



Stoffmonographie für 2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT) und HBM-Werte für 2-MBT im Urin von Erwachsenen und Kindern

Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Abkürzungen	
AGS	Ausschuss für Gefahrstoffe
ANSI	American National Standards Institute
BfR	Bundesinstitut für Risikobewertung
BgVV	Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin
BUA	Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe
CAS	Chemical Abstracts Service
LD50	mittlere letale Dosis
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
MBT	2-Mercaptobenzothiazol
NSF	National Science Foundation
SCCP	Scientific Committee on Consumer Products
SCF	Scientific Committee on Food
SMR	Standardized morbidity (mortality) ratio
SRR	Standardized risk ratio
TAC	Total Allowable Concentration

Einleitung

2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT) wird hauptsächlich als Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummierstellung für Produkte wie Reifen und technische Gummiartikel eingesetzt. Auch wird 2-MBT als Fungizid in Farben, Fasern oder zur äußeren Anwendung bei Tieren verwendet [1]. Es wird weiterhin in geringen Mengen als Stabilisator von Filmemulsionen im Fotobereich eingesetzt [2].

Für 2-MBT¹ (CAS-Nr. 149-30-4, EINECS-Nr. 205-736-8) liegen umfangreiche Daten zur Toxikologie vor. Die ausführlichste Darstellung aller relevanten Studien bis zum Jahr 2000 findet sich in der Toxikologischen Bewertung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, die im Jahr 2000 veröffentlicht wurde [3]. Der Entwurf dieser Bewertung diente auch als Grundlage für die toxikologische Begründung des MAK-Wertes [4]. Weiterhin wurde sie vom Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) für den Einstufungsvorschlag zur Bewertung von Stoffen, Tätigkeiten und Verfahren als krebs-erzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend verwendet [5]. Zusätzlich sind Bewertungen des nordischen Ministerrats [6] und der dänischen Umweltbehörde [7] vorhanden. Weitere Be-

wertungen wurden von den wissenschaftlichen Expertengremien der EU-Kommission [8, 9] erarbeitet.

Physiko-chemische Eigenschaften

Bei Raumtemperatur liegt 2-MBT in Form leicht gelblicher Kristalle vor. Es besitzt einen unangenehmen Geruch sowie einen bitteren Geschmack. Die Substanz kommt in Form von zwei Tautomeren vor (Abb. 1), wobei sowohl in Lösung als auch in der kristallinen Struktur das Gleichgewicht auf der Seite des 2-(3H)-Benzothiazolthion liegt.

Die wichtigsten physiko-chemischen Daten für 2-MBT sind in Tab. 1 zusammengestellt.

Expositionsquellen

Bei der Untersuchung der Migration aus verschiedenen Produkten konnte 2-MBT in Extraktionslösungen von Reinigungshandschuhen (0,16 mg/dm²) und elastischen Gummibändern (0,46 mg/dm²) festgestellt werden [12].

Die Ergebnisse von zwei Testreihen mit Gummiluftmatratzen ($n=9$) ergaben, dass die Substanz auch hier migrierte. Nach 8 h wurden 0,49–1,68 mg/dm² gemessen, nach 12 h 0,41–1,61 mg/dm² [13].

Die Migration von 2-MBT aus Saugern (13 Silikonkautschuk, 1 Naturkautschuk)

¹ Synonyme: Benzothiazol-2-thiol, 2-(3H)-Benzothiazolthion.



Abb. 1 ◀ Strukturformeln von 2-Benzothiazolthion und 2-Mercaptobenzothiazol

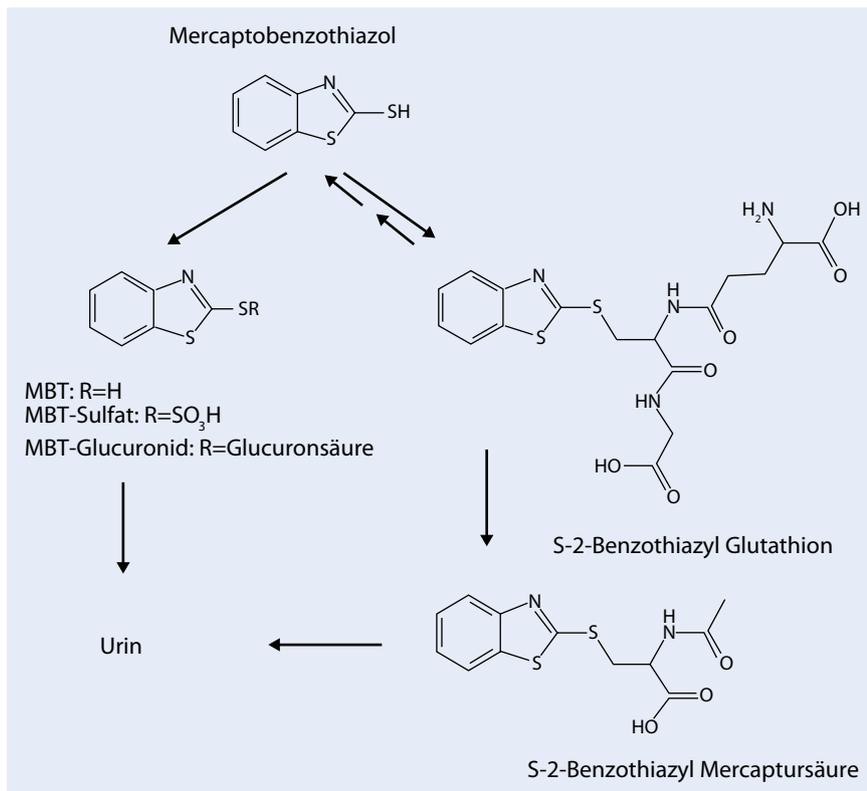


Abb. 2 ▲ Übersicht über den Metabolismus von 2-Mercaptobenzothiazol (nach Fukuoka & Tanaka [29])

und Schnullern (4 Silikonkautschuk, 1 Naturkautschuk) wurde von Bouma et al. [14] untersucht. In einer Probe aus natürlichem Kautschuk wurde die Substanz in Spuren gefunden (0,15 µg/Sauger). Eine Untersuchung in Dänemark konnte die Substanz in Saugern von Schnullern nicht nachweisen [15].

In keiner von 236 Proben von verschiedenen Verpackungen, die für flüssige Lebensmittel verwendet werden, wurde die Substanz nachgewiesen [16].

Aus Veröffentlichungen über Sensibilisierungen mit 2-MBT (siehe auch Abschnitt *Sensibilisierung*) lassen sich Rückschlüsse auf relevante Expositionsquellen ziehen. Nach Diepgen et al. [1] sind bei Allergien durch 2-MBT (synthetische) Gummiprodukte, Kleber, Gefrierschutzmittel, Kühlschmiermittel, Fungizide, Bakterizide, Farben und fotografische Filme in Betracht zu ziehen. Bei Schuhmachern dürfte die Sensibilisierung

im Wesentlichen durch den Kontakt mit (synthetischen) Gummisohlen verursacht sein. Bei Fliesen- und Estrichlegern sowie bei Mechanikern und Bauarbeitern werden als Gründe das Tragen von Schutzhandschuhen aus (synthetischem) Gummi angeführt. Das Tragen von Schutzhandschuhen scheint auch für die erhöhte Sensibilisierungsrate bei weiblichen Reinigungskräften verantwortlich zu sein [17]. Einzelbefunde deuten darauf hin, dass auch Windeln [18] und Bikini-Gummibänder [19] 2-MBT in Mengen enthalten können, die zu einer Sensibilisierung führen können.

Allgemeines toxikologisches Profil

Toxikokinetik

Untersuchungen zur Toxikokinetik und zum Metabolismus von 2-MBT sind an

Ratten und Meerschweinchen durchgeführt worden [20–27]. Daten zum Metabolismus beim Menschen liegen nicht vor.

Eine Übersicht der Studien zur Absorption, zum Metabolismus und zur Ausscheidung ist in **Tab. 2** dargestellt.

2-MBT wird nach oraler Verabreichung an Ratten schnell und vollständig resorbiert [20–22, 26]. Bei Meerschweinchen werden nach dermalen Applikation unter nicht okklusiven Bedingungen ca. 10% absorbiert. Wird die Haut zusätzlich angeraut, erhöht sich die Absorption auf etwa 35% [27]. Ein vergleichbarer Wert wurde auch unter okklusiven Bedingungen ermittelt [20, 24]. Bei Ratten werden unter diesen Bedingungen nur etwa 15% absorbiert, was durch die geringere Applikationsfläche von 2 cm² im Gegensatz zu 5 cm² bei den Meerschweinchen bedingt sein kann.

2-MBT bindet (vermutlich kovalent) an die Membran der Erythrozyten, erhöhte Werte werden auch in der Schilddrüse gefunden. Die Werte gehen aber im Laufe von 96 h nach der Applikation deutlich zurück.

Eine Übersicht über den möglichen Metabolismus in der Ratte ist in **Abb. 2** dargestellt.

Als Hauptmetaboliten im Urin wurden bei der Ratte das Mercaptursäure- und das Glucuronsäure-Konjugat identifiziert [20, 21]. Nach i.p. Gabe von schwefelmarkiertem 2-MBT (50 mg/kg KG) wurde bei Ratten auch nicht markierte 2-Benzothiazol-Mercaptursäure gefunden. Dies wird durch die Bildung eines Glutathion-Konjugates mit anschließender Bindung an das endogene Cystein erklärt [28]. Das Sulfatkonjugat wird bei Ratten möglicherweise nur nach Gabe höherer Dosen gebildet [21], bei Meerschweinchen konnte das Sulfat dagegen schon bei niedriger Dosierung (subkutan) beobachtet werden [27]. Daneben kommen auch noch einige weitere nicht identifizierte Metaboliten sowie 2-MBT selbst im Urin vor. In keiner der Untersuchungen wurden jedoch die genauen Anteile der jeweiligen Metaboliten quantitativ bestimmt.

Die Untersuchungen zum Metabolismus nach i.p.-Gabe an Kaninchen und Hunden kommen zu ähnlichen Ergebnissen wie bei der Ratte [28]. Speziesunterschiede im Metabolismus scheinen bis

auf die oben angedeuteten Unterschiede in der Bildung von Sulfatkonjugaten bei Ratten und Meerschweinchen nicht zu bestehen.

Die Metaboliten werden innerhalb von 72 h zum größten Teil über den Urin ausgeschieden, nur ein kleiner Anteil findet sich in den Fäzes.

Akute Toxizität

Die Daten zur akuten Toxizität von 2-MBT nach oraler, dermalen, inhalativer und intraperitonealer Applikation zeigen, dass die Substanz eine geringe akute Toxizität besitzt [3]. Bei der Ratte wurden für die orale Aufnahme LD₅₀-Werte von 1700–11.800 mg/kg KG ermittelt. Bei der Maus und bei dem Kaninchen liegen die Werte in der gleichen Größenordnung. Die akute dermale Toxizität liegt für Kaninchen bei LD₅₀ > 7500 mg/kg KG. Bei inhalativer Exposition wurden für die Ratte LC₅₀-Werte von > 1270 mg/m³ (4 h) bzw. > 715 mg/m³ (7 h) ermittelt. Die LD₅₀-Werte nach intraperitonealer Applikation lagen bei der Ratte zwischen 200 und 400 mg/kg KG und bei der Maus zwischen 150 und 669 mg/kg KG.

