

## 2-Mercaptobenzothiazol

### MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig<sup>1,\*</sup>

MAK Commission<sup>2,\*</sup>

<sup>1</sup> *Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe*

<sup>2</sup> *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

\* E-Mail: A. Hartwig ([andrea.hartwig@kit.edu](mailto:andrea.hartwig@kit.edu)), MAK Commission ([arbeitsstoffkommission@dfg.de](mailto:arbeitsstoffkommission@dfg.de))

#### Keywords

2-Mercaptobenzothiazol;  
Sensibilisierung; Kanzerogenität;  
Lebergewicht; Epidemiologie;  
Toxizität; Hautresorption

### Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 2-mercaptobenzothiazole [149-30-4] considering all toxicological end points. The critical effect in humans and animals is sensitization. Data for chronic inhalation exposure are not available. The most sensitive systemic end point observed in a 13-week gavage study in rats was an increase in relative liver weights. The female rat was found to be the most sensitive species. A LOEL of 188 mg/kg body weight and day was derived, which corresponds to a concentration in the air of 27.5 mg/m<sup>3</sup>. No conclusions can be drawn for systemic toxicity from a 2-year gavage study in rats because of the high spontaneous incidence of different pathological effects observed in the control group. As there are no data for inhalation exposure to the poorly soluble substance, a particle effect in the lungs cannot be excluded. Additionally, epidemiological and animal data suggest a carcinogenic potential. As a result, the present maximum concentration at the workplace (MAK value) has been suspended. 2-Mercaptobenzothiazole is not mutagenic in bacteria. Mutagenic and clastogenic effects in mammalian cells are observed only at high, mostly cytotoxic concentrations. In vivo data do not provide evidence of genotoxic effects in soma cells or male germ cells, even at concentrations that cause systemic toxicity. Overall, the data from epidemiological studies are not sufficient to draw definite conclusions about whether 2-mercaptobenzothiazole is a human carcinogen. A carcinogenicity study with gavage administration in rats observed adenomas of the pancreas, preputial glands and pituitary gland as well as fibromas and phaeochromocytomas. However, the increased incidence of tumours is neither clear evidence for nor against a carcinogenic potential because of a number of uncertainties inherent in the study. Thus, 2-mercaptobenzothiazole remains classified in Carcinogen Category 3 for suspected carcinogens. Dermal absorption is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. 2-Mercaptobenzothiazole is a known contact allergen. Therefore, the “Sh” designation has been retained. There are no data for respiratory sensitization.

#### Citation Note:

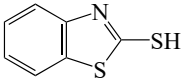
Hartwig A, MAK Commission.  
2-Mercaptobenzothiazol.  
MAK-Begründung, Nachtrag.  
MAK Collect Occup Health Saf.  
2022 Jun;7(2):Doc026. [https://doi.org/10.34865/mb14930d7\\_2ad](https://doi.org/10.34865/mb14930d7_2ad)

Manuskript abgeschlossen:  
24 Feb 2021

Publikationsdatum:  
29 Jun 2022

Lizenz: Dieses Werk ist  
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



<b>MAK-Wert</b>	–
<b>Spitzenbegrenzung</b>	–
<b>Hautresorption</b>	–
<b>Sensibilisierende Wirkung (1996)</b>	<b>Sh</b>
<b>Krebserzeugende Wirkung (1999)</b>	<b>Kategorie 3</b>
<b>Fruchtschädigende Wirkung</b>	–
<b>Keimzellmutagene Wirkung</b>	–
<b>BAT-Wert</b>	–
Synonyma	2(3H)-Benzothiazolthion
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	3H-1,3-Benzothiazol-2-thion
CAS-Nr.	149-30-4
Formel	
	$C_7H_5NS_2$
Molmasse	167,24 g/mol
Schmelzpunkt	181 °C (NLM 2020)
Dichte bei 20 °C	1,42 g/cm <sup>3</sup> (IFA 2021)
Dampfdruck bei 25 °C	< 2,53 × 10 <sup>-6</sup> hPa (ECHA 2018)
log K <sub>ow</sub>	2,42 (NLM 2020)
Wasserlöslichkeit bei 25 °C	120 mg/l (NLM 2020)
<b>1 ml/m<sup>3</sup> (ppm) ≅ 6,939 mg/m<sup>3</sup></b>	<b>1 mg/m<sup>3</sup> ≅ 0,144 ml/m<sup>3</sup> (ppm)</b>
Hydrolysestabilität	k. A.
Herstellung	k. A.
Verwendung	Vulkanisationsbeschleuniger in der Herstellung von Reifen und technischen Gummiartikeln, Korrosionsschutzmittel, Intermediat von Pestiziden (IARC 2018), wird wegen des Verdachts auf krebserzeugende Wirkung und der sensibilisierenden Wirkung nicht mehr als Kühlschmierstoff-Komponente eingesetzt (Hartwig und MAK Commission 2018)

Zu 2-Mercaptobenzothiazol gibt es eine Begründung aus dem Jahre 1999 (Greim 1999). Da neue epidemiologische Studien vorliegen, ist eine Überprüfung der Bewertung der Toxizität erforderlich. Ferner erfolgt die Bewertung der Keimzellmutagenität.

Bei Raumtemperatur liegt 2-Mercaptobenzothiazol in Form leicht gelblicher Kristalle vor. Der Geruch wird als unangenehm beschrieben (HBM-Kommission 2014).

**Hintergrundbelastung:** An einer vielbefahrenen Straße in Stockholm wurden im Gesamtstaub und in der PM<sub>10</sub>-Fraktion 13,3 µg 2-Mercaptobenzothiazol/g bzw. 2,14 µg 2-Mercaptobenzothiazol/g gemessen. Die entsprechenden Konzentrationen in der Luft betragen 64 bzw. 591 pg/m<sup>3</sup> (Avagyan et al. 2014).

## 1 Allgemeiner Wirkungscharakter

2-Mercaptobenzothiazol wirkt beim Menschen und beim Tier sensibilisierend an der Haut. 2-Mercaptobenzothiazol erweist sich beim Kaninchen als nicht reizend an der Haut und geringfügig bis leicht reizend am Auge. Nach inhalativer subakuter Exposition gegen bis zu 400 mg 2-Mercaptobenzothiazol/m<sup>3</sup> tritt bei Ratten eine geringe Körpergewichtsverminderung auf. Nach dreizehnwöchiger oraler Applikation ist bei der Ratte ab 188 mg/kg KG und Tag das relative Lebergewicht um mehr als 20 % erhöht. In einer 2-Jahre-Studie sind nach Schlundsondengabe zahlreiche toxische Effekte in unterschiedlichen Organen (Herz, Leber, Schilddrüse, Hoden) mit hohen Inzidenzen sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den exponierten Tieren zu beobachten, so dass eine Aussage zur systemischen Toxizität nicht möglich ist.

In einer Kanzerogenitätsstudie treten nach Schlundsondenapplikation bei der Ratte Adenome im Pankreas, in der Präputialdrüse und in der Hypophyse, sowie Fibrome und Phäochromozytome auf.

2-Mercaptobenzothiazol wirkt nicht mutagen in Bakterien. Positive Befunde zur Mutagenität und Klastogenität in Säugerzellen werden nur mit hohen, zumeist zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Auch in systemisch toxischen Dosierungen zeigt sich *in vivo* keine klastogene Wirkung in Somazellen oder männlichen Keimzellen.

In Entwicklungstoxizitätsstudien treten bei Ratten und Kaninchen bis zu Dosierungen von 1000 mg/kg KG und Tag keine entwicklungstoxischen Effekte auf. Bei Mäusen kommt es bei dieser Dosierung zu einer erhöhten Fetensterblichkeit, einem reduzierten Geburtsgewicht und verzögerten Ossifikationen.

## 2 Wirkungsmechanismus

2-Mercaptobenzothiazol reagiert als Elektrophil mit nukleophilen Gruppen in Proteinen, insbesondere mit freien Thiolgruppen (Natsch und Gfeller 2008; Patlewicz et al. 2008; Roberts et al. 2007). In einer oxidierenden Umgebung wird 2-Mercaptobenzothiazol in das dimere Dibenzothiazylidisulfid umgewandelt, das ebenfalls mit Thiolgruppen interagiert, wodurch gemischte Disulfide entstehen können (Chipinda et al. 2007, 2008; Hansson und Agrup 1993).

Die in hohen Konzentrationen *in vitro* nachgewiesene klastogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol sowie die Identifizierung als Aryl-Hydrocarbon (Ah)-Rezeptor-Agonist können eine Rolle bei der möglichen Tumorentstehung spielen.

Vermutlich hat auch die Beeinflussung der hormonellen Balance Bedeutung für die Entstehung der Tumoren. Die Gabe von 2-Mercaptobenzothiazol blockierte sowohl *in vitro* als auch *in vivo* die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin. Als Mechanismus für den Einfluss von 2-Mercaptobenzothiazol auf den Katecholamin-Stoffwechsel diskutierten die Autoren eine Chelatbindung von Kupfer an 2-Mercaptobenzothiazol, wodurch die Aktivität des kupferhaltigen Enzyms Dopamin-F-Hydroxylase und damit die oxidative Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin eingeschränkt wird. Es wurde eine Akkumulation von 2-Mercaptobenzothiazol in der Schilddrüse von Ratten und Meerschweinchen unabhängig vom Applikationsweg nachgewiesen (Greim 1999).

Es wurde gezeigt, dass 2-Mercaptobenzothiazol *in vitro* die Schilddrüsen-Peroxidase von Ratten und Meerschweinchen hemmen kann (Paul et al. 2013).

2-Mercaptobenzothiazol wurde als ein schwacher Ah-Rezeptor-Agonist mit Hilfe des Biotests CALUX (Chemical-Activated Luciferase Gene eXpression) in rekombinanten Maushepatom-Zellen (Hepa2c7) identifiziert (He et al. 2011).

Bei der Durchführung umfangreicher High-Throughput-Screening In-vitro-Studien (US EPA 2020) wurde 2-Mercaptobenzothiazol in vielen Tests als aktiv bewertet, was auf eine hohe biologische Aktivität der Substanz hindeutet. In humanen Leberzelllinien (HepG2 und HepaRG) oder im zellfreien System modulierte 2-Mercaptobenzothiazol verschiedene Cytochrom-P450 (CYP)-Enzyme. So wurde die Genexpression von CYP1A1 und 1A2 induziert und die Enzymaktivität von CYP1A1, 2A6, 2B6, 2C19, 2C9 und 2D6 inhibiert. Weiterhin wurden Veränderungen der Aktivitäten verschiedener Kernrezeptoren wie der Peroxisom-Proliferator-aktivierten Rezeptoren (PPAR $\alpha$ , PPAR $\gamma$ , PPAR $\delta$ ) sowie der Ah-, Östrogen-, Androgen- und Progesteron-Rezeptoren gemessen. Die Aktivierung des PPAR $\gamma$ -Rezeptors (Adverse Outcome Pathway 163) könnte möglicherweise die Bildung von Sarkomen bei der Ratte erklären. Ebenfalls deuten die Ergebnisse auf die Induktion von oxidativem Stress durch 2-Mercaptobenzothiazol hin. Diese In-vitro-Daten geben somit Hinweise auf mögliche Wirkmechanismen, ihre Bedeutung für die Toxizität ist zum jetzigen Zeitpunkt aber noch unklar.

## 3 Toxikokinetik und Metabolismus

### 3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Studien zur Resorption nach inhalativer Exposition liegen nicht vor.

#### 3.1.1 Tier

Nach oraler Applikation wird 2-Mercaptobenzothiazol vom Gastrointestinaltrakt schnell und vollständig resorbiert. Ratten wurde 14 Tage lang mit der Schlundsonde 0,5 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG in Maiskeimöl verabreicht und anschließend erhielten sie einmalig radioaktiv markiertes 2-Mercaptobenzothiazol. Die höchsten Konzentrationen an Radioaktivität wurden nach acht Stunden in den Nieren, der Schilddrüse, der Leber, im Plasma und im Gesamtblut gemessen. Nach 96 Stunden wurde die höchste Menge an Radioaktivität bei lysierten Erythrozyten an der Erythrozytenmembran gemessen. Da die Radioaktivität im dialysierten Überstand der lysierten Zellen sehr gering war, wurde auch eine kovalente Bindung von 2-Mercaptobenzothiazol an lösliche Proteine angenommen. Zwischen 90 und 100 % der Radioaktivität wurden mit dem Urin und 5 bis 10 % mit den Faeces ausgeschieden. Nach 96 Stunden wurde nur noch wenig Radioaktivität im Blut, in der Schilddrüse, im Knochenmark, in den Nieren und in der Milz (< 0,2 % der Dosis, außer im Blut; k. w. A.) gemessen. Die Halbwertszeiten im Gesamtblut und Plasma betragen in beiden Kompartimenten für die initiale Phase vier bis acht Stunden und für die terminale Phase 80 bis 312 Stunden im Plasma und bis 6000 Stunden im Gesamtblut (el Dareer et al. 1989).

Nach dermalen Applikation von 36  $\mu\text{g}$   $^{14}\text{C}$ -2-Mercaptobenzothiazol, gelöst in Tetrahydrofuran, wurde von Meerschweinchen ca. doppelt so viel resorbiert (33 %) wie von der Ratte (16–17 %). Von der resorbierten Dosis wurden zwischen 91 und 94 % von der Ratte und 98 % vom Meerschweinchen mit dem Urin ausgeschieden (el Dareer et al. 1989). Die Ergebnisse beziehen sich auf Proben, die erst nach 96 Stunden Applikation genommen wurden. Für eine quantitative Betrachtung der transdermalen Resorption ist die Studie nicht verwendbar.

