Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Mangaan en anorganische mangaanverbindingen

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Directoraat-Generaal van de Arbeid

6000
S-AIST
30/12
SZW

S30-12

6000S-AIST-30/12 3e ex.

Protocollen voor de bedrijfsgezondheidszorg

Mangaan en anorganische mangaanverbindingen

Bibliotheek
Min. van Sociale Zaken
D-G v.d. Arbeid
Pb 69 2270 MA Voorburg

Onder redactie van de begeleidingscommissie
Onderzoeksmethoden Chemische Belasting

Juni 1989

Algemene gegevens

- chemische naam : mangaan
- chemische formule : Mn
- atomaire massa : 54,9
- CAS-nummer : 7439-96-5
- in dit rapport gebruikte afkortingen : Mn : mangaan en ionen
  Mn-B/S : Mn-gehalte in bloed/serum
  Mn-U : Mn-gehalte in urine

1. Fysisch-chemische eigenschappen

Mangaan

- aggregatietoestand : vast
- smeltpunt (1 bar) : 1244°C
- kookpunt (1 bar) : 1962°C
- oplosbaarheid : ontleedt in water
- valenties : 0, 1^+, 2^+, 3^+ , 4^+, 6^+, 7^+

Anorganische mangaanverbindingen

Verbinding	chemische formule	moleculair gewicht	oplosbaarheid in water	CAS-nummer
Mangaanmonooxyde	MnO	70,9	onoplosbaar	1344-43-0
Mangaandioxyde	MnO_2	86,9	onoplosbaar	1313-13-9
Mangaantrioxyde	Mn_2O_3	157,9	onoplosbaar	1317-34-6
Mangaan-carbonaat	$MnCO_3$	114,95	onoplosbaar	598-62-9
Mangaandichloride	$MnCl_2$	125,8	oplosbaar	7773-01-5
Mangaan-sulfaat	$MnSO_4$	151,0	oplosbaar	7785-87-7
Mangaan-sulfaat-monohydraat	$MnSO_4.H_2O$	169,0	oplosbaar	10034-96-5
Mangaan-acetaat	$Mn(C_2H_3O_2)_2$	173,0	oplosbaar	638-38-0
Mangaan-acetaat-tetrahydraat	$Mn(C_2H_3O_2)_2.4H_2O$	245,1	oplosbaar	6256-78-1
Kaliumpermanganaat	$KMnO_4$	158,0	oplosbaar	7722-64-7

2. Kinetiek

Opname:

De belangrijkste wijze van opname in de arbeidssituatie is via inademing van stof en aerosol. Depositie van stof en aerosolen kan plaatsvinden in de neus en de luchtwegen, waarbij de plaats van depositie bepaald wordt door o.a. de deeltjesgrootte. Voor deeltjes met een diameter van ongeveer 1 μm wordt de depositie in de luchtwegen geschat op 60%, bij een diameter van ongeveer 0.1 μm op 40%. Hoewel bij inspanning de procentuele depositie afneemt, neemt de absolute gedeponeerde hoeveelheid toe.

De enterale resorptie van Mn wordt gereguleerd door een homeostatisch mechanisme: de mate van resorptie

hangt af van de toegevoerde hoeveelheid èn het Mn-gehalte in de weefsels; hoe hoger de dosis, hoe lager de procentuele resorptie.
De enterale resorptie die toeneemt bij ijzergebrek, wordt bij de mens geschat op gemiddeld 3%.

Distributie:
In het bloed wordt Mn gebonden aan eiwitten (Mn^{3+} aan transferrine, Mn^{2+} aan α-macroglobuline). Het verdwijnt snel uit het bloed naar vooral de lever. De totale lichaamsbelasting aan mangaan werd in een Japans onderzoek geschat op 8 mg. Circa 35% hiervan bevond zich in spierweefsel en 20% in de lever. In ander onderzoek werden de hoogste concentraties mangaan gemeten in de lever, de nier, endocriene klieren en de darmen. Mn hoopt zich bij voorkeur op in mitochondriënrijke weefsels (lever, spieren). Slechts een klein deel wordt gedeponeerd in de hersenen, vooral in de cerebellumschors en de basale ganglia. Mn passeert de placenta; in een recent onderzoek bleek het Mn-S gehalte bij pasgeborenen zelfs drie maal hoger dan in serum van de moeder. Er vindt geen accumulatie plaats van mangaan in de longen van niet beroepsmatig blootgestelde personen als funktie van de leeftijd.

