

Mangaani ja sen epäorgaaniset yhdisteet

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

<i>CAS No:</i>	7439-96-5 (metalli)
<i>EINECS No:</i>	231-105-1
<i>Kaava:</i>	Mn
<i>Molekyylipaino:</i>	55
<i>Sulamispiste:</i>	1260 °C
<i>Kiehumispiste:</i>	2097 °C
<i>Tiheys:</i>	7.2

Merkittävimmät epäorgaaniset mangaaniyhdisteet ja niiden fysikaalis-kemialliset ominaisuudet on kerätty taulukkoon 1, ja niitä koskevat EU:n harmonisoidut luokitukset on esitetty taulukossa 2.

Taulukko 1

	CAS	Kaava	Molekyyli- lipaino	Sulamispiste °C	Vesiliukoi- suus
Mangaanioksidi	1344-43-0	Mn ₃ O ₄	228.8	1564°C	ei liukene
Mangaanidioksidi	1313-13-9	MnO ₂	86.94	hajoaa 535	ei liukene
Mangaanitetroksidi	1317-35-7	Mn ₃ O ₄	228.81	1564	ei liukene
Mangaanikarbonaatti	598-62-9	MnCO ₃	114.94	hajoaa	ei liukene
Mangaanisulfidi	18820-29-6	MnS	87.00	hajoaa	4.7 mg/l (18 °C)
Mangaanisulfaatti	7785-87.7	MnSO ₄	151.00	700	520 g/l (5 °C)
Mangaaninitraatti	10377-66-9	Mn(NO ₃) ₂	178.95	25.8	4264 g/l
Mangaanikloridi	7773-01-5	MnCl ₂	125.85	650	723 g/l (25 °C)
Kaliumpermanganaatti	7722-64-7	KMnO ₄	158.03	hajoaa >200	63.8 g/l (20 °C)

Taulukko 2

	Harmonisoitu luokitus CLP:n mukaan (EY 1272/2008, Annex VI)
Mangaanioksidi	ei harmonisoitua luokitusta
Mangaanidioksidi	H302 Haitallista nieltynä. H332 Haitallista hengitettynä.
Mangaanitetroksidi	ei harmonisoitua luokitusta
Mangaanikarbonaatti	ei harmonisoitua luokitusta
Mangaanisulfidi	ei harmonisoitua luokitusta
Mangaanisulfaatti	H373 Saattaa vahingoittaa elimiä pitkäaikaisessa tai toistuvassa altistumisessa H411 Myrkyllistä vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia.
Mangaaninitraatti	ei harmonisoitua luokitusta
Mangaanikloridi	ei harmonisoitua luokitusta
Kaliumpermanganaatti	H272 Voi edistää tulipaloa; hapettava. H302 Haitallista nieltynä H400 Erittäin myrkyllistä vesieliöille. H410 Erittäin myrkyllistä vesieliöille, pitkäaikaisia haittavaikutuksia.

Esiintyminen, käyttö ja rajoitukset

Mangaani on jaksollisessa järjestelmässä ryhmään VIIb kuuluva siirtymämetalli. Se on 12. yleisin maankuoren alkuaine. Se ei esiinny luonnossa metallisena, vaan yhdisteinä eri mineraaleissa. Tavallisimpia mangaanimineraaleja ovat ruskokivi eli pyrolusiitti (MnO_2), hausmanniitti (Mn_3O_4), brauniitti (Mn_2O_3), manganiitti ($MnO(OH)$) ja mangaanisälpä eli rodokrosiitti ($MnCO_3$). Mangaani muodostaa yhdisteitä hapetusasteilla II, III, IV, VI ja VII. Tavallisia epäorgaanisia mangaaniyhdisteitä ovat mm. kaliumpermanganaatti, joka on tehokas hapetin ja antisepti, paristoissa käytettävä mangaanidioksidi ja mangaanisulfaatti. Pestisidit Maneb ja Mancozeb sekä bensiniin lisäaine MMT (metyylisyklopentadienyli mangaanitrikarbonyyli) ovat mangaanin orgaanisia yhdisteitä.

Mangaanin tärkein käyttö on seosmetallina teräksen valmistuksessa. Kaikki teräkset sisältävät mangaania. Ruostumaton teräs sisältää yleensä vain noin 1 % mangaania, mutta tietyissä ruostumattoman teräksen laaduissa nikkeli on osittain tai kokonaan korvattu mangaanilla, jolloin mangaanipitoisuus on luokkaa 4–16 % (International Manganese Institute 2011). Mangaania on myös mm. alumiinitölkkien valmistuksessa käytettävissä alumiiniseoksissa parantamassa niiden korroosionkestävyyttä.

