

# Arbeitsmedizinische Feldstudie zur chronischen Neurotoxizität von Mangandioxid

## (Heidelberger Manganstudie)

M. C. Dietz<sup>1,2</sup>, A. Ihrig<sup>1</sup>, M. Bader<sup>1,3</sup> und G. Triebig<sup>1</sup>

(eingegangen am 13. 8. 2002, angenommen am 17. 12. 2002)

**Zusammenfassung:** Ziel: Das wesentliche Ziel der Studie war es die Frage zu beantworten, ob bei Beschäftigten in der Trockenbatterieherstellung Mangan-typische Gesundheitsstörungen, insbesondere des zentralen Nervensystems, nachzuweisen sind.

**Methode und Kollektiv:** Untersucht wurden 58 Männer und 32 Frauen, die durchschnittlich 11 Jahre (Bereich: 1–42 Jahre) am Arbeitsplatz gegenüber Mangandioxid inhalativ exponiert waren. Das Untersuchungsprogramm umfasste eine standardisierte Anamneseerhebung, eine körperliche Untersuchung mit Berücksichtigung der Einschätzung extrapyramidal-(psycho-)motorischer Störungen nach der „Webster Rating Skala“, die Anwendung des Arbeitsmedizinisch-Neurotoxischen Evaluierungssystems (ANES), eine magnetresonanztomographische Untersuchung des Kopfes, ein Elektroenzephalogramm, die Ableitung visuell evozierter Potenziale sowie peripherer Nervenleitgeschwindigkeiten und die Bestimmung klinisch-chemischer Basisparameter sowie nephrogener Beanspruchungsmarker (Alpha 1-Mikroglobulin, N-Acetyl- $\beta$ -D-Glucosamidase und Retinol-bindendes Protein). Die aktuelle innere Mangan-Belastung hatten wir atomabsorptionsspektrometrisch in einer Blut- und Urinprobe bestimmt. Unter Berücksichtigung von Arbeitsanamnese, Tätigkeitsbereich, Luftmessergebnissen des Betriebes und dem aktuellen Blutmanganspiegel wurde ein chronischer Belastungs-Index (CBI) berechnet. Der CBI dient zur Analyse von Expositions-Effekt-Beziehungen unter Einschluss weiterer Variablen.

**Ergebnisse:** Die mittlere Mangankonzentration im Arbeitsbereich mit der höchsten Staubbelastung (sogenannter „Schwarzbereich“) ergibt rund  $0,4 \text{ mg/m}^3$  mit einem Maximum von  $0,8 \text{ mg/m}^3$  (aktueller MAK-Wert:  $0,5 \text{ mg/m}^3$ ). Die durchschnittliche Blutmangankonzentration dieser Beschäftigten liegt bei  $14 \mu\text{g/l}$  (Bereich 6,1 bis 23,3) und beträgt somit rund das Doppelte der Hintergrundbelastung von  $7,5 \mu\text{g/l}$  (Bereich 2,6 bis 15,1). Im Rahmen der körperlichen Untersuchung finden sich keine psychomotorischen Auffälligkeiten im Sinne eines Parkinson-Syndroms. Mn-exponierte Beschäftigte zeigen leicht eingeschränkte komplexe psychomotorische Leistungen, die signifikant mit dem CBI korrelieren. Statistisch signifikante Zusammenhänge ergeben sich zwischen der chronischen Manganexposition und neuropsychologischen Untersuchungsergebnissen zur Aufmerksamkeits- und Gedächtnisleistung. Hinweise für klinisch bedeutsame kognitive Defizite liegen nicht vor. Die gemessenen neurophysiologischen Parameter weisen keine bedeutsamen Unterschiede auf. Der magnetresonanztomographisch bestimmte Pallidum-Index korreliert im Falle der Männer signifikant positiv mit dem chronischen Belastungs-Index, jedoch ohne mit den weiteren Untersuchungsbefunden signifikant assoziiert zu sein.

