

# Addendum zu Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid)

<b>BAT (2008)</b>	<b>2 mg 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA)/g Kreatinin</b> Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
<b>MAK-Wert (1997)</b>	<b>5 mL/m<sup>3</sup> <math>\triangleq</math> 16 mg/m<sup>3</sup></b>
Hautresorption (1980)	H
Krebserzeugende Wirkung	–

## 11 Reevaluierung

Bei der Reevaluierung des BAT-Wertes für Kohlendisulfid (Schwefelkohlenstoff) von 1997 erfolgte die Festsetzung des Grenzwertes am 95%-Vertrauensbereich der Korrelation zwischen der Ausscheidung an 2-Thiothiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA) und der individuellen Schwefelkohlenstoff-Luftbelastung von 351 beruflich gegenüber Schwefelkohlenstoff exponierten Arbeitern (Drexler et al. 1994). Durch die Neudefinition des BAT-Wertes im Jahr 2007 als Korrelat für den Mittelwert mehrerer Untersuchungen eines Beschäftigten ist eine Reevaluierung notwendig.

### 11.1 Belastung und Beanspruchung

#### 11.1.1 Beziehung zwischen äußerer Exposition und innerer Belastung

Seit der letzten Reevaluierung wurden einige arbeitsmedizinische Studien veröffentlicht, in denen von beruflich gegenüber Schwefelkohlenstoff exponierten Personen in Viskose-verarbeitenden Betrieben gleichzeitig die individuelle inhalative Belastung mit Schwefelkohlenstoff und die TTCA-Ausscheidung analysiert wurden (s. Tabelle 1).

In einer Studie aus Deutschland lag bei einer medianen Konzentration von 2,33 mL Schwefelkohlenstoff/m<sup>3</sup> die mediane Ausscheidung an TTCA im Urin von 325 Beschäftigten bei 0,96 mg/g Kreatinin (Korinth et al. 2003). Eine Studie aus den USA ist für die Bewertung nicht geeignet, da für die Ausscheidung an TTCA im Urin nur der Bereich angegeben ist und die 10 untersuchten Beschäftigten Atemschutz trugen (Cox et al. 1998).

**Tab. 1:** Studien mit beruflich gegenüber Schwefelkohlenstoff-exponierten Beschäftigten in Viskose-verarbeitenden Betrieben; äußere und innere Belastung

Land, Kollektiv	Luft Schwefelkohlenstoff (mL/m <sup>3</sup> )	Urin TTCA (mg/g Kreatinin)	Literatur
<b>Deutschland,</b> 2 Viskosefabriken, 325 Beschäftigte	2,33 (Median) 6,04 (MW) <0,03–91,1 (Bereich)	0,96 (Median) 1,14 (MW) <0,02–11,5 (Bereich)	Korinth et al. 2003
<b>USA,</b> Viskosefabrik, 10 Beschäftigte mit Atem- schutzmasken	5,82 (GM) 3,32 (GSD) 8,54 (MW) 0,3–17,7 (Bereich)	(n=6) <0,02–2,9 (Bereich)	Cox et al. 1998
<b>Japan,</b> 11 Viskosefabriken, 216 Beschäftigte	4,87 (GM) 1,81 (GSD)	1,60 (GM) 1,91 (GSD)	Nishiwaki et al. 2004*)
432 Beschäftigte	(n=236) 5,02 (GM) 1,84 (GSD)	(n=235) 1,61 (GM) 1,91 (GSD)	Takebayashi et al. 2003, 2004*)
432 Beschäftigte (Mehrheit der Exponierten unter Atem- schutz)	(n=411) 4,48 (AM) 3,36 (GM) 4,1 (Median) NWG–39,7 (Bereich)	(n=427) 1,99 (AM) 1,36 (GM) 1,48 (Median) NWG–14,75 (Bereich)	Omae et al. 1998
<b>China,</b> Viskosefabrik Spulen-Bereich, 277 Beschäftigte, 8 h Exposition Filamentbereich, 237 Beschäftigte, max. 5 h Exposition	(n=69) 4,28 (GM) 0,34 (GSD) (n=78) 6,27 (GM) 0,35 (GSD)	(n=74) 1,18 (GM) 0,43 (GSD) (n=61) 1,07 (GM) 0,38 (GSD)	Tan et al. 2000, 2001
<b>Taiwan,</b> 6 Viskosefabriken, 75% der Beschäftigten mit Atemschutz Spinnsaal, 18 Beschäftigte	10,5 (GM) 0,7–576,0 (Bereich)	Log (TTCA in mg/g Kreatinin) = $I_0 + S_0 \cdot \text{Log}$	Chou et al. 2004
Viskose-Verarbeitung, 38 Beschäftigte	1,7 (GM) 0,3–16,9 (Bereich)	(CS <sub>2</sub> in mL/m <sup>3</sup> ) $I_0=0,24$ ; $S_0=0,19$	

