

Zusammenfassung des Technical Support Document (TSD) zu: Kohlenstoffdisulfid (Status: „proposed“, Stand: 03/2003)

Reines **Kohlenstoffdisulfid** (Schwefelkohlenstoff, CS₂) ist eine farblose, bewegliche, stark lichtbrechende Flüssigkeit mit süßlich aromatischem, chloroformartigem Geruch. „Reagent-grade“ und andere nicht vollkommen Produkte sind gelblich und weisen einen unangenehm widerwärtigen Geruch nach faulendem Rettich auf. Wegen seiner hohen Flüchtigkeit, des niedrigen Flammpunkts, der niedrigen Selbstentzündungstemperatur und des großen Bereichs, über den Gemische mit Luft explosionsfähig sind, stellt CS₂ einen besonders feuer- und explosionsgefährlichen Stoff dar. CS₂ wird industriell hauptsächlich zur Herstellung von Kunstseide aus regenerierter Zellulose im Viskoseverfahren verwendet.

Die in der Literatur angegebenen Geruchsschwellen reichen über einen weiten Bereich zwischen 0,0243 mg/m³ und 23,1 mg/m³ (0,0078 – 7,4 ppm). Amoore und Hautala (1983) geben als geometrisches Mittel der Geruchsschwelle in Luft 0,11 ppm (Standardabweichung 0,058 ppm) an, basierend auf Angaben aus sechs nicht bezeichneten Quellenangaben. Leonardos et al. (1969) ermittelten eine Erkennungsschwelle von 0,21 ppm. Nach einer kritischen Übersicht von Geruchsschwellen für Chemikalien (AIHA 1997) liegt der Bereich aller angegebenen Werte bei 0,016 – 0,42 ppm. Ein geometrisches Mittel oder ein „Bereich akzeptabler Werte“ wurde in dieser Übersicht nicht angegeben, auch der Wert von 0,21 ppm (s.o.) wurde nicht als akzeptabel betrachtet, da er eine 100 %-Erkennungsschwelle markiert. Es liegen nur wenige Angaben darüber vor, ab welcher Höhe der Geruch als belästigend empfunden wird. In einer Humanstudie mit kontrollierter Exposition (Lehmann 1894) bewirkten 180 – 240 ppm eine „mäßige Geruchsbelästigung“, während in einer toxikokinetischen Studie mit 10 – 20 ppm keine diesbezüglichen Klagen berichtet werden (Rosier et al. 1987).

Die Datenbasis lässt es nicht zu, eine Schwelle für eine deutliche Geruchswahrnehmung (LOA: Level of Distinct Odor Awareness) festzulegen. Außerdem muss berücksichtigt werden, dass aus CS₂ unter der Einwirkung von Licht und Luft rasch intensiv riechende Zersetzungsprodukte gebildet werden. Geruchsschwelle und Geruchsempfindung werden somit durch die Anwesenheit bzw. Bildung solcher Zersetzungsprodukte stark verändert.

CS₂ wird im Atemtrakt gut aufgenommen und im gesamten Körper verteilt, wobei die höchste Konzentration in lipidhaltigen Geweben erreicht wird. Dithiocarbamate und ähnliche Produkte, die aus der Reaktion von CS₂ mit NH₂-, SH- und OH-Gruppen von Aminosäuren, Proteinen und Aminen hervorgehen, führen zur Bildung eines Pools von so genanntem „säurelabilem“ CS₂. Während nicht gebundenes CS₂ nach Beendigung der Exposition rasch eliminiert wird, wird der „säurelabile“ Teil langsamer ausgeschieden und kann bei wiederholter Exposition akkumulieren.