Nach dermalen Applikation von 3 mg radioaktiv markiertem 2-Mercaptobenzothiazol in 0,1 ml einer auf pH-Wert 9 eingestellten wässrigen Lösung auf die intakte Haut von Meerschweinchen (40 × 40 mm, 16 cm<sup>2</sup>) wurden nach 24 Stunden 6,1 % und nach 48 Stunden 8,4 % der Radioaktivität im Urin wiedergefunden. Die insgesamt dermal aufgenommene Radioaktivität inklusive Hautdepot entsprach 20 % (nach 24 Stunden) bzw. 21 % (nach 48 Stunden) der applizierten Menge (el Dareer et al. 1989). Nach Applikation auf abradierete Haut von Meerschweinchen wurden im Urin viermal so hohe Radioaktivitätsmengen (27,4 bzw. 34,6 %) bestimmt. Die höchsten Werte wurden nach drei bis sechs Stunden gemessen. Die höchste Konzentration an Radioaktivität wurde in der Schilddrüse bestimmt, aber auch im Blut, in den Nieren, in der Leber und in der Lunge wurde Radioaktivität gemessen (Nagamatsu et al. 1979). Aus der Studie mit intakter Haut lässt sich für die resorbierte Menge von 600  $\mu\text{g}$  2-Mercaptobenzothiazol durch 16 cm<sup>2</sup> innerhalb von 24 Stunden ein mittlerer Flux von 1,6  $\mu\text{g}/\text{cm}^2$  und Stunde berechnen, der unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition, 2000 cm<sup>2</sup> Hautfläche) zu einer Aufnahme von 3,1 mg 2-Mercaptobenzothiazol führt.

Mathematische Modelle liefern für die dermale Applikation einer gesättigten wässrigen Lösung (120 mg/l) unter den genannten Bedingungen eine Gesamtaufnahme von 2,6 mg (Tibaldi et al. 2014) bzw. 44,4 mg (Fiserova-Bergerova et al. 1990).

Ratten wurde einmalig intravenös 0,6 mg <sup>14</sup>C-2-Mercaptobenzothiazol/kg KG (gelöst in Emulphor:Tetrahydrofuran:Wasser 1:1:3) appliziert. Nach sechs Stunden wurden 1,5 bis 2 % der Radioaktivität im Gesamtblut und 0,04 bis 0,06 % im Plasma gemessen. Die Halbwertszeiten im Gesamtblut und Plasma betragen für die initiale Phase in beiden Kompartimenten ca. eine Stunde und für die terminale Phase 22 bis 55 Stunden im Plasma und 129 bis 2320 Stunden im Gesamtblut. Von der applizierten Dosis wurden 91–96 % mit dem Urin und 4–15 % mit den Faeces ausgeschieden (el Dareer et al. 1989).

Nach subkutaner Injektion an Meerschweinchen wurden bereits nach 15 Minuten in der Leber und in den Nieren hohe Mengen an Radioaktivität gemessen. Nach einer bzw. sechs Stunden wurden 64 und 92 % der applizierten Radioaktivität im Urin wiedergefunden (Nagamatsu et al. 1979).

### 3.1.2 Mensch

Um eine LC-MS-MS-Methode für den Nachweis von 2-Mercaptobenzothiazol im Urin zu validieren, wurde der Urin von insgesamt fünf Arbeitern, die in der Produktion von 2-Mercaptobenzothiazol beschäftigt waren (vier Exponierte, ein Nicht-Exponierter) untersucht. Bestimmt wurden freies und Gesamt-2-Mercaptobenzothiazol im Urin durch saure Hydrolyse oder Zugabe von  $\beta$ -Glucuronidase/Arylsulfatase. Zusätzlich wurde die Hintergrundbelastung von 2-Mercaptobenzothiazol im Urin von 40 Kontrollpersonen bestimmt. Nur bei einer der Kontrollpersonen wurde Gesamt-2-Mercaptobenzothiazol (10,8  $\mu$ g/l; 5,3  $\mu$ g/g Kreatinin) im Urin nachgewiesen (Nachweisgrenze 1  $\mu$ g/l). Bei dem nicht exponierten Beschäftigten betrug die Konzentration im Urin 2,5  $\mu$ g Gesamt-2-Mercaptobenzothiazol/l und bei den vier Exponierten waren die Konzentrationen im Bereich von 567 bis 6219  $\mu$ g/l (973–3051  $\mu$ g/g Kreatinin). Der Median der Konzentration an freiem 2-Mercaptobenzothiazol betrug 70  $\mu$ g/l (< 1–137  $\mu$ g/l) (Gries et al. 2015).

## 3.2 Metabolismus

Nach oraler und intravenöser Gabe von 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Urin der Ratte nach saurer Hydrolyse bzw. Zugabe von  $\beta$ -Glucuronidase indirekt 2-Mercaptobenzothiazolglucuronid nachgewiesen. Weitere Metaboliten wurden nicht gefunden (el Dareer et al. 1989).

Nach subkutaner Injektion von 2-Mercaptobenzothiazol wurden von Meerschweinchen ca. 8 % als 2-Mercaptobenzothiazol und ca. 90 % als 2-Mercaptobenzothiazolglucuronid bzw. 2-Mercaptobenzothiazolsulfat mit dem Urin ausgeschieden (Nagamatsu et al. 1979).

## 4 Erfahrungen beim Menschen

### 4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine Informationen vor.

### 4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu liegen keine Informationen vor.

### 4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Eine 50%ige Formulierung des Handelsproduktes Thiotax (ca. 96 % 2-Mercaptobenzothiazol) in Dimethylphthalat wurde 50 Probanden dreimal pro Woche, jeweils 24 Stunden okklusiv, insgesamt 15-mal appliziert. Bei keinem der Probanden führte diese Behandlung zu Reizeffekten an der Haut. 2-Mercaptobenzothiazol wirkt somit an der Haut des Menschen nicht reizend (Product Investigations Inc 1976).

### 4.4 Allergene Wirkung

#### 4.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

2-Mercaptobenzothiazol wird seit dem Jahr 1995 in Deutschland nicht mehr als Bestandteil des sogenannten „Mercapto-Mix“ getestet, da sich dieser Mix aus jeweils 0,5 % 2-Mercaptobenzothiazol, N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamid, Dibenzothiazylsulfid (2,2'-Dithiobisbenzothiazol) und Morpholinylmercaptobenzothiazol aufgrund von chemischen Umwandlungsprozessen, u. a. die bereits genannte oxidative Dimerisierung des 2-Mercaptobenzothiazols (siehe [Abschnitt 2](#)), als nicht stabil erwiesen hat (Hansson und Agrup 1993). Deshalb wird jetzt in Deutschland von der Deutschen Kontaktallergie-Gruppe (DKG) wie auch in (Nord)Amerika von der North American Contact Dermatitis Group (NACDG) und der American Contact Dermatitis Society (ACDS) empfohlen, in der Standardreihe mit einem 1%igen „Mercapto-Mix“, bestehend aus jeweils 0,33 % N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamid, Dibenzothiazylsulfid (2,2'-Dithiobisbenzothiazol) und Morpholinylmercaptobenzothiazol, sowie separat mit 2-Mercaptobenzothiazol in Vaseline zu testen. Die European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG), die European Society of Contact Dermatitis (ESCD) und die International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG) empfehlen die Testung mit 2-Mercaptobenzothiazol und dem 2%igen „Mercapto-Mix“ (Bruze et al. 2005; Diepgen et al. 2006; Geier et al. 2006; Schalock et al. 2013; Wilkinson et al. 2019). Die separate Testung mit 2-Mercaptobenzothiazol hat im Vergleich zur Testung mit dem früheren Mix eine höhere Sensitivität für den Nachweis einer Sensibilisierung gegen eine der Komponenten des (alten) Mixes (Geier et al. 2002; Geier und Gefeller 1995). Die Testung mit 2-Mercaptobenzothiazol kann auch zu (Pseudo-)Kreuzreaktionen führen, da einige, ebenfalls als Vulkanisationsbeschleuniger eingesetzte, 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate relativ leicht 2-Mercaptobenzothiazol abspalten können (siehe auch Begründung „N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamid“ (Hartwig 2010) und Begründung „Morpholinylmercaptobenzothiazol“ (Hartwig 2013 b)). Ergebnisse von Testungen mit abgestuften Konzentrationen bei 2-Mercaptobenzothiazol-sensibilisierten Patienten haben gezeigt, dass in Einzelfällen bereits eine Konzentration von 0,01 % zur Auslösung einer kontaktallergischen Reaktion führen kann, die Mehrheit der sensibilisierten Patienten aber erst auf mindestens 0,1 % 2-Mercaptobenzothiazol reagiert (Emmett et al. 1994).

Da 2-Mercaptobenzothiazol (1%ig oder 2%ig getestet) und die „Mercapto-Mixe“ Bestandteile der Standardreihe(n) sind, liegen umfangreiche neue klinische Befunde zu Sensibilisierungen gegen 2-Mercaptobenzothiazol und die 2-Mercaptobenzothiazol-Abkömmlinge vor (siehe auch Begründung „Dibenzothiazylsulfid“ (Hartwig 2013 a), Begründung „N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamid“ (Hartwig 2010), Begründung „Morpholinylmercaptobenzothiazol“ (Hartwig 2013 b) und Begründung „Gummiinhaltsstoffe, Thiazolgruppe“ (Greim 1996)), die hier nur exemplarisch wiedergegeben werden. Ältere Erfahrungen mit dieser Substanzgruppe sind, außer in der Bewertung der BG Chemie (BG Chemie 2000), in einer umfangreichen Übersicht zusammengefasst (Adams und Warshaw 2006).

Die beobachteten Reaktionsquoten auf den 2%igen „Mercapto-Mix“ schwankten zumeist zwischen weniger als 1 % und etwa 2 % (z. B. Bruynzeel et al. 2005; Carlsen et al. 2007; ESSCA Writing Group 2008). Mit dem 1%igen „Mercapto-Mix“ wurden kaum geringere Reaktionsquoten als mit dem 2%igen „Mercapto-Mix“ ermittelt (ESSCA Writing Group 2008; Geier et al. 2002). In mehreren europäischen multizentrischen Studien (z. B. Uter et al. 2015) wurden ähnlich hohe Reaktionsquoten auf 2-Mercaptobenzothiazol berichtet wie sie in Deutschland (0,6 % von 106 421 getesteten Patienten; Geier und Schubert 2021), Großbritannien (0,8 % von 3062 getesteten Patienten; Britton et al. 2003), Dänemark (0,5 % von 14 998 getesteten Patienten; Carlsen et al. 2007) oder Nordamerika (0,8 % (von 3842 getesteten Patienten) bis 1 % (von 1039 getesteten Patienten); z. B. Davis et al. 2008) gefunden wurden, wobei jedoch zum Teil nationale oder regionale



Unterschiede bestanden (z. B. Uter et al. 2009). Eine niedrigere Quote von positiven Reaktionen auf 2 % 2-Mercaptobenzothiazol wurde zum Beispiel aus Litauen berichtet (Beliauskienė et al. 2011).

Höhere Quoten als die durchschnittlich im Gesamtkollektiv beobachtete Reaktionsquote auf 2-Mercaptobenzothiazol/„Mercapto-Mix“ (0,7 %) (Adams und Warshaw 2006) fanden sich bei weiblichen Reinigungskräften und Altenpflegerinnen mit beruflich bedingter Dermatose (13 von 692, 1,9 % bzw. 9 von 666, 1,4 %) auf 2 % 2-Mercaptobenzothiazol (Liskowsky et al. 2011; Schubert et al. 2017).

In den Jahren von 2000 bis 2007 wurden 773 Patienten im Epikutantest mit 27 Bestandteilen einer Gummiinhaltsstoff-Reihe getestet, wobei insgesamt 245 Patienten (31,7 %) auf mindestens eine der Testzubereitungen eine positive Reaktion zeigten. Auf 1 % 2-Mercaptobenzothiazol reagierten 15 von 753 (2,0 %), auf 2 % 2-Mercaptobenzothiazol 9 von 376 (2,7 %) und auf den 1%igen „Mercapto-Mix“ 9 von 738 Getesteten (1,2 %) mit einer als relevant bewerteten Reaktion (Bendewald et al. 2010).

Bei Patienten mit Gummihandschuh-bedingtem Berufsekzem fand sich im Zeitraum von 2002 bis 2010 kein Rückgang der Sensibilisierungshäufigkeit gegen die zum Screening in der Standardreihe getesteten Mercaptobenzothiazole (Geier et al. 2012).

Multifaktorielle Analysen der IVDK-Daten aus den Jahren 1992 bis 2000 ergaben im Vergleich zu Haushalts- und Reinigungsberufen bei Patienten aus folgenden Berufen erhöhte Odds Ratio (OR) für eine Reaktion auf 2-Mercaptobenzothiazol oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate: Druck- und Papierindustrie (OR 1,77), Metallarbeiter (OR 1,51) und Arbeiter aus der Bauindustrie (OR 1,36) (Uter et al. 2002). Auch bei Friseurinnen fand sich im Vergleich zu Kundinnen eine höhere Reaktionsquote auf 2-Mercaptobenzothiazol (OR 1,97) (Uter et al. 2003).

