

# Mangan i jego związki nieorganiczne – w przeliczeniu na Mn

## Dokumentacja dopuszczalnych wielkości narażenia zawodowego<sup>1</sup>

prof. dr hab. ANDRZEJ STAREK

<sup>1</sup>Collegium Medicum

Uniwersytetu Jagiellońskiego

30-688 Kraków

ul. Medyczna 9

NDS: 0,2 mg/m<sup>3</sup> (frakcja wdychalna)  
0,05 mg/m<sup>3</sup> (frakcja respirabilna)

NDSch: –

NDSP: –

DSB: –

Data zatwierdzenia przez Zespół Ekspertów: 13. 10.2010 r.

Data zatwierdzenia przez Komisję ds. NDS i NDN: 6.05.2011 r.

**Słowa kluczowe:** mangan, narażenie zawodowe, toksyczność, NDS.

**Keywords:** manganese, occupational exposure, toxicity, MAC.

### Streszczenie

Mangan (Mn) jest metalem przejściowym, który występuje na: 0, II, III, IV, VI i VII stopniu utlenienia. Metal ten jest stosowany do produkcji stopów metali żelaznych i nieżelaznych, a jego związki mają wszechstronne zastosowanie.

Narażenie zawodowe na mangan występuje: w górnictwie rud manganu, przy jego produkcji i jego stopów, podczas prac spawalniczych oraz podczas otrzymywania i stosowania jego związków.

<sup>1</sup> Wartości NDS manganu i jego związków nieorganicznych przyjęte przez Międzyresortową Komisję do spraw Najwyższych Dopuszczalnych Stężeń i Natężeń Czynniki Szkodliwych dla Zdrowia w Środowisku Pracy zostały przedłożone w 2011 r. (wniosek nr 82) ministrowi pracy i polityki społecznej w celu ich wprowadzenia do rozporządzenia w załączniku nr 1 w części A wykazu wartości najwyższych dopuszczalnych stężeń i natężeń czynników szkodliwych dla zdrowia w środowisku pracy.

Metoda oznaczania stężenia manganu i jego związków w powietrzu na stanowiskach pracy jest opublikowana w kwartalniku „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2012, nr 1(71).

Wielkość narażenia zawodowego na mangan na ogół nie przekracza  $1 \text{ mg/m}^3$  (frakcja wdychalna pył całkowity) oraz  $0,1 \text{ mg/m}^3$  (frakcja respirabilna). Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 1994 r. w Polsce było 3505 osób narażonych zawodowo na mangan o stężeniach przekraczających wartość najwyższego dopuszczalnego stężenia (NDS) wynoszącą  $0,3 \text{ mg/m}^3$ , natomiast wg danych Głównej Inspekcji Sanitarnej z 2007 r. na mangan i jego związki nieorganiczne (w przeliczeniu na Mn) było narażonych 1011 pracowników.

W przewlekłym zatruciu manganem u ludzi przeważają zaburzenia ze strony układu nerwowego i oddechowego. Po stosunkowo małych wielkościach narażenia zawodowego u pracowników obserwowano subkliniczne zmiany neurobehawioralne.

U zwierząt laboratoryjnych w warunkach narażenia powtarzanego na mangan obserwowano zmiany w metabolizmie neuroprzebieżników oraz zaburzenia neuroczynnościowe. Mutagenne działanie manganu było słabo zaznaczone. Mangan nie jest klasyfikowany jako czynnik rakotwórczy. Brak jest również jednoznacznych dowodów na jego wpływ na rozrodczość.

Wydaje się, że ze względu na możliwą kumulację skutków działania manganu na ośrodkowy układ nerwowy (OUN) bardziej wartościowe do ustalenia wartości NDS są wyniki badań dotyczące narażenia skumulowanego. Na podstawie wyników pracy *Roelsa* i in. wykazano, że skumulowane narażenie na mangan o stężeniu  $3575 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy w narażeniu (frakcja wdychalna) i stężenie  $0,73 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy w narażeniu

(frakcja respirabilna) powodowało występowanie wczesnych objawów działania na OUN u 5% populacji. Jeśli przyjmujemy 20 lat pracy w narażeniu na mangan, to stężenia manganu w powietrzu środowiska pracy wyniosą odpowiednio  $0,178$  (frakcja wdychalna) oraz  $0,036 \text{ mg/m}^3$  (frakcja respirabilna).

W badaniu *Myersa* i in. w grupie 489 górników narażonych na mangan w postaci pyłu całkowitego o stężeniu  $0,21 \text{ mg/m}^3$  (średnia arytmetyczna) przez średni okres 10,8 lat pracy nie obserwowano subklinicznych zaburzeń neurobehawioralnych związanych z narażeniem.

Na podstawie wyników wymienionych prac wykazano, że można zaproponować przyjęcie stężenia  $0,2 \text{ mg/m}^3$  za dopuszczalną wartość stężenia manganu zawartego we wdychalnej frakcji pyłu.

Ponieważ mangan we frakcji respirabilnej stanowi około 25% manganu obecnego w pył całkowitym, dlatego proponuje się ustalenie wartości NDS dla tej frakcji jako  $\frac{1}{4}$  obliczonej wcześniej wartości NDS, tj.  $0,05 \text{ mg/m}^3$ .

Proponuje się przyjęcie wartości NDS dla manganu na poziomach  $0,2 \text{ mg/m}^3$  i  $0,05 \text{ mg/m}^3$  odpowiednio dla frakcji wdychalnej i frakcji respirabilnej. Proponowane wartości powinny chronić pracowników przed subklinicznymi zaburzeniami neurobehawioralnymi wywołanymi narażeniem na mangan. Nie znaleziono merytorycznych podstaw do ustalenia wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) manganu oraz jego dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB).

## Summary

Manganese (Mn) is a transition metal, which occurs in several oxidation states (0, II, III, IV, VI and VII) and forms a range of inorganic compounds. Manganese is a very hard, brittle metal, which is used in the production of ferrous and non-ferrous metal alloys, including those essential to steel making. This metal increases the strength of steel alloys. Iron and steel production accounts for 85 ÷ 95% of the manganese market. Its compounds have comprehensive applications.

In industrial conditions, there is occupational exposure especially in mining, metal smelting, steel production, battery manufacture, welding, agricultural production and use, and in pigment, paint and glass making. Workers can be exposed to dust and fumes of manganese-containing compounds in a range of particle sizes where the ratio of inhalable to respirable fractions varies within and between industries.

Manganese is an essential element; it is involved in bone formation and amino acid, carbohydrate and cholesterol metabolism. It is a component of several enzymes and it activates others.

It is estimated that in Poland in 1994 about 3500 workers were exposed to manganese at levels above the maximum admissible concentration (MAC) of  $0.3 \text{ mg/m}^3$ . However, according to data provided by the Chief Sanitary Inspectorate, about 1000 persons were exposed to manganese and its inorganic compounds in 2007.

In persons chronically exposed to manganese and its compounds via inhalation disorders of both the central nervous and the respiratory system predominate. Subclinical neurobehavioral changes have been observed in workers occupationally exposed to relatively low levels of this metal. There have been changes in neurotransmitters metabolism and neurofunctional disorders in

laboratory animals repeatedly exposed to manganese. The mutagenicity of this metal was weakly marked. Manganese is not classified as a chemical carcinogen. On the basis of the results of epidemiological

examinations the MAC values for manganese and its inorganic compounds were established at 0.2 mg/m<sup>3</sup> and 0.05 mg/m<sup>3</sup> for inhalable and respirable fractions, respectively. No STEL (15 mins) and BEI values have been proposed.

## CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI, ZASTOSOWANIE, NARAŻENIE ZAWODOWE

### Ogólna charakterystyka substancji

Ogólną charakterystykę manganu (Mn) i jego związków przedstawiono w tabeli 1.

**Tabela 1.**

**Nazwy, wzory, synonimy oraz numery identyfikacyjne manganu (Mn) i jego związków (SCOEL 2009)**

Nazwa chemiczna	Wzór sumaryczny	Numer CAS	Numer EINECS	Synonimy
Mangan	Mn	7439-96-5	231-105-1	
Ditlenek manganu (IV)	MnO <sub>2</sub>	1313-13-9	215-206-6	tlenek manganowy, piroluzyt
Tlenek manganu (II)	MnO	1344-43-0	215-695-8	tlenek manganawy, manganozyd
Tlenek manganu (II, III)	Mn <sub>3</sub> O <sub>4</sub>	1317-35-7	215-266-5	tlenek manganawo-manganowy, hausmanit
Siarczan manganu (II)	MnSO <sub>4</sub>	7785-87-7	232-089-9	siarczan manganawy
Nadmanganian(VII) potasu	KMnO <sub>4</sub>	7722-64-7	231-760-3	kameleon mineralny, kryształy Condysa
Węglan manganu (II)	MnCO <sub>3</sub>	598-62-9	209-942-9	węglan manganawy, rodochrozyt, dialogit
Fluorek manganu (III)	MnF <sub>3</sub>	7783-53-1	232-006-6	
Chlorek manganu (II)	MnCl <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O	13446-34-9	231-869-6	chlerek manganawy
Siarczek manganu (II)	MnS	18820-29-6	242-599-3	monosiarczek manganu, alabandyn, błyszcz manganowy
Azotan manganu (II)	Mn(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub>	15710-66-4		azotan manganawy

Zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16 grudnia 2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywy 67/548/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie (WE) nr 1907/2006 (tzw. Rozporządzenie CLP), (Dz. Urz. UE L 353 z dnia

31.12.2008 r., 1; ze zm.) mangan i jego związki nieorganiczne mają zharmonizowaną na poziomie unijnym klasyfikację i oznakowanie zgodnie z tabelą 3.1. załącznika VI rozporządzenia. Zharmonizowaną klasyfikację manganu i jego związków przedstawiono w tabeli 2. i na rysunku 1.

Tabela 2.

Zharmonizowana klasyfikacja oraz oznakowanie substancji stwarzających zagrożenie zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady nr 1272/2008 (Dz. Urz. L 353, 1; ze zm.)

Międzynarodowa terminologia chemiczna (numer CAS)	Klasyfikacja		Oznakowanie	
	Klasa zagrożenia kody kategorii	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia	Piktogram, kody haseł ostrzegawczych	Kody zwrotów wskazujących rodzaj zagrożenia
Ditlenek manganu (1313-13-9)	Acute Tox. 4*	H332	GHS07	H332
	Acute Tox. 4*	H302	Wng	H302
Siarczan manganu (7785-87-7)	STOT RE 2*	H373**	GHS08	H373**
	Aquatic Chronic 2	H411	GHS09 Wng	H411
Nadmanganian potasu (7722-64-7)	Ox. Sol. 2	H272	GHS03	H272
	Acute Tox. 4*	H302	GHS07	H302
	Aquatic Acute 1	H400	GHS09	H410
	Aquatic Chronic 1	H410	Dgr	

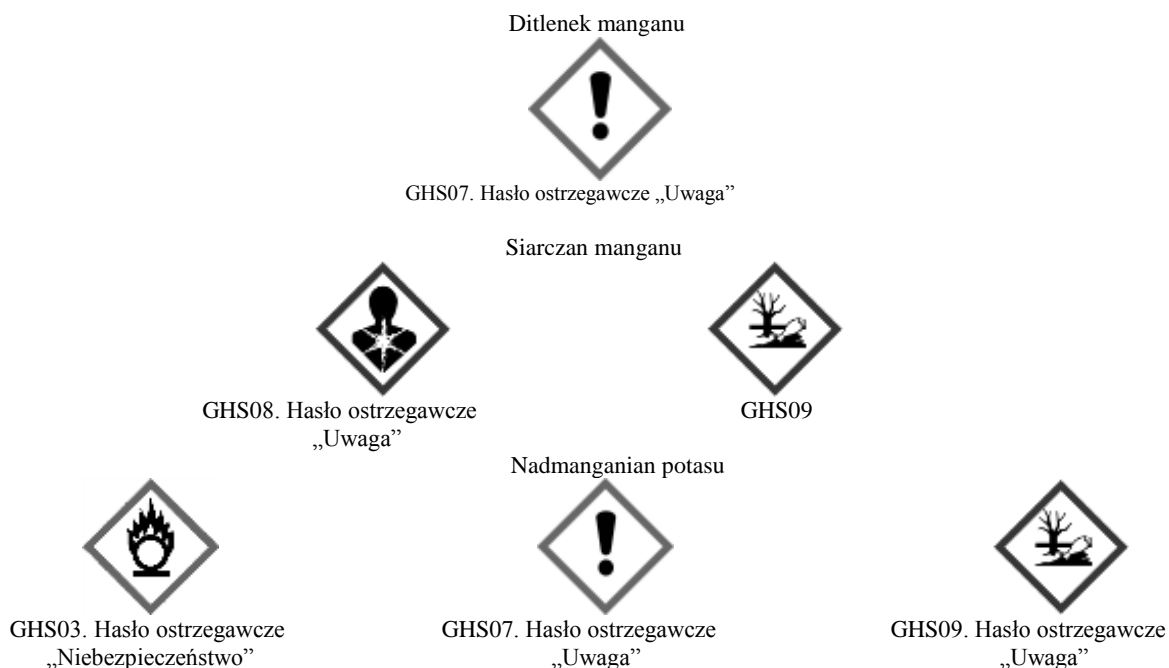
Objaśnienia:

- Acute Tox. 4\* – toksyczność ostra kategoria 4\*
- H332 – działa szkodliwie w następstwie wdychania
- H302 – działa szkodliwie po połknięciu
- STOT RE 2\* – działanie toksyczne na narządy docelowe – powtarzane narażenie kategorii 2.
- H373 – może spowodować uszkodzenie narządów w następstwie długotrwałego lub powtarzanego narażenia
- Aquatic Chronic 2 – przewlekłe zagrożenie dla środowiska wodnego kategoria przewlekła 2.

Minimum klasyfikacji dla danej kategorii zostało oznaczone odnośnikiem (\*) w kolumnie „klasyfikacja” tabeli 3.1. W przypadku niektórych klas zagrożeń, np. STOT, droga narażenia powinna zostać określona w zwrocie wskazującym rodzaj zagrożenia, jeżeli ostatecz-

- H411 – działa toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki
- Ox. Sol. 2 – substancja stała utleniająca kategoria 2.
- H272 – może intensyfikować pożar; utleniacz
- Aquatic Acute 1 – ostre zagrożenie dla środowiska wodnego kategoria ostra 1.
- H400 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne
- Aquatic Chronic 1 – przewlekłe zagrożenie dla środowiska wodnego kategoria przewlekła 1.
- H410 – działa bardzo toksycznie na organizmy wodne, powodując długotrwałe skutki.

nie udowodniono, że inna droga narażenia nie powoduje zagrożenia zgodnie z kryteriami określonymi w załączniku I. Zwroty określające rodzaj zagrożenia zostały oznaczone odnośnikiem (\*\*) w tabeli 3.1.



Rys. 1. Piktogramy manganu i jego związków wskazujące rodzaj zagrożenia zamieszczone w załączniku do rozporządzenia WE 1272/2008 (CLP) mają czarny symbol na białym tle z czerwonym obramowaniem, na tle szerokim, aby było wyraźnie widoczne

Ponieważ do dnia 1 czerwca 2015 r. istnieje prawny obowiązek jednoczesnego podawania klasyfikacji substancji wg dotychczasowych zasad i kryteriów, dlatego poniżej podano klasyfikację manganu i jego związków nieorganicznych zamieszczoną w tabeli 3.2. załącznika VI do rozporządzenia CLP:

- ditlenek manganu:  
Xn – produkt szkodliwy z przypisanym zwrotem zagrożenia: Działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu (R20/22)
- siarczan manganu:  
Xn – produkt szkodliwy z przypisanym zwrotem zagrożenia: Działa szkodliwie przez drogi oddechowe i po połknięciu; stwarza poważne zagrożenie zdrowia w następstwie długotrwałego narażenia (R48/20/22)

N – substancja niebezpieczna dla środowiska z przypisanym zwrotem zagrożenia: Działa toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym (R51/53)

– nadmanganian potasu:

O – produkt utleniający z przypisanym zwrotem zagrożenia: Kontakt z materiałami zapalnymi może spowodować pożar (R8)

Xn – produkt szkodliwy z przypisanym zwrotem zagrożenia: Działa szkodliwie po połknięciu (R22)

N – substancja niebezpieczna dla środowiska z przypisanym zwrotem zagrożenia: Działa bardzo toksycznie na organizmy wodne; może powodować długo utrzymujące się niekorzystne zmiany w środowisku wodnym (R50/53).

### Właściwości fizykochemiczne

Właściwości fizykochemiczne manganu (Mn) i jego związków nieorganicznych przedstawiono w tabeli 3. (SCOEL 2009).