Uitscheiding:
Deze vindt hoofdzakelijk plaats met de faeces omdat de voornaamste excretie gebeurt via de gal. Slechts ongeveer 0,01% van de body burden wordt per dag met de urine uitgescheiden. Voorts bevatten ook zweet, haren, en moedermelk mangaan.

Halfwaardetijden:
In niet-beroepshalve blootgestelde personen werd een halfwaardetijd van de body burden berekend van 35,5 dag, terwijl die in gezonde Mn-mijnwerkers slechts 12,5 dag bedroeg. Bij hogere blootstelling neemt de halfwaardetijd af, vanwege de reeds genoemde homeostatische regulatie. Bij ex-mijnwerkers met chronische Mn-intoxicatie bleek de halfwaardetijd 26,5 dag; op grond hiervan is wel de conclusie getrokken dat juist die personen een chronische intoxicatie oplopen, die preexistent een slechte uitscheiding van Mn hebben.
In ratten bleek duidelijk dat de halfwaardetijd van in de hersenen aanwezig Mn aanzienlijk langer was dan die van de totale lichaamsbelasting. In apen bedroeg de halfwaardetijd van de uitscheiding van de totale lichaamsbelasting 94 dagen, terwijl 278 dagen observatie niet lang genoeg bleek om de halfwaardetijd voor de hersenen vast te stellen.

Roels e.a. (1987[a]) vonden bij werknemers die aan Mn-oxyden en -zouten werden blootgestelde een halfwaardetijd voor Mn-U die korter was dan 30 u.

3. Dynamiek

Kortdurende blootstelling:
De acute toxiciteit van Mn en Mn-verbindingen is lager dan voor de meeste andere metalen. Vers gevormde Mn-oxyde rook kan leiden tot metaaldampkoorts.

Langdurige blootstelling:
Twee orgaansystemen worden als *kritisch* beschouwd: de *luchtwegen* en het *centrale zenuwstelsel.* Bij werknemers blootgesteld aan Mn-oxyden bestaat er een verhoogde kans op morbiditeit en eventueel mortaliteit door longontsteking, pharyngitis en verschijnselen van CARA (met name bronchitis). Voorts kan er een psychiatrisch-neurologisch ziektebeeld ontstaan; enerzijds emotionele instabiliteit en prikkelbaarheid, en anderzijds Parkinsonisme. Roels et al (1987[b]) onderzochten met name de vroeg optredende nadelige verschijnselen bij 141 mannelijke werknemers (gem. leeftijd 34,3 jr. gem. blootstellingsduur 7,1 jr.) betrokken bij de productie van Mn-oxyden (Mn_3O_4 en Mn_2O_3) en Mn-zouten (Mn-sulfaat, -carbonaat, -nitraat). Als controlegroep werden 104 niet-blootgestelde werknemers onderzocht. De blootstelling bedroeg gemiddeld 1,33 mg Mn/m^3 (95% der concentraties $\leq$3,30 mg Mn/m^3). Het bleek dat bij minder dan 20 jaar blootstelling aan ongeveer 1 mg/m^3 Mn-houdend stof vroege nadelige effecten optraden: Klachten met betrekking tot de *luchtwegen* (meer hoesten en sputum opgeven in het koude seizoen en bronchitis), onafhankelijk van de rookgewoonten. De longfunctie was licht gestoord. Er kon geen dosis-respons relatie worden vastgesteld tussen de duur van blootstelling en de Mn-B en Mn-U gehalten. Als vroege effecten betreffende het *zenuwstelsel* kunnen worden genoemd vermoeidheid, oorsuizen, tremor en toegenomen prikkelbaarheid. Verder trad een grotere stijfheid van de romp op. De gemiddelde visuele reactietijd was verlengd, het korte geheugen verminderd en de oog-hand coördinatie was minder nauwkeurig. Klinisch chemische bepalingen zijn in het algemeen normaal, met uitzondering van de concentratie van calcium in serum die verhoogd was.
De verslechtering van de oog-hand coördinatie, de tremor en het calciumgehalte in serum namen toe met het Mn-B gehalte; effecten op de oog-hand coördinatie waren meetbaar vanaf Mn-B=10 μg/l; voor de andere twee kon geen drempelwaarde van het Mn-B gehalte worden vastgesteld.

4. Blootstelling buiten de arbeid

Mangaan wordt beschouwd als een essentieel element.
De dagelijkse met de voeding opgenomen hoeveelheid Mn wordt voor volwassenen geschat op 2 - 4 mg; in drinkwater mag het Mn-gehalte 50 μg Mn/l niet overschrijden. De concentratie in de buitenlucht is waarschijnlijk lager dan 1 μMCg Mn/m^3.

