Arbeidstilsynet

Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for

Karbondisulfid (CS_2)

Tittel: Grunnlag for fastsettelse av administrativ norm for for karbondisulfid (CS_2).

Utgitt av:
Arbeidstilsynet
Statens hus, 7468 Trondheim
Tlf: 73 19 97 00
Utgitt dato: 12. desember 2011
Nettadresse: www.arbeidstilsynet.no
ISBN-nummer:
Foto forside:
Øvrige bilder:

Denne rapporten omhandler det toksikologiske grunnlaget og vurderinger, samt tekniske og økonomiske hensyn for fastsettelse av administrativ norm for karbondisulfid (CS_2).

Innhold

Innhold 3

Forord 5

Innledning 6

1. Stoffets identitet 6

2. Grenseverdier 7

2.1. Nåværende administrativ norm 7

2.2. Grenseverdi fra EU 7

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner 7

2.4. Stoffets klassifisering 8

2.5. Biologisk overvåking 8

3. Fysikalske og kjemiske data 9

3.1. Forekomst og bruk 9

4. Toksikologiske data og helseeffekter 10

4.1. Toksikokinetikk og metabolisme 10

4.2. Lokale effekter 10

4.3. Akutte effekter 10

4.4. Effekter av gjentatte eksponeringer 10

4.5. Nevrologiske effekter 11

4.6. Kardiovaskulære effekter 12

4.7. Gentoksisitet og karsinogenitet 14

4.8. Reproduksjonstoksisitet 14

4.9. Biologisk monitorering 15

4.10. Anbefalinger fra SCOEL 16

4.11. Kommentarer fra TEAN 18

5. Bruk og eksponering 18

5.1. Opplysning fra Produktregistret 18

5.2. Eksponering og måledokumentasjon 18

5.2.1. EXPO- data 18

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode 19

6. Vurdering 19

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm 21

8. Ny administrativ norm 21

9. Referanser 22

Forord

Arbeidstilsynet har ansvaret for revisjonsprosessen og utarbeidelse av grunnlagsdokumenter for stoffene som blir vurdert. Grunnlagsdokumenter for fastsettelse av administrative normer utarbeides av Arbeidstilsynet i samarbeid med Statens arbeidsmiljøinstitutt (STAMI). Beslutningsprosessen skjer gjennom en høring, orienteringsmøter og drøftingsmøter der Arbeidstilsynet, Næringslivets hovedorganisasjon/Norsk Industri og Landsorganisasjonen deltar. Konklusjonene fra drøftingsmøtene forelegges Direktøren i Arbeidstilsynet som tar den endelige beslutningen.

Dette dokumentet er utarbeidet i forbindelse med implementering av kommisjonsdirektiv 2009/161/EU. Det toksikologiske grunnlaget bygger i hovedsak på kriteriedokumenter fra EUs vitenskapskomité for fastsettelse av grenseverdier, Scientific Committee for Occupational Exposure Limits (SCOEL). SCOEL utarbeider de vitenskapelige vurderingene som danner grunnlaget for anbefalinger til helsebaserte grenseverdier.

Arbeidstilsynet har ansvar for kapitlene 1 (Stoffets identitet), 2 (Grenseverdier), 5 (Bruk og eksponering), den endelige vurderingen med konklusjoner og forslag til administrativ norm i kapitlene 6 (Vurdering) og 7 (konklusjon og forslag til ny eller endret administrativ norm). Arbeidstilsynet angir i kapittel 8 (Ny administrativ norm) den endelige administrative normen for det vurderte stoff. Data om bruk og eksponering i Norge innhentes fra Produktregisteret, EXPO databasen ved STAMI og eventuelle tilgjengelige måledata fra virksomheter/næringer.

Statens arbeidsmiljøinstitutt ved Toksikologisk ekspertgruppe for administrative normer (TEAN) har oversatt og utarbeidet en norsk versjon av SCOEL-dokumentene til stoffene som inngår i revisjonen. SCOEL-dokumentene inneholder fysikalske og kjemiske data, samt toksikologiske data og helseeffekter, som skal utgjøre henholdsvis kapittel 3 og kapittel 4. TEAN vurderer og evaluerer selve dokumentet, og eventuelt presiserer kritiske effekter, evaluerer nyere litteratur etter utgivelsen av dokumentet, samt vurderer behov for korttidsverdier. Arbeidstilsynet kan ved utarbeiding finne mangler, feil og uklarheter, og i så fall tas dette opp med TEAN. Det er imidlertid TEAN som avgjør om disse manglene, feilene eller uklarhetene gir grunnlag for å revidere kapitlene 3 og 4.

TEANs vurderinger om behov for korttidsverdier tar utgangspunkt i SCOEL's metodedokument, "Methodology for the derivation of occupational exposure limits: Key documentation (version 6)". Dette er inkludert i TEANs Metodedokument del B (Prosedyre for utarbeidelse av toksikologiske vurderinger for stoffer som skal implementeres i den norske Administrative norm liste etter direktiv fra EU-kommisjonen) utarbeidet for revisjonen.

Innledning

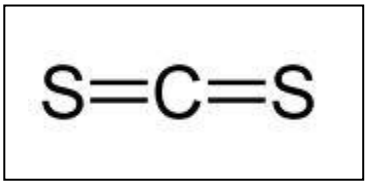
Dette grunnlagsdokumentet omhandler vurderingsgrunnlaget for fastsettelse av administrativ norm for metylmetakrylat. Innholdet bygger spesielt på anbefalinger fra Scientific Committee on Occupational Exposure Limits (SCOEL) i EU for dette stoffet.

1. Stoffets identitet

Karbondisulfid (CS_2) og dets molekylformel, synonymer av stoffets navn, stoffets identifikasjonsnummer i Chemical Abstract Service (CAS-nr.), i European Inventory of Existing Commercial Chemical Substances (EINECS-nr. el. EC-nr.) og indekseringsnummer (Indeks-nr.) i EINECS er gitt i tabell 1. Strukturformel av karbondisulfid er vist i figur 1.

Tabell 1. Stoffets navn og identitet.

Navn	**Karbondisulfid (CS_2)**
Synonymer	Karbonbisulfid, karbonsulfid, ditiokarbonsyre anhydrid, sulfokarbonsyre anhydrid, svovelkullstoff
CAS-nr.	75-15-0
EC-nr.	2008436
Indeks-nr.	006-003-3



Figur 1. Strukturformel av karbondisulfid.

2. Grenseverdier

2.1. Nåværende administrativ norm

Nåværende administrativ norm i Norge for karbondisulfid er: 5 ppm, 15 mg/m^3 med anmerkning H (hudopptak). Tommelfingerregel som brukes i Norge aksepterer en overskridelse av normen i en 15-minuttersperiode på 100 %, dvs 10 ppm, 30 mg/m^3.

2.2. Grenseverdi fra EU

Den europeiske vitenskapskomiteen, SCOEL foreslår:

IOELV (Indicative Occupational Exposure Limit Value): 5 ppm, 15 mg/m^3

Anmerkning: hud.

2.3. Grenseverdier fra andre land og organisasjoner

Nåværende grenseverdier for karbondisulfid fra andre land og organisasjoner er gitt i tabell 2 nedenfor.

Tabell 2. Grenseverdier for karbondisulfid fra andre land og organisasjoner.

