

Deckblatt zu Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid)

[75-15-0]

BAT (2008)

2 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA)/g Kreatinin

Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

Veröffentlichungen in der MAK- und BAT-Werte-Liste:

1987	Festlegung eines BAT-Wertes: 8 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA)/L Urin
1998	Reevaluierung des BAT-Wertes: 4 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA)/g Kreatinin
2008	Reevaluierung des BAT-Wertes (s.o.)

MAK-Wert (1997)

5 mL/m³ \triangleq 16 mg/m³

Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1980)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1985)	Gruppe B
Keimzellmutagene Wirkung	–

Synonyma

Carbondisulfid
Kohlenstoffdisulfid
Schwefelalkohol

Formel

CS₂

Molmasse

76,14 g/mol

Schmelzpunkt

–111,5°C

Deckblatt zu Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid)

Bd. 1, Seite D 2

Grenzwerte in biologischem Material

Siedepunkt bei 101 kPa	46,3 °C
Dampfdruck bei 25 °C	48 kPa
Dichte bei 20 °C	1,26 g/mL
log P _{ow}	1,84

Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid)

BAT	8 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure/l Harn
	Probennahme: Schichtende
Datum der Festsetzung	1986
Synonyma	Schwefelkohlenstoff
Formel	CS ₂ S=C=S
Molekulargewicht	76,14
Schmelzpunkt	-111,5 °C
Siedepunkt	46,3 °C bei 101 kPa (760 Torr)
Dampfdruck bei 28 °C	53,2 kPa (400 Torr)
MAK [letzte Festsetzung: 1975]	10 ml/m ³ (ppm) 30 mg/m ³

1 Metabolismus und Kinetik

Ältere Arbeiten (s. MAK-Begründung Schwefelkohlenstoff von 1975 (2a)) haben gezeigt, daß Schwefelkohlenstoffdampf über die Atemwege gut aufgenommen wird. Ferner besteht eine Resorptionsmöglichkeit über die äußere Haut und aus dem Intestinaltrakt. Etwa 2/3 des in den menschlichen Körper gelangten Schwefelkohlenstoffs werden exhaliiert. Ca. 1% wird unverändert im Harn ausgeschieden, ca. 1/3 wird metabolisiert (10). Schwefelkohlenstoff wird mehrphasig mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten exhaliiert, wobei einer initialen raschen Phase zwei langsamere folgen (11, 13, 14). Ein beträchtlicher Teil des aufgenommenen Schwefelkohlenstoffs verbleibt nach Verteilung in die Organe länger im Organismus. Schwefelkohlenstoff wird dabei teilweise an körpereigene Stoffe gebunden, besonders solche, welche Amino-, Sulfhydryl- oder Hydroxy-Gruppen besitzen (12).

Im Harn exponierter Personen wurden als Metabolite Thioharnstoff und 2-Mercapto-2-thiazolinon-5 gefunden (5, 6). Es wird angenommen, daß der letzte Metabolit aus Dithiocarbaminsäure entsteht, ein Produkt der Reaktion von Schwefelkohlenstoff mit Glycin (s. Abb. 1).

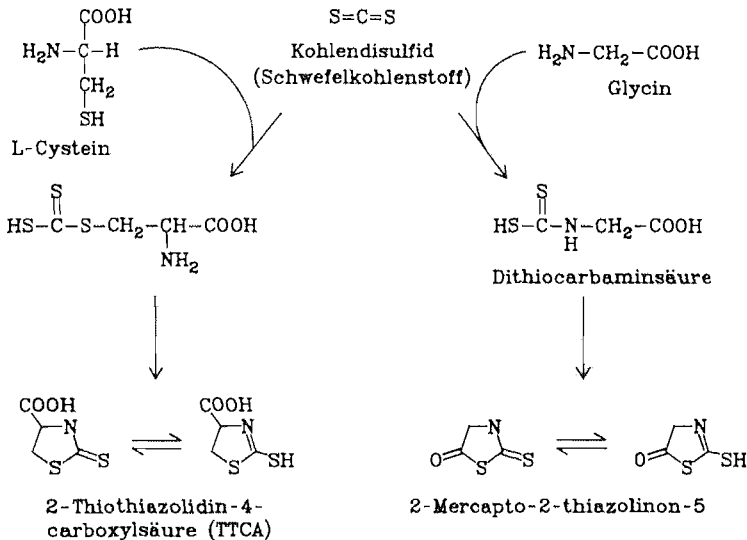


Abb. 1: Metabolismus des Schwefelkohlenstoffs. Die Ausscheidungsprodukte 2-Mercapto-2-thiazolinon-5 und 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA) wurden von Pergal et al. (5, 6) bzw. von van Doorn et al. (17) im Harn Schwefelkohlenstoff-exponierter Personen festgestellt. Die genannten Ausscheidungsprodukte sind Folgeprodukte der Kondensation des Schwefelkohlenstoffs mit den Aminosäuren Glycin bzw. Cystein