**Tabela 3.**

**Właściwości fizykochemiczne manganu (Mn) i jego związków nieorganicznych**

Substancja (masa cząsteczkowa)	Wygląd	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość, g/cm <sup>3</sup>	Rozpuszczalność
Mangan (54,94)	ciało stałe srebrzystoszare	1260	2097	7,20	rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach
Ditlenek manganu (IV) (86,94)	ciało stałe czarne	535 (rozkład)		5,10	nierozpuszczalny w H <sub>2</sub> O
Tlenek manganu (II) (70,94)	ciało stałe od szarozielonego do ciemnozielonego	1785	1840 (rozkład)	5,37	nierozpuszczalny
Tlenek manganu (II,III) (228,81)	ciało stałe brunatnoczarne	940	(rozkład) 1040	5,00	
Siarczek manganu (II) (87,0)	wielopostaciowe ciało stałe czerwone lub zielone	1610		4,00	rozpuszczalny w HCl
Siarczan manganu (II) (151,0)	ciało stałe czerwone	700	850 (rozkład)	3,25	520 g/l H <sub>2</sub> O
Nadmanganian (VII) potasu (158,04)	kryształy purpurowe	< 240 (rozkład)		2,70	63,8 g/l H <sub>2</sub> O

cd. tab.3.

Substancja (masa cząsteczkowa)	Wygląd	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Gęstość, g/cm <sup>3</sup>	Rozpuszczalność
Węglan manganu (II) (114,95)	proszek od różowego do białego bez zapachu	> 200 (rozkład)		3,70	poniżej 1,0 g/l H <sub>2</sub> O
Fluorek manganu (III) (111,93)	proszek purpurowy lub kryształy	> 600 (rozkład)		3,54	
Chlorek manganu (II) (tetrahydrat) (197,91)	kryształy różowe	122 (odwodnienie w 55)		1,913	rozpuszczalny
Azotan manganu (II) (hydrat) (178,95)	kryształy rombowe różowe	25,8	129,5	1,54	rozpuszczalny w wodzie i alkoholu

### Występowanie, otrzymywanie, zastosowanie, narażenie zawodowe

Mangan (Mn) jest metalem przejściowym grupy 7/VIIIb układu okresowego pierwiastków. Metal ten o barwie srebrzystoszarej, kruchy, reaktywny i rozpuszczalny w kwasach wykazuje właściwości amfoteryczne oraz tworzy bardzo wiele związków nieorganicznych i organicznych. W związkach tych występuje na: II, III, IV, VI i VII stopniu utlenienia. Związki manganu na III, IV i VI stopniu utlenienia są nietrwałe. Do związków zawierających Mn(II) należą: MnO, Mn(OH)<sub>2</sub>, MnCl<sub>2</sub>, MnCO<sub>3</sub> i MnS. Mangan na IV stopniu utleniania tworzy ditlenek manganu (MnO<sub>2</sub>), podczas gdy mangan na VII stopniu utleniania tworzy siedmiotlenek manganu (Mn<sub>2</sub>O<sub>7</sub>), kwas nadmanganowy (HMnO<sub>4</sub>) i jego sole (nadmanganiany) o silnych właściwościach utleniających.

W warunkach naturalnych mangan występuje w rudach żelaza (50 ÷ 350 g/kg), najczęściej w postaci tlenków (brausztynu MnO<sub>2</sub>, braunitu Mn<sub>2</sub>O<sub>3</sub>, manganitu MnO(OH), hausmanitu Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub>), siarczku (blendy manganowej MnS), węglanu (rodochrozytu MnCO<sub>3</sub>) i krzemianu (rodonitu Mn<sub>3</sub>Si<sub>3</sub>O<sub>9</sub>). Większość związków manganu (II) rozpuszcza się w wodzie.

Metaliczny mangan otrzymuje się na drodze redukcji tlenków manganu metalicznym glinem (aluminotermia) lub krzemem w temperaturze pieca elektrycznego (~1000 °C), a ponadto w

procesie elektrolizy soli manganu rozpuszczalnych w wodzie (MnCl<sub>2</sub> lub MnSO<sub>4</sub>).

Mangan w postaci żelazomanganu i krzemomanganu jest stosowany w metalurgii do produkcji takich stopów metali żelaznych i nieżelaznych, jak brąz manganowy, w tym niezbędnych do otrzymywania stali, a także stopów z miedzią, niklem i glinem. Produkcja żelaza i stali zużywa 85 ÷ 95% wytwarzanego manganu. Obecność manganu w stali zwiększa jej wytrzymałość, twardość, odporność na zużycie oraz polepsza jej własności kowalne i walcownicze. Związki manganu mają wszechstronne i powszechne zastosowanie. Ditlenek manganu jest stosowany jako: depolaryzator w suchych ogniwach galwanicznych, utleniacz w przemyśle chemicznym, dodatek do farb i lakierów oraz do wyrobu czarnej emalii. Takie związki manganu, jak: manganian(VII) potasu, siarczan i chlorek manganu(II) oraz ditlenek manganu(IV), są stosowane jako dodatki do: sztucznych nawozów mineralnych, paszy dla zwierząt, środków farmaceutycznych, barwników, katalizatorów, konserwantów drewna oraz w przemyśle produkującym szkło i ceramikę. Ze związków metaloorganicznych należy wymienić trikarbonyl metylocyklopentadienylo manganu CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>Mn(CO)<sub>3</sub> (MMT) stosowany jako substancja przeciwstukowa w paliwach silnikowych (Merck 2006).

Narażenie zawodowe na mangan występuje w górnictwie, przy produkcji manganu i stopów

metali oraz podczas otrzymywania i stosowania związków manganu. Wymienia się sześć głównych sektorów gospodarki wykorzystujących mangan, w których występuje narażenie na ten metal, a mianowicie: otrzymywanie stopów metali, produkcję stali, spawanie, produkcję ogniw galwanicznych, otrzymywanie i stosowanie preparatów rolniczych i pigmentów, otrzymywanie farb i szkła.

Pracownicy mogą być narażeni na pyły lub dymy związków manganu o bardzo zróżnicowanych stężeniach. Jest to związane z rodzajem procesu technologicznego. Podczas produkcji stopów manganowych średnia geometryczna stężenia manganu w pyłe całkowitym wynosiła  $0,89 \text{ mg/m}^3$ , a we frakcji respirabilnej –  $0,04 \text{ mg/m}^3$  (pomiar stacjonarne). Średnia geometryczna stężenia manganu we krwi pracowników narażonych na te pyły sięgała  $10,3 \text{ } \mu\text{g/l}$  (Mergler i in. 1994). W trzech norweskich zakładach produkujących stopy żelazomanganu i krzemomanganu średnie geometryczne stężenia manganu we frakcji pyłu wdychalnego (pył całkowity) i frakcji respirabilnej wynosiły odpowiednio  $0,254 \text{ mg/m}^3$  i  $0,028 \text{ mg/m}^3$ . Stężenia manganu w obu frakcjach pyłu wykazywały dużą korelację liniową między sobą ( $r = 0,70$ ;  $p < 0,001$ ). Stwierdzono, że 47,4% frakcji pyłu podlegającej inhalacji stanowił mangan pierwiastkowy ( $\text{Mn}^0$ ) i  $\text{Mn}^{2+}$ , podczas gdy 28% to mangan praktycznie nierozpuszczalny. Nie wykazano zależności między stężeniem manganu we krwi i w pyłe, natomiast stwierdzono korelację liniową między stężeniem manganu w moczu i w respirabilnej frakcji pyłu (Ellingsen i in. 2003). Piecowi byli w odlewni narażeni na dymy manganu o stężeniach  $0,002 \div 0,064 \text{ mg/m}^3$ , a w ich krwi poziomy manganu wynosiły  $2,5 \div 5,0 \text{ } \mu\text{g/l}$  (Lander i in. 1999). U spawaczy narażenie na mangan, wyrażone średnią geometryczną jego stężenia w powietrzu, wynosiło  $0,154 \text{ mg/m}^3$  ( $0,004 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$ ), (Sińczuk-Walczak i in. 2001). Podczas produkcji ogniw galwanicznych średnia geometryczna stężenia manganu w powietrzu sięgała  $0,261 \text{ mg/m}^3$  ( $0,086 \div 1,164 \text{ mg/m}^3$ ) (Sińczuk-Walczak i in. 2001). W innym zakładzie produkującym ogniwa galwaniczne stężenie manganu w powietrzu w pyłe całkowitym i

we frakcji respirabilnej, wyrażone średnią geometryczną, wynosiło odpowiednio  $0,948$  i  $0,215 \text{ mg/m}^3$ . U pracowników narażonych w tych warunkach średnie geometryczne stężenia manganu we krwi i moczu wynosiły odpowiednio  $8,1 \text{ } \mu\text{g/l}$  i  $0,84 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny (Roels i in. 1992).

U spawaczy narażonych na mangan wykazano korelację między stężeniami manganu w respirabilnej frakcji pyłu i całkowitym stężeniem dymów manganu w powietrzu (Harris i in. 2005). W innym badaniu oceniono zmiany stosunku stężenia manganu frakcji respirabilnej i wdychalnej na różnych stanowiskach pracy (np.: mielenie, podawanie, przenoszenie mechaniczne, odlewnictwo, spawanie). Współczynniki korelacji dla zależności między frakcjami respirabilną i wdychalną wahały się od  $0,46$  do  $0,86$ , największe wartości obserwowano u spawaczy (Okamoto i in. 1998).

Należy podkreślić, że wielkość narażenia na mangan w przemyśle metalurgicznym na przestrzeni lat uległa wyraźnemu zmniejszeniu pomimo wzrostu rocznej produkcji krzemomanganu i żelazomanganu. W jednym z włoskich zakładów metalurgicznych średnie geometryczne stężenia manganu w pyłe całkowitym od 1981 r. do 1997 r. zmniejszyły się z  $1,597$  do  $0,239 \text{ mg/m}^3$  w rejonie pieców elektrycznych, z  $0,152$  do  $0,067 \text{ mg/m}^3$  w strefie odlewania, z  $0,570$  do  $0,012 \text{ mg/m}^3$  w otwartych przestrzeniach zakładu oraz z  $0,167$  do  $0,055 \text{ mg/m}^3$  na wydziale konserwacji przy pracach spawalniczych (Lucchini i in. 1999).

Według danych Instytutu Medycyny Pracy w Łodzi z 1994 r. w Polsce 3505 osób było narażonych zawodowo na mangan o stężeniach przekraczających wartość NDS wynoszącą  $0,3 \text{ mg/m}^3$  (Mateczak 1994).

Według danych Głównej Inspekcji Sanitarnej z 2007 r. na mangan i jego związki nieorganiczne (w przeliczeniu na Mn) powyżej wartości NDS ( $0,3 \text{ mg/m}^3$ ) było narażonych 1011 pracowników (GIS 2007) w następujących działach PKD:

- 23. wytwarzanie koksu, produktów rafinacji ropy naftowej i paliw jądrowych – 3 pracowników

- 26. produkcja wyrobów z surowców nie-metalicznych pozostałych – 2 pracowników
- 27. produkcja metali i wyrobów z metali – 138 pracowników
- 28. produkcja metalowych wyrobów gotowych, z wyjątkiem maszyn i urządzeń – 155 pracowników
- 29. produkcja maszyn i urządzeń, gdzie indziej nie sklasyfikowanych – 217 pracowników
- 35. produkcja pozostałego sprzętu transportowego – 257 pracowników
- 36. produkcja, gdzie indziej nie sklasyfikowana – 6 pracowników
- 45. budownictwo – 207 pracowników
- 51. handel hurtowy i komisowy, z wyjątkiem handlu pojazdami mechanicznymi i motocyklami – 6 pracowników
- 63. działalność wspomagająca transport, działalność związana z turystyką – 13 pracowników
- 80. edukacja – 7 pracowników.

W 2010 r. na mangan i jego związki nieorganiczne powyżej wartości NDS ( $0,3 \text{ mg/m}^3$ ) było narażonych 1358 pracowników, zatrudnionych głównie przy produkcji: metalowych wyrobów gotowych z wyłączeniem maszyn i urządzeń (456 osób zatrudnionych), maszyn i urządzeń (54 osoby), pojazdów samochodowych, przyczep i naczep (86 osób), pozostałego sprzętu transportowego (472 osoby), przy wytwarzaniu i zaopatrywaniu w energię elektryczną (123 osoby) oraz przy robotach budowlanych (45 osób), (GIS dane niepublikowane).

Mangan jest pierwiastkiem niezbędnym w tworzeniu kości, biosyntezie aminokwasów, cholesterolu oraz w metabolizmie węglowodanów. Jest on składnikiem i aktywatorem wielu enzymów. U zdrowych osób dorosłych oszacowane dzienne pobranie manganu wynosi  $1 \div 12,2 \text{ mg}$  (SCF 1993; IOM 2002).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA LUDZI

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność ostra

Ostre zatrucia związkami manganu, zwłaszcza nadmanganianem potasu, były spowodowane omyłkowym lub rozmyślnym poalkowaniem tego związku w postaci krystalicznej lub roztworu ( $2 \div 3\% \text{ w/v}$ ). Objawami podmiotowymi zatrucia było: pieczenie w gardle, nudności, wymioty, umiarkowane zapalenie błony śluzowej żołądka i jelit oraz trudności w połknięciu (Huntley 1984). Roztwory  $\text{KMnO}_4$  o większym stężeniu mogą być przyczyną: albuminurii, obecności krwi w kale, a także zapaści krążeniowej (Jacobziner, Raybin 1961).

W ostrym zatruciu nadmanganianem potasu ( $\text{KMnO}_4$ ) drogą doustną śmierć następuje w wyniku obrzęku nagłośni lub niewydolności krążeniowej (Jacobziner, Raybin 1961). Najmniejsza dawka śmiertelna tego związku wynosi około 10 g (1,5 łyżeczki do herbaty). Opisano przypadek poalkowania 25 g nadmanganianu potasu, który nie zakończył się zejściem

śmiertelnym, a którego powikłaniem było przewężenie przełyku (Kochhar i in. 1986). Opisano także przypadek zgonu spowodowany perforacją i stanem zapalnym otrzewnej po irygacji dróg moczowo-płciowych roztworem nadmanganianu potasu w celu aborcji (Jetter, Hunter 1949). Należy stwierdzić, że nadmanganian potasu wywiera silne działanie drażniące i żrące na błony śluzowe przewodu pokarmowego.

### Obserwacje kliniczne. Toksyczność przewlekła

W przewlekłym zatruciu manganem (Mn) przeważają objawy związane z zaburzeniami w: układzie nerwowym, oddechowym i płciowym. Zmiany ze strony układu nerwowego, określane mianem manganizmu, pojawiają się podstępnie, a ich nasilenie zależy od wielkości i czasu trwania narażenia na mangan oraz wrażliwości osobniczej. Objawy ze strony układu nerwowego obejmują zaburzenia psycholo-



giczne i neurologiczne. Pierwsze z nich manifestują się: niestabilnością emocjonalną, skłonnością do irytacji oraz niestabilnością psychomotoryczną. Zwykle zaburzenia te poprzedzają zmiany neurologiczne i często ustępują przed ich pojawieniem się. Zaburzenia neurologiczne obejmują takie objawy, jak: osłabienie, zmęczenie, senność, zaburzenia chodu, uczucie duszności, drżenie kończyn (tremor) i osłabienie mięśniowe (u około 90% przypadków), kurcze mięśniowe, chrypka, bóle głowy, ślinotok i zaburzenia snu (u około 80% przypadków), a także obfite poty, zaburzenia mowy, zaburzenia seksualne i parestezje u mniejszego odsetka przypadków (Whitlock i in. 1966).

W przebiegu przewlekłego zatrucia manganem wyróżnia się trzy progresywne okresy. Pierwszy okres z niespecyficznymi objawami cechuje się osłabieniem (astenią), brakiem łaknienia i apatią. Ponadto mogą występować bóle głowy, nadmierna potrzeba snu, kurcze mięśni, męczliwość kończyn, bóle stawów i drażliwość. Okres pośredni obejmuje takie zmiany psychologiczne i psychomotoryczne, jak: upośledzenie wymowy (dysartria), zaburzenia chodu, nadmierne ślinienie oraz niemożność szybkiego wykonywania ruchów przeciwstawnych (adiadochokineza). Trzeci okres zatrucia manganem pod względem klinicznym przypomina chorobę Parkinsona. Cechuje się sztywnością mięśniową, z charakterystycznym chodem typu „pociągania nogami” i niezdolnością do chodzenia tyłem. Można również obserwować: tremor, często kończyn dolnych oraz nadmierne odruchy ścięgniste (odruch Babińskiego i Romberga), a także zmianę charakteru pisma, które staje się nieregularne. Czasem dochodzi do zaburzeń naczynioruchowych w postaci nagłych potów, bledzi lub zarumienienia skóry. Ten okres choroby ma charakter ewolucyjny i nieodwracalny (Rodier 1955; Marti-Feced 1983).

Obserwowano dwa przypadki przewlekłego zatrucia manganem w wyniku karmienia pozajelitowego. U obu chorych stwierdzono zespół Parkinsona z objawami psychiatrycznymi i podwyższone stężenie manganu w surowicy.

Techniką rezonansu magnetycznego (MRI) wykazano symetryczne uszkodzenia gałki błędnej (Nagatomo i in. 1999). Przewlekłe zatrucie manganem z objawami podmiotowymi i przedmiotowymi obserwowano także u dwóch pracowników zatrudnionych przy produkcji stali manganowej, gdzie stężenie manganu w powietrzu wynosiło  $2,3 \div 4,7 \text{ mg/m}^3$  (Whitlock i in. 1966).