Land/organisasjon	Kilde	Grenseverdi	Kommentar
Sverige	Arbetsmiljöverkets Författningssamling, AFS 2005:17[1]	8-timersverdi: 5 ppm, 16 mg/m^3 Korttidsverdi: 8 ppm, 25 mg/m^3	Anmerkning: H (hud) og R (reproduksjonsskadelig)
Danmark	At-vejledning, stoffer og materialer - C.0.1, 2007[2]	8-timersverdi: 5 ppm, 15 mg/m^3	Anmerkning: H (hud)
Finland	HTP-värden 2007[3]	8-timersverdi: 5 ppm, 16 mg/m^3	R-setninger: 11, 36/38, 48/23, 62,63 Anmerkning: Hud
Storbritannia	EH40[4]	8-timersverdi: 10 ppm, 32 mg/m^3	Anmerkning: Sk (hud) R-setninger: 11, 36/38, 48/23, 62,63
Nederland	The Social and Economic Council of the Netherlands (SER), 1996, Occupational exposure limits database[5]	8-timersverdi: 30 mg/m^3	
ACGIH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8-timersverdi: 1 ppm, 3,13 mg/m^3	Anmerkning: Skin (hud) BEI: biologisk eksponeringsindeks anbefalt TLV-A4 (ikke klassifisert som human karsinogen)

NIOSH, USA	ACGIH Guide to occupational Exposure Values, 2010[6]	8-timersverdi: 1 ppm, 3 mg/m^3 Korttidsverdi: 10 ppm, 30 mg/m^3	Anmerkning: Skin (hud)
Tyskland, MAK	DFG, 2010[7]	8-timersverdi: 5 ppm, 16 mg/m^3	Anmerkning: H (hud) Graviditet risikogruppe:B Overskridelsesfaktor 2(II)
Tyskland, myndighetene	BauA[8]	8-timersverdi: 10 ppm, 30 mg/m^3	Anmerkninger: H (hud) Overskridelsesfaktor 2(II)

[1] http://www.av.se/dokument/afs/AFS2005_17.pdf
[2] http://www.at.dk/~/media/3FA26655715740ED84EA28EC1191FB62.ashx
[3] Social og hälsovårdsministeriet, HTP-värden, Koncentrationer som befunnits skadliga, Publikationer 2007:20, Helsingfors, http://www.stm.fi/c/document_library/get_file?folderId=39503&name=DLFE-6905.pdf
[4] http://www.hse.gov.uk/coshh/table1.pdf
[5] http://www.ser.nl/en/oel_database.aspx
[6] Guide to occupational exposure values compiled by ACGIH, 2010.
[7] Deutsche Forschungsgemeinschaft, List of MAK and BAT values 2010, Commission for the Investigation of Health hazards of Chemical Compounds in the Work Area, report No. 46, 2010, Wiley-VCH, Tyskland.
[8] http://www.baua.de/de/Themen-von-A-Z/Gefahrstoffe/TRGS/pdf/TRGS-900.pdf;jsessionid=EB7292E8B7DED5F0931D016EBF4ACF0B?__blob=publicationFile&v=7

2.4. Stoffets klassifisering

Karbondisulfid er klassifisert som F, R11 Svært brannfarlig; Reproduksjonsskadelig kategori 3, R62-63; T, R48/23 Giftig og kan gi alvorlige skader ved eksponering ved inhalasjon; Xi, R36/38 Irritere øyne og hud. Det vises til tabell 3 for konsentrasjonsgrenser for de ulike klassifiseringene.

Tabell 3. Konsentrasjon og klassifisering.

Konsentrasjon	Klassifisering
C ≥ 1 %	Repr. kat. 3; R62-63
C ≥ 1 %	T; R48/23
0,2 % ≤ C < 1 %	Xn; R48/20

2.5. Biologisk overvåking

For å beskrive eksponering for forurensning i luften på arbeidsplassen kan man anvende konsentrasjonen av forurensningen i arbeidstakerens urin, blod eller utåndingsluft, eller annen respons på eksponeringen i kroppen. EU har satt verdier for dette kalt biologisk grenseverdi (BLV).

SCOEL fremmer et forslag til Biologisk grenseverdi (BLV) for karbondisulfid lik 1,5 mg TTCA/g kreatinin i urin. Høyere verdier kan indikere massiv inhalasjon og/eller hudeksponering, og ytterligere vernetiltak er nødvendig.

3. Fysikalske og kjemiske data

Det vises til tabell 4 for fysikalske og kjemiske data for karbondisulfid.

Tabell 4. Fysikalske og kjemiske data for karbondisulfid (CS_2).

Kjemisk formel	CS_2
Molekylvekt (g/mol)	76,14
Fysisk tilstand	Flyktig væske
Kokepunkt (°C)	46,25
Løselighet i vann (20 °C) (g/l) **Løselighet i alkohol, eter, benzen og karbontetraklorid**	2,1 Blandbar
Damptrykk ved 20 °C (kPa)	39,8
Damptetthet (air = 1) (g/cm^3)	2,6
Tenntemperatur (°C)	100
Omregningsfaktor (25 °C, 1 bar)	1mg/m^3 = 0,317 ppm; ppm = 3,16 mg/m^3

3.1. Forekomst og bruk

Karbondisulfid (CS_2) er en tett, meget flyktig og refraktiv klar væske som gulner ved utsettelse for luft og lys, og som vanligvis har en påtrengende lukt på grunn av mindre urenheter slik som merkaptaner. CS_2 er meget brannfarlig og dampen kan selvantennes ved temperaturer over 102 °C. Det er lite løselig i vann, blandbart i mange organiske løsemidler og er et godt løsemiddel for et bredt spekter av organiske substanser, svovel og fosfor. CS_2 kan finnes i naturlige kilder som strandenger (Aneja *et al.*, 1982) og i vulkanske skyer og aske (Beauchamp, 1983). Spor av CS_2 finnes også i råolje og steinkullstjære. Inntil 1950 årene, ble det produsert fra trekull og svoveldamp ved retortsprosessen og ved den elektrotermiske prosessen, men det produseres nå især via en katalytisk reaksjon mellom svoveldamp og metan (i naturgass) (DECOS, 1994).

4. Toksikologiske data og helseeffekter

Det finnes en utstrakt litteratur om de toksiske effekter av CS_2 hos mennesker og dyr, inkludert en rekke omfattende oversiktsartikler (BUA, 1993; DFG, 1999, 2003 og DECOER, 1994).

4.1. Toksikokinetikk og metabolisme

CS_2 blir rask tatt opp i blodet etter alle former for eksponering i både mennesker og forsøksdyr. I alle dyrearter nås en steady-state konsentrasjon av fri CS_2 i blodet innen 30-120 minutter. For syre-labil CS_2, som sannsynligvis er kovalent bundet til proteiner, kan det ta flere dager å nå en steady-state situasjon, avhengig av konsentrasjon eller dose (BUA, 1993). Det har blitt beregnet at hos mennesker blir inntil 90 % av det inhalerte CS_2 er opplagret i vev (BUA, 1993). Metabolismen av CS_2 er forholdsvis godt dokumentert og involverer generelt en oksidasjon ved hjelp av mixed-function oksidase fulgt av en nedbrytning av den reaktive intermediat. En av de kjente reaksjonsveier via ditiokarbamater og tritiokarbamater leder til dannelse av urin 2-tiotiazolidin og 2-tiotiazolidin 4-karboksyl syre (TTCA). Den sistnevnte metabolitten blir brukt til biologisk monitorering fordi dets konsentrasjon korrelerer godt med eksponeringen (Drexler *et al.*, 1995a). I mange dyrearter som brukes til forsøk, blir uomdannet CS_2 eliminert via lungene uansett eksponeringsform. Metabolitter blir utskilt via urin og fæces.

4.2. Lokale effekter

Etter lokal applisering, er det i dyreforsøk beskrevet alvorlige virkninger av CS_2 på hud og slimhinner, inklusive blemmedannelse, ulcerasjon og degenerasjon av svettekjertler og lokale nerveender. Potensialet for slike effekter hos mennesket er ikke blitt grundig utredet. Det er ingen tilgjengelige studier av det allergifremkallende potensialet av CS_2.

4.3. Akutte effekter

Det er bare unntaksvis rapportert om akutte toksiske effekter av CS_2 hos mennesker, unntatt ved direkte uhell. Effekter som hodepine, kvalme (Spyker et al., 1993) og cerebral skade ble observert hos en person som i ca. 20 minutter ble utsatt for en dårlig karakterisert, men potensielt svært høy konsentrasjon (Kruse et al., 1982). Dyrestudier støtter den nokså lave akuttoksisiteten av CS_2 (BUA, 1993).

4.4. Effekter av gjentatte eksponeringer

Ved gjentatt CS_2 eksponering er sammenhengen med mange av de mest alvorlige toksiske effektene godt etablert. Nevrotoksisitet, kardiotoksisitet og reproduksjonsskader er rapportert både i undersøkelser med forsøksdyr og hos personer med yrkeseksponering. Denne toksisiteten skyldes sannsynligvis at CS_2 reagerer med biologiske makromolekyler (DeCaprio et al., 1992). Slike reaksjoner

kan resultere i dannelsen av tiokarbamater, isocyanater, tiourea og urea, som videre kan inngå i en rekke av spesifikke reaksjoner med biologiske systemer.

4.5. Nevrologiske effekter

Det er godt etablert at CS_2 kan medføre kronisk nevrologisk skade i både det sentrale (CNS) og perifere nervesystem (PNS).