#### 4.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

#### 4.7 Kanzerogenität

In einer Studie an insgesamt 1059 Beschäftigten einer Gummi/Kautschuk-Fabrik in West Virginia, USA, war die Mortalität aufgrund von Harnblasenkrebs für Exponierte ( $n = 270$ , 7405 Personenjahre), die nur gegen 2-Mercaptobenzothiazol exponiert waren, nicht erhöht (0 beobachtet, 0,2 erwartet). Für Beschäftigte ( $n = 89$ , 2405 Personenjahre) mit zusätzlicher Exposition gegen 4-Aminobiphenyl (keine Angabe zur Expositionshöhe) war die Mortalität aufgrund von Harnblasenkrebs deutlich höher (8 beobachtet, 0,3 erwartet, standardisiertes Mortalitätsverhältnis (SMR) 27,1 (95%-Konfidenzintervall (KI): 11,7–53,4), als für diejenigen, die gemäß ihrer Tätigkeit nicht gegen 4-Aminobiphenyl ( $n = 511$ , 14 940 Personenjahre) exponiert waren (5 beobachtet, 1,2 erwartet, SMR 4,3 (95%-KI: 1,4–10,0)). Die Beschäftigten wurden anhand der Beschäftigungsjahre und der abgeschätzten Exposition in vier Gruppen bezüglich ihrer kumulativen Exposition eingeteilt: keine, niedrige ( $0,01$ – $1,9 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ), mittlere ( $2,0$  bis  $7,9 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) und hohe ( $8,0$  bis  $129 \text{ mg/m}^3 \times \text{Jahre}$ ) Exposition. In Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol wurde ein erhöhtes relatives Risiko (RR) in der mittleren Expositionsgruppe von 3,5 (95%-KI: 0,1–19,5) und in der hohen von 6,5 (95%-KI: 1,8–16,6) für Harnblasenkrebs beobachtet. Der Trend-Test war statistisch signifikant ( $p = 0,04$ ). Diese Subkohorte beinhaltet jedoch auch Arbeiter, die aufgrund firmenweiter Tätigkeiten potentiell gegen 4-Aminobiphenyl exponiert waren (Collins et al. 1999).

In einer Fabrik in Wales, UK, zur Gummiherstellung wurden im Zeitraum von 1955 bis 1996 an insgesamt 2160 männlichen Beschäftigten, 288 davon ausschließlich gegen 2-Mercaptobenzothiazol und dessen Derivate exponiert, die Mortalität und das Erkrankungsrisiko für verschiedene Krebsarten untersucht. Von weiteren 69 Beschäftigten, die auch gegen 2-Mercaptobenzothiazol und dessen Derivate exponiert waren, waren 37 zusätzlich gegen Phenyl-2-naphthylamin, 24 gegen o-Toluidin und acht gegen alle drei Stoffe exponiert. Es wurden nur Beschäftigte in die Studie mit einbezogen, die mehr als sechs Monate im Betrieb gearbeitet hatten. Die Expositionshöhe wurde für 2-Mercaptobenzothiazol seit dem Jahr 1977 erfasst und folgende Expositionsgruppen wurden gebildet: 0 mg/m<sup>3</sup>, sehr niedrige (0–1 mg/m<sup>3</sup>), niedrige (1–2,5 mg/m<sup>3</sup>), mittlere (2,5–6 mg/m<sup>3</sup>) und hohe (6–20 mg/m<sup>3</sup>) Exposition. Zusätzlich wurden drei Gruppen mit kumulativen Expositionen von 0,01 bis 21,24 mg/m<sup>3</sup> × Jahre, 21,25 bis 63,74 mg/m<sup>3</sup> × Jahre und > 63,75 mg/m<sup>3</sup> × Jahre für 2-Mercaptobenzothiazol betrachtet. Bei den insgesamt 357 Beschäftigten, die gegen 2-Mercaptobenzothiazol exponiert waren, war die Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren (7 beobachtet, 1,72 erwartet, SMR 4,08) und von Dickdarmtumoren (7 beobachtet, 2,73 erwartet, SMR 2,57) statistisch signifikant erhöht. Das relative altersadjustierte Risiko (RR) war in der niedrigsten kumulativen Expositionsgruppe am höchsten und statistisch signifikant, 0,01 bis 21,24 mg/m<sup>3</sup> × Jahre: RR 2,96 (95%-KI: 1,11–7,86), 21,25 bis 63,74 mg/m<sup>3</sup> × Jahre: RR 2,5 (95%-KI: 0,74–8,38) und > 63,75 mg/m<sup>3</sup> × Jahre: RR 1,72 (95%-KI: 0,23–12,82). Erfolgte die Berechnung der relativen Risiken unter Berücksichtigung aller vier Chemikalien, gegen die eine mögliche Exposition bestand (2-Mercaptobenzothiazol, Phenyl-2-naphthylamin, o-Toluidin und Anilin (insgesamt 385 Beschäftigte)), so reduzierten sich die Risiken deutlich und waren auch nicht mehr statistisch signifikant erhöht. Die erhöhte Mortalität für Harnblasenkrebs in der niedrigsten kumulativen Expositionsgruppe ist schwierig zu bewerten, da sich aufgrund der geringen Fallzahlen schon eine Fehlklassifizierung von ein bis zwei Fällen stark auf das Studienergebnis auswirken würde (Sorahan et al. 2000).

Eine frühere Studie mit der gleichen Kohorte ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte tumorbedingte Mortalität aufgrund einer Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol. Von insgesamt 360 gegen 2-Mercaptobenzothiazol oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate exponierten Beschäftigten waren drei an Harnblasentumoren verstorben, von denen zwei auch gegen Anilin und o-Toluidin exponiert waren (Sorahan und Pope 1993).

In einer Folgestudie für den Zeitraum von 1955 bis 2005 war die Mortalität an Harnblasenkrebs für die gesamte Kohorte von 2160 Personen nicht statistisch signifikant erhöht (beobachtet 22, erwartet 14,43, SMR 1,52 (95%-KI: 0,96–2,31)). In der Subkohorte von 611 Beschäftigten, die entweder gegen einen oder mehrere der vier Stoffe 2-Mercaptobenzothiazol, Anilin, o-Toluidin oder Phenyl-2-naphthylamin exponiert waren, wurde eine erhöhte Mortalität für Harnblasenkrebs beobachtet (beobachtet 11, erwartet 3,96, SMR 2,78 (95%-KI: 1,39–4,97)) im Vergleich zu den übrigen Beschäftigten, die nicht gegen einen der Stoffe exponiert waren. Für die Mercaptobenzothiazol-Exponierten (n = 363) wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Mortalität für Harnblasenkrebs (8 beobachtet, 2,14 erwartet, SMR 3,74 (95%-KI: 1,62–7,37)) und eine statistisch signifikante Erhöhung der Morbidität (12 beobachtet, 4,75 erwartet, „standardized registration ratios“ (SRR) 2,52 (95%-KI: 1,31–4,41)) im Vergleich mit nationalen Werten gezeigt. Zu mehr als einer der vier Subkohorten gehörten 266 Beschäftigte und acht gehörten zu allen Subkohorten. Die interne multivariate Analyse des relativen Risikos für Harnblasenkrebs in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol, unter Berücksichtigung von Alter, Exposition gegen o-Toluidin, Anilin und Phenyl-2-naphthylamin ergab einen positiven nicht statistisch signifikant monotonen Trend (p = 0,16). Das relative Risiko in der höchsten 2-Mercaptobenzothiazol-Expositionskategorie (> 63,75 mg/m<sup>3</sup> × Jahre, siehe auch Sorahan et al. 2000) war 2,12 (95%-KI: 0,64–7,06). Für gegen o-Toluidin-Exponierte wurde die höchste Zunahme der Mortalität an Harnblasenkrebs und ein statistisch signifikant positiver Trend in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition ermittelt (p < 0,05). Die Autoren diskutieren, dass die erhöhte Mortalität nicht alleine auf die Exposition gegen o-Toluidin zurückgeführt werden kann. Ein Beitrag von 2-Mercaptobenzothiazol und Phenyl-2-naphthylamin zur erhöhten Mortalität ist denkbar (Sorahan 2008).

In einer späteren Auswertung wurden die Daten der gleichen Kohorte von 363 gegen Mercaptobenzothiazol-Exponierten mit zwei verschiedenen Analysemethoden, der indirekten Standardisierung und der Poisson-Regression, ausgewertet. Verglichen mit den nationalen Mortalitätsraten wurde eine statistisch signifikante Erhöhung für Darmkrebs (beobachtet 8, erwartet 3,45, SMR 2,32 (95%-KI: 1–4,57), p < 0,05) und Harnblasenkrebs (beobachtet 8, erwartet 2,14, SMR 3,74 (95%-KI: 1,62–7,37), p < 0,01) beobachtet. Weiter wurde eine statistisch signifikant erhöhte Morbidität für die Zeit von 1971 bis 2005 für Harnblasenkrebs (beobachtet 12, erwartet 4,75, SRR 2,53 (95%-KI: 1,31–4,41), p < 0,001)



und multiples Myelom (beobachtet 4, erwartet 0,86, SRR 4,65 (95%-KI: 1,27–11,9),  $p < 0,05$ ) berechnet. Weiterhin ergab die Auswertung in der niedrigsten kumulativen Expositionsgruppe ein statistisch signifikant erhöhtes Lungenkrebsrisiko, in der mittleren ein erhöhtes Darmkrebsrisiko und in beiden Gruppen ein erhöhtes relatives Risiko für multiple Myelome. Der Autor schlussfolgert, dass 2-Mercaptobenzothiazol vermutlich ein Humankanzerogen ist, jedoch weitere Studien für eine zuverlässige Bewertung des Krebsrisikos nach Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol notwendig sind (Sorahan 2009).

**Fazit:** Aus den dargestellten Studien liegen Hinweise vor, dass 2-Mercaptobenzothiazol Harnblasenkrebs beim Menschen induziert. Die vorliegenden Studien reichen jedoch aufgrund der insgesamt kleinen Fallzahl und eventueller Mischexposition gegen die Humankanzerogene für Harnblasentumoren o-Toluidin und 4-Aminobiphenyl nicht aus, um eine humankanzerogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol zu belegen.

## 5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

### 5.1 Akute Toxizität

#### 5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die  $LC_{50}$  bei der Ratte lag nach vierstündiger Exposition über  $1270 \text{ mg/m}^3$  bzw. nach siebenstündiger Exposition über  $715 \text{ mg/m}^3$ . 2-Mercaptobenzothiazol wurde als Staub inhaliert. Nach 90 Minuten wurde Ptosis und verminderte Aktivität beobachtet. Direkt im Anschluss an die Exposition starben keine Tiere und auch nicht während der zweiwöchigen Nachbeobachtungszeit. Weiterhin wurden keine nekrotischen Veränderungen in den Organen beobachtet (ECHA 2018; Greim 1999).

#### 5.1.2 Orale Aufnahme

Die orale  $LD_{50}$  bei Maus, Ratte und Meerschweinchen beträgt  $1680\text{--}11\,800 \text{ mg/kg KG}$  und die dermale  $LD_{50}$  bei Kaninchen mehr als  $7940 \text{ mg/kg KG}$ . Als akute Vergiftungssymptome zeigten die Tiere eine reduzierte Bewegungsaktivität und Muskelschwäche, Lethargie, Prostration, ausgeprägte Vasodilatation, starke Salivation, Lakrimation, Leberverfärbungen, Entzündungen des Magen-Darm-Trakts und tonisch-klonische Krämpfe (ECHA 2018; Greim 1999).

#### 5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale  $LD_{50}$  beträgt bei Kaninchen mehr als  $7940 \text{ mg/kg KG}$ . Nach ein bis zwei Tagen wurde bei den Tieren Appetitlosigkeit und verminderte Aktivität beobachtet (ECHA 2018; Greim 1999).

### 5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

#### 5.2.1 Inhalative Aufnahme

Nach inhalativer Exposition gegen  $350$  bis  $400 \text{ mg 2-Mercaptobenzothiazol/m}^3$  (Partikelgröße nicht angegeben) für zwei Stunden pro Tag, 15 Tage lang, traten bei zehn Ratten eine geringe Körpergewichtsverminderung (im Durchschnitt  $5 \text{ g}$ ), keine Erhöhung des Sauerstoffverbrauchs, keine klinisch beobachtbare Reizwirkung und keine Veränderung der neurophysiologischen Parameter Chronaxie und Rheobase an den Streckmuskeln der Hinterbeine auf. Die Lungen waren außer unbedeutenden Verdickungen der Alveolarsepten ohne Befund (k. w. A. zur Inzidenz) (Vorob'eva und Mezentseva 1962). Es liegen keine weiteren Studien nach inhalativer Exposition vor.

### 5.2.2 Orale Aufnahme

Studien zur subakuten, subchronischen und chronischen Toxizität sind ausführlich in Greim (1999) beschrieben. Im Folgenden und in [Tabelle 1](#) werden nochmals die NTP-Studien (NTP 1988) ausführlich dargestellt.