Haut- und Schleimhautreizung

Es sind keine Effekte nachgewiesen, aufgrund derer eine Einstufung als reizend notwendig ist [3]: In mehreren Untersuchungen an Kaninchen zeigte 2-MBT nach 24-stündigem okklusivem Hautkontakt keine oder allenfalls sehr leichte Reizungen. Ebenso wurde am Auge des Kaninchens keine oder eine nur sehr geringe Reizwirkung beobachtet. In einigen Studien wurden reversible Reizeffekte mit Bindehautentzündung beobachtet, teils auch Iritis und Hornhauttrübung.

Sensibilisierung

Bei Versuchstieren zeigt 2-MBT in verschiedenen Testsystemen wie dem Lokalen Lymphknoten Test (LLNA), dem Maximierungstest an Meerschweinchen (GPMT) und dem Bühler Test eine sensibilisierende Wirkung [30]. So ergab der Maximierungstest an Meerschweinchen, dass 2-MBT bereits in einer Konzentration von 10 % (Provokation topisch) sen-

Bundesgesundheitsbl DOI 10.1007/s00103-015-2212-8
© Springer-Verlag Berlin Heidelberg 2015

Bekanntmachung des Umweltbundesamtes

Stoffmonographie für 2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT) und HBM-Werte für 2-MBT im Urin von Erwachsenen und Kindern. Stellungnahme der Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamtes

Zusammenfassung

2-Mercaptobenzothiazol (2-MBT, CAS-Nr. 149-30-4) wird hauptsächlich als Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiherstellung eingesetzt. Darüber hinaus wird diese Substanz auch als Fungizid in Farben, Fasern oder zur äußeren Anwendung bei Tieren verwendet. Aufgrund des vielfältigen Einsatzes von 2-MBT in Verbraucherprodukten, darunter auch Babyschnuller, kommt es zur Exposition der Allgemeinbevölkerung. Zur toxikologischen Einschätzung einer möglichen körperlichen Belastung hat die HBM-Kommission HBM-Werte für 2-MBT im Urin von Kindern und Erwachsenen abgeleitet. Als Ausgangspunkt (point of departure, POD) für die HBM-Wert-Ableitung wurde der No Observed

Adverse Effect Level (NOAEL) von 94 mg/kg KG/Tag aus einer subchronischen Studie an Mäusen nach oraler Gabe von 2-MBT herangezogen. Unter Berücksichtigung eines Gesamt-Assessmentfaktors von 350 ergibt sich für den Menschen ein Wert von 0,3 mg/kg KG/Tag für die täglich tolerierbare Aufnahme. Unter der aus Tierversuchen hergeleiteten Annahme, dass neben 2-MBT ein erheblicher Anteil des aufgenommenen 2-MBT als Glucuronid im Urin ausgeschieden wird, sowie der Berücksichtigung der körpereigenschaftsproportionalen Urinmenge ergibt sich ein HBM-I-Wert für 2-MBT im Urin von Kindern von 4,5 mg/L und ein HBM-I-Wert für 2-MBT im Urin von Erwachsenen von 7 mg/L.

A Study of 2-Mercaptobenzothiazole (2-MBT) and HBM values for 2-MBT in the urine of adults and children. Opinion of the “Human Biomonitoring” Commission of the German Federal Environment Agency

Abstract

2-Mercaptobenzothiazole (2-MBT, CAS No. 149-30-4) is mainly used as a vulcanization accelerator in the production of rubber. Other applications are as a fungicide in paints and varnishes and for the external treatment of animals. Because of its manifold application in consumer products, for example in soothers, exposure of the general population to 2-MBT can't be excluded. For the purpose of a toxicological evaluation of a possible body burden, the German HBM-commission derived HBM-I values for 2-MBT in the urine of chil-

dren and adults. The no observed adverse effect level of 94 mg/kg bw/d from a subchronic oral study with mice was used as the point of departure. After considering a total assessment factor of 350, a tolerable daily intake of 0.3 mg/kg bw/d was deduced for humans. Considering further the percentage of 2-MBT and its glucuronide excreted in urine together with the body weight proportional urine volume leads to an HBM-I value for 2-MBT of 4.5 mg/l urine for children and 7 mg/l urine for adults.

sibilisierend wirkt (Induktion: injiziert 0,4 % oder topisch 10 %) [31]. Basketter et al. stufen die Substanz in die niedrigste von 3 Kategorien zur Sensibilisierung ein („moderate sensitizer“) [30].

Untersuchungen am Menschen ergaben, dass 2-MBT auch hier hautsensibilisierend ist. Bereits 1966 wurden bei einem Maximierungstest positive Reaktionen bei 9 von 24 Probanden beobachtet. Die Induktion erfolgte mit einer Konzentration von 25 % sowie Vorbehandlung mit Natriumlaurylsulfat. Die anschließende Pro-

vokation erfolgte mit einer Konzentration von 10 % [32].

Bei sensibilisierten Personen kann 2-MBT bereits ab Konzentrationen von 0,01 % (= 4,5 µg/cm²) Hautreaktionen auslösen [33]. Die 12 untersuchten Personen zeigten jedoch deutliche individuelle Unterschiede in der Empfindlichkeit.

Da 2-MBT in dem Mercapto-Mix zur Prüfung auf Allergie gegenüber Gummistoffen und in internationalen Standard-Patch-Testreihen (z. B. International Contact Dermatitis Research Group) enthal-

Tab. 1 Physiko-chemische Daten zu 2-Mercaptobenzothiazol

Endpunkt	Wert
Zustand	Fest ^a
Schmelzpunkt	180–182 °C ^{a,b}
Siedepunkt	Zersetzung > 260 °C ^c
Relative Dichte	1,42 g/cm ³ bei 20 °C ^{a,b}
Dampfdruck	ca. 3 × 10 ⁻⁶ hPa bei 25 °C ^c
Verteilungskoeffizient log K _{OW}	2,4 ^a
Wasserlöslichkeit	118 mg/L bei 25 °C ^c

^a[10].

^b[11].

^c[3].

ten ist, sind positive Befunde bei Patch-Test-Reaktionen zahlreich dokumentiert (siehe z. B. [3, 9, 34]). In verschiedenen Ländern werden Sensibilisierungsraten in mit dem Patch-Test getesteten Kollektiven zwischen 0,9 und 7,8 % berichtet [35]. Bei Mitarbeitern in Betrieben, die mit 2-MBT umgehen, wurde eine Inzidenz von 1 % ermittelt: 11 positive Reaktionen bei 1088 Patch-Test Untersuchungen [36]. Patienten von Hautkliniken zeigten Inzidenzen zwischen 1 und 2 % (positive Reaktionen auf 2-MBT oder MBT-Mix).

Die Substanz stellt eine wichtige Ursache für die beobachtete Kontaktallergie gegenüber Gummierzeugnissen dar. Die durch 2-MBT ausgelöste Hautreaktion ist durch eine ekzematöse Kontaktdermatitis (Allergie Typ IV) gekennzeichnet. Sie ist auf den Kontaktbereich begrenzt, Effekte treten nach der Exposition zeitverzögert auf, und es kommt zu keiner Erhöhung von IgE. Es wird diskutiert, dass eine Haptenbildung nach Oxidation zu Mercaptobenzothiazoldisulfid und anschließender Reduktion über einen Disulfid-Protein-Komplex erfolgt [37, 38]. Die Substanz wurde vom damaligen Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in die Kategorie A: bedeutende Kontaktallergene aufgenommen [39, 40]. Nach GHS ist 2-MBT wie folgt klassifiziert: Kann allergische Hautreaktionen verursachen (H317).

Toxizität bei wiederholter Verabreichung

Die Wirkung von 2-MBT wurde bei Ratten und Mäusen über 90 Tage untersucht

[41]. Die Substanz wurde in Maiskeimöl mittels Schlundsonde verabreicht.

Bei der Untersuchung an Ratten wurden Dosen von 0, 188, 375, 750 und 1500 mg/kg KG/d getestet. Die Tiere wurden zweimal täglich begutachtet und einmal wöchentlich gewogen. Nach Ende des Versuches wurden alle Tiere makroskopisch untersucht. Kontrolltiere und Tiere der beiden höchsten Dosisgruppen wurden histopathologisch untersucht, zusätzlich auch einzelne Tiere der niedrigeren Dosisgruppen. Das Körpergewicht der Männchen war bei 1500 mg/kg KG/d signifikant verringert. Dieser Effekt trat bei Weibchen nur in der Dosisgruppe 750 mg/kg KG/d auf, in der höchsten Dosisgruppe waren die Körpergewichte nicht mehr signifikant verringert. Die makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Bei der niedrigsten Dosis von 188 mg/kg KG/d zeigten die Weibchen eine signifikante Erhöhung des Lebergewichtes. Dieser Effekt trat bei Männchen erst bei 750 und 1500 mg/kg KG/d auf.

Der NTP-Bericht [41] gibt für diese Studie keinen LOAEL/NOAEL-Wert an. Whittaker et al. [42] geben auf Basis der Effekte auf die Leber für diese Studie einen LOAEL von 188 mg/kg KG/d an.

Bei der Untersuchung an Mäusen wurden Dosen von 0, 94, 188, 375, 750 und 1500 mg/kg KG/d getestet. Die Tiere wurden zweimal täglich begutachtet und einmal wöchentlich gewogen. Nach Ende des Versuches wurden alle Tiere makroskopisch untersucht. Kontrolltiere und Tiere der beiden höchsten Dosisgruppen wurden histopathologisch untersucht, zusätzlich auch einzelne Tiere der niedrigeren Dosisgruppen. In der höchsten Dosisgruppe war eine erhöhte Mortalität zu beobachten (m: 5/10, w: 7/10). Das Körpergewicht war nicht beeinflusst. Das Verhältnis Lebergewicht zu finalem Körpergewicht war bei 188 und 1500 mg/kg KG/d signifikant erhöht, zeigte jedoch keine Dosis-Wirkungsbeziehung. Die makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Klinische Symptome waren ab 375 mg/kg KG/d zu beobachten (Lethargie, Tränen- und Speichelfluss sowie klonische Krämpfe).

Der NTP-Bericht [41] gibt für diese Studie keinen LOAEL/NOAEL-Wert an. Whittaker et al. [42] geben auf Basis der klinischen Symptome für diese Studie einen NOAEL von 188 mg/kg KG/d (LOAEL: 375 mg/kg KG/d) an. Nach BfR [13] und SCF [8] liegt der NOAEL in dieser Studie bei 94 mg/kg KG/d auf Basis des relativen Lebergewichtes. Dieser Endpunkt zeigte keine Dosis-Wirkungsbeziehung und es finden sich keine histopathologischen Befunde.