W grupie 192 pracowników zatrudnionych w 12 zakładach przemysłowych Pensylwanii, gdzie stężenia manganu w powietrzu przekraczały wartość TLV ( $5,0 \text{ mg/m}^3$ ), u 7 osób stwierdzono przewlekłe zatrucie manganem. Pracownicy z rozpoznaniem zatrucia manganem byli narażeni na: kruszoną i workowaną rudę manganową, pyły stopu żelazomanganu, dymy ditlenku manganu lub dymy spawalnicze ze stali manganowej (Tanaka i in. 1969).

Z grupy 370 górników rud manganu w wieku  $21 \div 50$  lat o średnim czasie narażenia  $8,2$  lat ( $0,75 \div 16$  lat) wybrano 83 osoby do badań klinicznych obejmujących zaburzenia psychologiczne i neurologiczne. Stężenia manganu w powietrzu mieściły się w zakresie  $0,5 \div 46 \text{ mg/m}^3$ . U 15 osób stwierdzono typowe zatrucie manganem (tab. 4.). Wśród zaburzeń psychomotorycznych u ponad 50% chorych obserwowano niestabilność emocjonalną wyrażoną: drażliwością, niepokojem ruchowym i skłonnością do płaczu. Apatię stwierdzono u 47% chorych, halucynacje u 40%, a następnie gonitwę myśli u 33% i nadmierną gadatliwość. U pojedynczych osób występowały okresy mikropsji lub makropsji, a w 4 przypadkach objawy niepokoju. Wśród 11 objawów neurologicznych przeważała astenia, a uczucie bezsilności u 93% pacjentów, ślinotok o różnym stopniu nasilenia i skłonność do męczenia się u 13 osób, bóle głowy o różnej lokalizacji i różnym nasileniu u 12 osób, bezsenność, a rzadziej senność oraz bóle mięśniowe u 10 osób. Typowymi objawami przewlekłego zatrucia manganem u 2/3 pacjentów było: osłabienie, ślinienie, męczliwość, bóle głowy, zaburzenia snu i bóle mięśniowe (Schuler i in. 1957).

**Tabela 4.****Objawy podmiotowe przewlekłego zatrucia manganem (Mn)**

Objawy podmiotowe zatrucia	Odsetek badanych osób, %
Zaburzenia psychomotoryczne: drażliwość, niepokój ruchowy, skłonność do płaczu	> 50
Apatia	47
Halucynacje	40
Gonitwa myśli i nadmierna gadatliwość	33
Niepokój	26
Astenia	93
Męczliwość	86
Ślinotok	86
Bóle głowy	80
Bezsenna	66
Bóle mięśniowe	66

W latach 70. ubiegłego stulecia oceniono objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony układu nerwowego u pracowników zawodowo narażonych na mangan (*Smyth* i in. 1973; *Wang* i in. 1989). Wśród osób o największym narażeniu odnotowano dużą częstość występowania takich objawów, jak: utrata pamięci, nadmierne zmęczenie, bóle głowy, obniżona aktywność seksualna, niemożność szybkiego wykonywania ruchów przeciwnych, tremor, sztywność mięśni, trudności utrzymania równowagi i wzmożony odruch kolanowy. W grupie 132 robotników zakładu żelazomanganu na Tajwanie wykazano zwiększoną częstość występowania objawów neurologicznych i pozapiramidowych (*Wang* i in. 1989).

Obecnie nie spotyka się ciężkich zaburzeń ze strony układu nerwowego w przewlekłym zatruciu manganem ze względu na mniejsze stężenia tego metalu w środowisku pracy. Natomiast zwraca się uwagę na wczesne zmiany w układzie nerwowym i ich zależność od wielkości narażenia. Wyniki uzyskane w zakładzie produkującym tlenek manganu i sole manganu wskazują na zależność typu dawka-odpowiedź między stężeniem manganu we krwi i takimi wskaźnikami czynnościowymi, jak koordynacja wzrokowo-ruchowa i sprawność manualna (*Roels* i in. 1987).

**Badania epidemiologiczne**

Wpływ manganu (Mn) na stan zdrowia pracowników oceniono w wielu badaniach epidemiologicznych (tab. 5.).

W kohorcie liczącej 14 730 mężczyzn, zatrudnionych przez co najmniej 6 miesięcy w 12 norweskich zakładach produkujących stopy żelaza, oszacowano umieralność z powodu chorób sercowo-naczyniowych i nagłej śmierci. Wielkość narażenia zawodowego oceniono w największych zakładach żelazomanganu i krzemomanganu metodami dozymetrii indywidualnej. Pomiary obejmowały stężenie pyłu całkowitego i stężenie manganu w pyłe całkowitym w powietrzu w latach 1979-1990. Wykazano wyraźny spadek stężeń wymienionych zanieczyszczeń powietrza w kolejnych latach. W 1979 i 1990 r. stężenia pyłu całkowitego jako mediany wynosiły odpowiednio: 5,8 i 2,2 mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy stężenia manganu: 1,5 i 0,5 mg/m<sup>3</sup>. W całej kohorcie nie obserwowano zmian umieralności ogółem z powodu chorób sercowo-naczyniowych w stosunku do populacji generalnej (SMR 1,01; 95-procentowy CI: 0,96 ÷ 1,06), natomiast stwierdzono podwyższoną umieralność z powodu nagłej śmierci (SMR 1,55; 95-procentowy CI: 1,33 ÷ 1,80) i choroby nadciśnieniowej (SMR 1,37; 95-procentowy CI: 1,02 ÷ 1,81). W grupie pracowników piecowych umieralność z powodu nagłej śmierci była znamienne podwyższona w okresie zatrudnienia (SMR 2,47; 95-procentowy CI: 1,28 ÷ 4,32). Ponadto wskaźniki umieralności znamienne wzrastały o wartość 0,05/rok zatrudnienia. Łączna umieralność wśród pracowników piecowych, z powodu chorób naczyń mózgowych, nadciśnienia tętniczego i chorób nerek, wykazywała dodatni trend z rosnącym

czasem zatrudnienia. Autorzy pracy wykluczyli udział palenia papierosów i picia alkoholu jako czynników etiologicznych podwyższonej umieralności robotników piecowych. Natomiast wskazali na: obecność manganu, tlenu węgla oraz wysoką temperaturę jako czynniki przyczynowe obserwowanej umieralności (Hobbesland i in. 1997). Wyniki cytowanych badań jednoznacznie wskazują na udział wielu czynników środowiska pracy, w tym także manganu, w negatywnych zjawiskach zdrowotnych w populacji pracowniczej.

W grupie 115 pracowników w wieku  $43,4 \pm 5,4$  lat, zatrudnionych przez  $19,4 \pm 4,7$  lat przy produkcji stopów manganowych, oceniono wczesne zaburzenia w obwodowym i ośrodkowym układzie nerwowym za pomocą baterii testów neuroczynnościowych. Grupa kontrolna liczyła 74 osoby. Zastosowano metodę doboru parami do takich zmiennych, jak: wiek, poziom

wykształcenia, status palenia, liczba dzieci oraz objawy neurobehawioralne. Stacjonarne pomiary środowiskowe wykazały, że średnie geometryczne stężeń manganu w pyłe całkowitym i jego frakcji respirabilnej wynosiły odpowiednio:  $0,225$  i  $0,035 \text{ mg/m}^3$ , podczas gdy odpowiednie średnie arytmetyczne wynosiły:  $1,186$  i  $0,122 \text{ mg/m}^3$ . Średnia geometryczna stężeń manganu we krwi pracowników narażonych była znamienne większa niż w grupie kontrolnej i wynosiła  $10,3 \text{ } \mu\text{g/l}$  (a w grupie kontrolnej  $6,8 \text{ } \mu\text{g/l}$ ). Nie stwierdzono różnic między stężeniami manganu w moczu. Obie grupy różniły się: objawami podmiotowymi, stanem emocjonalnym, czynnościami ruchowymi, elastycznością poznawczą i progiem percepcji węchowej. Natomiast nie obserwowano różnic w zakresie: płynności mowy, zdolności liczenia i czytania oraz zdolności do koncentracji uwagi (Mergler i in. 1994).

**Tabela 5.**

**Wyniki badań epidemiologicznych nad stanem zdrowia pracowników zawodowo narażonych na mangan (Mn)**

Lp.	Liczebność kohorty/grupy kontr.	Miejsce i wielkość narażenia na Mn, $\text{mg/m}^3$	Czas narażenia, lata	Obserwowane zmiany	Piśmiennictwo
1.	14 730	produkcja żelazostopów Mn $1,5$ (1979 r.), $0,5$ (1990)	48	umieralność w latach 1962-1990 na chorobę naciśnieniową $\text{SMR} = 1,37$ , $\text{CI}: 1,02 \div 1,81$ ; u piecowych z powodu nagłej śmierci $\text{SMR} = 2,47$ , $\text{CI}: 1,28 \div 4,32$	Hobbesland i in. 1997
2.	115/74	produkcja stopów manganu $0,89^*$ , $0,04^{**}$	$19,4 \pm 4,7$	zaburzenia stanu emocjonalnego, czynności ruchowych, czynności poznawczych i percepcji węchowej	Mergler i in. 1994
3.	58/0	produkcja żelazostopów początkowo: $0,07 \div 1,59^*$ , po 10 latach $0,027 \div 0,27^*$	$13 \pm 7,0$	zmiany w testach neurobehawioralnych korelujące z narażeniem skumulowanym oraz z wielkością stężenia Mn we krwi i moczu	Lucchini i in. 1995
4.	35/36	produkcja żelazostopów $0,093^*$	$14,5$ ( $5 \div 29$ )	brak zmian prognozy powonienia i czynności psychomotorycznej; podwyższona leukocytoza	Lucchini i in. 1997
5.	61/87	produkcja żelazostopów $0,071^*$ ; $1,205^{***}$	$15,17$	zwiększa drażliwość, zaburzenia równowagi, sztywność i tremor zależne od narażenia skumulowanego	Lucchini i in. 1999
6.	141/104	narażenie na $\text{MnO}_2$ $0,94$ ( $0,07 \div 8,61$ ) <sup>*</sup>	$7,1$	zaburzenia w układzie oddechowym, zmiany psychomotoryczne	Roels i in. 1987a

cd. tab. 5.

Lp.	Liczebność kohorty/grupy kontr.	Miejsce i wielkość narażenia na Mn, mg/m <sup>3</sup>	Czas narażenia, lata	Obserwowane zmiany	Piśmiennictwo
7.	92/101	narażenie na MnO <sub>2</sub> 0,948* 0,215**	5,3	zmiany neurobehawioralne, prawdopodobieństwo wystąpienia skutków u 5% populacji (górne ograniczenie CI 95%) przy narażeniu skumulowanym 3,575 mg/m <sup>3</sup> · lata pracy (pył całkowity) i 0,73 mg/m <sup>3</sup> · lata pracy (frakcja respirabilna), brak zmian oddechowych	<i>Roels</i> i in. 1992
8.	489/0	górnictwo Mn 0,21 (a.m.), (0 ÷ 0,990)*	10,8	brak subklinicznych zaburzeń neurobehawioralnych, NOAEL = 0,21*	<i>Myers</i> i in. 2003b
9.	509/67	wytapianie manganu 5,08*; 16,0 ± 22,4***	18,2	słabo zaznaczone wczesne zmiany neurobehawioralne, brak zależności narażenie-odpowiedź LOAEL = 1,3***	<i>Myers</i> i in. 2003a
10.	509/67	wytapianie manganu 0,058 (0 ÷ 0,51)*; 1,3***; 0,871**	20	słabo zaznaczone wczesne zmiany neurobehawioralne, LOAEL = 0,065*; 0,01 ÷ 0,04**	<i>Young</i> i in. 2005
11.	100/100	stopy manganu 0,753 (a.m.); (0,09 ÷ 11,5)* 0,064 (a.m.) (0,003 ÷ 0,356)**	20,2 (2,1 ÷ 41)	istotny związek między drżeniem rąk i narażeniem oraz różnice między grupą narażoną i kontrolną; różnice w statycznym teście pewności ręki; LOAEL = 0,301*; 0,036**	<i>Bast-Pettersen</i> i in. 2004
12.	96/96	spawanie 0,238 (0,007 ÷ 2,311), (a.m.)*	36,3 (20 ÷ 65)	zależność dawka-odpowiedź w teście stukania palcem; LOAEL = 0,423*; 0,338**	<i>Ellingsen</i> i in. 2008
13.	144		ponad 20	ryzyko choroby Parkinsona: OR = 10,61, CI: 1,06 ÷ 105,83	<i>Gorell</i> i in. 1999

Objaśnienia:

\* mangan w pyłe całkowitym; \*\* mangan we frakcji respirabilnej pyłu; \*\*\* narażenie skumulowane (wyrażone w miligramach na metry sześciennie razy lata pracy);  
a.m. = średnia arytmetyczna; pozostałe wartości stężeń wyrażone jako średnie geometryczne (g.m.);  
med. = mediana; w nawiasach podano wartości S.D. lub zakresy wartości pomiarów.

W grupie 58 pracowników narażonych na mangan w zakładach żelazostopów przez średni okres 13 lat (1 ÷ 28 lat), podzielonych na podgrupy o małym, średnim i dużym narażeniu, wykonano testy neurobehawioralne obejmujące: czas prostej reakcji, stukanie palcem, symbole cyfr, dodawanie, poziom i koncentracja uwagi w okresie wymuszonej przerwy w pracy (1 ÷ 42 dni). Stężenie manganu w pyłe całkowitym w ostatnich 10 latach uległo zmniejszeniu z 0,07 ÷ 1,59 mg/m<sup>3</sup> (śr. geometryczne) do 0,027 ÷ 0,27 mg/m<sup>3</sup>. Stężenie manganu we krwi i moczu badanych osób wynosiło odpowiednio 4 ÷ 18 µg/l i 0,7 ÷ 7 µg/l. Wykazano istotną zależność między stężeniami manganu

we krwi i moczu oraz między obydwojoma biologicznymi wskaźnikami narażenia i indeksem narażenia skumulowanego. Wyniki testów: stukania palcem, symboli cyfr, poziomu i koncentracji uwagi oraz dodawania, korelowały ze stężeniem manganu we krwi i moczu, a także z indeksem narażenia skumulowanego (*Lucchini* i in. 1995).

W badaniu przekrojowym obejmującym 35 mężczyzn losowo wyselekcjonowanych spośród robotników zakładów produkujących stopy żelaza i narażonych na tlenki manganu, oceniono wczesne objawy zaburzeń percepcji powonienia i czynności motorycznej oraz zmian hematologicznych we krwi obwodowej.

Średnia wieku badanych osób wynosiła  $39,4 \pm 8,4$  lat, a średni czas narażenia  $14,5 (5 \div 29)$  lat. Grupa kontrolna złożona z robotników przemysłowych (36 mężczyzn) nie była narażona na czynniki neurotoksyczne. W porównaniach obu grup uwzględniono wiek i czynniki zakłócające. Narażenie na mangan było umiarkowane. Średnie stężenie manganu w pyłe całkowitym wynosiło  $0,093 \text{ mg/m}^3$ . Stężenia manganu (średnia geometryczna) we krwi osób narażonych i grupy kontrolnej wynosiły odpowiednio  $9,84 (4,6 \div 23,4) \mu\text{g/l}$  i  $6,78 (4,8 \div 10,9) \mu\text{g/l}$ , podczas gdy w moczu  $3,04 (0,5 \div 23,0) \mu\text{g/l}$  i  $0,43 (0,1 \div 2,0) \mu\text{g/l}$ . Wartości te różniły się znamienne ( $p < 0,0001$ ). Progi powonienia w obu grupach były podobne. Nie wykazano różnic między grupami w zakresie czynności psychomotorycznej, chociaż w grupie narażonej obserwowano ujemną korelację wyników ze stężeniem manganu we krwi. Ponadto u osób narażonych, bezwzględne liczby leukocytów ogółem, neutrofilów i limfocytów we krwi obwodowej były znamienne większe niż w grupie kontrolnej (Lucchini i in. 1997).

Inne badanie przekrojowe przeprowadzono w grupie 61 mężczyzn narażonych na mangan w zakładach żelazostopów oraz w grupie kontrolnej liczącej 87 osób. Obie grupy były jednorodne pod względem: liczebności, wieku, statusu i stylu życia (spożywania alkoholu, herbaty, kawy, palenia papierosów, liczby dzieci i zainteresowań), natomiast różniły się wykształceniem, udziałem pracy zmianowej i hałasem występującym w środowisku pracy (większy w grupie narażonej na mangan). Średnia wartość narażenia skumulowanego na mangan (średnia geometryczna) wynosiła  $1,205 \text{ mg/m}^3$  razy lata (przy średniej długości pracy w narażeniu  $15,17$  lat), zaś średnie stężenie manganu w pyłe całkowitym sięgało  $0,079 \text{ mg/m}^3$ , a we frakcji respirabilnej –  $0,017 \text{ mg/m}^3$ . Stężenia te wyrażone średnimi arytmetycznymi wynosiły odpowiednio  $0,176$  i  $0,067 \text{ mg/m}^3$ . Średnie stężenia manganu we krwi (średnie geometryczne) u osób narażonych i w grupie kontrolnej różniły się znamienne i wynosiły odpowiednio:  $9,18$  i  $5,74 \mu\text{g/l}$ , podczas gdy w moczu wynosiły odpowiednio:  $1,53$  i  $0,40 \mu\text{g/g}$  kreatyniny. Wykazano istotną korelację między stężeniem manganu w pyłe całkowitym i jego stężeniem we krwi. W grupie narażonej na mangan w porów-

naniu z grupą kontrolną obserwowano większą częstość występowania takich objawów, jak: drażliwość, zaburzenia równowagi i sztywność mięśni. Drżenia kończyn u osób narażonych różniły się znamienne od osób w grupie kontrolnej. Czynności ruchowe w zakresie szybkich i naprzemiennych ruchów oraz funkcje pamięci były upośledzone u robotników narażonych na mangan. Ponadto obserwowano zależność typu dawka-skutek między wskaźnikiem narażenia skumulowanego a wynikami takich testów neurobehawioralnych i neuropsychologicznych, jak: symbole liczb, koncentracja uwagi, stukanie palcem ręki używanej lub nieużywanej (Lucchini i in. 1999).