Nach 13-wöchiger Gabe von 2-Mercaptobenzothiazol mit der Schlundsonde, ließ sich für die **Ratte** kein NOAEL ableiten. In der niedrigsten Dosisgruppe, 188 mg/kg KG und Tag, war sowohl bei den männlichen als auch bei den weiblichen Ratten das Lebergewicht statistisch signifikant erhöht. Nach zweijähriger Applikation traten bei den männlichen Tieren ab der niedrigsten Dosis von 375 mg/kg KG und Tag Hyperplasien in der Hypophyse, im Pankreas, in der Nebenniere, in der Präputialdrüse und im Nierenbecken auf (Inzidenzen siehe [Tabelle 1](#)). Bei allen männlichen und bei 75 % der weiblichen Tiere, auch in den Kontrollgruppen, war Nephropathie zu beobachten, deren Schweregrad bei den behandelten männlichen Ratten erhöht war (3,4 in beiden Dosisgruppen, 2,3 in der Kontrollgruppe). Zusätzlich traten zahlreiche toxische Effekte in unterschiedlichen Organen (Herz, Leber, Schilddrüse, Hoden) mit hohen Inzidenzen sowohl bei den Kontrolltieren als auch bei den exponierten Tieren auf (siehe [Tabelle 2](#)). Da kein behandlungs- und dosisabhängiger Trend der Inzidenzen festzustellen ist und Angaben über Schweregrade fehlen, werden die Befunde als zufällige alterskonforme Veränderungen bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Bewertung der systemischen Toxizität nur sehr eingeschränkt möglich.

Der Vormagen wies ab der niedrigsten Dosierung Entzündungen, epitheliale Hyperplasie und Hyperkeratosen auf, was auf lokal reizende Wirkungen durch die Bolusgabe mit der Schlundsonde zurückgeführt werden kann. Retinopathien und Katarakte traten vermehrt nur in der niedrigsten Dosisgruppe der männlichen und weiblichen Tiere auf. Für die Ratte lässt sich somit kein NOAEL ableiten.

Für die **Maus** lässt sich aus der 13-Wochen-Studie ein NOAEL von 94 mg/kg KG und Tag ableiten. Bei den männlichen Tieren war das Lebergewicht bei der nächst höheren Dosis von 188 mg/kg KG und Tag statistisch signifikant erhöht, in den beiden höheren Dosisgruppen nicht mehr. Ab 375 mg/kg KG und Tag waren die Tiere lethargisch und hatten struppiges Fell. Es traten keine weiteren Effekte auf. Nach zweijähriger Applikation war die Inzidenz für Bronchopneumonie bei den männlichen und weiblichen Mäusen erhöht, was auf eine Infektion mit dem Sendai-Virus (Nachweis des Antikörpers) zurückgeführt wurde. In der 13. Woche starben jeweils sechs männliche und vier weibliche Mäuse in der hohen Dosisgruppe an fehlerhafter Applikation. Es wurden keine weiteren nicht-neoplastischen Effekte beobachtet. Es wird beschrieben, dass die Tiere nach Applikation mit der Schlundsonde lethargisch waren und Verhaltensauffälligkeiten zeigten.

**Tab. 1** Studien mit F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen nach Schlundsondengabe von 2-Mercaptobenzothiazol (NTP 1988)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dauer, Dosis [mg/kg KG und Tag], Applikation	Befunde
<b>Ratte</b> , F344, 5 ♂, 5 ♀	<b>16 Tage</b> (12 Dosen), 0, 156, 313, 625, 1250, 2500 in Maiskeimöl, Schlundsonde	<b>1250 mg/kg KG</b> : NOAEL; <b>2500 mg/kg KG</b> : KG ↓ (8–14 %), histopathologisch untersucht: alle Kontrolltiere, alle ♂ und ein ♀ bei 2500 mg/kg KG, ein ♂ bei 313 mg/kg KG, keine Effekte
<b>Ratte</b> , F344, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen</b> , 5 d/Wo, 0, 188, 375, 750, 1500 in Maiskeimöl, Schlundsonde, Histopathologie an einigen Tieren aller Gruppen (Anzahl nicht angegeben)	Verhaltensauffälligkeiten aufgrund der Applikation durch Schlundsonde, bis zur höchsten Dosis keine histopathologischen Effekte, <b>188, 375, 750, 1500 mg/kg KG</b> : ♂: rel. Lebergewicht ↑ (14*, 23**, 43**, 34** %), ♀: rel. Lebergewicht ↑ (24**, 25**, 31**, 36** %); <b>ab 375 mg/kg KG</b> : KG-Entwicklung ↓ bis maximal 15 %; <b>750 mg/kg KG</b> : ♀ KG ↓*; <b>1500 mg/kg KG</b> : ♂ KG ↓*

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Dauer, Dosis [mg/kg KG und Tag], Applikation	Befunde
<b>Ratte</b> , F344, 50 ♂, 50 ♀	<b>2 Jahre</b> , 5 d/Wo, ♂: 0, 375, 750, ♀: 0, 188, 375 in Maiskeimöl, Schlundsonde	Ratten lethargisch nach Dosierung, ♂ u. ♀: Inzidenzen für Hyperplasien in Hypophyse, Pankreas, Nebenniere, Präputialdrüse siehe Tabellen 2 und 5; ♂: <b>ab 0 mg/kg KG</b> : 100 % Nephropathie (tubuläre Degeneration u. Regeneration), Schweregrad: 3,4 in beiden Dosisgruppen, 2,3 in der Kontrollgruppe; <b>375 mg/kg KG</b> : Nierenbecken: Hyperplasie 4/50, Übergangszellpapillom 1/50, Übergangszellkarzinom 1/50, Nierentubuli fokale Hyperplasie 3/50, tubuläres Adenom 1/50, Lunge: Hämorrhagie 6/50, Vormagen: Ulkus 5/50, Entzündung 11/50, epitheliale Hyperplasie 12/50, Hyperkeratose 12/50, Auge: Retinopathie: 10/50, Katarakt: 6/50; <b>750 mg/kg KG</b> : Nierenbecken: Hyperplasie 1/49, Übergangszellpapillom 1/49, Nierentubuli fokale Hyperplasie 3/49, tubuläres Adenom 1/49, Auge: Retinopathie 0/50, Katarakt 0/50, Lunge: Hämorrhagie 9/50, Vormagen: Ulkus 5/50, Entzündung 14/50, epitheliale Hyperplasie 17/50, Hyperkeratose 17/50; ♀: <b>ab 0 mg/kg KG</b> : Nephropathie 75 %; <b>188 mg/kg KG</b> : Vormagen: Ulkus 3/50, Entzündung 4/50, epitheliale Hyperplasie 4/50, Hyperkeratose 4/50, Auge: Retinopathie 9/50, Katarakt 8/50, KG ↑ (bis 11 %); <b>375 mg/kg KG</b> : Vormagen: Ulkus 5/50, Entzündung 7/50, epitheliale Hyperplasie 1/50, Hyperkeratose 1/50, Auge: Retinopathie 0/50, Katarakt 0/50, KG ↑ (bis 11 %)
<b>Maus</b> , B6C3F1, 5 ♂, 5 ♀	<b>16 Tage</b> (12 Dosen), 0, 188, 375, 750, 1500, 3000 in Maiskeimöl, Schlundsonde	<b>1500 mg/kg KG</b> : Mortalität: ♀ 4/5, lethargisch nach Applikation; <b>3000 mg/kg KG</b> : Mortalität: ♂ 4/5, ♀ 5/5, keine histopathologische Untersuchung
<b>Maus</b> , B6C3F1, 10 ♂, 10 ♀	<b>13 Wochen</b> , 5 d/Wo, 0, 94, 188, 375, 750, 1500 in Maiskeimöl, Schlundsonde, Histopathologie an einigen Tieren aller Gruppen (Anzahl unbekannt)	<b>94 mg/kg KG</b> : NOAEL; <b>188 mg/kg KG</b> : ♂ rel. Lebergewicht ↑ (9* %); <b>ab 375 mg/kg KG</b> : Lethargie, struppiges Fell; <b>ab 750 mg/kg KG</b> : klonische Krämpfe, Tränenfluss, Speichelfluss, Mortalität: ♀ 2/10; <b>1500 mg/kg KG</b> : Mortalität: ♂ 5/10, ♀ 7/10 (2 aufgrund fehlerhafter Applikation), rel. Lebergewicht ↑ (♀ 28**%, ♂ 20**%)
<b>Maus</b> , B6C3F1, 50 ♂, 50 ♀	<b>2 Jahre</b> , 5 d/Wo, 0, 375, 750 in Maiskeimöl, Schlundsonde	Mäuse lethargisch nach Dosierung, in 13. Wo 6 ♂ u. 4 ♀ in hoher Dosisgruppe an fehlerhafter Applikation gestorben, Bronchopneumonie: ♂: 12/49 (24 %), 16/50 (32 %), 16/50 (32 %), ♀: 13/50 (26 %), 24/49 (49 %), 18/50 (36 %), wahrscheinlich bedingt durch Sendai-Virus

\*p&lt;0,05; \*\*p&lt;0,01

Tab. 2 Nicht-neoplastische Befunde bei der F344-Ratte in der 2-Jahre-Studie (NTP 1988)

	Dosis [mg/kg KG und Tag]		
	0	♂: 375/♀: 188	♂: 750/♀: 375
♂			
Herz, chronische Entzündung	48/50 (96 %)	46/50 (92 %)	50/50 (100 %)
Leber, fokale Zellveränderung	45/50 (90 %)	24/50 (48 %)	18/50 (36 %)
Leber (periportal) chronische Entzündung	45/50 (90 %)	46/50 (92 %)	36/50 (72 %)

Tab. 2 (Fortsetzung)

	Dosis [mg/kg KG und Tag]		
	0	♂: 375/♀: 188	♂: 750/♀: 375
Nephropathie	50/50 (100 %)	50/50 (100 %)	49/49 (100 %)
Milz, Hämatopoese	44/50 (88 %)	41/50 (82 %)	43/48 (88 %)
Milz, Pigmentierung	44/50 (88 %)	39/50 (78 %)	46/48 (94 %)
Gallenganghyperplasie	46/50 (92 %)	49/50 (98 %)	47/50 (94 %)
Mineralisierung der Nierentubuli	25/50 (50 %)	24/50 (48 %)	33/49 (67 %)
Schilddrüse, zystische Follikel	6/50 (12 %)	8/50 (16 %)	12/50 (24 %)
Schilddrüse, C-Zell-Hyperplasie	28/50 (56 %)	38/50 (76 %)	34/50 (68 %)
Präputialdrüse, chronische Entzündung	34/50 (68 %)	34/50 (68 %)	33/50 (66 %)
Prostata, chronische Entzündung	10/50 (20 %)	7/50 (14 %)	7/50 (14 %)
Hoden, Atrophie	48/50 (96 %)	46/50 (92 %)	44/50 (88 %)
Hoden, interstitielle Zellen, Hyperplasie	46/50 (92 %)	45/50 (90 %)	45/50 (90 %)
Hoden/Tubulus, Mineralisierung	35/50 (70 %)	30/50 (60 %)	37/50 (74 %)
<b>♀</b>			
Lunge, Hämorrhagie	10/50 (20 %)	10/50 (20 %)	9/50 (18 %)
Milz, Pigmentierung	50/50 (100 %)	44/50 (88 %)	49/50 (98 %)
Milz, Hämatopoese	38/50 (76 %)	38/50 (76 %)	41/49 (82 %)
Herz, chronische Entzündung	46/50 (92 %)	47/50 (94 %)	47/50 (94 %)
Leber, fokale Zellveränderung	43/50 (86 %)	42/50 (84 %)	39/50 (78 %)
Leber, (periportal) chronische Entzündung	42/50 (84 %)	45/50 (90 %)	45/50 (90 %)
Gallenganghyperplasie	34/50 (68 %)	42/50 (84 %)	45/50 (90 %)
Pankreas, Atrophie	15/50 (30 %)	27/50 (54 %)	16/50 (32 %)
Magenfundus, Erweiterung	31/49 (63 %)	41/50 (82 %)	31/50 (62 %)
Nephropathie	38/50 (76 %)	42/50 (84 %)	41/50 (82 %)
Niere/Tubulus, Mineralisierung	46/50 (92 %)	44/50 (88 %)	46/50 (92 %)
Niere/Tubulus, Pigmentierung	46/50 (92 %)	48/50 (96 %)	46/50 (92 %)
Hypophysenvorderlappen, multiple Zysten	20/49 (41 %)	22/50 (44 %)	11/50 (22 %)
Hypophysenvorderlappen, Hyperplasie	8/49 (16 %)	10/50 (20 %)	6/50 (12 %)
Nebennierenrinde, fettige Degeneration	8/50 (16 %)	19/50 (38 %)	15/50 (30 %)
Nebennierenrinde, Hyperplasie	11/50 (22 %)	8/50 (16 %)	9/50 (18 %)
Nebennierenmark, Hyperplasie	5/50 (10 %)	8/50 (16 %)	2/50 (4 %)
Schilddrüse, zystische Follikel	4/50 (8 %)	3/50 (6 %)	6/50 (12 %)
Schilddrüse, C-Zell-Hyperplasie	30/50 (60 %)	42/50 (84 %)	34/50 (68 %)
Brustdrüse, multiple Zysten	26/50 (52 %)	40/50 (80 %)	33/50 (66 %)
Klitorisdrüse, chronische Entzündung	18/50 (36 %)	25/50 (50 %)	18/50 (36 %)
Uterus/Endometrium, Hyperplasie	8/50 (18 %)	14/50 (28 %)	6/50 (12 %)

Jeweils 30 männliche und weibliche Slc:ddy-Mäuse erhielten 20 Monate lang 0, 30, 120, 480 oder 1920 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Futter, was einer täglichen Aufnahme von 3,6; 14,7; 57,9 oder 289,4 mg/kg KG für die männlichen Tiere und 3,6; 13,5; 58,8 oder 248 mg/kg KG für die weiblichen Tiere entsprach. Die Reinheit von 2-Mercaptobenzothiazol wurde nicht angegeben. Verwendet wurde technisches 2-Mercaptobenzothiazol, das Handelsprodukt Nokuseller M,

formuliert in Olivenöl. Zwischentötungen erfolgten nach sechs und zwölf Monaten. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den männlichen Mäusen in der höchsten Dosisgruppe von Beginn an verringert und ca. ab der 65. Woche auch ab der niedrigsten Dosisgruppe. Nach 20 Wochen war der Hämatokritwert bei den männlichen Mäusen statistisch signifikant verringert. Bei den weiblichen Mäusen waren nur in der zweithöchsten Dosisgruppe und nur nach dem 6. Monat der Hämatokritwert statistisch signifikant verringert und nach 20 Wochen die MCHC (mittlere korpuskuläre Hämoglobin-Konzentration) statistisch signifikant erhöht. Organgewichte und serologisch biochemische Parameter waren unverändert. Es wurden keine verstärkten histopathologischen Veränderungen in der Lunge oder der Leber im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet. Ab 57,9 mg/kg KG wurde bei den männlichen Tieren eine Zunahme an Zellinfiltrationen im Interstitium der Niere am Ende der Studie beobachtet. Tumore in der Niere traten nicht auf. Da auch die Kontrolltiere eine hohe Spontaninzidenz an interstitiellen Zellinfiltrationen in der Niere aufwiesen, ist dieser Effekt wohl nicht als substanzbedingt anzusehen (Greim 1999; Ogawa et al. 1989, Studie in Japanisch mit nachträglicher Übersetzung). Die Autoren leiten aus dieser Studie für die männliche Maus einen NOAEL von 14,7 mg/kg KG und Tag und für die weibliche Maus einen NOAEL von 13,5 mg/kg KG und Tag ab. Aufgrund der unzureichenden Dokumentation und der geringen Tierzahl (5–10 Tiere) wird die Studie zur Bewertung nicht herangezogen.

