，就更加明顯。

- 3.腦部磁振造影檢查 (MRI)，暴露三個月至半年內的病人，T1-weighted 造影時可以看到在基底核有異常的高強度訊號發現，可視為暴露之證據。
- 4.除了此種錳金屬中毒外，合理的排除其他因素 (包括其他職業及非職業因素)引起的神經系統及肺的疾病。

輔助基準

- 1.同一工作環境，其他工作者具類似症狀。
- 2.改善原作業環境後，不再有新個案發生。
- 3.作業環境空氣中濃度測量之記錄。為避免長期錳暴露造成慢性疾病，美國 NIOSH 訂定職場吸入性錳暴露濃度之建議時量平均容許濃度(REL -TWA)為 0.2 mg Mn/m³。
- 4.生物偵測：對於罹患疾病之員工或高危險區之員工，收集其血液、尿液、毛髮和指甲，用原子吸光法或中子激化法(neutron activation)來加入測定。(註：目前國內應有林口長庚醫院、台北榮民總醫院、高雄醫大附設醫院可進行相關檢查)
- 5.錳中毒勞工若能在中樞神經細胞產生不可逆性的傷害前就移離暴露源，目前證據顯示這些勞工應會慢慢復元。因此若在進行移離 (medical removal)後精神症狀或神經症狀慢慢恢復，表示神經細胞仍未產生永久性變化，但沒有復元不代表排除錳中毒。
- 6.核子醫學多巴胺轉移體接受體(dopamine transporter receptor)造影檢查(^{99m}Tc-TRODAT-1 SPECT)可輔助鑑別診斷，單純錳中毒的病人，其基底核紋狀體的 TRODAT-1 SPECT 造影會是正常的，而巴金森氏症病人會有低下的表現。(註：^{99m}Tc-TRODAT-1 已商業生產，國內醫學中心應該都能做 TRODAT-1 SPECT 檢查)。

柒、参考文献

- [1] Couper J. (1837) On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br Ann Med Pharmacol* 1:41-42.
- [2] Embden H. (1901) Zur Kenntniss der metallischen Nervengifte. *Deutsch Med Wochenschr* 27:795-796.
- [3] Von Jaksch R. (1907) Veber mangantoxikosen und manganophobie. *Munch Med Wochenschr* 20:969-972.
- [4] Cotzias GC. (1958) Manganese in health and disease. *Physiol Rev* 38:503-32.
- [5] Barbeau A (1984) Manganese and extrapyramidal disorders: a critical review and tribute to Dr. George C. Cotzias. *Neurotoxicology* 5:13-36.
- [6] Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. (1989) Chronic manganese intoxication. *Arch Neurol* 46:1104-1106.
- [7] Mena I, Court J, Fuenzalida S, et al. (1970) Modification of chronic manganese poisoning treatment with L-dopa or 5-OH tryptophane. *NEJM* 282:5-10.
- [8] Rosenstock HA, Simons DG, Meyer JS. (1971) Chronic manganism neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *JAMA* 217:1354-1358.
- [9] Barbeau A, Inove N, Cloutier T. (1976) Role of manganese in dystonia. *Adv Neurol* 14:339-352.
- [10] Calne DB, Chu NS, Huang CC, et al. (1994) Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences. *Neurology* 44:1583-1586.
- [11] Finley JW. (2004) Does environmental exposure to manganese pose a health risk to healthy adults? *Nutrit Rev* 62(4):148-53.
- [12] Shinotoh H, Snow BJ, Chu NS, et al. (1997) Presynaptic and postsynaptic striatal dopaminergic function in patients with manganese intoxication: a positron emission tomography study. *Neurology* 48:1053-1056.
- [13] Kim Y, Kim JM, Kim JW, et al. (2002) Dopamine transporter density is decreased in parkinsonian patients with a history of manganese exposure: what does it mean? *Mov Disord* 17:568-575.
- [14] Wang JD, Huang CC, Hwang TH, et al. (1989) Manganese induced parkinsonism: an outbreak due to an unrepaired ventilation control system in a ferro- manganese smelter. *Br J Ind Med* 46:856-859.
- [15] Huang CC, Lu CS, Chu NS, et al. (1993) Progression after chronic manganese exposure. *Neurology* 43:1479-1483.
- [16] Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. (1998) Long term progression in chronic manganism: ten years follow up. *Neurology* 50:698-700.
- [17] Hua MS, Huang CC. (1991) Chronic occupational exposure to manganese and neurobehavioral

function. *J Clin Exp Neuropsychol* 13:495-507.

[18] Yamada M, Ohno S, Okagasy I, et al. (1986) Chronic manganese poisoning: a neuropathological study with determination of manganese distribution in the brain. *Acta Neuropathol (Berl)*. 71:723-728.

[19] Shinotoh H, Snow BJ, Hewitt KA, et al. (1995) MRI and PET studies of manganese-intoxicated monkeys. *Neurology* 45:1119-1204.

[20] Olanow CW, Good PF, Shinotoh H, et al. (1996) Manganese intoxication in the rhesus monkey: a clinical, imaging, pathologic and biochemical study. *Neurology* 46:492-498.