Bei akuter Exposition von Menschen und Versuchstieren wirkt CS₂ auf das zentrale Nervensystem (ZNS). Beim Menschen wurden bei akuter Exposition gegenüber CS₂ Benommenheit, Kopfschmerzen, Reaktionen des vegetativen Systems, Übelkeit, Schwindel, Brechreiz, zentrale Lähmung und schließlich Narkose beschrieben. Bei Versuchstieren (Ratten, Mäusen, Kaninchen, Katzen, Hunden) führt akute Einwirkung zu verminderter, auch aber zu übersteigerten Erregbarkeit, wobei Reglosigkeit, Zittern, Ataxie, Narkose, Krämpfe und schließlich Atemlähmung und Tod eintreten. Reizungen von Augen und Schleimhäuten sind erst bei Konzentrationen feststellbar, die bereits auf das Nervensystem wirken. Die akute Einwirkung niedrigerer Konzentrationen, die noch keine deutlichen Wirkungen auf das Nervensystem haben, führt jedoch bereits zu einer Hemmung des Fremdstoffmetabolismus und des aldehyddehydrogenaseabhängigen Alkohol- bzw. Acetaldehydabbaus sowie zu Veränderungen des Kohlenhydrat- und Energiestoffwechsels der Leber.

In mehreren toxikokinetischen Untersuchungen, in denen Probanden gegenüber 17-51 ppm CS₂ exponiert waren, klagten diese über gelegentliche leichte Kopfschmerzen, nicht aber über andere Symptome (Harashima und Masuda 1962; Teisinger und Soucek 1949). Eine Hemmung von Biotransformationsreaktionen wurde beim Menschen bereits nach 6-stündiger Exposition gegenüber der niedrigsten geprüften Konzentration von 10 ppm beobachtet (Mack et al. 1974). Bei Ratten führte 8-stündige Exposition gegenüber der niedrigsten verwendeten Konzentration von 20 ppm ebenfalls zu einer Hemmung der Biotransformation von Arznei- und Lösemitteln sowie zu einer Verminderung des Glykogengehalts der Leber. Alle Wirkungen waren binnen 24 Stunden reversibel, erhöhte Leberwerte im Serum traten nicht auf (Freundt und Kürzinger 1975; Kürzinger und Freundt 1969; Freundt und Dreher 1969; Freundt und Kuttner 1969; Freundt et al., 1974, 1976a; Freundt und Schauenburg 1971).

In einer kontrollierten Humanstudie exponierten sich zwei Probanden (Medizinstudenten im Rahmen ihrer eigenen Untersuchungen zur Toxizität von CS₂) im Selbstversuch gegenüber CS₂-Konzentration von 180 bis über 3000 ppm (Lehmann 1894). Einwirkung von 500 ppm für 3 h 50 min verursachte Benommenheit, Unruhe, anhaltende Kopfschmerzen, vorübergehende Beeinträchtigung des Lesevermögens, Tränenreizung sowie Hustenanfälle; die meisten Wirkungen hielten noch mehrere Stunden nach Ende der Exposition an. 1-stündige Exposition gegenüber 2000 ppm verursachte schwere Vergiftungserscheinungen: Schwierigkeiten beim Ausüben von Tätigkeiten, Unruhe, Übelkeit, zunehmende Benommenheit und der Beginn einer ausgeprägten zentralen Paralyse. Im Anschluss an die Exposition kam es zu Gehstörungen, ausgeprägter Benommenheit, vegetativen Reaktionen (plötzlicher Speichelfluss, beschleunigter Puls), Erbrechen und einem bis zu 2 Tage anhaltenden Krankheitsgefühl. Die Einwirkung von 2180 – 3370 ppm für 1.5 Stunden (nur ein Proband exponiert) führte zu starker Benommenheit, Übelkeit, Seminarkose und unregelmäßiger Atmung.

