

PAWEŁ GAĆ
MARTA WALISZEWSKA
Studenckie Koło Naukowe Toksykologii
i Medycyny Środowiskowej
przy Katedrze i Zakładzie Higieny
lek. med. MARCIN ZAWADZKI

Katedra i Zakład Higieny
dr n. med. RAFAŁ POREBA
prof. dr hab. n. med. RYSZARD ANDRZEJAK
Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych,
Zawodowych i Nadciśnienia Tętniczego
Akademia Medyczna we Wrocławiu

Narażenie na mangan

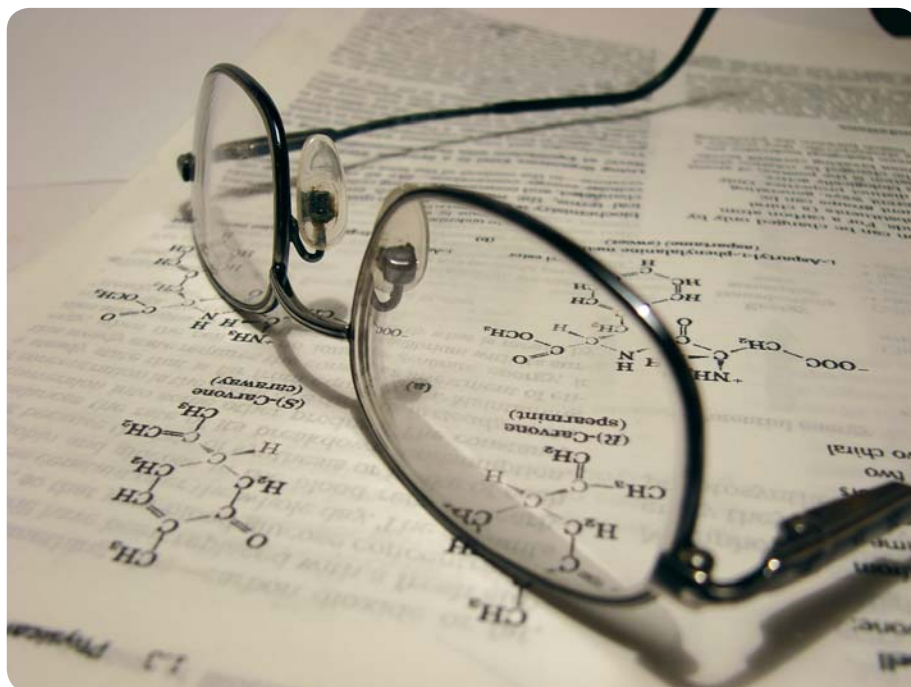
W związku z fizjologiczną rolą manganu, przez lata uważano, że nawet jego nadmiar nie wywołuje zmian w organizmie. Z tego powodu mangan i jego związki znalazły bardzo szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Narażenie zawodowe na mangan występuje głównie podczas wydobywania i przetwarzania rud manganu, produkcji stopów, w stalowniach, spawania i produkcji suchych ogniw. Pierwsze doniesienia o przypadkach przewlekłego zatrucia manganem opisano wprawdzie już w latach 80. XIX wieku, ale dopiero obecna sytuacja zwróciła uwagę badaczy na możliwe toksyczne oddziaływanie związków manganu na organizm.

W artykule zostały przedstawione aktualne poglądy dotyczące skutków toksycznego wpływu manganu na organizm. Omówiono w szczególności wpływ manganu na układy: nerwowy, oddechowy i krążenia. Opisywane skutki ekspozycji na mangan powinny skłaniać do redukcji zawodowego i środowiskowego narażenia na ten metal.

Exposure to manganese

For years it was suggested that the physiological activity of manganese does not cause significant pathological changes in the body. Moreover, manganese was widely used in industry because of its lack of toxicity. Occupational exposure to manganese is especially present in subjects involved in manganese mining and its processing. First reports on chronic intoxication with manganese were described in the 1880s, but it was only in recent years that researchers have begun to consider the potential adverse effects of manganese on the body.

