

Ausgabe: Februar 2009

Stand: Nov. 2008

**Kohlenstoffdisulfid
(CAS-Nr.: 75-15-0)****1 AGW**

30 mg/m³ 10 ppm
Spitzenbegrenzung: Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption „H“

2 Stoffcharakterisierung

Summenformel: CS₂
Strukturformel: S = C = S
Molekulargewicht: 76,143 g/Mol
CAS-Nr.: 75-15-0
Schmelzpunkt: - 111,6 °C
Siedepunkt: 46,3 °C
Wasserlöslichkeit: 2,1 g / Liter (20 °C)
Verteilungskoeffizient (log P_{OW}): 1,84 – 1,94
Umrechnungsfaktoren: 1 ppm = 3,2 mg/m³
 1 mg/m³ = 0,31 ppm

Beschreibungen der verfügbaren Humandaten ab Mitte der 70er Jahre finden sich in der Anlage. Die folgende Darstellung ist eine Zusammenfassung der für die Ableitung eines Luftgrenzwertes relevanten Studien und Überlegungen, die sich auf die an Arbeitern in der Viskoseindustrie erhobenen Befunde konzentrieren. Die folgenden Luftgrenzwerte wurden festgesetzt:

- MAK-Wert (seit 1997): 5 ppm
- Bisheriger Grenzwert der (alten) TRGS 900 (entsprechend dem MAK-Wert von 1975): 10 ppm

3 Toxikokinetik/Metabolismus

Das wichtigste Ausscheidungsprodukt ist 2-Thio-thiazolidin-4-carboxylsäure (TTCA), das zum Biomonitoring mit einem BAT-Wert von 4 mg/g Kreatinin herangezogen wird (MAK- und BAT-Werte-Liste, 2007).

4 Akute Toxizität

Daten zur akuten Toxizität sind für die Grenzwertfestsetzung von untergeordneter Bedeutung, so dass sie nicht im Einzelnen betrachtet werden.

Erfahrungen am Menschen

Bei der akuten inhalatorischen Intoxikation treten typische Zeichen einer Narkose mit Gesichtsrötung, evtl. rauschartiger Euphorie, Benommenheit, motorischer Unruhe, evtl. Krämpfe auf. Beim Bestehen eines tiefen Narkosezustandes kann der Tod durch Lähmung des Atemzentrums eintreten (MAK-Begründung, 1975). Kopfschmerzen, Benommenheit, vasomotorische Störungen und allgemeine Reizerscheinungen wurden bei ca. 300 – 500 ppm über 4 – 8 Stunden beschrieben.

5 Reizwirkung/Ätzwirkung

Eindeutige Reizeffekte am Auge fanden sich bei Expositionen oberhalb 30 ppm und signifikant erhöhte Photophobie bei Arbeitern mit Expositionen im Bereich von 10 – 30 ppm. Dabei ist aber die stets gleichzeitig vorhandene Exposition gegenüber Schwefelwasserstoff zu beachten. Die Autoren schließen, dass CS₂ die Augenreizwirkung von Schwefelwasserstoff erhöht (Vanhoorne et al., 1995b), so dass Reizwirkungen am Auge bei Arbeitern in der Viskoseindustrie überwiegend dem Schwefelwasserstoff zuzuschreiben sind (MAK-Begründung, 1997).

6 Sensibilisierung

Hinweise zur Sensibilisierung von Haut oder Atemtrakt finden sich in den MAK-Begründungen von 1975, 1997 und 2003 nicht.

7 Toxizität nach wiederholter Belastung

Tierexperimentelle Daten:

In Langzeitstudien lagen die NOECs bei Versuchstieren zwischen 50 und 270 ppm (MAK_Begründung, 1997).

Erfahrungen am Menschen

Im Folgenden wird nur eine Zusammenfassung der Daten und Überlegungen gegeben, die für eine Grenzwertableitung maßgeblich sind. Einzelheiten zu den Studien an Arbeitern in der Viskoseindustrie finden sich in der Anlage.

Ausgangspunkt ist die Frage, ob der in der alten TRGS 900 festgelegte Grenzwert von 10 ppm, der dem MAK-Wert von 1975 entspricht, beibehalten werden kann oder ob eine Absenkung auf 5 ppm erforderlich ist. 5 ppm wurden aufgrund von Befunden an exponierten Arbeitern 1997 von der MAK-Kommission vorgeschlagen und 2003 bestätigt. Hierzu werden jetzt die gesamten seit Mitte der 1970iger Jahre an Arbeitern erhobenen Befunde bewertet und nicht nur diejenigen, auf denen die MAK-Begründungen basieren. Ältere Literatur wurde nur in Ausnahmefällen herangezogen, da in früheren Jahren häufig sehr hohe Expositionen vorlagen und die Expositionserhebungen wenig zuverlässig sind.

Grenzwertableitungen anhand von Beobachtungen an exponierten Arbeitern müssen gleichrangig die Zuverlässigkeit von Expositions- und Wirkdaten berücksichtigen, auf die im Nachfolgenden getrennt eingegangen wird.

