

- 1980: 1. Gösta Lindstedt och Jan Sollenberg: Polyaromater i arbetsmiljön.  
 2. L.M. Ödkvist, I. Åstrand, B. Larsby och C. Käll: Ger styren störningar i människans balansapparat?  
 3. Per Höjerdal och Sven Alenius: Bestämning av oljedimavskiljares avskiljningsförmåga - II Provresultat för sexton avskiljare.  
 4. Karl Gunnar Lövstrand och Sven Bergström: Exposition för elektriska fält. En kartläggning av den elektrofysikaliska arbetsmiljön i ställverk  
 5. Rolf Alexandersson, Birgitta Kolmodin-Hedman, Göran Hedenstierna och Moje Magnusson: Diisocyanater - HDI. Lungfysiologiska undersökningar av billackerare.  
 6. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 11. Klor Klordioxid.  
 7. Samuel W Glass and Sten Sundin: Factors effecting vibration levels in impact drills.  
 8. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 12. Kolmonoxid  
 9. Rolf Alexandersson och Jan-Henrik Atterhög: Undersökningar över effekter av exposition för kobolt. VII. Hjärteffekter av exposition i svensk hårdmetallindustri.  
 10. Birgitta Kolmodin-Hedman, Rolf Alexandersson och Göran Hedenstierna: Diisocyanater - MDI. Lungfysiologiska undersökningar på personal i plastindustri.  
 11. Ewa Wigaeus, Stina Holm och Irma Åstrand: Exposition för aceton. Upptag och elimination hos människa.  
 12. Göran Blomquist, Erik Johansson, Bengt Söderström och Svante Wold: Karakterisering och identifiering av mögelsvamp med pyrolys-gaskromatografi - Pattern-Recognition (Py-Gc-Pr).  
 13. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 13. Borsyra och Borax.  
 14. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation 14. Etylenglykol.  
 15. Sven Carlsöö: Vibrationers inverkan på skelett, leder och muskler. Litteraturstudie.
16. Per Höjerdal och Sven Alenius: Stoftavskiljare med rensbart mikrofilter. Prov med kvartsdamm, svetsrök och oljedimma.  
 17. Lars Friberg: Kriteriedokument för gränsvärden. Kadmium.  
 18. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 15. Isopropanol.  
 19. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 16. Hexan.  
 20. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 17. 1-Butanol.  
 21. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 18. Koppar.
- 1981: 1. Ingvar Lundberg: Serumenzyminivåer hos plastbåtsarbetare exponerade för styren.  
 2. Ingvar Lundberg: Medicinsk undersökning av färgindustriarbetare långvarigt exponerade för en blandning av organiska lösningsmedel.  
 3. Maths Berlin och Anders Tunek: Kriteriedokument för gränsvärden. Bensen.  
 4. P C Elmes and J C Wagner: Criteria document for swedish occupational standards: Man Made Mineral Fibres.  
 5. Alf Askergren: Organic solvents and kidney function. A methodologic and epidemiologic study.  
 6. Lars Ehrenberg, Tore Hällström och Siv Osterman-Golkar: Kriteriedokument för gränsvärden. Etylenoxid.  
 7. Ann-Sofie Ljungberg och Francesco Gamberale: Lyft i sidled - fysiologiska och psykologiska reaktioner.  
 8. Eva Lydahl, Bo Philipson, Mats Levin, Anders Glansholm, Bengt Knave och Björn Tengroth: Infraröd strålning och grå starr.  
 9. Bengt Sjögren: Arbetsmiljöproblem vid svetsning. 14. Relationer mellan luft- och urinhalter av fluorider, krom och nickel vid svetsning.  
 10. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation: 19. Epiklorhydrin.

## NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

30

Mangan

och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT

Gösta Gemne

Solna februari 1982

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Francesco Gamberale, Bengt Jonsson, Gösta Lindstedt, Ulf Ulfvarson och Jan E Wahlberg.

Arbetsarkivstyrelsen, 171 84 Solna

Inom Nordiska Ministerrådets projekt för dokumentation av yrkeshygieniska gränsvärden har bildats en expertgrupp för att leda arbetet.

John Erik Bjerk	Direktoratet for arbeidstilsynet Oslo
Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet Köpenhamn
Sven Hernberg	Institutet för arbetshygien Helsingfors
Thorkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen Islands Universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt Oslo
Ole Svane	Direktoratet for arbeidstilsynet Köpenhamn
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen Solna
Harri Vainio	Institutet för arbetshygien Helsingfors

Målsättning för arbetet är att med stöd av en genomgång och värdering av föreliggande litteratur om möjligt komma fram till ett dos-effekt och dos-responsresonemang att läggas till grund för diskussion om yrkeshygieniskt gränsvärde. Detta är i de flesta fall inte möjligt och då blir uppgiften att i samma syfte utvärdera den litteratur som finns. Det är däremot inte expertgruppens uppgift att ge direkta förslag till gränsvärden.

Litteratursökning och insamling av material har ombesörjts av ett sekretariat, dokumentalist G. Heimbürger, med placering vid Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Det insamlade materialet värderas och ett dokumentförslag utarbetas av författare som föreslås av expertgruppens nationella grupper. Förslaget diskuteras, bearbetas och diskuteras av expertgruppen innan det blir antaget.

Endast artiklar som bedömts vara pålitliga och av betydelse för just denna diskussion åberopas i detta dokument.

Biologiska halter är angivna i mol/l eller mg/kg, lufthalter i mg/m<sup>3</sup>. Om halterna i de refererade arbetena ej är uttryckta i dessa sorter är de såvitt möjligt omräknade med angivelse av den ursprungliga sorten inom parentes.

Värderingen av det insamlade litteraturmaterialet och sammanställningen av detta dokument har utförts av med dr, doc. Gösta Gemne, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Dokumentförslaget har diskuterats med expertgruppen, bearbetas och vid expertgruppens möte 1981.04.01 antagits som dess dokument.

INNEHÅLLSFÖRTECKNING	Sid
BAKGRUND	7
TOXIKOLOGI	8
1. METABOLISK MODELL	8
1.1. Upptag	8
1.1.1. Luftvägar	8
1.1.2. Magtarmkanal	8
1.1.3. Hud	9
1.2. Distribution	9
1.3. Biotransformation	10
1.4. Eliminering	10
1.4.1. Luftvägar	10
1.4.2. Njurar	10
1.4.3. Galla, magtarmkanal, pancreas	10
1.4.4. Andra elimineringsvägar	11
1.5. Biologiska halveringstider	11
1.6. Faktorer som påverkar metabolismen	11
2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER	13
3. ORGANEFFEKTER	14
3.1. Hud, konjunktiva, öga	14
3.2. Nervsystem	14
3.3. Andningsorgan	16
3.3.1. Övre luftvägar	16
3.3.2. Bronker, lungor	16
3.4. Magtarmkanalen	17
3.5. Lever	17
3.6. Njurar	17
3.7. Blod och blodbildande organ	18
3.8. Cirkulationsorgan	18
3.9. Reproduktionsorgan	18
3.10. Foster	18
4. ALLERGI	18

5. GENOTOXISKA EFFEKTER	19
5.1. Effekter i modellsystem	19
5.2. Mutationer	19
5.3. Kromosomskador	19
6. CANCEROGEN EFFEKT	19
7. EXPONERINGSINDIKATORER	20
7.1. Luftkoncentrationer	20
7.2. Biologiska indikatorer	21
8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS	21
8.1. Kortvarig, hög exponering	21
8.2. Effekter av långvarig exponering	23
8.2.1. Övergående effekter	23
8.2.2. Bestående skada	24
9. FORSKNINGSBEHOV	24
10. DISKUSSION OCH VÄRDERING	24
11. METYLCYKLOPENTADIENYLMANGANTRIKARBONYL, MMT	25
11.1. Användning	26
11.2. Toxicitet vid exponering för nedbrytnings- produkten i bilavgaser, $Mn_3O_4$	26
11.3. MMT-toxicitet vid exponering för vätskefas	27
12. SAMMANFATTNING	28
13. ENGLISH SUMMARY	28
14. LITTERATURFÖRTECKNING	31
Appendix I	45
Appendix II	48

## BAKGRUND

Naturlig förekomst. Mangan har utbredd förekomst och uppskattas utgöra ca 0,1% av den fasta jordskorpan. Brytvärda manganmalmer förekommer på många ställen i världen, speciellt tillsammans med järnmalmer. I Skandinavien förekommer mangan i vissa järnmalmer, på sina ställen i koncentrationer upp till 15%.

Mangan ingår som essentiell spårmetall i alla levande organismer.

Användningsområden. Mangan har vidsträckt användning som legeringsmedel i vissa stålsorter och vissa andra metallegeringar, ingår t ex i svetselektroder och elektriskt material. Mangan ingår som  $MnO_2$  i torrcellsbatterier. Olika mangansalter används som färgämnen i glas, glasyrer, emaljer. I kemisk industri används mangansalter som katalysatorer, flussmedel, oxidations/reduktionsmedel. Vissa mangansalter ingår i gödningsmedel, blekmedel och desinfektionsmedel.

Mangan ingår i fungiciden "maneb" (manganetylenbisdithiokarbamat), men i den mån maneb är toxiskt anses detta främst bero på karbamtdelen och ämnet tas därför ej upp till behandling i detta dokument.

MMT (metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl) används som antiknackningsmedel i bensin. Då blytillsatsen till bensin minskas kan man räkna med att användningen av MMT kommer att öka, vilket kan medföra ökad exponering för såväl MMT (genom hudkontakt) som för dess förbränningsprodukt,  $Mn_3O_4$  (genom inhalation av aerosol). Dokumentationen rörande MMT kommer att behandlas i ett särskilt avsnitt (11. sid 26).

## TOXIKOLOGI

## 1. METABOLISK MODELL

1.1. Upptag1.1.1. Luftvägar

I försök på människa med inhalation av  $^{54}\text{MnCl}_2$  och  $^{54}\text{Mn}_2\text{O}_4$  i aerosol med partikelstorlek omkring  $1\ \mu\text{m}$  har Mena och medarbetare (70) visat resorption via lungorna.

1.1.2. Magtarmkanal

Mangan i födan resorberas normalt i tarmen, troligen i form av chelat med organiska ämnen (22). Djurexperiment har visat att vid peroral tillförsel av  $^{54}\text{Mn}$  endast 3-4% resorberas i tarmen hos råttor (46). Hos människa har upptaget av peroralt tillfört mangan också visats vara av storleksordningen 3% (70). Till magtarmkanalen kommer också manganpartiklar, som fränskilts i luftvägarna eller bronkerna (70).