The paper discusses current points of view on the toxic effect of manganese on the body, especially on the nervous, respiratory and cardio-vascular systems. Awareness of negative the effects of manganese on health should prompt us to reduce occupational and environmental exposure to this metal.



Fot. Dumitru Ionut / Stock.XCHNG

Wstęp

Mangan, w przeciwieństwie do innych metali ciężkich typu ołów czy kadm, jest pierwiastkiem niezbędnym do właściwego funkcjonowania organizmu. Z uwagi na to, że jony manganu są zaangażowane w wiele procesów w organizmie, przez lata uważano, iż nawet ich nadmiar nie skutkuje wystąpieniem niekorzystnych zmian w organizmie. Z tego powodu mangan i jego związki znalazły bardzo szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Po tym, gdy udowodniono toksyczność związków ołowiu, tetraetylek ołowiu dodawany jako środek przeciwstukowy do benzyn i olejów zastąpiono trikarbonylkiem cyklopentadienyłu manganu. W wyniku tych zmian w ciągu ostatniego wieku wydobywanie rud manganu wzrosło 30-krotnie i w latach 90. XX wieku osiągnęło poziom 32 mln ton rocznie. W konsekwencji

w ostatnich latach wielokrotnie wzrosło stężenie jonów manganu (II) w atmosferze, wodzie pitnej i żywności [1].

Pierwsze doniesienia o możliwych przypadkach przewlekłego zatrucia manganem opisano wprawdzie już w latach 80. XIX wieku, ale dopiero obecna sytuacja zwróciła uwagę badaczy na prawdopodobne toksyczne oddziaływanie manganu na organizm [2,3]. W tabeli 1. przedstawiono chemiczne i fizyczne właściwości tego pierwiastka i niektórych jego związków.

Zastosowanie i zawodowe narażenie na mangan

Jak już wspomniano, mangan i jego związki znalazły bardzo szerokie zastosowanie w wielu gałęziach przemysłu. Mangan stosowany jest jako utleniacz w procesach me-

Tabela 1

CHEMICZNE I FIZYCZNE WŁAŚCIWOŚCI MANGANU I JEGO NIEKTÓRYCH ZWIĄZKÓW
Chemical and physical properties of manganese and some of its compounds

Związek	Wzór chemiczny	Względna masa atomowa lub cząsteczkowa	Temperatura topnienia, °C	Temperatura wrzenia, °C	Nr CAS	Rozpuszczalność
Mangan	Mn	54,94	1244	1962	7439-96-5	ulega rozkładowi w zimnej i gorącej wodzie, rozpuszczalny w rozcieńczonych kwasach
Octan manganu(II)	Mn(C ₂ H ₃ O ₂) ₂	173,02	-	-	-	rozpuszczalny w zimnej wodzie (ulega rozkładowi); rozpuszczalny w alkoholu
Chlorek manganu(II)	MnCl ₂	125,84	650	1190	7773-01-5	rozpuszczalny w zimnej wodzie oraz w alkoholu
Węglan manganu(II)	MnCO ₃	114,95	ulega rozkładowi	ulega rozkładowi	-	rozpuszczalny w zimnej wodzie i w rozcieńczonych kwasach
Azotan manganu(II)	Mn(N ₃) ₂ · 4H ₂ O	251,01	25,8	1294	-	rozpuszczalny w zimnej i w gorącej wodzie oraz w alkoholu
Tlenek manganu(IV)	MnO ₂	86,94	-0,535	-	1313-13-9	rozpuszczalny w kwasie solnym
Tlenek manganu(III)	Mn ₂ O ₃	157,87	-0,1080	-	-	rozpuszczalny w kwasie solnym
Metakrzemian manganu(II)	MnSiO ₃	131,02	1323	-	-	nierozpuszczalny w wodzie i w kwasie solnym
Siarczan manganu(II)	MnSO ₄	151,00	700	850 ulega rozkładowi	7785-87-7	rozpuszczalny w zimnej i w gorącej wodzie oraz w alkoholu
Siarczan manganu(III)	Mn ₂ (SO ₄) ₃	398,06	160	-	-	ulega rozkładowi w wodzie
Siarczek manganu	MnS	87,00	ulega rozkładowi	-	-	rozpuszczalny w kwasie solnym i w rozcieńczonym kwasie
Disiarczek manganu	MnS ₂	119,07	ulega rozkładowi	-	-	ulega rozkładowi w kwasie solnym
Nadmanganian potasu	KMnO ₄	158,00	ulega rozkładowi	< 240	7722-64-7	rozpuszczalny w zimnej i w gorącej wodzie, w kwasie siarkowym i w acetonie, ulega rozkładowi w alkoholu