[21] Chillrud SN, Epstein D, Ross JM, et al. (2004) Elevated airborne exposures of teenagers to manganese, chromium, and iron from steel dust and New York City's subway system. *Environ Sci Technol* 38(3):732-737.

[22] Pal PK, Samii A, Calne DB. (1999) Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology. *NeuroToxicology* 20:227-238.

[23] Gupta SK, Murthy RC, Chandra SV. (1980) Neuromelanin in manganese-exposed primates. *Toxicol Lett* 6: 7-20.

[24] Huang CC, Weng YH, Lu CS, et al. (2003) Dopamine transporter binding in chronic manganese intoxication. *J Neurol* 250 :1335-1339.

[25] Huang CC, Chu NS, Lu CS, et al. (2007) The natural history of neurological manganism over 18 years. *Parkinsonism & Related Disorders* 13: 143-145.

[26] Schuler P, Oyanguren H, Maturana V, et al. (1957) Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind Med Surg* 26:167-173.

[27] Penalver R. (1955) Diagnosis and treatment of manganese intoxication. Report of a case. *Arch Ind Health* 16:64-66.

[28] Casamajor L. (1913) An unusual form of mineral poisoning affecting the nervous system: manganese? *JAMA* 60:646-649.

[29] Rodier J. (1955) Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br J Ind Med* 12:21-35.

[30] Balani SG, Umarji GM, Bellare RA, et al. (1967) Chronic manganese poisoning. *J Postgrad Med* 13(3):116-122.

[31] Suzuki Y, Nishiyama K, Doi M, et al. (1960) *J Exp Med* 7 :124-132.

[32] Whitlock CM, Amuso SJ, Bittenbender JB. (1966) Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am Ind Hyg Assoc J* 27:454-459.

[33] Chandra SV, Shukla GS, Srivastava RS. (1981) An exploratory study of manganese exposure to welders. *Clin Toxicol* 18:407-416.

[34] Tanaka S, Lieben J. (1969) Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch Environ Health* 19:674-684.

- [35] Ky S, Deng H, Xie P, et al. (1992) A report of two cases of chronic serous manganese poisoning treated with sodium para-aminosalicylic acid. *Br J Ind Med* 49:66-69.
- [36] Ono K, Komai K, Yamada M. (2002) Myoclonic involuntary movement associated with chronic manganese poisoning. *J Neurol Sciences* 199(1-2):93-6.
- [37] Bernheimer H, Birkmayer W, Hornykiewicz O, et al. (1973) Brain dopamine and the syndromes of Parkinson and Huntington. Clinical, morphological and neurochemical correlations. *J Neurol Sciences* 20(4):415-55.
- [38] Pentschew A. (1964) Contribution of experimental manganese encephalopathy to neurology and neuropathology. *Revista de Neuro-Psiquiatria*. 27(4):405-13.
- [39] Shukakidze A, Lazriev I, Mitagvariya N. (2003) Behavioral impairments in acute and chronic manganese poisoning in white rats. *Neurosci & Behav Physiol*. 33(3):263-7.
- [40] Emara AM, el-Ghawabi SH, Madkour OI, et al. (1971) Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Br J Ind Med* 28(1):78-82.
- [41] Mena I, Marin O, Fuenzalida S, et al. (1967) Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. *Neurology* 17(2):128-36.
- [42] Bast-Pettersen R, Ellingsen DG, Hetland SM, et al. (2004) Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Internat Arch Occup & Environ Health* 77(4):277-87.
- [43] Welch LS, Rappaport SM, Susi P. (2004) Construction welding exposures to manganese likely to exceed proposed TLV. *J Occup & Environ Hyg* 1(6):D63-5.
- [44] Brooks R Jr. (2004) Welding health update. *Occup Health & Safety* 73(3):28-30.
- [45] McKinney AM, Filice RW, Teksam M, et al. (2004) Diffusion abnormalities of the globi pallidi in manganese neurotoxicity. *Neuroradiol* 46(4):291-5.
- [46] Kim Y. (2004) High signal intensities on T1-weighted MRI as a biomarker of exposure to manganese. *Ind Health* 42(2):111-5.
- [47] Sadek AH, Rauch R, Schulz PE. (2003) Parkinsonism due to manganism in a welder. *International J Toxicol* 22(5):393-401.
- [48] Olanow CW. (2004) Manganese-induced parkinsonism and Parkinson's disease. *Ann New York Acad Sci* 1012:209-23.
- [49] HaMai D, Bondy SC. (2004) Oxidative basis of manganese neurotoxicity. *Ann New York Acad Sci* 1012:129-41.
- [50] Dobson AW, Erikson KM, Aschner M. (2004) Manganese neurotoxicity. *Ann New York Acad Sci* 1012:115-28.
- [51] Li GJ, Zhang LL, Lu L, et al. (2004) Occupational exposure to welding fume among welders: alterations of manganese, iron, zinc, copper, and lead in body fluids and the oxidative stress status. *J Occup Environ Med* 46(3):241-8.