Turvallisuus- ja kemikaaliviraston kemikaalituoterekisterin alustavien tietojen mukaan mangaanimetallin valmistus oli vuonna 2012 7 tonnia ja maahantuonti 38 tonnia. Mangaaniyhdisteitä ei juurikaan valmisteta Suomessa. Vuoden 2011 maahantuontitietojen osalta merkittävimpiä mangaaniyhdisteitä olivat mangaanitetroksidi (350 tonnia), kaliumpermanganaatti (207 tonnia), mangaanioksidi (80 tonnia) ja mangaanikarbonaatti (34 tonnia). Muiden mangaaniyhdisteiden (mangaanidioksidi, mangaanisulfaatti ja mangaaninitraatti) maahantuonti oli huomattavasti pienempää. Kaliumpermanganaattia käytetään puhdistus ja pesuaineissa. Mangaanin ja muiden mangaaniyhdisteiden käyttökohteita ovat pääasiassa hitsaus- ja juottoaineet, pintakäsittelyaineet, sekä liima- ja sideaineet.

Merkittävintä työperäistä altistumista mangaanille tapahtuu metalli- ja konepajateollisuudessa hitsauksessa ja polttoleikkauksessa. Myös valimoissa altistutaan mangaanil-

le. Suomessa Työterveyslaitoksen vuosina 2004–2007 tekemien työhygieenisten mitausten mukaan mangaanimittausten (n=116) mediaani oli 0,03 mg/m³ ja 15 % mitauksista ylitti voimassaolevan hengittyvän pölyn HTP-arvon 0,2 mg/m³ (Saalo ym. 2010). Seostamattoman teräksen hitsauksessa mitattiin Järvisalon ym. (1992) tutkimuksessa 0,05–1,5 mg/m³ mangaanipitoisuuksia. Vuosina 2007–2011 Työterveyslaitoksen tekemissä palvelumittauksissa hitsauksessa syntyvän hengittyvän pölyn mangaanipitoisuudet olivat keskimäärin 0,14 mg/m³ (n=5) hengitysvyöhykenäytteissä ja kiinteistä mittauspisteistä mitatuissa näytteissä 0,06 mg/m³ (n=13) (Työterveyslaitos 2011).

Mangaanin ja eri mangaaniyhdisteiden REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen, hengitysteitse tapahtuvan altistumisen DNEL-arvoksi annettu 0,2 mg/m³. (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>). Tietokannasta ei ilmene, onko arvo annettu tietynkokoiselle hiukkasfraktiolle. Ei myöskään ilmene, koskeeko yhdisteille annettu DNEL kyseisten yhdisteiden pitoisuutta sellaisenaan, vai yhdisteessä olevaa mangaanimäärää.

Aineenvaihdunta

Mangaanin imeytyminen ruoansulatuskanavasta on homeostaattisesti säännelty; kun normaalisti 3–5 % ravinnon kautta tulevasta mangaanista imeytyy, mangaaninpuutteessa tämä osuus kasvaa ja ravinnon mangaanipitoisuuksien kasvaessa imeytyvä osuus laskee (Lauwersym. 2007; Saric ja Lucchini 2007). Mangaanin imeytymiseen hengitysteistä vaikuttaa erityisesti mangaanipartikkelien koko ja liukoisuus. >3–5 µm partikkelit kulkeutuvat hengitysteiden limahissin kautta ruoansulatuskanavaan ja imeytyvät sieltä homeostaattisen kontrollin vaikuttaessa imeytymiseen. Tätä pienemmät partikkelit pääsevät alveolialueelle ja voivat imeytyä sieltä. Mangaaniyhdisteiden kohdalla vesiliukoisuus vaikuttaa imeytymisnopeuteen keuhkoista; liukoiset mangaaniyhdisteet kuten mangaanisulfaatti imeytyvät nopeammin keuhkoista kuin esim. huonosti liukoinen mangaanitetraoksidi. Verenkierrossa olevasta mangaanista 85 % on punasoluissa. Elimistössä mangaani hakeutuu ensisijaisesti maksaan, munuaisiin ja tiettyihin osiin aivoista. Pääosa imeytyneestä mangaanista poistuu elimistöstä sapen ja ulosteiden kautta, mikä on aktiivinen mangaanin eritysprosessi (Klaassen 1974). Vain noin 2 % mangaanista erittyy virtsaan. Eliminaation puoliintumisaikaksi on raportoitu keskimäärin 10–30 päivää (Finley ym. 2003), mutta mangaani erittyy eri elimistä eri nopeudella; pisimmät puoliintumisaikat ovat erittymiselle aivoista ja luusta. Aivoihin jakautuneelle mangaanille on raportoitu 50–220 päivän pituisia puoliintumisaikoja (Newland ym. 1987; Takeda ym. 1995). Vapaaehtoisilla tehdyssä tutkimuksessa radioleimatun MnO inhalaation jälkeen 60 % keuhkoista altistuksen jälkeen mitatusta radioaktiivisuudesta oli erittynyt ulosteisiin neljän päivän sisällä (Mena ym. 1969). Virtsan ja veren mangaanipitoisuuksien on todettu korreloivan vain huonosti hengitysilman mangaanipitoisuuksiin, mistä syystä biomonitorointia ei yleensä suositella mangaanialtistumisen arviointiin yksilötasolla.