talurgicznych, do wyrobu stopów z żelazem, cynkiem i miedzią; w przemyśle chemicznym, ceramicznym, włókienniczym, elektrotechnicznym (elektrody spawalnicze), do produkcji barwników, preparatów ochrony roślin, nawozów sztucznych, farb, lakierów, glazur, suchych baterii, ogni sztucznych, konserwan-

tów gumy i drewna, zapatek czy linoleum. Ponadto trikarbonylek cyklopentadienu manganu (MMT) – jeden ze związków metaloorganicznych manganu – wykorzystywany jest jako środek przeciwstukowy w produkowanych benzynach bezołowiowych oraz olejach napędowych [4].

Tabela 2

LICZBA OSÓB NARAŻONYCH NA MANGAN I JEGO ZWIĄZKI NIEORGANICZNE

The number of people exposed to manganese and its compounds

Liczba zatrudnionych na stanowiskach pracy, gdzie występuje mangan [7439-96-5] i jego związki nieorganiczne w stężeniach (natężeniach) powyżej NDS/NDN – stan na koniec 2007 r., według województw	
podkarpackie	201
podlaskie	1
pomorskie	127
śląskie	228
świętokrzyskie	21
wielkopolskie	140
zachodniopomorskie	156

Narażenie zawodowe na mangan występuje głównie podczas wydobywania i przetwarzania rud manganu, produkcji stopów, w stalowniach, w czasie spawania i produkcji suchych ogniw, szczególnie narażeni są zatem górnicy rud manganowych oraz hutnicy zajmujący się odlewaniem i rafinacją. W przeszłości narażenie zawodowe było bardzo duże. Obecnie stężenia manganu w powietrzu środowiska pracy mieszczą się w zakresie od 0,01 do kilku lub kilkunastu mg/m³.

Wg danych GIS z 2007 roku w Polsce liczba osób narażonych na mangan i jego związki nieorganiczne w stężeniach powyżej wartości NDS (0,3 mg/m³) wynosiła 1011 (w tabeli 2. przedstawiono szczegółowe dane na ten temat). W pobliżu obiektów przemysłowych mieszkańcy mogą być narażeni na dawki 200 µg/24 h wchłaniane z powietrzem atmosferycznym. Największe stężenia metalu występują w produktach roślinnych (0,1 do 0,305 mg/kg), co może powodować przekroczenie bezpiecznej dziennej dawki tego pierwiastka [5].

Wpływ manganu na ośrodkowy układ nerwowy

Dla manganu najbardziej charakterystyczne są zatrucia przewlekłe. Objawy podobne do choroby Parkinsona narastają stopniowo i pojawiają się dopiero po kilkunastu, rzadziej po kilku latach kontaktu z manganem. Możliwe jest również wystąpienie zaburzeń neurologicznych nawet po wieloletnim przerwaniu narażenia zawodowego [6]. Zaburzenia te narastają bardzo wolno przez wiele lat. Początkowe objawy są niecharakterystyczne i przeważnie ograniczają się do zespołu rzekomonerwicowego ze zmianami podmiotowymi typu narastające zmęczenie, nadpobudliwość, zaburzenia snu

i krótkotrwałej pamięci, spadek masy ciała. Mogą się pojawić bóle i zawroty głowy, drętwienie palców rąk (akroparestezie), bolesne kurcze mięśni i łydek. Dość częste są zaburzenia sfery seksualnej (obniżenia libido) z upośledzeniem procesu powstawania plemników (spermatogenezy). Występujący w początkowej fazie toksycznego działania manganu wzrost syntezy dopaminy może prowadzić do zaburzeń behawioralnych z objawami nadpobudliwości, agresywnością, a nawet krótkotrwałymi stanami psychiatrycznymi.