Van Doorn und Mitarbeiter (17) fanden, daß bei gegenüber Schwefelkohlenstoff exponierten Personen der Metabolit 2-Thiothiazolidin-5-carboxylsäure (TTCA) ausgeschieden wird. Die Entstehung dieses Metaboliten ist erklärlich durch eine Kondensation von Schwefelkohlenstoff mit Cystein (s. Abb. 1). Weitere Arbeiten von Campbell (1) und des Arbeitskreises um Rosier (7–9) haben sich mit der Quantifizierung dieses Metaboliten beschäftigt. Sie werden im Abschnitt „Evaluierung des BAT-Wertes“ diskutiert.

Auf Grund tierexperimenteller Arbeiten (2) ist davon auszugehen, daß ein Teil des aufgenommenen Schwefelkohlenstoffs zu Kohlendioxid oxydiert wird.

2 Kritische Toxizität

Die toxischen Wirkungen von Schwefelkohlenstoff sind in der vorliegenden MAK-Begründung eingehend beschrieben (2 a). Die derzeit gültige maximale Arbeitsplatzkonzentration von 10 ppm beruht auf kasuistischen und experimentellen Beobachtungen, nach denen Konzentrationen um 20 ppm Schwefelkohlenstoff

eine Reihe biochemisch und klinisch nachweisbarer Veränderungen hervorrufen können. Neben einer Hemmung fremdstoffabbauender Enzyme wurden bei langfristig betrieblich Exponierten in erster Linie Herz- und Kreislaufveränderungen festgestellt.

Hierbei ist jedoch ungeklärt, ob und inwieweit hierfür kurzfristig überhöhte Spitzenkonzentrationen maßgeblich waren.

So wurde berichtet, daß langfristige Beschäftigung bei Arbeitsplatzkonzentrationen um 20 ppm eine signifikante Erhöhung des systolischen und diastolischen Blutdruckes, ein häufigeres Auftreten von Angina pectoris und Herztodesfälle zur Folge gehabt habe (3). Weitere Studien (4, 15, 16) bestätigten dies. Da in der Bewertung der durch Schwefelkohlenstoff verursachten Erscheinung noch erhebliche Unsicherheiten bestehen, wurde der bestehende MAK-Wert (10 ppm) ausdrücklich als „vorläufig“ bezeichnet (s. MAK-Begründung Schwefelkohlenstoff (2a)).

3 Belastung und Beanspruchung

Untersuchungen zur quantitativen Beziehung zwischen Belastung des Organismus durch Schwefelkohlenstoff und Beanspruchungsparametern existieren bislang nicht. Das sensibelste tierexperimentelle Kriterium einer Organwirkung von Schwefelkohlenstoff ist die Hemmung des oxidativen Fremdstoffumsatzes in der Leber (s. Abschnitt 1). Unklar ist ferner, ob die toxischen Effekte von Schwefelkohlenstoff nur durch das Ausgangsmolekül selbst oder (auch) durch intermediär gebildete Metabolite erfolgt. Wegen der chemischen Reaktionsfähigkeit von Schwefelkohlenstoff ist jedoch anzunehmen, daß der Stoff unmittelbar für die unter bzw. nach Exposition auftretenden toxischen Effekte verantwortlich ist.

4 Auswahl der Indikatoren

Zur biologischen Überwachung Schwefelkohlenstoff-Exponierter wurde früher der „Jod-Azid Test“ verwendet (18). Er basiert auf der Messung der Entfärbung einer Jodlösung durch Reaktion mit Azid, welche durch die im Harn nach Schwefelkohlenstoff-Belastung vermehrt vorkommenden Organoschwefelverbindungen katalysiert wird. Diese Methode ist unspezifisch und relativ wenig sensitiv. Selbst unter Berücksichtigung später publizierter Modifikationen (7) ist sie nur verwendbar, wenn Expositionswerte oberhalb der geltenden maximalen Arbeitsplatzkonzentration bestehen.