Weiterhin wird von einer subchronischen dermalen Studie bei der Ratte berichtet, wobei nicht klar ist, ob in dieser Studie 2-MBT oder das Natriumsalz der Substanz getestet wurde [43–45]. Die Substanz (0, 200, 1000, 2000 mg/kg KG/d) wurde dermal auf ca. 10 % der Körperoberfläche für 6 h pro Tag (5d/w) appliziert (6 ml/kg). Die Fläche wurde mit Gaze abgedeckt und mit Klebestreifen fixiert. Das Körpergewicht war nicht beeinflusst. Weibchen zeigten bei 1000 und 2000 mg/kg KG/d signifikant erhöhte relative Lebergewichte. Dieser Effekt wurde bei Männchen nicht beobachtet. Die Haut an der Auftragsstelle zeigte keinen Effekt. Die histopathologischen Untersuchungen zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Es wird ein NOEL von 200 mg/kg KG/d abgeleitet.

Die Ergebnisse der Studien zur chronischen Exposition sind im Abschnitt *Wirkung auf die Reproduktion und die Entwicklung* dargestellt.

Gentoxizität

Zur genotoxischen Wirkung von 2-MBT liegen zahlreiche in vitro und in vivo Studien vor.

In vitro

Im Ames-Test mit *Salmonella typhimurium* war 2-MBT nicht mutagen [46]. Es wurden die Stämme TA1535, TA1537, TA100, TA1538 und TA98 jeweils mit und ohne metabolische Aktivierung (Aroclor-induzierter Rattenleber S9-Mix) untersucht. Die Substanz wurde in DMSO gelöst und in Konzentrationen bis 300 µg/Platte getestet. Untersuchungen mit dem Stamm TA98 zeigten mit Aktivierung in zwei Fällen ein uneinheitliches bzw. schwach positives Ergebnis [41], in einem

Tab. 2 Übersicht der Studien zur Absorption, zum Metabolismus und zur Ausscheidung von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Route: Dosis, Sammelzeitraum	Urin [%]		Faeces [%]		Anmerkungen	Zitat
	m ^a	w ^a	m	w		
Ratte F344, oral: 0,6 mg/kg KG, 96 h	93	72	9,2	5,9	Metaboliten, Urin: geringe Mengen 2-Mercaptobenzothiazol, 2 Hauptmetaboliten, nicht identifiziert	[22]
Ratte F344, oral: 55,5 mg/kg KG, 96 h	106	103	5,6	4,0	3 Hauptmetaboliten, nicht identifiziert	[22]
Ratte Wistar, oral: 250 mg/kg KG, 72 h	97,9	–	1,7	–	Metaboliten: Urin: 2-Benzothiazol-Merkaptursäure, 2-Mercaptobenzothiazol Fäzes und Urin: 2,2'-Dibenzothiazylsulfid, 2-Mercaptobenzothiazol-Glucuronid, 2-Mercaptobenzothiazol-Sulfat Glucuronid und Sulfat im Urin über enterohepatischen Kreislauf	[21]
Ratte F344, oral: 0,5 mg/kg KG (täglich über 14 d) 96 h	90,7	101	10,0	5,2	Verteilung in Niere, Schilddrüse, Leber; Abnahme aller Werte bis 96 h; kovalente Bindung an Erythrozyten-Zellmembran Metaboliten im Urin: 2-Mercaptobenzothiazol-Glucuronid, ein weiterer weniger polarer Metabolit, kein Sulfat	[20, 26]
Ratte F344, i.v.: 0,6 mg/kg KG, 72 h	90,9	96,1	15,1	3,79	Verteilung: 1,5 bis 2% an Erythrozyten gebunden; Metaboliten Urin: geringe Mengen 2-Mercaptobenzothiazol, 2 Hauptmetaboliten: 2-Mercaptobenzothiazol-Glucuronid, Sulfonsäurederivat, kein Sulfat	[20, 23]
Ratte, i.p.: 50 mg/kg KG, 2 Wochen					Metaboliten Urin: 2-Mercaptobenzothiazol, 2-Benzothiazol-Merkaptursäure 2-Mercaptobenzothiazol-Glucuronid	[28]
Ratte F344, dermal, okklusiv: 0,036 mg/kg KG (auf 2 cm ²), 96 h	14,7	16,5	1,0	0,6	Absorbiert: 16,1% (m) und 17,5% (w); Metaboliten nicht untersucht; okklusiv = Bedeckung durch Metallkappe	[20, 24]
Meerschweinchen, dermal, okklusiv: 0,034 mg/kg KG (auf 5 cm ²), 96 h	–	32,6	–	0,4	Absorbiert: 33,4%; Metaboliten nicht untersucht; okklusiv (Bedeckung durch Metallkappe)	[20, 24]
Meerschweinchen, dermal, nicht okklusiv („non-woven fabric“): 3 mg/kg KG (auf 16 cm ²), 48 h	8,4	–	0,5	–	Intakte Haut; Verteilung in Schilddrüse, Blut und Niere am höchsten; Werte in Schilddrüse steigen von 24 h auf 48 h an; Metaboliten nicht untersucht	[27]
Meerschweinchen, dermal, nicht okklusiv („non woven fabric“): 3 mg/kg KG (auf 16 cm ²), 48 h	34,6	–	1,9	–	Aufgeraute Haut; Metaboliten nicht untersucht	[27]
Meerschweinchen, s.c.: 5 mg/kg KG, 48 h	94,3	–	–	–	Verteilung in Niere, Schilddrüse und Blut am höchsten; Werte in Schilddrüse nehmen von 6 h auf 48 h ab; Substanzen im Urin: 2-Mercaptobenzothiazol (7,6%); 2-Mercaptobenzothiazol-Glucuronid und 2-Mercaptobenzothiazol-Sulfat (zusammen 90%)	[27]

^am Männchen, w Weibchen.

dritten Test war das Ergebnis negativ. Weitere Untersuchungen mit *S. typhimurium* bestätigen das negative Ergebnis (für eine Übersicht siehe [3]).

Im HGPRT-Test mit Ovarzellen des Chinesischen Hamsters zeigte sich bei

Konzentrationen von 1–50 µg/mL ohne Aktivierung und 10–300 µg/mL mit Aktivierung keine erhöhte Mutationsfrequenz am HPRT-Lokus im Vergleich zur DMSO-Kontrolle [47].

In einem Test mit Mauslymphomzellen (L5178Y) zeigte sich bei Konzentrationen bis 150 µg/mL ohne Aktivierung im zytotoxischen Bereich (<10% Wachstum) ein positiver Effekt im Vergleich zur Kontrolle. Mit Aktivierung zeigte sich bei Konzen-

Tab. 3 Ergebnisse zur Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol nach wiederholter Verabreichung

Spezies, Stamm, Geschlecht ^a , Anzahl ^b	Dauer	Informationen zur Dosierung	NOAEL oder NOEL	Effekte bei [mg/kg KG/d] Anmerkungen	Zitat
Ratte, F334/N, m/w, 10/10	90 d (13 Wochen)	0; 188; 375; 750; 1500 mg/kg KG/d; 5 d/w; oral; Schlundsonde	n.a.	Ab 188: rel. & abs. Lebergewichte ↑ bei w, rel. Lebergewichte ↑ bei m Ab 375: abs. Lebergewichte ↑ bei m 750: KG ↓ bei w (nicht dosisabhängig) 1500: KG ↓ bei m Veränderungen der Organgewichte ohne histopathologischen Befund	[41]
Maus, B6C3F1, m/w, 10/10	90 d (13 Wochen)	0; 94; 188; 375; 750; 1500 mg/kg KG/d; 5 d/w; oral; Schlundsonde	n.a.	Ab 375: klinische Symptome (Lethargie, Tränen-, Speichelfluss) 1500: Mortalität ↑, rel. & abs. Lebergewichte ↑ bei m/w Das Verhältnis Lebergewicht zu finalem Körpergewicht war bei 188 und 1500 mg/kg KG/d signifikant erhöht, ohne histopathologischen Befund	[41]
Ratte, Sprague-Dawley, m/w, 10/10	90 d (13 Wochen)	0 (PEG 400); 200; 1000; 2000 mg/kg KG/d; 6 h/d, 5 d/w, dermale Applikation auf die rasierte Haut	NOEL: 200 mg/kg KG/d	Ab 1000: rel. Lebergewichte ↑ bei w (nicht bei m) Keine Effekte auf die Haut an der Applikationsstelle; Veränderungen der Organgewichte ohne histopathologischen Befund	[43]

^am Männchen, w Weibchen.

^bAnzahl Männchen/Weibchen je Dosisgruppe.

trationen bis 120 µg/mL im zytotoxischen Bereich (7–20 % Wachstum) ein positiver Befund [48]. In einem weiteren Test mit Mauslymphomzellen (L5178Y) zeigte sich bei Konzentrationen von 1–150 µg/mL ohne Aktivierung kein Effekt (zytotoxischer Bereich bei 120 und 150 µg/mL). Mit Aktivierung zeigte sich bei Konzentrationen von 1,25–20 µg/mL in drei Versuchen ein positiver Befund (positiv = relative Mutationsfrequenz 1,6fach höher als die Kontrolle) [41].

An verschiedenen Zelllinien des Chinesischen Hamsters wurden Untersuchungen auf chromosomenschädigende Effekte durchgeführt. In Ovarzellen wurden ohne metabolische Aktivierung bei Konzentrationen bis 30,1 µg/mL keine Effekte beobachtet, mit Aktivierung zeigte sich ein Effekt [41]. Die Konzentrationen mit Aktivierung lagen im ersten Ansatz bei 352 bis 500 µg/mL und im zweiten Ansatz bei 374 bis 450 µg/mL. In der jeweils höchsten Konzentration wurden aufgrund der beobachteten Zytotoxizität keine Zellen ausgewertet. Im ersten Ansatz lag der Anteil der Zellen mit Chromosomenschädigung zwischen 9 und 16 %, im zweiten Ansatz zwischen 24 und 28 %. Ähnliche Ergebnisse berichten auch Anderson et al. [49], wobei es sich hierbei wohl um dieselbe Studie handelt. Untersuchungen zur Wirkung auf Lungenzellen ergaben chromosomenschädigende

Effekte ohne und mit metabolischer Aktivierung [50]. Ohne Aktivierung zeigten sich bei Konzentrationen von 200 µg/mL chromosomenschädigende Effekte (4 %; Zytotoxizität bei 400 µg/mL). Mit Aktivierung war der Test positiv bei 400 µg/mL (7 %; Zytotoxizität bei 600 µg/mL).

Die Substanz zeigte in primären Rattenhepatozyten keine außerplanmäßige DNA-Synthese (UDS) bei Konzentrationen von 0,5 bis 150 µg/mL [51]. Zytotoxizität wurde bei 100 und 150 µg/mL beobachtet.