Die AEGL-1 wurden auf Basis von Untersuchungen zur Hemmung des Ethanol- bzw. Acetaldehydabbaus bei Einwirkung von CS₂ abgeleitet (Freundt et al. 1976b; Freundt und Lieberwirth 1974). In diesen kontrollierten Humanstudien wurden Freiwillige für 8 Stunden gegenüber 20 ppm CS₂ exponiert und erhielten währenddessen oder im Anschluss alkoholische Getränke, mit denen ein Blutalkoholspiegel von 0.75 ‰ aufgebaut und gehalten wurde. Bei jeder Versuchsperson dienten die vor bzw. ohne Exposition erhobenen Werte als Kontrolle. Mit Einwirkung von CS₂ war die Konzentration von Acetaldehyd im Blut um 50 – 100 % höher als ohne CS₂. Dieser Effekt trat nicht nur auf, wenn die Probanden während der CS₂-Einwirkung Alkohol zu sich nahmen, sondern auch, wenn die Alkoholaufnahme erst 8 Stunden nach Ende der CS₂-Exposition begonnen wurde. Der beobachtete Effekt ist durch eine Hemmung der Aldehyddehydrogenase durch Thiocarbamate (zur Bildung siehe oben) erklärbar, wie dies auch im Falle anderer Thiocarbamate, zum Beispiel Diethyldithiocarbamat und Disulfiram („Antabus“), beobachtet wird. Der in der Untersuchung bei CS₂-Exposition beobachtete Anstieg der Aldehydkonzentration im Blut war „asymptomatisch“, d. h., es wurde kein „Antabusyndrom“ (Rötung, Blutdruckabfall, Tachykardie) beobachtet. Alkoholintoleranz ist jedoch wiederholt beschrieben bei Arbeitern, die beruflich unbekanntes (vermutlich viel höheren Konzentrationen als in den kontrollierten Studien) Konzentrationen von CS₂ ausgesetzt waren, und die Deutsche Gesellschaft für Arbeits- und Umweltmedizin führt in ihren Richtlinien Alkoholintoleranz als einen durch CS₂ verursachten adversen Effekt an (Drexler 1998). Zum Schutz von empfindlichen Bevölkerungsgruppen, die eine Aldehyddehydrogenase (ALDH(2)) mit im Vergleich zur Normalform verminderter Aktivität aufweisen, wurde ein Intraspeziesfaktor von 10 verwendet. Die Anwesenheit des ALDH(2)-Allels (das in Bevölkerung asiatischer Abstammung häufig, bei Weißen dagegen praktisch nicht vorkommt) führt dazu, dass bei Alkoholkonsum höhere Acetaldehydkonzentrationen aufgebaut werden als bei Personen, die über das Enzym mit normal hoher Aktivität verfügen. Ein zusätzlicher Anstieg der Acetaldehydkonzentration könnte daher zu einem „Antabusyndrom“ führen oder ansonsten milde Symptome verschlimmern. Der aus den Daten ermittelte AEGL-

1 für 8 Stunden wurde für die übrigen AEGL-Zeitpunkte gemäß $c^n \times t = k$ umgerechnet, wobei wegen unzureichender experimenteller Daten, mit deren Hilfe ein stoffspezifischer Exponentialfaktor n bestimmt werden könnte, der Standardfaktor von $n = 3$ verwendet wurde. Der AEGL-1 für 30 min wurde für den AEGL-1 für 10 min übernommen, da die Ableitung auf einer Studie mit langer Exposition (8 Stunden) beruht und keine hinreichenden Studien mit kürzerer Expositionszeit vorliegen, die die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für diesen Zeitraum beschreiben. Die erhaltenen AEGL-1 liegen oberhalb der Geruchsschwelle, aber unterhalb von Konzentrationen, die als mäßig geruchsbelästigend empfunden werden.

Die Ableitung der AEGL-2 basiert auf einer Studie über Verhaltensänderungen bei Ratten unter dem Einfluss von CS_2 , in der ein NOEL (No Effect Level) von 1000 ppm bei 4-stündiger Exposition ermittelt wurde (Goldberg et al. 1964). Die nächsthöhere verwendete Konzentration von 2000 ppm führte zu einer Hemmung des Flucht- (und des Vermeidungs-)verhaltens. Ein Unsicherheitsfaktor von insgesamt 10 ging in die Ableitung ein. Der Interspeziesfaktor wurde auf 3 reduziert, da die akute Wirkung von Substanzen wie CS_2 auf das zentrale Nervensystem bei Ratten und Menschen ähnlich ist. Darüberhinaus würde ein Standardwert von 10 für den Interspeziesfaktor zu Werten führen, die im Widerspruch zu humanexperimentellen Daten stehen, nach denen die 6-8-stündige Einwirkung von 80 ppm CS_2 bei den untersuchten Freiwilligen keine schwer wiegenden oder fluchtbehindernden Wirkung hatte. Auch als Intraspeziesfaktor wurde zum Schutz von empfindlichen Personen ein (reduzierter) Wert von 3 verwendet, da davon ausgegangen werden kann, dass der Schwellenbereich für Beeinträchtigungen des ZNS zwischen unterschiedlichen Individuen keine großen Unterschiede aufweist. Der aus den Daten ermittelte AEGL-2 für 4 Stunden wurde für die übrigen AEGL-Zeitpunkte gemäß $c^n \times t = k$ umgerechnet, wobei wegen unzureichender experimenteller Daten, mit deren Hilfe ein stoffspezifischer Exponentialfaktor n bestimmt werden könnte, die Standardfaktoren von $n = 3$ zur Extrapolation auf kürzere und von $n = 1$ zur Extrapolation auf längere Zeitabschnitte verwendet wurden. Der AEGL-2 für 30 min wurde für den AEGL-2 für 10 min übernommen, da die Ableitung auf einer Studie mit langer Exposition (4 Stunden) beruht und keine hinreichenden Studien mit kürzerer Expositionszeit vorliegen, die die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für diesen Zeitraum beschreiben.