I djurförsök har visats, att upptaget blir större med ökande mängd mangan tillsatt till födan (53). Tillsats av 0,02-M mangandiklorid i dricksvattnet till försöksdjur motsvarande ett intag av ca 4000  $\mu\text{g}$  Mn dagligen - vilket är 200 gånger större än normalintaget via födan i en kontrollgrupp - gav en halt i lever och diafragma, som var endast dubbelt så hög som hos kontrolldjuren. Ökande koncentrationer av mangansulfat i födan till råttor har visats leda successivt till relativt mindre inkorporering av mangan i bl a levern (2).

Det dagliga intaget med födan hos människa har skattats till 2-7 mg (90). Man uppskattar (Food and Nutrition Board, USA) ett acceptabelt säkert intag till 2,5-5,0 mg/dag (72). Det finns i litteraturen inga uppgifter om skillnader i resorption hos människa mellan lösliga och svårlösliga manganföreningar.

1.1.3. Hud

Det finns i den genomgångna litteraturen inga uppgifter om upptag via huden av organiska manganföreningar.

1.2. Distribution

En vuxen människa beräknas ha 12-20 mg Mn i kroppen (22). De högsta mangankoncentrationerna har påvisats i lever, tjocktarm och njure (omkring 1 mg/g våtvikt), medan hjärna uppgetts innehålla mellan 0,2-0,6  $\mu\text{g/g}$  (90,97,102). Mangan passerar placenta-barriären och ger hos fostret halter av ungefär samma storleksordning som hos vuxna (90,114).

I undersökningar med neutronaktiveringsanalys har observerats en variation av mangan i serum/plasma från 0,4 till 3,1  $\mu\text{g/l}$  (26,79,112) resp 9-19  $\mu\text{g/l}$  (58). I vissa undersökningar med samma analysmetod anges medelvärden på 0,6 till 4,3  $\mu\text{g/l}$  (25, 48,77) utan uppgift om variationsbredd.

Helblod hos personer utan yrkesmässig exponering har med neutronaktiveringsanalys visats innehålla mangankoncentrationer, som varierar mellan 8,6 och 14,5  $\mu\text{g/kg}$  blod (26,79). I andra arbeten rapporteras medelvärden, utan angivande av variationsbredd, på 8,4  $\mu\text{g/kg}$  (25) resp 24  $\mu\text{g/kg}$  (11). Bestämningar med atomabsorptionsspektrofotometri har visat variation mellan 8 och 14  $\mu\text{g/kg}$  (110) resp 12-38  $\mu\text{g/kg}$  (64). I en undersökning från Japan (102) har rapporterats betydligt högre värden (variationsbredd 12-270  $\mu\text{g/kg}$  hos 27 personer), men uppgift saknas om eventuell manganexponering.

Tvåvärt mangan ingår i vissa viktiga enzymer. En översiktlig framställning ges t ex av Lawrence och Sawyer (61).

I blodet transporteras mangan antingen bundet till erythrocyter (10) eller till ett transferrinliknande protein med en molekylvikt omkring 71 000, som isolerats från muslever (9).

Hos nyfödda möss skedde en kraftig ökning av manganinlagringen i hjärnan även vid manganfattig kost, t ex modersmjölk (28).

Manganhalten i hår diskuteras i avsnitt 1.4.4.

### 1.3. Biotransformation

Mangan uppges kunna undergå biotransformation: hos kor och getter binds 2-värd mangan i portakretsloppet huvudsakligen till  $\alpha_2$ -protein medan en liten del oxideras till 3-värd mangan och binds till tranferrin (45).

### 1.4. Eliminering

#### 1.4.1. Luftvägar

Inga uppgifter finns i litteraturen om eliminering av mangan via luftvägarna.

#### 1.4.2. Njurar

Elimineringen av mangan via njurarna uppgår normalt endast till någon procent av tillförd mängd (23,46). När 3 mg  $^{54}\text{Mn}$  per kg kroppsvikt gavs i.v. i form av mangandiklorid till råttor utsöndrades mindre än 0.1% i urinen inom en femdygnsperiod (59).

#### 1.4.3. Galla, magtarmkanal, pancreas

Manganhomeostasen i kroppen upprätthålls genom en effektiv, specifik (23) utsöndring, till 95-95% (8) genom faeces via gallan (46). Utsöndringen till gallan äger rum mot en koncentrationsgradient, vilket tyder på aktiv transport (59). Mangan som utskiljs i gallan har hos försöksdjur visats delvis reabsorberas (8,59). Vid manganbelastning sker utsöndringen i tarmen i accelererad takt, då också genom de övre delarna (8,80). I djurförsök har Britton och Cotzias (12) påvisat att utsöndringen av mangan blir snabbare med ökande intag.

#### 1.4.4. Andra elimineringsvägar

Inhalation av mangandioxidamm med partikelstorlek mindre än 2  $\mu\text{m}$  ledde hos rhesusapor till en dosberoende ackumulation av mangan i hår och päls (75a). Inkorporering av mangan i hår koncentreras till melaninhaltiga granula och mycket låga manganhalter påträffas i vitt hår, naglar och andra icke-pigmenterade strukturer (29), relativt mer i mörkare (melaninhaltigt) hår (39).

Mangan förloras också till mjölk (46) men i mängder som i det här aktuella sammanhanget är försumbara.

### 1.5. Biologiska halveringstider

I den genomgångna litteraturen har följande uppgifter påträffats om utsöndringstakten av experimentellt tillförd mangan (tabell 1). Publicerade resultat visar stora variationer, som delvis förklaras av skillnader i metodik, delvis av artdifferenser. Av de undersökningar, som gjorts, har i tabellen redovisats några som förefaller relevanta, nämligen två försök på råttor, ett på apa och tre från människa. Samtliga visar en snabbare och en långsammare fas. Genomgående är halveringstiden i huvudet längre än i övriga delar av organismen.

Lung-clearance av inhalerat  $^{54}\text{Mn}$  har hos människa också visats ha två faser (76), som längst 65 dygn. Efter inhalering av  $^{54}\text{MnO}_2$  visades vid helkroppsradiometrisk mätning hos friska, oexponerade halveringstiden ( $T_{1/2}$ ) vara 35,5 dygn, medan friska mangangruvarbetare hade  $T_{1/2} = 12,5$  dygn och personer med manganism, förflyttade till ej exponerat arbete, 26,5 dygn (71).

### 1.6. Faktorer som påverkar metabolismen

Vid ökad manganhalt i föda minskar det relativa upptaget (2). Samtidig tillförsel till försöksdjur av etanol (89,95) ökar både upptag och toxicitet av mangan. Vid förekomst av järnbrist hos människa och försöksdjur (20,70,83,94,109) ökar manganabsorptionen från magtarmkanalen.

Hos anemiska personer var resorptionen av  $^{54}\text{Mn}$  7,5% jämfört med 3,0% hos personer utan anemi (70).

Tabell 1. Biologiska halveringstider

Studerad art	Utskiljningstid	Referens
råtta	Utskiljning från åtminstone två compartments och i två faser; den första med T <sub>1/2</sub> 48-68 tim, den andra 230-300 tim. Manganfattig föda påverkade inte den första fasen men förlängde den andra kraftigt.	12
råtta	Från heikropp en långsam fas med T <sub>1/2</sub> = 14 d, från hjärna >34 d.	33
apa	Från heikropp en långsam fas med T <sub>1/2</sub> = 95 d, från hjärna >278 d.	32
homo	T <sub>1/2</sub> = 37,5 (heikropp) resp 25 d (lever). För huvudet var T <sub>1/2</sub> = 54 d.	24
homo	70% av injicerat <sup>54</sup> Mn eliminerades i två faser: en snabbare med genomsnittlig T <sub>1/2</sub> om 4 d, en långsammare med T <sub>1/2</sub> = 39 d.	65
homo	MnO <sub>2</sub> -inhalering: åtta icke-exponerade, friska individer - T <sub>1/2</sub> 35,5 (SD 8,40) dygn; 14 friska, exponerade gruvarbetare - T <sub>1/2</sub> 12,5 (SD 2,3) dygn; 12 exponerade gruvarbetare med klinisk manganism - T <sub>1/2</sub> 26,5 (SD 4,78) dygn (sistnämnda personer var i övrigt friska och hade förflyttats till icke-exponerat arbete pga sina manganism-symptom).	71
homo	Efter inhalation av <sup>54</sup> MnCl <sub>2</sub> utsöndrades metallen i två faser om 2,8 resp 65 dagar.	76

Då möss gavs dagliga injektioner av 4 mg MnCl<sub>2</sub> per kg kroppsvikt tillsammans med 1 mg järn(III)klorid per kg kroppsvikt (19), var manganackumuleringen i hjärnan avsevärt mindre än då enbart mangan gavs.

Försök att påverka manifesta symtom på manganförgiftning genom tillförsel av chelrande substanser (t ex EDTA) har varit i stort sett negativa.

## 2. TOXIKOLOGISKA MEKANISMER

Mangan ingår som essentiell spårmetall i vissa enzymer, t ex pyruvatdekarboxylas, som bidrar till glukoneogenesen (92).

Giftverkan i centrala nervsystemet anses bero på att metallen påverkar omsättningen av biogena aminer (27,28,37,68,71). Man har hos manganförgiftade människor påvisat skador fr a i nigrostriatala banor. Funktionellt-anatomiskt föreligger likheter mellan Parkinsons sjukdom och manganism. I båda fallen är skadan lokaliserad till de basala ganglierna. (Översikt i ref 68). Tillförsel av levo-dopa (den substans som effektivt påverkar symtomen i många fall av Parkinsons sjukdom) minskar också de neurologiska symtomen vid manganism (67,69).

Mangan anges kunna minska resistensen mot mikroorganismer, vilket skulle leda till pneumonier och liknande sjukdomstillstånd i lungorna (jfr 3.3.2.).

Att mangan skulle kunna ha en direkt inverkan på lungparenkymet genom att ingripa i alveolarcellernas metabolism antyds av resultat från inhalationsstudier på möss (3,93,103). Synergism mellan mangandamm och patogena mikroorganismer har visats i en rad djurförsök (4,6,7,66,116).