Zur Exposition

Die Expositionssituation in der Viskoseindustrie weist mehrere Besonderheiten auf, die bei der Grenzwertsetzung angemessen zu berücksichtigen sind:

1. Dauer der Exposition: Die Viskoseindustrie zeichnet sich durch eine geringe Fluktuation aus, so dass mittlere Expositionszeiten von 20 Jahren und mehr keine Seltenheit sind.
2. Derzeitige und frühere Expositionen: Schon in den MAK-Dokumentationen wird darauf hingewiesen, dass die Konzentrationen zum Zeitpunkt der Erhebung oft relativ gut dokumentiert sind, dass aber frühere Expositionen meist nur abgeschätzt wurden und deutlich höher gelegen haben dürften. Dass in früheren Jahren deutlich höhere Expositionen vorlagen, die später durch Arbeitsplatzsanierungen abgesenkt wurden, wurde von mehreren Autoren gezeigt (Freudlsperger, Madaus, 1989; Bulat et al., 2002; Toyama, Sakurai, 1967; Price et al., 1997). Dies wurde jedoch keiner vertieften Betrachtung unterzogen, spielt aber besonders bei Effekten eine Rolle, die sich nicht oder nur langsam zurückbilden.
3. Spitzenexpositionen: Durch die Arbeitsabläufe in der Viskoseindustrie können hohe Spitzenexpositionen auftreten bis weit über 100 ppm (Vanhoorne, 1981; Vanhoorne, Grosjean, 1985). Diese werden in zahlreichen Veröffentlichungen nicht erfasst, wenn nur die (Jahres) Mittelwerte oder Mediane angegeben sind. Es ist aber bekannt, dass solche Spitzen zu massiven Intoxikationen (Bewusstlosigkeit) bis hin zu irreversiblen Schädigungen geführt haben.
4. Schichtarbeit: Aufgrund der Arbeitsprozesse herrscht in der Viskoseindustrie Schichtarbeit vor. Dies ist bei der Auswahl der Kontrollgruppen zu berücksichtigen, wenn Schichtarbeit einen Einfluss auf die Effektparameter haben kann, so insbesondere für koronare Herzerkrankungen und kardiale Risikofaktoren (Drexler et al., 1995; Vertin, 1975).

5. Analytik und Probenahme: In den MAK-Dokumentationen wurde zwar darauf verwiesen, dass die früheren Analysenmethoden mit Fehlern behaftet waren, eine Betrachtung ihrer Zuverlässigkeit erfolgte jedoch nicht. Dabei konnte gezeigt werden, dass diese Fehler im Allgemeinen zu einer Unterschätzung der wahren Exposition bis um den Faktor 2 führen können (McCammon et al., 1975; Göen et al., 2002a). Auch lassen Raumluf-Probenahmen, auf denen häufig allein die Expositionsangaben beruhen, eine ausreichend sichere Abschätzung der wahren Exposition oft nicht zu und können zu einer systematischen Unterschätzung der Exposition führen (Drexler et al., 1995; Franco et al., 1981).

Vor diesem Hintergrund sind verschiedene Strategien zur Ableitung eines Grenzwertes möglich, die aber jeweils mit einer besonderen Problematik behaftet sind:

1. Division eines kumulativen Expositionsindex durch die Expositionsdauer: Schon allein die Berechnung des kumulativen Index als Produkt aus Expositionshöhe und –dauer ist wegen der unsicheren Abschätzung früherer Expositionen mit erheblichen Fehlern behaftet. Wenn dann ein Grenzwert durch einfache Division durch die (Lebens) Arbeitszeit abgeleitet wird, wird dabei die Existenz einer Schwelle der Schadwirkung grundsätzlich ignoriert. Ein solches Vorgehen ist daher abzulehnen.
2. Ableitung eines LOEL aus einer gemittelten Expositionshöhe mit Effekten: Ein solches Verfahren vernachlässigt die Tatsache, dass die bei einer gemittelten Exposition beobachteten Effekte überwiegend durch die Befunde bei den höheren Expositionen getrieben werden, sofern eine Wirkschwelle vorliegt. Ohne detaillierte Bewertung der gesamten Expositionsbreite, zu der meist keine Angaben vorliegen, führt dieser Weg zu einer Unterschätzung des wahren NOEL. Auch dieses Vorgehen ist daher für die Ableitung eines AGW wenig geeignet.
3. Betrachtung von Kohorten mit klar definierter Exposition nach Arbeitsplatzsaniierung: Wurde ein Arbeitsplatz auf Einhaltung eines vorgegebenen Grenzwertes saniert, so müssen die Mittelwerte der Exposition stets unterhalb dieses Grenzwertes liegen, auch wenn sich immer wieder Überschreitungen ergeben. Die in der Praxis beobachteten Überschreitungen stellen dann einen inhärenten Sicherheitsfaktor dar. Wurden unter diesen Bedingungen keine Effekte beobachtet, so sollte der angestrebte Grenzwert und nicht der Mittelwert als Ausgangspunkt für die Festlegung eines AGW herangezogen werden. Diesem Vorgehen sollte der Vorzug gegeben werden.

Zu den Wirkdaten

Die wichtigsten Beobachtungen am Menschen betreffen das Herz-Kreislauf-System und das zentrale und periphere Nervensystem, aber auch die Gefäße des Auges und das Farbsehvermögen. Diese Effekte sind in der Anlage im einzelnen bewertet und werden hier kurz zusammengefasst.