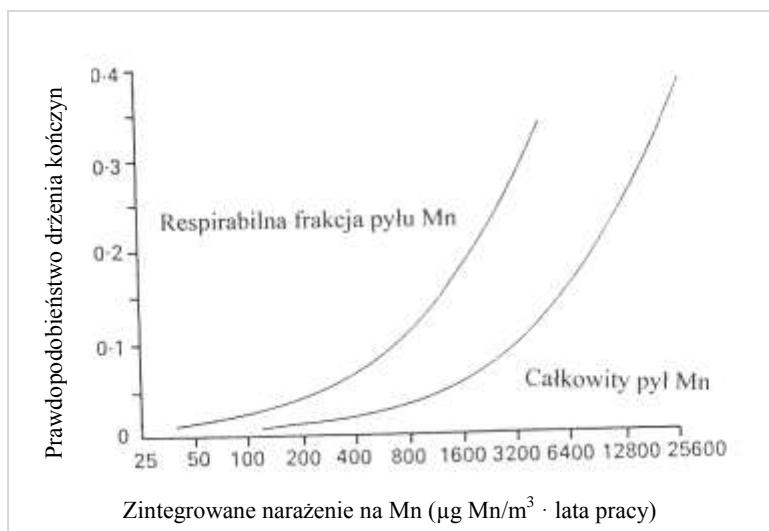
W badaniu przekrojowym 141 mężczyzn w wieku  $34,3$  lat ( $19 \div 59$  lat), narażonych na mangan (głównie tlenek manganu) przez  $7,1$  lat ( $1 \div 19$  lat) oceniono objawy podmiotowe i przedmiotowe ze strony układu oddechowego i układu nerwowego. Grupa kontrolna liczyła 104 osoby w wieku  $19 \div 58$  lat. Wielkość narażenia na mangan była umiarkowana (średnie stężenie ważone manganu w pyłe całkowitym wynosiło  $0,07 \div 8,61 \text{ mg/m}^3$  ze średnią arytmetyczną i medianą odpowiednio  $1,33$  i  $0,97 \text{ mg/m}^3$ ; średnia geometryczna wynosiła  $0,94 \text{ mg/m}^3$ ). U osób narażonych stwierdzono istotnie większą częstość występowania kaszlu w sezonie chłodnym, duszności wysiłkowej oraz większą częstość przypadków ostrego zapalenia oskrzeli. Parametry wentylacji płuc (maksymalna pojemność życiowa *FVC*, maksymalna pojemność wydechowa pierwszosekundowa *FEV<sub>1</sub>*, pik pojemności wydechowej *PEFR*) były nieznacznie zmienione u palaczy papierosów i nie zależały od narażenia na mangan. Z wyjątkiem kilku subiektywnych dolegliwości (uczucie zmęczenia, szum w uszach, drżenie palców, zwiększona drażliwość) częstość występowania innych objawów subiektywnych nie różniła się od grupy kontrolnej. W badaniach psychomotorycznych wykazano istotne zmiany czasu prostej reakcji wzrokowej, zdolności w zakresie krótkoczasowej pamięci dźwiękowo-słownej i drżenia rąk (koordynacja wzrokowo-manualna i pewność ręki). Zmiany te nie były zależne od stężenia manganu w moczu i czasu narażenia. Natomiast częstość występowania drżenia rąk i podwyższonego poziomu wapnia w surowicy

zależały od stężenia manganu we krwi. Zdaniem autorów cytowanej pracy średnie stężenie manganu w pyłe całkowitym wynoszące  $1 \text{ mg/m}^3$  w czasie narażenia krótszym od 20 lat może wywołać przedkliniczne objawy psychomotoryczne (Roels i in. 1987a).

W badaniu prospektywnym (podłużnym) ci sami autorzy ocenili zmiany neuropsychologiczne na początku badania (1987 r.) w kohorcie 92 osób zatrudnionych przy produkcji suchych ogniów zasadowych i narażonych na ditlenek manganu. Pod koniec badania (1995 r.) kohorta liczyła tylko 34 osoby. Czas narażenia wynosił średnio  $5,5 \div 14,0$  lat. Grupa kontrolna składała się z 101 osób na początku badań i 39 osób pod koniec badań. Obie grupy były jednorodne pod względem: płci, wieku, statusu socjoekonomicznego, miejsca zamieszkania, zmiany roboczej i stopnia obciążenia pracą. W okresie 9 lat oceniano każdego roku wielkość narażenia na mangan oraz parametry neuropsychologiczne. W chwili rozpoczęcia badania grupa narażona różniła się znamienne od grupy kontrolnej pod względem koordynacji wzrokowo-manualnej (precyzja ruchu przedramienia ręki), pewności manualnej oraz czasu prostej reakcji wzrokowej. W zależności od wielkości narażenia na mangan kohortę podzielono na trzy podgrupy o małym narażeniu (mangan o średnim stężeniu  $0,4 \text{ mg/m}^3$ ), średnim narażeniu (mangan o średnim stężeniu  $0,6 \text{ mg/m}^3$ ) i dużym narażeniu (mangan o średnim stężeniu  $2,0 \text{ mg/m}^3$ ). Wielkość narażenia na mangan w kolejnych latach ulegała stopniowo wyraźnemu zmniejszeniu. Tylko przy małym narażeniu, gdy stężenie manganu w powietrzu uległo zmniejszeniu z około  $0,40$  do  $0,13 \text{ mg/m}^3$ , obserwowano normalizację koordynacji wzrokowo-manualnej. Pozostałe parametry neuropsychologiczne, tj. pewność ręki i czas prostej reakcji wzrokowej, nie uległy poprawie prawdopodobnie w wyniku stosunkowo dużego narażenia na mangan w przeszłości. Wiek badanych jako czynnik zakłócający nie miał istotnego wpływu na wyniki badań. Istotną poprawę koordynacji wzrokowo-manualnej stwierdzono w dodatkowym badaniu 24 pracowników po co najmniej 3-letniej przerwie w narażeniu na  $\text{MnO}_2$  (Roels i in. 1987b).

W grupie 92 robotników zatrudnionych w fabryce suchych ogniów galwanicznych, narażo-

nych na pył ditlenku manganu ( $\text{MnO}_2$ ) oraz u 101 osób z grupy kontrolnej, jednorodnych pod względem: płci, wieku, wzrostu, masy ciała, czasu zatrudnienia, poziomu wykształcenia, konsumpcji używek i palenia tytoniu, oceniono częstość występowania objawów neuropsychologicznych (w testach czasu reakcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-manualnej, pewności ręki, krótkotrwałej pamięci słowno-słuchowej) i oddechowych (parametry spirometryczne) oraz liczbę erytrocytów, stężenie wapnia, żelaza, hormonu lutropiny LH), gonadotropiny (GSH) i prolaktyny w surowicy. Wartości średnich geometrycznych stężeń manganu w powietrzu wynosiły  $0,948$  oraz  $0,215 \text{ mg/m}^3$ , odpowiednio dla pyłu całkowitego i jego frakcji respirabilnej. Zakres narażenia zintegrowanego czasem wynosił od  $0,191$  do  $27,465 \text{ mg}^3$  razy lata pracy w narażeniu dla pyłu całkowitego i od  $0,040$  do  $4,433 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy w narażeniu dla frakcji respirabilnej. Średnia geometryczna stężenie manganu we krwi grupy narażonej wynosiła  $8,1 \text{ } \mu\text{g/l}$ , podczas gdy w moczu  $0,84 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny. W grupie kontrolnej stężenia te były znamienne mniejsze i wynosiły odpowiednio  $6,8$  i  $0,09 \text{ } \mu\text{g/g}$  kreatyniny. Stężenie manganu w moczu pracowników było znamienne związane z aktualnym stężeniem manganu w powietrzu. Częstość występowania podmiotowych objawów oddechowych oraz wyniki badań spirometrycznych i biochemicznych w grupie narażonej na mangan nie różniły się od grupy kontrolnej. Jednakże w grupie narażonej wyniki badań neuroczynnościowych (czas reakcji wzrokowej, koordynacji wzrokowo-manualnej i pewności ręki) wykazywały znamienne różnice w stosunku do grupy kontrolnej, co było związane z narażeniem skumulowanym na całkowity pył manganu i jego frakcję respirabilną. Na podstawie analizy regresji logistycznej (rys. 2.) autorzy stwierdzili, że istnieje 5-procentowe zwiększone ryzyko (górne ograniczenie 95-procentowego CI) drżenia kończyn, gdy narażenie skumulowane na mangan przekracza  $3,575 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy lub  $0,730 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy odpowiednio w postaci pyłu całkowitego i frakcji respirabilnej (Roels i in. 1992).



**Rys. 2.** Prawdopodobieństwo wystąpienia drżenia kończyn jako funkcja zintegrowanego narażenia na pyły manganu (Roels i in. 1992)

W grupie 30 mężczyzn, zatrudnionych przy wytopie stali w narażeniu na stosunkowo małe stężenia manganu ( $0,19 \div 1,39 \text{ mg/m}^3$ ), wykazano wydłużenie czasu reakcji oraz nieprawidłowe EEG o charakterze uogólnionych fal wolnych bez zmian ogniskowych u 23% badanych. Funkcje poznawcze układu nerwowego oceniane ponadto metodą endogennego potencjału wywołanego P 300 wykazywały wydłużony czas latencji. Zmiany te jednak nie różniły się znamienne w porównaniu z grupą kontrolną. W badaniach słuchowych potencjałów wywołanych z pnia mózgu obserwowano wydłużenie latencji niektórych komponentów odpowiedzi wywołanej. Wykazane nieprawidłowości interpretowano jako wczesne, przedkliniczne objawy zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego (OUN), (Wennberg i in. 1991).

W wyselekcjonowanej grupie 75 mężczyzn w wieku  $20 \div 56$  lat (średnio 39,2 lat), w tym 62 spawaczy okrętowych i ślusarzy oraz 13 pracowników zatrudnionych przy produkcji ogniw galwanicznych, oceniono wpływ manganu na czynność układu nerwowego. Czas zatrudnienia w narażeniu na mangan wynosił  $1 \div 41$  lat (średnio 17,5 lat). Podczas prac spawalniczych stężenia manganu w powietrzu wynosiły  $0,004 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$  (śr. arytm.  $0,399 \text{ mg/m}^3$ , śr. geom.

$0,154 \text{ mg/m}^3$ ). W grupie spawaczy i ślusarzy 30 osób było narażonych na mangan o stężeniach powyżej wartości NDS ( $0,3 \text{ mg/m}^3$ ). Podczas produkcji ogniw stężenie manganu w powietrzu uległo zmniejszeniu z  $0,086 \div 1,164 \text{ mg/m}^3$  (śr. arytm.  $0,338 \text{ mg/m}^3$ , śr. geom.  $0,261 \text{ mg/m}^3$ ) w przeszłości do aktualnej wartości  $0,01 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$  (śr. arytm.  $0,40 \text{ mg/m}^3$ , śr. geom.  $0,150 \text{ mg/m}^3$ ). Sześć spośród 13 osób pracowało w narażeniu na mangan powyżej wartości NDS. W całej grupie narażonej wartości indeksu narażenia skumulowanego wynosiły  $0,008 \div 35,52 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy w narażeniu (śr. arytm.  $8,045 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy, śr. geom.  $4,616 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy). Grupę kontrolną bez narażenia na mangan stanowiło 62 mężczyzn dobranych wg wieku i zmiany roboczej. W badaniach klinicznych pracowników narażonych na mangan wykazano: zwiększoną drażliwość emocjonalną, zaburzenia pamięci, trudności koncentracji, zaburzenia snu i parestezje kończyn. Nie stwierdzono zmian w ośrodkowym i obwodowym układzie nerwowym będących podstawą do rozpoznania encefalopatii lub polineuropatii. W badaniach wywołanych potencjałów wzrokowych wykazano nieprawidłowości, które łączono z zaburzeniami czynności nerwu wzrokowego związanych z narażeniem skumulowanym na mangan. Obserwowane zmiany w

układzie nerwowym uznano za zaburzenia subkliniczne w warunkach narażenia na mangan w zakresie stężeń  $0,01 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$  (śr. geom.  $0,15 \text{ mg/m}^3$ ), (Sińczuk-Walczyk i in. 2001).

W grupie 489 pracowników w wieku  $39,3 (21 \div 61)$  lat zatrudnionych na różnych stanowiskach pracy w dwóch kopalniach rudy  $\text{MnO}_2$  w Płd. Afryce oceniono narażenie skumulowane i jego średnią intensywność z uwzględnieniem wszystkich prac oraz oznaczono stężenie manganu we krwi. Oprócz baterii testów neurobehawioralnych wykonano krótkie badania kliniczne (ocena równowagi podczas ruchu do tyłu i makroskopowe nieprawidłowości kończyn) oraz oceniono potencjalne czynniki zakłócające (np.: wiek, poziom wykształcenia, wywiad dotyczący stanu zdrowia, wcześniejsze narażenie na substancje neurotoksyczne, używki). Średnia intensywność narażenia na mangan w postaci pyłu całkowitego wynosiła  $0,21 \text{ mg/m}^3$ , podczas gdy stężenie manganu we krwi przekraczało górną granicę zakresu prawidłowego  $12,6 \text{ } \mu\text{g/l}$  tylko u 10% badanych górników. Nie wykazano korelacji między indywidualnym wskaźnikiem narażenia skumulowanego a stężeniem manganu we krwi. Wyniki badań neurobehawioralnych i badań klinicznych nie korelowały z wielkością narażenia na mangan. W ocenie autorów pracy górnicy narażeni na ditlenek manganu ( $\text{MnO}_2$ ) o stężeniu bliskim wartości TLV-TWA ( $0,2 \text{ mg/m}^3$ ) prawdopodobnie nie wykazują subklinicznych problemów zdrowotnych (Myers i in. 2003b).

W badaniu przekrojowym u 509 robotników w wieku  $45,1 \pm 8,4$  lat, zatrudnionych przy wytopie manganu, oceniono zmiany neurobehawioralne za pomocą baterii testów (testy WHO, szwedzki, duński i Luria-Nebraska) oraz badania kwestionariuszowego i klinicznego. Do celów porównawczych wykorzystano dwie grupy kontrolne: nienarażoną na mangan grupę kontrolną zewnętrzną (67 osób w wieku  $38,6 \pm 10,3$  lat) i narażoną na mangan o stężeniu nieprzekraczającym  $0,1 \text{ mg/m}^3$  grupę kontrolną wewnętrzną (105 osób). W badaniu uwzględniono wiele czynników zakłócających, w tym: wiek, poziom wykształcenia, konsumpcję alkoholu i tytoniu, narażenie na czynniki neurotoksyczne w poprzedniej pracy i inne. Wielkość

narażenia wyrażona stężeniem manganu we wdychanym pyłe (frakcja ulegająca inhalacji) wynosiła  $0,06$  i  $5,08 \text{ mg/m}^3$  odpowiednio w grupie kontrolnej i narażonej. U 69% osób w grupie narażonej stężenia manganu w powietrzu przekraczały wartości TLV ( $0,2 \text{ mg/m}^3$ ). Wskaźniki narażenia skumulowanego w grupie kontrolnej i narażonej wynosiły odpowiednio:  $0,0$  i  $16,0 \pm 22,4$ , podczas gdy stężenia manganu we krwi sięgały odpowiednio:  $6,4 \pm 1,7$  i  $12,5 \pm 6,6 \text{ } \mu\text{g/l}$ . W moczu stężenia manganu były podobne. W badaniach tych wykazano różnice statystycznie znamienne w zakresie symboli cyfr między kontrolą zewnętrzną i grupą narażoną oraz między kontrolą wewnętrzną i pozostałą częścią grupy narażonej. W całej grupie narażonej wyniki testu symboli cyfr wykazywały opadający trend wraz z wielkością narażenia skumulowanego na mangan. Również w testach wytrzymałości i stukania palcem ręki głównie używanej wykazano istotne różnice między grupą kontroli zewnętrznej i całą grupą narażoną. Wyniki badań posturograficznych różniły się znamienne między grupą kontrolną zewnętrzną i całą grupą narażoną na mangan. W badaniu kwestionariuszowym na 42 pozycje tylko 5 wykazywało istotne różnice między grupą kontrolną zewnętrzną i narażoną. Dotyczyło to m.in. rozdrażnienia (OR = 2,54;  $1,3 \div 5,1$ ) i przygnębienia (OR = 2,25;  $1,1 \div 4,5$ ). Różnice istotne statystycznie między grupą kontrolną wewnętrzną i pozostałą częścią grupy narażonej dotyczyły: zmęczenia, poczucia, że coś złego się wydarzyło, rozdrażnienia, odnotowywania spraw do zapamiętania i zmniejszenia aktywności seksualnej. Żaden z tych parametrów nie wykazywał zależności typu narażenie-odpowiedź. W badaniach klinicznych tylko 4 osoby miały nieprawidłowy sposób chodzenia, podczas gdy 42 osoby wykazywały trudności poruszania się tyłem wzdłuż linii prostej. U 45 osób stwierdzono jedną lub więcej nieprawidłowości. Różnice znamienne statystycznie obserwowanych nieprawidłowości odnotowano między grupą kontrolną wewnętrzną i pozostałą częścią grupy narażonej (OR = 3,68;  $1,1 \div 13,0$ ). Nie wykazano zależności typu narażenie-odpowiedź. W opinii autorów cytowanej pracy



uzyskano negatywne wyniki, dostarczające jedynie słabego i nieprzekonującego dowodu co do neurobehawioralnych zmian w warunkach przewlekłego narażenia na mangan w zakresie stężeń poniżej i powyżej aktualnej wartości TLV (Myers i in. 2003a).