**Tab. 1:** Fortsetzung

Land, Kollektiv	Luft Schwefelkohlenstoff (mL/m <sup>3</sup> )	Urin TTCA (mg/g Kreatinin)	Literatur
<b>Taiwan,</b> 1 Viskosefabrik, Beschäftigte ohne Atemschutz oder nur mit Baumwollmaske 8-h Schicht, 6 Beschäftigte	6,30 (AM) 0,64 (SD)	3,24 (AM) 1,21 (SD)	Shih et al. 2003
12-h-Schicht, 7 Beschäftigte	11,31 (AM) 1,47 (SD)	5,88 (AM) 2,04 (SD)	

*Abkürzungen:* AM: arithmetisches Mittel; GM: geometrisches Mittel; GSD: geometrische Standardabweichung; SD: Standardabweichung; MW: Mittelwert

\*) gleiche Studie

Darüber hinaus liegen mehrere Studien aus dem asiatischen Bereich vor. Bei 432 Beschäftigten in 11 japanischen Viskosefabriken wurden für eine Schwefelkohlenstoffkonzentration von etwa 5 mL/m<sup>3</sup> Ausscheidungen an TTCA im Urin von etwa 1,6 mg/g Kreatinin gemessen (Nishiwaki et al. 2004; Takebayashi et al. 2003, 2004), wobei die Arbeiter aber vermutlich Atemschutz trugen. In einer Studie an 74 chinesischen Beschäftigten, die 8 Stunden pro Tag exponiert waren, ergab sich für eine Schwefelkohlenstoffkonzentration von 13,72 mg/m<sup>3</sup>, entsprechend 4,28 mL/m<sup>3</sup>, eine TTCA-Ausscheidung im Urin von 1,18 mg/g Kreatinin (Tan et al. 2000, 2001). Bei taiwanesischen Beschäftigten lag bei einem 8-Stunden-Mittelwert von 6,3 mL Schwefelkohlenstoff/m<sup>3</sup> die Ausscheidung an TTCA im Urin bei 3,24 mg/g Kreatinin (Shih et al. 2003). Eine andere Studie an taiwanesischen Beschäftigten kann nicht herangezogen werden, da keine Konzentrationen an TTCA im Urin angegeben sind und 75% der Beschäftigten Atemschutz trugen (Chou et al. 2004).

Die Befunde an asiatischen Beschäftigten zeigen somit keinen gravierenden Unterschied zu den Ergebnissen mit kaukasischen Beschäftigten.

Neben diesen arbeitsmedizinischen Studien wurde auch eine Studie aus China zur Kinetik der TTCA-Ausscheidung veröffentlicht. In dieser Untersuchung wurde die TTCA-Ausscheidung von 10 gegenüber Schwefelkohlenstoff Exponierten 24–38 Stunden lang nach Ende der Exposition gemessen (Chang et al. 2002). Ausgehend von einer TTCA-Ausscheidung nach Expositionsende im Bereich von 0,7 bis 7,4 mg/g Kreatinin (Mittelwert: 3,0 mg/g) wies die Ausscheidungskinetik von TTCA eine gute Übereinstimmung mit dem kinetischen Modell 1. Ordnung auf. Unter Annahme eines biphasischen kinetischen Verlaufs wurde für die erste Phase (bis 12,5 Stunden nach Exposition) eine Halbwertszeit von 6,2 Stunden und für die

zweite Phase eine Halbwertszeit von 16,6 Stunden ermittelt. Die Halbwertszeit für die erste Phase stimmt dabei gut mit den früheren Erfahrungen zum Ausscheidungsverhalten von TTCA überein (s. Begründung 2000). In dieser Untersuchung weisen die Korrelationen auf der Basis der auf den Kreatiningehalt des Urins bezogenen TTCA-Werte die geringeren Irrtumswahrscheinlichkeiten auf, wodurch die Eignung des Kreatininbezugs für diesen Parameter bestätigt wird.

### **11.1.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung**

Die vorliegenden Studien, die Informationen zwischen der inneren Belastung und Beanspruchung geben, sind in der MAK-Begründung aus dem Jahre 2003 (Greim 2003) und in der Zusammenfassung der SCOEL-Begründung dargestellt (SCOEL 2006).

In der Studie von Korinith et al. (2003) konnte der Verdacht, dass Schwefelkohlenstoff einen negativ inotropen Effekt auf den Herzmuskel besitzt, bei Arbeitern mit einer inneren Belastung im Median von 0,96 mg TTCA/g Kreatinin nicht bestätigt werden.

