



IPA

Institut für Prävention und Arbeitsmedizin
der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung
Institut der Ruhr-Universität Bochum

RUHR
UNIVERSITÄT
BOCHUM

RUB

Mangan: Sollte der A- Staub-Grenzwert reevaluiert werden?

Online-Institutetreffen

Thomas Behrens, Wolfgang Zschiesche
12. Mai 2021



Hintergrund

Der aktuelle Arbeitsplatzgrenzwert für Mangan in alveolengängigen Partikeln beträgt wegen möglicher neurotoxischer Wirkungen $20 \mu\text{g}/\text{m}^3$ (MAK 2011).

- Hohe und langfristige berufliche Exposition gegenüber Mn in der Mn-verarbeitenden Industrie und Mn-Gewinnung können Krankheitsbild des Manganismus verursachen.



Hintergrund 2

- Schädigung dopaminergener Neuronen durch verschiedene komplexe Mechanismen
- Hemmung der Dopamin-Freisetzung und Rücktransports
- Mögliche Schädigung der Neuronen durch oxidativen Stress
- Interaktion mit Fibrillations- und Aggregationseigenschaften des α -Synuklein (Pathogenese M. Parkinson)



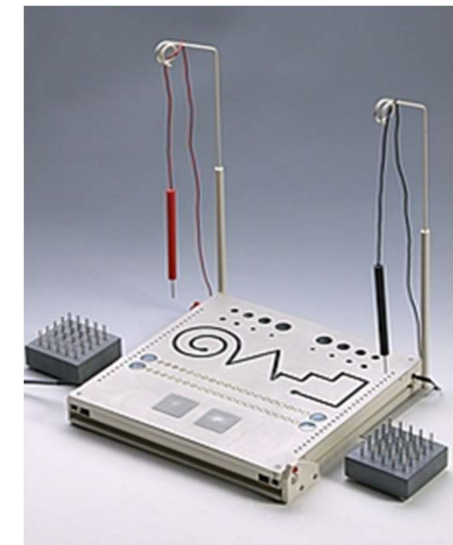
Mangan in A-Staub-Fraktion [$\mu\text{g}/\text{m}^3$] - Weldox 1 und 2

- Messung in der Atemzone der Schweißer -

Daten	Mn-Gehalt	Absaugung	N	Min.	25% Perz.	Median	75% Perz.	Max.	>AGW, N 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$	>AGW, %
Enger Raum: ja	alle	alle	24	15	365	730	1.150	2.171	23	96
Zusatzwerkstoff	>5%	ja	7	157	170	380	460	2.171	7	100
Zusatzwerkstoff	<5%	ja	110	0,39	8,4	41,5	230	1.800	70	64
WIG	<5%	ja	22	0,39	3,9	5,6	22	60	6	27
MAG Massivdraht	<5%	nein	57	7,8	100	222	347	1.100	56	98
MAG Massivdraht	<5%	ja	41	3,6	30	50	170	1.100	33	80
MAG Fülldraht	<5%	ja	18	110	370	750	1.200	1.800	18	100
Stabelektrode	<5%	ja	6	1	4,7	14,3	82	280	2	33

Neurokognitive /-motorische Testsysteme in epidemiologischen Studien (Auswahl)

- Stroop Test: zur Erfassung der Unterdrückung einer automatisierten Reaktion
- IQ-Tests wie der **Wechsler-Intelligenztest (WAIS)** zur Erfassung des verbalen Verständnisses, der Analyse abstrakter visueller Reize sowie Erinnerungstests
- Diverse Tests zur Feinmotorik, z.B. Motorische Leistungsserie
- Coordination Ability Test System (CATSYS):
 - Tremor (elektronischer Tremorstylus)
 - Reaktionszeit
 - Handkoordination (Pro- / Supination, Tapping)
 - Haltungsschwankungen (Stehen auf Plattform)



Mangan und Neurotoxizität – Epidemiologische Studien zu Schweißern

Insgesamt wenige Studien, die quantitative Risikoschätzungen zulassen:

- **Ellingsen 2008, 2014 & 2015:** Subklinische Effekte in neuromot. & kognitiven Tests (n=96) bei Mn-Exposition (GM) von 121 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (Range 7-2.322 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).
 - Neurotoxische Effekte v.a. bei Schweißern mit hohem Alkoholkonsum
- **Bowler (2007, 2013) & Park 2009:** 43 US-Schweißer im Brückenbau auf engem Raum (Quer- und Längsschnitt)
 - 2-jährige, gewichtete Exposition gegenüber 150 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ Mn führte (bei hoher Variabilität) zu leicht erhöhter Prävalenz motorischer und kognitiver Beeinträchtigungen. Schweißer hatten 15 Jahre berufliche Vorerfahrung.
 - Von MAK nicht berücksichtigt, da Arbeiter Schadensersatzklagen angestrengt hatten und keine Kontrollgruppe untersucht wurde.

Ermittlung des LOAEC für Mangan aus Querschnittstudien in der Mn-verarbeitenden Industrie

- **MAK (2011) leitet AGW für die alveolen-gängige Fraktion v.a. aus norwegischer Untersuchung aus der Manganproduktion (keine Schweißer) ab (Bast-Pettersen 2004).**
 - 59% Messungen zur A-Fraktion
 - Diese legen LOAEC von $0,04 \text{ mg/m}^3$ (GM) für neuro-motorische Läsionen nahe (ähnlich drei weiteren Querschnittstudien aus der Mn-Ind.).
- *Ableitung von MAK-Wert für die A-Fraktion von $0,02 \text{ mg/m}^3$, bei dem nicht mit neurotoxischen Symptomen zu rechnen ist.*



Mangan – Bast-Petersen und Co-Autoren 2004

Aussagekraft dieser Studie umstritten, da

- Kleine (n=200) Querschnittuntersuchung.
- Höhere historische Belastungen bekannt, aber nicht berücksichtigt (um Faktor 3 höher).
- Eher kleine Effekte (keine subjektiven Beeinträchtigungen)
- Keine individuelle Expositionseinschätzung, sondern nur Gruppenzugehörigkeit und Beschäftigungsdauer in Betrieb A oder B (Varianz Faktor 100).
- Co-Exposition gegenüber Blei und Quecksilber
- Nur drei auffällige neuromotorische Tests bei 38 getesteten Parametern
 - Tremorfrequenzstreuung bei Mn-Exponierten erhöht statt erniedrigt.



Int Arch Occup Environ Health (2004) 77: 277–287
DOI 10.1007/s00420-003-0491-0

ORIGINAL ARTICLE

Rita Bast-Pettersen · Dag G. Ellingsen
Siri M. Hetland · Yngvar Thomassen

Neuropsychological function in manganese alloy plant workers

Table 5 Results of the tremor tests for the Mn-exposed subjects and the referents

Parameter	Exposed (<i>n</i> = 100)			Referents (<i>n</i> = 100)			<i>P</i>
	Mean	SD	Minimum–maximum	Mean	SD	Minimum–maximum	
Kløve–Matthews' static steadiness test							
Number of contacts ^a	94 ^b	93	5–697	59 ^c	51	0–218	0.001
Duration of contacts (s)	5.1	4.4	0.2–19.3	3.5	3.4	0–16.8	0.003
DPD TREMOR:							
Dominant hand							
Tremor intensity (m/s ²)	0.13	0.06	0.05–0.40	0.14	0.05	0.07–0.28	0.50
Frequency (Hz)	7.4	1.1	4.8–10.3	7.4	1.1	4.9–10.3	0.72
Frequency dispersion (Hz)	3.1	0.8	1.0–5.2	2.6	0.9	1.0–4.5	< 0.001
Non-dominant hand							
Tremor intensity (m/s ²)	0.13	0.05	0.07–0.40	0.13	0.04	0.05–0.25	0.49
Frequency (Hz)	7.7	1.3	3.8–11.6	7.8	1.2	5.1–11.2	0.58
Frequency dispersion (Hz)	3.3	0.8	1.6–5.1	3.1	0.8	0.6–4.9	0.08