Sehr viel spezifischer ist die Quantifizierung des Metaboliten 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure. Bezüglich dieses Metaboliten ist in mehreren Untersuchungen der

quantitativen Zusammenhang zwischen seiner Ausscheidung im Harn und der Schwefelkohlenstoffexposition beim Menschen beschrieben worden (s. Abschnitt 6: Evaluierung des BAT-Wertes).

Eine weitere Möglichkeit besteht in der Messung der Schwefelkohlenstoffkonzentration im Blut. Schwefelkohlenstoff existiert im Blut nur zum geringeren Teil in freier Form; der größte Anteil des im Blut vorliegenden Schwefelkohlenstoffs ist an Proteine und/oder Lipide gebunden, kann aber z. T. unter Säure- und Hitzeeinwirkung hieraus wieder freigesetzt werden. Campbell und Mitarbeiter (1) haben bei Schwefelkohlenstoff-Exponierten die Spiegel an freiem und mit Säure freisetzbarem Schwefelkohlenstoff im Blut bestimmt. Jedoch berichteten sie über methodische Schwierigkeiten, die die Reproduzierbarkeit ihrer Werte betrafen. Aus diesem Grunde gaben sie der Bestimmung der 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure im Harn den Vorzug.

Eine weitere Alternative für die biologische Überwachung besteht in der Analyse von Schwefelkohlenstoff in der Ausatemluft. Auch hier wurden von Campbell und Mitarbeitern (1) orientierende Untersuchungen vorgenommen. Auf Grund dieser Beobachtung erscheint möglicherweise eine Untersuchung von Schwefelkohlenstoff in der Alveolarluft vor Schichtbeginn innerhalb einer Schichtperiode als ein gangbarer Weg. Zur Aufstellung eines BAT-Wertes fehlen hier jedoch noch notwendige weitere Untersuchungen.

Auf Grund dieser Sachlage erscheint zum gegenwärtigen Zeitpunkt die Bestimmung der 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure im Harn als der am ehesten geeignete Parameter, eine biologische Überwachung von Beschäftigten vorzunehmen.

5 Untersuchungsmethoden

Die Bestimmung der 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure, erfolgt nach der von van Doorn angegebenen Methode (17). Hierbei wird der angesäuerte Harn mit Ether extrahiert; der Rückstand des Etherextraktes wird hochdruckflüssigkeitschromatographisch aufgetrennt und bei 273 nm detektiert. Die Methodik ist in der Literatur (1, 17) eingehend beschrieben.

6 Evaluierung des BAT-Wertes

In drei verschiedenen Untersuchungen wurden bisher die Beziehungen zwischen Schwefelkohlenstoff-Exposition und Ausscheidung der 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA) untersucht. Die für die Evaluierung des BAT-Wertes jeweils rele-

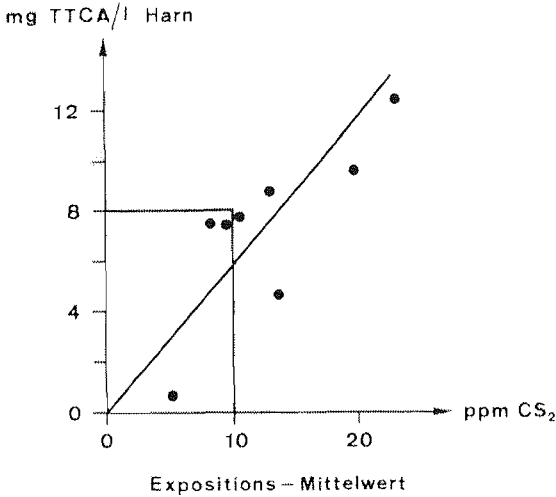


Abb. 2A: Harnausscheidung von 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure bei Schwefelkohlenstoff-Exponierten; Feldstudie von Rosier et al. (7)

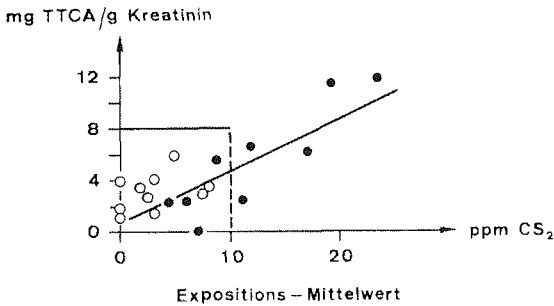


Abb. 2B: Harnausscheidung von 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure bei Schwefelkohlenstoff-Exponierten; Feldstudie von Campbell et al. (1)

vanten Daten aus diesen Untersuchungen sind in Abb. 2A, B, C in graphischer Form einander gegenübergestellt.