Koronar bedingte Mortalität:

Zwei zusammenfassende Bewertungen kommen zu dem Schluss, dass die vorhandene Literatur zwar einen Hinweis, aber keinen eindeutigen Beleg für eine erhöhte koronarbedingte Mortalität in der Viskoseindustrie ergibt (Sulsky et al., 2002; Tan et al., 2002). Für die Festsetzung einer AGW ist zu berücksichtigen, dass die Beobachtungszeiträume der Kollektive bis in die 1950iger Jahre und früher zurückreichen, in denen sehr hohe Expositionen mit nur unsicheren Abschätzungen vorlagen. In einer Untersuchung konnte nachgewiesen werden, dass nach Arbeitsplatzsanierung auf 10 ppm die koronare Mortalität nicht mehr signifikant erhöht war, wobei aber immer noch Arbeiter aus früheren Zeiten einbezogen waren (Hernberg et al., 1970; Nurminen, Hernberg, 1985). Epidemiologische Studien, die allein Arbeiter unter heutigen Bedingungen betrachten, liegen nicht vor. Auch wurde Schichtarbeit, die einen möglichen Faktor für koronare Herzerkrankungen darstellt, in den Untersuchungen nicht kontrolliert (Drexler et al., 1995).

Kardiale Risikofaktoren:

Hierzu gibt es für die verschiedenen Endpunkte eine umfangreiche Datenbasis. Auch auf diese Faktoren kann Schichtarbeit einen Einfluss haben (Drexler et al., 1995), die allerdings häufig nicht kontrolliert wurde. In den meisten Fällen weisen die Daten auf eine Wirkung bei den früheren hohen Expositionen hin, während bei niedrigeren Konzentrationen von 10-20 ppm nach einer Übersichtsarbeit (Sulsky et al., 2002) ein klarer Zusammenhang sich nicht nachweisen lässt.

Da diese Faktoren überwiegen seit Jahren in der klinischen Praxis bewertet werden, darf man sich nicht nur auf die Studien mit einem Unterschied zwischen den betrachteten Gruppen konzentrieren. Im Sinne eines „weight of evidence“ sind vielmehr alle Untersuchungen mit und ohne Befund zu betrachten. Aus der Gesamtheit der Daten lässt sich so eine Absenkung des AGW von 10 auf 5 ppm nicht rechtfertigen.

Die Bewertung der einzelnen Parameter ergibt folgendes Bild (Einzelheiten finden sich in der begleitenden umfangreichen Dokumentation):

1. Cholesterin und seine Fraktionen: Erhöhte Werte von Cholesterin und LDL oder eine Absenkung von HDL fanden sich überwiegend, wenn die (mittleren) Expositionen deutlich 10 ppm überschritten. Die neueren großen epidemiologischen Erhebungen, auf die unten genauer eingegangen wird, zeigten dagegen keine Veränderungen, insbesondere bei Berücksichtigung einer möglichen klinischen Relevanz. Ein ähnliches Bild zeigt sich für die
2. Triglyceride, die allerdings keinen eindeutigen kardialen Risikofaktor darstellen, den
3. Blutdruck, den
4. Blutzucker, einschließlich Glukosetoleranz, und die
5. Gerinnungsfaktoren.
6. EKG: Hier konnte in einer Studie eindeutig ein Zusammenhang mit Schichtarbeit belegt werden (Vertin, 1975). Klare Veränderungen mit klinischer Relevanz zeigten sich nur bei Expositionen oberhalb 10 ppm.

7. Pulsfrequenzvariabilität: Dieser von autonomen Nervensystem abhängige Faktor kann durch viele unbekannte, kaum kontrollierbare Faktoren beeinflusst werden, z.B. wohl auch durch Schichtarbeit. In der am besten kontrollierten Studie der Arbeitsgruppe von Drexler ließ sich kein Einfluss der Exposition nachweisen (Reinhardt et al., 1997b).
8. Einfluß auf Arterienwände: Die hierzu vorliegenden Untersuchungen sind in ihrer klinischen Bedeutung unklar und zeigen kein einheitliches Bild.

Gefäßveränderungen, Augenhintergrund:

Augenhintergrundsveränderungen sind bei hohen Expositionen gut belegt, insbesondere für japanische Arbeiter. In neueren Untersuchungen waren die Veränderungen allerdings nur wenig ausgeprägt und ihnen wurde auch wegen der hohen Spontaninzidenz nur eine geringe klinische Relevanz zugeordnet (Raitta et al., 1974; Takebayashi et al., 2004). Dabei zeigten die Befunde an ehemals Exponierten nur eine langsame oder keine Rückbildung, so dass frühere hohe Expositionen einen Einfluss haben können (Sugimoto et al., 1976b; Savic, 1982). In einer Untersuchung ergeben sich bei europäischen Arbeitern solche Veränderungen nur bei Expositionen oberhalb 10 ppm, so dass diesbezüglich ein Grenzwert von 10 ppm als ausreichend sicher angesehen wurde (Vanhoorne et al., 1996).

Farbsehvermögen und andere ophthalmologische Befunde:

In der am besten dokumentierten Studie kommen die Autoren zu dem Schluß, dass bezüglich des Farbsehvermögens ein Grenzwert von 10 ppm ausreichend sicher sei (Vanhoorne et al., 1996). Eindeutige Augenreizungen fanden sich erst ab 30 ppm und Photophobie ab 10 ppm, und die stets vorhandene Koexposition gegen Schwefelwasserstoff kann diese Effekte verstärken (Vanhoorne et al., 1995b).