W miarę pogłębiania się niedoboru dopaminy stopniowo zaczynają się pojawiać uchwytnie w badaniu neurologicznym, organiczne zmiany w układzie nerwowym. Do początkowych objawów zubożenia mimiki, rzadkiego mrugania powiek, braku współruchów przy chodzeniu dołącza się narastające ogólne zubożenie ruchowe (bradykineza), ograniczające sprawność, zwłaszcza manualną. Zmienia się charakter pisma (mikrografia), mowa staje się cicha i monotonna, twarz zostaje pozbawiona

mimiki. Objawom tym towarzyszy często niewielka lub umiarkowana sztywność mięśni w kończynach górnych z charakterystyczną skokową zmianą napięcia mięśni podczas wykonywania biernego ruchu, określana jako wzrost napięcia mięśniowego typu „koła zębatego”. Drobne drżenia głowy, języka bądź rąk mogą wyprzedzać obecność innych objawów neurologicznych. Dochodzi do rozwoju encefalopatii manganowej (uszkodzenia mózgu wywołanego manganem), w której objawy mają zwykle charakter zmian nieodwracalnych. Uważa się nawet, że organiczne uszkodzenia ośrodkowego układu nerwowego (OUN) w tej encefalopatii mają tendencję do narastania pomimo prowadzonego leczenia [7].

Wpływ manganu na układ oddechowy

Bardzo rzadko podczas zawodowego narażenia dochodzi do ostrych zatruc związkami manganu. Zatrucia ostre najczęściej opisuje się u osób, które zażyły manganian (VII) potasu

w celach samobójczych. U osób zawodowo narażonych na duże stężenia pyłów i par manganu również rzadko opisywano objawy ostrego zatrucia. Mangan w postaci pyłów i par wchłania się najczęściej przez drogi oddechowe, a zatem wydaje się możliwe ujawnienie się toksycznego działania manganu na układ oddechowy. Wchłonięcie w krótkim czasie dużej dawki może wywołać zapalenie górnych dróg oddechowych, rzadziej płatowe zapalenie płuc, zapalenie oskrzeli bądź objawy gorączki metalicznej z dusznością, osłabieniem, wysoką gorączką i suchym kaszlem. Wymienione postaci kliniczne ostrych zatruc mają z reguły dobre rokowanie [8].

Również przewlekłe oddziaływanie manganu na układ oddechowy skutkuje wystąpieniem określonych objawów. Mangan sprzyja wytwarzaniu wolnych rodników tlenowych i hamuje aktywność enzymów antyoksydacyjnych. Wśród chorób układu oddechowego, w patogenezie których rozważa się współdziałanie wolnych rodników



Fot. Muskegon Community Collage

wymienia się astmę, dysplazję oskrzelowo-płucną, rozedmę płuc, zespół błon szklistych oraz przewlekłe zapalenie oskrzeli. Przewlekła ekspozycja na mangan wydaje się więc zwiększać ryzyko wystąpienia wymienionych jednostek chorobowych.

Wśród skutków przewlekłej zawodowej ekspozycji na mangan wymienia się nieprawidłowości przepływu powietrza przez drogi oddechowe wyrażone odchyleniami od normy w badaniu spirometrycznym. Pyły manganu przyczyniają się do aktywacji makrofagów płucnych (jednego z rodzajów białych krwinek, pełniących w tkance płucnej funkcje odpornościowe). Uwalnianie szeregu mediatorów reakcji zapalnej i enzymów litycznych przez pobudzone cytokinami wydzielonymi przez makrofagi, granulocyty migrujące do tkanki śródmiąższowej płuc, sprzyja przebudowie drzewa oskrzelowego, prowadząc w konsekwencji do rozwoju przewlekłej obturacyjnej choroby płuc [9].