**Fazit:** Für die **Ratte** lässt sich aus den Langzeitstudien kein NOAEL, sondern nur ein LOAEL ableiten. In der 13-Wochen-Studie trat ab 188 mg/kg KG und Tag relative Lebergewichtserhöhung auf. Bei den männlichen Tieren wurden in der 2-Jahre-Studie ab 375 mg/kg KG und Tag Hyperplasien, ein Übergangszellpapillom und ein Übergangszellkarzinom im Nierenbecken und in den Nierentubuli fokale Hyperplasien und ein tubuläres Adenom beobachtet. Bei den männlichen und weiblichen Tieren (ab 188 mg/kg KG und Tag) wies der Vormagen Entzündungen, epitheliale Hyperplasien und Hyperkeratosen auf, was auf die Applikation mit der Schlundsonde zurückgeführt werden kann. Weiterhin traten Retinopathien und Katarakte auf. Für die **Maus** lässt sich ein NOAEL von 94 mg/kg KG und Tag aus der 13-Wochen-Studie ableiten, dieser ist jedoch als unsicher anzusehen, da nur eine unbestimmte Anzahl von Tieren pro Gruppe einer histopathologischen Untersuchung unterzogen worden ist. Die Validität der 2-Jahre-Studie ist aufgrund erhöhter Inzidenzen an Bronchopneumonie, die wahrscheinlich auf die Infektion mit dem Sendai-Virus zurückzuführen sind, fraglich.

### 5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Seit der Begründung aus dem Jahr 1999 liegen keine neuen Publikationen zur Wirkung auf die Haut und Schleimhäute vor. In den folgenden Abschnitten wird die Reizwirkung ausführlich dargestellt.

#### 5.3.1 Haut

Eine hautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol wurde beim Kaninchen weder bei 24-stündiger semiokklusiver Applikation auf die intakte oder skarifizierte Haut noch bei 24-stündiger okklusiver Applikation auf die intakte Haut festgestellt (Arthur D. Little Inc. 1977; Younger Laboratories 1974, 1975). Die okklusive Applikation einer 10%igen Formulierung in Aceton und Maiskeimöl führte beim Meerschweinchen zu leichten Reizeffekten. Zur Vorbereitung der Haut werden keine Angaben gemacht (Eastman Kodak Company 1979).

Auf die geschorene und verletzte Rückenhaut von vier Neuseeländer-Kaninchen wurde ein Areal von etwa 1 × 2 cm mit 2-Mercaptobenzothiazol (aufgereinigtes Handelsprodukt Rotax, keine Angaben zur Reinheit) in öligem oder wässriger Suspension in den Konzentrationen 0,5; 1; 2 oder 4% aufgetragen. Die Applikationsstellen wurden täglich bezüglich des Ausmaßes der Erythembildung, der Abheilung der Narbenbildung und des Auftretens anderer Effekte befundet. Es wurde kein Einfluss von 2-Mercaptobenzothiazol auf das Heilverhalten der Einschnitte beobachtet (Guess und O'Leary 1969).

Eine 0,5-, 1-, 2- oder 4%ige Suspension von 2-Mercaptobenzothiazol (aufgereinigtes Handelsprodukt Rotax, keine Angaben zur Reinheit) in Carboxymethylzellulose-Kochsalzlösung bzw. Baumwollsamöl wurden intradermal je vier Kaninchen in die enthaarte Rückenhaut appliziert. Zur Sichtbarmachung des Areals und zur Evaluierung der Stärke der Irritation wurde den Tieren innerhalb von 30 Minuten durch die Ohrvene eine Trypanblau-Lösung verabreicht. Der Grad der Irritation (Erytheme, Ödeme, Nekrosen) wurden 24 Stunden nach der intradermalen Applikation beurteilt.



Die Tiere wurden 48 Stunden nach Behandlung getötet und es wurden zur mikroskopischen Untersuchung Gewebeproben der Applikationsstellen entnommen. Nur 2-Mercaptobenzothiazol als 4%ige Ölsuspension wirkte reizend. Die Reizwirkung wurde als schwach und vorübergehend bewertet und war schwächer als diejenige einer 20%igen Ethanol-Lösung (Positivkontrolle). Histologisch wurde 24 Stunden nach Injektion der 4%igen Ölsuspension eine schwache Entzündung diagnostiziert. Die histologische Untersuchung 48 Stunden nach der Applikation war ohne Befund (Guess und O'Leary 1969).

Weitere Studien, in denen Angaben zur Tierzahl oder zur Applikationsart oder -dauer fehlen, sind in [Tabelle 3](#) dargestellt. Auch in diesen Studien wurde die Wirkung an der Haut als nicht oder geringfügig reizend bewertet.

**Tab. 3** Studien zur Reizwirkung von 2-Mercaptobenzothiazol an der Haut

Anzahl	Dauer	Dosis	Effekte	Bewertung	Literatur
<b>Neuseeländer-Kaninchen</b>					
6	24 h, (okklusiv: k. A.), Ablesezeitpunkt: 24, 48, 72 h	0,5 g (Puder, angefeuchtet mit Wasser, Reinheit 96 %)	keine	nicht hautreizend	Younger Laboratories 1974, 1975
2	24 h, okklusiv, abradierte Haut, Ablesezeitpunkt: 24, 72 h	0,5 g in 0,5 ml Wasser	keine	nicht hautreizend	Arthur D. Little Inc. 1977
1	okklusiv, intakte Haut: 10mal appliziert (Bauch), abradierte Haut: 3mal appliziert (Bauch), Ablesezeitpunkt: täglich	Reinstoff	intakte Haut: geringfügige Hyperämie nach jeder Applikation, nach 21 Tagen: o. B., abradierte Haut: sehr geringfügige Hyperämie, nach 21 Tagen: o. B.	nicht bis geringfügig reizend	Biochemical Research Laboratory 1961
1	okklusiv, intakte Haut: 10mal appliziert (Bauch u. Ohr), abradierte Haut: 3mal appliziert (Bauch), Ablesezeitpunkt: täglich	10%ige Suspension in Dowanol DPM	intakte Haut: Ohr: geringfügige Abschuppung, Bauch: gering- fügige Hyperämie nach jeder Applikation, mäßige Abschup- pfung, nach 21 Tagen: o. B., abradierte Haut: geringfügige Hyperämie u. Abschuppung, nach 21 Tagen: Heilung mit Narben	nicht bis geringfügig reizend	
je 1 pro Dosis	24 h, okklusiv, abradierte Haut, Ablesezeitpunkte: 24 h, 7 d, 14 d	300, 1000, 3000 mg/ kg KG	300 mg/kg KG: NOAEL, ab 1000 mg/kg KG: geringfügige bis leichte Irritation, kaum merkliche blasse rote Erytheme u. leichte Ödeme, geringfügige Abschuppung	k. A.	IBT 1977
<b>Meerschweinchen</b>					
k. A.	24 h, okklusiv, k. w. A.	10%ige Formulierung in Aceton u. Maiskeimöl	geringfügige Reizeffekte	k. A.	Eastman Kodak Company 1979

k. A.: keine Angabe; o. B.: ohne Befund

### 5.3.2 Auge

Studien zur Reizwirkung am Auge sind in [Tabelle 4](#) dargestellt.

In allen Studien werden am Kaninchenauge nach Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol innerhalb der ersten 24 Stunden geringfügige bis leichte reversible Reizeffekte mit Ausfluss, Konjunktivitis und Iritis beschrieben. Mit Ausnahme einer Studie (Arthur D. Little Inc. 1977) waren die Augen 48 Stunden nach der Applikation ohne Befund. Nur in einer Studie und dort nur bei einem von drei Tieren wurden reversible Corneaveränderungen beschrieben, die

nach 72 Stunden nicht mehr zu beobachten waren (IBT 1977). Nach Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol wurden Iritis und Konjunktivitis in allen vier Augen bei zwei Kaninchen beschrieben. Nach sieben Tagen trat keine Iritis mehr auf, jedoch wurde an zwei Augen noch eine persistente Konjunktivitis (Grad 1 nach Draize) beobachtet. Die Cornea war ohne Befund (Arthur D. Little Inc. 1977).

**Tab. 4** Studien zur Reizwirkung von 2-Mercaptobenzothiazol bei Neuseeländer-Kaninchen am Auge

Anzahl, Dauer	Dosis	Effekte	Bewertung	Literatur
je 1, k.A., Ablesezeitpunkt: 1, 24, 48 h, 7 d nach Applikation	Reinstoff (ca. 96% Reinheit), k. w. A.	<b>sofort:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 2 <sup>a)</sup> , Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 3, Cornea 1, <b>nach 1 h:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 3, Cornea 1, <b>nach 24 h:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, <b>nach 48 h:</b> o. B.	Grad 2 sehr geringfügig	Biochemical Research Laboratory 1961
	10%ige Suspension in Propylenglykol, k. w. A.	<b>sofort:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 3, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 3, Cornea 1, <b>nach 1 h:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, <b>nach 24 h:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 3, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 2, Cornea 1, <b>nach 48 h:</b> nicht gespült: Konjunktivitis 1, Cornea 1, gespült: Konjunktivitis 1, Cornea 1, <b>nach 7 d:</b> o. B.	Grad 2 sehr geringfügig	
6, 24 h, Ablesezeitpunkt: 10 min, 1, 24, 48, 72, 168 h nach Applikation	100 mg Pulver (Reinheit ca. 96%)	<b>10 min, 1 h, 24 h:</b> geringfügige Erytheme u. Ausfluss, <b>24 h:</b> 6/6 Konjunktivitis (IS: 4,0/110), <b>48 h:</b> keine Effekte	geringfügig augenreizend  IS: 1,3/110 nicht als augenreizend bewertet	Younger Laboratories 1974  Younger Laboratories 1975
2, 24 h ohne Spülung, Ablesezeitpunkt: 24 h u. 7 d nach Applikation	100 mg in 0,1 ml Wasser	<b>24 h:</b> Iritis 4/4 Augen, Konjunktivitis 4/4 Augen, <b>7 d:</b> Konjunktivitis Grad 1 persistent (2/4 Augen), Cornea ohne Befund	reizend am Auge	Arthur D. Little Inc. 1977
3, Ablesezeitpunkt: 1, 24, 48, 72 h u. 7 d	100 mg (weißes Pulver), k. w. A.	Befundung nach Draize: ohne Spülung, <b>1 h:</b> 3/3 Konjunktivitis/Iritis (IS: 18,3/110), <b>24 h:</b> 3/3 Konjunktivitis, 1/3 Iritis, 1/3 Cornea (IS: 9,4/110), <b>48 h:</b> 3/3 Konjunktivitis, 1/3 Iritis, 1/3 Cornea (IS: 8,3/110), <b>72 h u. 7 d:</b> o. B.	leicht reizend	IBT 1977
3, k. A.	k. A.	geringfügige Reizung: 3/3 mit Spülung, 3/3 ohne Spülung	geringfügig reizend	Eastman Kodak Company 1979

<sup>a)</sup> Konjunktiva, Cornea: Graduierung 1 bis 6  
IS: Irritationsindex; k. A.: keine Angaben; o. B.: ohne Befund

### 5.3.3 Fazit

2-Mercaptobenzothiazol erwies sich als nicht reizend an der Haut und geringfügig bis leicht reizend am Auge von Kaninchen.