Kronisk eksponering av alle arter forsøksdyr kan medføre uttalte forandringer i CNS med degenerasjon av nevroner i forskjellige deler av hjernen. Morfologiske forandringer observert i ryggmargen og i det perifere nervesystem er forårsaket av hevelse av axoner fremkalt av en økning i nevrofilamenter (CS_2 kan binde seg til nevrofilamenter og resultere i dannelsen av kryssbindinger og etterfølgende axonal hevelse (Graham et al., 1995). Dette resulterer i funksjonelle forandringer som nedsatt hastighet av stimulusoverførsel. Sekundær påvirkning av myelinet forekommer i tillegg. Ataksi og pareser er ofte observert som markerte manifestasjoner av perifer nevropati (BUA, 1993).

Nevrologiske adferdsendringer har også blitt rapportert i flere arbeidsmedisinske studier (Herborn, 1992, Cassitto et al., 1993), men det faktiske eksponeringsnivå var usikkert. En polynevropati med irreversibel reduksjon i nerveledningshastigheten av både motoriske og sensoriske nerver har blitt beskrevet av noen forfattere med en anslått NOAEL verdi på 12 mg/m^3 (4 ppm) gjennom 40 år (8-timers dag og 5-dags uke) (Chu et al., 1995, Ruijten et al., 1990). Virkninger på det autonome nervesystem ble også rapportert (Ruijten et al., 1993). Men, i en nyere arbeidsmedisinsk studie (Reinhardt et al., 1997) fant man ingen slike nevrotoksiske virkninger ved en median eksponering på 12 mg/m^3 (4 ppm) i en median periode på 66 måneder. Blant viskosefiber produksjonsarbeidere, ble det rapportert subkliniske virkninger på nervesystemet (nedsatt nerveledningshastighet) (Takebayashi et al., 1998) ved en aktuell gjennomsnittsluftkonsentrasjon på 12,5 mg/m^3 med toppeksponeringer på inntil 120 mg/m^3. I en oppfølgingsstudie ble de cerebrovaskulære virkninger av CS_2 eksponering undersøkt med magnetisk resonans-imaging (MRI) for å avdekke hyperintense områder (HIS, "stille cerebrale infarkt") blant japanske viskoserayon fabrikkarbeidere (Nishiwaki et al., 2004).

Den seks år lange oppfølgingsstudien omfattet 217 eksponerte arbeidere, 125 arbeidere som var overflyttet til andre oppgaver på grunn av nedsatt produksjonen (tidligere eksponerte) og 324 kontroller. Gjennomsnittsvarigheten av eksponering var 19,6 år. CS_2 konsentrasjon i innåndingssonen og konsentrasjonen av urinmetaboliten TTCA ble målt to ganger i året gjennom oppfølgingsperioden. Den geometriske gjennomsnittseksponeringen av CS_2 og TTCA hos alle eksponerte arbeidere var henholdsvis 4,9 ppm (15 mg/m^3) og 1,6 mg/g kreatinin. I løpet av oppfølgingsperioden var eksponeringsnivået for CS_2 2,5 ppm (8 mg/m^3) i den laveste kvartil og 8,1 ppm (26 mg/m^3) i den høyeste kvartil. Det var tilsynelatende ingen forskjell i forekomst av lesjonene mellom de eksponerte, tidligere eksponerte og kontrollgruppen. Likevel, økningen i antall HIS i oppfølgingsperioden var henholdsvis 24, 15, og 12 % for de eksponerte, tidligere eksponerte og kontrollene. Den multivariate justerte odds ratio (OR, 95 % CI) var signifikant økt for de eksponerte (2,27 (1,37-3,76)), men ikke for de tidligere eksponerte arbeiderne (1.33 (0,70-2,54)). Generelt, ble det ikke observert noen dose-respons sammenheng ved gjennomsnittlige TTCA-konsentrasjoner. Når eksponerte og tidligere eksponerte arbeidere ble vurdert under ett og sammenlignet med kontrollgruppen i en univariatanalyse, ble det beregnet at CS_2 eksponering står for 40 % av de nye HIS lesjoner i denne gruppen. Forfatterne av studien konkluderer med at resultatene må tolkes varsomt på grunn av manglende dose-respons sammenheng og på grunn av flere potensielle begrensninger ved studien. Forfatternes konklusjon støttes. Selv hvis dannelsen av hyperintense områder (HIS) skulle være delvis relatert til CS_2 eksponering, vil fraværet av en dose-respons sammenheng, begrensningene ved studien og det relative

nye ved å benytte MRI skanning ved identifikasjonen av toksiske responser, med dermed manglende kriterier for definisjonen av skadevirkninger, indikere at resultatene av denne studien ikke er egnede til å fastsette en OEL.

En overvekt av farvediskrimineringsforstyrrelser hos CS_2 eksponerte arbeidere ble observert ved 10-15 mg/m^3 (3-8 ppm) (Valisk et al., 2001) og ved 14-20 mg/m^3 (4-6 ppm) (Wang et al., 2002). Relevansen av slike funn er imidlertid ikke klare pga. metodologiske mangler.

Effekter på hørselen
Hos mennesker er skadevirkninger på hørselen, slik som en reduksjon i hørselsterskel og hørselstap rapportert etter 8 timers TWA eksponering for CS_2 ved konsentrasjoner over 30 mg/m^3 (9.5 ppm) (Hirata et al., 1992a). Hos rotter ble svake men målbare endringer i auditive hjernestammeresponser registrert etter eksponering for CS_2 konsentrasjoner på 600 mg/m^3 (190 ppm) i 15 uker (Hirata, 1992b). Hos arbeidere eksponert for CS_2 konsentrasjoner på 10-35 mg/m^3 (3-11 ppm) samtidig med høyt støynivå, ble det beskrevet hørselsskader (Kowalska et al., 2000).

4.6. Kardiovaskulære effekter

Hos forsøksdyr er det observert funksjonelle og morfologiske endringer av hjertet inkludert nekrose av myokardiet ved forholdsvis høye doseringer eller eksponeringskonsentrasjoner av CS_2. Dette har blitt tilskrevet både en direkte virkning av CS_2 på hjertet og en forhøyet innlemmelse av kolesterol og lipoproteiner i hjertekarene som fører til åreforkalking (BUA, 1993).

Alvorlige kardiovaskulære effekter av CS_2 hos mennesker har blitt observert hos viskosearbeidere som følge av langvarig eksponering. Virkningene inkluderte forhøyet blodtrykk, angina pectoris, raskere utvikling av åreforkalking og overdødelighet av hjerteinfarkt. Det ser ut til at eksponering for 8 timers TWA-nivå på omkring 30 mg/m^3 (9,5 ppm) i tidsrom av inntil 10 år medførte endringer i elektrokardiogrammet (Kamal et al., 1991 og Vanhoorne et al., 1992). Det er sannsynlig at de kardiotoksiske virkningene er assosiert med rapporterte forhøyelser i kolesterol, serumglycerider, LD lipoprotein og apo-lipoprotein A1 og B (Egeland et al., 1992; Stanosz et al., 1994, Vanhoorne et al., 1992). Resultatene har dog ikke vært konsistente.

Selv om Stanosz et al. (1994) rapporterte forhøyede blodlipider ved eksponering for 15 til 20 mg/m^3 (5-6 ppm), viste en annen velgjennomført tverrsnitsstudie (247 mannlige arbeidere) ingen endringer i blodtrykk, lipoproteiner eller blodlevring ved en median eksponering på 12 mg/m^3 (4 ppm) og en median varighet av eksponeringen på 66 måneder (Drexler et al., 1995b).

I en stor kohort av nederlandske viskosearbeidere (1434 arbeidere) som var eksponert i 6 måneder eller lengre, var standard dødelighetsraten (SMR) for død av hjerteinfarkt 126 (statistisk signifikant) (Swaen et al., 1994). Forfatterne estimerte en gjennomsnittlig 8 timers TWA-eksponering på 22 mg/m^3 (7 ppm), men dataene syntes å vise en invers dose-respons sammenheng (Swaen et al., 1994). Den største risikoen syntes å oppstå 20 til 30 år etter starten på eksponeringen. Derimot ble det ikke påvist noen økning i koronarkarsykdom eller åreforkalkning i en studie av 247 arbeidere som var eksponert for en median 8 timers TWA-konsentrasjon på 12 mg/m^3 (4 ppm) med en median varighet på 66 måneder (Drexler et al., 1995b). I den samme studien ble det imidlertid påvist en hemodynamisk økning (1-2mm) av venstre hjertekammers diameter uten klinisk betydning i eksponerte arbeidere sammenlignet med kontroller. Betydningen av CS_2 og den kliniske signifikansen av dette funnet er usikker. Undersøkelse av viskosearbeiderne under belastning viste ingen åpenbare negative helseeffekter.