Peripheres Nervensystem:

Hier fanden sich bei den früheren hohen Expositionen eindeutige Effekte, die auch durch elektrophysiologische Untersuchungen objektiviert werden konnten. Dabei gibt es gewichtige Hinweise, dass diese Veränderungen nicht oder nur langsam reversibel sind (Gilioli et al., 1978; Sandrini et al., 1982; Corsi et al., 1983; Aaserud et al., 1990; Ruijten et al., 1990; 1993; Chu et al., 1996; Huang et al., 2002). Die Befunde waren allerdings geringgradig und von subklinischer oder fraglicher Bedeutung (Tolonen, 1974; Seppäläinen, Tolonen, 1974; Corsi et al., 1983; Johnson et al., 1983; Ruijten et al., 1993; Vanhoorne et al., 1995a; Takebayashi et al., 1998). Bei Betrachtung von Kollektiven mit Arbeitsplatzkontrolle auf 10 ppm ergaben sich dagegen keine Veränderungen (Cirla, Graziano, 1981; Reinhardt et al., 1997a; b).

Psychophysiologische Untersuchungen / Verhalten:

Auch hier haben die früheren hohen Expositionen zu deutlichen Effekten geführt, wobei sich Hinweise auf fehlende Reversibilität ergeben haben (Aaserud et al., 1988; 1990). In den Kollektiven bei Einhaltung eines Grenzwertes von 10 ppm fanden sich keine negativen Wirkungen (Cirla, Graziano, 1981; Reinhardt et al., 1997a; Takebayashi et al., 1998), und in einem kleinen Kollektiv galt dies auch für Expositionen bis zu 30 ppm.

Computertomographie, Kernspinresonanz des ZNS:

Unter den früheren hohen Expositionen ergaben sich schwerwiegende Befunde bis zu Hinweisen auf Hirnatrophie, auch schon bei einmaliger exzessiver Belastung (Kruse et al., 1982). In der umfangreichen Untersuchung an japanischen Arbeitern fanden sich in der Ausgangsstudie bei der Kernspinresonanz keine Auffälligkeiten (Omae et al., 1998), auch nicht bei der Follow-up Untersuchung beim Gruppenvergleich. Jedoch ergab sich bei den Exponierten eine verstärkte Zunahme an hyperintensiven Spots (HIS), ohne zu einer signifikant erhöhten Prävalenz bei Gruppenvergleich zu führen (Nishiwaki et al., 2002; 2004). Da die klinische Bedeutung der HIS unklar ist, diese auch in der Normalbevölkerung mit hoher Inzidenz auftreten (Omae et al., 1998; Cha et al., 2002; Nishiwaki et al., 2002; 2004) und kein Zusammenhang mit Expositionshöhe und -dauer nachweisbar war, sollte dieser Befund nach Meinung der Autoren ohne weitere Bestätigung nicht zu einer Absenkung des in Japan geltenden Grenzwertes von 10 ppm führen (Nishiwaki et al., 2004).

Andere zentrale Wirkungen (EEG; audiovestibuläres System):

Die zu diesen Endpunkten vorliegenden Untersuchungen sind in ihrer Aussagekraft so eingeschränkt, dass sich hierauf keine Festlegung oder Absenkung eines AGW gründen lässt. Eine Untersuchung mit detaillierter Expositionsbetrachtung kommt zu dem Schluss, dass bei Expositionen von 5 ppm keine zentralen Einflüsse auf das Gehör zu erwarten sind. Eine differenzierte Bewertung bei höheren Expositionen war aber nicht möglich (Hirata et al., 1992). In einer neueren Studie (Chang et al., 2003) ergab sich kein erhöhtes Risiko bei Expositionen <14,6 ppm, so dass die Autoren für diesen Endpunkt einen OEL von 10 ppm als ausreichend ansehen.

Fertilität, hormonelle Wirkungen:

In der Literatur wird bei exponierten Frauen über ein vermehrtes Auftreten von Cycclusstörungen und Gestosen berichtet (Zielhuis et al., 1984; Zhou et al., 1988; Cai, Boa, 1981). Die diesen Befunden zugeordneten Expositionshöhen sind jedoch nicht bekannt, da eine unklare bzw. unzuverlässige Analysenmethode angewendet wurde. Insofern kann nicht entschieden werden, welche Expositionshöhe zur Verhinderung derartiger Effekte unterschritten werden sollte. In der Viskoseindustrie in Europa werden dagegen (fast) ausschließlich Männer beschäftigt, wohl auch wegen der besonderen Belastung durch Schichtarbeit. Männliche Arbeitnehmer klagten bei Fragebogenerhebungen häufig über Potenzstörungen. Hier muß aber ein „recall bias“ in Betracht gezogen werden, da Schwefelkohlenstoff-Expositionen häufig mit Potenzstörungen assoziiert werden (Vanhoorne et al., 1994). Dagegen fand sich in

den meisten Untersuchungen keine Beeinflussung hormoneller Parameter oder der männlichen Fruchtbarkeit (Cirla, Graziano, 1981; Vanhoorne et al., 1993; 1994; Takebayashi et al., 1998; 2003).