Schweißen – Neuere epidemiologische Studien

Derivation of an occupational exposure level for manganese in welding fumes

Lisa A. Bailey*, Laura E. Kerper, Julie E. Goodman

Gmident, 20 University Road, Cambridge, MA 02138 USA

Contents lists available at ScienceDirect

NeuroToxicology



- 24 Artikel mit quantitativen Expositionsinformationen und neurotoxischen Effekten bei Schweißern bis 10/2016
- Basierend auf Ellingsen (2008) & Park (2009) leiten sie NOAEL von 72-137 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ab.
- Weitere (kleine) Studien *konsistent mit dieser Range*.
- Bailey et al. empfehlen **AGW von 100-140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** , da zwei weitere Studien (Pesch 2012 & Baker 2014) keinen Effekt auf Mn-Homöostase im Blut unterhalb von 50-100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ zeigten (vor Auftreten adverser Effekte müsste der Mn-Spiegel im Blut ansteigen).



Schweißen – Neuere epidemiologische Studien

ARTICLES

Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders

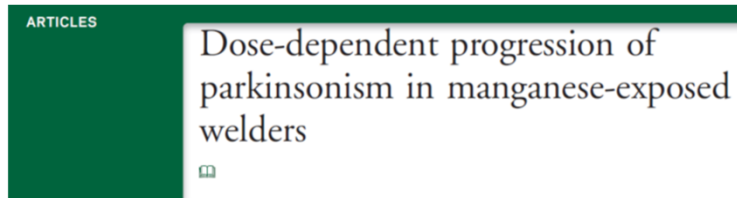
© 2016 American Academy of Neurology

Brad A. Racette, MD
 Susan Searles Nielsen, PhD
 Susan R. Criswell, MD, MSCI
 Lianne Sheppard, PhD
 Noah Seixas, PhD
 Mark N. Warden, MS
 Harvey Checkoway, PhD

- 886 gewerkschaftlich organisierter Schweißer mit durchschnittlich 4,2 Jahren Follow-up.
- Messung des UPDRS3-Scores als Zeichen für Parkinsonismus
- „Minimal klinisch relevanter“ Anstieg liegt bei 3-5 Punkten (Parkinsonismus ≥ 15 Punkte).
- Pro mg/m^3 -Jahr Mn lineare Zunahme des Scores um 0,24 Punkte
- Bei mittlerer Exposition von $0,14 \text{ mg}/\text{m}^3$ Mangan legt die Arbeit einen (linearen) Anstieg um 7 Punkte nach 20-jähriger Exposition ($2,8 \text{ mg}/\text{m}^3$ -Jahre) nahe (*inkonsistent zu obigem Ergebnis*)



Limitationen Racette et al. 2016



- Keine Expositions-Messdaten (Expertenschätzung & Modellierung aus Fragebögen)
- 1/3 Non-Response
- Mögliche Co-Expositionen (Lösemittel, Farben)
- Hoher UPDRS 3-Ausgangswert von 8 im Median (in Weldox II: 0)
- Höherer Anstieg bei Beschäftigten mit ≤ 5 Jahren Exposition

Table 2 Annual change in Unified Parkinson's Disease Rating Motor Scale 3 (UPDRS3) score (95% confidence interval) per mg Mn/m³-year,^a overall and by selected worker characteristics, US Midwestern Welders Cohort, 2006-2016 (n = 981 examinations in 389 workers)^b

By duration of exposure prior to baseline examination ^d	
<5 y (99 follow-up examinations)	4.45 (0.21 to 8.69)
≥5 y (493 follow-up examinations)	0.23 (0.08 to 0.38)