Terveysvaikutukset

Ihmisiä koskevat tiedot

Keskushermostovaikutukset

Manganismi on liiallisen mangaanialtistumisen aiheuttama keskushermostosairaus, jota on kuvattu mm. kaivostyöntekijöillä, mangaaniraudan valmistuksessa, hitsaajilla, paristojen valmistuksessa sekä mangaanipohjaisille pestisideille liiallisesti altistuneilla. Manganismin kliiniseen kuvaan kuuluvat käyttäytymisen häiriöt, motoriset oireet ja dystonia, johon liittyy tyypillinen ”kukonaskel-kävely”. Käytöshäiriöt, sisältäen mm. mielialavaihtelut, ärsytyskynnyksen laskun, hermostuneisuuden, kompulsiivisuuden ja aggressiivisuuden, ovat yleensä ensimmäinen manganismin merkki. Alkuvaiheen oireita ovat myös mm. väsymys, unihäiriöt, ruokahalun ja libidon lasku sekä muistihäiriöt. Vaikutukset hienomotoriikkaan (näkyen mm. muutoksina käsialassa) ja tasapainovaikeudet tulevat myös varhain. Taudin edetessä ilmaantuvat ekstrapyramidaaliset ja parkinsonismin oireet kuten ilmeettömyys, lihasjäykkyys, dystonia ja (liike)vapina, liikkeiden hidastuneisuus ja ”kukonaskel”-kävely (Calneym. 1999; Pal ym. 1999; Cersosimo ja Koller 2006). Manganismi voi edetä myös altistumisen loppumisen jälkeen.

Viime aikoina on julkaistu useita uusia tutkimuksia mangaanialtistumisen yhteydestä lieviin (subkliinisiin) neurologisiin vaikutuksiin pitkäaikaisessa altistumisessa hienojakoisille mangaani-/mangaanioksidihuuruille ja -pölyille jo pitoisuuksilla $\geq 0,02\text{--}0,03$ mg/m³ (alveolijae). Oleellisimmat näistä tutkimuksista on summattu alle.

Roels ym. (1992) tutkivat alkaliparistotyöntekijöitä, jotka olivat altistuneet hienojakoiselle mangaanioksidille pitoisuuksilla, jotka olivat keskimäärin luokkaa 0,22 mg Mn/m³ (alveolijae, geometrinen keskiarvo) ja 0,95 mg Mn/m³ (kokonaispöly, geometrinen keskiarvo). He totesivat työntekijöillä kontrollihenkilöihin verrattuna lievää heikkenemistä näkövälitteisissä reaktioajoissa, silmä-käsikoordinaatiotesteissä ja käden vakauteen liittyvissä testeissä. Tutkijoiden johtopäätös tutkimuksesta oli, että kumulatiivinen MnO₂-altistuminen annoksille $\geq 1,2$ mg Mn/m³*vuosi (alveolijae) ja 6 mg Mn/m³*vuosi (kokonaispöly) voi johtaa lieviin hermostovaikutuksiin merkittäväällä osalla työntekijöitä. Logistisella regressiomallilla laskettu lisääntynyt tremor-riski katsottiin liittyvän kumulatiiviseen altistumiseen annoksille $\geq 3,575$ mg/m³*vuosi (kokonaispöly) ja $\geq 0,730$ mg/m³*vuosi (alveolijae).

Roels ym. (1992) tutkimusta tukee Merglerin ym. (1994) tutkimus mangaanilejeerinkisulatoista, jossa havaittiin käden koordinaatioon ja vakauteen liittyvissä tehtävissä poikkeamia työntekijöillä, jotka olivat altistuneet pitkäaikaisesti (n. 17 v.) mangaanitai mangaanioksidihuuruille tasoilla $> 0,225$ mg/m³ (kokonaispöly, geometrinen keskiarvo) ja $> 0,035$ mg/m³ (alveolijae, geometrinen keskiarvo). Osassa työtehtävistä aiemmat altistumistasot olivat kuitenkin olleet merkittävästi tätä korkeampia. Samaten italialaisessa (Lucchini ym. 1999) tutkimuksessa sulatoista havaittiin vaikutuksia käden vakauteen liittyvissä testeissä, sormien näpyttelytestissä (finger tapping) sekä lyhytvaikutteisen muistin ja matemaattisen muistitoiminnan testeissä. Tutkittavien ryhmä koostui 61 työntekijästä jotka olivat altistuneet keskimäärin 0,071 mg Mn/m³ pitoisuuksille (alveolijae). Health Canada (HC 2008) laski tähän tutkimukseen perustuen

5 % benchmark-altistumistasoksi neuropsykologisille ja motorisille vaikutuksille 0,02 mg Mn/m³ (alveolijae). Toisaalta Gibbs ym. (1999) eivät havainneet vastaavia neurologisia vaikutuksia mangaanimetallin elektrolyytisessä valmistuksessa. Mitatut altistumistasot tässä tutkimuksessa olivat luokkaa 0,11 mg/m³ kokonaispölylle ja 0,04 mg/m³ alveolijakeelle, mutta elinikäinen kumulatiivinen altistuminen oli vähäisempää kuin edellä mainituissa tutkimuksissa (1,5 ja 0,53 mg/m³*vuosi, vastaavasti).