Abschließende Grenzwertbetrachtung

Unter Berücksichtigung der früheren hohen Expositionen, der Unsicherheiten ihrer Abschätzung und der langen Expositionsdauern bei Arbeitern sind die Studien bevorzugt heranzuziehen, bei denen nur Kollektive unter Einhaltung eines Grenzwertes von 10 ppm betrachtet wurden. Nur so lässt sich der Einfluss früherer, hoher Expositionen ausschließen.

Dies betrifft zunächst eine limitierte Untersuchung von Cirla, Graziano (1981) an je 50 exponierten und Kontrollpersonen. Angaben zu möglichen Überschreitungen des Grenzwertes werden nicht gemacht, obgleich solche zu unterstellen sind. Hier fanden sich keine Veränderungen bei den koronaren Risikofaktoren, am Augenhintergrund, bei den elektrophysiologischen Untersuchungen des peripheren Nervensystems, bei den psychophysiologischen Verfahren und bei den hormonellen Parametern.

Aussagefähiger sind die Untersuchungen der Arbeitsgruppe von Drexler (Drexler et al., 1995; 1996; Reinhardt et al., 1997a; b; Korinth et al., 2003), in denen sich trotz Ausrichtung am Grenzwert bei fast 10 % der Exponierten Überschreitungen bis hin zu 66 ppm fanden. Auch in dieser Untersuchungsserie ergab sich keine Beeinflussung kardialer Risikofaktoren, der Nervenleitung oder psychophysiologischer Tests. Dass sich trotz der genannten Grenzwertüberschreitungen keine adversen Effekte ergeben hatten, kann als zusätzlicher Sicherheitsfaktor gewertet werden.

Bei der Bewertung der japanischen Studien, ausgehend von Omae et al. (1998) und Takebayashi et al. (1998), mit einem 6-Jahres Follow-up (Takebayashi et al., 2002; 2003; 2004; Nishiwaki et al., 2002; 2004) ist zu berücksichtigen, dass Expositionen in der Zeit vor der Ausgangsuntersuchung (1992/93) nicht gemessen wurden. Die Medianwerte lagen bei der Ausgangsuntersuchung bei 4 ppm mit Spannen bis zu 39 ppm. Vorherige Expositionen dürften noch höher gelegen haben, und die vormals exponierten Arbeiter wurden in die Untersuchung einbezogen. In der Follow-up Studie wurde eine Gruppeneinteilung nach Expositionshöhe vorgenommen, wobei die Mittelwerte für diese Gruppen zwischen 2,5 und 8,1 ppm lagen, so dass in vielen Fällen von Überschreitungen des Grenzwertes von 10 ppm auszugehen ist. In der Ausgangsuntersuchung fanden sich keine hormonellen Effekte, keine Veränderungen der kardialen Risikofaktoren oder bei der Kernspinuntersuchung des Gehirns, wohl aber bei einigen psychologischen Tests, am Augenhintergrund und bei der Nervenleitgeschwindigkeit, was auch mit vorausgegangenen Expositionen zusammenhängen kann. Ähnliche Befunde ergaben sich beim 6-Jahres Follow-up. Zusätzlich zeichneten sich allerdings EKG-Veränderungen beim Anlegen sehr stringenter Kriterien ab, nicht aber bei einer „normalen“ Auswertung, so dass diesem Befund keine klinische Relevanz zugeordnet werden kann. Ähnlich ist das vermehrte Auftreten von HIS bei der Kernspinuntersuchung des Gehirns zu werten. Insgesamt schließen die Autoren, dass der gegenwärtige Grenzwert von 10 ppm in Japan nicht revidiert werden müsse.

In ihrer Gesamtheit unterstützen diese Daten, den früheren Grenzwert von 10 ppm als AGW beizubehalten.

8 Ableitung des Grenzwertes

Der Arbeitsplatzgrenzwert für Schwefelkohlenstoff betrug in der alten TRGS 900 10 ppm, entsprechend dem 1975 festgesetzten MAK-Wert. 1997 wurde der MAK-Wert auf 5 ppm abgesenkt, was 2003 bestätigt wurde. Es wird in der vorliegenden Bewertung (einschliesslich der begleitenden umfangreichen Dokumentation) die gesamte Literatur seit Mitte der 70iger Jahre daraufhin überprüft, ob der Arbeitsplatzgrenzwert entsprechend dem derzeitigen MAK-Wert auf 5 ppm anzusetzen ist.

Dazu werden zunächst einige Besonderheiten der Exposition in der Viskoseindustrie betrachtet, nämlich

- lange Dauer der Exposition wegen der geringen Fluktuationen in dieser Industrie,
- die besonders hohen Expositionen in früheren Jahrzehnten, die in den vorhandenen Untersuchungen an Arbeitern oft nur unzureichend berücksichtigt werden konnten,
- die teilweise hohen Spitzenexpositionen, die sich aus den in der Literatur zumeist berichteten mittleren Expositionshöhen kaum abschätzen lassen,
- die Probenahmen und die Problematik früherer Analysenmethoden, die häufig zu einer systematischen Unterschätzung der Expositionshöhen geführt haben,
- die Besonderheit der Schichtarbeit in der Viskoseindustrie mit ihrem besonderen Einfluss auf verschiedene Effektparameter.