### 3. ORGANEFFEKTER

#### 3.1. Hud, konjunktiva, öga

Inga uppgifter finns i den genomgångna litteraturen om hudretande effekter av andra oorganiska manganföreningar än permanganater, som har en känd irriterande effekt.

Manganinducerade eksem är sällsynta i arbetsmiljösammanhang. En 1 mm stor flisa av metalliskt mangan, inopererad i glaskroppen på kanin, har visats ej ge någon toxisk reaktion (60).

#### 3.2. Nervsystem

Inga säkra uppgifter finns om manganotoxisk inverkan på perifera nervfunktioner. EMG var normalt hos patienter med manganism (1).

Skadeverkningar av mangan på det centrala nervsystemet yttrar sig i den kliniska bild, kallad manganism, som beskrivits mycket tidigt hos mangangruvearbetare (31) och arbetare sysselsatta med pulverisering av brunsten (55). Denna sjukdom har senare rapporterats också från stålindustrin, speciellt vid framställning av ferromanganlegeringar, liksom vid tillverkning av torrcellsbatterier.

Fallbeskrivningar, som ger en utmärkt bild av symptomatologin, finns i flera arbeten (t ex 21,43,81,84,91). Översikter har publicerats av bl a Cotzias och medarbetare (27,28) och Mena (68).

Den kliniska bilden har två komponenter: en inledande karakteriserad av motoriska och psykiska symtom, och en kroniciterande neurologisk fas, karakteriserad av muskelsvaghet samt gång- och talstörningar. Den inledande fasen - kallad "locura manganica" (fritt översatt: "mangangalenskap") - är självbegränsande, oavsett om exponeringen upphör eller ej. Den varar 1-3 månader, och de mest framträdande symtomen är nervositet och irritabilitet, tvångsmässigt beteende och emotionell instabilitet. Ibland

förekommer syn- och hörselhallucinationer, mardrömmar och omotiverade gråt- och skrattattacker. Patienterna är själva helt medvetna om sitt patologiska beteende, som de emellertid inte kan kontrollera.

Den kroniciterande fasen karakteriseras av muskelsvaghet och i många fall stelhet i benmuskulaturen samt gång- och talstörningar. Om exponeringen upphör, kan lätta fall av dessa symtom gå tillbaka, men i de flesta fall kvarstår de oförändrade och kan vara livet ut. I uttalade fall av manganism progredierar t o m symtomen, vilket resulterar i fullständig invaliditet.

Till de nämnda symtomen kommer i vissa fall en ökad muskeltonus även i armarna, kugghjulsfenomen, tremor, patologiska muskelreflexer i de nedre extremiteterna, abnormt stark salivering och mikrofografi. Stelhet i ansiktsmusklerna är vanlig (maskansikte), och gångsvårigheterna kan ytterligare kompliceras av att patienten tenderar att falla framåt eller bakåt vid gång (pro- resp retropulsion). Vissa patienter lyfter också på fötterna när de går på ett sätt som beskrivits som "tuppgång" (55).

Levodopa ger effektiv lindring av besvären i de fall där dystoni och rigiditet ingår (67,69), eljest inte alls (21,47).

I en ferromanganfabrik med en genomsnittlig exponering om 4,86 mg Mn/m<sup>3</sup> observerades hos drygt 30% av 160 anställda försämrat minne, ökad uttröttbarhet, hyperhidros eller impotens och hos 24% fingertremor (104). Bland 100 arbetare vid en elektrisk masugn i samma industri hade man en medelxponering om 3,2-8,6 mg Mn/m<sup>3</sup> luft, och där förekom i stort sett samma symtombild hos drygt 40% av de anställda (105).

Neuropsykiatriska symtom rapporterades också hos 8 av 36 anställda vid en egyptisk torrcellbatterifabrik. Av de åtta var fem sysselsatta i en lokal där manganhalten i luften i genomsnitt var 21,4 mg/m<sup>3</sup>, medan tre var exponerade för i genomsnitt 4,8 mg Mn/m<sup>3</sup>. Författarna framhåller att det förelåg påfallande



stora skillnader i individuell känslighet (41).

### 3.3. Andningsorgan

#### 3.3.1. Övre luftvägar

Endast en undersökning av mangan effekter på människans övre luftvägar har påträffats, i en fabrik, där man framställde kaliumpermanganat och exponering skedde för mangandioxidamm och kaliumpermanganatspray, förekom nasofaryngit av kronisk granulär typ hos så gott som alla arbetare (62).

#### 3.3.2. Bronker, lungor

I den i föregående avsnitt nämnda undersökningen var pneumoniprevalensen kraftigt förhöjd jämfört med en oexponerad kontrollgrupp. Exponeringen för  $MnO_2$ , uppmätt i fyra stationära punkter med elektrostatiske precipitatorer, var 0,7-38,3  $mg/m^3$ . Ingen pneumokonios och inga bestående lungförändringar påvisades hos de pneumonifall, som studerades. Bronkitsymtom var vanliga, och hos några arbetare förekom attacker av astmabesvär, som försvann sedan exponeringen upphört. Sammanfattningsvis konstaterades, att mangan kan påverka alla delar av andningsapparaten, och att kemiskt framkallad pneumoni ("manganpneumonit") var en mera adekvat term än pneumoni, när det gällde de humana sjukdomsfallen (62).

I en epidemiologisk undersökning av befolkningen kring en ferromanganfabrik i Sauda i Norge visades (40) en betydande överfrekvens jämfört med landet i övrigt av "krupös" pneumokockpneumoni och av mortalitet i denna sjukdom. Fynden ansågs associerade till utsläpp av manganhaltig rök från fabriken. I stadsluften påvisades 0,045-0,064  $mg$  manganoxider/ $m^3$ .

I en skola, belägen något hundratal meter från en ferromanganfabrik, uppgavs i ett japanskt arbete signifikant högre prevalens av hosta, förkylningar, och övre luftvägsinfektioner än i andra skolor 7 km från fabriken. Manganhalten i luften vid den aktuella skolan uppskattades till 10-260  $\mu g/m^3$  (115).

Överfrekvens av pneumoni observerades inte i en undersökning av 30 kraftigt exponerade arbetare vid en malmkross med lufthalter om 30-170  $mg/m^3$  (43). Bland dessa exponerade förekom endast ett fall av pneumoni.

I ett inhalationsförsök med rhesusapor ansågs lufthalter om 0,7  $mg$  mangandioxid/ $m^3$  22 tim/dygn i 10 mån kunna ge en radiologisk och histologisk bild av kronisk interstitiell pneumonit (103). Beskrivningen är dock mera förenlig med en kronisk bronkit.

### 3.4. Magtarmkanal

Inga uppgifter föreligger om manganinducerade skador i magtarmkanalen.

### 3.5. Lever

Mangan har visats vara hepatotoxisk i djurförsök. Subkutan tillförsel av 0,5-2  $mg$  mangandioxid/kg varannan dag i 16 veckor gav upphov till en dosrelaterad "produktiv inflammation", dvs en inflammation med småcelliga infiltrat karakteriserad av såväl degeneration som nekros. Effekten blev kraftigare vid samtidig tillförsel av etanol. Förändringarna gick tillbaka då exponeringen avbröts (57).

Ultrastrukturella förändringar i levercellerna hos råttor, som ansågs tyda på toxisk effekt, har påvisats efter tillförsel under 10 veckor av 200 ppm mangandiklorid i dricksvatten (111). I ett arbete (56) konstaterades en stegring av ALAT, ASAT, bilirubin och kolesterol i serum hos manganexponerade arbetare. Värdena normaliserades då exponeringen upphörde. Uppgifter om leverskada hos manganexponerade arbetare eller patienter med manganism har i övrigt inte påträffats.

### 3.6. Njurar

Inga uppgifter har påträffats om manganinducerade njurskador hos människa.

### 3.7. Blod och blodbildande organ

I en undersökning av 144 arbetare i en ferromanganfabrik (106) konstaterades lägre hemoglobinkoncentration hos arbetare med högre manganhalt i blod. Hos arbetare med högre urinhalt av mangan sågs i stället en högre hemoglobinkoncentration. Kvoten mellan urin- och blodhalterna av mangan ansågs vara bättre korrelerade än de enskilda parametrarna till effekten av mangan. Resultaten är svårtolkade mot bakgrund av tidigare (avsnitt 1.6.) nämnda iakttagelser av ökat manganupptag hos anemiska personer (70).

### 3.8. Cirkulationsorgan

I en undersökning av manganexponerade arbetare vid en ferromanganfabrik i Jugoslavien har visats att de exponerade har lägre systoliskt blodtryck i vila än en kontrollgrupp. Exponeringen anges ha varit 0,4-20,4 mg/m<sup>3</sup> (88). Från en manganmalmkross rapporteras att arbetare, som exponerats i genomsnitt 5 år för 30 mg MnO<sub>2</sub>/m<sup>3</sup>, hade lägre systoliskt blodtryck än en kontrollgrupp. Vid doserat arbete steg de systoliska blodtrycket lika mycket för båda grupperna, dvs skillnaden förblev oförändrad (43).

### 3.9. Reproduktionsorgan

Intratracheal instillation på kanin av 250 mg MnO<sub>2</sub>/kg (partikelstorlek under 5 µm) resulterade i degeneration och förkalkning av tubuli seminiferi 8 mån efter tillförseln (16).

### 3.10. Foster

Inga rapporter har påträffats om fosterskador hos människa till följd av manganexponering. Försök med injektion av mangan på dräktig hamster (42) ledde till ökad fosterresorption vid 20 mg MnCl<sub>2</sub>/kg kroppsvikt, men författaren anser att metallen inte utgör någon teratogenicitetsrisk.

## 4. ALLERGI

Inga säkra uppgifter om manganinducerad hudallergi eller allergi i andningsorganen har påträffats.

## 5. GENOTOXISKA EFFEKTER

### 5.1. Effekter i modellsystem

Frekvensen felaktig nukleinsyraincorporering (decrease in fidelity) vid DNA-syntes *in vitro* ökar i närvaro av Mn<sup>2+</sup> (38,73,96, översikt i 63). Tvåvärd manganjon stimulerar också kedjeinitiering vid RNA-syntes (51), och samtidigt sker en hämning av den totala RNA-syntesen.

### 5.2. Mutationer

Tvåvärt mangan i mangandiklorid ger mutationer hos bakterier (13,34,100), bakteriofag, T4 (78) och jäst (5) och kan förändra mutationsfrekvens i kombination med andra mutagener (13,100).