→ Nicht unbedingt geeignet für AGW-Ableitung

Anstieg auf der UPDRS3-Skala nach 40-jähriger Exposition

- Wird wegen der kurzen Nachbeobachtungszeit von <1 - 9,9 Jahren von Racette nur auf 20 Jahre (linear) geschätzt.
- 2 Szenarien beschrieben:
- Szenario 1 (Pro mg/m^3 -Jahr Mn Zunahme um 0,24 Punkte): Exposition ggü. $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$, nach 40 J:
 $40 \text{ J} * 0,1 \text{ mg}/\text{m}^3 = 4 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-Jahre}$: $4 * 0,24 \text{ P} = \mathbf{1 \text{ P}}$.
 Anstieg auf UPDRS3 nach 40 Jahren
- Szenario 2 (Exposition von $0,14 \text{ mg}/\text{m}^3$ führt nach 20 Jahren zu Anstieg um 7 Punkte)
 Exposition ggü. $0,1 \text{ mg}/\text{m}^3$ ($4 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$):
 $7 \text{ P.} / (0,14 \text{ mg}/\text{m}^3 * 20 \text{ J}) * 4 \text{ mg}/\text{m}^3\text{-J}$: Anstieg von **10 P.** auf der UPDRS3 nach 40-jähriger Exposition.



Fazit 1

- In der Praxis wird der aktuelle AGW von 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ (A-Fraktion) regelmäßig überschritten.
- Die von der MAK zugrunde gelegte Arbeit aus der Mn-Industrie ist nicht geeignet, einen AGW von 20 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ für Schweißer zu begründen.
- Eine Übersichtsarbeit zu Schweißern schlägt auf Basis von zwei Studien einen AGW von 100-140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ vor. Beide Arbeiten weisen erhebliche Limitationen auf.
- Die prospektive Arbeit von Racette et al. legt subklinische Effekte von Parkinsonismus bei 140 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ nahe. Auch sie unterliegt verschiedenen Schwächen.



Fazit 2

- Insgesamt ließe sich aus der vorhandenen Evidenz ein **AGW von ($<$)100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$** ableiten.
- Selbst bei Verwendung einer Absaugung käme es bei einem AGW von 100 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bei dem am häufigsten eingesetzten Verfahren (MAG-Schweißen mit Massivdrähten) häufig zu einer Grenzwertüberschreitung kommen (Median: 50 $\mu\text{g}/\text{m}^3$; 75% Perzentil: 170 $\mu\text{g}/\text{m}^3$); bei Verwendung von Fülldraht noch häufiger (Median: 750 $\mu\text{g}/\text{m}^3$).



Literatur

- Bailey LA**, et al. Derivation of an occupational exposure level for manganese in welding fumes. *Neurotoxicology* 2018; 64:166-176
- Baker MG**, et al. Blood manganese as an exposure biomarker: state of the evidence. *J Occup Environ Hyg* 2014; 11(4):210-7.
- Bast-Pettersen R**, et al.. Neuropsychological function in manganese alloy plant workers. *Int Arch Occup Environ Health* 2004; 77(4):277-87.
- Behrens T**, et al.. Ableitung des Arbeitsplatzgrenzwerts für Mangan (MnA) bei Schweißarbeiten. *ASU* 2018; 53(9): 598-601
- Ellingsen DG**, et al. A follow-up study of neurobehavioral functions in welders exposed to manganese. *Neurotoxicology* 2015; 47:8-16.
- MAK-Kommission**. Mangan und seine anorganischen Verbindungen. The MAK Collection for Occupational Health and Safety (50. Lieferung, 2011). Weinheim: Wiley, 2012: 1–72.
- Park RM**, et al. Exposure-response relationship and risk assessment for cognitive deficits in early welding-induced manganism. *J Occup Environ Med* 2009; 51(10):1125-36
- Pesch B**, et al. Levels and predictors of airborne and internal exposure to manganese and iron among welders. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 2012; 22(3):291-8.
- Racette BA**, et al. Dose-dependent progression of parkinsonism in manganese-exposed welders. *Neurology* 2017; 88(4):344-351

Fragen?