Die Absenkung des MAK-Wertes von 1997 basierte auf Befunden, die an exponierten Arbeitern erhoben wurden. Will man solche Daten zugrunde legen, so gibt es drei prinzipielle Vorgehensweisen, die jeweils mit besonderen Problemen behaftet sind:

- Division eines kumulativen Expositionsindex (Produkt aus Expositionshöhe und -dauer) durch eine vorgegebene (Lebens) Arbeitszeit. Ein solches Vorgehen ignoriert die Existenz einer Schwelle für die Schädigung und ist daher abzulehnen.
- Ableitung eines LOEL aus einer gemittelten Expositionshöhe mit Effekten: Bei einer breiten Expositionsspanne, wie sie in der Viskoseindustrie vorliegt, werden die beobachteten Effekte bei einer gemittelten Exposition überwiegend durch die hohen Expositionen getrieben. Ohne die Bewertung der gesamten Expositionsbreite führt dieser Weg zu einer Unterschätzung des wahren NOEL. Auch dieses Vorgehen ist für die Ableitung eines AGW wenig geeignet.
- Betrachtung von Kohorten mit klar definierter Exposition nach Arbeitsplatzsanierung, z. B. auf 10 ppm: Wurde ein Arbeitsplatz auf Einhaltung eines solchen Grenzwertes saniert, so müssen die Mittelwerte der Exposition stets unterhalb des Grenzwertes liegen. Dies ergibt sich zwangsläufig aus den Gegebenheiten in der Praxis. Sollten unter diesen Bedingungen keine adversen Effekte auftreten, so kann der angestrebte Grenzwert als Ausgangspunkt für die Ableitung eines AGW herangezogen werden. Da sich auch unter solchen Bedingungen stets Überschreitungen des Grenzwertes am Arbeitsplatz gefunden haben, ergibt sich hieraus ein zusätzlicher Sicherheitsfaktor.

Unter Berücksichtigung all der Unwägbarkeiten früherer Expositionen in der Viskoseindustrie wird hier das letztere Vorgehen für die Ableitung eines AGW vorgeschlagen. Diese Vorgehen schließt auch aus, dass Effekte, die bei hohen Expositionen auftreten und unter niedrigeren Expositionen oder nach ihrer Beendigung irreversibel oder nur langsam reversibel sind, den wahren NOEL verfälschen.

Vor diesem Hintergrund erfolgte die Bewertung der in der Literatur beschriebenen Effektparameter. Dabei handelte es sich im Einzelnen um

- koronar bedingte Mortalität,
- kardiale Risikofaktoren (Cholesterin mit seinen Fraktionen, Triglyceride, Blutdruck, Blutzucker, Gerinnungsfaktoren, EKG, Pulsfrequenzvariabilität, Einfluss auf Arterienwände),
- Veränderungen am Augenhintergrund, einschließlich von Gefäßveränderungen,
- Farbsehvermögen und andere ophthalmologische Befunde,
- peripheres Nervensystem einschließlich elektrophysiologischer Untersuchungen,
- psychophysiologische Untersuchungen und Verhaltensauffälligkeiten,
- Computertomographie und Kernspin-Resonanzanalyse des ZNS,
- andere zentrale Wirkungen (EEG; audiovestibuläres System),
- Fertilität mit hormonellen Wirkungen.

Für alle diese Parameter konnten unter den Bedingungen der früheren hohen Expositionen Beeinträchtigungen nachgewiesen oder wahrscheinlich gemacht werden. Bei Expositionen im Bereich von 10 ppm, insbesondere unter Berücksichtigung der zuvor beschriebenen Unsicherheiten bei der Expositionsabschätzung, ließen sich solche Wirkungen nicht mehr darstellen. Bei Untersuchungen an Kollektiven auf Arbeitsplätzen, die auf Einhaltung eines Arbeitsplatzgrenzwertes von 10 ppm saniert waren, konnten keine adversen Befunde erhoben werden, obgleich auch an diesen Arbeitsplätzen bei einem größeren Anteil der exponierten Arbeiter deutliche Überschreitungen gefunden wurden.

Der AGW wird auf 10 ppm festgesetzt mit einem Überschreitungsfaktor II (2). Zur Hautresorption wird „H“ zugeordnet.

15 Literatur

- [1] Aaserud O, Gjerstadt L, Nakstad P, Nyberg-Hansen R, Hommeren OJ, Tvedt B, Russell D, Rootwelt K (1988) Neurological Examination, computerized tomography, cerebral blood flow and neuropsychological examination in workers with long-term exposure to carbon disulphide. *Toxicology* 49: 277-282
- [2] Aaserud O, Hommeren OJ, Tvedt B, Nakstad P, Mowé G, Efskind J, Russell D, Jörgensen E, Nyberg-Hansen R, Rootwelt K, Gjerstad L (1990) Carbon disulphide exposure and neurotoxic sequelae among viscose rayon workers. *Am J of Indust Med* 18: 25-37