W tym samym badaniu zwrócono uwagę na udział manganu we frakcji respirabilnej pyłu w powstawaniu zaburzeń neurobehawioralnych. Mediana stężeń manganu frakcji respirabilnej pyłu wynosiła 0,058 (0 ÷ 0,51) mg/m<sup>3</sup>, podczas gdy przedział między kwartylami sięgał 0,02 ÷ 0,16 mg/m<sup>3</sup>. Trzydzieści procent osób było narażonych na mangan w postaci frakcji pyłu całkowitego o stężeniu powyżej 0,1 mg/m<sup>3</sup>, a 44% powyżej 0,5 mg/m<sup>3</sup>. W badaniach tych wykazano tylko nieliczne zmiany neurobehawioralne. Obserwowano zależność typu narażenie-odpowiedź dla poziomu uwagi i jej koncentracji, która spadała ze wzrostem narażenia na mangan w zakresie 0 ÷ 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Również prawdopodobieństwo zmniejszenia aktywności seksualnej rosło jednostajnie ze wzrostem narażenia. Rozdrażnienie wykazywało istotny trend ze wzrastającym narażeniem. Większość uzyskanych wyników nie dostarczyła przekonującej zależności typu narażenie-odpowiedź. Zależność ta występowała głównie po bardzo małym narażeniu, poniżej 0,1 mg/m<sup>3</sup>. Powyżej tego stężenia obserwowane skutki mały lub były nieobecne. Zdaniem autorów uzyskane wyniki nie potwierdziły neurobehawioralnego działania respirabilnej frakcji pyłu manganowego (Young i in. 2005).

W grupie 100 robotników zatrudnionych przy produkcji stopów manganowych przez okres 20,2 (2,1 ÷ 41) lat oceniano wiele skutków działania manganu na układ nerwowy, w tym występowanie drżenia kończyn. Grupa kontrolna liczyła 100 osób. Stężenie manganu w powietrzu (dozymetria indywidualna) jako pył całkowity mieściło się w zakresie 0,09 ÷ 11,5 mg/m<sup>3</sup>, a jego średnia arytmetyczna i geometryczna wynosiła odpowiednio 0,753 i 0,301 mg/m<sup>3</sup>. Stężenie manganu we frakcji respirabilnej wahało się w zakresie 0,003 ÷ 0,356 mg/m<sup>3</sup>, a jego średnie arytmetyczna i geometryczna wynosiły odpowiednio: 0,064 i 0,036 mg/m<sup>3</sup>. W badaniach tych stwierdzono statystycznie istotny związek między drżeniem rąk i narażeniem lub

wiekem czy liczbą papierosów wypalonych w ciągu tygodnia. Ponadto wykazano istotną różnicę między badanymi grupami w zakresie drżenia rąk, ocenianego statycznym testem pewności rąk (czas trwania kontaktu i liczba kontaktów w jednostce czasu). Gdy zarówno grupę kontrolną, jak i narażoną podzielono na podgrupy ze średnim czasem narażenia: 11,5, 19,3 i 29,1 lat, to czasy trwania kontaktu wykazywały zależność typu dawka-odpowiedź. W innych testach neuroczynnościowych nie obserwowano zmian. Na podstawie wyniku badania wykazano, że czas trwania narażenia jest istotnym czynnikiem dla neurotoksyczności manganu. Wartości LOAEL drżenia rąk określono dla wdychalnej i respirabilnej frakcji pyłu manganu odpowiednio na poziomie 0,301 i 0,036 mg/m<sup>3</sup> jako średnie geometryczne (Bast-Pettersen i in. 2004).

W grupie 96 aktualnych spawaczy w wieku 36,3 (20 ÷ 65) lat narażonych na mangan wykazano związek pomiędzy wartościami „score” symboli liczb i stukania palcem a stężeniem manganu w powietrzu i we krwi. Wielkość narażenia mierzona w strefie oddychania każdego pracownika mieściła się w zakresie 0,007 ÷ 2,311 mg/m<sup>3</sup>, a średnia arytmetyczna i średnia geometryczna stężenia wynosiła odpowiednio: 0,238 i 0,121 mg/m<sup>3</sup>. Statyczna pewność rąk była lepsza w grupie narażonej niż w grupie kontrolnej, co tłumaczono większą praktyką zawodową w tej pierwszej grupie. Wyniki testu stukania palcem po podzieleniu na małe, średnie i duże narażenie (0,031; 0,137 i 0,423 mg/m<sup>3</sup> jako średnia geometryczna) wykazywały zależność typu dawka-odpowiedź, a wyniki w grupie o dużym narażeniem były istotnie mniejsze niż w grupie kontrolnej. Wartość LOAEL określono na poziomie 0,423 i 0,338 mg/m<sup>3</sup> odpowiednio dla pyłu całkowitego i frakcji respirabilnej, podczas gdy wartości NOAEL wynosiły odpowiednio: 0,137 i 0,110 mg/m<sup>3</sup> (Ellingsen i in. 2008).

W badaniu kliniczno-kontrolnym 144 osób obojga płci w wieku 50 lat bez demencji, narażanych zawodowo na mangan przez ponad 20 lat, ryzyko choroby Parkinsona wyrażone ilorazem szans sięgało OR = 10,61, 95-procentowy CI: 1,06 ÷ 105,83. Grupa kontrolna dobrana pod względem płci, rasy i wieku liczyła 464 osoby (Gorell i in. 1999).

## DZIAŁANIE TOKSYCZNE NA ZWIERZĘTA

### Toksyczność ostra

Chlorek manganu(II) podany podskórnice w dawce jednorazowej 50 mg/kg w przeliczeniu na mangan (Mn) spowodował padnięcie: myszy, świnek morskich i królików. Dawka śmiertelna ( $LD_{100}$ ) związku (w przeliczeniu na mangan) po podaniu dożylnym królikom wynosiła 18 mg/kg, podczas gdy u psów sięgała 56 mg/kg (Beliles 1994).

Wartości medialnych dawek śmiertelnych ( $LD_{50}$ ) związków manganu rozpuszczalnych w wodzie u szczurów po podaniu dożołądkowym wynosiły 410 ÷ 820 mg/kg (U.S. Department 1992). Dotychczas nie oznaczono wartości  $LC_{50}$  dla związków manganu.

### Toksyczność przewlekła

Istnieją stosunkowo nieliczne dane doświadczalne dotyczące toksyczności manganu (Mn) w warunkach narażenia powtarzanego. Wyniki istniejących badań wskazują na małą toksyczność nieorganicznych związków manganu. Układem krytycznym w warunkach narażenia podprzewlekłego lub przewlekłego drogą pokarmową na związki manganu jest, podobnie jak u ludzi, układ nerwowy.

Szczury Sprague-Dawley otrzymywały mangan dootrzewnowo w dawkach: 0, 1,2; 4,8 lub 9,6 mg/kg m.c. przez 5 tygodni oraz w dawkach: 0; 1,2 lub 4,8 mg/kg przez 15 tygodni. U wszystkich zwierząt wykonano testy ruchowe, w tym test spontanicznej aktywności ruchowej i zachowanie się na walcu obrotowym oraz oznaczono stężenie manganu w mózgu, krwi pełnej i osoczu oraz stężenie dopaminy (DA) w: prążkowiu, gałce bladej, istocie szarej pnia mózgu i ruchowych rejonach wzgórza wzrokowego. Po największej dawce manganu (9,6 mg/kg) po 5 tygodniach narażenia obserwowano deficyty ruchowe wyrażone zaburzeniami równowagi i zdolności podskakiwania na tylnych łapach

oraz krótszą latencją spadania z walca obrotowego. Nie obserwowano wpływu manganu na spontaniczną aktywność ruchową szczurów. Stężenia manganu we krwi i mózgu wykazywały wzrost w funkcji dawki. Narażenie na mangan zwiększało poziomy DA w gałce bladej, ale nie w prążkowiu czy istocie szarej pnia mózgu. Na podstawie otrzymanych wyników można sądzić, że gałka bladej jest miejscem bardziej wrażliwym na toksyczne działanie manganu niż prążkowie, a dawka manganu ma większe znaczenie od czasu narażenia (Gwiazda i in. 2005).

Samce myszy Swiss Webster narażano na pył ditlenku manganu ( $MnO_2$ ) przez 7 h dziennie, 5 dni w tygodniu przez 32 tygodnie. Przez pierwsze 12 tygodni stężenie manganu w powietrzu wynosiło 49,1  $mg/m^3$ , a przez kolejne 20 tygodni – 85,3  $mg/m^3$ . Mediana wagowego rozkładu ziaren pyłu wynosiła 1,5  $\mu m$ . U zwierząt narażonych na mangan nie obserwowano: objawów działania toksycznego, zaburzeń behawioralnych, zdolności uczenia się, a także nie stwierdzono zmian histopatologicznych lub makroskopowych objawów neurotoksyczności (Beliles 1994).

Szczury (4 grupy po 30 zwierząt) i małpy (4 grupy po 4 zwierzęta) obojga płci narażano na aerozol tlenku manganu(II, III), ( $Mn_3O_4$ ) o stężeniach: 0,0116; 0,1125 lub 1,152  $mg/m^3$  przez 24 h dziennie, 7 dni w tygodniu, przez 9 miesięcy. Po 3 i 9 miesiącach narażenia poddano autopsji 1/3 szczurów i 50% małp (tylko po 9 miesiącach), a pozostałe zwierzęta bez narażenia obserwowano przez kolejne 6 miesięcy. U małp wykonano badania spirometryczne oraz oceniono drżenia kończyn oraz aktywność elektromiograficzną. U wszystkich zwierząt oznaczono stężenie manganu w tkankach. W żadnej grupie zwierząt nie wykazano: zmian czynnościowych w układzie oddechowym, drżenia kończyn lub zmian aktywności elektromiograficznej. Po 9 miesiącach narażenia stężenia manganu wykazujące zależność od jego dawki były podwyższone w: nerkach,

płucach, śledzienie i we krwi. Natomiast po 6 miesiącach od przerwania narażenia nie wykazano różnic w tkankowych poziomach manga-

nu w stosunku do wyników zwierząt w grupie kontrolnej (Ulrich i in. 1979a; 1979b).

## ODLEGŁE SKUTKI TOKSYCZNE

### Działanie mutagenne

W dostępnym piśmiennictwie znajdują się informacje dotyczące mutagennego działania siarczanu manganu (II) monohydratu. W badaniach przeprowadzonych w warunkach *in vitro* związek ten indukował aberracje chromosomowe i wymianę chromatyd siostrzanych (SCE) w komórkach jajników chomika chińskiego (Galloway i in. 1987).

U *Drosophila melanogaster* związek ten nie wywołał recesywnych mutacji letalnych związanych z płcią (Valencia i in. 1985) oraz nie indukował mutacji punktowych w teście z *Salmonella Typhimurium* (Mortelmans i in. 1986).

Przytoczone wyżej dane nie pozwalają jednak zakwalifikować manganu do czynników mutagennych.

### Działanie rakotwórcze

Naukowcy zarówno Międzynarodowej Agencji Badań nad Rakiem (IARC), jak i Amerykańskiego Narodowego Programu Toksykologicznego (US National Toxicology Program) nie zaliczają manganu i jego związków do czynników rakotwórczych dla człowieka. W ACGIH (2010) nie klasyfikuje się manganu i jego związków do ludzkich kancerogenów (grupa A4).

### Działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne oraz wpływ na rozrodczość

Oceniano płodność w grupie 85 robotników zatrudnionych przy produkcji: ditlenku, węgla i siarczanu manganu. Wielkość narażenia na pyły manganu (frakcja ulegająca wdychaniu) oceniana dozymetrią indywidualną wynosiła  $0,07 \div 8,61 \text{ mg/m}^3$  (śr. geom.  $0,94 \text{ mg/m}^3$ ). Gru-

pa kontrolna składała się z 81 mężczyzn nigdy nienarażonych na mangan. Obie grupy były jednorodnie pod względem: wieku i wieku ich żon, wieku żon w chwili zamążpójścia, nałogu palenia tytoniu, konsumpcji alkoholu, poziomu wykształcenia i zawodowej aktywności małżonka. Wykazano, że liczba dzieci w wieku  $16 \div 25$  lat i  $26 \div 35$  lat u robotników narażonych na mangan była istotnie mniejsza od wartości oczekiwanych, co ma świadczyć o upośledzeniu płodności badanych robotników (Lauwerys i in. 1985).

W badaniu przekrojowym mężczyzn zatrudnionych przy produkcji ogniw alkalicznych, narażonych na tlenek manganu (mediana stężenia w powietrzu  $0,71 \text{ mg Mn/m}^3$  jako pył całkowity) średnio przez 6,2 lat, nie stwierdzono zmniejszonego prawdopodobieństwa żywych urodzeń u ich partnerek w porównaniu do osób nienarażonych w grupie kontrolnej (Gennart i in. 1992).

Wpływ manganu na układ rozrodczy w warunkach doświadczalnych oceniono u myszy CD-1 obojga płci, które narażano na octan manganu(II) podawany *per os* w dawkach: 0; 7,5; 15 lub 30 mg/kg m.c. przed kojarzeniem (przez 43 dni), podczas kojarzenia (przez 5 dni) i podczas ciąży (przez 17 dni tylko samice). Samice zabijano w 18. dniu ciąży. U narażonych samic względne masy: jajników, wątroby i nerek, nie różniły się od wyników w grupie kontrolnej. Liczba resorpcji w grupach myszy narażonych na mangan była duża, liczba ciałek żółtych była zmniejszona (w grupach narażonych na dawki 7,5 i 15 mg/kg manganu). Również liczba i masa płodów były zmniejszone w porównaniu z grupą kontrolną. Wyniki tego badania wskazują, że narażenie na stosunkowo duże dawki manganu drogą pokarmową może prowadzić do zmian wskaźników ciążowych i reprodukcyjnych (Iszard i in. 2001).

Inne badanie przeprowadzono na szczurach Sprague-Dawley, które narażono na chlorek

manganu(II) podawany w wodzie do picia o stężeniach 2 lub 10 mg/ml w okresie ciąży. Potomstwo tych szczurów po oddzieleniu od karmiących matek w 22. dniu po urodzeniu pojono roztworami manganu o podanych stężeniach przez kolejne 30 dni. U samic narażonych na mangan nie obserwowano powikłań porodowych i fizykalnych nieprawidłowości u potomstwa. Liczebność miotów i stosunki liczby samce/samice były takie same jak w grupie kontrolnej. Potomstwo narażone na mangan o dużym stężeniu (10 mg/ml) wykazywało: 2,5-krotny wzrost stężenia tego metalu w korze mózgowej, osłabienie przyrostu masy ciała (między 9. i 24. dniem po urodzeniu) oraz zwiększoną reaktywność na bodźce (w 17. dniu). Zwierzęta narażone w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej nie wykazywały różnic w testach behawioralnych, m.in. w teście zwisania oraz w labiryncie wodnym i labiryncie o ramieniu promienistym. Stężenia monoamin (serotoniny i jej metabolitu kwasu 5-hydroksyindolooctowego) i aktywność acetylotransferazy cholinowej w mózgu nie uległy zmianie. W badaniu immunohistochemicznym

wykazano, że aktywność hydroksylazy tyrozynowej w dopaminowych komórkach istoty szarej pnia mózgu pozostawała niezmienną. Również immunoreaktywność kwaśnych białek glejowych nie uległa podwyższeniu w: korze mózgowej, jądrze ogoniastym i hipokampie. W obu grupach zwierząt narażonych na mangan obserwowano natomiast ścięczenie kory mózgowej, co wiązano z niedożywieniem lub hamującym działaniem manganu na rozwój kory mózgowej (Pappas i in. 1997).