Enkelte studier har rapportert skader på netthinnens blodkar i øyet, slik som mikroaneurysmer og blødninger, hos viskosearbeidere. Samtidig eksponering for hydrogensulfid er imidlertid blitt foreslått som årsak og det er uklart i hvor høy grad CS_2 bidrar til disse endringene (Vanhoorne et al., 1995).

I en studie hvor arbeidere ble utsatt for konsentrasjoner av CS_2 på 10-18 mg/m^3 (3-6 ppm) ble det påvist endringer i flere hjertefrekvensparametre, men dette kunne ikke tillegges CS_2 eksponeringen alene (Bortkiewicz et al., 1997).

Tidligere mistanker om at CS_2 hadde en negativ inotrop virkning på hjertemuskulatur ble ikke bekreftet (Korint et al., 2003).

Endringer i EKG under hvile og 24 timers EKG ble påvist for arbeidere med mer enn 20 års CS_2 eksponering (Bortkiewicz et al., 2001). Forhøyet kolesterolnivå ble rapportert hos arbeidere med aktuell CS_2 eksponering lavere enn 30 mg/m^3 (10 ppm), men med kumulativ eksponeringsindeks på over 100 mg/m^3 (30 ppm) (Kotseva, 2001). Arbeidere med kumulativ eksponeringsindeks over 150 mg/m^3 (50 ppm) hadde forhøyet risiko for koronar sykdom, iskemiske forandringer på EKG og iskemi (Kotseva et al., 2001a). Det ble i tillegg påvist redusert arteriell elastisitet og økt hjertefrekvens hos de samme arbeiderne (Braeckman et al., 2001; Kotseva et al., 2001b). For kvinner med "kronisk" eksponering for CS_2 konsentrasjoner på mellom 9,36 og 23,4 mg/m^3 (3 og 8 ppm), ble det rapportert om signifikante virkninger på plasmalipidfraksjonen og på koagulasjonssystemet (Stanosz et al., 1998). I en nylig kritisk evaluering av studier av kardiovaskulære virkninger (Sulsky et al., 2002), der 37 studier av adekvat kvalitet ble vurdert, konkluderte forfatterne med at det verken var sterke eller konsekvente sammenhenger mellom CS_2 eksponering og koronar hjertesykdom eller relevante risikofaktorer i 15 studier med eksponering under 20 ppm. Det eneste funn, som dog ikke var konsistent, var en forhøyelse i total- eller LDL-kolesterol ved eksponeringer under dette nivå. Selv ved høyere konsentrasjoner (> 20 ppm), var assosiasjonen mellom eksponering for CS_2 og koronar hjertesykdom eller andre kliniske indikasjoner inkonsistent og ofte motstridende. Forfatterne av denne evalueringen har notert seg vanskelighetene ved, og kompleksiteten av, å påvise en klar "no effect level" for kadiovaskulær sykdom eller å påvise tidlige markører for sykdom i disse studiene, og har ikke forsøkt å utlede noe i evalueringen av studiene.

For viskosefiber-produksjons-arbeidere ble det rapportert om sub-kliniske påvirkninger av den retinale arterien (mikroaneurysme) (Omae et al., 1998) ved aktuelle gjennomsnittskonsentrasjoner på 12,5 mg/m^3 (4,1 ppm) med topper inntil 120 mg/m^3 (30 ppm).

Det ble også gjennomført en oppfølgingsstudie av kardiovaskulære virkninger av CS_2 eksponering (Takebayashi et al., 2004). Tre grupper med henholdsvis 251 eksponerte, 140 tidligere eksponerte og 359 ueksponerte arbeidere ble undersøkt. Insidensen av iskemi relatert til kranspulsåren, definert som Minnesota-elektrokardiografisk kode I, IV_{1-3}, V_{1-3} (testet i hvile og etter step test) eller som "i behandling for iskemi", var henholdsvis 11, 4,7 og 6,4 % for eksponerte, tidligere eksponerte og ueksponerte arbeidere. Oddsratioen var signifikant økt i den eksponerte gruppen (2.0 (1,1-3,6)). Eksponeringer ble dernest splittet i kvartiler. Oddsratioen for iskemi var signifikant økt svarende til den høyeste kvartilen (4.2 (1,8-9,7)) med et eksponeringsnivå på 8,7 ppm (28 mg/m^3). I de aldersbegrensede gruppene (< 35 år), var forekomsten av iskemi 3,8 % i den ueksponerte gruppen og 12,4 % i den eksponerte gruppen, noe som var statistisk signifikant. Dette indikerer at nylig eksponering bidro til utviklingen av iskemi. Imidlertid var både insidens og prevalens sammenlignbar for gruppene når det ble brukt mer rigide elektrokardiografiske funn i definisjonen av iskemi. Forekomsten av retinale mikroaneurysmer var henholdsvis 9,2, 5,0 og 5,0 %, i de tre gruppene. Forekomsten blant eksponerte arbeidere var marginalt økt (2,3 (1,0-5,4)), men ikke for tidligere eksponerte (1.4 (0,3-4,9)). Hvis kasi i de eksponerte og tidligere eksponerte gruppene kombineres og sammenlignes med referansegruppen i

en univariat-analyse, kan det beregnes at CS_2 eksponeringen står for 32 % av de nytilkomne iskemitilfeller og for 39 % av de retinale mikro-aneurismetilfellene i den sammenslåtte CS_2 gruppe. Eksponeringsdata for CS_2 før 1992 var ikke til rådighet. EKG-endringene var kun påvisbare når Minnesota EKG- koder I, IV_{1-3}, V_{1-3} (test i hvile og etter step-test) ble benyttet. Verdien av eksponerings-relaterte resultater påvist ved hjelp av Minnesota EKG-kodene er imidlertid omstridt. Ved å bruke mer "rigorøse" og alment aksepterte EKG kriterier, som ST depresjon > 2 mm, ble brukt på resultatene ble det ikke påvist signifikante virkninger av CS_2 eksponering. EKG funnene beskrevet med "Minnesota kodene" i denne studie er derfor ikke av klinisk relevans. Insidensen av retinale mikro-aneurismer i studien var økt med marginal signifikans i den høyeste eksponeringsgruppen (8.7 ppm) og har blitt redusert over tid. I 1998 var toppeksponeringen opp til 30 ppm og denne kan være årsaken til de observerte virkninger. Den kliniske relevansen av denne marginale statistiske signifikante virkningen synes å være lav. Studien indikerer derfor ingen klinisk relevante kardiovaskulære virkninger av CS_2 ved en gjennomsnittlig eksponering på 5 ppm.

En nylig publisert studie beskriver virkningene av CS_2 eksponering hos kinesiske viskoserayon arbeidere ved konsentrasjoner godt under ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) TLV på 31 mg/m^3 (10 ppm), men over den kinesiske MAC på 10 mg/m^3 (3,3 ppm) (Tan et al., 2004). Selv om dette er en tverrsnitsstudie så er det en viktig studie fordi påliteligheten av eksponeringsdataene god. Ettersom hovedproduksjonsprosessen i dette tilfelle var uendret over tid ble det antatt at de aktuelle eksponeringsmålinger var representative for tidligere eksponeringsnivåer. Kardiovaskulære symptomer, blodtrykk, blodlipider og EKG målinger ble kartlagt i en kohort bestående av 367 mannlige og kvinnelige CS_2 eksponerte arbeidere (med et minimum av 4 års eksponering for CS_2) og 125 ueksponerte kontroller. Den CS_2 eksponerte gruppe ble deretter delt i to grupper på basis av kumulativ eksponeringsindeks (KEI), med en KEI på 100 (10 års eksponering for MAC på 10 mg/m^3) som skjæringspunkt mellom lav og moderat eksponering. Personbårne målinger viste geometriske gjennomsnitsverdier for CS_2 på 13,7 mg/m^3 (4,6 ppm) (stifte arbeidere) og 20,05 mg/m^3 (6,7 ppm) (filament arbeidere); BEI (biologisk eksponerings indeks) var mindre enn ACGIH-standarden (5 mg/g kreatinin) i hovedparten av tilfellene. Ingen virkning på rapporterte kardiovaskulære symptomer, blodtrykk, blodlipider eller større/mindre EKG forandringer kunne relateres til CS_2 eksponering etter justering for konfunderende faktorer. Denne studien indikerer heller ingen klinisk relevante kardiovaskulære virkninger ved gjennomsnittlige eksponeringsnivåer på opptil 6,7 ppm CS_2.