Wpływ manganu na układ krążenia

Skutek oddziaływania manganu na układ krążenia stanowi wypadkową wielu mechanizmów. Na podstawie przeprowadzonych w ostatnich 10 latach badań wnioskuje się, że wprawdzie w odpowiednio dobranych zakresach dawek jony manganowe mogą wpływać pozytywnie na stan serca i naczyń, jednak już niewielkie przekroczenie fizjologicznych stężeń związków manganu w tkankach prowadzi do zmian oraz zaburzeń czynnościowych i molekularnych mogących skutkować rozwojem chorób układu krążenia. Niekorzystne modyfikacje w układzie krążenia organizmu ekspozowanego na mangan w warunkach środowiska pracy pojawiają się jednocześnie ze zmianami w układzie nerwowym – ponieważ są jednak słabiej nasilone, mogą być niezauważone lub pominięte.

W sercach pracowników hut narażonych na wysokie stężenia związków zawierających jony Mn^{2+} obserwuje się niekorzystne zmiany morfologiczne i czynnościowe. Zmiany morfologiczne polegające na występowaniu drobnych zwłóknień, falistości włókien mięśniowych oraz odkładania się nieregularnych złogów wapniowych opisuje się jedynie podczas bardzo intensywnej ekspozycji na związki manganowe. Mangan w stężeniach niższych wywołuje przede wszystkim zaburzenia czynnościowe. W doświadczalnych badaniach *in vitro* związki manganu w niskich stężeniach powodują zmniejszenie siły skurczu komórek mięśnia sercowego.

Przewlekłe narażenie na mangan i jego związki powoduje wystąpienie efektów naczyniowych. Polegają one na występowaniu tendencji do nadmiernego obkurczenia naczyń i tym samym zmniejszenia ich średnicy w okre-

ślonych obszarach naczyniowych. Zmiany te mogą być analogiczne do występujących przy ekspozycji na ołów czy nikiel. Ponad wszelką wątpliwość wykazano, że ekspozycja na chlorek manganu ($MnCl_2$) prowadzi do zaburzenia procesów krzepnięcia i fibrylizy (fizjologiczny proces rozpuszczania skrzepu). Prawdopodobny wydaje się również wpływ Mn na syntezę i metabolizm tlenu azotu (śródbłonkowego czynnika rozszerzającego naczynia) i endoteliny (śródbłonkowego czynnika zwężającego naczynia). W organizmie ekspozowanym na związki manganowe obserwuje się niedobór tlenu azotu i innych substancji rozszerzających naczynia oraz nadmiar endoteliny.

Wszystkie omówione pokrótce mechanizmy molekularne oddziaływania manganu na układ krążenia przyczyniają się do zwiększenia ryzyka wystąpienia miażdżycy i nadciśnienia tętniczego u osób pracujących w narażeniu na ten pierwiastek. Wprawdzie dostępne dane na temat wpływu manganu na występowanie i rozwój miażdżycy są fragmentaryczne i niespójne, jednak można przyjąć, że mangan ma działanie miażdżycogenne [10].

Diagnostyka zatruc

U pracowników, podejrzanych o zatrucie manganem lub pracujących dłuższy czas w narażeniu na mangan należy oznaczyć we krwi biochemiczny wskaźnik narażenia i działania toksycznego manganu – stężenie manganu w surowicy krwi (Mn-b). Nie zaleca się natomiast oznaczanego dawniej stężenia manganu w moczu (Mn-u). Za wartości prawidłowe w populacji, bez względu na to, czy występuje narażenie, czy nie, przyjmuje się wyniki nieprzekraczające $10 \mu g/l$. Zatruciom związkami Mn towarzyszą również zmiany wskaźników biochemicznych krwi, takie jak: wzrost stężenia beta-globulin, hiperbilirubinemia, wzrost aktywności aminotransferazy asparaginowej, spadek aktywności dehydrogenazy mleczanowej, zmniejszenie stężenia jonów Mg^{2+} , przy jednoczesnym wzroście stężenia jonów Ca^{2+} , a także zmniejszenie stężenia hemoglobiny i glutationu wewnątrzerytrocytarne [11].