Myers ym. (2003) tekivät laajan, 509 työntekijää käsittävän poikkileikkaustutkimuksen mangaanilejeerinkisulatoista. Tähän tutkimukseen liittyviä arvioita altistumisesta on julkaistu myös Young ym. (2005) raportissa. Mediaanialtistuminen tässä kohortissa alveolijakeelle oli 0,058 mg/m³ ja hengittävälle mangaanille 0,82 mg Mn/m³ ja keskimääräinen kumulatiivinen altistuminen oli 16 mg Mn/m³*vuosi. Altistuneiden ja altistumattomien välillä havaittiin eroja useissa eri neuromotorista toimintaa mittaavissa testeissä sekä oirekyselyssä. Verrattaessa eri altistumiskategorioita keskenään annos-vastesuhde oli havaittavissa digit span–testissä (mittaa työmuistin kapasiteettia) ja yhdessä motorisen funktion testissä (Luria-Nebraska testipatterin testi 1R). LOAEL näille vaikutuksille keskimääräisen altistumisen suhteen voidaan katsoa olevan välillä 0,01–0,04 mg/m³ (alveolijae, (Young ym. 2005; SCOEL 2011).

Bast-Pettersen ym. (2004) tutkivat mangaani-/mangaanioksidille altistuvia työntekijöitä (n=100) sulatoissa. Keskimääräiset altistumistasot näillä työntekijöillä olivat 0,301 ja 0,036 mg Mn/m³ (hengittävä ja alveolijae) ja keskimääräinen altistumisaika oli 20 vuotta. Verrattuna kontrolliryhmään, he havaitsivat käden vakaustestissä tilastollisesti merkittävän yhteyden vapinan ja altistumisen välillä. Kognitiivisen funktion, reaktio-aikojen tai oireiden suhteen ei yhteyttä todettu.

Myös hitsaajat voivat altistua hitsattavasta teräksestä tai hitsauspuikosta peräisin oleville hienojakoisille mangaani- tai mangaanioksidihuuruille. Hitsauksessa muodostuvat huurut ovat partikkelikooltaan hyvin pieniä, partikkelikoon ollessa heti huurujen syntyessä luokkaa 0,01–0,1 µm ja agglomeroitumisen seurauksena luokkaa 0,1–0,6 µm (Lauwerys ym. 2007; Saric ja Lucchini 2007). Ellingsen ym. (2008) hitsaajatutkimuksessa (n=96 hitsaajaa, altistumisaika keskimäärin 13,5 vuotta) havaittiin heikkenemistä sorminäpyttely (finger tapping) testissä eniten altistuneiden (0,4 mg Mn/m³) ryhmässä. Chang ym. (2009) havaitsivat heikkenemistä kontrollihenkilöihin verrattuna useissa kognitiivista ja hienomotorista toimintaa mittaavissa testeissä hitsaajilla (n=43), jotka olivat altistuneet n. 0,1 mg Mn/m³ pitoisuuksille keskimäärin 21 vuotta. Myös Yuan ym. (2006) raportoivat lieviä neuromotorisia vaikutuksia 68 hitsaajalla, joiden kumulatiivisen altistumisen arvioitiin olevan luokkaa 2,23 mg Mn/m³*vuosi. Park ym. (2009) arvioivat 44 hitsaajalla tehdyn tutkimuksensa perusteella 5 % benchmark-tason lieville neuropsykologisille vaikutuksille 2 vuoden altistuksessa olevan luokkaa 0,03–0,15 mg Mn/m³.

Meyer-Baronin ym. (2009) tekemä 13 tutkimuksen meta-analyysi vahvisti yksittäisissä epidemiologisissa tutkimuksissa havaitut mangaani-/mangaanioksidihuuruille altistumisen vaikutukset, jotka näkyivät huonompana suoriutumisenä herkissä motorisen ja kognitiivisen toiminnan testeissä.

Hengityselinvaikutukset

Hengityselimiä pidetään keskushermoston lisäksi toisena merkittävänä mangaanin toksisuuden kohde-eliminä. 1900-luvun alkupuolelta on useita julkaisuja ”mangaanikeuhkokuumeesta” tai pneumoniitista (Lloyd Davies 1946; Lloyd Davies ja Harding

1949). Myös muista hengityselinvaikutuksista kuten yskästä, keuhkoputkentulehduksista ja vaikutuksista keuhkofunktioon löytyy tutkimuksia kirjallisuudesta (Roels ym. 1985; Roels ym. 1987; Boojar ja Goodarzi 2002). Uusimmassa belgialaisessa tutkimuksessa (Roels ym. 1992) mangaanialtistuneilla paristotyöntekijöillä ei kuitenkaan todettu lisääntyneitä hengitystieoireiden esiintyvyyttä tai laskua keuhkofunktioarvoista. Altistumistasot olivat 0,05-10,84 mg/m³ (kokonaispöly) ja 0,02-1,32 mg/m³ (alveolijae).

Hobbesland ym. (1997a) raportoivat sulatoissa mangaaniraudan ja mangaanipiin valmistuksessa työskentelevillä keuhkokuumekuolleisuuden lisääntymistä. Yhteyttä muihin ei-maligneihin hengityselinsairauksiin ei todettu. Soyseth ym. (2007) tutkivat keuhkofunktiota mangaanirauta-, mangaanipii ja ferrokromialtistuneilla työntekijöillä viisivuotisessa prospektiivisessä seurantatutkimuksessa, eivätkä todenneet poikkeamaa ei-altistuneisiin nähden. Saman ryhmän poikkileikkaustutkimus mangaanirauta ja mangaanipiisulatoista jäi myös negatiiviseksi (Johnsen ym. 2008).