4.7. Gentoksisitet og karsinogenitet

En rekke tester av CS_2 gentoksisitet har vist seg å være negative (BUA, 1993). Flere studier har undersøkt det karsinogene potensialet av CS_2 (Nurminen & Hernberg, 1984, 1985; Wilcosky et al., 1984, Swaen et al., 1991), men ingen karsinogen virkning har blitt påvist. I en studie av A/J mus med 6 måneders eksponering (6-timers dag, 5-dagers uke) for 936 mg/m^3 (296 ppm) ble det påvist en økt forekomst av lungeadenomer i eksponerte dyr sammenlignet med kontroller (Adkins et al., 1986). Den aktuelle dyremodellen, resultatenes natur og studiens design anses ikke å være hensiktsmessig til bruk for identifikasjon av CS_2's potensielle karsinogenisitet for mennesker.

4.8. Reproduksjonstoksisitet

Effekter på reproduksjonsevnen har blitt rapportert både blant mannlige og kvinnelige arbeidere. For menn er det rapportert nedsatt spermieantall og endringer i morfologien av spermier ved 8 timers TWA

eksponering på omkring 30 mg/m^3 (10 ppm). Disse funnene er dog ikke alltid konsistente (BUA, 1993). Funnene har ikke blitt bekreftet i andre studier (Vanhoorne et al., 1993 og 1994), selv om det ble registrert reduksjon i arbeideres libido og potens ved eksponering høyere enn eller lik 30 mg/m^3 (10 ppm) (Vanhoorne et al., 1994). For kvinnelige arbeidere er det gjort til dels inkonsistente funn av menstruasjonsforstyrrelser ved 8 timers TWA eksponering på 40-60 mg/m^3 (13-20 ppm) i 1-6 år (Cai & Bao, 1981) og 3-15 mg/m^3 (15 ppm) i 1 - >10 år (Zhou et al., 1988). I den sistnevnte studien, ble det ikke påvist noen virkning på andre reproduksjonsevner eller tilstander slik som svangerskapsforgiftning, emesis, spontan abort, dødfødsel, for tidlig fødsler, graviditas prolongata, eller medfødte misdannelser. Eksponeringen ble estimert gjennom bruk av stasjonære målinger og tidsaktivitetsmatriser, og er således beheftet med en viss usikkerhet sammenlignet med den sanne personlige eksponering.

I tillegg er det rapportert en økt innsidens av aborter hos kvinnelige arbeidere eksponert for et vidt spekter av CS_2 konsentrasjonsnivåer (DFG, 1995). Hos rotter kan CS_2 hindre mannlig fertilitet ved å påvirke spermieantallet og parringsatferden (NOAEL > 1000mg/m^3, 300 ppm) (BUA, 1993). I forsøksdyrstudier ser det ut til at CS_2 er embryotoksisk ved doser som ikke er maternalt toksiske (25-150 mg/m^3 (8-48 ppm). Følsomhet varierer mellom artene. Teratogene virkninger har kun blitt observert i forsøksdyr ved doser som også er maternalt toksiske (> 150 mg/m^3, 50 ppm), BUA, 1993).

4.9. Biologisk monitorering

CS_2 penetrerer lett huden og akkumuleres i kroppen. Derfor er biologisk monitorering av CS_2 eksponering mye brukt, og det finnes pålitelige målemetoder. Den mest benyttede metoden er påvisning av metabolitten 2-tiotiazolidin-4-karboksylsyre (TTCA) i urin. Nylige studier har vist at en 8-timer TWA inhalasjonseksponering på 5 ppm (15 mg/m^3) CS_2 svarer til en gjennomsnitts biologisk verdi på ca. 1.0 til 1.6 mg TTCA/g kreatinin (se tabell 5). Høyere verdier kan indikere massiv inhalasjon og/eller hudeksponering. Studien til Shih et. al. (2003) vil ikke bli tatt i betraktning pga. høyere TTCA-konsentrasjon i urinen hos et lavt antall arbeidere sammenlignet med andre studier.

Tabell 5. Korrelasjon mellom konsentrasjonen av CS_2 i lufta og konsentrasjon av dets metabolitt 2-thiothiazolidin-4-karboksylsyre (TTCA) i urin.

Exposed group	CS_2 in the air (ppm)	TTCA in urine (mg/g creatinine) post-shift	Reference
61	5	1.7	Unpublished study (UK) 2006
184 workers	4.8; 1.8 (GM; GSD)	1.5; 1.9 (GM; GSD)	Takebayashi et al., 2004
254 workers	5.0; 1.8 (GM; GSD)	1.6; 1.9 (GM; GSD)	
367 workers	[6.36; 0.42 (GM; GSD)]	1.07; 0.38 (GM; GSD) 0.08-1.56 (95% CI)	Tan et al., 2004
	[4.35; 0.35 (GM; GSD)]	1.18; 0.43 (GM; GSD) 0.06-2.13 (95% CI)	
325 workers	6.04 (mean) 0.03-91.08 (range)	1.14 (mean) 0.02-11.50 (range)	Korinth et al., 2003
5 workers (8-h shift)	6.3±0.64 (AM±SD)	3.24±0.63 (AM±SD)	Shih et al., 2003
7 workers (12-h shift)	11.3±1.47 (AM±SD)	5.73±2.79 (AM±SD)	
10 workers	10.1	3.0	Chang et al., 2002
279	5	2.085	Drexler *et al.* 1995
{109}	5	{1.91}	Drexler *et al.* 1995
{93}	5	{2.65}	Drexler et al., 1995
{37}	5	{2.71}	Drexler et al., 1995
{95}	5	{1.915}	Drexler et al., 1995
{16}	5	{1.37}	Drexler et al., 1995
51	5	2.16	Drexler et al., 1994
39	5	5.98	Krstev et al;,1993
20	5	2.34	Riihimäki et al.1992
29	5	1.10	Meuling et al., 1990
30	5	1.8	Campbell1 et al.,1985
15	5	2.2	Freudlspergel et al; 1982

Abbreviations: AM: arithmetic mean; GM: geometric mean, GSD: geometric standard deviation; SD: standard deviation

4.10. Anbefalinger fra SCOEL

Det finnes en omfattende database over de helsemessige og toksikologiske effekter av CS_2 på mennesker og forsøksdyr. For forsøksdyr synes en NOAEL verdi for langsiktig eksponering å ligge i området 150 til 800 mg/m^3 (48-254 ppm) (BUA, 1993). Effekter på mennesker er sett ved langt lavere eksponeringskonsentrasjoner. Derfor er det kvantitative aspektet ved de eksperimentelle forsøksdyrdata ikke egnet til å etablere et pålitelig grunnlag for en OEL (administrativ norm).

Selv om de toksiske effektene av CS_2 har vært kjent lenge, og da spesielt effektene på nervesystemet og det kardiovaskulære system, så bemerket SCOEL i sine overveielser at det også for andre komiteer som har arbeidet med OEL og med litteratur gjennomganger, har vært betydelige vanskeligheter med å etablere klare dose-respons verdier på grunn av en rekke faktorer:

1. Tidligere eksponeringsnivåer som var relevante for mange av de kroniske kardiovaskulære effekter kan ha vært betydelig høyere enn de rådende. Eksponeringsmålingene kan imidlertid ha vært mangelfulle og basert på stasjonære målinger, og derfor kan den sanne eksponering ha blitt underestimert (Göen et al, 1995).

2. Den samtidige, men ofte dårlig rapporterte, eksponering for hydrogensulfid i den viktigste industrien, produksjonen av viskose-rayon-fibre, kan vanskeliggjøre tolkningen av de påviste effekter.

For å evaluere den dose-respons effekt som er beskrevet i tidligere epidemiologiske studier av eksponerte arbeidere, må den kumulative effekt av CS_2 og underestimeringen av eksponering på grunn av inadekvate analyser (Göen et al., 1995) tas i betraktning. Imidlertid er det vanskelig å kvantifisere graden av underestimering. SCOEL har derfor bestrebet seg på å ta høyde for disse faktorer i sine anbefalinger for en helsebasert IOELV.