Podsumowanie

Podsumowując należy stwierdzić, że związki manganu wpływają w istotny sposób na stan zdrowia osób zawodowo na nie ekspozowanych, zwłaszcza na funkcje układów: nerwowego, oddechowego i krążenia. Układ nerwowy jest najbardziej narażony na działanie manganu. Według obecnego stanu wiedzy przewlekłe narażenie na związki manganu prowadzi do objawów zespołu parkinsonoidalnego. Jego powstanie związane jest z uszkodzeniem wolnorodnikowym komórek

układu pozapiramidowego, a w szczególności układu dopaminergicznego. Wśród chorób układu oddechowego, w patogenezie których rozważa się współdziałanie narażenia na mangan, wymienia się astmę, dysplazję oskrzelowo-płucną, rozedmę płuc, zespół zaburzeń oddechowych, przewlekłe zapalenie oskrzeli oraz przewlekłą obturacyjną chorobę płuc. Wpływ manganu na układ sercowo-naczyniowy stanowi wypadkową wielu oddziaływań. Prawdopodobne jest, że zmiany w układzie krążenia pojawiają się równocześnie ze zmianami w układzie nerwowym, są jednak mniej nasilone i dlatego często niezauważane lub pomijane. Należy jednak podkreślić, że liczne aspekty wpływu manganu na funkcje układu krążenia, jak i zależności pomiędzy zmianami w układzie krążenia i zaburzeniami neurologicznymi u osób ekspozowanych na mangan, pozostają niewyjaśnione.

Wydaje się, że skutki ekspozycji na ten pierwiastek będą w następnych latach coraz bardziej widoczne. Zgodnie z informacjami uzyskanymi w Komitecie Naukowym ds. Dopuszczalnych Norm Zawodowych Narażenia na Oddziaływanie Czynniki Chemiczne w Pracy (SCOEL) Unii Europejskiej rozpoczęte zostały prace nad ustaleniem indykatywnych dopuszczalnych wartości narażenia zawodowego (IOELV) dla tego metalu i jego związków nieorganicznych.

PIŚMIENNICTWO

- [1] C. S. Burgoa *Exposure to Manganese: Health Effects on the General Population, a Pilot Study In Central Mexico*. Environ Research Section 2001, 85, s. 90-104
- [2] R. G. Feldman *Occupational and Environmental Neurotoxicology*. Lippencott – Raven – Philadelphia – New York 1999, s. 168-188
- [3] H. K. Hundnell *Effects from environmental Mn exposures: A review of the evidence from non-occupational exposure studies*. "Neurotoxicology" 1999, 20:379-398
- [4] H. Langauer-Lewowicka *Mangan – zagrożenia środowiskowe*. „Medycyna Środowiskowa” 7(1)2004, s. 65-68
- [5] M. Jakubowski, H. Sińczuk-Walczak *Mangan i jego związki nieorganiczne – dokumentacja*. „Podstawy i Metody Oceny Środowiska Pracy” 2(32) 2002, s. 15-19
- [6] H. Langauer-Lewowicka, G. Jonderko, A. Kujawska *Obraz kliniczny przewlekłego zatrucia manganem na podstawie wybranych przypadków*. „Neur. Neurochir. Pol.” 4/1972, s. 547-552
- [7] B. Bazylewicz-Walczak *Neuropsychologiczne skutki narażenia zawodowego na mangan*. „Medycyna Pracy” 6/1996, s. 677-683
- [8] H. Langauer-Lewowicka *Wpływ manganu oraz jego związków na układ nerwowy*. „Medycyna Środowiskowa” 9(1)2006, s. 3-9
- [9] W. Seńczuk *Toksykologia współczesna*. Wydawnictwo Lekarskie PZWL, Warszawa 2005
- [10] J. A. Knight, D. A. Searles *The effects of various antioxidants on lipid peroxidation in stored whole blood*. "Ann. Clin. Lab. Sci." 1994, 24, s. 294-301
- [11] Marek K. *Choroby zawodowe*. PZWL, Warszawa 2003