Muut vaikutukset

Mangaanilla on myös epäilty olevan vaikutuksia sydän- ja verenkiertoelimistöön sekä verenmuodostukseen (Santonen ja Aitio 2012). Mangaani on kalsium-kanava-antagonisti, joka sitä kautta voi periaatteessa vaikuttaa sydämen toimintaan (Wolf ja Baum 1983). Hobbesland ym. (1997b) raportoivat mangaanirauta- ja mangaanipiisulatoissa lisääntyneen riskin kokea äkillinen (sydänperäinen) kuolema. Kyseistä riskiä ei ole vahvistettu muissa tutkimuksissa. Joissain tutkimuksissa on raportoitu valkosolujen määrän nousua mangaanialtistuneilla työntekijöillä (Roels ym. 1985; Roels ym. 1992; Lucchini ym. 1997).

Mangaanin ei ole todettu aiheuttavan ihmisillä herkistymistä.

Mangaanilla epäillään olevan vaikutuksia hedelmällisyyteen ja seksuaaliseen halukkuuteen ja kyvykkyyteen. WHO:n (WHO 1999) mukaan vaikutukset miesten seksuaalisiin toimintoihin saattavat olla mangaanialtistumisen ensimmäisiä kliinisiä vaikutuksia. Kyseisten vaikutusten annos-vastesuhteista ei kuitenkaan ole selkeää tietoa. Mangaanin on esitetty vaikuttavan hypothalamus-aivolisäke-gonadi-akselin toimintaan mm. nostamalla prolaktiinitasoa, mikä puolestaan estää GnRH:n eritystä hypothalamuksesta ja vaikuttaa seksuaaliseen kyvykkyyteen. Kohonneita prolaktiinitasoa on raportoitu miespuolisilla hitsaajilla ja mangaaniraudan valmistuksessa (Alessio ym. 1989; Mutti ym. 1996; Smargiassi ja Mutti 1999; Ellingsen ym. 2003; Niu ym. 2004; Ellingsen ym. 2007). Yksittäisissä tutkimuksissa on mangaanialtistuneilla miehillä raportoitu myös vaikutuksia sperman laatuun tai lapsilukuun, mutta näyttö näistä vaikutuksista ihmisillä on vähäistä. Vaikutuksista naisen hedelmällisyyteen tai seksuaaliseen toimintaan ei ole näyttöä (SCOEL 2011; Santonen ja Aitio 2012).

Mangaanialtistumisen yhteydestä syöpään ihmisillä ei ole näyttöä (SCOEL 2011; Santonen ja Aitio 2012).

Eläinkokeiden havainnot

Mangaaniyhdisteille ei ole raportoitu LC50-arvoja. Kaliumpermanganaatti on ärsyttävää hengitettynä. Mangaanin hengityselinvaikutuksia on tutkittu eläinkokeissa lyhytaikaisen altistumisen jälkeen. Havaitut vaikutukset ovat olleet lähinnä epäspesifisiä in-

flammatorisia vaikutuksia altistettaessa koe-eläimiä mangaanidioksidille annostasoiilla noin 22–68 mg/m³ tai lisääntyntä herkkyyttä bakteeri- tai virusinfektioille (Santonen ja Aitio 2012).

Mangaanin keskushermostovaikutuksia on tutkittu eläinkokeissa rotilla ja apinoilla. Näissä tutkimuksissa on usein käytetty intravenoosia annostelua, ja ne pystyvätkin lähinnä tuomaan tietoa mangaanin keskushermostovaikutusten mekanismeista ja tarkentamaan kuvaamme siitä, mitkä ovat mangaanin vaikutuksille herkkiä aivojen osia. Näiltäkin osin relevantteja ovat lähinnä apinoilla tehdyt tutkimukset. Näiden tutkimusten mukaan mangaani kertyy aivoissa erityisesti globus pallidus -tyvitumakkeeseen. Toisin kuin Parkinsonin taudissa, mangaani ei aiheuta negrostitiaalisten dopaminergisten neuroneiden tuhoa, vaan saattaisi ensisijaisesti vaikuttaa dopamiinin vapautumiseen näissä neuroneissa, mistä on seurauksena manganismiin liittyvät motoriset oireet, jotka eivät reagoi levodopa-hoidolle (Guilarte 2010). Lajienvälisten erojen sekä altistumistapaan liittyvien erojen takia näistä tutkimuksista ei ole apua annosvastesuhteiden määrittämiseen ihmisillä.