De kritiske helseeffektene for mennesker er de nevrotoksiske og kardiotoksiske. CNS-virkningene går fra åpenlys psykose til ubetydelige nevrobehaviorale endringer, og det er sannsynlig at terskelen for slike ubetydelige adferdsmessige forandringer ligger rundt 30 mg/m^3 (10 ppm) eller over. Likeledes ser det ut til at NOAEL verdien for PNS-virkningene er omkring 24 mg/m^3 (8 ppm). Med utgangspunkt i et 40 årig arbeidsliv, ble en NOAEL verdi på 12 mg/m^3 (4 ppm) estimert for nevrotoksisitet basert på anslått tidligere eksponering (Ruijten et al., 1990). Forekomsten av hyperintense flekker i T2 vektede hjernebilder fra arbeidere eksponert for 4,9 ppm CS_2 (Nishiwaki et al., 2004) kan ikke brukes til å fastsette en OEL på grunn av mangel på dose-respons relasjon og begrensninger i studien.
Av særlig viktighet er hjerteiskemi, hvor epidemiologiske studier i viskoserayon industrien har vist høyest risiko for arbeidere med 15-25 år eksponering. Price et al., (1997) har analysert data fra 15 studier i 11 land og foreslår en terskelverdi for hjerteiskemi på ca 63 mg/m^3 (20 ppm). Dette må sees i sammenheng med andre studier som har påvist forandringer av blodlipider, hjerteinfarkt og nevrotoksisitet ved ca 20 mg/m^3 (6 ppm), mens andre studier ikke har påvist lignende effekter ved estimerte median eksponeringer på 12 mg/m^3 (4 ppm). I 1980 årene ble konsentrasjonene målt til ca 60 mg/m^3 (19 ppm) (Ruijten et al., 1990; Drexler et al., 1995b og 1996; Reinhardt et al., 1997). Mindre kardiovaskulære effekter av lite klinisk relevans har blitt rapportert i en oppfølgingsstudie av arbeidere eksponert for 5 ppm CS_2 (Takebayashi et al., 2004). I en nylig publisert studie med adekvat eksponeringsestimering, ble det ikke observert kardiovaskulære effekter hos arbeidere eksponert for inntil 20 mg/m^3 (6,7 ppm) CS_2 i ca. 10 år (Tan et al., 2004).

Samlet sett, når både sterke og svake sider ved studiene nevnt ovenfor tas i betraktning, så synes terskelverdien for NOAEL for de tidligste forandringene uten klinisk relevans å være i området 10 – 30 mg/m^3 (3 – 10 ppm), med de mest pålitelige studiene i mennesker relatert til den øverste delen av skalaen. SCOEL vurderte at når både den omfattende database fra humane studier ble tatt i betraktning sammen med den alvorlige karakter av effektene så var det adekvat med en antatt terskelverdi på 30 mg/m^3 (10 ppm) og en usikkerhets faktor på 2. Dette ville føre til en anbefaling på en 8-timer TWA på 15mg/m^3 (5 ppm). Denne eksponeringskonsentrasjon er basert på de mest ubetydelige nevrologiske og kardiovaskulære virkningene, og blir ansett å beskytte mot de andre rapporterte effekter, inklusive virkninger på reproduktiv funksjon.

Dataene er utilstrekkelige til å fastsette en korttids eksponeringsgrense.

I betraktning av dens evne til å penetrere huden er det hensiktsmessig med en anmerkning for hud. En biologisk grenseverdi er mest pålitelig for å overvåke kroppsintern eksponering. For en 8 timers TWA

på 5 ppm (15 mg/m^3) er det foreslått en gjennomsnittlig biologisk verdi på 1,5 mg TTCA/g kreatinin ved slutten av arbeidsdagen (skiftet).

Det forventes ingen målevanskeligheter ved de anbefalte nivåene.

4.11. Kommentarer fra TEAN

De kritiske helseeffektene av CS_2 for mennesker blir klart dokumentert å være de nevrotoksiske og kardiotoksiske. SCOEL bemerker i sitt dokument at det har vært vanskelig å etablere klare dose-respons relasjoner for CS_2, selv om de toksiske effektene av CS_2 har vært kjent lenge, og da spesielt de kritiske effektene.

I henhold til retningslinjene i SCOEL's metodedokument, anses dataene som utilstrekkelige til å kunne fastsette en korttidseksponeringsgrense (STEL), basert på dokumentasjonen i SCOEL-dokumentet.

Det er gjort søk etter nyere litteratur ved hjelp av Pubmed og ScienceDirect for perioden 2008 og til juni 2010. Nyere studier endrer ikke i vesentlig grad de vurderinger som er gjort i SCOEL dokumentet.

5. Bruk og eksponering

Karbondisulfid blir hovedsakelig brukt til å framstille viskoserayon fibre, cellulosefilm og andre viskoseprodukter. Det blir likeledes brukt ved produksjonen av karbontetraklorid og ved fremstilling av andre kjemikalier, pesticider, fargestoffer, medikamenter, og i gummiherdere. Dets bruk som et agens i laboratorier har blitt mer begrenset på grunn av stoffets høye reaksjonsevne, brennbarhet og toksisitet (DECOS, 1994).

5.1. Opplysning fra Produktregistret

I Produktregisterets årsoppdatering for 2009 er det ikke funnet karbondisulfid i deklareringspliktige produkter.

5.2. Eksponering og måledokumentasjon

5.2.1. EXPO- data

Rapporterte målinger av karbondisulfid er hentet fra STAMIs eksponeringsdatabase EXPO.

Eksponeringsmålinger av karbondisulfid fra EXPO er utført i 2000. Det er totalt 12 prøver hvor alle målinger er utført ved produksjonssted ved produksjon av gummiprodukter ellers.
Arbeidsbeskrivelsene er oppgitt å være presse og gummiblanding. I tillegg er 4 målinger utført i 1991 i laboratorier med tjenester tilknyttet olje- og gassutvinning, men disse er ikke kvantifisert.

Måleresultatene er vurdert etter tre intervaller: måleverdi < ¼ ADN (¼ av administrativ norm lik 5 ppm, 15 mg/m^3 er 1,25 ppm, 3,75 mg/m^3), måleverdi > ¼ ADN eller lik ADN samt måleverdi > ADN (Veiledning: Kartlegging og vurdering av eksponering for kjemiske stoffer og biologiske forurensninger i arbeidsatmosfæren, Arbeidstilsynet, best.nr.450).

Det er utført personbårne (6) og stasjonære (6) prøver. De personbårne målingene er utført under normale arbeidsforhold, mens de stasjonære målingene er utført under arbeidsforhold som er dårligere enn vanlig. Prøvetiden varierer mellom 78-122 og 83-114 minutter for henholdsvis personbårne og stasjonære prøver. For personbårne prøver, finnes et tilfelle hvor åndedrettsvern er delvis benyttet, ellers ikke.

Resultatene fra karbondisulfid, både personbårne og stasjonære prøver, viser at ingen prøver ligger høyere enn dagens administrative norm på 5 ppm, 15 mg/m^3 (alle ligger under ¼ av den administrative normen). Videre viser resultatene at eksponeringen er størst for de stasjonære prøvene sammenliknet med de personbårne prøvene. Eksponeringen målt ved personlig prøvetaking ligger i intervallet 1,35-11 µg/m^3, mens stasjonære prøver viser høyere eksponering svarende til 2,2-43 µg/m^3. Hvor høy eksponeringen er, beror på type arbeidsbeskrivelse (gummiblanding) og om det er stasjonære eller personbårne prøver. Den høyeste eksponeringsmålingen for denne arbeidsbeskrivelsen er fra stasjonær prøve. Ellers kan man ikke se hvilke av arbeidsbeskrivelsene, om arbeid med gummiblanding eller presse, gir høyest eksponering. Arbeidsprosessene er ikke oppgitt.

5.2.2. Prøvetakings- og analysemetode

I tabell 6 er metoder for prøvetaking og analysemetoder av karbondisulfid presentert. Dette gjelder metoder og målinger hentet fra EXPO databasen som presentert i kapittel 5.2.1 ovenfor.

Tabell 6. Anbefalte metoder for prøvetaking og analyse av karbondisulfid.