Die Ableitung der AEGL-3 basiert ebenfalls auf einer Studie an Ratten (Du Pont 1966). In dieser Studie starben alle 6 Tiere, die 4 Stunden gegenüber 3500 ppm CS_2 exponiert wurden, noch während oder binnen 2 Stunden nach Ende der Exposition. Demgegenüber starb bei einer 4-stündigen Exposition mit 3000 ppm keines der 6 Tiere während der Exposition oder binnen der 14 Tage umfassenden Nachbeobachtung. In die Ableitung ging ein Unsicherheitsfaktor von insgesamt 10 ein. Der Interspeziesfaktor wurde wie im Falle der AEGL-2 auf 3 reduziert, da die akute Wirkung von Substanzen wie CS_2 (Beeinträchtigung des ZNS) bei Ratten und Menschen ähnlich ist. Darüberhinaus würde ein Standardwert von 10 für den Interspeziesfaktor zu Werten führen, die im Widerspruch zu humanexperimentellen Daten stehen, nach denen bei 6-8-stündiger Einwirkung von 80 ppm CS_2 bei den untersuchten Freiwilligen weder während der Exposition noch im Anschluss daran lebensbedrohliche Effekte auftraten. Auch als Intraspeziesfaktor wurde zum Schutz von empfindlichen Personen ein (reduzierter) Wert von 3 verwendet, da davon ausgegangen wird, dass der Schwellenbereich für Beeinträchtigungen des ZNS zwischen unterschiedlichen Individuen keine großen Unterschiede aufweist. Der aus den Daten ermittelte AEGL-3 für 4 Stunden wurde für die übrigen AEGL-Zeitpunkte gemäß $c^n \times t = k$ umgerechnet, wobei wegen unzureichender experimenteller Daten, mit deren Hilfe ein stoffspezifischer Exponentialfaktor n bestimmt werden könnte, die Standardfaktoren von $n = 3$ zur Extrapolation auf kürzere und von $n = 1$ zur Extrapolation auf längere Zeitabschnitte verwendet wurden. Der AEGL-2 für 30 min wurde für den AEGL-2 für 10 min übernommen, da die Ableitung auf einer Studie mit langer Exposition (4 Stunden) beruht und keine hinreichenden Studien mit kürzerer Expositionszeit vorliegen, die die Konzentrations-Wirkungs-Beziehung für diesen Zeitraum beschreiben.

Die abgeleiteten Werte sind in der nachfolgenden Tabelle zusammengefasst.

ZUSAMMENSTELLUNG DER AEGL FÜR KOHLENSTOFFDISULFID [ppm (mg/m³)]^a						
Klassifizierung	10-Minuten	30-Minuten	1-Stunde	4-Stunden	8-Stunden	Endpunkt (Quelle)
AEGL-1 (Spürbares Unwohlsein)	5,0 (16)	5,0 (16)	4 (12)	2,5 (7,8)	2,0 (6,2)	Anstieg der Konzentration an Acetaldehyd im Blut von Probanden bei gleichzeitiger moderater Alkoholaufnahme (Freundt et al. 1976b)
AEGL-2 (Schwerwiegende, lang andauernde oder fluchtbehindernde Wirkungen)	200 (620)	200 (620)	160 (490)	100 (310)	50 (160)	Verhaltensänderungen (Hemmung der Fluchtreaktion) bei Ratten (Goldberg 1964)
AEGL-3 (Letale)	600 (1480)	600 (1480)	480 (990)	300 (930)	150 (470)	Letale Wirkung bei Ratten (Du Pont 1966)

^a: Aufnahme über die Haut möglich. Flüssiges CS₂ führt auf der Haut zu schweren Reizungen, Hautkontakt vermeiden.