Rosier und Mitarbeiter (7) untersuchten die äußere Belastung der Beschäftigten einer Viskose-Fabrik durch „personal monitoring“ und setzten damit die Ausscheidung von TTCA in Beziehung. Die von ihnen beobachteten Expositionen lagen teilweise sehr erheblich über dem gültigen MAK-Wert von 10 ppm. Die von den Autoren vorgelegten Daten streuen im oberen Dosisbereich (über 30 ppm) erheb-

lich. Möglich erscheint eine beginnende Sättigung metabolisierender Enzyme bei solch hohen Expositionswerten. Aus diesem Grunde wurden in Abb. 2A lediglich die Expositionswerte aufgenommen, die unterhalb von 25 ppm lagen. Hierbei ergibt sich eine Korrelation zwischen äußerer Exposition und Harnausscheidung an TTCA, die von der von Rosier et al. (7) berechneten Korrelation abweicht. Dies beruht darauf, daß Rosier et al. auch die höheren Konzentrationen in ihre Korrelationsberechnungen mit einbezogen. Bei einer Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 10 ppm werden bis zu 8 mg TTCA/l Harn unmittelbar nach Abschluß der Exposition gemessen.

Campbell et al. (1) untersuchten ebenfalls die Korrelationen zwischen Schwefelkohlenstoff-Exposition und TTCA-Ausscheidung im Harn bei beruflich Exponierten. Die von ihnen angegebene Korrelation ist nach erfolgter Umrechnung (mg/m^3 in ppm und $\mu\text{mol TTCA}/\text{mmol Kreatinin}$ in mg TTCA/g Kreatinin) in Abb. 2B wiedergegeben. Legt man eine Kreatininausscheidung von etwa 1 g/l Harn zugrunde, so stimmen beide Untersuchungen (Abb. 2A und B) recht gut miteinander überein.

Eine neuere Arbeit von Rosier et al. (9) untersuchte unter verschiedenen Expositionsbedingungen an Freiwilligen die Beziehung zwischen Schwefelkohlenstoff-Exposition und TTCA-Ausscheidung. Unter anderem wurde eine vierstündige Exposition gegenüber 20 ppm Schwefelkohlenstoff durchgeführt (bei stündlich zehnminütigen Pausen). Geht man davon aus, daß während dieser Zeit eine gleiche Menge an Schwefelkohlenstoff in den Organismus inkorporiert wird, wie nach achtsündiger Exposition bei 10 ppm (MAK-Bedingungen), so lassen sich die Ergebnisse dieser Studie (Abb. 2C) mit denen bei den anderen Studien (Abb. 2A und B) vergleichen. Zwar bezogen Rosier et al. (12) die TTCA-Harnausscheidung auf „ $\mu\text{g}/\text{Stunde}$ “, so daß der Vergleich mit Unsicherheit behaftet ist. Geht man jedoch von einer Harnausscheidung von 50 ml/Stunde aus, so würde einer Ausscheidung von 400 $\mu\text{g}/\text{Stunde}$ eine Ausscheidung von 8 mg/l Harn entsprechen. Die Abbildung (Abb. 2C) zeigt, daß die Ergebnisse auch dieser Untersuchung in guter Übereinstimmung mit denen der beiden anderen Untersuchungen stehen.

Unter Berücksichtigung der in den drei erwähnten Studien (Abb. 2A, B, C) erhobenen Daten wird bei einer Exposition gegenüber dem MAK-Wert von 10 ppm Schwefelkohlenstoff eine Harnausscheidung von bis zu 8 mg TTCA/l Harn beobachtet. Dieser Wert von

8 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure/l Harn

wird somit als BAT-Wert festgelegt.

Der BAT-Wert ist aus den in Abschnitt 2 genannten Gründen als vorläufig zu betrachten.