U szczurów CD narażonych drogą oddechową na siarczan manganu(II) o stężeniach: 0; 0,05; 0,5 lub 1,0 mg/m<sup>3</sup> przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu w okresie do 20. dnia ciąży, nie stwierdzono różnic w: przyroście masy ciała samic, masie płodów oraz liczbie żywych płodów w porównaniu ze zwierzętami z grupy kontrolnej (Dorman i in. 2005).

Przytoczone dane z piśmiennictwa nie stanowią podstawy do stwierdzenia, że mangan wykazuje działanie embriotoksyczne, fetotoksyczne, teratogenne i ma wpływ na rozwój potomstwa.

## TOKSYKOKINETYKA

### Wchłanianie

Mangan (Mn) ulega wchłanianiu w drogach oddechowych i w przewodzie pokarmowym. Po inhalacji submikronowych cząstek <sup>54</sup>MnO<sub>2</sub> u ludzi półokres wchłaniania manganu z płuc wynosił 66 dni (Morrow i in. 1970).

Mangan pobierany *per os* jest wchłaniany z przewodu pokarmowego w niewielkim stopniu, zwykle około 3 ÷ 5% dawki (ACGIH 2001; SCOEL 2009). Na wydajność wchłaniania manganu tą drogą w sposób istotny wpływa poziom żelaza w diecie. Niski poziom żelaza zwiększa wchłanianie manganu prawdopodobnie w wyniku wspólnego mechanizmu transportu ułatwionego. Osoby dorosłe i nienarażone na mangan drogą oddechową utrzymują stały poziom manganu w tkankach, niezależnie od pobrania, przez homeo-

statyczną regulację wchłaniania i wydalania (HC 2008).

Istnieje doświadczalny dowód wchłaniania manganu do mózgu przy udziale nabłonka węchowego i opuszki węchowej, a następnie do kory węchowej. Transport manganu do pozostałej części mózgu zależy od: jego ilości w opuszcze węchowej i korze węchowej oraz od wielkości dawki. Wykazano, że około 20% manganu w mózgu i około 3% w nabłonku węchowym wiąże się ze składnikami komórkowymi o masie cząsteczkowej ponad 10 kDa, a pozostała część reprezentuje metal niezwiązany. Tak więc, neurony węchowate są zdolne do transportowania manganu do mózgu (Henriksson i in. 1999).

## Rozmieszczenie

Mangan jest naturalnym składnikiem tkanek i płynów ustrojowych. U osób dorosłych, w warunkach umiarkowanego pobierania manganu, wchłanianie i retencja tego pierwiastka podlegają kontroli ustrojowej. Wątroba odgrywa kluczową rolę regulacyjną w rozmieszczeniu i wydalaniu manganu. Mangan we krwi występuje w postaci związanej z białkami jako Mn(II) z  $\alpha$ -makroglobuliną oraz Mn(III) z transferyną. Stężenie manganu w erytrocytach jest około 5 razy większe niż w surowicy. Mangan wchłonięty z przewodu pokarmowego ulega szybkiemu przemieszczeniu z krwi do wątroby. Transmanganina będąca  $\beta$ -globuliną transportuje mangan(III) do tkanek, podczas gdy mangan(II) jest transportowany w postaci związanej z  $\alpha$ -makroglobuliną. U człowieka stężenia manganu w większości narządów wynoszą  $0,1 \div 1,0 \mu\text{g/g}$  mokrej masy. Największe stężenia występują w wątrobie (ok.  $1,2 \div 1,7 \mu\text{g/g}$ ), trzustce (ok.  $0,8 \div 1,2 \mu\text{g/g}$ ), nerkach (ok.  $0,56 \div 0,93 \mu\text{g/g}$ ), a najmniejsze – w mózgu (ok.  $0,3 \mu\text{g/g}$ ), kościach i tkance tłuszczowej (ok.  $0,06 \div 0,07 \mu\text{g/g}$ ). Stężenia manganu u płodów są podobne jak u osób dorosłych (Saric 1986; U.S. Department 1992; Barceloux 1999).

Ilości manganu wchłaniane w drogach oddechowych są wprawdzie mniejsze od ilości wchłoniętych z przewodu pokarmowego, to jednak ich dystrybucja w ustroju znacznie się różni. Podczas narażenia inhalacyjnego mangan łatwiej przechodzi z krwi do mózgu niż do wątroby. Ponadto jest on wolniej eliminowany z mózgu niż z innych narządów. Skłonność manganu do kumulacji w określonych strukturach mózgu (istota szara, jądro ogoniaste, gałka biała) wykazano u małych narażonych na aerozol chlorku manganu(II) ( $\text{MnCl}_2$ ) o stężeniach  $20 \div 40 \text{ mg/m}^3$  w ciągu kilku godzin dziennie od  $3 \div 5$  miesięcy (Newland i in. 1989). Półokres eliminacji manganu z mózgu małych po narażeniu drogą oddechową na chlorek manganu(II) wynosi  $223 \div 267$  dni (Newland i in. 1987).

U szczurów Sprague-Dawley narażonych na pył metalicznego manganu o stężeniu  $3,75 \text{ mg/m}^3$  przez 6 h dziennie, 5 dni w tygodniu w ciągu 13 kolejnych dni stwierdzono podwyższone pozio-

my manganu w stosunku do wyników badań zwierząt z grupy kontrolnej w: płucach, skorupie mózgu, mózdzku, nerkach, korze czołowej mózgu i gałce bladej (St-Pierre i in. 2001).

U ciężarnych samic szczurów CD narażonych na siarczan manganu(II) o stężeniach:  $0,05$ ;  $0,5$  lub  $1,0 \text{ mg/m}^3$  (w przeliczeniu na mangan) przez 6 h dziennie, 7 dni w tygodniu w ciągu 20 dni ciąży wykazano podwyższone stężenia manganu w: płucach, mózgu i łożysku. W porównaniu z grupą kontrolną nie było różnic w stężeniach tego metalu w: wątrobie, kości udowej i we krwi. U płodów tylko w wątrobie stwierdzono podwyższony poziom manganu. W innych narządach płodów: płucach, mózgu i pokrywie czaszki oraz we krwi pełnej, wielkość stężeń tego metalu była podobna do wyników w grupie kontrolnej (Dorman i in. 2005). Dane te wskazują, że mangan ulega retencji w płucach oraz jest częściowo zatrzymywany w łożysku, a także w wątrobie płodów.

## Metabolizm

W dostępnym piśmiennictwie nie ma danych na temat metabolizmu manganu (Mn).

## Wydalanie

U ludzi i zwierząt mangan (Mn) jest powoli wydalany z organizmu. Wydalenie znakowanego  $^{54}\text{Mn}$  z całego organizmu ma przebieg dwufazowy (Britton, Cotzias 1966), a szybkość wydalania może ulec zmianie w wyniku pobierania manganu z dietą lub przez jego wdychanie (HC 2008). Czas biologicznego półtrwania ( $t_{1/2}$ ) manganu z całego organizmu wynosi  $10 \div 30$  dni (SCOEL 2009). Klirens manganu z całego ciała i prądkowia ulegał zmniejszeniu u starszych szczurów (Dorman i in. 2004)

Mangan jest wydalany głównie z żółcią do przewodu pokarmowego, a następnie z kałem (Malecki i in. 1996). U ludzi narażonych na chlorek ( $\text{MnCl}_2$ ) lub ditlenek manganu ( $\text{MnO}_2$ ) drogą oddechową około 60% manganu, który uległ retencji w płucach, wydalilo się z kałem w ciągu  $3 \div 7$  dni. Podobnie u szczurów, którym ten sam związek podano dotchawczo, 50% dawki wydalilo się z kałem w ciągu  $3 \div 7$  dni (U.S.

Department 1992). Część manganu wydalonego z żółcią ulega ponownemu wchłanianiu z jelit (krążenie jelitowo-wątrobowe).

Niewielki odsetek dawki manganu wchłoniętej do organizmu (poniżej 0,1%) ulega wydalaniu z moczem w ciągu 5 dni (Saric 1986; U.S. Department 1992). Robotnicy narażeni na mangan wykazywali istotnie większe stężenia tego metalu w moczu w porównaniu z grupą kontrolną (Roels i in. 1987b; 1992; Lucchini i in. 1995).

Eliminacja manganu z mózgu jest procesem powolnym. U ludzi po podaniu dożylnym  $^{54}\text{Mn}$   $t_{1/2}$  tego znacznika wyniósł 53 dni (Cotzias i in. 1968). U gryzoni i nieczłękkształtnych na-

czelnych czas biologicznego półtrwania manganu z mózgu wynosił  $50 \div 220$  dni (Takeda i in. 1995; HC 2008). U szczurów eliminacja manganu z mózgu jest znacznie wolniejsza niż z całego organizmu, dla którego czas biologicznego półtrwania wynosi 14 dni. U małych nieczłękkształtnych  $t_{1/2}$  manganu z mózgu wyniósł 278 dni, podczas gdy z całego organizmu 95 dni (Saric 1986). O ile przechodzenie manganu do mózgu przez barierę krew-mózg jest procesem przenośnikowym, o tyle jego wydalanie z tego narządu zachodzi na drodze dyfuzji i jest bardzo wolne, co umożliwia kumulację manganu w warunkach narażenia przewlekłego (Yokel i in. 2003).

## MECHANIZM DZIAŁANIA TOKSYCZNEGO

Neurotoksyczne działanie manganu jest prawdopodobnie związane z powinowactwem tego metalu do obszarów mózgu o dużym stężeniu neuromelaniny w istocie czarnej mózgu. Przechodzenie manganu z (II) do (III) stopnia utlenienia sprzyja autooksydacji dopaminy do semichinonu i produkcji toksycznych wolnych rodników (Gupta i in. 1980; Archibald, Tyree 1987). Możliwe jest, że w przewlekłym zatruciu manganem stężenie dopaminy w mózgu jest początkowo zwiększone, a następnie ulega zmniejszeniu. Na podstawie badania chorych z manganizmem za pomocą rezonansu magnetycznego i emisyjnej tomografii pozytonowej zasugerowano, że łagodne neurologiczne objawy w tej chorobie mogą być raczej wynikiem czynnościowych zaburzeń w postsynaptycznych neuronach prądkowia i gałki bladej niż obniżonego poziomu dopaminy, co wykazano wcześniej w badaniu pośmiertnym (Wolters i in. 1989).

Na podstawie wyników badania w warunkach *in vitro* zasugerowano, że encefalopatia wątrobowa związana z zatruciem endogennym amoniakiem może być wynikiem akumulacji manganu w mózgu. Cechą tej jednostki chorobowej jest wzrost gęstości receptorów benzodiazepinowych typu obwodowego (PTBRs) występujących na zewnętrznej błonie mito-

chondrialnej, zwłaszcza astrocytów (Anholt i in. 1986). Wzrost ten jest również indukowany przez mangan (Hazell i in. 1999).

Neurotoksyczne działanie manganu manifestuje się zespołem objawów klinicznych podobnych jak w chorobie Parkinsona. Wykazano, że w chorobie Parkinsona dochodzi do aktywacji mikrogleju w istocie czarnej mózgu.

Mikroglej stanowią komórki immunokompetentne podobne do makrofagów, które ulegają aktywacji w odpowiedzi na takie zmiany w środowisku, jak: uraz, niedokrwienie lub infekcja (Barron 1995). Wykazano, że tlenek azotu (NO) generowany przez aktywowane komórki mikrogleju jest odpowiedzialny za zmiany neurotoksyczne i neurodegeneracyjne w mózgu. Tlenek azotu może reagować z nadtlenkami, dając wysoce reaktywny nadtlenoazotyn zdolny do reakcji z lipidami, białkami i DNA (Dawson i in. 1998).

W badaniach w warunkach *in vitro* na mysich komórkach mikrogleju linii N9 wykazano, że mangan istotnie zwiększa poziom tlenu azotu indukowany przez bakteryjny lipopolisacharyd (LPS) w przeciwieństwie do takich metali przejściowych, jak: żelazo, kobalt, nikiel, miedź i cynk, które nie wykazują takiego działania. Obserwowane działanie manganu było wynikiem wzrostu aktywności induko-

walnej syntazy tlenu azotu (iNOS), prawdopodobnie w następstwie zwiększonej transkrypcji genu iNOS, o czym świadczy podwyższony poziom mRNA tego enzymu (Chang, Liu 1999).

Białe szczury otrzymywały do picia wodny roztwór  $MnCl_2 \cdot 5H_2O$  o stężeniu 0,54 mg/ml przez 90 dni. Po zakończeniu narażenia stwierdzono 2- ÷ 3-krotny wzrost stężenia manganu w stosunku do zwierząt w grupie kontrolnej w: prążkowiu, podwzgórzcu, śródmózgowiu, mózdku, korze mózgowej i rdzeniu przedłużonym. Aktywność  $\beta$ -hydroksylazy dopaminy (DBH) uległa zahamowaniu w: prążkowiu, podwzgórzcu, śródmózgowiu i korze mózgowej, a ponadto doszło do obniżenia aktywności monoaminooksydazy (MAO) w mózdku i korze mózgowej. W hipokampie wystąpił spadek, a w śródmózgowiu wzrost poziomu DA. W korze mózgowej obserwowano wzrost poziomu serotoniny (5-HT). Wyniki te wskazują, że powtarzane narażenie na mangan prowadzi do zabu-

rzeń metabolizmu amin biogennych w OUN, co może tłumaczyć objawy podmiotowe i przedmiotowe obserwowane u ludzi w zatruciu tym metalem (Subhash, Padmashree 1991).

Układ oddechowy jako miejsce pobierania i wchłaniania pyłów lub dymów manganu jest drugim po OUN układem krytycznym w zatruciu tym metalem. Na podstawie wyników badań w warunkach *in vitro* wykazano, że mangan indukuje ekspresję czynnika wzrostu śródbłonka naczyniowego (VEGF), który jest jednym z głównych regulatorów angiogenezy. Proces angiogenezy jest słabo zaznaczony w warunkach fizjologicznych, natomiast ulega znacznemu nasileniu w różnych stanach chorobowych, czemu towarzyszy wzrost ekspresji VEGF. Wzrost ekspresji tego czynnika pod wpływem manganu zależy od typu komórek i dawki manganu, co może skutkować zmianami chorobowymi w układzie oddechowym i w innych narządach (Bredow i in. 2005).

## DZIAŁANIE ŁĄCZNE

W dostępnym piśmiennictwie nie znaleziono danych dotyczących łącznego działania man-

ganu z innymi ksenobiotykami.

## ZALEŻNOŚĆ SKUTKU TOKSYCZNEGO OD WIELKOŚCI NARAŻENIA

Jak wynika z danych epidemiologicznych zamieszczonych w tabeli 5., skutki narażenia na mangan są zróżnicowane w zależności od: wykonywanej pracy zawodowej i wielkości narażenia, mierzonego stężeniem manganu w pyłe całkowitym lub w jego frakcji respirabilnej.

Analizując pracę wykonywaną w różnych działach przemysłu i na różnych stanowiskach pracy, rzadko można stwierdzić wyraźną zależność narażenie-skutek. Zasadniczo wszystkie przeprowadzone badania epidemiologiczne dotyczyły przewlekłego narażenia na mangan.

W górnictwie rud manganu, gdzie średnia arytmetyczna stężenie tego metalu w pyłe całkowitym wynosiła 0,21 (0 ÷ 0,990)  $mg/m^3$  nie obserwowano subklinicznych zaburzeń neurobehawio-

ralnych u górników. Wartość NOAEL przyjęto na poziomie 0,21  $mg/m^3$  (Myers i in. 2003b).

W procesie wytopiania manganu z jego rud, kiedy średnia geometryczna stężenie manganu w pyłe całkowitym wynosiła 0,88 ( $\pm 2,04$ )  $mg/m^3$ , narażenie skumulowane sięgało 16,0 $\pm$ 22,4  $mg/m^3$  razy lata pracy w narażeniu (Myers i in. 2003a), a stężenie manganu we frakcji respirabilnej jako średnia geometryczna wynosiło 0,051  $mg/m^3$ , natomiast stężenie skumulowane tej frakcji pyłu sięgało 0,92 (0,015 ÷ 13,26)  $mg/m^3$  razy lata pracy, u osób narażonych obserwowano jedynie słabo zaznaczone wczesne zmiany neurobehawioralne w postaci obniżonego poziomu i stopnia koncentracji uwagi oraz zmniejszonej aktywności seksualnej i wzrostu rozdrażnienia (Young i in. 2005).