Somit sind die Ergebnisse zur genotoxischen Wirkung *in vitro* nicht eindeutig. In Bakterien (Ames-Test) und Säugertierzellen (HGPR-Test) wirkt die Substanz nicht mutagen. In Mauslymphomzellen zeigte sich ein positiver Effekt mit und ohne Aktivierung nur im zytotoxischen Bereich. Eine chromosomenschädigende Wirkung wurde mit und ohne Aktivierung beobachtet. Ein Test auf außerplanmäßige DNA-Synthese zeigte keinen Effekt.

In vivo

2-MBT induzierte keine Mikrokerne in der Maus [52]. Mäusen (CD-1, je 4 Weibchen und Männchen) wurde eine Dosis von 300 mg/kg KG einmal bzw. zweimal (Abstand 24 h) verabreicht. Nach 24 bzw. 30 h und nach 48 h wurde das Knochenmark präpariert. Die Rate an Mikroker-

nen (*number of micronuclei per 1000 polychromatic erythrocytes*) war zu keinem Zeitpunkt erhöht.

In einem weiteren Mikronukleustest wirkte 2-MBT nicht mutagen. Männlichen Mäusen (B6C3F1) und Ratten (Fischer-344) wurde eine Dosis bis zu 2500 mg/kg KG 3-malig intraperitoneal appliziert (keine weiteren Angaben [41]).

In einem Dominant-Letal-Test an der Ratte gab es keine Hinweise auf ein chromosomenschädigendes Potential [53]. Männlichen Ratten (CrI:CD COBS BR, 28 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurden Konzentrationen von 2500, 8750 und 15.000 ppm im Futter über einen Zeitraum von 13 Wochen vor der Verpaarung appliziert (Die Männchen wurden der Reproduktionsstudie entnommen; Näheres zu dieser Studie siehe Abschnitt Reproduktionstoxizität). Anschließend wurden die Tiere über 2 Wochen mit je 2 unbehandelten nicht-trächtigen Weibchen verpaart. Effekte auf die Anzahl der lebenden Föten wurden nicht beobachtet. Die embryonale Mortalität war nicht erhöht.

Die Möglichkeit zur DNA-Bindung wurde in männlichen und weiblichen Ratten (Fischer 344) nach oraler Gabe von 375 mg/kg KG untersucht [54]. Nach 8 h wurden Leber, Nebennieren, Bauchspeicheldrüse, Hypophyse und Oberschenkelknochen untersucht. In der Leber wurden

Tab. 4 Ergebnisse zur Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol nach chronischer Exposition

Spezies, Stamm, Geschlecht ^a , Anzahl ^b	Dauer	Informationen zur Dosierung	NOAEL oder NOEL [mg/kg KG/d]	Effekte [mg/kg KG/d]	Zitat
Ratte, F334/N, m/w, 50/50	2 Jahre (103 Wochen)	w: 0, 188, 375 mg/kg KG/d; m: 0, 375, 750 mg/kg KG/d; 5 d/w; in Maiskeimöl oral mit Schlundsonde	Siehe Effekte	375: Ulzerationen und Reizungen des Vormagens; Monozytenleukämie (m); Pankreasdrüsenzelladenome (m); Präputialadenome und -karzinome (kombiniert, m); Phäochromozytome der Nebenniere (m, w); Hypophysenadenome (w) 750 (m): Ulzerationen und Reizungen des Vormagens; Phäochromozytome der Nebenniere; Präputialadenome und -karzinome (kombiniert)	[41]
Maus, B6C3F1, m/w, 50/50	2 Jahre (103 Wochen)	m/w: 0, 375, 750 mg/kg KG/d; 5 d/w; in Maiskeimöl oral mit Schlundsonde	siehe Effekte	375: hepatozelluläre Adenome und Karzinome (w); 750: keine Effekte	[41]
Maus, S1c: ddY, m/w, 30/30; Kontrolle: 60/60	20 Monate	m: 0; 3,6; 14,7; 57,9; 289,4 mg/kg KG/d w: 0; 3,6; 13,5; 58,9; 248 mg/kg KG/d; oral; im Futter	NOAEL (m): 14,7 LOAEL (m): 57,9	ab 57,9: Interstitielle Zellinfiltration (m); 289,4: hämatologische Parameter ↓ (m)	[57]
Maus, C57BL/6xC3H/Anf oder C57BL/6xAKR Hybride, m/w, 18/18	18 Monate	0, 100 mg/kg KG/d (oral per Schlundsonde, Monat 1) und 50 mg/kg KG/d (im Futter, Monat 2–18)	siehe Effekte	Tumorinzidenz nicht erhöht	[58]

^am Männchen, w Weibchen.^bAnzahl Männchen/Weibchen je Dosisgruppe.

0,6 % der Radioaktivität gefunden, in allen anderen untersuchten Organen waren es weniger als 0,03 %. Der DNA-Bindungsindex in der Leber betrug 3,1 in männlichen und 1,7 in weiblichen Ratten, was einer sehr schwachen DNA-Bindung entspricht.

Aus den *in vivo*-Studien zur Genotoxizität (Mikrokerneltest, UDS-Test und DNA-Bindungsstudie) kann abgeleitet werden, dass 2-MBT in den untersuchten Testsystemen kein genotoxisches Potenzial *in vivo* besitzt.

Kanzerogenität

Tierstudien

Im Rahmen des NTP Programms [41] wurde die krebserzeugende Wirkung von 2-MBT nach oraler Gabe an Ratten und Mäuse untersucht. Darüber hinaus liegen noch weitere Studien mit Mäusen vor (siehe [Tab. 4](#)).

Ratten (F344/N, je 50 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurde 2-MBT oral per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche über 103 Wochen in Dosen von 375 und 750 mg/kg KG/d (m) bzw. 188 und 375 mg/kg KG/d (w) verabreicht. Die Dosen wurden anhand der oben berichteten subchronischen Studie ausgewählt.

Die Überlebensrate der Männchen war signifikant reduziert im Vergleich zur Kontrolle (K: 42/50, 375 mg/kg KG/d: 22/50, 750 mg/kg KG/d: 20/50). Bei Weibchen zeigte sich keine erhöhte Mortalität im Vergleich zur Kontrolle. Das Körpergewicht war in beiden Geschlechtern nicht beeinflusst. Am Ende des Versuches waren einige Tumorinzidenzen erhöht, zeigten jedoch in vielen Fällen keine Dosis-Wirkungsbeziehung. So wurden bei Männchen bei 375 mg/kg KG/d signifikant erhöhte Inzidenzen an Monozytenleukämie sowie an Pankreasdrüsenzelladenomen beobachtet, nicht jedoch bei 750 mg/kg KG/d. Bei beiden Dosen waren Phäochromozytome der Nebenniere, Präputialadenome und -karzinome (kombiniert) signifikant erhöht, aber bei der niedrigen Dosis stärker als in der hohen. Bei den Weibchen zeigte sich ein dosisabhängiger Trend bzgl. der Inzidenzen der benignen Phäochromozytome der Nebenniere und der Hypophysenadenome. Alle Tumorinzidenzen lagen im Bereich der Streubreite historischer Kontrollen.

Die Übergangszellkarzinome bzw. hyperplasien (Urothel) in der Niere, die bei männlichen Ratten beobachtet wurden, sollten nach Whittaker et al. [42]

eine besondere Berücksichtigung in der Bewertung erfahren, obwohl diese Effekte statistisch nicht signifikant sind. Als Gründe führen die Autoren an, dass diese Effekte in höheren Inzidenzen auftreten als in den historischen Kontrollen und dass es Hinweise aus epidemiologischen Untersuchungen gibt, die auf ein erhöhtes Mortalitätsrisiko durch Blasenkrebs infolge 2-MBT Exposition hindeuten. Den Ausführungen der BAuA [55] zufolge ist ein solches Risiko nicht hinreichend belegt (s. u.).

Als nicht neoplastische Veränderungen traten bei allen Männchen und bei einem Teil der Weibchen Nephropathien auf. Die biologische Signifikanz der Befunde ist fraglich. Neuere Analysen ergaben, dass das Auftreten von Phäochromozytomen bei Ratten durch nephrotoxische Effekte beeinflusst wird (z. B. Altersnephropathie) [56], die auch in diesem Versuch beobachtet wurden. Da dieser *mode of action* spezifisch für die Ratte ist, wird der Befund als nicht relevant für den Menschen angesehen.

Weiterhin wurden Ulzerationen und Reizungen des Vormagens mit epithelialer Hyperplasie und Hyperkeratose beobachtet. Diese Effekte wurden als behand-

Tab. 5 Ergebnisse zur Wirkung von 2-MBT auf Reproduktion und Entwicklung

Autor	Rodwell	Rodwell	Rodwell
Jahr	1990 [67]	1989a [68]	1989b [69]
Spezies	Ratte, Sprague Dawley Crl:CD COBS BR, n = 28 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe	Ratte, Sprague Dawley, n = 26 Tiere	Kaninchen, New Zealand White, n = 20 Tiere
Von GD		6	6
Bis GD		15	18
Dauer	10 Wochen vor der Verpaarung der F0- bis zur Verpaarung der F1-Generation	9 d	12 d
Route	Oral, mit dem Futter	Oral, per Schlundsonde	Oral, per Schlundsonde
Dosis	194, 695, 1195 mg/kg KG/d (m) und 218, 783, 1327 mg/kg KG/d (w)	300, 1200 und 1800 mg/kg KG/d	50, 150 und 300 mg/kg KG/d
Studientyp	2-Gen-Reproduktionstoxizität	Entwicklungstoxizität	Entwicklungstoxizität
LOEL [mg/kg KG/d]	194 [4]	1200	300
Effekt bei LOEL	rel. Lebergewicht ↑ (F1, m), Körpergewicht ↓	Maternal: Effekte auf Speichel- fluss, Urinverfärbung	Maternal: KG↓, Abs. + rel. Lebergewicht ↑
Faktor LOEL zu NOAEL	3		
NOEL (mg/kg KG/d)	65	Maternale Toxizität: 300 Entwicklungstoxizität: 1200	Maternale Toxizität: 150 Entwicklungstoxizität: 300

GD Gestationstag.

lungsbedingt (Bolusgabe), aber nicht als substanzbedingt eingestuft.

Mäusen (B6C3F1, je 50 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurde 2-MBT oral per Schlundsonde an 5 Tagen pro Woche über 103 Wochen in Dosen von 375 und 750 mg/kg KG/d verabreicht. Die Dosen wurden anhand der oben berichteten subchronischen Studie ausgewählt. Die Überlebensrate der Weibchen war signifikant geringer in der hohen Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrolle (K: 37/50, 375 mg/kg KG/d; 40/50, 750 mg/kg KG/d; 22/50). Bei Männchen zeigte sich keine statistisch signifikant erhöhte Mortalität im Vergleich zur Kontrolle. Das Körpergewicht war bei beiden Geschlechtern nicht nachteilig beeinflusst. Am Ende des Versuches konnte bei Weibchen eine signifikant erhöhte Inzidenz an hepatozellulären Adenomen und Karzinomen nur in der niedrigen Dosisgruppe beobachtet werden (im Bereich historischer Kontrolldaten). Da diese Art von Tumoren bei Mäusen erst spät entwickelt wird, wurde die reduzierte Überlebensrate in der hohen Dosisgruppe als möglicherweise entscheidend für die fehlende Dosisabhängigkeit dieses Effektes diskutiert. Nach den NTP Kriterien von 1988 ergaben die Ergebnisse dieser Studie an Mäusen keine klaren Hinweise auf eine karzinogene Wirkung von 2-MBT.