## 5.4 Allergene Wirkung

### 5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Es wurde über zahlreiche Untersuchungen zur Kontaktsensibilisierung durch 2-Mercaptobenzothiazol berichtet. Diese wurden mit 2-Mercaptobenzothiazol in Konzentrationen von 0,1–75 % in unterschiedlichen Vehikeln bei Meerschweinchen ohne ((modifizierter) Draize-Test, Bühler-Test, geschlossener Epikutantest) oder unter Verwendung von Freundeschem kompletten Adjuvans (FCA) (Maximierungstest, Optimierungstest, Single Injection Adjuvant Test) durchgeführt. Ältere Untersuchungen sind in der Begründung von 1999 (Greim 1999) und der Bewertung der BG Chemie zusammengefasst (BG Chemie 2000). In Sensibilisierungstests nach OECD- oder EG-Richtlinien wird die Chemikalie seit Langem als Positivkontrolle für gering bis mäßig sensibilisierende Stoffe eingesetzt (Basketter et al. 1993) und wird auch nach den aktuellen OECD-Prüfrichtlinien hierfür empfohlen. 2-Mercaptobenzothiazol zeigt auch im Local Lymph Node Assay (LLNA) bei Mäusen ein sensibilisierendes Potenzial. Im Folgenden werden die wesentlichen Aspekte der Untersuchungen kurz zusammengefasst.

#### 5.4.1.1 Maximierungstests

In mehreren (modifizierten) Maximierungstests wurden positive Ergebnisse erzielt: 0,4 % für die intradermale und 10 % für die topische Induktionsbehandlung, 10 % 2-Mercaptobenzothiazol für die Auslösebehandlung (Basketter et al. 1993; Basketter und Scholes 1992; Goodwin et al. 1981); 3 % für die intradermale und 75 % für die topische Induktion, 10 % 2-Mercaptobenzothiazol für die Auslösung (Basketter et al. 1993); 1 % in Wasser/FCA für die intradermale und 5 % in Vaseline für die topische Induktion, 1 % 2-Mercaptobenzothiazol für die Auslösung (Kaniwa et al. 1992); 1 % für die intradermale und 25 % für die topische Induktion, 15 % 2-Mercaptobenzothiazol für die Auslösung (Magnusson und Kligman 1970); 2,5 % für die intradermale und 10 % für die topische Induktion, 10 % 2-Mercaptobenzothiazol für die Auslösung (Nakamura et al. 1998). Positive Ergebnisse wurden auch in einem Maximierungstest mit Mehrfachdosis-Gabe erzielt (Induktion 0,03–3 % intradermal, 0,3 % oder 30 % topisch; Auslösung 1 % und 10 % 2-Mercaptobenzothiazol). Die Autoren berechneten einen ED<sub>50</sub>-Wert (Konzentration, die 50 % der Tiere sensibilisierte) für die intradermal applizierte Konzentration von 0,3 % und einen ED<sub>50</sub>-Wert für die topisch applizierte Konzentration von 3 % 2-Mercaptobenzothiazol (Andersen et al. 1995; Frankild et al. 2000). Ein modifizierter Maximierungstest wurde an Gruppen von fünf Hartley-Meerschweinchen mit 2-Mercaptobenzothiazol-Konzentrationen von 500, 5000 oder 50 000 ppm (0,05; 0,5 und 5 %) zur intradermalen Induktion und 250 000 ppm (25 %) in Olivenöl zur topischen Induktion durchgeführt. In der ersten Gruppe wurden positive Reaktionen bei der Auslösung mit 500, 5000 und 50 000 ppm bei jeweils 2 von 5 bzw. 3 von 5 Tieren beobachtet, während in den beiden anderen Gruppen alle Tiere positiv auf mindestens 500 ppm (0,05 %) reagierten (Nakamura et al. 1994).

#### 5.4.1.2 Optimierungstest

Positive Reaktionen wurden in einem Optimierungstest (intradermale Induktion und intradermale Auslösung mit 0,1 % 2-Mercaptobenzothiazol (in 30 % Propylenglykol), topische Auslösung mit 15 % 2-Mercaptobenzothiazol) bei 19 von 20 Pirbright-White-Meerschweinchen beobachtet (Maurer et al. 1979).

#### 5.4.1.3 Draize-Tests und Single-Injection-Adjuvant-Test (SIAT)

Bei zwei Landsteiner-Draize-Tests mit 0,1 % 2-Mercaptobenzothiazol (BG Chemie 2000 ; Magnusson und Kligman 1970) wurden widersprüchliche Ergebnisse erhalten.

Ein modifizierter Draize-Test mit nur einer intradermalen Induktionsanwendung ergab ein negatives Ergebnis, wie auch ein SIAT mit 0,4 % 2-Mercaptobenzothiazol für die intradermale Induktion (Goodwin et al. 1981).

#### 5.4.1.4 Bühler-Tests und geschlossener Epikutantest

Positive Ergebnisse wurden auch für mehrere Bühler-Tests berichtet (Induktion/Auslösung mit 20%/10% 2-Mercaptobenzothiazol bzw. 75%/75% 2-Mercaptobenzothiazol (Basketter et al. 1993; Basketter und Gerberick 1996) sowie 5%/0,5% oder 2% 2-Mercaptobenzothiazol (Wang und Suskind 1988)). Ein geschlossener Epikutantest (Induktion mit 0,5 g unverdünnter Testsubstanz nach intradermaler Applikation von FCA, Auslösung mit 1% 2-Mercaptobenzothiazol) lieferte ebenfalls ein positives Resultat (Bourrinet et al. 1979). Gleichermaßen positive Ergebnisse bei 50% der Tiere wurden im Bühler-Test mit drei Induktionsapplikationen (je einmal pro Woche mit 50% 2-Mercaptobenzothiazol) und neun Induktionsapplikationen (dreimal pro Woche mit fünfmaliger Applikation von 10% gefolgt von viermaliger Applikation von 5%) erzielt (Botham et al. 2005).

#### 5.4.1.5 Local Lymph Node Assay (LLNA)

Mehrere positive Ergebnisse wurden auch im LLNA mit 10%/25%/50% 2-Mercaptobenzothiazol (Ashby et al. 1995; Basketter und Scholes 1992; BG Chemie 2000) oder 2,5%/5%/10% 2-Mercaptobenzothiazol (Ikarashi et al. 1993 a, b) und in einem modifizierten LLNA mit einer intradermalen Applikation von 0,2% oder 2% und drei topischen Applikationen von 10% 2-Mercaptobenzothiazol (Ikarashi et al. 1993 a) berichtet. Weitere positive Ergebnisse wurden in einigen Reviews ohne weitere experimentelle Details tabellarisch dargestellt (z. B. Basketter et al. 1999; Haneke et al. 2001). In einer Untersuchung wurde 2-Mercaptobenzothiazol in Konzentrationen von 1%, 3% und 10% (in Dimethylformamid) eingesetzt, die zu einem Stimulationsindex von 2,3; 4,4 bzw. 8,6 führten. Der EC3-Wert wurde zu 1,7% berechnet (Basketter et al. 1993).

Das sensibilisierende Potenzial von 2-Mercaptobenzothiazol wurde in 1-, 3-, 10- und 25%iger Konzentration mit einem modifizierten LLNA-Protokoll untersucht. Es wurde festgestellt, dass 2-Mercaptobenzothiazol bis zu einer Konzentration von 10% keinen signifikanten Anstieg der Zellzahl induzierte, während sich eine 25%ige Zubereitung von 2-Mercaptobenzothiazol als eindeutig sensibilisierend erwies (Vohr et al. 2000). Eine Konzentration-Wirkungs-Studie wurde mit einer einmaligen Applikation und einer Vorbehandlung mit 1% Natriumdodecylsulfat durchgeführt, um die Reaktion der Mäuse auf die Prüfsubstanz zu erhöhen. Fünf verschiedene Konzentrationen von 2-Mercaptobenzothiazol im Bereich von 0,1–17,5% wurden mittels topischer Applikation eingesetzt und führten zu einer signifikanten konzentrationsabhängigen Zunahme des Lymphknotengewichts und der Zellzahl. Der EC3-Wert wurde zu 9,7% berechnet (van Och et al. 2000). Wenn 2-Mercaptobenzothiazol als 3-, 12,5-, 25- und 50%ige Zubereitung im LLNA verwendet wurde, resultierte eine maximale Wirkung bei 12,5% (Ulrich et al. 2001).

In einem weiteren einphasigen LLNA wurde mit einer 10%igen Zubereitung von 2-Mercaptobenzothiazol eine Zellproliferation induziert. Inkonsistente Ergebnisse für die Zellproliferation wurden mit den Konzentrationen 17,5% und 25% erzielt, wobei die Proliferation bei der höheren Konzentration geringer war (De Jong et al. 2002 a, b).

Sensibilisierungseffekte wurden auch in einem mono- (dermale Applikation von 3, 10 oder 30% 2-Mercaptobenzothiazol in Dimethylsulfoxid) und einem biphasischen LLNA (orale Gabe von 1, 10 oder 100 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG in Maiskeimöl am 1.–3. Tag gefolgt von der dermalen Anwendung am 15.–17. Tag) bei weiblichen BALB/c-Mäusen beobachtet (Ahuja et al. 2009). Weitere positive Ergebnisse wurden in einem Ex-vivo-LLNA mit 25% 2-Mercaptobenzothiazol in Dimethylformamid berichtet, bei der die IL-2-Sekretion von Lymphknotenzellen als Marker für die Sensibilisierung verwendet wurde (Hariya et al. 1999).

#### 5.4.1.6 Zellfreie und In-vitro-Untersuchungen

2-Mercaptobenzothiazol zeigte im Standard-Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) nach OECD-Prüfrichtlinie 442C und kinetischen DPRA (kDPRA) eine sehr hohe Reaktivität mit dem Cystein-haltigen Peptid (Urbisch et al. 2015; Wareing et al. 2017). Ferner lieferte 2-Mercaptobenzothiazol im Amino Acid Derivative Reactivity Assay (ADRA) in einer Validierungsstudie positive Resultate (Fujita et al. 2019). 2-Mercaptobenzothiazol kann für beide Methoden als Referenzsubstanz eingesetzt werden.

Auch bei In-vitro-Verfahren, die die Aktivierung von Keratinozyten und Reifung von dendritischen Zellen testen, dient 2-Mercaptobenzothiazol als Referenzsubstanz. Positive Befunde mit 2-Mercaptobenzothiazol wurden im **KeratinoSens** (Natsch et al. 2013) und **LuSens** (Ramirez et al. 2014) nach OECD-Prüfrichtlinie 442D, im **h-Clat** (Edwards et al. 2018), **U-Sens** (EURL ECVAM 2016), sowie **IL-8 Luc** (Kimura et al. 2018) nach OECD-Prüfrichtlinie 442E erhalten. Ebenfalls wurde die Substanz im **GARD** und im **SENS-IS** Testverfahren als positiv bewertet (Cottrez et al. 2016; Johansson et al. 2019).

#### 5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

### 5.5 Reproduktionstoxizität

Die Studien zur Reproduktionstoxizität sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 1999 (Greim 1999) und in der Bewertung der BG Chemie von 2000 (BG Chemie 2000) dargestellt. Neue Studien liegen nicht vor.

#### 5.5.1 Fertilität

In einer 2-Generationen-Studie mit 10-wöchiger Behandlung vor der Verpaarung bis einschließlich der Entwöhnung der Nachkommen (insgesamt 19 Wochen) an Sprague-Dawley-Ratten traten bis zur höchsten Konzentration von 15 000 mg/kg Futter (männliche Tiere: 581–1328 mg/kg KG und Tag, weibliche Tiere: 945–1362 mg/kg KG und Tag) keine Effekte auf die Fertilität, wie Verpaarungs- und Fertilitätsindices, prozentuale Trächtigkeit und Gestationsdauer, auf. Alle Elterntiere überlebten. Ab der niedrigsten Konzentration von 2500 mg/kg Futter (männliche Tiere: 96–238 mg/kg KG und Tag) nahm das Hodengewicht und ab 8750 mg/kg Futter (männliche Tiere: 341–794 mg/kg KG und Tag, weibliche Tiere: 576–819 mg/kg KG und Tag) das Leber- und Nierengewicht bei beiden Geschlechtern zu, sowie die Futteraufnahme und die Körpergewichtsentwicklung ab. Der NOAEL für Effekte auf die Reproduktion liegt bei 15 000 mg/kg Futter, eine parentaltoxische Konzentration (Springborn Labs Inc 1990).

#### 5.5.2 Entwicklungstoxizität

Nach Gabe von 50 bis 2200 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG und Tag mit der Schlundsonde oder dem Futter vom 6. bis zum 15. bzw. 18. Gestationstag wurden keine entwicklungstoxischen Effekte bei Ratte und Kaninchen festgestellt. In einer Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie mit Erfassung der postnatalen Entwicklung war nach oraler Applikation von 0, 40 oder 1000 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG und Tag während der Gestation bei ICR-Mäusen bei der maternaltoxischen (verzögerte Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere) Dosis von 1000 mg/kg KG und Tag die Zahl toter Feten im frühen Stadium (k. w. A.) erhöht, das Geburtsgewicht der lebenden Jungtiere reduziert und die Ossifikation der Jungtiere verzögert. Die Inzidenzen externer, skelettaler und viszeraler Fehlbildungen sowie die postnatale Entwicklung der Jungtiere bis zum 21. Lebenstag blieben durch die Behandlung unbeeinflusst. Bei 40 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG und Tag traten keine Effekte bei den Muttertieren und Nachkommen auf (Morita et al. 1979 in Greim 1999). Auch nach intraperitonealer Applikation von 200 mg/kg KG und Tag vom 1. bis zum 15. Gestationstag wurden keine entwicklungstoxischen Effekte bei Sprague-Dawley-Ratten beobachtet (Hardin et al. 1981).

### 5.6 Genotoxizität

Da die Keimzellmutagenität zu bewerten ist, werden die vorliegenden Studien nachfolgend ausführlich beschrieben.