Prøvetakingsmetode	Analysemetode	Referanse
Kullrør	Gasskromatografi m/FPD[1]	NIOSH metode 1600[2]

[1] FPD: Flame Photometric Detector (Flammefotometrisk detektor)
[2] www.cdc.gov/niosh/docs/2003-154

6. Vurdering

De kritiske helseeffektene av CS_2 for mennesker blir klart dokumentert å være de nevrotoksiske og kardiotoksiske. Det er sannsynlig at terskelen for eventuelle adferdsmessige forandringer ligger rundt 10 ppm, 30 mg/m^3 eller over. En NOAEL-verdi på 4 ppm, 12 mg/m^3 for nevrotoksisitet basert på tidlig eksponering med utgangspunkt i et 40 års arbeidsliv har blitt beregnet (Ruijten et al., 1990). Når det gjelder de tidligste observerte endringer (forandringer) uten klinisk relevans synes NOAEL å ligge i intervallet 3-10 ppm, 10-30 mg/m^3. SCOEL referer til at de mest pålitelige studiene i mennesker ligger i

den øverste delen av skalaen og vurderer en usikkerfaktor på 2, slik at det anbefales en 8-timers TWA lik 5 ppm, 15 mg/m^3.

I henhold til retningslinjene i SCOEL's metodedokument, anses dataene som utilstrekkelige til å kunne fastsette en korttidseksponeringsgrense basert på dokumentasjonen i SCOEL-dokumentet.

Effekter på reproduksjonsevnen har blitt rapportert både blant mannlige og kvinnelige arbeidere. For menn er det rapportert nedsatt spermieantall og endringer i morfologien av spermier ved 8-timers TWA eksponering på omkring 10 ppm, 30 mg/m^3. Hos kvinnelige arbeidere er det rapportert en økt innsidens av aborter ved eksponering for et vidt spekter av CS_2 konsentrasjonsnivåer (DFG, 1995). Anbefaltt 8-timers TWA-verdi fra SCOEL synes å være beskyttende også mot andre rapporterte effekter eksempelvis virkninger på reproduktiv funksjon. Vitenskapelig dokumentasjon viser mulig risiko for nedsatt forplantningsevne og fosterskader, og det anbefales derfor en anmerkning R (reproduksjonsskadelig stoff).

En rekke tester av CS_2 gentoksisitet har vist å være negative (BUA, 1993). Flere studier har undersøkt det karsinogene potensialet av CS_2, men ingen karsinogen virkning har blitt påvist.

Dyreforsøk viser alvorlige virkninger av karbondisulfid på hud og slimhinner, og det er derfor nærliggende å anta at tilsvarende er tilfelle for mennesker. I tillegg finnes det ikke studier av allergifremkallende potensialer av karbondisulfid. Det anbefales derfor å beholde anmerkningen H (hudopptak) for karbondisulfid.

Det er færre enn 4 deklareringspliktige produkter registrert hos Produktregisteret. Vi har få eksponeringsmålinger i eksponeringsdatabasen EXPO, men de resultater som foreligger viser at alle målinger er lavere enn ¼ av administrativ norm. Det er ikke behov for tekniske og økonomiske vurderinger. Forslaget til administrativ norm baserer seg derfor på en vurdering av de toksikologiske dataene der SCOEL foreslår en norm på 5 ppm, 15 mg/m^3.

7. Konklusjon med forslag til ny administrativ norm

På bakgrunn av den foreliggende dokumentasjon og en avveiing mellom de toksikologiske dataene og eksponeringsdata (dvs. tekniske og økonomiske hensyn), forslås at dagens administrative norm forblir uendret, og at anmerkningen hudopptak (H) beholdes og anmerkningen R (reproduksjonsskadelig stoff) innføres.

Forslag til administrativ norm:

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 15 mg/m^3

Anmerkning: H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig stoff)

8. Ny administrativ norm

På grunnlag av høringsuttalelser og drøftinger med partene ble ny administrativ norm for karbondisulfid fastsatt til:

Administrativ norm (8-timers TWA): 5 ppm, 15 mg/m^3 med anmerkning H (hudopptak) og R (reproduksjonsskadelig stoff)

9. Referanser

Adkins, B. Jr., Van Stee, E.W., Simmons, J.E., Eustis, S.L. (1986). Oncogenic response of strain A/J mice to inhaled chemicals. J. Toxicol. Environ. Health. 17, 311-322.

Aneja, V.P., Aneja, A.P., Adams, D.F. (1982). Biogenic sulphur compounds and the global sulfur cycle. J. Air. Pollut. Control Assoc. 32, 803-807.

Beauchamp, R.O. Jr, Bus, J.S., Popp, J.A., Boreiko, C.J., Goldberg, L. (1983). A critical review of the literature on carbon disulphide toxicity. CRC Crit. Rev. Toxicol. 11, 169-278.

Bortkiewicz, A., Gadzicka, E., Szymczak, W. (1997). Heart rate variability in workers exposed to carbon disulfide. J. Auton. Nerv. Syst. 66, 62-68.

Bortkiewicz, A., Gadzicka, E., Szymczak, W. (2001). Cardiovascular disturbances in workers exposed to carbon disulfide. Appl. Occup. Environ. Hyg. 16, 455-463.

Braeckman, L., Kotseva, K., Duprez, D., De Bacquer, D., De Buyzere, M., Van De Veire, N., Vanhoorne, M. (2001). Vascular changes in workers exposed to carbon disulfide. Ann. Acad. Med. Singapore 30, 475-480.

BUA (GDCh-Advisory Committee on Existing Chemicals) (1993). Carbon disulphide: BUA Report 83 (August 1991). S Hirzel, Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft, Stuttgart.

Cai, S.X., Bao, Y.S. (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.

Cassitto, M.G., Camerino, D., Imbriani, M., Contardi, T., Masera, L., Gilioli, R. (1993). Carbon disulphide and the central nervous system: a 15-year neurobehavioural surveillance of an exposed population. Environ. Res. 63, 252-263.

Chang, H.Y., Chou, T.C., Wang, P.Y., Shih, T.S. (2002). Biological monitoring of carbon disulphide: kinetics of urinary 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid (TTCA) in exposed workers. Toxicol. Ind. Health 18, 1-14.

Chu, C.-C., Huan, C.-C., Chen, R.-S., Shih, T.-S. (1995). Polyneuropathy induced by carbon disulphide in viscose rayon workers. Occup. Environ. Med. 52, 404-407.

De Caprio, A.P., Spink, D.C., Chen, X., Fowke, J.H., Zhu, M., Bank, S. (1992). Characterisation of isocyanates, thioureas and other lysine adduction products in carbon disulphide-treated peptides and proteins. Chem. Res. Toxicol. 5, 496-504.

DECOS (1994). Carbon disulphide. Health-based recommended occupational exposure limit, Health Council: Dutch Expert Committee on Occupational Standards (DECOS). The Hague: Health Council publication no. 1994/08E, pp140.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1995). Schwefelkohlenstoff, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen für MAK-Werte, Sammelkapitel MAK-Werte und Schwangerschaft, 21. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (1999). Carbon disulphide. Occupational Toxicants, Critical Data Evaluation for MAK Values and Classification of Carcinogens, Vol. 12, Wiley-VCH, Weinheim, 63−79.

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2003). Schwefelkohlenstoff, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen für MAK-Werte, 36. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim.

Drexler, H., Göen, T., Angerer, J (1995a). Carbon disulphide II. Investigations on the uptake of CS2 and the excretion of its metabolite 2-thiothiazolidine-4-carboxylic acid after occupational exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 67, 5-10.

Drexler, H., Ulm, K., Hubmann, M., Hardt, R., Göen, T., Mondorf, W., Lang, E., Angerer, J. and Lehnert, G. (1995b). Carbon disulphide III. Risk factors for coronary heart diseases in workers in the viscose industry. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 67, 243-252.

Drexler, H., Ulm, K., Hardt, R., Hubmann, M., Göen, T., Lang, E., Angerer, J. and Lehnert, G. (1996). Carbon disulphide IV. Cardiovascular function in workers in the viscose industry. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 69, 27-32.

Egeland, G.M., Burkhart, G.A., Schnorr, T.M., Hornung, R.W., Fajen, J.M., Lee, S.T. (1992). Effects of exposure to carbon disulphide on low-density lipoprotein in cholesterol concentrations and diastolic blood pressure. Br. J. Ind. Med. 49, 287-293.