In einer weiteren Studie an Mäusen zeigte sich keine erhöhte Tumorzinzidenz. Mäusen (S1c:ddY, je 30 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurde 2-MBT im Futter über 20 Monate in Konzentrationen von 30, 120, 480 und 1920 ppm verabreicht [57]. Bei den beiden höchsten Dosisgruppen wurde bei den Männchen eine interstitielle Zellinfiltration in der Niere beobachtet. Bei den Männchen waren außerdem die Hämatokritwerte in der höchsten Dosisgruppe zu Versuchsende signifikant erniedrigt. Alle anderen Endpunkte zeigten keine signifikanten Veränderungen bzw. sie waren nicht Dosis-abhängig. Der NOEL für diese Studie wurde auf Basis der Effekte auf die Niere der Männchen mit 14,7 mg/kg KG/d angegeben. Whittaker et al. [42] berichtet diesen Wert als NOAEL. Nach Angaben der MAK-Kommission [4] ist die Relevanz der Befunde aufgrund der geringen Tierzahl, der fehlenden Dosisabhängigkeit der Effekte und der fehlenden statistischen Absicherung unklar. Von den je 30 weiblichen und männlichen Tieren wurden je 5 Tiere nach 6 und 12 Monaten untersucht. Die verbliebenen Tiere wurden weiter exponiert, wobei in keiner Dosisgruppe mehr als 10 Tiere bis zum Studienende überlebten. Aufgrund dieser Einschränkungen fand die Studie wohl auch keinen Eingang in andere Bewertungen.

In zwei älteren Kanzerogenitätsstudien mit Mäusen konnten bei niedrigerer Dosierung als in den NTP-Studien und kürzerer Expositionsdauer keine Effekte gefunden werden [58, 59].

Epidemiologische Studien

Einige epidemiologische Studien untersuchten die Wirkung von 2-MBT am Arbeitsplatz (siehe Übersichten bei Garcia [60] und Ginsberg et al. [61]). So wurde bei Arbeitern einer Fabrik in Nord Wales (n = 2160), die Chemikalien für die Gummi-Industrie herstellte, ein erhöhtes Risiko für Karzinome der Harnblase gefunden. Eine wiederholte Untersuchung, auch von Teilkohorten, ließ jedoch keine gesicherte Aussage in Bezug auf 2-MBT zu. Es wurde in Erwägung gezogen, dass auch die mögliche Exposition mit Ortho-Toluidin oder β-Naphthalin für die beobachteten Effekte verantwortlich sein könnte [62–64].

In einer Gummi-Fabrik in West Virginia wurde bei Arbeitern ebenfalls eine erhöhte Mortalität durch Blasenkarzinome beobachtet [65, 66]. Hier zeigten Arbeiter, die gegenüber 2-MBT und 4-Aminobiphenyl exponiert waren, eine signifikant erhöhte Mortalität durch Blasenkarzinome (SMR = 27; 95 % Konfidenzintervall 12–53), nicht jedoch solche, die nur gegenüber 2-MBT exponiert waren (SMR = 0;

Tab. 6 Vorhandene Bewertungen für 2-Mercaptobenzothiazol

Bezeichnung, Institution, Jahr	[mg/kg KG/d]	Zugrunde liegender NO(A)EL [mg/kg KG/d]	Art der Studie; Effekte; Sicherheitsfaktoren	Zitat
Reference Dose (RfD), US EPA, 1994	0,65	194	Reproduktionstoxizität Ratte; Körpergewicht ↓, Hypertrophie Hepatozyten, rel. Lebergewicht ↑; Intraspezies: 10, Interspezies: 10, Zusatzfaktor: 3	[44]
n.a., MAK-Kommission, 1999	n.a.	NOAEL: 50 ^a , LOEL: 194	Reproduktionstoxizität Ratte; reversible Gewichtsretardierung	[4]
DNEL, Hersteller, 2010	1,25	n.a. ^b	n.a.	[74]
n.a., SCF, 2000	n.a.	94	Subchronische Studie an der Maus	[8]

^aGesamtheit der Daten ergibt, dass von Ratten 50 mg/kg KG/d ohne signifikante adverse Effekte toleriert werden.
^bn.a. nicht angegeben.

95% Konfidenzintervall 0–24). Nach Ansicht der Autoren [66] ist es durch die Ko-Exposition mit 4-Aminobiphenyl in unbekannter Höhe unmöglich das Risiko in dieser Kohorte eindeutig zuzuordnen.

Es wird von Ginsberg et al. [61] diskutiert, dass diese Wechselwirkung mit aromatischen Aminen auch bei den Untersuchungen von Sorahan [62–64] von Bedeutung gewesen sein könnte.

Da die Studien zahlreiche zum Teil gravierende Einschränkungen aufweisen, ist eine eindeutige Aussage, dass 2-MBT als humanes Blasenkarzinogen angesehen werden kann, nicht möglich.

Das Scientific Committee on Food [8] kommt nach Bewertung aller Studien zu dem Schluss, dass durch die durchgeführten Studien die vermutete kanzerogene Wirkung der Substanz nicht mehr begründet ist: „the previously expressed concern of possible carcinogenic effects ... can now be discounted“. Gemäß EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung der Kanzerogenität. Der Beraterkreis „Toxikologie“ des AGS (Ausschuss für Gefahrstoffe) hat 2-MBT ebenfalls in keine der drei Kanzerogenitätskategorien eingestuft.

Wirkung auf die Reproduktion und die Entwicklung

Die Studien zur Wirkung von 2-MBT auf die Reproduktion und die embryonale Entwicklung sind in den folgenden Kapiteln dargestellt.

Reproduktionstoxizität

In einer 2-Generationenstudie an Ratten wurden Effekte auf die Reproduktion untersucht:

Ratten (Sprague Dawley CrI:CD COBS BR, 28 Tiere pro Geschlecht und Dosisgruppe) wurden Konzentrationen von 2500, 8750 und 15.000 ppm im Futter über einen Zeitraum von 10 Wochen vor der Verpaarung der F0 Generation bis zum Verpaaren der F1 Generation (Tag 88 nach der Geburt oder besser „nach dem Absetzen“) verabreicht [67]. Aus dem Futterverbrauch wurde eine Dosis von 194, 695 und 1195 mg/kg KG/d für die Männchen und von 218, 783 und 1327 mg/kg KG/d für die Weibchen abgeschätzt [44].

Mortalität wurde bei den F0 und F1 Elterntieren nicht beobachtet. Klinische Parameter zeigten keinen Effekt. Es war eine dosisabhängige, zum Teil nur kurzzeitige Körpergewichtsretardierung in allen Dosisgruppen der F0 (m) und der F2 sowie der mittleren und hohen Dosisgruppe der F1 bei zumindest zeitweise reduzierter Futteraufnahme in der mittleren und der hohen Dosisgruppe zu beobachten. Diesen Effekt stuft die MAK-Kommission [4] als marginalen LOEL ein. Bei den F1-Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe konnte eine Körpergewichtsretardierung ab Laktationstag 7 und bei den F2-Tieren aller Dosisgruppen ab Laktationstag 14 beobachtet werden.

Darüber hinaus zeigte sich bei den F1 Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe eine Hypertrophie der Hepatozyten in Verbindung mit einer Erhöhung des relativen Lebergewichtes (Männchen: alle Dosisgruppen, Weibchen: mittlere und hohe Dosisgruppe). Weiterhin wurde bei den F0 und F1 Tieren der mittleren und der hohen Dosisgruppe ein erhöhtes Nierengewicht und eine braune Pigmentierung der Niere beobachtet. Effekte auf die Fertilität oder die Reproduktion

konnten in keiner der Gruppen beobachtet werden.

Von der US EPA [44] wird der parentale/systemische NOEL mit 194 (m) bzw. 218 (w) mg/kg KG/d (2500 ppm) angegeben. Der NOEL für reproduktionstoxische Effekte liegt nach Angaben der Autoren [67] und der US EPA [44] bei ≥ 1195 mg/kg KG/d (15.000 ppm).

Entwicklungstoxizität

Bewertungsrelevante Studien zur Wirkung von 2-MBT auf die embryonale Entwicklung wurden an Ratten und Kaninchen durchgeführt.

Trächtigen Ratten (Sprague Dawley, $n=26$) wurden während Tag 6 bis 15 der Trächtigkeit täglich Dosen von 300, 1200 und 1800 mg/kg KG/d oral per Schlundsonde verabreicht [68]. In den beiden höchsten Dosisgruppen konnten Effekte auf den Speichelfluss sowie Verfärbungen des Urins beobachtet werden. Weiterhin war das Körpergewicht bei der höchsten Dosis leicht verringert. Der NOEL (no effect level) für maternaltoxische Effekte wird in der Studie mit 300 mg/kg KG/d angegeben. In der höchsten Dosisgruppe zeigten sich auch erhöhte Postimplantationsverluste. Der NOEL für entwicklungstoxische Effekte liegt bei 1200 mg/kg KG/d.

Trächtigen Kaninchen (New Zealand White, $n=20$) wurden während Tag 6 bis 18 der Trächtigkeit täglich Dosen von 50, 150 und 300 mg/kg KG/d oral per Schlundsonde verabreicht [69]. In der höchsten Dosisgruppe war das Körpergewicht leicht verringert. Darüber hinaus war das absolute und relative Lebergewicht erhöht. Der NOEL für maternaltoxische Effekte wird in der Studie mit

150 mg/kg KG/d angegeben. In keiner der Dosisgruppen zeigten sich Effekte auf die Nachkommen.

Nach i.p. Injektion von 2-MBT in einer Dosis von 200 mg/kg KG/d während Tag 1 bis 15 der Trächtigkeit zeigte sich bei Ratten (Sprague Dawley, $n=10-15$) keine Effekte bei den Muttertieren und den Nachkommen [70].

Weiblichen Mäusen (Stämme C3H, BL6, AKR) wurde während Tag 6 bis 14/15 der Trächtigkeit subkutan eine Dosis von 300–464 mg/kg KG/d verabreicht. Die Resultate waren uneinheitlich. So waren die Befunde beim Stamm C3H positiv (Darmverlagerung, verwachsene Rippen, Klumpfuß, reduziertes Fetengewicht und reduzierte Kopf-Steiß-Länge der Feten), beim Stamm BL6 in einer ersten Studie ebenfalls positiv (Zungenveränderungen, Mikrophthalmie), aber unter identischen Versuchsbedingungen in einer zweiten Studie an diesem Stamm nicht reproduzierbar. Beim Stamm AKR waren die Befunde negativ [5, 71].