### 5.3. Kromosomskador

Kromosomer från spermatogonieceller och benmärg studerades (35) efter colchicinbehandling hos råttor, som fått 50 µg mangandiklorid per kg kroppsvikt oralt dagligen i 6 månader. Inga anmärkningsvärda kromosomförändringar iakttogs. "Chromatid gaps" och några få kromosombrott i benmärgsceller var det enda, som observerades. I testes - där mangan visats ha kraftig skadeeffekt (15,16) - observerades inte några kromosomförändringar.

## 6. CANCEROGEN EFFEKT

I en undersökning på hamster (101) instillerades intratrakealt enbart benso-a-pyren (BaP), enbart mangandioxid (med 42% av partiklarna större än 5 µm) eller båda tillsammans i doserna 1,5 mg för båda substanserna. Resultaten visade att mangandioxid inte var lungcancerogen. När enbart MnO<sub>2</sub> tillfördes, uppstod inga maligna lungneoplasmer, endast elva bronkiella adenomatoida lesioner (mot inga i kontrollgruppen) samt ett ventrikelpapillom och ett lymfom (mot två lymfom bland kontrollerna). Kombinationen med BaP ökade alla dessa reaktioner, och

dessutom uppträdde luftvägstumörer i form av papillom, skiv-epitelcarcinom och lungadenom.

När 0,1 ml 1%  $MnCl_2$ -lösning i vatten injicerades i.p. resp s.c. på 6-8 veckor gamla honmöss (DBA/1-stam) två gånger per vecka i sex månader (36) fick 67% (24 djur av 36) resp 41% (16/39) lymfosarkom mot 24% (16/66) hos kontrollerna. Tumörerna uppträdde dessutom tidigare hos de manganbehandlade djuren. Ingen skillnad förelåg ifråga om andra tumörformer.

Då mangandioxid och manganpulver, suspenderade i trioctanin (en vehikel, som syntetiseras av glycerol och kaprylsyra) injicerades i.m. på råttor och möss, liksom då manganpulver gavs oralt till råttor (44) sågs ingen skillnad i tumörincidens mellan behandlade djur och kontroller. När i samma experiment manganacetylacetonat gavs i.m. till råttorna, fick dessa högre frekvens av fibrosarkom på injektionsstället än kontrolldjuren. Förf. konstaterar att resultaten visar, att data erhållna i en undersökning av en manganförening inte utan vidare kan extrapoleras till andra föreningar.

## 7. EXPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Luftkoncentrationer

Det torde inte finnas några tekniska svårigheter att ta prover eller göra analyser, som ger representativa värden för koncentrationerna av mangan i luft.

Exponeringsförhållandena är väldefinierade med avseende på manganföreningarnas kemiska sammansättning och partikelstorlek, och med atomabsorptionsspektrofotometri kan relevanta koncentrationer bestämmas med behövlig noggrannhet. En svårighet ligger emellertid i att exponeringen förefaller kunna variera starkt med tid och lokala faktorer, t o m för en och samma arbetsprocess, vilket ställer stora krav på provtagningsstrategi.

Bestämning av mangan i luft är avsevärt bättre exponeringsindikator än manganhalten i biologiska prover.

### 7.2. Biologiska indikatorer

Bestämning av mangan i urin eller andra kroppsvätskor kan pga den stora individuella variationen och den levande organismens effektiva homeostatiska mekanismer f n inte användas för individuell diagnostik av manganexponering. Tidsförloppen för utsöndring och upplagring i kroppen är för komplicerade för att man skall kunna ha någon praktisk nytta av urinkoncentrationsbestämning. Ett undantag från detta generella omdöme finns: på grupp nivå kan urinbestämning av mangan ge ett grovt mått på en exponering, som pågår vid undersökningstillfället (52,107).

Mangan i blod har mätts hos arbetare i en norsk ferromanganfabrik, exponerade för i genomsnitt 1 mg mangan/m<sup>3</sup> luft (110). Mangan i blod visade ingen markerad ökning hos de exponerade i förhållande till kontrollgruppen och var inte beroende av anställningstidens längd.

## 8. SAMBAND MELLAN EXPONERING, EFFEKT OCH RESPONS

Den individuella känsligheten varierar starkt. Många exponerade utvecklar inte symptom på manganotoxisk påverkan, trots att de i decennier arbetat i en atmosfär med mycket höga halter av mangan. Denna individuella känslighetsvariation har diskuterats av bl a Cotzias (22) och Mena (68).

I den genomgångna litteraturen har nedanstående uppgifter påträffats om samband mellan manganismsymptom och exponeringsgrad (Tabell 2).

### 8.1. Kortvarig, hög exponering

Inga uppgifter har påträffats i den genomgångna litteraturen om akuta förgiftningsfall vid intag eller inhalation av manganoxider. Kaliumpermanganat har i koncentrerad lösning stark etsverkan på hud och slemhinnor.

Tabell 2. Exponeringsgrad hos olika yrkesgrupper med symptom på manganism.

Antal exponerade	Arbetsplats	Exponering (mg/m <sup>3</sup> luft)	Besvärshänsyn	Referens
34	manganmalmkross	10,4-173	11 med manganism (alla med exponering över 30 mg/m <sup>3</sup> ), 5 av 6 arbetare med exponering över 90 mg/m <sup>3</sup> fick manganism inom 3 år	43
370	manganguva	"ofta över 6 mg/m <sup>3</sup> " (0,5-46)	15 personer med manganism	91
2 (fallbeskrivning)	manganstålfabrik	0,1-4,7	manganism	113
155	75 st ferromanganfabriker i Pennsylvania	<5 (38 arb)	inga besvär	107
		≥5 (117 arb)	7 med manganism och 15 med misstänkta neurologiska symptom	
36	torrbatterifabrik	4,8 21,4	8 med neuropsykiatriska symptom, 6 med kronisk manganpsykos, 2 med neurologiska sjukdomstillstånd	41
100	ferromanganfabrik	vägt dygnsmedelvärde 2,3	inget fall av manganism	87

## 8.2. Effekter av långvarig exponering

### 8.2.1. Övergående effekter

Som redovisats i avsnitt 3 kan mangan ge upphov till ett neuropsykiatriskt tillstånd, kallat manganism. Symptom ingående i denna sjukdomsbild har uppgetts (98) förekomma hos en person som i 10 år exponerats för ångor av mangan(II,III)oxid i så låga koncentrationer som 0,33 mg/m<sup>3</sup> (vägt dygnsmedelvärde). I undersökningar, utförda av andra forskare har emellertid långvarig exponering för betydligt högre halter inte orsakat några fall av manganism. Detta gäller t ex Sabnis och medarbetare (87), som observerade 100 arbetare i en ferromanganstålfabrik, där det vägda dygnsmedelvärdet var 2,3 mg/m<sup>3</sup>. Två fall av manganism beskrevs av Whitlock et al. (113) bland arbetare, exponerade för manganhalter i luft av 0,1-4,7 mg/m<sup>3</sup>. Några år efter diagnosen hade en förbättring skett av det neurologiska tillståndet hos ett av de båda fallen (107).

Det är alltså osäkert vilken exponeringsnivå som leder till manganism. Detta kan bero på otillförlitligheten i bedömningen av tidigare exponering men kan också vara resultat av att den individuella känsligheten varierar starkt.

Sambandet mellan exponeringsdos och mangans effekt på andningsorganen är svårbedömt när det gäller människa. Detta sammanhänger med att den eventuella manganeffekten lätt kan kompliceras av samtidig infektion med mikroorganismer. (Undersökningar av detta har refererats i avsnitt 3.3.). I djurförsök på primater har det dock gjorts troligt, att mangan ger en retning i form av kronisk bronkit vid en luftkoncentration på endast 0,7 mg/m<sup>3</sup> (103). I detta försök pågick emellertid inhalationsexponeringen 22 tim per dygn i 10 månader, och förhållandena liknar därför mer dem som rådde i den norska staden Sauda (40) än en yrkesmässig exponering under 8 timmars arbetsdag. Det är därför svårt att direkt extrapolera från dessa iakttagelser till humansituationen i arbetslivet. I andra undersökningar (50,81) har inte rapporterats lungeeffekter med sannolikt många gånger högre exponering än det var fråga om i Suzukis försök (103) eller i Sauda (40).

### 8.2.2. Bestående skada

I avancerade fall av manganism - uppkomna vid långvarig, kraftig exponering (för luftkoncentrationer över 5-10 mg/m<sup>3</sup>) - kvarstår ofta de neurologiska symptomen oförändrade sedan exponeringen upphört, och progress kan förekomma (68).

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Forskning om mangans toxiska effekter har låg angelägenhetsgrad för gränsvärdessättning, utom i fråga om luftvägsskadande effekter, där dos/responsrelationerna är osäkra.

Olika manganoxidens tumörframkallande egenskaper är ofullständigt kända, varför ett forskningsbehov föreligger på detta område. Iakttagelsen av en starkt potentierande effekt av mangan på kromosomskador inducerade *in vitro* av andra mutagener ger anledning till ytterligare undersökningar.

Studier av mangans eventuella allergenicitet och ytterligare undersökningar beträffande potentiering av mottagligheten för infektionssjukdom i andningsorganen vore önskvärda.

## 10. DISKUSSION OCH VÄRDERING

Två huvudsakliga mangantoxiska effekter har dokumenterats, nämligen bronkit/pneumonit efter inandning av manganhaltigt damm (se avsnitt 3.3.) och manganism, ett neuropsykiatriskt sjukdomstillstånd, som likaledes uppkommer efter inhalation (se avsnitt 3.2.). De tillräckliga exponeringsintensiteterna ligger på skilda nivåer. Det finns få tillförlitliga undersökningar, som kan läggas till grund för att fastställa en säker nivå med avseende på manganismrisk. Intressanta data har framlagts av Sabnis och medarbetare (87), som i en ferromanganfabrik bland 100 arbetare med exponering upp till 5 mg/m<sup>3</sup> (vägt dygnsmedelvärde 2,3 mg/m<sup>3</sup>) inte fann något fall av neuropsykiatriskt sjukdomstillstånd hänförligt till manganexponeringen. Mot denna iakttagelse kontrasterar Whitlock och medarbetare

(113). Dessa rapporterade två fall av manganism i en ferromanganfabrik där exponeringen legat i intervallet 0,1-4,7 mg/m<sup>3</sup>. Att det var fråga om manganpåverkan stöds av att i ett av fallen en förbättring kunde påvisas vid en undersökning (107) några år senare. I det andra fallet kvarstod emellertid vissa neurologiska symptom, speciellt gångsvårigheter och "maskansikte". Risk för centralnervös skada torde föreligga när exponeringsnivån överskrider 5 mg/m<sup>3</sup>. Risk för påverkan på andningsnivåer och får därför anses vara den kritiska när det gäller gränsvärdessättning.