U pracowników zatrudnionych przy produkcji żelazostopów obserwowano zależność między zaburzeniami neuropsychologicznymi a wielkością narażenia na mangan. Gdy stężenie manganu w pyłe całkowitym wynosiło  $0,093 \text{ mg/m}^3$  (śr. geom.), to u osób narażonych w porównaniu z grupą kontrolną nie obserwowano różnic progno powonienia i czynności psychomotorycznych. Jedyną obserwowaną zmianą była leukocytoza oraz podwyższona liczba neutrocytów i limfocytów we krwi obwodowej (Lucchini i in. 1997). Z drugiej strony, przy stężeniach manganu w pyłe całkowitym i ekspozycji skumulowanej, wynoszących odpowiednio  $0,079 \text{ mg/m}^3$  (śr. geom.) i  $1,205 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy (średnie arytmetyczne stężenia pyłu całkowitego i jego frakcji respirabilnej wynosiły odpowiednio:  $0,176$  i  $0,067 \text{ mg/m}^3$ ), u osób narażonych w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej odnotowano: zwiększoną drażliwość, zaburzenia równowagi, sztywność mięśniową i drżenia rąk w zależności od narażenia skumulowanego (Lucchini i in. 1999). Gdy stężenia manganu w pyłe całkowitym i jego frakcji respirabilnej wynosiły odpowiednio  $0,753$  ( $0,09 \div 11,5$ ) i  $0,064$  ( $0,003 \div 0,356$ ) jako średnie arytmetyczne, to obserwowano statystycznie istotną zależność między drżeniem rąk i wielkością narażenia oraz różnice tych zmian i wyników statycznego testu „pewności ręki” między osobami z grupy narażonej i grupy kontrolnej. Wartości LOAEL manganu w pyłe całkowitym i jego frakcji respirabilnej określono odpowiednio na poziomie  $0,301$  i  $0,035 \text{ mg/m}^3$  (Bast-Petersen i in. 2004). W warunkach narażenia na mangan o stężeniu  $0,225$  i  $0,035 \text{ mg/m}^3$  (śr. geom.), odpowiednio w postaci pyłu całkowitego i jego frakcji respirabilnej, nie obserwowano zaburzeń stanu emocjonalnego, czynności ruchowych i poznawczych oraz percepcji węchowej w porównaniu z osobami z grupy kontrolnej (Mergler i in. 1994).

U pracowników zatrudnionych przy produkcji suchych ogniów galwanicznych, narażonych na ditlenek manganu o stężeniu pyłu całkowitego  $0,94$  ( $0,07 \div 8,61$ )  $\text{mg/m}^3$  (śr. geom.), obserwowano objawy podmiotowe i zmiany

spirometryczne ze strony układu oddechowego oraz zaburzenia psychomotoryczne (Roels i in. 1987a). Inna grupa pracowników była narażona na mangan zawarty w pyłe całkowitym i we frakcji respirabilnej o średnich stężeniach geometrycznych  $0,948$  i  $0,215 \text{ mg/m}^3$  średnio przez okres 5,3 lat (od 0,2 do 17,7 lat). U pracowników nie wykazano zmian ze strony układu oddechowego, natomiast obserwowano zaburzenia neuroczynnościowe w postaci zmniejszonego czasu reakcji wzrokowej, upośledzonej koordynacji wzrokowo-manualnej i pewności ręki oraz zwiększonego ryzyka drżenia rąk. Na rysunku 2. pokazano zależność między skumulowanym narażeniem na mangan zawartym w respirabilnej i wdychalnej frakcji pyłu a częstością występowania drżenia rąk. Górne ograniczenie 95-procentowego przedziału ufności dla skumulowanego stężenia pyłu całkowitego i frakcji respirabilnej, przy którym występuje 5-procentowe prawdopodobieństwo wystąpienia objawów wynosiło  $3,575$  i  $0,73 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy. Te stężenia manganu można uznać za wartość LOAEL (Roels i in. 1992).

W innym badaniu, gdy stężenie manganu w pyłe całkowitym wynosiło  $0,01 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$  (śr. arytm.  $0,40 \text{ mg/m}^3$ , śr. geom.  $0,15 \text{ mg/m}^3$ ), a w przeszłości było większe, u osób narażonych obserwowano: zwiększoną drażliwość emocjonalną, zaburzenia pamięci, trudności koncentracji uwagi, zaburzenia snu i parestezje w kończynach, co uznano za zaburzenia subkliniczne (Sińczuk-Walczak i in. 2001).

U spawaczy narażonych na mangan w postaci pyłu całkowitego o zakresie stężeń  $0,004 \div 2,67 \text{ mg/m}^3$  (śr. arytm.  $0,399 \text{ mg/m}^3$ , śr. geom.  $0,154 \text{ mg/m}^3$ ) obserwowano: zwiększoną drażliwość emocjonalną, zaburzenia pamięci i snu oraz trudności koncentracji uwagi i parestezje w kończynach przy braku objawów encefalopatii i polineuropatii (Sińczuk-Walczak i in. 2001).

Przy niższym poziomie narażenia spawaczy na mangan w postaci pyłu całkowitego o stężeniu  $0,238 \text{ mg/m}^3$  ( $0,007 \div 2,311$  śr. arytm.) wykazano lepszą statyczną pewność ręki niż w grupie kontrolnej oraz zależną od dawki manganu odpo-



wiedź w teście stukania palcem. W badaniu tym określono wartość LOAEL dla manganu w pył całkowitym i jego frakcji respirabilnej odpowied-

nio na poziomach 0,423 i 0,338 mg/m<sup>3</sup> (śr. geom.), (Ellingsen i in. 2008).

## NAJWYŻSZE DOPUSZCZALNE STĘŻENIE (NDS) W POWIETRZU ŚRODOWISKA PRACY ORAZ DOPUSZCZALNE STĘŻENIE W MATERIALE BIOLOGICZNYM (DSB)

### Istniejące wartości NDS

Wartości dopuszczalnych stężeń dla manganu i jego związków nieorganicznych w różnych

państwach, wyrażone stężeniem manganu w powietrzu, zamieszczono w tabeli 6.

**Tabela 6.**

**Wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego na mangan i jego związki w wybranych państwach (ACGIH 2010; SCOEL 2009; DFG 2009)**

Państwo/rok /postać fizyczna	Wartości NDS, mg/m <sup>3</sup>	Wartości NDSch, mg/m <sup>3</sup>	Uwagi
Dania (2002) dymy, pyły, związki nieorg. (jako Mn)	0,2	–	
Polska (2002)	0,3	–	brak DSB
Niemcy (2009)	0,2I 0,02R	Kat II(8)	BAT: 20 µg Mn/l krwi
Szwecja (2005) mangan i jego związki nieorg. (jako Mn):			
– pył całkowity	0,2	–	
– pył respirabilny	0,1	–	
Szwajcaria (2009) mangan i jego związki nieorg. (jako Mn):	0,5	–	
Wielka Brytania (2005)	0,5	–	
Unia Europejska SCOEL/SUM/127/2009	0,20 (I) 0,05 (R)	– –	BLV: nie ustalono
USA:			
– ACGIH (1992)	0,2	–	BEI: nie ustalono
proponowane zmiany (2010)	0,2 (I) 0,02 (R)	– –	
– OSHA	1,0	3,0	

Objaśnienia:

- I – frakcja wdychalna pyłu (pył całkowity)
- R – frakcja respirabilna pyłu.

Podstawą wartości dopuszczalnego poziomu narażenia zawodowego na mangan i jego związki nieorganiczne wg ACGIH i SCOEL

był wpływ manganu na czynność OUN (SCOEL 2009).

## Podstawy proponowanej wartości NDS

Wyniki badań epidemiologicznych pozwalają stwierdzić, że w warunkach narażenia zawodowego na mangan i jego związki nieorganiczne OUN jest układem docelowym działania tego metalu, podczas gdy zmiany neuropsychologiczne są skutkami krytycznymi obserwowanymi u osób narażonych. Zastosowanie baterii testów neuropsychologicznych, oceniających m.in.: bezpośrednią pamięć słuchową, zdolność uczenia się, czynność wzrokowo-ruchową oraz drżenia rąk w warunkach statycznych i dynamicznych, pozwoliło na uchwycenie wczesnych, subklinicznych zmian neurobehawioralnych już przy niskich poziomach narażenia.

Ze względu na heterogenność danych z badań epidemiologicznych (różne stanowiska pracy, różne związki manganu i zróżnicowane cząstki pyłu pod względem wielkości, różne modele badań epidemiologicznych, różne rodzaje badanych wskaźników czynnościowych oraz ograniczenia poszczególnych badań) istnieją obiektywne trudności w obliczeniu wartości NDS manganu.

Oceniając dostępne dane epidemiologiczne z punktu widzenia ustalenia wartości NDS manganu, należy pamiętać, że:

- opisane zmiany neurobehawioralne mają charakter subtelnych, przedklinicznych zaburzeń ze strony OUN, które są wykrywane na poziomie istotnie statystycznym w określonych grupach pracowników
- niektóre z opisanych zaburzeń neuroczynnościowych mają charakter nieodwracalny, chociaż stopień nieodwracalności nie został zdefiniowany. Wykazano, że niektóre zmiany neuroczynnościowe utrzymywały się nadal pomimo spadku narażenia na mangan (*Roels i in. 1999*)
- większość dostępnych prac epidemiologicznych ma charakter badań przekrojowych, a zatem istnieje duże prawdopodobieństwo, że obserwowane w tych badaniach zaburzenia neuropsychologiczne były wynikiem narażenia na mangan o większym stężeniu w okresie wcześniejszym.

Nie ma możliwości ustalenia wartości NDS na podstawie pojedynczego badania. W części prac odnoszono skutki działania manganu do aktualnego narażenia, a w innych – do narażenia skumulowanego. Badano wpływ stężeń pyłu manganu zawartego we frakcji wdychalnej lub respirabilnej.

Wydaje się, że ze względu na możliwą kumulację skutków działania manganu w OUN bardziej wartościowe w ustalaniu wartości NDS są wyniki badań odnoszące się do skutków narażenia skumulowanego.

Wyniki pracy *Roelsa i in. (1992)* wskazują, że skumulowane narażenie na mangan o stężeniu  $3575 \text{ mg/m}^3$  razy lata pracy (frakcja wdychalna) oraz  $0,73 \text{ mg/m}^3$  razy lata (frakcja respirabilna) powoduje u 5% populacji występowanie wczesnych objawów działania na OUN. Jeśli założymy 20 lat pracy w narażeniu, to stężenia manganu w powietrzu środowiska pracy będą wynosiły odpowiednio  $0,178$  (frakcja wdychalna) oraz  $0,036 \text{ mg/m}^3$  (frakcja respirabilna).

W badaniu *Myersa i in. (2003b)* w grupie 489 górników narażonych na mangan w postaci pyłu całkowitego o stężeniu  $0,21 \text{ mg/m}^3$  (średnia arytmetyczna) przez średni okres 10,8 lat pracy nie obserwowano subklinicznych zaburzeń neurobehawioralnych związanych z narażeniem.

Wyniki tych prac wskazują, że można zaproponować wartość NDS dla manganu i jego związków nieorganicznych na poziomie  $0,2 \text{ mg/m}^3$  jako dopuszczalne stężenie dla manganu zawartego we frakcji wdychalnej pyłu.

Ponieważ mangan we frakcji respirabilnej stanowi około 25% manganu obecnego w pyłe całkowitym (*Gibbs i in. 1999; Roels i in. 1992*), dlatego proponuje się przyjęcie wartości NDS dla tej frakcji jako  $\frac{1}{4}$  wcześniej obliczonej wartości NDS, tj.  $0,05 \text{ mg/m}^3$ .

W związku z powyższym, proponuje się przyjęcie wartości NDS dla manganu i jego związków nieorganicznych na dwóch poziomach  $0,2$  oraz  $0,05 \text{ mg/m}^3$ , odpowiednio dla frakcji wdychalnej i frakcji respirabilnej. Proponowane wartości powinny chronić pracowników przed subklinicznymi zaburzeniami neu-

robehawioralnymi wywołanymi narażeniem na mangan. Sugestia ta znajduje również potwierdzenie w wynikach badań *Gibbsa* i in. (1999) oraz *Deschamps* i in. (2001), którzy nie obserwowali żadnych zmian neurobehawioralnych u pracowników narażonych na mangan o stężeniach: 0,18; 0,15 mg/m<sup>3</sup> (pył całkowity) lub 0,04 mg/m<sup>3</sup> (frakcja respirabilna).

Ponieważ zmiany ze strony OUN indukowane przez mangan zależą nie tylko od stężenia manganu w powietrzu, lecz także od czasu narażenia, dlatego ustalenie wartości najwyższego dopuszczalnego stężenia chwilowego (NDSCh) nie ma merytorycznego uzasadnienia.

Stężenie manganu we krwi pełnej u osób nienarażonych na ten metal wynosi średnio 9 (4 ÷ 15) µg/l. Około 85% manganu w organizmie jest związane z hemoglobina i w związku z tym jego stężenie w surowicy jest znacznie mniejsze niż we krwi pełnej i wynosi 1,8 (0,9 ÷ 2,9) µg/l (*Pleban, Pearson* 1979). Stężenie manganu we krwi w marskości wątroby zwiększa się nawet do

20,6±10,2 µg/l (*Hauser* i in. 1996). Średnie stężenia manganu we krwi odzwierciedla jego całkowitą zawartość w organizmie. Szybki klirens manganu w organizmie ogranicza ustalenie korelacji między skutkami narażenia i wielkością stężenia manganu we krwi, zwłaszcza po zakończeniu narażenia (*Roels* i in. 1987b). Stężenie manganu we krwi pełnej obrazuje więc aktualne narażenie na ten metal. Istnieje słaba korelacja między narażeniem w przeszłości i aktualnymi stężeniami manganu we krwi pełnej (*Tsalev* i in. 1977).

Stężenia manganu w moczu u osób nienarażonych nie przekraczają 10 µg/l. U osób narażonych zawodowo na mangan stężenia manganu w moczu są małe i odzwierciedlają aktualne narażenie na metal (*Buchet* i in. 1976; *Lucchini* i in. 1997; 1999).

Obecnie brak jest merytorycznych podstaw do zaproponowania wartości dopuszczalnego stężenia w materiale biologicznym (DSB) dla manganu we krwi lub w moczu.

## ZAKRES BADAŃ WSTĘPNYCH I OKRESOWYCH, NARZĄDY (UKŁADY) KRYTYCZNE, PRZECIWWSKAZANIA LEKARSKIE DO ZATRUDNIENIA

*dr n. med. EWA WĄGROWSKA-KOSKI*  
*Instytut Medycyny Pracy*  
*im. prof. dr. med. Jerzego Nofera*  
*91-348 Łódź*  
*ul. św. Teresy od Dzieciątka Jezus 8*

### Zakres badania wstępnego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę oraz badanie neurologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań spirometria, a w zależności od wskazań neurologa badanie EEG.

### Zakres badania okresowego

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na: układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę, badanie neurologiczne oraz badanie psychologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań zdjęcie rtg. płuc i spirometria, a w zależności od wskazań neurologa badanie EEG.

Częstotliwość badań okresowych: co 2 ÷ 3 lata.

U w a g a

Lekarz przeprowadzający badanie profilaktyczne może poszerzyć jego zakres o dodatkowe specjalistyczne badania lekarskie oraz badania pomocnicze, a także wyznaczyć krótszy termin następnego badania, jeżeli stwierdzi, że jest to niezbędne do prawidłowej oceny stanu zdrowia pracownika lub osoby przyjmowanej do pracy.

### Zakres ostatniego badania okresowego przed zakończeniem aktywności zawodowej

Ogólne badanie lekarskie ze zwróceniem uwagi na układ oddechowy, błony śluzowe oczu i skórę oraz badanie neurologiczne i badanie psychologiczne.

Badania pomocnicze: w zależności od wskazań zdjęcie rtg. płuc i spirometria, a w zależności od wskazań neurologa badanie EEG.

### Narządy (układy) krytyczne

Układ nerwowy i układ oddechowy.

### Przeciwwskazania lekarskie do zatrudnienia

Choroby układu nerwowego (zwłaszcza pozapiramidowego), przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz przewlekłe przerostowe i zaniko-

we zapalenie błon górnych dróg oddechowych. Dla tlenku manganu, fluorku manganu, chlorku manganu, siarczku manganu i azotanu manganu przewlekłe stany zapalne błon śluzowych oczu oraz nawrotowe zapalenie skóry o charakterze atopowego zapalenia skóry wyprysku kontaktowego.

### U w a g a

Wymienione przeciwwskazania dotyczą kandydatów do pracy.

O przeciwwskazaniach w przebiegu zatrudnienia powinien decydować lekarz sprawujący opiekę profilaktyczną, biorąc pod uwagę wielkość i okres trwania narażenia zawodowego oraz ocenę stopnia zaawansowania i dynamikę zmian chorobowych.

Ze względu na niekorzystny wpływ manganu i jego związków nieorganicznych na płodność mężczyzn, należy informować o takim zagrożeniu mężczyzn podejmujących pracę w narażeniu i pracowników planujących posiadanie potomstwa.

## PIŚMIENNICTWO

ACGIH, TLVs and BEIs for Chemical Substances and Physical Agents & Biological Exposure Indices 2010.

Anholt R.R.H., Pedersen P.L., DeSouza E.B., Snyder S.H. (1986) The peripheral – type benzodiazepine receptor: localization to the mitochondrial outer membrane. *J. Biol. Chem.* 261, 576–583.

Archibald F.S., Tyree C. (1987) Manganese poisoning and the attack of trivalent manganese upon catecholamines. *Arch. Biochem. Biophys.* 256, 638–650.

Barceloux D.G. (1999) Manganese. *Clin. Toxicol.* 37(2), 293–307.

Barron K.D. (1995) The microglial cell. A historical review. *J. Neurol. Sci.* 134, 57–68.