Neurotoxizität

Die neurotoxische Wirkung von 2-MBT wurde in einer akuten und einer subchronischen Studie an Ratten (Sprague-Dawley) untersucht. In den Untersuchungen wurden folgende Endpunkte bestimmt: „functional observational battery“ (FOB) und motorische Aktivität („figure 8 maze“).

In der akuten Studie [3, 72] wurden 12 Tieren pro Dosis und Geschlecht einmalig Dosen von 500, 1250 bzw. 2750 mg/kg KG/d per Schlundsonde verabreicht. Am Versuchsende (14 Tage nach der Applikation) zeigte die makroskopische Untersuchung keine Auffälligkeiten. In der FOB war bezüglich der quantitativ erfassbaren Griffstärke und Spreizung der Hinterextremitäten nach einem Fall aus 30 cm Höhe zu keinem Zeitpunkt ein Effekt feststellbar. Vorübergehend wurden bis 24 h nach Applikation folgende Veränderungen festgestellt: z. B. 1 h nach Applikation verstärkte Salivation bei Weibchen bei ≥ 500 mg/kg KG/d und bei Männchen bei ≥ 2750 mg/kg KG/d; nach 1 h und 6 h reduzierte Vokalisation bei Männchen bei ≥ 1250 mg/kg KG/d; nach 24 h mit Urin verschmutztes Fell bei Weibchen

bei ≥ 2750 mg/kg KG/d. Die motorische Aktivität war 12 h nach Applikation bei Weibchen bei 1250 mg/kg KG/d leicht beeinflusst (bei beiden Geschlechtern ab 2750 mg/kg KG/d). Die Autoren diskutieren diese Ergebnisse als generelle toxische Wirkung und nicht als spezifisch neurotoxische Wirkung.

In der subchronischen Studie wurden ebenfalls 12 Tiere pro Dosis und Geschlecht untersucht [72, 73]. 2-MBT wurde im Futter in Konzentrationen von 5000, 15.000 bzw. 25.000 ppm über 13 Wochen verabreicht (Dosis ca. 333, 1000 und 1667 mg/kg KG/d). Neben den Untersuchungen zur FOB und motorischen Aktivität wurden neurohistologische Befunde erhoben. In den beiden oberen Dosisgruppen von 15.000 und 25.000 ppm war die Zunahme des Körpergewichtes beeinflusst, ebenso die Futtermittelaufnahme. Die FOB und die Untersuchung der motorischen Aktivität zeigten keine Effekte. Die histopathologische Untersuchung des Nervengewebes war ohne Befund.

Bewertung

Übersicht über vorliegende Bewertungen

Eine Übersicht über die vorhandenen Bewertungen ist in **Tab. 6** dargestellt. Ein ADI/TDI wurde nicht abgeleitet, wohl aber durch die US EPA eine RfD im Rahmen der Zulassung als Pflanzenschutzmittel [44]: Ausgehend von dem NOEL von 194 mg/kg KG/d (2500 ppm) aus der Studie zur Reproduktionstoxizität an der Ratte wurde unter Verwendung eines Unsicherheitsfaktors von insgesamt 300 (Intraspezies: 10; Interspezies: 10; Zusatzfaktor: 3 wegen fehlender Daten aus einer chronischen Studie mit einem Nichtnagetier) eine RfD von 0,65 mg/kg KG/d festgelegt.

Die MAK-Kommission verwendete bei ihrer Bewertung von 2-MBT den allgemeinen Staub-Grenzwert von 4 mg/m³ [4]. Sie kommt zu dem Schluss, dass in der Gesamtschau der Daten 50 mg 2-MBT/kg KG/d von Ratten ohne signifikante adverse Effekte toleriert werden.

Von der Hersteller-Firma sind bei der Registrierung als Industriechemikalie nach der europäischen Chemikalienver-

ordnung REACH DNEL-Werte abgeleitet worden [74]. Es sind nur die DNEL-Werte publiziert; die Ausgangswerte (NOAEL) und die verwendeten Sicherheitsfaktoren sind nicht verfügbar. Nach einer persönlichen Mitteilung (Dr. Unterberg, Lanxess) hat das Thiazol-Konsortium den von der MAK-Kommission [4] beschriebenen NOAEL zugrunde gelegt und ECETOC/ECHA Assessment Faktoren herangezogen. Der DNEL für systemische Effekte nach oraler Langzeit-Exposition liegt etwa um einen Faktor 2 über der von der US EPA [44] abgeleiteten RfD.

Nach Ansicht des Scientific Committee on Food [8] lässt sich aus den vorhandenen Studien ein NOAEL von 94 mg/kg KG/d ableiten. Basis hierfür sind die Effekte in der subchronischen Studie mit der Maus. Für die Festlegung eines TDI wird die Datenbasis jedoch als nicht ausreichend angesehen.

Für Trinkwasser sieht die National Science Foundation (NSF) International [75] eine TAC (Total Allowable Concentration) von 0,04 mg 2-MBT/L vor.

Ableitung von HBM-Werten

Die HBM-Kommission hat in ihrem Grundsatzpapier [76] mögliche Ableitungswege für HBM-Werte skizziert und die Voraussetzungen zur Ableitung von HBM-Werten aus tierexperimentellen Studien formuliert.

Voraussetzung 1: Vorliegen eines anerkannten TDI/ADI-Wertes oder einer geeigneten Schlüsselstudie zur Toxizität

Ein anerkannter TDI/ADI-Wert liegt nicht vor.

Bewertungsrelevant ist aus Sicht der HBM-Kommission die subchronische, orale Studie an der Maus mit einem NOAEL von 94 mg/kg KG/Tag [41]. Dieser NOAEL von 94 mg/kg KG/Tag wurde auch vom BfR für eine „Margin of Safety“ (MoS) Betrachtung herangezogen und wird durch die Ergebnisse der 2-Generationenstudie an der Ratte [67] zusätzlich gestützt. Als Assessmentfaktoren sind der Faktor 2 für die Studienlängen Anpassung (subchronisch \rightarrow chronisch), der Faktor 10 für die Intraspeziesvariabilität und der

Faktor 17,5 für die Interspeziesvariabilität (allometrisch: 7, dynamisch: 2,5) zu berücksichtigen (Gesamt-Assessmentfaktor: 350). Es ergibt sich somit für den Menschen ein Wert von 0,3 mg/kg KG/Tag für die täglich tolerierbare Aufnahme von 2-MBT.

Voraussetzung 2: Kinetische Basisdaten

Zum Metabolismus von 2-MBT beim Menschen liegen keine Daten vor. Es gibt jedoch Untersuchungsergebnisse zum Metabolismus von 2-MBT bei der Ratte und dem Meerschweinchen. Die Ausscheidung erfolgt hier schnell und nahezu vollständig im Urin (Ratten: mehr als 90 % des oral applizierten 2-MBT innerhalb von 96 h). Quantitative Angaben über den jeweiligen Anteil des Mercaptursäurekonjugats bzw. des Glucuronsäurekonjugats im Urin fehlen.

Voraussetzung 3: Analytik

Die Methodik zur Analyse von 2-MBT im Urin ist etabliert [77].

Nach Zugabe eines markierten internen Standards (MBT-d4) werden die Proben enzymatisch hydrolysiert (β -Glucuronidase E. coli K 12; ohne Arylsul-

fatase-Seitenaktivität), um die Glucuronsäure-gebundenen MBT-Anteile freizusetzen. Im Anschluss erfolgt die Anreicherung und Analyse von freiem 2-MBT mittels eines LC/LC-MS/MS-Verfahrens. Die Bestimmungsgrenze beträgt 1 μ g/L.

Ableitung der HBM-Werte

Es wird angenommen, dass 2-MBT innerhalb von 96 h zu 90 % ausgeschieden wird, wobei das Mercaptursäurekonjugat und das Glucuronsäurekonjugat die Hauptmetaboliten darstellen. Da analytisch neben 2-MBT nur das durch β -Glucuronidase E. coli K 12 aus dem Glucuronsäurekonjugat freigesetzte 2-MBT erfasst wird, muss dies bei der Festlegung des Konversionsfaktors berücksichtigt werden. Es wird angenommen, dass 45 % des aufgenommenen 2-MBT als Glucuronsäurekonjugat bzw. 2-MBT ausgeschieden werden, der Faktor fue zur Umrechnung der täglich tolerierbaren 2-MBT Aufnahme auf eine tolerable Urinkonzentration des 2-MBT somit 0,45 beträgt.

Tolerable Menge von 2 - MBT im Urin = täglich tolerierbare Aufnahme \times fue = 0,3 mg/kg KG/d \times 0,45 = 0,135 mg/kg KG/d

Wird die berechnete Ausscheidung vereinfachend auf eine körperrgewichtspportionale Urinmenge von 0,03 L/(kg KG-d) bei Kindern bzw. 0,02 L/(kg KG-d) bei Erwachsenen bezogen, so ergeben sich folgende HBM-I-Werte:

HBM-I Kinder:

0,135 mg/kg KG/d : 0,03 L/kg KG/d = 4,5 mg/L

HBM-I Erwachsene:

0,135 mg/kg KG/d : 0,02 L/kg KG/d = 6,8 mg/L (gerundet 7 mg/L)

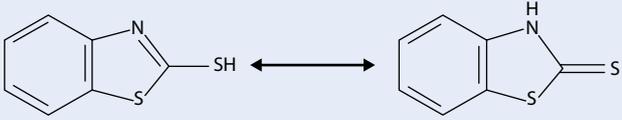
Eine mögliche Sensibilisierung wurde bei der HBM-Wert-Ableitung nicht berücksichtigt.

Die mittels der Tierversuche identifizierten Metaboliten sind beim Menschen zu überprüfen.

Danksagung. Die HBM-Kommission dankt Dr. Oliver Licht und Dr. Inge Mangelsdorf (beide Hannover) für die Erstellung des Textentwurfes, Dr. Susanne Rudzok, Dr. Martin Kraft (beide Recklinghausen), Dr. Wolfgang Völkel (München), Dr. Holger M. Koch (Bochum), Petra Apel (Berlin) sowie Prof. Dr. Jürgen Angerer (Bochum) für die ergänzenden Beiträge.

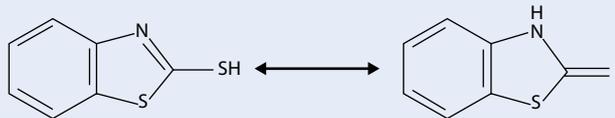
Interessenskonflikte. Es wurden keine Interessenskonflikte der Autoren angezeigt.