Det är oklart huruvida mangan har en direkttoxisk inverkan på slemhinnecellerna i luftvägarna men djurförsök har visat, att en bild av kronisk bronkit kan uppkomma vid så låg nivå som 0,7 mg/m<sup>3</sup> (103). Astma har misstänkts kunna framkallas av inandad mangandamm (62) men säkra epidemiologiska data saknas. Bedömningen av direkt manganinverkan på luftvägarna försvåras av att effekt från mangandamm bäddar för bakteriell infektion (se avsnitt 3.3.).

Cancerogen effekt på lungvävnad efter inhalering eller intratracheal instillation har inte kunnat påvisas i djurförsök (se avsnitt 6). Felinkorporering av DNA-nukleinsyror ökar i närvaro av tvåvärd manganjon (se avsnitt 5.3.). Dessa resultat kan emellertid inte användas som underlag för gränsvärdessättning.

## 11. METYLCYKLOPENTADIENYLMANGANTRIKARBONYL, MMT

Formel: CH<sub>3</sub>C<sub>5</sub>H<sub>4</sub>Mn(CO)<sub>3</sub> /C<sub>9</sub>H<sub>7</sub>O<sub>3</sub>Mn/  
CAS nr: 12103-13-3

Ångtryck vid 100°C: 7,3 mm Hg  
Kokpunkt: 232°C  
Vattenlöslighet vid 25°C: 70 ppm  
Vätska

### 11.1. Användning

Den organiska manganföreningen metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl (MMT) är en vätska som används som tillsats i bensin som antiknackningsmedel. Vid förbränning i en bilmotor konverteras så gott som all MMT till partikulär mangan(II,III)oxid ( $Mn_3O_4$ ), som blåses ut med avgaserna (99). Partikelstorleken har uppskattats till 0,2-0,4  $\mu$  ("mass median equivalent diameter"; 108). Den maximala kontamineringen med Mn av stadsluft i USA vid användning av 0,1 g MMT-mangan per gallon i all bensin beräknas av sistnämnda förff till 0,02-0,2  $\mu g Mn/m^3$ . Detta ansågs inte kunna innebära någon risk för folkhälsan. MMT sönderdelas i luft under inverkan av solljus (effektiv våglängd 340-400 nm) och oxygen (108).

### 11.2. Toxicitet vid exponering för nedbrytningsprodukten i bilavgaser, $Mn_3O_4$

Viss exponering för icke-sönderdelad ånga kan troligen ske i samband med tankning av fordon med MMT-haltig bensin. Inga uppgifter har emellertid påträffats i litteraturen om undersökningar av skadliga effekter på människa, relaterade till MMT, av sådan exponering. Det finns djurundersökningar, avsedda att belysa frågan om toxiciteten hos nedbrytningsprodukten. Moore och medarbetare (75) lät råttor och hamstrar inhalera bilavgaser under 8 tim per dag i 2 månader. Den genomsnittliga manganhalten i djurens andningsluft var ca 117  $\mu g/m^3$ . Inga beteendeförändringar och inga makro- eller mikroskopiska förändringar, hänförliga till enbart MMT- eller manganexponering, kunde iakttagas hos de undersökta djuren.

I arbeten på råttor (14) har MMT visats upptas främst i levern. Upptaget var beroende av ålder (större hos nyfödda djur) och järntillgång (ökad absorption vid järnbrist).

Vid inhalationsförsök på rhesusapa, som pågick i upp till 66 veckor, med 100  $\mu g Mn_3O_4$  som aerosol per  $m^3$  (30) observerades makro- eller mikroskopiskt inga toxiska effekter men markant ökning av manganhalten i främst lungvävnad och pons. Hos två

djur, som inhalerat 5 mg  $Mn_3O_4$ -aerosol per  $m^3$  luft i 23 veckor sågs ännu 10 månader efter exponeringens slut inga tecken till toxisk effekt men kraftig ökning av mangan i både urin och feces.

### 11.3. MMT-toxicitet vid exponering för vätskefas

I en rapport från den amerikanska Environmental Protection Agency (99) beskrivs fall av yrkesmässig exponering, där ren MMT i vätskeform snabbt tagits upp genom hud. Två arbetare med friskluftsmask fick sina kläder genomdränkta med MMT och exponerades under ca 90 minuter. Inga besvär noterades, men urinhalten av mangan var vid två provtagningstillfällen därefter 46 resp 137  $\mu g/l$ , med normalisering till 2-3  $\mu g/l$  inom två veckor. Symptom i form av upplevelse av tungsvullnad, yrsel, illamående och huvudvärk inom 5 minuter beskrivs av nämnda förff i ett fall, där en arbetare spillde 5-15 ml ren MMT på händerna. Vidare omnämns en MMT-exponering av sex arbetare under 5-30 minuter med likartade akuta besvär, som varade i upp till en timme.

Hos råttor har  $LD_{50}$  för MMT bestämts till 58 mg/kg oralt (74), 23 mg/kg intraperitonealt (49) och 665 mg/kg vid hudexponering (82). Enligt sistnämnda förff var  $LD_{50}$  vid inhalation på råttor 220 mg/kg.

Moore och medarbetare (74) visade att  $^{54}Mn$ -märkt MMT, givet som oljelösning till vuxna råttor med intubering och i.v. injektion, upptas mest i lever, njurar och lungor. In vitro-försök antydde att metabolism av MMT sker i dessa organ samt i liten utsträckning i hjärnan. Utsöndringen av  $^{54}Mn$  var hög i urin - något som ansågs kunna förklaras av biotransformation i njurarna - liksom i faeces. Under det första dygnet utsöndrades av den givna dosen 73%, och av detta 36% i urin.

Möjligheter för MMT-exponering föreligger vid framställning av ämnet, vid tillsättning av MMT till bensin samt i obetydlig grad vid tankning av bensindrivna bilar. I de två förstnämnda



situationerna torde utan svårighet exponeringen kunna hållas under betryggande kontroll. Vid tankning är risken för enskilda individer mycket liten. Behovet av gränsvärdessättning för MMT förefaller vara litet, och det tillgängliga faktamaterialet är dessutom otillräckligt. Nedbrytningsprodukten,  $Mn_3O_4$ , vid förbränning av MMT i motorer bör kunna behandlas som övriga organiska manganföreningar.

## 12. SAMMANFATTNING

Mangan och metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT. Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. Arbete och Hälsa 1982:10

En genomgång och värdering har gjorts av tillgängliga litteraturopplysningar om skadliga effekter av mangan och dess vanligaste föreningar, främst organiska. Inverkan på luftvägarna föreslås vara den kritiska effekt som bör läggas till grund för gränsvärdessättningen mer än de neuropsykiatriska sjukdomstillstånden. Tillgängliga data rörande MMT är otillräckliga för gränsvärdessättning. MMT i vätskefas resorberas lätt genom huden.

### 116 referenser

Nyckelord: mangan, manganföreningar, manganism, manganotokikos, manganpneumonit, yrkessjukdomar, toxikologi, metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl, MMT, hudupptag, inhalation.

## 13. ENGLISH SUMMARY

Manganese and methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl, MMT. Nordic Expert Group for documentation of occupational exposure limits. Arbete och Hälsa 1982:10

Available literature has been scrutinized for data on health risks connected with exposure for manganese and its compounds, chiefly inorganic.

Two main mangantoxic effects on man have been documented: bronchitis/pneumonitis after inhalation of manganese dust, and manganism, a neuropsychiatric disorder that may also result from inhalation. The levels of exposure intensity sufficient for these conditions are different. There are few reliable investigations that can be taken as a basis for the establishment of a safe level of exposure as far as the risk of contracting manganism is concerned. In a ferromanganese plant with manganese exposure up to  $5 \text{ mg/m}^3$  (24 hour average:  $2,3 \text{ mg/m}^3$ ) there was no case of neuropsychiatric symptoms related to the manganese exposure. In contrast to this finding there is a report on two cases of manganism in a ferromanganese plant, where exposure was  $0,1-4,7 \text{ mg/m}^3$ . That the disorder observed was indeed caused by manganese was supported by a noticeable improvement occurring in one of the cases during the years following termination of the exposure. In the second case there were permanent neurological symptoms, particularly disturbances of gait and "mask face". In summary, there seems to be no substantial risk for manganism below an exposure level of  $5 \text{ mg/m}^3$ , although a large interindividual variation in some cases may invalidate this general statement.

There is however a risk of injurious influence on the respiratory organs at still lower levels of exposure, and this therefore has to be considered as the critical effect in the context of choosing a threshold limit value. A directly toxic effect of manganese on the mucous membrane cells in the respiratory passages has not been clearly documented, but in animal experiments chronic bronchitis has been observed at the low level of  $0,7 \text{ mg}$  manganese per cubic metre air. The evaluation of the effect of manganese on the respiratory passages is difficult, since manganese dust seems to potentiate bacterial infection.

A carcinogenic effect on the lung after inhalation or intratracheal instillation has not been demonstrated in animal experiments. Faulty incorporation of DNA nucleic acids has been observed to increase in the presence of  $Mn(II)$  ion. These results,

however, cannot be used as a basis for the establishment of a threshold limit value.

Data available on methyl cyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) are too insufficient to permit a choice of a hygienic limit value. Liquid MMT is however easily resorbed from the skin, which indicates the necessity of limiting as much as possible this type of exposure.

#### 116 references

Key words: manganese, manganese compounds, manganism, manganotoxicosis, manganese pneumonitis, occupational diseases, toxicology, methyl cyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT), uptake, inhalation.