Mangaani pystyy läpäisemään istukan ja mangaanin puutos raskauden aikana voi johtaa kehityshäiriöihin (Hurley 1981). Standardikehitystoksisuustestit liukoosilla mangaaniyhdisteillä ovat antaneet ristiriitaisia tuloksia (Santonen ja Aitio 2012) ja vaikutuksia hedelmällisyyteen on eläinkokeissa nähty vain hyvin korkeilla annostasoiilla. Viime aikoina huomiota on kiinnitetty mangaanin mahdollisiin kehitysneurotoksiisiin vaikutuksiin, joita on tutkittu rotilla ja apinoilla. Prenataalin ja postnataalin mangaanialtistuminen on näissä tutkimuksissa aiheuttanut biokemiallisia muutoksia aivojen dopaminergisen systeemin toiminnassa sekä lieviä poikkeavuuksia oppimisessa, muistissa ja huomiokyvyssä. Käytetyt mangaaniannokset näissä tutkimuksissa ovat vaihdelleet välillä 0.25–>300 mg Mn/kg (Santonen ja Aitio 2012).

Mangaaniyhdisteiden syöpävaarallisuudesta ei ole selvää näyttöä. Mangaanisulfaatti oraalisesti annosteltuna ei aiheuttanut kasvainten lisääntymistä 2 vuoden syöpäkokeessa rotilla, mutta hiirillä nähtiin marginaalinen kilpirauhaskasvainten ja merkittävä kilpirauhasen hyperplasian määrän lisääntyminen 1800 mg/kg (urokset) - 2250 mg/kg (naaraat) annostasoiilla (NTP 1993). IARC ei ole luokitellut mangaania syöpävaarallisuutensa suhteen ja WHO (WHO 1999) katsoi, ettei mangaanin syöpävaarallisuudesta voi tehdä lopullisia johtopäätöksiä ristiriitaisen ja puutteellisen tiedon takia. Myös mangaaniyhdisteillä tehtyjen genotoksisuuskokeiden tulokset ovat olleet ristiriitaisia. Amesin testissä mangaaniyhdisteillä on saatu paria poikkeusta lukuun ottamatta negatiivisia tuloksia. Nisäkässoluilla *in vitro* mangaanisulfaatti ja –kloridi ovat aiheuttaneet joitakin positiivisia tuloksia ja *in vivo* mangaanisulfaatti ja kaliumpermanganaatti aiheuttivat yhdessä tutkimuksessa hiirillä luuytimen mikrotuma- ja kromosomikatkokosten lisääntymistä, kun taas toisessa rotilla tehdyssä tutkimuksessa mangaanikloridi ei aiheuttanut kromosomikatkoksia luuytimen soluissa tai spermatogonioissa (ATSDR 2008).

HTP-arvon perusteet

Mangaanin ja sen epäorgaanisten yhdisteiden työilmaraaja-arvoa asetettaessa keskeisiä ovat sen keskushermostovaikutukset. Mangaanismi on tunnettu liiallisen mangaanialtistumisen aiheuttama keskushermostosairaus. Viime aikoina on lisäksi julkaistu useita uusia tutkimuksia mangaanialtistumisen yhteydestä lieviin neurologisiin haittavaikutuksiin, kun on altistuttu pitkäaikaisesti hienojakoisille mangaani- tai mangaanioksidihuruille ja pölyille.

Avaintutkimukset viittaavat siihen, että varhaisia (subkliinisiä) vaikutuksia saattaa olla havaittavissa jo altistuttaessa pitkäaikaisesti hienojakoisille mangaani- tai mangaanioksidihuruille ja pölyille keskimääräisillä pitoisuuksilla $\geq 0,02\text{--}0,03 \text{ mg/m}^3$ (alveolijae). Hengittyvän pölyn pitoisuudet näissä tutkimuksissa ovat olleet tasoa $0,2\text{--}0,3 \text{ mg/m}^3$ tai yli.

Keskushermostohaittojen annosvastesuhteita tarkasteltaessa on hyvä tiedostaa mangaanipartikkelien ominaisuuksien vaikutus niiden imeytymiseen ja niiden aiheuttamaan terveysriskiin. Kooltaan karkeammat, hengittyvän jakeen hiukkaset ja aerosolit jäävät pitkälti hengitysteihin ja tulevat osittain siirrettyä limahissin välityksellä ruoansulatuskanavaan. Hyvin hienojakoiset keuhkoihin alveolitasolle kulkeutuneet hiukkaset pääsevät vapaasti imeytymään keuhkoista verenkiertoon partikkelien liukoisuuden ja kokojakauman vaikuttaessa imeytymisnopeuteen. Täten alveolijae on merkityksellisin mittari terveysriskin kannalta, mutta tilanteissa, joissa alveolijakeen suhde hengittyvään jakeeseen on matala, imeytyminen mahasuolikanavasta ja limakalvoilta saattaa nousta riskin kannalta merkitykselliselle tasolle, mistä syystä raja-arvo on syytä asettaa myös hengittyvälle jakeelle (SCOEL 2011).

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää, että mangaanin ja epäorgaanisten mangaaniyhdisteiden keskushermostovaikutuksia voidaan ehkäistä asettamalla 8 tunnin HTP-arvoksi $0,02 \text{ mg Mn/m}^3$ alveolijakeelle ja $0,2 \text{ mg Mn/m}^3$ hengittyvälle pölylle.

Virtsan ja veren mangaanipitoisuuksien on todettu korreloivan huonosti hengitysilman mangaanipitoisuuksiin, mistä syystä biomonitorointia ei suositella mangaanialtistumisen arviointiin yksilötasolla, eikä sille ole siten asetettavissa biologista viiteraja-arvoa.