- [3] Bulat P, Daemen E, Van Risseghem M, De Bacquer D, Tan X, Braeckman L, Vanhoorne M (2002) Comparison of Occupational Exposure to Carbon Disulphide in a Viscose Rayon Factory before and after technical adjustments. *Appl Occup Environ Hygiene* 17: 34-38
- [4] Cai SX, Bao YS (1981) Placental transfer, secretion into mother milk of carbon disulphide and the effects on maternal function of female viscose rayon workers. *Ind Health* 19: 15-29
- [5] Cha JH, Kim SS, Han H, Kim RH, Yim SH, Kim MJ (2002) Brain MRI findings of carbon disulfide poisoning. *Korean J Radiol* 3: 158-162
- [6] Chang SJ, Shih TS, Chou TC, Chen CJ, Chang HY, Chen P, Sung FC (2003) Hearing loss in workers exposed to carbon disulfide and noise. *Environ Health Perspect* 111: 1620-1624
- [7] Chu C-C, Huang C-C, Chu N-S, Wu T-N (1996) Carbon disulfide induced polyneuropathy: sural nerve pathology, electrophysiology, and clinical correlation. *Acta Neurol Scand* 94: 258-263
- [8] Cirla AM, Graziano C (1981) Health impairment in viscose-rayon workers with carbon disulfide risk below 30 mg/m³. An exposed - controls study. *G Ital Med Lav* 3: 69-73
- [9] Corsi G, Maestrelli P, Picotti G, Manzoni S, Negrin P (1983) Chronic peripheral neuropathy in workers with previous exposure to carbon disulphide. *Brit J Ind Med* 40: 209-211
- [10] Drexler H, Ulm K, Hubmann M, Hardt R, Göen T, Mondorf W, Lang E, Angerer J, Lehnert G (1995) Carbon disulphide III. Risk factors of coronary heart diseases in workers in the viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 243-252
- [11] Drexler H, Ulm K, Hardt R, Hubmann M, Göen T, Lang E, Angerer J, Lehnert G (1996) Carbon disulphide. IV. Cardiovascular function in workers in the viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 27-32
- [12] Franco G, Malamani T, Adami V, Germani L, Suraci A, Tempini G, Tornaghi G, Aliotta A (1981) Glucose tolerance, glycosylated haemoglobin and blood lipids in viscose workers exposed to 30 mg/m³ carbon disulfide. *G Ital Med Lav* 3: 113-116
- [13] Freudlsperger FP, Madaus WP (1989) Erfahrungen mit dem BAT-Wert für Schwefelkohlenstoff. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 24: 71-74
- [14] Gilioli R, Bulgheroni C, Bertazzi PA, Cirla AM, Tomasini M, Cassitto MG, Jacovone MT (1978) Study of neurological and neurophysiological impairment in carbon disulphide workers. *Med Lavoro* 69: 130-143
- [15] Göen T, Müller J, Angerer J, Drexler H (2002a) Determination of carbon disulfide at the workplace by sampling on charcoal tubes – problems and solutions. *Am Ind Hyg Assoc J* 63: 659-663
- [16] Hernberg S, Partanen T, Nordman CH, Sumari P (1970) Coronary heart disease among workers exposed to carbon disulphide. *Br J Ind Med* 27: 313-325

- [17] Hirata M, Ogawa Y, Okayama A, Goto S (1992) A cross-sectional study on the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Health* 64: 321-324
- [18] Huang CC, Chu CC, Wu TN, Shih TS, Chu NS (2002) Clinical course in patients with chronic carbon disulfide polyneuropathy. *Clin Neurol Neurosurgery* 104: 115-120
- [19] Johnson B, Boyd J, Burg JR, Lee ST, Xintara C, Albright BE (1983) Effects on the peripheral nervous system of workers exposure to carbon disulfide. *Neurotox* 4: 53-66
- [20] 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
- [21] Kruse A, Borch-Johnsen K, Pedersen LM (1982) Cerebral damage following a single high exposure to carbon disulphide. *J Soc Occup Med* 32: 44-45
- [22] MAK Begründungen (1975; 1997; 2003)
- [23] MAK- und BAT-Werte-Liste (2007), S. 206
- [24] McCammon CS, Quinn PM, Kupel RE (1975) A charcoal sampling method and a gas chromatographic analytical procedure for carbon disulphide. *Am Ind Hyg Assoc J* 36: 618-625
- [25] Nishiwaki Y, Takebayashi T, Nomiya T, Uemura T, Buchi T, Ishizuka C, Sakurai H, Omae K (2002) Cerebrovascular effects of carbon disulfide among Japanese rayon manufacturing workers: a 6-year cohort study. *Med Lav* 93: 442-443
- [26] Nishiwaki Y, Takebayashi T, O'Uchi T, Nomiya 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
- [27] Nurminen M, Hernberg S (1985) Effects of intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulphide. A 15 year follow up. *Br J Ind Med* 42: 32-35
- [28] Omae K, Takebayashi T, Nomiya 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
- [29] Price B, Berman TS, Rodriguez M, Heinrich RT, Moran EJ (1997) A review of carbon disulfide exposure data and the association between carbon disulfide exposure and ischemic heart disease mortality. *Reg Tox Pharmacol* 26: 119-128
- [30] Raitta C, Tolonen M, Nurminen M (1974) Microcirculation of ocular fundus in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. *Albrecht v. Graefes Arch Klin Exp Ophthal* 191: 151-164
- [31] Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, Claus D, Angerer J, Ulm K, Lehnert G, Neundörfer B (1997a) Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulphide: results of questionnaire, clinical neurological examination and neuropsychological testing. *Int Arch Occup Environ Health* 69: 332-338