Anhang

FACTSHEET HBM-value for 2-MBT*			
			
Substance name	2-Mercaptobenzothiazole, Benzothiazole-2-thiol		
Parameter	Value/Descriptor	Dimension	Comments
HBM Guide value			
Guide value II (HBM-II, Health hazard value)	-		
Guide value I (HBM-I, Precautionary value)	Children: 4,5 Adults: 7	mg/l	Urine
Year of issue	2015		
Status	Final		
General Information			
CAS No. substance	149-30-4		
IUPAC name	1,3-benzothiazole-2-thiol		
Molar mass substance	167,24	g/mol	
HBM-parameter	2-MBT and glucuronides after enzymatic hydrolysis to release 2-MBT		

FACTSHEET

HBM-value for 2-MBT*



Database (TDI or key study)

Key study: Author(s) (Year)	NTP (1988)		
Species	Mouse		
Route/type of study	Oral		
Study length (Exposure duration)	90	d	
Exposure pattern			
Critical endpoint/ effect	Rel. liver weight		
Point of departure (PoD) HBM-I	94	mg/(kg bw × d)	NOAEL

Assessment factors for the key study

Severity of effect	n.a.		
Adjusted exposure duration factor (time scaling)	n.a.		e.g. 6 h/d to 24 h/d
Adjusted study length factor	2		Subchronic → chronic
Route-to-route extrapolation factor	n.a.		
Adjusted absorption factor	n.a.		
Interspecies factor	7		Allometric
	2,5		Dynamic
Intraspecies factor	10		General population
Sensitive population factor			
Other adjustment factors e.g. quality of whole database	n.a.		e.g. Klimisch (reliable with restrictions)
Total assessment factor (TAF)	350		

Kinetik terms for HBM value calculation

Fue	0,45		Fraction of dose excreted in urine, molar basis
Urine volume	0,02	l/(kg bw × d)	Adults
	0,03	l/(kg bw × d)	Children

Result (Calculation)

PoD HBM-I/TAF	$94:350 = 0,27 \rightarrow 0,3$	mg/(kg bw × d)	Tolerable daily intake for humans, basis for HBM-I value derivation
Kinetic extrapolation and HBM value calculation for children	$0,3 \times 1 \times 0,45:0,03 \rightarrow 4,5$	mg/l	PoD HBM-I/TAF × (molecular weight 2-MBT/molecular weight 2-MBT) × fue : 0,03 → HBM-I children
Kinetic extrapolation and HBM value calculation for adults	$0,3 \times 1 \times 0,45:0,02 \rightarrow 6,8$ (rounded value: 7)	mg/l	PoD HBM-I/TAF × (molecular weight 2-MBT/molecular weight 2-MBT) × fue : 0,02 → HBM-I adults

Management

The values apply to children or adults, respectively.
 If the HBM values are exceeded a check-up will be necessary at first.
 Skin sensitization was not considered for the HBM value derivation

*) „Grundsatzpapier“ for the derivation of HBM guide values. Bundesgesundheitsbl 2014:57.

Rationale

2-mercaptobenzothiazole (2-MBT, CAS-No 149-30-4) is mainly used as vulcanization accelerator in the production of rubber. Other applications are as fungicide in paints and varnishes or for the external treatment of animals. Because of its manifold application in consumer products an exposure of the general public can't be excluded. For the toxicological evaluation of a possible body burden the German HBM-commission derived HBM-I values for 2-MBT in the urine of children and adults. The No Observed Adverse Effect Level (NOAEL) of 94 mg/kg bw/d from a subchronic oral study with mice was thereby used as point of departure (POD). After consideration of a total assessment factor of 350 a tolerable daily intake of 0,3 mg/kg bw/d was deduced for humans. Consideration of the percentage of 2-MBT and its glucuronide excreted in urine together with the body weight proportional urine volume leads to a HBM-I value for 2-MBT in the urine of children of 4,5 mg/l and for 2-MBT in the urine of adults of 7 mg/l. Skin sensitization was not considered for the HBM value derivation.

Literatur

- Diepgen TL, Dickel H, Becker D, John SM, Geier J, Mahler V, Rogosky E, Schmidt A, Skudlik C, Wagner E, Weisshaar E (2008) Beurteilung der Auswirkung von Allergien bei der Minderung der Erwerbsfähigkeit im Rahmen der BK 5101: Thiurame, Mercaptobenzothiazole, Dithiocarbamate, N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylen-diamin. *Dermatol Beruf Umwelt* 56(1):11–24
- Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe (BUA) der Gesellschaft Deutscher Chemiker (1991) BUA-Stoffbericht 74: Mercaptobenzothiazol (2-(3H)-Benzothiazolthion) und seine Salze. VCH, Weinheim
- BG Chemie (2000) Toxikologische Bewertung Nr. 70: 2-Mercaptobenzothiazol CAS-Nr. 149-30-4. Ausgabe 11/00. Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg, 145 S
- MAK Kommission (1999) 2-Mercaptobenzothiazol (2-(3H)-Benzothiazolthion). Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten und Einstufungen, Loseblattsammlung, 29. Lfg. DFG, Deutsche Forschungsgemeinschaft, WILEY-VCH Verlag, Weinheim, abgeschlossen am 01.03. 1999, 7 S
- Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS) (2001) Begründungen zur Bewertung von Stoffen, Tätigkeiten und Verfahren als krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend: Benzothiazol-2-thiol Stand: September 2001
- Nordisk Ministerråd (1991) Review over 2-benzothiazolethions's Cas. Nr. 149304 allergene effekter. Kriteriedokumenter fra et nordisk allergiprojekt 51:33–42
- Nielsen E (2001) Evaluation of health hazards by exposure to 2-mercaptobenzothiazole and estimation of a limit value in ambient air. Institut for Fødevarerisikkerhed og Toksikologi, Fødevaredirektoratet. Baggrundsrapport udarbejdet for Miljøstyrelsen
- Scientific Committee on Food (SCF) (2000) Opinion of the Scientific Committee on Food on the 11th additional list of monomers and additives for food contact materials: Statement on 2-Mercaptobenzothiazole (MBT) (expressed on 19 October 2000). SCF/CS/PM/GEN/M83, 13 November 2000, 9 S
- Scientific Committee on Consumer Products (SCCP) (2005) Opinion on 2-Mercaptobenzothiazole (MBT), (sensitisation only). Adopted by the SCCP during the 4th plenary of 21 June 2005. SCCP/0883/05, 19 S
- NIOSH (2004) International Chemical Safety Cards: Benzothiazolethiol. Validated October 29, 2004. <http://www.cdc.gov/niosh/ipcsneng/neng1183.html>
- Lide DR (2002) Physical constants of organic compounds. In: Lide DR (Hrsg) CRC handbook of chemistry and physics, 82. Aufl, CRC, Boca Raton
- Pors J, Fuhlendorff R (2003) Liberation of MBT in natural rubber. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, Survey No 22, 2003, Danish Environmental Protection Agency, 13 S
- BfR (2008) Hilfsstoff zur Herstellung von Gummiluftmatratzen hat allergenes Potenzial. Stellungnahme Nr. 033/2008 des BfR von 24. Juni 2008, 6 S
- Bouma K, Nab FM, Schothorst RC (2003) Migration of N-nitrosamines, N-nitrosatable substances and 2-mercaptobenzothiazol from baby bottle teats and soothers: a Dutch retail survey. *Food Addit Contam* 20(9):853–858
- Tønning K, Jacobsen E, Pedersen E, Strange M, Brunn Poulsen P, Møller L, Buchardt Boyd H (2009) Survey and Health Assessment of the exposure of 2 year-olds to chemical substances in Consumer Products. Survey of Chemical Substances in Consumer Products, No. 102, 327 S
- Barnes KA, Castle L, Damant AP, Read WA, Speck DR (2003) Development and application of an LC-MS method to determine possible migration of mercaptobenzothiazole, benzothiazole and related vulcanization residues from rubber used in contact with food and drink. *Food Addit Contam* 20(2):196–205
- Liskowsky J, Geier J, Bauer A (2011) Contact allergy in the cleaning industry: analysis of contact allergy surveillance data of the Information Network of Departments of Dermatology. *Contact Dermatitis* 65(3):159–166
- Onken AT, Baumstark J, Belloni B, Ring J, Schnopp C (2011) Atypical diaper dermatitis: contact allergy to mercapto compounds. *Pediatr Dermatol* 28(6):739–741
- Jung P, Sesztak-Greinecker G, Wantke F, Götz M, Jarisch R, Hemmer W (2006) Bikini dermatitis due to mercaptobenzothiazole. *Contact Derm* 54:345–346
- El Dareer SM, Kalin JR, Tillery KF, Hill DL, Barnett JW (1989) Disposition of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzothiazole disulfide in rats dosed intravenously, orally, and topically and in guinea pigs dosed topically. *J Toxicol Environ Health* 27(1):65–84
- Fukuoka M, Satoh M, Tanaka A (1995) Metabolism of 2-thiobenzothiazoles in the rat. Urinary, fecal and biliary metabolites of 2-benzothiazyl sulfonamides. *Arch Toxicol* 70:1–9
- Hill DL (1986a) Disposition of 2-Mercaptobenzothiazole-Ring UL-14C and 2-Mercaptobenzothiazole Disulfide-Ring-UL-14C in Fischer 344 Male and Female Rats Dosed Orally. Study No. SORI-86-451 Report 5873-I. Unpublished study conducted by Southern Research Institute and submitted by CMA. NTIS/OTS0000308-2 und NTIS/OTS0510971
- Hill DL (1986b) Disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-14C and 2-mercaptobenzothiazole disulfide-ring-UL-14C in Fischer 344 male and female rats dosed intravenously. Study No. SORI-86-672, Report 5873-II. Unpublished study conducted by Southern Research Institute and submitted by CMA. NTIS/OTS0000308-2 und NTIS/OTS0510973
- Hill DL (1986c) Washing Efficacy in Removal of 2-Mercaptobenzothiazole-Ring UL-14C and 2-Mercaptobenzothiazole Disulfide-Ring-UL-14C from Fischer 344 Male and Female Rats and Female Guinea Pigs Dosed Topically. Study No. SORI-86-1137, Report 5873-IV. Unpublished study conducted by Southern Research Institute and submitted by CMA. NTIS/OTS0524621
- Hill DL (1987a) Disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-14C in Fischer 344 male and female rats dosed orally after repeated dosing with the unlabeled compound. Study No. SORI-86-1094, Report 5873-III. Unpublished study conducted by Southern Research Institute and submitted by CMA. NTIS/OTS0524621
- Hill DL (1987b) Absorption and Disposition of 2-Mercaptobenzothiazole-Ring UL-14C and 2-Mercaptobenzothiazole Disulfide-Ring-UL-14C in Fischer 344 male and female rats and female guinea pigs dosed topically. Study No. SORI-86-1200, Report 5873-V. Unpublished study conducted by Southern Research Institute and submitted by CMA. NTIS/OTS0521671 und NTIS/OTS0521675
- Nagamatsu K, Kido Y, Urakubo G, Aida Y, Ikeda Y, Suzuki Y (1979) Adsorption, distribution, excretion and metabolism of 2-mercaptobenzothiazole in guinea pig. *Eisei Kagaku* 25:59–65
- Colucci DF, Buyske DA (1965) The biotransformation of a sulfonamide to a mercaptan and to mercapturic acid and glucuronide conjugates. *Biochem Pharmacol* 14(4):457–466
- Fukuoka M, Tanaka A (1987) The metabolic origin of the sulfur atom in the sulfhydryl group of 2-thiobenzothiazole metabolites derived from benzothiazyl sulfonamide in the rat. *Arch Toxicol* 61:158–160
- Basketter DA, Andersen KE, Liden C, Van Loveren H, Boman A, Kimber I, Alanko K, Berggren E (2005) Evaluation of the skin sensitizing potency of chemicals by using the existing methods and considerations of the relevance for elicitation. *Contact Dermatitis* 52(1):39–43
- Basketter DA, Scholes EW (1992) Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens. *Food Chem Toxicol* 30:65–69
- Kligman AM (1966) The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers. *J Invest Derm* 47:393–409
- Emmet EA, Risby TH, Taylor J, Chen CL, Jiang L, Feinman SE (1994) Skin elicitation threshold of ethylbutyl thiourea and mercaptobenzothiazole with relative leaching from sensitizing products. *Contact Dermatitis* 30:85–90
- Johansen JD, Frosch PJ, Lepoittevin JP (Hrsg) (2011) Contact dermatitis, 5. Aufl., XIV, Springer-Verlag, Berlin, 1252 S
- Schweissfurt H (1995) 2-Mercaptobenzothiazol in Babyschnullern. *Dtsch Med Wochenschr* 120:1102–1103
- Ziegler V, Süß E (1974–1975) Die allergene Wirkung der Gummikazeleratoren Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) und Mercaptobenzothiazol (MBT). *Allerg. Immunol. (Leipz.)*, 20/21, 281–285, zitiert nach BG Chemie (2000)
- Chipinda I, Hettick JM, Simoyi RH, Siegel PD (2007) Oxidation of 2-mercaptobenzothiazole in latex gloves and its possible haptenation pathway. *Chem Res Toxicol* 20(8):1084–1092
- Chipinda I, Zhang XD, Simoyi RH, Siegel PD (2008) Mercaptobenzothiazole allergenicity-role of the thiol group. *Cutan Ocul Toxicol* 27(2):103–116
- Kayser D, Schleder E (2001) Chemikalien und Kontaktallergie – Eine bewertende Zusammenstellung: Grundwerk – Komplettfassung. Vollständig überarbeitete Auflage. Urban und Vogel-Verlag, München
- Klascka F, Voßmann D (1994) Kontaktallergene: Chemische, klinische und experimentelle Daten (Allergen-Liste). Schadstoffe und Umwelt, Bd. 11, Erich Schmidt Verlag, Berlin
- NTP (National Toxicology Program) Toxicology and Carcinogenesis Studies of 2-Mercaptobenzothiazole in F344/N rats and B6C3F1 mice (1988), NIH Publication No 88–2588
- Whittaker MH, Gebhart AM, Miller TC, Hammer F (2004) Human health risk assessment of 2-mercaptobenzothiazole in drinking water. *Toxicol Ind Health* 20(6–10):149–163. <http://tih.sagepub.com/content/20/6-10/149.long>
- Siglin JC (1991) A 91 Day Dermal Toxicity Study in Rats with MBT. Study No. 3248.1. Unpublished study conducted by Springborn Laboratories and submitted by R.T. Vanderbilt Co. 345 S. (nicht verfügbar, zitiert nach US EPA 1994 und CA EPA 2003)