### Schlussfolgerungen:

1. Zur Beurteilung einer beruflichen Mangan-Exposition ist der Blutmanganspiegel ein valider Biomonitoring-Parameter.
2. Bei Blutmangankonzentrationen bis  $20 \mu\text{g/l}$  (entspricht dem aktuellen BAT-Wert) ist nicht mit dem Auftreten von neurologischen und neuropsychologischen Funktionsstörungen zu rechnen.
3. Die magnetresonanztomographisch festgestellte erhöhte Signalintensität im Bereich des Globus pallidus weist auf eine erhöhte Mangankonzentration in dieser Hirnregion hin. Dieser Befund ist nicht mit funktionellen Störungen assoziiert.
4. Um die arbeitsmedizinische Bedeutung der auffälligen neuropsychologischen Befunde weiter abzuklären, ist eine Verlaufsuntersuchung (Follow-up) erforderlich.
5. Zur arbeitsmedizinischen Prävention von Mangan-induzierten Gesundheitsstörungen empfehlen wir ein Biomonitoring (Blutmanganbestimmung) und die Anwendung arbeitsmedizinisch-neuropsychologischer Untersuchungsmethoden (ANES).

**Schlüsselwörter:** Neurotoxizität – Mangan – Biomonitoring – Magnetresonanztomographie

**Abstract:** Aim: The aim of the study was to evaluate the health effects associated with exposure to manganese, especially those concerning the central nervous system, in workers exposed long-term currently employed in a dry cell battery plant.

**Methods and subjects:** We investigated 58 male and 32 female workers with a mean exposure period to manganese of 11 years (range: 1–42 years). The following methods were used: standardized anamnesis, physical examination including tests for motor functions using the Webster rating scale, a neuropsychological examination program (ANES), magnetic resonance imaging (MRI) of the brain, electroencephalography, visually evoked potentials, nerve conduction velocity and basic laboratory tests with special nephrogenic markers (alpha 1-microglobulin, N-acetyl- $\beta$ -d-glucosamidase and retinol-binding protein). Using atomic absorption spectrometry we determined the level of manganese in the air, blood and urine. On the basis of the individual working history, workplace conditions and air monitoring results, an individual „chronic exposure index“ (CEI) was defined. The study results are based mainly on the statistical multiple regression analysis of exposure-effect relationships, including important confounding variables. **Results:** The mean concentration of manganese in the air of the work area with the highest exposure („black area“) was  $0,4 \text{ mg/m}^3$ , with a maximum of  $0,8 \text{ mg/m}^3$  (the German threshold value is  $0,5 \text{ mg/m}^3$ ). The mean manganese concentration in blood was  $14 \mu\text{g/l}$ . The reference value (95<sup>th</sup> percentile) was estimated to be about  $10 \mu\text{g/l}$ . No case of parkinsonism with akinesia, rigidity, tremor or deterioration in writing ability was observed in the physical examinations. The performance of workers with higher levels of exposure, however, was slightly reduced in complex psychomotor tests and there was a significant correlation with the CEI. Such correlations can be seen in cognitive test results concerning attention and memory. Clinically relevant psychomotor or cognitive deficits were not found. The neurophysiological examinations did not reveal manganese-specific effects on the central or peripheral nervous system. A significant positive relationship was found, however, between MRI T1-weighted signal intensity in the area of the globus pallidus (pallidal index) and the CEI in men, but with no other significant correlation. **Conclusions:**

1. Manganese in blood is a valid biomarker to objectify manganese exposure at the workplace.
2. Blood manganese concentrations below  $20 \mu\text{g/l}$  (current BAT value in Germany) is not likely to induce neurological or neuropsychological dysfunction.
3. Higher MRI signal intensity in the area of the globus pallidus is a sign of a higher concentration of manganese in this area, but it is not associated with neuropsychological dysfunction.
4. A follow-up examination is needed to investigate the meaning of the correlation between the long-term exposure to manganese and the results of some neuropsychological tests.
5. For preventive purposes we recommend the biomonitoring method (manganese in blood) and the neuropsychological tests; these are of sensitive diagnostic value for occupational surveillance.

**Keywords:** neurotoxicity – manganese – biomonitoring – magnetic resonance imaging

Arbeitsmed.Sozialmed.Umweltmed. 38 (2003) 57–66