#### 14. LITTERATURFÜRTECKNING

1. ABDEL NABI, S.E., KHAYED, K.S.: EMG and conduction velocity studies in chronic manganese poisoning. *Acta Neurol. Scand.* 41 (1965) 159-162.
2. ABRAMS, E., LASSITER, J.W., MILLER, W.J., NEATHERY, H.W., GENTRY, R.P., SCARTH, R.D.: Absorption as a factor in manganese homeostasis. *J. Anim. Sci.* 42 (1976) 630-636.
3. ADKINS, Jr,B., LUGINBUHL, G.H., GARDNER, D.E.: Biochemical changes in pulmonary cells following manganese oxide poisoning. *J. Toxicol. Environ. Health* 6:2 (1980) 445-454.
4. ADKINS, Jr,B., LUGINBUHL, G.H., MILLER, F.J., GARDNER, D.E.: Increased pulmonary susceptibility to streptococcal infection following inhalation of manganese oxide. *Environ. Res.* 23:1 (1980) 110-120.
5. BARANOWSKA, H., EJCHART, A., PUTRAMENT, A.: Manganese mutagenesis in yeast. V. On mutation conversion induction in nuclear DNA. *Mut. Res.* 42 (1977) 343-348.
6. BERGSTRÖM, R.: Acute pulmonary toxicity of manganese dioxide. *Scand. J. Work Environ. Health* 3 (1977) Suppl 1, 41 p.
7. BERGSTRÖM, R., RYLANDER, R.: The pulmonary toxicity of manganese dioxide. In: *Proceedings of the International Symposium on the Control of Air Pollution in the Working Environment, Stockholm, 6-8 sept. 1977.* Stockholm: Liber 1978, pp 178-193.
8. BERTINCHAMPS, A.J., MILLER, S.T., COTZIAS, G.C.: Interdependence of routes excreting manganese. *Am. J. Physiol.* 211:1 (1966) 217-224.



9. BONILLA, E.: Isolation of a manganese binding protein from mouse liver.  
Invest. Clin. 18:4 (1977) 197-203.
10. BORG, D.C., COTZIAS, G.C.: Manganese metabolism in man: Rapid exchange of Mn<sup>56</sup> with tissue as demonstrated by blood clearance and liver uptake.  
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1269-1278.
11. BOWEN, H.J.M.: The determination of manganese in biological material by activation analysis with a note on the gamma spectrum of blood.  
J. Nucl. Energy 3 (1956) 18-24.
12. BRITTON, A.A., COTZIAS, G.C.: Dependence of manganese turnover on intake.  
Am. J. Physiol. 211:1 (1966) 203-206.
13. BÖHME, M.: Sensitization of *Proteus mirabilis* to the lethal action of ethyl methane sulphonate by pretreatment with manganous chloride.  
Biochem. Biophys. Res. Comm. 6 (1961) 108-111.
14. CAHILL, D.F., BERCEGEAY, M.S., HAGGERTY, R.C., GERDING, J.E., GREY, L.E.: Age-related retention and distribution of ingested Mn<sub>3</sub>O<sub>4</sub> in the rat.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 53 (1980) 83-91.
15. CHANDRA, S.V.: Cellular changes induced by manganese in the rat testis. Preliminary studies.  
Acta Pharmacol. Toxicol. 29 (1971) 75-80.
16. CHANDRA, S.V., ARA, R., NAGAR, N., SETH, P.K.: Sterility in experimental manganese toxicity.  
Acta Biol. Med. Germ. 30:6 (1973) 857-862.
17. CHANDRA, S.V., IMAM, Z., NAGAR, N.: Significance of serum calcium, inorganic phosphates and alkaline phosphatase in experimental manganese toxicity.  
Ind. Health 11:1-2 (1973) 43-47.

18. CHANDRA, S.V., SAXENA, D.K., HASAN, H.Z.: Effect of zinc on manganese induced testicular injury in rats.  
Ind. Health 13:1-2 (1975) 51-56.
19. CHANDRA, S.V., SHUKLA, G.S., SRIVASTAVA, R.S., GUPTA, S. K.: Combined effect of metals on biogenic amines and their distribution in the brain of mice.  
Arch. Environ. Contam. Toxicol. 9 (1980) 79-85.
20. CHANDRA, S.V., TANDON, S.K.: Enhanced manganese toxicity in iron-deficient rats.  
Environ. Physiol. Biochem. 3 (1973) 230-235.
21. COOK, D.G., FAHN, S., BRAIT, K.A.: Chronic manganese intoxication.  
Arch. Neurol. 30 (1974) 59-64.
22. COTZIAS, G.C.: Manganese in health and disease.  
Physiol. Rev. 38 (1958) 503-531.
23. COTZIAS, G.C., GREENOUGH, J.J.: The high specificity of the manganese pathway through the body.  
J. Clin. Invest. 37 (1958) 1298-1305.
24. COTZIAS, G.C., HORIUCHI, K., FUENZALIDO, S., MENA, I.: Chronic manganese poisoning. Clearance of tissue manganese concentrations with persistence of the neurological picture.  
Neurology 18 (1968) 376-382.
25. COTZIAS, G.C., MILLER, S.T., EDWARDS, J.: Neutron activation analysis: the stability of manganese concentrations in human blood and serum.  
J. Lab. Clin. Med. 67 (1966) 836-849.
26. COTZIAS, G.C., PAPAVALIOU, P.S.: State of binding of natural manganese in human cerebrospinal fluid, blood and plasma.  
Nature 195 (1962) 823-834.

27. COTZIAS, G.C., PAPAVALILIOU, P.S., GINOS, J., STECK, A., DUBY, S.: Metabolic modification of Parkinson's disease and of chronic manganese poisoning. *Ann. Med. Rev.* 22 (1971) 305-326.
28. COTZIAS, G.C., PAPAVALILIOU, P.S., MENA, I., TANG, L.C., MILLER, S.T.: Manganese and catecholamines. *Adv. Neurology* 5 (1974) 235-243.
29. COTZIAS, G.C., PAPAVALILIOU, P.S., MILLER, S.T.: Manganese in melanin. *Nature* 201 (1964) 1228-1229.
30. COULSTON, F., GRIFFIN, T.: Inhalation toxicology of airborne particulate manganese in Rhesus monkeys. *Environmental Health Effect Research Series, EPA-600/1-77-026*, Environmental Protection Agency, May 1977.
31. COUPER, J.: On the effects of black oxide of manganese when inhaled into the lungs. *Br. Ann. Med. Pharmacol.* 1 (1837) 41-42.
32. DASTUR, D.K., MANGHANI, D.K., RAGHAVENDRAN, K.V.: Distribution and fate of  $^{54}\text{Mn}$  in the monkeys: studies of different parts of the central nervous system and other organs. *J. Clin. Invest.* 50 (1971) 9-20.
33. DASTUR, D.K., MANGHANI, D.K., RAGHAVENDRAN, K.V., JEE-JEEBHOY, K.N.: Distribution and fate of  $^{54}\text{Mn}$  in rat with special reference to the CNS. *Q. J. Exp. Physiol.* 54:3 (1969) 322-331.
34. DEMEREC, M., HANSON, J.: Mutagenic action of manganese chloride. *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol.* 16 (1951) 215-218.
35. DIKSHITH, T.S.S., CHANDRA, S.V.: Cytological studies in albino rats after oral administration of manganese chloride. *Bull. Environ. Contam. Toxicol.* 19 (1978) 741-746.

36. DI PAOLO, J.A.: The potentiation of lymphosarcomas in mice by manganese chloride. *Fed. Proc.* 23 (1964) 393.
37. DONALDSON, J., CLOUTIER, T., MINNICH, J.L., BARBEAU, A.: Trace metals and biogenic amines in rat brain. *Adv. Neurol.* 5 (1974) 245-252.
38. DUBE, D.K., LOEB, L.A.: Manganese as a mutagenic agent during *in vitro* DNA synthesis. *Biochem. Biophys. Res. Commun.* 67:3 (1975) 1041-1046.
39. EADS, E.A., LAMBDIN, C.E.: A survey of trace metals in human hair. *Environ. Res.* 6 (1973) 247-252.
40. ELSTAD, D.: Manganholdig fabrikkrök som medvirkende årsak ved pneumoniepedemier i en industribygd. *Norsk Magazin for Laegevidenskapen* (1939) 2527-2552.
41. EMARA, A.M., EL-GHAWABI, S.H., MADKOUR, O.I., EL-SAMRA, G.H.: Chronic manganese poisoning in the dry battery industry. *Brit. J. Ind. Med.* 28 (1971) 78-82.
42. FERM, V.H.: Teratogenic effect of metals on mammalian embryos. *Adv. Teratol.* 5 (1972) 51-75.
43. FLINN, R.H., NEAL, P.A., REINHART, W.H., DALLAVALLE, J.M., FULTON, W.B., DOOLEY, A.E.: Chronic manganese poisoning in an ore-crushing mill. *Public Health Bull. No 247*, U S Gov Print Office, Washington, D C 1940.
44. FURST, A.: Tumorigenic effect of an organomanganese compound on F344 rats and Swiss albino mice. *J. Nat. Canc. Inst.* 60:5 (1978) 1171-1173.
45. GIBBONS, R.A., DIXON, S.N., HALLIS, K., RUSSELL, A.M., SANSON, B.F., SYMONDS, H.W.: Manganese metabolism in cows and goats. *Biochim. Biophys. Acta* 44 (1976) 1-10.

46. GREENBERG, D.M., COPP, D.H., CUTHBERTSON, E.M.: Studies in mineral metabolism with the aid of artificial radioactive isotopes. VII. The distribution and excretion, particularly by way of the bile, of iron, cobalt, and manganese.  
J. Biol. Chem. 147 (1943) 749-756.
47. GREENHOUSE, A.H.: Manganese intoxication in the United States.  
Transact. Am. Neurol. Assoc. 96 (1971) 248-249.
48. HAGENFELDT, K., PLANTIN, L.O., DICZFALUSY, E.: Trace elements in the human endometrium. II. Zinc, copper and manganese levels in the endometrium, cervical mucus and plasma.  
Acta Endocrinol. 72 (1973) 115-126.
49. HANZLIK, R.P., STITT, R., TRAIGER, G.J.: Toxic effect of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in rats: role of metabolism.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 56 (1980) 353-360.
50. HASSANEIN, M.: Med. J. Cairo Univ. 1964, cited in HASSANEIN, M., GHALEB, H.A., HAROUN, E.A., HEGAZY, M.R., KHAYYAL, M.A.H.: Chronic manganism: Preliminary observations on glucose tolerance and serum proteins.  
Brit. J. Ind. Med. 23:1 (1966) 67-70.
51. HOFFMAN, D.J., NIYOGI, S.K.: Metal mutagens and carcinogens affect RNA synthesis rates in a distinct manner.  
Science 198 (1977) 513-514.
52. HORIUCHI, K., Horiguchi, S., SHINAGAWA, K., UTSUNOMIYA, T., TSUYAMA, Y.: On the significance of manganese contents in the whole blood and urine of manganese handlers.  
Osaka City Med. J. 16:1 (1970) 29-37.
53. HUGHES, E.R., MILLER, S.T., COTZIAS, G.C.: Tissue concentrations of manganese and adrenal function.  
Amer. J. Physiol. 211 (1966) 207-210.