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	8 h (alveolijae)		8 h (hengittyvä pöly)		Huomautus
		ppm	mg/m ³	ppm	mg/m ³	
Suomi	2012	-	-	-	0,2	-
Ruotsi	2012	-	0,1	-	0,2	-
Norja	2011	-	0,1-	-	1	-
Tanska	2012	-	0,1	-	0,2	-
Saksa (DFG)	2013	-	0,02	-	0,2	-
Iso-Britannia	2011	-	-	-	0,5*	-
Sveitsi	2013	-	-	-	0,5	-
USA (ACGIH)	2013	-	0,02	-	0,1	-
EU (SCOEL ehdotus)	2011	-	0,05	-	0,2	-
Ehdotus, Suomi	2014	-	0,02	-	0,2	-

*jaetta ei spesifioitu

Viitteet

- Alessio, L., P. Apostoli, ym. (1989). "Interference of manganese on neuroendocrinal system in exposed workers. Preliminary report." Biol Trace Elem Res **21**: 249-253.
- ATSDR (2008). Draft Toxicological Profile for Manganese. Atlanta, Georgia, Agency for Toxic Substances and Disease Registry.
- Bast-Pettersen, R., D. G. Ellingsen, ym. (2004). "Neuropsychological function in manganese alloy plant workers." Int Arch Occup Environ Health **77**(4): 277-287.
- Boojar, M. M. A. ja F. Goodarzi (2002). "A longitudinal follow-up of pulmonary function and respiratory symptoms in workers exposed to manganese." J Occup Environ Med **44**: 282-290.
- Calne, D. B., N. S. Chu, ym. (1999). "Manganism and idiopathic parkinsonism: similarities and differences." Neurology **44**: 1583-1586.
- Cersosimo, M. G. ja W. C. Koller (2006). "The diagnosis of manganese-induced parkinsonism." Neurotoxicology **27**(3): 340-346.
- Chang, Y., Y. Kim, ym. (2009). "High signal intensity on magnetic resonance imaging is a better predictor of neurobehavioral performances than blood manganese in asymptomatic welders." Neurotoxicology **30**(4): 555-563.
- Ellingsen, D. G., V. Chashchin, ym. (2007). "An epidemiological study of reproductive function biomarkers in male welders." Biomarkers **12**(5): 497-509.
- Ellingsen, D. G., E. Haug, ym. (2003). "Endocrine and immunologic markers in manganese alloy production workers." Scand J Work Environ Health **29**(3): 230-238.
- Ellingsen, D. G., R. Konstantinov, ym. (2008). "A neurobehavioral study of current and former welders exposed to manganese." Neurotoxicology **29**(1): 48-59.
- Finley, J. W., J. G. Penland, ym. (2003). "Dietary manganese intake and type of lipid do not affect clinical or neuropsychological measures in healthy young women." The Journal of nutrition **133**(9): 2849-2856.
- Gibbs, J. P., K. S. Crump, ym. (1999). "Focused medical surveillance: a search for subclinical movement disorders in a cohort of U.S. workers exposed to low levels of manganese dust." Neurotoxicology **20**(2-3): 299-313.
- Guilarte, T. R. (2010). "Manganese and Parkinson's disease: a critical review and new findings." Environ Health Perspect **118**(8): 1071-1080.
- HC (2008). Human Health Risk Assessment for Inhaled Manganese Draft, Water, Air & Climate Change Bureau Health Canada.
- Hobbesland, A., H. Kjuus, ym. (1997a). "Mortality from cardiovascular diseases and sudden death in ferroalloy plants." Scand J Work Environ Health **23**(5): 334-341.
- Hobbesland, A., H. Kjuus, ym. (1997b). "Mortality from nonmalignant respiratory diseases among male workers in Norwegian ferroalloy plants." Scand J Work Environ Health **23**(5): 342-350.
- Hurley, L. S. (1981). "The roles of trace elements in foetal and neonatal development." Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci **294**(1071): 145-152.
- International Manganese Institute. (2011). "Applications, Industrial and Metallurgical: Manganese and Steelmaking." Retrieved 1.2.2011, 2011, from http://www.manganese.org/about_mn/applications.
- Järvisalo, J., M. Olkinuora, ym. (1992). "Urinary and blood manganese in occupationally nonexposed populations and in manual metal arc welders of mild steel." Int Arch Occup Environ Health **63**(7): 495-501.
- Johnsen, H. L., V. Soyseth, ym. (2008). "Production of silicon alloys is associated with respiratory symptoms among employees in Norwegian smelters." Int Arch Occup Environ Health **81**(4): 451-459.