In Querschnittstudien an Arbeitern japanischer Viskose-Betriebe, die TTCA-Ausscheidungen im Urin mit 1,36 mg/g Kreatinin und Maximalwerte bis 20 mg/g Kreatinin aufwiesen, wurden lediglich subklinische Effekte auf das Nervensystem (verringerte Nervenleitgeschwindigkeiten) (Takebayashi et al. 1998) und retinale Mikroaneurysmen (Omae et al. 1998) berichtet. In daran anschließenden Kohortenstudien lagen die TTCA-Konzentrationen im Urin bei etwa 1,6 mg/g Kreatinin. Endokrine Veränderungen wurden nicht beobachtet (Takebayashi et al. 2003). Auch relevante kardiovaskuläre Effekte wurden nicht beobachtet; lediglich bei den am höchsten exponierten Arbeitern mit 3,5 mg TTCA/g Kreatinin zeigten sich Hinweise für mögliche Schwefelkohlenstoff-bedingte Veränderungen, wie ischämische Befunde im EKG und retinale Mikroaneurysmen unter Anwendung des „Minnesota Code“ (Takebayashi et al. 2004); der „Minnesota Code“ ist jedoch umstritten. Unter Anwendung allgemein akzeptierter Kriterien konnten keine signifikanten Unterschiede mehr zwischen exponierten Beschäftigten und Kontrollen beobachtet werden (SCOEL 2008). Hinweise auf vermehrt „hyperintense spots“ in T2-gewichteten MRT-Bildern des Gehirns bei exponierten Arbeitern ließen keine Dosis-Wirkungs-Beziehung erkennen (Nishiwaki et al. 2004); aufgrund methodischer Probleme (Unterschiede zwischen neuen und älteren MRT-Bildern) und fehlender Kriterien für die Adversität der beobachteten Befunde können diese zur Bewertung nicht herangezogen werden (SCOEL 2006).

## 11.2 Evaluierung

Obwohl Schwefelkohlenstoff zum Teil auch über die intakte Haut in den Organismus aufgenommen wird, steht die inhalative Resorption für die Exposition der Beschäftigten weiterhin im Vordergrund. Für die Evaluierung des BAT-Wertes können nur die Studien herangezogen werden, die das Verhältnis der individuellen äußeren und der inneren Exposition gleichzeitig untersuchten. Dabei lassen sich die meisten der seit der letzten Reevaluierung veröffentlichten Studien wegen der sehr großen Zahl an Personen, die am Untersuchungstag Atemschutz getragen haben, nicht verwenden (Chou et al. 2003; Cox et al. 1998; Nishiwaki et al. 2004; Omae et al. 1998; Takebayashi et al. 2003, 2004). Demzufolge stellt die bereits in der letzten Reevaluierung verwendete Korrelation von Drexler et al. (1994) weiterhin die beste Grundlage zur Ableitung des BAT-Wertes dar (s. Abbildung 1 und Begründung 2000). Diese Korrelation wird unterstützt durch die von Korinith et al. (2003) und Shih et al. (2003) beobachteten korrespondierenden Werte für die äußere Schwefelkohlenstoff-Belastung und die TTCA-Ausscheidung. Bei der Ableitung des BAT-Wertes über die Korrelation zur äußeren Exposition ist unter der Berücksichtigung der neuen Definition des BAT-Wertes der Mittelwert, d. h. das an der Regressionsgeraden korrespondierende Wertepaar, heranzuziehen. Damit ist entsprechend dem 1997 festgesetzten MAK-Wert von  $5 \text{ mL/m}^3$  folgender BAT-Wert festzulegen:

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

Studien zur Korrelation zwischen innerer Belastung und Beanspruchung lassen bei dieser Belastung keine adversen gesundheitlichen Veränderungen erkennen (Greim 2003).

Die Probenahme ist bei Expositionsende bzw. Schichtende vorzunehmen.

## 11.3 Interpretation

Durch die Definition des BAT-Wertes als Mittelwert mehrerer Biomonitoringuntersuchungen an einer Person weisen Einzelwerte oberhalb des BAT-Wertes nicht unbedingt auf eine Überschreitung des Grenzwertes hin. Dabei ist allerdings zu beachten, dass diese Überschreitungen keine Werte erreichen, die akut toxische Effekte befürchten lassen. Für Schwefelkohlenstoff stellt die Hemmung von oxidativen Fremdstoff-metabolisierenden Enzymen der Leber den empfindlichsten Effekt nach akuter Exposition dar. Diese Hemmung wurde bei Probanden bei 6-stündiger Inhalation von  $20 \text{ mL/m}^3$  nachgewiesen (Greim 2001; Henschler 1975). Entsprechend der Korrelation von Drexler et al. (1994) entspricht eine TTCA-Ausscheidung von  $7 \text{ mg/g}$  Kreatinin einer Luftbelastung von  $20 \text{ mL/m}^3$ . Demzufolge sind bei Auftreten von TTCA-Einzelwerten unterhalb von  $7 \text{ mg/g}$  Kreatinin keine akut toxischen Effekte zu erwarten.