54. HYSSELL, D., MOORE, W.Jr., STARA, J.F., MILLER, R., CAMPBELL, K.I.: Oral toxicity of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) in rats.  
Environ. Res. 7 (1974) 159-168.
55. VON JAKSCH, R.: Ueber Mangantoxikosen und Manganophobie.  
Münch Med. Wschr. 54:20 (1907) 970-972.
56. JONDERKO, G., KUJAWSKA, A., LANGAUER-LEWOWICKA, H.: Effect of interruption of occupational contact with manganese upon neurological and biochemical symptoms of the toxic effects of manganese. (Artikel på polska, engelsk sammanfattning).  
Med. Pracy 25:6 (1974) 543-548.
57. JONDERKO, G., SZCZUREK, Z.: Pathomorphologische Veränderungen in der Leber bei experimenteller chronischer Manganvergiftung.  
Arh. Hig. Rada 21 (1970) 13-22.
58. KANABROCKI, E.L., FIELDS, T., DECKER, C.F., CASE, L.F., MILLER, E.B., KAPLAN, F., OESTER, Y.T.: Neutron activation studies of biological fluids: manganese and copper.  
Int. J. Appl. Radiat. Isot. 15 (1964) 175-190.
59. KLAASSEN, C.D.: Biliary excretion of manganese in rats, rabbits and dogs.  
Toxicol. Appl. Pharmacol. 29 (1974) 458-468.
60. LAURING, L., WERGELAND, F.L.: Ocular toxicity of newer industrial metals.  
Mil. Med. 135:12 (1970) 1171-1174.
61. LAWRENCE, G.D., SAWYER, D.T.: The chemistry of biological manganese.  
Coord. Chem. Rev. 27:2 (1978) 173-193.
62. LLOYD DAVIS, T.A.: Manganese pneumonitis.  
Brit. J. Industr. Med. 3 (1946) 111-135.

63. LOEB, L.A., SIROVER, M.A., AGARWAL, S.S.: Infidelity of DNA synthesis as related to mutagenesis and carcinogenesis. In: "Inorganic and Nutritional Aspects of Cancer" (Schrauzer, N.G., ed). Adv. Exp. Med. Biol. 91 (1978) 103-115 Plenum Press.
64. MAHONEY, J.P., SARGENT, K., GRELAND, M., SMALL, W.: Studies on manganese. I. Determination in serum by atomic absorption spectrophotometry. Clin. Chem. 15 (1969) 312-322.
65. MAHONEY, J.P., SMALL, W.J.: Studies on manganese. III. The biological half-life of radiomanganese in man and factors which affect this half-life. J. Clin. Invest. 47 (1968) 643-653.
66. MAIGETTER, R.Z., EHRLICH, R., FENTERS, J.D., GARDNER, D.E.: Potentiating effects of manganese dioxide on experimental respiratory infections. Environ. Res. 11 (1976) 386-391.
67. MENA, I.: The role of manganese in human disease. Ann. Clin. Lab. Sci. 4:6 (1974) 487-491.
68. MENA, I.: Manganese poisoning. Hdb. Clin. Neurol. 36 (1979) 217-237.
69. MENA, I., COURT, J., FUENZALIDA, S., PAPAVALIIOU, P.S., COTZIAS, G.C.: Modification of chronic manganese poisoning: treatment with L-dopa and 5-OH-tryptophan. New Engl. J. Med. 282 (1970) 5-10.
70. MENA, I., HORIUCHI, K., BURKE, K., COTZIAS, G.C.: Chronic manganese poisoning: Individual susceptibility and absorption of iron. Neurology 19 (1969) 1000-1006.
71. MENA, I., MARIN, O., FUENZALIDA, S., COTZIAS, G.C.: Chronic manganese poisoning. Clinical picture and manganese turnover. Neurology 17 (1967) 128-136.

72. MILNE, D.B., SCHNAKENBERG, D.D., JOHNSON, H.L., KUHL, G.L.: Trace mineral intake of enlisted military personnel. J. Am. Dietetic Assoc. 76 (1980) 41-45.
73. MIZUTAMI, S., TEMIN, H.M.: Incorporation of noncomplementary nucleotides at high frequencies by ribodeoxyvirus DNA polymerases and Escherichia coli DNA polymerase I. Biochemistry 15:7 (1976) 1510-1516.
74. MOORE, Jr, W., HALL, L., CROCKER, W., ADAMS, J., STARA, J.F.: Metabolic aspects of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl in rats. Environ. Res. 8 (1974) 171-177.
75. MOORE, W., HYSELL, D., MILLER, R., MALANCHUK, M., HINNERS, R., YANG, Y., STARA, J.F.: Exposure of laboratory animals to atmospheric manganese from automotive emissions. Environ. Res. (1975) 274-284.
76. MORROW, P.E., GIBB, F.R., GAZIDGLU, K.: The clearance of dust from the lower respiratory tract of man. An experimental study. In: Davies, C.M. (ed) Inhaled particles and vapours. Vol II, pp 351-359. Pergamon Press, Oxford 1967.
- 76a. NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., FUJII, N., YANO, H., OHNISHI, K., MIYAI, T.: Biochemical changes and manganese distribution in monkeys exposed to manganese dioxide dust. Tokushima J. Exp. Med. 24 (1977) 137-145.
77. OLEHY, D.A., SCHMITT, R.A., BETHARD, W.F.: Neutron activation, analysis of magnesium, calcium, strontium, barium, manganese, cobalt, copper, zinc, sodium, and potassium in human erythrocytes and plasma. J. Nucl. Med. 7 (1966) 917-927.
78. ORGEL, A., ORGEL, L.E.: Induction of mutations in bacteriophage T4 with divalent manganese. J. Mol. Biol. 14 (1965) 453-457.

79. PAPAVALIIOU, P.S., COTZIAS, G.C.: Neutron activation analysis: the determination of manganese. *J. Biol. Chem.* 236 (1961) 2365-2369.
80. PAPAVALIIOU, P.S., MILLER, S.T., COTZIAS, G.C.: Role of liver in regulating distribution and excretion of manganese. *Amer. J. Physiol.* 211:1 (1966) 211-216.
81. PEÑALVER, R.: Diagnosis and treatment of manganese intoxication. *Arch. Industr. Health* 16 (1957) 64-66.
82. PFITZER, E.A., WITHERUP, S.O., LARSEN, E.E., STEMMER, K. L.: Toxicity of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT). Internal report to US Environmental Protection Agency. Kettering Laboratory, University of Cincinnati. (1972).
83. POLLACK, S., GEORGE, J.N., REBA, R.C., KAUFMAN, R.M., CROSBY, W.H.: The absorption of nonferrous metals in iron deficiency. *J. Clin. Invest.* 44:9 (1965) 1470-1473.
84. ROMANELLI, R., GHIGO, G., GULLOTTA, F.: Sul manganismo cerebrale cronico. *Neuropsychiatria* 26:1-2 (1970) 49-70.
85. ROSENSTOCK, H.A., SIMONS, D.G., MEYER, J.S.: Chronic manganism. Neurologic and laboratory studies during treatment with levodopa. *J. Am. Med. Assoc.* 217:10 (1971) 1354-1358.
86. RUHF, R.C.: Control of manganese dust and fume exposures at a ferromanganese production and processing facility. *J. Occup. Med.* 20:9 (1978) 626-628.
87. SABNIS, C.V., YENNAWAR, P.K., PAMPATTIWAR, V.L., DESHPANDE, J.M.: An environmental study of a ferromanganese alloy concern. *Indian. J. Ind. Med.* 11:12 (1966) 207-222.
88. SARIC, M., HRUSTIC, O.: Exposure to air-borne manganese and arterial blood pressure. *Environ. Res.* 10 (1975) 314-318.

89. SCHAFER, D.F., STEPHENSON, D.V., BARAK, A.J., SORRELL, M.F.: Effects of ethanol on the transport of manganese by small intestine of the rat. *J. Nutr.* 104 (1974) 101-104.
90. SCHROEDER, H.A., BALASSA, J.J., TIPTON, I.H.: Essential trace metals in man: manganese. A study in homeostasis. *J. Chronic. Dis.* 19 (1966) 545-571.
91. SCHULER, P., OYANGUREN, H., MATURANA, V., VALENZUELA, A., CRUZ, E., PLAZA, V., SCHMIDT, E., HADDAD, R.: Manganese poisoning. Environmental and medical study at a Chilean mine. *Ind. Med. Surg.* 26 (1957) 167-173.
92. SCRUTTON, M.C., UTTER, M.F., MILDVAN, A.S.: Puryvate carboxylase. VI. The presence of tightly bound manganese. *J. Biol. Chem.* 241 (1972) 3480-3487.
93. SHANKER, R., DOGRA, R.K.S., SAHU, A.P., ZAIDI, S.H.: Experimental manganese lymphadenopathy in guinea pigs. *Arch. Toxicol.* 36:2 (1976) 151-157.
94. SHUKLA, G.S., CHANDRA, S.V.: Manganese induced morphological and biochemical changes in the brain of iron deficient rats. *Ind. Health* 14 (1976) 87-92.
95. SHUKLA, G.S., SINGH, S., CHANDRA, S.V.: The interaction between manganese and ethanol in rats. *Acta Pharmacol. Toxicol.* 43:5 (1978) 354-362.
96. SIROVER, M.A., LOEB, L.A.: Infidelity of DNA synthesis in vitro: screening for potential metal mutagens or carcinogens. *Science* 194:4272 (1976) 1434-1436.
97. SMEYERS-VERBEKE, J., BELL, P., LOWENTHAL, A., MASSART, D.T.: Distribution of Mn in human brain tissue. *Clin. Chim. Acta* 68 (1976) 343-347.