5. Biologische monitoring

Op groepsbasis bestaat er een correlatie tussen het Mn-U gehalte en de *recent* gemeten concentraties in de lucht op de werkplek. Het *Mn-B* gehalte verschaft een maat voor de totale *body burden* en tot op zekere hoogte voor de mogelijkheid van het optreden van vroege verschijnselen en klachten. Er bestaat geen goede correlatie tussen het Mn-U en het Mn-B gehalte. In het in 3 besproken onderzoek met langdurige blootstelling aan gemiddeld 1,33 mg Mn/m^3 bedroeg Mn-U 0,06-140,6 μg/g creatinine en Mn-B 1,0-35,9 μg/l. Roels et al (1987[a]) gaven als tentatieve biologische grenswaarde voor Mn-B 10 μg/l aan.
Als *referentiewaarden* bij niet-beroepshalve blootgestelde werknemers geldt voor het Mn-B gehalte minder dan 13,1 μg Mn/l (95% $\leq$ 10 μg Mn/l) en voor het Mn-U gehalte minder dan 50 μg/g creatinine.

6. Methoden voor opsporing van vroege effecten

Ten aanzien van de *luchtwegen:* vastleggen van klachten; onderzoek van longfuncties (zie longfunctieprotocol).
Ten aanzien van het *zenuwstelsel:* vastleggen van klachten, met name vermoeidheid, oorsuizen, tremor, prikkelbaarheid, stijfheid van romp; (laten) bepalen van visuele reactietijd, vinger/hand tremor, oog-hand coördinatie via gevalideerde methoden.

7. Overwegingen

Oudere publicaties over Mn-B en Mn-U zijn ten dele onbetrouwbaar; internationaal vergelijkend onderzoek van de analytische kwaliteit van de bepalingen werd nog niet uitgevoerd.
Roken kan de door blootstelling aan mangaan veroorzaakte klachten en verschijnselen van de luchtwegen versterken. De Mn gehalten in bloed en weefsels kunnen toenemen bij aangeboren hartgebreken, coronair infarct, infectie en psychoses. Bij blootstelling aan anorganisch lood kan het Mn-B gehalte stijgen, doordat Mn aan het (verhoogd) porphyrinegehalte in de erythrocyten gebonden wordt.

8. Monstername en analyse

Gezien de lange halfwaardetijden is het tijdstip van afname van bloed- en urinemonsters niet kritisch. Aanbevolen wordt monsters af te nemen aan het einde van de werkweek. Gezien de lage concentraties in bloed en urine dient contaminatie van de monsters te worden voorkómen. Met name bij de verzameling van urinemonsters dienen hiertoe de nodige voorzorgen te worden genomen (douchen vòòr de mictie, geen werkkleding dragen, zoveel mogelijk stofvrije ruimte).
Mn kan worden bepaald d.m.v. neutronen-activering en atoomabsorptie spectrofotometrie. Gezien de moeilijkheidsgraad van de bepaling van Mn dient men deze te laten uitvoeren door daarin gespecialiseerde laboratoria.

9. Conclusie

De huidige MAC-waarde is voor:

- Mangaan en -verbindingen : 3 mg Mn/m^3-tgg 15 min.
- Mangaan (rook) : 1 mg Mn/m^3-tgg 8 u.

De Werkgroep van Deskundigen van het Directoraat-Generaal van de Arbeid adviseerde in 1982 voor:

- anorganisch mangaan en mangaanverbindingen : 1 mg Mn/m^3-tgg 8 u.
  3 mg Mn/m^3-tgg 15 min.

10. Literatuur

M. Saric. Manganese in: L. Friberg, G.F. Nordberg and V.B. Vouk (Eds.). Handbook on the Toxicology of Metals. Vol. II, Amsterdam, Elsevier 1986, p. 354-386.
H. Roels, R.R. Lauwerys, P. Genet et al. 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* (1987a) 297-305.
H. Roels, R.R. Lauwerys, J.P. Buchet et al. Epidemiological survey among workers exposed to manganese: effects on lung, central nervous system and some biological indices.
Am. J. Ind. Med. *11* (1987b) 307-327.
Werkgroep van Deskundigen. Rapport inzake grenswaarde Mangaan. Voorburg, Directoraat-Generaal van de Arbeid, 1982.

De Nationale MAC-lijst, 1989.
Arbeidsinspectie P145.
Directoraat-Generaal van de Arbeid, Voorburg.

ISSN 0921-9218/2.09.312/8906

Uitgave van het Directoraat-Generaal van de Arbeid van
het Ministerie van Sociale Zaken en Werkgelegenheid,
Postbus 69, 2270 MA Voorburg