Göen, T., Müller, J., Drexler, H., Schaller, K.-H., Angerer, J. (1995). Probleme bei der Bestimmung von Schwefelkohlenstoff in Luft und ihre Bedeutung für die Neufestsetzung des MAK-Wertes. in: Schiele, R., Beyer, B., Petrovitch, A. (eds) *Dokumentationsband über die Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin und Umweltmedizin eV, 35th annual meeting in Wiesbaden from May 15 to 18, 1995, Vol.35, Rindt-Druck, Fulda, 143-146.*

Graham, D.G., Armarnath, V., Valentine, W.M., Pyle, S.J. and Anthony, D.C. (1995). Pathogenic studies of hexane and carbon disulphide neurotoxicity. Crit. Rev. Toxicol. 25, 91-112.

Herborn, H. (1992). Gesundheitsgefährdung durch Schwefelkohlenstoff (CS2) - Ergebnisse einer epidemiologischen Studie. In: Schäcke, G., Ruppe, K., Vogel-Sührig, C. (eds). Verhandlungen der Deutschen Gesellschaft für Arbeitsmedizin eV, 31st annual meeting in Berlin from March 11th-14th, 1991. Vol.31. Gentner Verlag Stuttgart, 263-265.

Hirata, M., Ogawa, Y., Okayama, A., Goto, S. (1992a). A cross-sectional study of the brainstem auditory evoked potential among workers exposed to carbon disulphide. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 64, 321-324.

Hirata, M., Ogawa, Y., Okayama, A., Goto, S. (1992b). Changes in auditory brainstem response in rats chronically exposed to carbon disulfide. Arch. Toxicol. 66, 334-338.

Kamal, A-A., Ahmed, A., Saied, K., Metwally, M. (1991). Quantitative evaluation of ECG components of workers exposed to carbon disulphide. Environ. Health Perspect. 90, 301-304.

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.

Kotseva, K. (2001). Occupational exposure to low concentrations of carbon disulfide as a risk factor for hypercholesterolaemia. Int. Arch. Occup. Environ. Health 74, 38-42.

Kotseva, K., Braeckman, L., De Bacquer, D., Bulat, P., Vanhoorne, M. (2001a). Cardiovascular effects in viscose rayon workers exposed to carbon disulfide. Int. J. Occup. Environ. Health 7, 7-13.

Kotseva, K., Braeckman, L., Duprez, D., De Bacquer, D., De Buyzere, M., Van De Veire, N., Vanhoorne, M. (2001b). Decreased carotid artery distensibility as a sign of early atherosclerosis in viscose rayon workers. Occup. Med. 51, 223-229.

Kowalska, S., Sulkowski, W., Sinczuk-Walczak, H. (2000). Assessment of the hearing system in workers chronically exposed to carbon disulfide and noise (Polish). Med. Pra. 51, 123-138.

Kruse, A., Borch-Johnsen, K., Pedersen, L.M. (1982). Cerebral damage following a single high exposure to carbon disulphide. J. Soc. Occup. Med. 32, 44-45.

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.

Nurminen, M., and Hernberg, S. (1984). Cancer mortality among carbon disulfide-exposed workers. Occup. Med. 26, 341.

Nurminen, M., and Hernberg, S. (1985). Effects of intervention on the cardiovascular mortality of workers exposed to carbon disulphide: a 15-hyear follow-up. Brit. J. Industr. Med. 42, 32-35.

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.

Price, B., Bergman, T.S., Rodriguez, M., Henrich, R.T., Moran, E.J. (1997). A review of carbon disulfide exposure data and the association between carbon disulfide exposure and ischaemic heart disease mortality. Reg. Tox. Pharm. 26, 119-128.

Reinhardt, F., Drexler, H., Bickel, A., Claus, D., Angerer, J., Ulm, K., Lehnert, G., Neundörfer, B. (1997). Neurotoxicity of long-term low-level exposure to carbon disulphide: results of a questionnaire, clinical, neurological examination and neuropsychological testing. Int. Arch. Occup. Environ. Health, 69, 332-338.

Ruijten, M., Sallé, H.J.A., Verbrek, M.M., Muijer, H. (1990). Special nerve functions and colour discrimination in workers with long-term low-level exposure to carbon disulphide. Br. J. Ind. Med. 47, 589-595.

Ruijten, M.W.M.M., Sallé, H.J.A., Verbek, M.M. (1993). Verification of effects on the nervous system of low level occupational exposure to CS2. Br. J. Ind. Med. 50, 301-307.

Shih, T.S., Chou, T.C., Chang, H.Y., Wu, C.C., Wang, P.Y. (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.

Spyker, D.A., Gallanosa, A.G., Suratt, P.M. (1982). Health effects of acute carbon disulphide exposure. J. Toxicol. Clin. Toxicol. 19, 87-93.

Stanosz, S., Kuligowski, D., Zuk, E., Rzechula, D., Kosciuszkiewicz, B., Chlubek, D. (1994). The pattern of some lipid fractions in the serum of women chronically exposed to carbon disulphide. Ind. Health. 32, 183-186.

Stanosz S, Kuligowska E, Kuligowski D (1998) Coefficient of linear correlation between levels of fibrinogen, antithrombin III, thrombin-antithrombin complex and lipid fractions in women exposed chronically to carbon disulfide (Polish). Med Pra 49: 5157

Sulsky, S.I., Hooven, F.H., Burch, M.T., Mundt, K.A. (2002). Critical review of the epidemiological literature on the potential cardiovascular effects of occupational carbon disulfide exposure. Int. Arch. Occup. Environ. Health 75, 365-380.

Swaen, G.M.H., Braun, C.L.J., Slangen, J.J.M. (1991). Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulphide. Maastricht: Department of Epidemiology and Biostatistics, University of Limburg.

Swaen, G.M.H., Braun, C, Slangen, J.J.M. (1994). Mortality of Dutch workers exposed to carbon disulphide. Int. Arch. Occup. Environ. Health. 66, 103-110.

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., Y. Nishiwaki, T. Uemura, H. Nakashima, T. Nomiyama, H. Sakurai & K. Omae (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., Chen, G., Peng, X., Wang, F., Bi, Y., Tao, N., Wang, C., Yan, J., Ma, S., Cao, Z., He, J., Yi, P., Braeckman, L., Vanhoorne, M. (2004). Cross-sectional study of cardiovascular effects of carbon disulfide among Chinese workers of a viscose factory. Int. J. Hyg. Environ. Health 207, 217-225.

Valic, E., Pilger, A., Pirsch, P., Pospischil, E., Waldhör, T., Rüdiger, H.W., Wolf, C. (2001). Nachweis erworbener Farbsinnstörungen bei CS2 exponierten Arbeitern in der Viskoseproduktion. Arbeitsmed. Sozialmed. Umweltmed. 36, 59-63.

Vanhoorne, M., De Bacquer, D., De Backer, G. (1992). Epidemiological study of the cardiovascular effects of carbon disulphide. Int. J. Epidemiol. 21, 745-752.

Vanhoorne, M., Vermoeulen, A., De Bacquer, D. (1993). Epidemiological study of endocrinological effects of carbon disulphide. Arch. Environ. Health. 48, 370-375.

Vanhoorne, M., Comhare, F., De Bacquer, D. (1994). Epidemiological study of the effects of carbon disulphide on male sexuality and reproduction. Arch. Envron. Health. 49, 273-278.

Vanhoorne, M., De Rouck, A., De Bacquer. (1995). Epidemiological study of eye irritation by hydrogen sulphide and/or carbon disulphide exposure in viscose rayon workers. Ann. Occup. Hyg. 39, 307-315.

Wang, C., Tan, X., Bi, Y., Su, Y., Yan, J., Ma, S., He, J., Braeckman, L., De Bacquer, D., Wang, F., Vanhoorne, M. (2002). Cross-sectional study of the ophthalmological effects of carbon disulfide in Chinese viscose workers. Int. J. Hyg. Environ. Health 205, 367-372.

Wilcosky, T.C., Checkoway, H., Marshall, E.G. *et al* (1984). Cancer mortality and solvent exposures in the rubber industry. Am. Ind. Hyg. Assoc. J. 45, 809-811.

Zhou, S.Y., Liang, Y.X., Chen, Z.Q., Wang, Y.L. (1988). Effects of occupational exposure to low-level carbon disulfide (CS2) on menstruation and pregnancy Ind. Health. 26, 203-214.