98. SMYTH, L.T., RUHF, R.C., WHITMAN, N.E., DUGAN, T.: Clinical manganism and exposure to manganese in the production and processing of ferromanganese alloy. *J. Occup. Med.* 15:2 (1973) 101-109.
99. STARA, J., MOORE, W., HYSSELL, D., LEE, S., LEWKOWSKI, J., HALL, L., CAMPBELL, K., WIESTER, M.: Toxicology of methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl (MMT) and related manganese compounds emitted from mobile and stationary sources. *Proc. Annu. Conf. Environ. Toxicol.*, 4th 1973. AD-781031, 251-270, NTIS: Springfield, Va.
100. STEINHAN, I.E., IYER, V.N., SZYBALSKI, W.: The mechanism of chemical mutagenesis. II. Interactions of selected compounds with manganous chloride. *Arch. Biochem. Biophys.* 76 (1958) 78-86.
101. STENBÄCK, F., ROWLAND, J.: Experimental respiratory carcinogenesis in hamsters: environmental, physicochemical and biological aspects. *Oncology* 36 (1979) 63-71.
102. SUMINO, K., HAYAKAWA, K., SHIBATA, T., KITAMURA, S.: Heavy metals in normal Japanese tissues. *Arch. Environ. Health* 30 (1975) 487-494.
103. SUZUKI, Y., FUJII, N., YANO, H., DHKITA, T., ICHIKAWA, A., NISHIYAMA, K.: Effects of the inhalation of manganese dioxide dust on monkey lungs. *Tokushima J. Exp. Med.* 25:3-4 (1978) 119-125.
104. SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., NISHIDONO, N., KONDO, T., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO, E.: The effects of chronic manganese exposure on ferromanganese workers. Part 1. (Artikel på japanska. Engelsk sammanfattning.) *Shikoku Acta Med.* 29:6 (1973) 412-424.

105. SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., MOURI, T., NISHIDONO, N., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO, E.: The effects of chronic manganese exposure on ferromanganese workers. Part 2. (Artikel på japanska. Engelsk sammanfattning.) *Shikoku Acta Med.* 29:6 (1973) 433-438.
106. SUZUKI, Y., NISHIYAMA, K., SUZUKI, Y., KAJIMOTO, M., FUJII, N., NISHIDONO, N., KONDO, T., SOKABE, E., MATSUHASHI, M., UENO, E.: Blood and urinary manganese in ferromanganese workers. (Artikel på japanska. Engelsk sammanfattning.) *Shikoku Acta Med.* 29:6 (1973) 425-432.
107. TANAKA, S., LIEBEN, J.: Manganese poisoning and exposure in Pennsylvania. *Arch. Environ. Health* 19 (1969) 674-684.
108. TER HAAR, G.L., GRIFFING, M.E., BRANDT, M., OBERDING, D. G., KAPRON, M.: Methylcyclopentadienyl manganese tricarbonyl as an antiknock: composition and fate of manganese exhaust products. *J. Air. Pollut. Control. Assoc.* 25:8 (1975) 858-860.
109. THOMSON, A.B.R., OLATUNBOSUN, D., VALBERG, L.S.: Interrelation of intestinal transport system for manganese and iron. *J. Lab. Clin. Med.* 78:4 (1971) 642-655.
110. TSALEV, D.L., LANGMYHR, F.J., GUNDERSEN, N.: 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.* 17:6 (1977) 660-666.
111. WASSERMANN, D., WASSERMANN, M.: The ultrastructure of the liver cell in subacute manganese administration. *Environ. Res.* 14 (1977) 379-390.

112. VERSIECK, J., BARBIER, F., SPEECKE, A., HOSTE, J.:  
Manganese, copper and zinc concentrations in serum and packed blood cells during acute hepatitis, chronic hepatitis and posthepatic cirrhosis.  
Clin. Chem. 20:9 (1974) 1141-1145.
113. WHITLOCK, Jr, C.M., AMUSO, S.J., BITTENBENDER, J.B.:  
Chronic neurological disease in two manganese steel workers.  
Amer. Ind. Hyg. Assoc. J. 27 (1966) 454-459.
114. WIDDOWSON, E.M., CHAN, H., HARRISON, G.E., MILLER, R.G.  
D.: Accumulation of Cu, Zn, Mn, Cr, and Co in the human liver before birth.  
Biol. Neonate 20:5-6 (1972) 360-367.
115. YOSHIKAWA, et al.: Studies on the effects on respiration of atmospheric dust, principally in the form of manganese.  
Nippon Koshiru Zaishi 20 (1973) 315.
116. ZAIDI, S.H., DOGRA, R.K.S., SHANKER, R., CHANDRA, S.V.:  
Experimental infective manganese pneumoconiosis in guinea pigs.  
Environ. Res. 6:3 (1973) 287-297.

## APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för mangan och oorganiska föreningar (som Mn) i olika länder.

Land	mg/m <sup>3</sup>	år	anm	ref
Australien	5	1978	T	6
Belgien	5	1978	T	6
Bulgarien	0,3	1971		6
Danmark	2,5	1981		2
Finland	5	1981	T	8
Italien	2,5	1978	S	6
Japan	5	1978		6
Jugoslavien	2	1971		6
Nederländerna	5	1978	T	6
Norge	2,5	1981		1
Polen	0,3	1976		6
Rumänien	1 3	1975	T	6
Schweiz	5	1978	T	6
Sovjetunionen	0,3 <sup>2)</sup>	1977		6
Sverige	2,5 5	1982	T	3
respirabelt damm	1			
Tjeckoslovakien	2 6	1976	T	6
Tyska demokratiska republiken	5 5 <sup>2)</sup>	1973	T	5
Tyska förbundsrepubliken	5 <sup>1)</sup>	1980		4
Ungern	0,3	1974		6
USA (ACGIH)	5	1981		7
(OSHA)	5	1978	T	6

T = takvärde

1)  $Mn_3O_4$  1 mg/m<sup>3</sup>

2) som  $MnO_2$

## APPENDIX I

Lista över tillåtna eller rekommenderade högsta halter i luft för metylcyklopentadienylmangantrikarbonyl (som Mn).

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Belgien	0,2	0,1	1978	H	6
Danmark	0,2	0,1	1981	H	2
Finland	0,1		1981	H	8
Jugoslavien	0,1		1971		6
Nederländerna	0,2	0,1	1978	H	6
Norge	0,2	0,1	1981	H	1
Rumänien	0,1		1975		6
Schweiz	0,2	0,1	1978	H	6
USA (ACGIH)	0,2		1981	H	7

H = upptas genom hud

## REFERENSER TILL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfaere. Veiledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361. Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdstilsynets liste over hygiejniske grænsværdier. Bilag til publikation nr. 62: Hygiejniske grænsværdier. Arbejdstilsynet, København (1981).
3. Hygieniska gränsvärden. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling, AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1980. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1980).
5. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen (MAK-Werte) der DDR. Arbeitsmedizin - Information, Berlin 5:3 (1978) Annex p7-18.
6. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37, 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
7. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1981. American Conference of Governmental Industrial Hygienists, Cincinnati (1981).
8. Työpaikan ilman epäpuhtaudet Turvallisuustiedote 3, Työsuojeluhallitus, Tammerfors (1981).



## APPENDIX II. PROVTAGNING OCH ANALYSMETODER

Mangan i luft

Personburen provtagningsutrustning bestående av en batteri-driven luftpump som samlar provet på ett membranfilter, ger ett mera tillförlitligt mått på den individuella exponeringsgraden än stationära provtagningar. Personburen provtagningsutrustning är därför att föredra (1,2). Vid provtagning anpassas luftmängden efter analysmetodens känslighet. Vid provtagning på arbetsplats räcker en luftmängd på 30 l/prov med de analysmetoder som finns för att kunna mäta mängder av mangan som ligger under 10% av takvärdet.

I de Nordiska laboratorierna är atomabsorptionsspektrofotometrin (4) den vanligaste metoden för metallanalyser. Den har hög känslighet (ca 0,25 µg/prov) och få störningar i flamversionen. Önskas högre känslighet kan den flamlösa tekniken användas (5). Icke-destruktiva metoder som röntgenfluorescens (3) kräver mer dyrbar utrustning och används tills vidare för mera forskningsbetonade undersökningar.

Det finns även emissionsspektroskopiska metoder tillgängliga (6).

Mangan i biologiska prov

Metoder finns framtagna för analys av mangan i blod, serum och urin. Kontroll av provtagningskärlens renhet måste göras så att provet ej blir kontaminerat genom kontakten med provkärlet. Hudområdet varifrån blodprov tages måste också rengöras noggrant före provtagning.

Den förhärskande analysmetoden är atomabsorptionsspektrofotometri. Med den flamlösa tekniken kan man utan svårighet analysera mangan i blod (7), serum (8) och urin (9). Känsligheten räcker väl till för normalvärden, men det är nödvändigt att

beakta matriseffekterna för att undvika analysfel (10). Analysfelet med denna teknik uppgår till ca 5 å 10 % beroende på bl. a. inhomogeniteter i provet samt volymfel vid satsning av provet i grafitugnen. Den flamlösa tekniken som sådan ger dessutom större spridning i analysresultatet än vad flamtekniken ger.

## LITTERATURREFERENSER

1. ARBETARSKYDDSSSTYRELSEN. Provtagning av totaldamm och respirabelt damm. Metod 1010, 1979.
2. NIOSH. Manual of sampling data sheets. US DHEW Publication No. 77-159 Ohio, 1977.
3. WAGMAN, JACK, et al. X-ray fluorescence multispectrometer for rapid elemental analysis of particulate pollutants. U.S. Environmental Protection Agency. Research Triangle Park, North Carolina. PB-253 779, March 1976.
4. NIOSH. Manual of Analytical Methods. US DHEW Publication No. 77-157-B Ohio, 1977.
5. GELADI, P. and ADAMS, F. The determination of beryllium and manganese in aerosols by atomic absorption spectrometry with electrothermal atomization. *Analytica Chimica Acta*, 105 (1979) 219-231.
6. HERRMANN & ALKEMADE. Chemical analysis by flame photometry. *Chemical analysis*, volume XIV. Interscience publishers 1963.
7. TSALEV, D.L. and LANGMYHR, F.J. and GUNDERSEN, N. 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 (1977) 660.
8. D'AMICO, D.J. and KLAWANS, H.J. Direct microdetermination of manganese in normal serum and cerebrospinal fluid by flameless atomic absorption spectrometry. *Anal. Chem.* 48 (1976) 1469.
9. WATANABE, I. et al. Determination of urinary manganese by the direct chelation-extraction method and flameless atomic absorption spectrometry. *Brit. J. Ind. Med.* 35 (1978) 73-77.
10. SMEYERS-VERBEKE, J. Matrix effects in the determination of copper and manganese in biological materials using carbon furnace atomic absorption spectrometry. *Anal. Chem.* 48 (1976) 125.