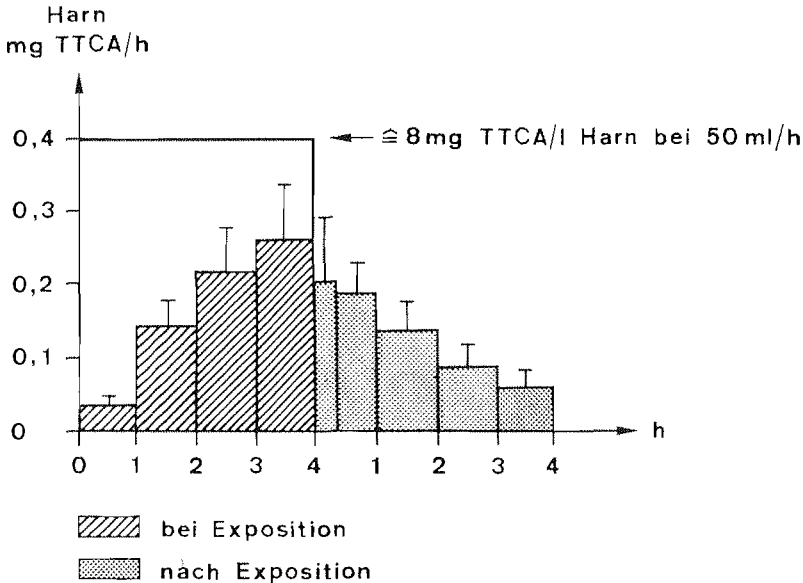


Abb. 2C: Laboratoriumsversuch von Rosier et al. (9); Expositionshöhe: 20 ppm Schwefelkohlenstoff; vier 50minütige Expositionsperioden mit 10minütigen Pausen. Probenahmezeitpunkte nach Expositionsende: 0,5, 1, 2, 3 und 4 Stunden

7 Interpretation

Aus dem Zeitverlauf der Harnausscheidung von TTCA unter und nach Exposition gegenüber Schwefelkohlenstoff (Abb. 2C) geht hervor, daß die Probengewinnung ab Ende der Schicht erfolgen muß. Im expositionsfreien Intervall sinkt die Harnausscheidung dieses Metaboliten auf sehr niedrige Werte ab, so daß ein Kumulationseffekt über die Arbeitswoche praktisch keine Rolle spielt.

8 Literatur

1. Campbell, L., Jones, A. H., Wilson, H. K., Am. J. Ind. Med. 8 (1985), 143–153
2. De Mattheis, F., Seawright, A. A., Chem. Biol. Interact. 7 (1973), 375–388
3. Henschler, D. (Hrsg.): „Schwefelkohlenstoff“. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe. Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 4. Lfg. Weinheim: VCH, 1975
4. Hernberg, S., Partanen, T., Nordmn, C. H., Sumari, P., Br. J. Ind. Med. 27 (1970), 313
5. Lieben, J., Menoluke, H., Flegel, E. E., Smith, F., J. Occup. Med. 16 (1974), 449

6. Pergal, M., Vukojevic, N., Cirin-Popov, D., Djuric, D., Bojuvic, T., Arch. Environ. Health 25 (1972), 38–41
7. Pergal, M., Vukojevic, N., Djuric, D., Arch. Environ. Health 25 (1972), 42–44
8. Rosier, J., Billemont, G., Van Peteghem, C., Vanhoorne, M., Grosjean, R., Van de Walle, A., Br. J. Ind. Med. 41 (1984), 412–416
9. Rosier, J., Veulemans, H., Masschelein, R., Vanhoorne, M., Van Peteghem, C., Int. Arch. Occup. Environ. Health 59 (1987), 233–242
10. Rosier, J., Veulemans, H., Masschelein, R., Vanhoorne, M., Van Peteghem, C., Int. Arch. Occup. Environ. Health 59 (1987), 243–250
11. Soucek, B., J. Hyg. Epidem. (Praha) 1 (1957), 10–14
12. Soucek, B., Pracov. Lék. 11 (1959), 403–407
13. Soucek, B., Madlo, Z., Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. 14 (1956), 511
14. Soucek, B., Pavelkova, E., Pracov. Lék. 5 (1953), 181
15. Feisinger, J., Soucek, B., J. Ind. Hyg. (Praha) 31 (1949), 67–73
16. Tilber, J. R., Schilling, R. S. F., Morris, J. N., Br. Med. J. 4 (1968), 407
17. Tolonen, M., Hernberg, M., Nurminen, K., Tiitola, K., Br. J. Ind. Med. 32 (1975), 1
18. Van Doorn, R., Delbressine, L. P. C., Leijdekkers, C. M., Vertin, P. G., Henderson, P. T., Arch. Toxicol. 47 (1981), 51–58
19. Vasak, V., Pracov. Lék. 15 (1963), 145–149

Autor: H. M. Bolt

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 28. November 1986