44. US EPA (1994) Reregistration Eligibility Decision (RED) Sodium and Zinc Salts of 2-Mercaptobenzothiazole. Office of prevention, pesticides and toxic substances, EPA 738-R-94-027, September 1994
45. CA EPA (2003) Summary of toxicology data: 2-mercaptobenzothiazole, sodium salt, Chemical Code # 000613, Tolerance # 50820 SB 950 # 868, November 19, 2003. California Environmental Protection Agency, department of pesticides, regulation, medical toxicology branch
46. Godek EG, Naismith RW, Matthews RJ (1984a) Ames Salmonella/Microsome Plate Test. Study No. PH301-CMA-001-83. Unpublished study conducted by Pharmakon Research International and submitted by CMA. NTIS/OTS0510914
47. Godek EG, Naismith RW, Matthews RJ (1984b) CHO/HGPRT Mammalian Cell Forward Gene Mutation Assay. Study No. PH314-CMA-001-83. Unpublished study conducted by Pharmakon Research International and submitted by CMA. NTIS/OTS0510916
48. Cifone MA, Myhr BC (1985) Mutagenicity Evaluation of Mercaptobenzothiazole in the Mouse Lymphoma Forward Mutation Assay. Study No. 20989. Unpublished study conducted by Litton Bionetics and submitted by CMA. EPA Document No. FYI-AX-0285-0308, NTIS/OTS000308-1
49. Anderson BE, Zeiger E, Shelby MD, Resnick MA, Gulati DK, Ivett JL, Loveday KS (1990) Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals. *Environ Mol Mutagen* 16(18):55–137
50. Matsuoka A, Isama K, Tsuchiya T (2005) In vitro induction of polyploidy and chromatid exchanges by culture medium extracts of natural rubbers compounded with 2-mercaptobenzothiazole as a positive control candidate for genotoxicity tests. *J Biomed Mater Res A* 75A(2):439–444
51. Curren RD (1990) Unscheduled DNA Synthesis in Rat Primary Hepatocytes. Study No. T9190.380. 4 June 1990. Unpublished study conducted by Microbiological Associates Inc., Rockville, MD., and submitted by R.T. Vanderbilt
52. Sorg RM, Naismith RW, Matthews RJ (1984) Genetic Toxicology Micronucleus Test. Study No. PH309A-CMA-001-83. Unpublished study conducted by Pharmakon Research International and submitted by CMA. NTIS/OTS0510915
53. Rodwell DE (1989c) A dominant lethal study in rats with MBT. Study No. SLS3205.6. Unpublished study conducted by Springborn Laboratories and submitted by R.T. Vanderbilt Co. NTIS/OTS0525082
54. Brewster DW, Mirly KJ, Wilson AG, Barnett JW Jr (1989) Lack of in vivo DNA binding of mercaptobenzothiazole to selected tissues of the rat. *Biochem Biophys Res Commun* 165(1):342–348
55. BAUA (2001) Begründung für die Bewertung von Stoffeigenschaften: Benzothiazol-2-thiol (MBT). TRGS905 Ausgabe: September 2001.
56. Greim H, Hartwig A, Reuter U, Richter-Reichhelm HB, Thielmann HW (2009) Chemically induced pheochromocytomas in rats: mechanisms and relevance for human risk assessment. *Crit Rev Toxicol* 39(8):695–718
57. Ogawa Y, Kamata E, Suzuki S, Kobayashi K, Naito K, Kaneko T, Kurokawa Y, Tobe M (1989) Toxicity of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in mice. *Eisei Shikenjo Hokoku* 107:44–50
58. Innes JRM, Ulland BM, Valerio MG, Petrucelli L, Fishbein L, Hart ER, Palotta AJ, Bates RR, Falk HL, Gart JJ, Klein M, Mitchell I, Peters J (1969) Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note. *J Natl Cancer Inst* 42:1101–1114
59. Lehman AJ (1965) Mercaptobenzothiazole. Summaries of Pesticide Toxicity. The Association of Food and Drug Officials of the United States, Topoka, S 90–91
60. Garcia HD (2004) Chapter 5: 2-Mercaptobenzothiazole. In: *Spacecraft water exposure guidelines for selected contaminants*, Volume 1, National Research Council (U.S.). Subcommittee on spacecraft exposure guidelines. National Academies Press, Washington, S 169–202
61. Ginsberg G, Toal B, Kurland T (2011) Benzothiazole toxicity assessment in support of synthetic turf field human health risk assessment. *J Toxicol Environ Health A* 74(17):1175–1183
62. Sorahan T, Hamilton L, Jackson J (2000) A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl-β-naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med* 57(2):106–115
63. Sorahan T (2008) Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med* 58:496–501
64. Sorahan T (2009) Cancer risks in chemical production workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med* 66:269–273
65. Strauss ME, Barrick ED, Bannister RM (1993) Mortality experience of employees exposed to 2-mercaptobenzothiazole at a chemical plant in Nitro, West Virginia. *Br J Ind Med* 50:888–893
66. Collins JJ, Strauss ME, Riordan SG (1999) Mortalities of workers at the nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med* 56:667–671
67. Rodwell DE (1990) Two-Generation Reproduction Study in Rats with MBT. Study No. 3205.5. Unpublished study conducted by Springborn Laboratories and submitted by R.T. Vanderbilt Co. NTIS/OTS0525082
68. Rodwell DE (1989a) Teratology Study in Rats with MBT. Study No. SLS3205.2. Unpublished study conducted by Springborn Laboratories and submitted by R.T. Vanderbilt Co. NTIS/OTS0525082
69. Rodwell DE (1989b) Teratology Study in Rabbits with MBT. Study No. SLS3205.4. Unpublished study conducted by Springborn Laboratories and submitted by R.T. Vanderbilt Co. NTIS/OTS0525082
70. Hardin BD, Bond GP, Sikov MR, Andrew FD, Beliles RP, Niemeier RW (1981) Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential. *Scand J Work Environ Health* 7(Suppl 4):66–75
71. Bionetics Research (1968) Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals, Volume II. teratogenic study in mice and rats. Bionetics Research Labs., Inc., Bethesda, Md, contracts PH 43-64-57 and PH 43-67-735, Final rept. 1963-Aug 68, im Auftrag des National Cancer Institute NTIS/PB-223 160, zitiert nach: AGS2001
72. Bannister RM, Beyrouty P, Robinson K, Broxup B, Barnett JW (1991) Acute and subchronic neurotoxicity evaluation of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in rats. *The Toxicologist* 11, 117 (Abstract)
73. Robinson K, Beyrouty P, Benjamin W, Osborne BE (1990) A 3-months study of the potential effects of orally administered 2-mercaptobenzothiazole on behavior and neuromorphology in rats. Vol I–III. Study No. 83568. Unpublished study conducted by Bio Research Laboratories LTD and submitted by submitted by CMA. NTIS/OTS0525083
74. ECHA (2010) Information on chemicals: registered substances benzothiazole-2-thiol (CAS 149-30-4) Summary Toxicological information.001.
75. NSF International (2007) Drinking water system components: Health effects. NSF International Standard/ American National Standard. NSF/ANSI 61-2007. Standard Developer: NSF International, Adopted: July 18, 2007, NSF International Board of Directors, Designated as an ANSI Standard: July 18, 2007, American National Standards Institute
76. Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes (2014) Grundsatzpapier zur Ableitung von HBM-Werten. Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 57(1):138–147. <http://link.springer.com/article/10.1007/s00103-013-1867-2>
77. Gries W, Küpper K, Leng G (2015) Rapid and sensitive LC-MS-MS determination of 2-mercaptobenzothiazole, a rubber additive, in human urine. *Anal Bioanal Chem* 407:3417–3423