- [32] Reinhardt F, Drexler H, Bickel A, Claus D, Ulm K, Angerer J, Lehnert G, Neundörfer B (1997b) Electrophysiological investigation of central, peripheral and autonomic nerve function in workers with long-term low-level exposure to carbon disulphide in the viscose industry. *Int Arch Occup Environ Health* 70: 249-256
- [33] Ruijten MWMM, Salle HJA, Verberk MM (1993) Verification of effects on the nervous system of low level occupational exposure to CS₂. *Br J Ind Med* 50: 301-307
- [34] Ruijten MWMM, Salle HJA, Verberk MM (1993) Verification of effects on the nervous system of low level occupational exposure to CS₂. *Br J Ind Med* 50: 301-307
- [35] Sandrini G, Bosso A, Biscaldi G, Malamani T, Franco G, Grampella D, Alfonsi E, Moglia A, Arrigo A (1983) Electromyographic investigation in early diagnosis of carbon disulphide neuropathy: A study on 216 workers with different degrees of exposure. *G Ital Med Lav* 5: 199-202
- [36] Savic S (1982) Ophthalmologische und angiographische Befunde bei Arbeitern, die Schwefelkohlenstoff ausgesetzt waren. *Klin Mbl Augenheilk* 180: 90-91
- [37] Seppäläinen AM, Tolonen M (1974) Neurotoxicity of long-term exposure to carbon disulfide in the viscose rayon industry. A neurophysiological study. *Work Environm Health* 11: 145-153
- [38] Sugimoto K, Goto S, Hotta R (1976b) Studies on chronic carbon disulfide poisoning. A 5-year follow-up study on retinopathy due to carbon disulfide. *Int Arch Occup Environ Helth* 37: 233-248
- [39] Sulsky, SI, Hooven FH, Burch MT, Mundt KA (2002) Critical review of the epidemiological literature on the potential cardiovascular effects of occupational carbon disulphide exposure. *Int Arch Occup Environ Health* 75: 365-380
- [40] 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
- [41] Takebayashi T, Nishiwaki J, Nomiyama T, Uemura T, Tanaka S, Yamauchi T, Ishizuka C, Sakurai H, Omae K (2002) Cardiovascular effects of carbon disulphide among Japanese rayon manufacturing workers: A 6-year cohort study. *Med Lav* 93: 410
- [42] Takebayashi T, Nishiwaki J, Nomiyama T, Uemura T, Yamauchi T, Tanaka S, Sakurai H, Omae K (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
- [43] 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
- [44] Tan X, Peng X, Wang F, Joyeux M, Hartemann P (2002) Cardiovascular effects of carbon disulfide: meta-analysis of cohort studies. *Int J Hyg Environ Health* 205: 473-477

- [45] Tolonen M (1974) Chronic subclinical carbon disulfide poisoning. *Work Environ Health* 11: 154-161
- [46] Toyama T, Sakurai H (1967) Ten-year changes in exposure level and toxicological manifestations in carbon disulphide workers. *Toxicology of carbon disulphide. Proceedings of a symposium, Prague, September 15th-17th, 1966*: 197-204
- [47] Vanhoorne M (1981) Preliminary study on toxicity of carbon disulfide and hydrogen disulfide in the Belgian viscose industry. *G Ital Med Lav* 3: 57-68
- [48] Vanhoorne M, Grosjean R (1985) Exposure data in viscose industry: Achilles' heel of carbon disulphide epidemiology? *Ann Am Conf Ind Hyg* 12: 229-234
- [49] Vanhoorne M, Vermeulen A, De Bacquer D (1993) Epidemiological study of endocrinological effects of carbon disulfide. *Arch. Environ Health* 48: 370-375
- [50] Vanhoorne M, Comhaire F, De Bacquer D (1994) Epidemiological study of the effects of carbon disulfide on male sexuality and reproduction. *Arch Environ Health* 49: 273-278
- [51] Vanhoorne M, Ceulemans L, de Bacquer D, de Smet F (1995a) An epidemiologic study of the effects of carbon disulfide on the peripheral nerves. *Int J Occup Environ Health* 1: 295-302
- [52] Vanhoorne M, De Rouck A, De Bacquer D (1995b) Epidemiological study of eye irritation by hydrogen sulphide and/or carbon disulphide exposure in viscose rayon workers. *Ann Occup Hyg* 39: 307-315
- [53] Vanhoorne M, De Rouck A, Bacquer D (1996) Epidemiological study of the systemic ophthalmological effects of carbon disulfide. *Arch Environ Health* 51:181-188
- [54] Vertin PG (1975) Über das Vorkommen von Herz-und Gefäßkrankheiten in einer Rayon-Fabrik. *Int Arch Occup Environ Health* 35: 279-290
- [55] Zhou SY, Liang YZ, Chen ZQ, Wang YL (1988) Effects of occupational exposure to low-level carbon disulfide (CS₂) on menstruation and pregnancy. *Industrial Health* 26: 203-214
- [56] Zielhuis RL, Stijkel A, Verberk MM, van de Poel-Bot M (1984) Health risks to female workers in occupational exposure to chemical agents. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, New York, Tokyo: 15-21