#### 5.6.1 In vitro

Im Test auf differenzielle Abtötung mit *E. coli* WP2 und WP2 uvrA wurde keine DNA-schädigende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol festgestellt. In Salmonella-Mutagenitätstests an den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535, TA1537 und TA1538 mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung induzierte 2-Mercaptobenzothiazol keine Muta-



tionen und in *Saccharomyces cerevisiae* D4 keine mitotische Genkonversion. HPRT-Genmutationstests in Säugerzellen (CHO- bzw. V79-Zellen) verliefen negativ, wobei mit CHO-Zellen bis in den zytotoxischen Bereich getestet wurde. Mit L5178Y-Mauslymphomzellen wurden im TK<sup>+/-</sup>-Test positive Ergebnisse nur bei zytotoxischen Konzentrationen von 2-Mercaptobenzothiazol erhalten. Widersprüchliche, fragliche Befunde wurden in von zwei unabhängigen Prüferichtungen durchgeführten SCE-Tests mit CHO-Zellen erzielt. Ebenfalls in CHO-Zellen führte 2-Mercaptobenzothiazol, das in allen getesteten Konzentrationen eine Verzögerung des Zellzyklus bewirkte, in hohen Konzentrationen nach Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems zu einer Induktion von Chromosomenaberrationen (Greim 1999).

Seit der Begründung aus dem Jahre 1999 ist eine weitere Studie veröffentlicht worden. Darin war 2-Mercaptobenzothiazol im SOS/umu-Test mit *Salmonella typhimurium* TA1535/pSK1002 mit und ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems bis zu stark zytotoxischen Konzentrationen negativ. Mit den humanen Zelllinien MGC-803 und A549 (Epithelzellen eines Magen- bzw. Lungenkarzinoms) wurde ein Mikronukleustest im Mikrotiterplatten-Ansatz durchgeführt. Bis zur höchsten getesteten Konzentration von 100 mg/l, die weniger als 50 % Zytotoxizität verursachte, verlief der Test negativ (Ye et al. 2014). Eine Positivkontrolle wurde bei keinem der Tests mitgeführt.

### 5.6.2 In vivo

Für 2-Mercaptobenzothiazol wurde eine geringe Bindung an die DNA in der Leber von männlichen und weiblichen F344-Ratten nach oraler Gabe von 375 mg <sup>14</sup>C-markiertem 2-Mercaptobenzothiazol/kg KG festgestellt. Hierbei lag der CBI (Covalent Binding Index) zwischen 1 und 3 und damit in etwa im Bereich von Anilin und Diethylstilbestrol. Im Knochenmark betrug der CBI für männliche Ratten 0,77 und für weibliche Tiere 0,16. Die CBI von Nebennieren, Hypophyse und Bauchspeicheldrüse lagen unter der Nachweisgrenze. Zum Vergleich liegen die CBI starker Leberkanzerogene wie Dimethylnitrosamin und Aflatoxin zwischen 1000 und > 20 000 (Brewster et al. 1989; Greim 1999). Da keine weitere Analyse erfolgte, ist unklar, ob es sich um eine kovalente DNA-Bindung oder um den Einbau <sup>14</sup>C-markierter Abbauprodukte in normale Nukleotide und die DNA handelt.

Auch in einer neuen Arbeit induzierte Zink-Mercaptobenzothiazol keine Chromosomenaberrationen in Knochenmarkzellen von Swiss-Albino-Mäusen. Den Tieren wurde Zink-Mercaptobenzothiazol einmalig intraperitoneal in Dosen von 0, 470, 940 oder 1920 µg/Tier (16–20 g) (ca. 0, 23,5; 47 oder 96 mg/kg KG bei einem Gewicht von 20 g) appliziert; die Gruppen bestanden aus jeweils 4 Tieren, wobei keine Angaben über das Geschlecht vorliegen. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (Mohanan et al. 2000). Innerhalb der Publikation gibt es geringfügige Unterschiede bei der Angabe der verwendeten Dosis (480, 960 µg/20 g Tier bzw. 480, 960 µg/Tier bzw. 470, 940 µg/Tier).

Im Knochenmark von männlichen und weiblichen CD1-Mäusen wurden mit einmaliger oder zweimaliger intraperitonealer Gabe von 0 oder 300 mg/kg KG keine Mikronuklei induziert. Die Tiere wiesen bereits bei der einmaligen Dosierung Anzeichen systemischer Toxizität auf, u. a. Hypoaktivität, Tremor und Verlust des Stellreflexes. Die Positivkontrolle zeigte ein funktionierendes Testsystem an (Pharmakon Research International Inc 1984). Eine Zytotoxizitätsbestimmung über das Verhältnis von polychromatischen (PCE) zu normochromatischen Erythrozyten (NCE) erfolgte nicht.

Die zum Zeitpunkt der Begründung im Jahr 1999 nicht veröffentlichten Mikronukleus-Studien des NTP sind mittlerweile zugänglich. Hierbei hatte die dreimalige intraperitoneale Gabe von 0; 150; 312,5 oder 625 mg/kg KG und Tag im Abstand von 24 Stunden bei männlichen F344-Ratten keine Induktion von Mikronuklei im Knochenmark zur Folge. Eine Abnahme des Verhältnisses von PCE/NCE wurde nicht beobachtet (NTP 1993 a). Auch bei männlichen B6C3F1-Mäusen verliefen die Mikronukleus-Tests im Knochenmark nach dreitägiger intraperitonealer Behandlung mit 0, 600, 800 oder 1000 mg/kg KG und Tag bzw. 0, 400 oder 600 mg/kg KG und Tag negativ. Die Gruppen bestanden aus drei bis fünf Tieren. Auch hier kam es zu keiner Abnahme des Verhältnisses von PCE/NCE (NTP 1993 b, 1994). Nach der in Abschnitt 3.1 bereits beschriebenen Studie wird das Knochenmark nach 14-tägiger oraler Gabe erreicht (el Dareer et al. 1989), daher ist das Erreichen nach intraperitonealer Gabe ebenfalls zu erwarten.

Im Dominant-Letaltest führte die insgesamt 15-wöchige Gabe (13 Wochen vor der Verpaarung und während der zweiwöchigen Verpaarung) von 2-Mercaptobenzothiazol mit dem Futter an männliche Sprague-Dawley-Ratten bei den unbehandelten weiblichen Tieren weder zu erhöhten Prä- noch zu Postimplantationsverlusten. Auch frühe Re-

sorptionen und die Anzahl lebender Embryonen waren nicht verändert. Die Konzentrationen im Futter betragen 0, 2500, 8750 bzw. 15 000 mg/kg Futter (ca. 0, 225, 788, 1350 mg/kg KG und Tag, Umrechnungsfaktor 0,09 (subchronisch) nach EFSA 2012). Die Gruppen bestanden aus jeweils 28 männlichen Tieren. In der mittleren und hohen Dosisgruppe waren der Futterverbrauch und die Körpergewichte reduziert. Bei den Tieren der niedrigen Dosisgruppe war die Körpergewichtsentwicklung in den ersten beiden Behandlungswochen verzögert, ohne Effekt auf den Futterverbrauch (Springborn Labs Inc 1990).

### 5.6.3 Fazit

2-Mercaptobenzothiazol wirkt nicht mutagen in Bakterien. Eindeutige positive Befunde zur Mutagenität und Klastogenität in Säugerzellen werden nur mit hohen, zumeist zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. Auch in systemisch toxischen Dosierungen zeigt sich keine klastogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in Somazellen und männlichen Keimzellen.

## 5.7 Kanzerogenität

Jeweils 50 männlichen und weiblichen F344-Ratten und B6C3F1-Mäusen wurde 2-Mercaptobenzothiazol zwei Jahre lang mit der Schlundsonde verabreicht. Die Dosierungen für die männlichen Ratten und alle Mäuse betragen 0, 375 oder 750 mg/kg KG und Tag und für die weiblichen Ratten 0, 188 oder 375 mg/kg KG und Tag. Die unterschiedlichen Dosierungen wurden für die Ratten aufgrund der verminderten Körpergewichtsentwicklung und für die Mäuse wegen Mortalität nach Gabe höherer Dosierungen in den 13-Wochen-Studien gewählt. Die Tiere waren nach der Schlundsondenapplikation lethargisch. Es traten zahlreiche Effekte in unterschiedlichen Organen (Herz, Leber, Schilddrüse, Hoden) mit hohen Inzidenzen sowohl bei den Kontrollratten als auch bei den exponierten Ratten auf (siehe Tabelle 2). Da kein behandlungs- und dosisabhängiger Trend der Inzidenzen festzustellen ist und Angaben über Schweregrade fehlen, werden die Befunde als zufällige alterskonforme Veränderungen bewertet. Vor diesem Hintergrund ist eine Bewertung der systemischen Toxizität nur sehr eingeschränkt möglich. Die hohe Inzidenz an Bronchopneumonie bei den männlichen und weiblichen Mäusen ist wahrscheinlich durch das Sendai-Virus verursacht worden. In der 13. Woche starben sechs männliche und vier weibliche Mäuse in der hohen Dosisgruppe an fehlerhafter Applikation. In den historischen Kontrolldaten waren die Daten des Auftragslabors nicht enthalten (NTP 1988).

Die Überlebensrate betrug bei den weiblichen Ratten in der Kontrollgruppe 56 %. Eine Erklärung dafür wird nicht angegeben. Die Überlebensrate bei den männlichen Ratten war in der niedrigen Dosisgruppe ab der 85. Woche und in der hohen Dosisgruppe ab der 83. Woche statistisch signifikant niedriger als in der Kontrollgruppe. Bei den weiblichen Mäusen war die Überlebensrate in der hohen Dosisgruppe statistisch signifikant niedriger im Vergleich zur Kontrollgruppe. Alle Tiere, auch die frühzeitig gestorbenen Tiere, wurden histopathologisch untersucht.

NTP hat für die Auswertung der Tumorinzidenzen als statistische Tests den Life-Table-Test und den Incidental-Tumor-Test verwendet, bei denen für das Überleben der Tiere und die Ursache der Mortalität unterschiedlich adjustiert wird. Für beide Tests wurden sowohl die Resultate der paarweisen Gruppenvergleiche als auch die Trend-Test-Resultate angegeben. Darüber hinaus wurde der Fisher-Exact-Test für unadjustierte paarweise Gruppenvergleiche angewendet.

Ratte: Bei den männlichen Tieren war nur bei der niedrigen Dosierung die Inzidenz für mononukleäre Leukämie und Hypophysenadenome statistisch signifikant erhöht. Mononukleäre Leukämien werden als spezifisch für diesen Rattenstamm (F344) angesehen und besitzen somit keine Relevanz für den Menschen (Laube et al. 2019; Maronpot et al. 2016). Für Hypophysenadenome nahm die Inzidenz in der hohen Dosisgruppe deutlich ab (von 42 % auf 12 %). Somit konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden.

Für Phäochromozytome, Drüsenzelladenome im Pankreas und für Adenome der Präputialdrüse wurde sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosisgruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Tumorinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt. Eine Dosis-Wirkungs-Beziehung konnte für die Phäochromozytome (niedrige Dosisgruppe: 27/50, 54 %, hohe Dosisgruppe 24/49, 49 %) und Drüsenzelladenome im Pankreas (niedrige Dosisgruppe: 13/50, 42 %, hohe Dosisgruppe: 6/49, 12 %) nicht beobachtet werden. Nach Adjustierung an die Überlebenszeit und das zeitliche

Auftreten der Tumoren ergab sich für die Phäochromozytome und Präputialdrüsenadenome ein dosisabhängiger positiver Trend. Männliche Ratten weisen für maligne und benigne Phäochromozytome hohe Spontaninzidenzen auf. Bei den in den 1980er Jahren durchgeführten NTP-Studien liegen die historischen Inzidenzen zwischen 13 % und 41 %. Auf Basis der historischen Kontrolldaten des NTP lässt sich bei männlichen F344-Ratten eine signifikante Assoziation zwischen dem Auftreten von Phäochromozytomen bei Kontrolltieren und dem Schweregrad chronisch progressiver Glomerulonephropathie erkennen (Nyska et al. 1999). In der vorliegenden 2-Jahre-Studie wurde bei allen männlichen und bei 75 % der weiblichen Tiere, auch in den Kontrollgruppen, Nephropathie beobachtet, deren Schweregrad bei den behandelten männlichen Ratten erhöht war (3,4 in beiden Dosisgruppen, 2,3 in der Kontrollgruppe). Eine mögliche Assoziation zwischen Phäochromozytomen und Nephropathie wird auch dadurch unterstützt, dass es bei der Umstellung des Futters seit dem Jahr 2000 bei NTP (Kalorienreduktion) zu einer verringerten Inzidenz an chronischer Nephropathie und gleichzeitig zu verringerten Inzidenzen an Phäochromozytomen, Tumoren der Hypophyse und der Präputialdrüse gekommen ist (Haseman et al. 2003). Weiterhin wird darauf hingewiesen, dass die Phäochromozytome bei den männlichen Tieren in der niedrigen und hohen Dosisgruppe fast zeitgleich auftraten (85. Woche niedrige Dosisgruppe, 87. Woche hohe Dosisgruppe). Gleiches gilt für die Adenome der Präputialdrüse (88. Woche niedrige Dosisgruppe, 87. Woche hohe Dosisgruppe). In der höchsten Dosisgruppe traten zusätzlich erhöhte Inzidenzen subkutaner Tumoren (Fibrome, Neurofibrome, Sarkome, Fibrosarkome) auf.