Bast-Pettersen R., Ellingsen D.G., Hetland S.M., Thomassen Y. (2004) Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 77, 277–287.

Beliles R.P. (1994) The Metals. W: Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 4th ed., Vol. II, Part C, Toxicology, pp. 2106–2124. G.D. Clayton, F.E. Clayton, Eds. John Wiley & Sons, New York.

Bredow S., Falgout M.M., Divine K.K. (2005) A potential mechanism for pulmonary manganese-toxicity: manganese induces pulmonary VEGF expression in vitro. *Toxicol. Sci.* 84(1-S), 234.

Britton A.A., Cotzias G.C. (1966) Dependence of manganese turnover on intake. *Am. J. Physiol.* 211(1), 203–206.

Buchet J.R., Lauwerys R., Roels H. (1976) Determination of manganese in blood and urine by flameless atomic absorption spectrophotometry. *Clin. Chim. Acta* 73, 481–486.

Chang J.Y., Liu L.Z. (1999) Manganese potentiates nitric oxide production by microglia. *Mol. Brain Res.* 68, 22–28.

Cotzias G.C., Horiuchi K., Fuenzalida S., Mena J. (1968) Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture. *Neurology* 18(4), 376–382.

Crump K.S. (1998) On summarizing group exposures in risk assessment: is an arithmetic mean or a geometric mean more appropriate? *Risk Anal.* 18, 293–297 [cyt. za SCOEL 2009].

Dawson T.M., Gonzalez-Zulueta D.V.L., Kusel J. (1998) Nitric oxide: diverse actions in the central

- and peripheral nervous systems. *Neuroscientist* 4, 96-112.
- Deschamps F.J., Guillaumot M., Raux S.* (2001) Neurological effects in workers exposed to manganese. *J. Occup. Environ. Med.* 43(2), 127-132.
- DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft (2009) List of MAK and BAT Values 2009. Weinheim 2009.
- Dorman D.C., McElveen A.M., Marshall M.W., Parkinson C.U., James R.A., Struve M.F., Wong B.A.* (2005) Maternal-fetal distribution of manganese in the rat following inhalation exposure to manganese sulfate. *NeuroToxicology* 26, 625-632.
- Dorman D.C., McManus B.E., Marshall M.W., James R.A., Struve M.F.* (2004) Old age and gender influence the pharmacokinetics of inhaled manganese sulfate and manganese phosphate in rats. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 197(2), 113-124.
- Dorman D.C., Struve M.F., James R.A., Marshall M.W., Parkinson C.U., Wong B.A.* (2001) Influence of particle solubility on the delivery of inhaled manganese to the rat brain manganese sulfate and manganese tetroxide pharmacokinetics following repeated (14-day) exposure. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 170(2), 79-87.
- Dorman D.C., Struve M.F., Wong B.A.* (2002) Brain manganese concentrations in rats following manganese tetroxide inhalation are unaffected by dietary manganese intake. *Neurotoxicology* 23(2), 185-195.
- Ellingsen D.G., Hetland S.M., Thomassen Y.* (2003) Manganese air exposure assessment and biological monitoring in the manganese alloy production industry. *J. Environ. Monit.* 5, 84-90.
- Ellingsen D.G., Konstantinov R., Bast-Pettersen R., Merkurjeva L., Chashchin M., Thomassen Y., Chashchin V.* (2008) A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 29, 48-59 [cyt. za SCOEL 2009].
- Galloway S., Armstrong M., Reuben C., Colman S., Brown B., Cannon C., Bloom A., Nakamura F., Ahmed M., Duk S., Rimpo J., Margolin B., Resnick M., Anderson B., Zeiger E.* (1987) Chromosome aberration and sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells: Evaluations of 108 chemicals. *Environ. Molec. Mutagen.* 10 (suppl. 10), 1-176.
- Gennart J.P., Buchet J.P., Roels H.* i in. (1992) Fertility of male workers exposed to cadmium, lead, or manganese. *Am. J. Epidemiol.* 135, 1208-1219.
- Gibbs J.P., Crump K.S., Houck D.P., Warren P.A., Mosley W.S.* (1999) Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of US workers exposed to low levels of manganese dust. *NeuroToxicology* 20(2-3), 2999-314.
- Gorell J.M., Johnson C.C., Rybicki B.A., Peterson E.L., Kortsha G.X., Brown G.G., Richardson R.J.* (1999) Occupational exposure to manganese, copper, lead, iron, mercury and zinc and the risk of Parkinson's disease. *NeuroToxicology* 30(2-3), 239-248.
- Gupta S.K., Murthy R.C., Chandra S.W.* (1980) Neuromelanin in manganese exposed primates. *Toxicol. Lett.* 6, 17-20.
- Gwiazda R., Kern C., Smith D.* (2005) Progression of neurochemical effects in different brain regions as a function of the magnitude and duration of manganese exposure. *Toxicol. Sci.* 84(1-S), 122-123.
- Harris M.K., Ewing W.M., Longo W., DePasquale C., Mount M.D., Stapleton R.* (2005) Manganese exposures during shielded metal arc welding (SMAW) in an enclosed space. *J. Occup. Environ. Hyg.* 2, 375-382.
- Hauser R.A., Zesiewicz T.A., Martinez C., Rosemurgy A.S., Olanow C.W.* (1996) Blood manganese correlates with brain magnetic resonance imaging changes in patients with liver disease. *Can. J. Neurol. Sci.*, 23, 95-98.
- Hazell A.S., Desjardins P., Butterworth R.F.* (1999) Chronic exposure of rat primary astrocyte cultures to manganese results in increased binding sites for the 'peripheral-type' benzodiazepine receptor ligand <sup>3</sup>H-PK 11195. *Neurosci. Lett.* 271, 5-8.
- HC 2008, Human Health Risk Assessment for Inhaled Manganese Draft Water, Air & Climate Change Bureau Health Canada [cyt. za SCOEL 2009].
- Henriksson J., Tallkvist J., Tjälve H.* (1999) Transport of manganese via the olfactory pathway in rats: dosage dependency of the uptake and subcellular distribution of the metal in the olfactory epithelium and the brain. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 156, 119-128.
- Hobbesland Å., Kjuus H., Thelle D.S.* (1997) Mortality from cardiovascular diseases and sudden death in ferroalloy plants. *Scand. J. Work Environ. Health* 23, 334-341.
- Huntley A.C.* (1984) Oral ingestion of potassium permanganate or aluminium acetate in two patients. *Arch. Dermatol.* 120, 1363-1365.
- IOM, Dietary Reference Intakes for Vitamin A, Vitamin K, Arsenic, Boron, Chromium, Copper, Iodine, Iron, Manganese, Molybdenum, Nickel, Silicon, Vanadium and Zinc, Washington DC, USA, National Academy Press, December 2002,

<http://books.nap.edu/books/0309072794/html/394.html>

*Iszard M.B., Henry-Sam G.A., Ponnappakkam T.P.* (2001) Evaluation of the reproductive system in CD-1 mice on oral exposure to manganese acetate. *Toxicologist* 60(1), 386–387.

*Jacobziner H., Raybin H.W.* (1961) Potassium permanganate poisoning. *Arch. Pediatr.* 78, 120–124.

*Jetter W.W., Hunter F.T.* (1949) Death from attempted abortion with a potassium permanganate douche. *N. Engl. J. Med.* 240, 794–798.

*Kochhar R., Das K., Mehta S.K.* (1986) Potassium permanganate induced oesophageal stricture. *Human Toxicol.* 5, 393–394.

*Lander F., Kristiansen J., Lauritsen J.M.* (1999) Manganese exposure in foundry furnacemen and scrap recycling workers. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 72, 546–550.

*Lauwerys R., Roels H., Genet P.* i in. (1985) Fertility of male workers exposed to mercury vapor or manganese dust: a questionnaire study. *Am. J. Ind. Med.* 7(2), 171–176.

*Lucchini R., Apostoli P., Perrone C., Placidi D., Albini E., Migliorati P., Mergler D., Sassine M.P., Palmi S., Alessio L.* (1999) Long term exposure to “low levels” of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers. *NeuroToxicology* 20(2-3), 287–298.

*Lucchini R., Bergamaschi E., Smargiassi A., Festa D., Apostoli P.* (1997) Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers. *Environ. Res.* 73, 175–180.

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

*Mahoney J.P., Small W.J.* (1968) Studies on manganese. 3. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. *J. Clin. Invest.* 47(3), 643–653.

*Malecki E.A., Radzanowski G.M., Radzanowski T.J., Gallaher D.D., Greger J.L.* (1996) Biliary manganese excretion in conscious rats is affected by acute and chronic manganese intake but not dietary fat. *J. Nutr.* 126(2), 489–498.

Marti-Feced C. (1993) Manganese alloys and compounds. W: *Encyclopedia of Occupational Health and Safety*. L. Parmeggiani, ed., vol. II, 1281–1282. International Labour Office, Geneva.

*Matczak W.* (1994) Ocena ekspozycji spawaczy na składniki dymów. *Hyg. Pr.* 1, 11–17.

Merck, The Merck Index, *En Encyclopedia of Chemicals, Drugs, and Biologicals*. 14th ed., Merck & Co., Inc., Whitehouse Station, NJ, USA, 2006, 1074–1075.

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

*Morrow P.* (1970) Retention rate of inhaled submicron manganese dioxide. I: Inhaled Particles III, Vol. II. W.H. Walton, Ed. Unwin Bros., Ltd., Gresham Press. Old Woking, Surrey U.K. [cyt. za ACGIH 2001].

*Mortelmans K., Haworth S., Lawlor T., Speck W., Tainer B., Zeiger E.* (1968) Salmonella mutagenicity tests. II. Results from the testing of 270 chemicals. *Environ. Mutagen.* 8(Suppl. 7), 1–119.

*Myers J.E., Thompson M.L., Ramushu S., Young T., Jeebhay M.F., London L., Esswein E., Renton K., Spies A., Boule A., Naik I., Iregren A., Rees D.J.* (2003a) The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter. *NeuroToxicology* 24, 885–894.

*Myers J.E., teWaterNaude J., Fourie M., Zogoe H.B.A., Naik I., Theodorou P., Tassel H., Daya A., Thompson M.L.* (2003b) Nervous system effects of occupational manganese exposure on South African manganese mine workers. *NeuroToxicology* 24, 649–656.

*Nagatomo S., Umehara F., Hanada K., Nobuhara Y., Takenaga S., Arimura K., Osame M.* (1999) Manganese intoxication during total parenteral nutrition: report of two cases and review of the literature. *J. Neurol. Sci.* 162, 102–105.

*Newland M.C., Ceckler T.L., Kordower J.H., Weiss B.* (1989) Visualising Manganese in the primate basal ganglia with magnetic resonance imaging. *Exp. Neurol.* 106, 251–258.

*Newland M.C., Cox C., Hamada R.* i in. (1987) The clearance of manganese chloride in the primate. *Fundam. Appl. Toxicol.* 9, 314–328.

*Okamoto S., Nakagoshi S., Ukai H., Takada S., Inui S., Higashikawa K., Ikeda M.* (1998) Variation in the ratio of respirable particules over inhalable particules by type of dust workplace. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 71, 111–116.

*Pappas B.A., Zhang D., Davidson C.M., Crowder T., Park G.A.S., Fortin T.* (1997) Perinatal manganese exposure: behavioral, neurochemical, and histopathological effects in the rat. *Neurotoxicol. Teratol.* 19(1), 17–25.

- Pleban P.A., Pearson K.H.* (1979) Determination of manganese in whole blood and serum. *Clin. Chem.* 25, 1915–1918.
- Rodier J.* (1955) Manganese poisoning in Moroccan miners. *Br. J. Ind. Med.* 12, 21–35.
- Roels H.A., Ghyselen P., Buchet J.P., Ceulemans E., Lauwerys R.R.* (1992) Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust. *Br. J. Ind. Med.* 49, 25–34.
- Roels H., Lauwerys R., Buchet J.P., Genet P., Sarhan M.J., Hanotiau I., de Fays M., Bernard A., Stanescu D.* (1987a) Epidemiological survey among workers exposed to manganese: Effects on lung, central nervous system, and some biological indicators. *Am. J. Ind. Med.* 11, 307–327.
- Roels H., Lauwerys R., Genet P., Sarhan M.J., de Fays M., Hanotiau I., Buchet J.P.* (1987b) Relationship between external and internal parameters of exposure to manganese in workers from a manganese oxide and salt producing plant. *Am. J. Ind. Med.* 11, 297–305.
- Roels H.A., Ortega Eslava M.I., Ceulemans E., Robert A., Lison D.* (1999) Prospective study on the reversibility of neurobehavioral effects in workers exposed to manganese dioxide. *Neurotoxicology* 20(2-3), 255–272.
- Rozporządzenie Parlamentu Europejskiego i Rady (WE) nr 1272/2008 z dnia 16.12.2008 r. w sprawie klasyfikacji, oznakowania i pakowania substancji i mieszanin, zmieniającego i uchylającego dyrektywę 67/648/EWG i 1999/45/WE oraz zmieniającego rozporządzenie WE nr 1907/2006 (Dz. Urz. UE L 353, 1, ze zm.).
- Saric M.* (1986) Manganese. W: *Handbook of the Toxicology of Metals*. Vol. II. Friberg L., Nordberg G.F., Kessler E., Vouk V.B. (red.). Elsevier Science Publishers B.V., Amsterdam 1986, s. 354–386.
- SCF, Reports of the Scientific Committee for Food (Thirty-first Series), Office for official Publications of the European Communities, Luxemburg 1993. [cyt. za SCOEL 2009]
- SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and inorganic manganese compounds. SCOEL/SUM/127, December 2009.
- Schuler P., Oyanguren H., Maturana V., Valenzuela A., Cruz E., Plaza V., Schmidt E., Haddad R.* (1957) Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean Mine. *Ind. Med. Surg.* 167–173.
- Sińczuk-Walczak H., Jakubowski M., Matczak W.* (2001) Neurological and neurophysiological examinations of workers occupationally exposed to manganese. *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 14(4), 329–337.
- Smyth L.T., Ruhf R.C., Whitman N.E., Dugan T.* (1973) Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J. Occup. Med.* 15(2), 101–109.
- St-Pierre A., Normandin L., Carrer G., Kennedy G., Butterworth R., Zayed J.* (2001) Bioaccumulation and locomotor effect of manganese dust in rats. *Inhal. Toxicol.* 13, 623–632.
- Subhash M.N., Padmashree T.S.* (1991) Effect of manganese on biogenic amine metabolism in regions of the rat brain. *Fd Chem. Toxicol.* 29(8), 579–582.
- Takeda A.J., Okada S.* (1995) Biological half-lives of zinc and manganese in rat brain. *Brain Res* 695(1), 53–58.
- Tanaka S., Lieben J.* (1969) Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch. Environ. Health* 19, 674–684.
- Tslev D.L., Langmyhr F.J., Gunderson N.* (1977) Direct atomic absorption spectrometric determination of manganese in whole blood of unexposed individuals and exposed workers in a Norwegian manganese alloy plant. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 17, 660–666.
- Ulrich C.E., Rinehart W., Brandt M.* (1979) Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol. III. Pulmonary function, electromyograms, limb tremor, and tissue manganese data. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40(5), 349–353.
- Ulrich C.E., Rinehart W., Busey W.* (1979) Evaluation of the chronic inhalation toxicity of a manganese oxide aerosol – I. Introduction, experimental design, and aerosol generation methods. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 40(3), 238–244.
- US Department of Health and Human Services: Toxicological Profile for Manganese (TP-02/19). 1992.
- Valencia R., Mason J.M., Woodruff R.C., Zimmering S.* (1985) Chemical mutagenesis testing in *Drosophila*: III. Results of 48 coded compounds tested for the National Toxicology Program. *Environ. Mutagen.* 7, 325–348.
- Wang J.D., Huang C.C., Hwang Y.H., Chiang J.R., Lin J.M., Chen J.S.* (1989) Manganese induced Parkinsonism: An outbreak due to an unrepaired ventilation control system in a ferromanganese smelter. *Br. J. Ind. Med.* 46, 856–859.
- Wennberg A., Iregren A., Struwe G., Cizinsky G., Hagman M.M., Johansson L.* (1991) Manganese exposure in steel smelteries – A health hazard to the nervous system. *Scand. J. Work Environ. Health* 17, 255–262.

- Whitlock C.M., Jr, Amuso S.J., Bittenbender J.B. (1966) Chronic neurological disease in two manganese steel workers. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* September-October, 454–459.
- Wolters E.C., Huang C.C., Clark C., Peppard R.F., Okada J., Chu N.S., Adam M.J., Ruth T.J., Li D., Calne D.B. (1989) Positron emission tomography in manganese intoxication. *Ann. Neurol.* 26, 647–651.
- Yokel R.A., Crossgrove J.S., Bukaveckas B.L. (2003) Manganese distribution across the blood-brain barrier. II. Manganese efflux from the brain does not appear to be carrier mediated. *Neurotoxicology* 24(1), 15–22.
- Young T., Myers J.E., Thompson M.L. (2005) The nervous system effects of occupational exposure to manganese – measured as respirable dust – in a South African manganese smelter. *NeuroToxicology* 26, 993–1000.