Die TTCA-Konzentration im Urin weist mit einer Halbwertszeit von 2 bis 8 Stunden direkt nach der Exposition ein schnelles Ausscheidungsverhalten auf, so dass ein Kumulationseffekt über die Arbeitswoche praktisch keine Rolle spielt. Die Ausscheidungskinetik stellt demzufolge keine Beschränkung für die Zeitspanne zur nächsten Nachuntersuchung dar.

Weitere Einflussfaktoren, die bei der Interpretation auffälliger TTCA-Konzentrationen berücksichtigt werden sollten, sind in Abschnitt 9.3 (s. Begründung 2000) aufgeführt.

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,5–2,5 g/L liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden.

## 12 Literatur

- Chang HY, Chou TC, Wang PY, Shih TS (2002) Biological monitoring of carbon disulphide: kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. *Toxicol Ind Health* 18: 1–14
- Chou TC, Shih TS, Sheu HM, Chang SJ, Huang CC, Chang HY (2004) The effect of personal factors on the relationship between carbon disulfide exposure and urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid levels in rayon manufacturing workers. *Sci Total Environ* 322: 51–62
- Cox C, Que Hee SS, Tolos WP (1998) Biological monitoring of workers exposed to carbon disulfide. *Am J Ind Med* 33: 48–54
- Drexler H, Göen T, Angerer J, Abou-el-ela S, Lehnert G (1994) Carbon disulphide. I: External and internal exposure to carbon disulphide of workers in the viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 359–365
- Greim H (Hrsg) (1997) Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 25. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg) (2001) Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 33. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Greim H (Hrsg) (2003) Schwefelkohlenstoff (Kohlendisulfid). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 36. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Henschler D (Hrsg) (1975) Schwefelkohlenstoff. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 4. Lieferung, VCH, Weinheim
- Korinth G, Göen T, Ulm K, Hardt R, Hubmann M, Drexler H (2003) Cardiovascular function of workers exposed to carbon disulphide. *Int Arch Occup Environ Health* 76: 81–85
- Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, Nomiyama T, Uemura T, Sakurai H, Omae K (2004) Six year observational cohort study of the effect of carbon disulphide on brain MRI in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 61: 225–232
- Omae K, Takebayashi T, Nomiyama T, Ishizuka C, Nakashima H, Uemura T, Tanaka S, Yamauchi T, O'Uchi T, Horichi Y, Sakurai H (1998) Cross sectional observation of the

- effects of carbon disulphide on arteriosclerosis in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 55: 468–472
- SCOEL (2006) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Carbon Disulfide. SCOEL/SUM/82, February 2006
- Shih TS, Chou TC, Chang HY, Wu CC, Wang PY (2003) Accumulation of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) among workers occupationally exposed to carbon disulfide for 1 week. *Sci Total Environ* 308: 37–47
- Takebayashi T, Omae K, Ishizuka C, Nomiyama T, Sakurai H (1998) Cross sectional observation of the effects of carbon disulphide on the nervous system, endocrine system, and subjective symptoms in rayon manufacturing workers. *Occup Environ Med* 55: 473–479
- Takebayashi T, Nishiwaki Y, Nomiyama T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, Sakurai H, Omae K, Japanese Rayon Worker's Health Study Group (2003) Lack of relationship between occupational exposure to carbon disulfide and endocrine dysfunction: a six-year cohort study of the Japanese rayon workers. *J Occup Health* 45: 111–118
- Takebayashi T, Nishiwaki Y, Uemura T, Nakashima H, Nomiyama T, Sakurai H, Omae K (2004) A six year follow up study of the subclinical effects of carbon disulphide exposure on the cardiovascular system. *Occup Environ Med* 61: 127–134
- Tan X, Bi Y, Su Y, Li Y, He J, Yi P, Yan J, Wang C, Wang F, Vanhoorne M (2000) Carbon disulphide at a Chinese viscose factory external and internal exposure. *J Environ Monit* 2: 666–669
- Tan X, Wang F, Bi Y, Su Y, Li Y, He J, Yi P, Yan J, de Bacquer D, Braeckman L, Vanhoorne M (2001) The cross-sectional study of the health effects of occupational exposure to carbon disulfide in a Chinese viscose plant. *Environ Toxicol* 16: 377–382

Autoren: T. Göen, H. Drexler

Von der Arbeitsgruppe verabschiedet: 18. Februar 2008