- Klaassen, C. D. (1974). "Biliary excretion of manganese in rats, rabbits, and dogs." Toxicol Appl Pharmacol **29**(3): 458-468.
- Lauwerys, R., V. Haufrond, ym. (2007). Manganese. Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles. Issy-Les-Moulineux, Elsevier-Masson: 285-308.
- Lloyd Davies, T. A. (1946). "Manganese pneumonitis." British journal of industrial medicine **3**: 11-135.
- Lloyd Davies, T. A. ja H. E. Harding (1949). "Manganese pneumonitis: Further clinical and experimental observations. Br. J. Ind. Med. 6, 82–90 (1949)." Br J Ind Med **6**: 82-90.
- Lucchini, R., P. Apostoli, ym. (1999). "Long-term exposure to "low levels" of manganese oxides and neurofunctional changes in ferroalloy workers." Neurotoxicology **20**(2-3): 287-297.
- Lucchini, R., E. Bergamaschi, ym. (1997). "Motor function, olfactory threshold, and hematological indices in manganese-exposed ferroalloy workers." Environ Res **73**(1-2): 175-180.
- Mena, I., K. Horiuchi, ym. (1969). "Chronic manganese poisoning. Individual susceptibility and absorption of iron." Neurology **19**(10): 1000-1006.
- Mergler, D., G. Huel, ym. (1994). "Nervous system dysfunction among workers with long-term exposure to manganese." Environ Res **64**(2): 151-180.
- Meyer-Baron, M., G. Knapp, ym. (2009). "Performance alterations associated with occupational exposure to manganese--a meta-analysis." Neurotoxicology **30**(4): 487-496.
- Mutti, A., E. Bergamaschi, ym. (1996). "Serum prolactin in subjects occupationally exposed to manganese." Ann Clin Lab Sci **26**(1): 10-17.
- Myers, J. E., M. L. Thompson, ym. (2003). "The nervous system effects of occupational exposure on workers in a South African manganese smelter." Neurotoxicology **24**(6): 885-894.
- Newland, M. C., C. Cox, ym. (1987). "The clearance of manganese chloride in the primate." Fundam Appl Toxicol **9**(2): 314-328.
- Niu, Q., H. Shuchang, ym. (2004). "Neurobehavioral functions, serum prolactin and plasma renin activity of manganese-exposed workers." Int J Immunopathol Pharmacol **17**(2 Suppl): 17-24.
- NTP (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of manganese (II) sulfate monohydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. Research Triangle Park, NC, US Department of Health and Human Services, National Toxicology Program (NTP TR 428).
- Pal, P. K., A. Samii, ym. (1999). "Manganese neurotoxicity: a review of clinical features, imaging and pathology." Neurotoxicology **20**(2-3): 227-238.
- Park, R. M., R. M. Bowler, ym. (2009). "Exposure-response relationship and risk assessment for cognitive deficits in early welding-induced manganism." J Occup Environ Med **51**(10): 1125-1136.
- Roels, H., R. Lauwerys, ym. (1987). "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**(3): 297-305.
- Roels, H., M. J. Sarhan, ym. (1985). "Preclinical toxic effects of manganese in workers from a Mn salts and oxides producing plant." Sci Total Environ **42**(1-2): 201-206.
- Roels, H. A., P. Ghyselen, ym. (1992). "Assessment of the permissible exposure level to manganese in workers exposed to manganese dioxide dust." Br J Ind Med **49**(1): 25-34.
- Saalo, A, S. Vainiotalo, ym. (2010) "Työympäristön kemikaalien altistumismittaukset 2004–2007". Työterveyslaitos, Helsinki
- Santonen, T. ja A. Aitio (2012). Manganese and Rhenium. . Patty's Industrial hygiene and Toxicology. B. E and C. B, Wiley. **1**.
- Saric, M. ja R. Lucchini (2007). Manganese. Handbook on the Toxicology of Metals. G. Nordberg, B. Bowler, M. Nordberg and L. Friberg. Amsterdam, Elsevier Academic Press: 645-674.
- SCOEL (2011). Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for manganese and inorganic manganese compounds. Brussels, European Commission, Employment, Social Affairs and Inclusion. **SCOEL/SUM/127**.

- Smargiassi, A. ja A. Mutti (1999). "Peripheral biomarkers and exposure to manganese." Neurotoxicology **20**(2-3): 401-406.
- Soyseth, V., H. L. Johnsen, ym. (2007). "Production of silicon metal and alloys is associated with accelerated decline in lung function: a 5-year prospective study among 3924 employees in norwegian smelters." J Occup Environ Med **49**(9): 1020-1026.
- Takeda, A., J. Sawashita, ym. (1995). "Biological half-lives of zinc and manganese in rat brain." Brain research **695**(1): 53-58.
- Työterveyslaitos (2011). Terästen hitsaussavun/huurun tavoitetasoperustelumuistio. Helsinki, Työterveyslaitos. **TY-04_2011**.
- WHO (1999). Manganese and its compounds. Concise International Chemical Assessment Document. Geneva, WHO.
- Wolf, G. L. ja L. Baum (1983). "Cardiovascular toxicity and tissue proton T1 response to manganese injection in the dog and rabbit." AJR Am J Roentgenol **141**(1): 193-197.
- Young, T., J. E. Myers, ym. (2005). "The nervous system effects of occupational exposure to manganese--measured as respirable dust--in a South African manganese smelter." Neurotoxicology **26**(6): 993-1000.
- Yuan, H., S. He, ym. (2006). "A comprehensive study on neurobehavior, neurotransmitters and lymphocyte subsets alteration of Chinese manganese welding workers." Life Sci **78**(12): 1324-1328.