Literatur

AIHA 1997. Odor thresholds for chemicals with established occupational health standards. American Industrial Hygiene Association (AIHA), Fairfax, VA.

Amoore, J. E. and Hautala, E. 1983. Odor as an aid to chemical safety: odor thresholds compared with threshold limit values and volatilities for 214 industrial chemicals in air and water dilution. *J. Appl. Toxicol.* 3, 272 - 290.

Demus, H. 1964. [On the uptake, chemical conversion and excretion of carbon disulfide by the human body] Über die Aufnahme, chemische Umsetzung und Ausscheidung des Schwefelkohlenstoffs durch den menschlichen Körper. *Int. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 20, 507 - 536. (In German).

Du Pont 1966. Acute inhalation toxicity - progress report. Haskell Laboratory Report No. 161-66. El Du Pont De Nemours and Company. Haskell Laboratory, Newark, De.

Freundt, K. J. and Dreher, W. 1969. Inhibition of drug metabolism by small concentrations of carbon disulfide. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 263, 208 - 209.

Freundt, K. J. and Kuttner, P. 1969. Oxidative drug metabolism following low carbon disulphide concentrations. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 264, 232 - 233.

Freundt, K. J., Kuttner, P., and Dreher, W. 1976a. Specificity and sensitivity of the inhibition of drug metabolism following inhalation of carbon disulphide-air mixtures. *Arzneimittel-Forschung* 26, 793 - 799.

Freundt, K. J. and Lieberwirth, H. 1974b. [Behavior of some clinico-chemical parameters in the blood of alcoholized persons following protracted inhalation of carbon disulfide] Verhalten einiger klinisch-chemischer Parameter im Serum von alkoholisierten Personen nach kontinuierlicher Schwefelkohlenstoff-Inhalation. *Zentralbl. Arbeitsmed.* 24, 266 - 271. (In German).

Freundt, K. J. and Schauenburg, K. J. 1971. Inhibition of drug oxidation and change of hepatic microsomal lipid composition by carbon disulphide. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol. Suppl.* 270, R35.

Freundt, K. J. and Kürzinger, R. 1975. Energy potential and hepatic function in rats under acute exposure to carbon disulphide. *Int. Arch. Arbeitsmed.* 34, 269 - 282.

Goldberg, M. E., Johnson, H. E., Pozzani, D. C., and Smyth, H. F. Jr. 1964. Effect of repeated inhalation of vapors of industrial solvents on animal behavior. I. Evaluation of nine solvent vapors on pole-climb performance in rats. *Am. Ind. Hyg. Assoc. J.* 25, 369 - 375.

Kürzinger, R. and Freundt, K. J. 1969. Changes in hepatic functions following exposure to low carbon disulphide levels. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.* 264, 261 - 262.

Lehmann, K. B. 1894. Experimentelle Studien über den Einfluss technisch und hygienisch wichtiger Gase und Dämpfe auf den Organismus. Theil VII: Schwefelkohlenstoff und Chlorschwefel. *Arch. Hyg.* 20, 26 - 79.

Leonardos, G., Kendall, D., and Barnard, N. 1969. Odor threshold determinations of 53 odorant chemicals. *J. Air Pollut. Control Assoc.* 19, 91 - 95.

Mack, T., Freundt, K. J., and Henschler, D. 1974. Inhibition of oxidative N-demethylation in man by low doses of inhaled carbon disulphide. *Biochem. Pharmacol.* 23, 607 - 614.

Rosier, J., Veulemans, H., Masschelein, R., Vanhoorne, M., and Van Peteghem, C. 1987. Experimental human exposure to carbon disulfide. I. Respiratory uptake and elimination of carbon disulfide under rest and physical exercise. *Int. Arch. Occup. Environ. Health* 59, 233 - 242.