Für Mesotheliome wurde ein signifikant positiver Trend berechnet, die Inzidenzen waren aber in den Dosisgruppen nicht statistisch signifikant erhöht im Vergleich zur mitgeführten Kontrollgruppe und lagen auch nicht außerhalb der historischen Kontrolldaten (Vehikel Maiskeimöl). Weiterhin wird darauf verwiesen, dass die bei der F344-Ratte häufig auftretenden Leydigzelltumoren auch zu Mesotheliomen der Tunica vaginalis führen können (Maronpot et al. 2016), die die Tunica albuginea umschließt. Dies könnte eine Erklärung dafür liefern, dass jeweils eine männliche Ratte pro Dosisgruppe ein Mesotheliom der Tunica albuginea aufwies. Die Inzidenzen für interstitielle Hodentumoren betragen: Kontrolle 48/50 (96 %), niedrige Dosis 48/50 (96 %), hohe Dosis 48/50 (96 %).

Bei den weiblichen Ratten nahmen in der höchsten Dosisgruppe die Inzidenzen an Phäochromozytomen in der Nebenniere und an Hypophysenadenomen statistisch signifikant zu. Ein dosisabhängiger positiver Trend wurde berechnet. Beide Tumorarten, insbesondere Hypophysenadenome, treten häufig bei F344-Ratten auf (Phäochromozytome siehe oben).

Maus: Nur bei weiblichen Mäusen wurde eine Erhöhung der Inzidenz von hepatozellulären Adenomen/Karzinomen bei der niedrigeren Dosis festgestellt. NTP vermutet, dass die hohe Letalität bei der hohen Dosis die Entwicklung der hepatozellulären Tumoren verhindert hat. Hepatozelluläre Neoplasien sind spät erscheinende Tumoren.

Die Autoren der NTP-Studie geben an, dass Hinweise auf Kanzerogenität nur mit verstärkter Mortalität zu beobachten waren.

**Tab. 5** Studien zur Kanzerogenität von 2-Mercaptobenzothiazol

Autor:	NTP 1988			
Stoff:	2-Mercaptobenzothiazol (Reinheit: 96–97 %)			
Spezies:	<b>Ratte</b> , F344/N, 50 ♂, 50 ♀			
Applikation:	Schlundsonde			
Dosis:	0, 188 (nur ♀), 375 (♂ u. ♀), 750 (nur ♂) mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl			
Dauer:	103 Wo, 5 d/Wo			
Toxizität:	siehe <a href="#">Abschnitt 5.2</a>			
	Dosis (mg/kg KG)			
	0	188 (nur ♀)	375 (♂ u. ♀)	750 (nur ♂)
Überlebende nach 104 Wo				
männliche Tiere	42/50 (84 %)	n. u.	22/50 (44 %)	20/50 (40 %)
weibliche Tiere	28/50 (56 %)	31/50 (62 %)	25/50 (50 %)	n. u.

Tab. 5 (Fortsetzung)

	Dosis (mg/kg KG)			
	0	188 (nur ♀)	375 (♂ u. ♀)	750 (nur ♂)
<b>Tumoren und Hyperplasien</b>				
<b>männliche Tiere</b>				
<b>mononukleäre Leukämie:</b>	7/50 (14 %) (4/42, 10 %) <sup>b)</sup> 91. Wo <sup>c)</sup>	n. u.	16/50 (32 %) <sup>a)</sup> (6/22, 27 %) 78. Wo	3/50 (6 %) (2/20, 10 %) 91. Wo
<b>Hypophyse:</b>				
Hyperplasie	10/50 (20 %)	n. u.	17/50 (34 %)	12/48 (25 %)
Adenome	14/50 (28 %) (11/42, 26 %) 94. Wo	n. u.	21/50 (42 %) <sup>d)</sup> (10/22, 45 %) 82. Wo	12/48 (25 %) (5/20, 25 %) 82. Wo
<b>Nebennierenmark:</b>				
Hyperplasie	9/50 (18 %)	n. u.	14/50 (28 %)	10/49 (20 %)
<b>Phäochromozytome:</b>	18/50 (36 %) (15/42, 36 %) 93. Wo	n. u.	27/50 (54 %) <sup>e)</sup> (13/22, 59 %) 85. Wo	24/49 (49 %) <sup>e)</sup> (13/25, 65 %) 84. Wo
<b>Pankreas:</b>				
Hyperplasie (azinäre Zellen)	5/50 (10 %)	n. u.	15/50 (30 %)	7/49 (14 %)
Acinarzelladenom	2/50 (4 %) (1/42, 2 %) 94. Wo	n. u.	13/50 (26 %) <sup>f)</sup> (8/22, 36 %) 88. Wo	6/49 (12 %) <sup>g)</sup> (3/20, 15 %) 98. Wo
<b>Präputialdrüse:</b>				
Hyperplasie	0/50	n. u.	0/50	1/50 (2 %)
Adenome	0/42	n. u.	4/50 (8 %) <sup>h)</sup> (2/22, 9 %) 88. Wo	4/50 (8 %) <sup>i)</sup> (2/20, 10 %) 87. Wo
Karzinome	1/50 (2 %)	n. u.	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)
Adenome und Karzinome	1/50 (2 %) 98. Wo	n. u.	6/50 (12 %) (2/22, 9 %) 83. Wo	5/50 (10 %) (3/20, 15 %) 87. Wo
<b>Mesotheliome:</b>	0/50	n. u.	2/50 (4 %) (1/22, 5 %) 84. Wo	3/50 (4 %) <sup>j)</sup> (1/20, 5 %) 84. Wo
<b>subkutane Tumoren:</b>				
Fibrome	2/50 (4 %) (2/42, 5 %) 104. Wo	n. u.	3/50 (6 %) (1/22, 5 %) 85. Wo	6/50 (12 %) <sup>k)</sup> (2/20, 10 %) 82. Wo
Fibrome, Neurofibrome, Sarkome, Fibrosarkome	3/50 (6 %) (3/42, 7 %) 104. Wo	n. u.	6/50 (12 %) <sup>l)</sup> (2/22, 9 %) 85. Wo	7/50 (14 %) <sup>m)</sup> (2/20, 10 %) 74. Wo
<b>weibliche Tiere</b>				
<b>Hypophyse:</b>				
Hyperplasie	8/49 (16 %)	10/50 (20 %)	6/50 (12 %)	n. u.
Adenome	15/49 (31 %) (10/28, 36 %) 72. Wo	24/50 (48 %) (17/31 55 %) 67. Wo	25/50 (50 %) <sup>n)</sup> (16/25 64 %) 82. Wo	n. u.
<b>Nebennierenmark:</b>				
Hyperplasie	5/50 (10 %)	8/50 (16 %)	2/49 (4 %)	n. u.
<b>Phäochromozytome:</b>	1/50 (2 %) (1/28, 4 %) 104. Wo	5/50 (10 %) (3/31, 10 %) 96. Wo	6/50 (12 %) <sup>o)</sup> (13/25, 65 %) 84. Wo	n. u.

n. u.: nicht untersucht

<sup>a)</sup> p = 0,002 Life-Table-Test, p = 0,103 Incidental-Tumor-Test<sup>b)</sup> terminale Inzidenzen<sup>c)</sup> erstes Auftreten<sup>d)</sup> p = 0,003 Life-Table-Test, p = 0,132 Incidental-Tumor-Test<sup>e)</sup> p < 0,001 Life-Table-Test, p = 0,021/0,034 Incidental-Tumor-Test

**Tab. 5** (Fortsetzung)

f)  $p < 0,001$  Life-Table-Test,  $p < 0,001$  Incidental-Tumor-Test  
 g)  $p = 0,03$  Life-Table-Test,  $p = 0,160$  Incidental-Tumor-Test  
 h)  $p = 0,019$  Life-Table-Test,  $p = 0,076$  Incidental-Tumor-Test  
 i)  $p = 0,021$  Life-Table-Test,  $p = 0,063$  Incidental-Tumor-Test  
 j)  $p = 0,066$  Life-Table-Test,  $p = 0,158$  Incidental-Tumor-Test  
 k)  $p = 0,033$  Life-Table-Test,  $p = 0,153$  Incidental-Tumor-Test  
 l)  $p = 0,084$  Life-Table-Test,  $p = 0,396$  Incidental-Tumor-Test  
 m)  $p = 0,037$  Life-Table-Test,  $p = 0,237$  Incidental-Tumor-Test  
 n)  $p = 0,021$  Life-Table-Test,  $p = 0,027$  Incidental-Tumor-Test  
 o)  $p = 0,041$  Life-Table-Test,  $p = 0,052$  Incidental-Tumor-Test  
 Historische Kontrollen (NTP 1988):  
 Leukämie: ♂: 202/1450 (14±8%), ♀: 271/1450 (19±9%)  
 Phäochromozytome: ♂: 347/1442 (24±9%), ♀: 82/1433 (6±4%)  
 Hypophyse: ♂: 344/1411 (24±8%) Adenome, ♀: 561/1407 (40±8%) Adenome  
 Pankreas: ♂: 80/1381 (6±8%) Drüsenzelladenome  
 Präputialdrüse: 35/1450 (2±3%) Karzinome, 65/1450 (4±4%) Adenome und Karzinome  
 Fibrome, Neurofibrome, Sarkome, Fibrosarkome: 126/1450 (9±4%)

Autor:	NTP 1988			
Stoff:	2-Mercaptobenzothiazol (Reinheit: 96–97%)			
Spezies:	Maus, B6C3F1, 50 ♂, 50 ♀			
Applikation:	Schlundsonde			
Dosis:	0, 375, 750 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl			
Dauer:	103 Wo, 5 d/Wo			
Toxizität:	siehe <a href="#">Abschnitt 5.2</a>			
		Dosis (mg/kg KG)		
		0	375	750
Überlebende nach 104 Wo	♂	38/50 (76%)	33/50 (66%)	30/50 (60%)
	♀	35/50 (70%)	39/50 (78%)	22/50 (44%)
<b>Tumoren</b>				
<b>Leber:</b>				
Adenome	♂	11/49 (22%) (9/38, 24%) <sup>a)</sup> 84. Wo <sup>b)</sup>	14/50 (28%) (11/33, 33%) 89. Wo	9/50 (18%) (9/30, 30%) 103. Wo
	♀	3/50 (6%) (3/37, 8%) 103. Wo	7/49 (14%) (7/39, 18%) 103. Wo	4/50 (8%) (4/22, 18%) 103. Wo
Karzinome	♂	5/49 (10%) (2/38, 5%) 75. Wo	9/50 (18%) (3/33, 9%) 76. Wo	6/50 (12%) (4/30, 13%) 71. Wo
	♀	1/50 (2%) (1/37, 3%) 103. Wo	5/49 (10%) (7/39, 18%) 89. Wo	0/50
Adenome und Karzinome	♂	16/49 (33%) (11/38, 29%) 75. Wo	21/50 (42%) (13/33, 39%) 76. Wo	14/50 (28%) (12/30, 40%) 71. Wo
	♀	4/50 (8%) (4/37, 11%) 103. Wo	12/49 (24%) <sup>c)</sup> (11/39, 28%) 89. Wo	4/50 (8%) (4/22, 18%) 103. Wo

a) terminale Inzidenzen

b) erstes Auftreten

c)  $p = 0,035$  Life-Table-Test,  $p = 0,028$  Incidental-Tumor-Test  
 historische Kontrolle: 116/1489 (8±6%)

In einer kritischen Betrachtung der Relevanz der bei den behandelten Tieren beobachteten Tumoren für den Menschen wurden die Übergangszellkarzinome und -papillome im Nierenbecken bei männlichen Ratten in der NTP-Studie als wichtig für die Bewertung der Kanzerogenität diskutiert. Die Zunahme dieser Tumorinzidenzen war allerdings weder statistisch signifikant noch erkennbar dosisabhängig (ein Übergangszellpapillom in der mittleren und hohen Dosisgruppe und ein Übergangszellkarzinom in der niedrigen Dosisgruppe). Die Autoren haben zwei Anmerkungen zur Bewertung: 1) Die Tumorinzidenz war im vorliegenden Experiment viel höher als bei den historischen Kontrollen von NTP. 2) Generell sind etwa 95% der beobachteten Blasen-tumoren Tumoren des Übergangsepithels. Die beobachteten



Hyperplasien der Übergangszellen bei Ratten (Tabelle 1) könnten deshalb eine Vorstufe der Tumoren sein (Whittaker et al. 2004).

## 6 Bewertung

Der empfindlichste Effekt ist die sensibilisierende Wirkung an der Haut. Als empfindlichster systemischer Endpunkt wurde eine Erhöhung des relativen Lebergewichts nach oraler Gabe bei der Ratte beobachtet.

**MAK-Wert, Spitzenbegrenzung, fruchtschädigende Wirkung.** Informationen zur Toxizität beim Menschen liegen nicht vor. Studien nach wiederholter inhalativer Exposition am Tier wurden nicht durchgeführt.

Bei Ratten, die 15 Tage lang zwei Stunden pro Tag gegen 350 mg 2-Mercaptobenzothiazol/m<sup>3</sup> exponiert waren, wurde keine Reizwirkung beobachtet. 2-Mercaptobenzothiazol wirkt nicht reizend an der Haut und nur geringfügig bis leicht reizend am Auge. Aus einer 13-Wochen-Studie mit Schlundsondenapplikation kann für die weibliche Ratte (empfindlichste Spezies) für die systemische Toxizität (24%ige relative Lebergewichtserhöhung) ein LOAEL von 188 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden. Aus der 2-Jahre-Schlundsondenstudie mit F344-Ratten ist aufgrund der hohen Spontaninzidenz für unterschiedliche pathologische Effekte in der Kontrollgruppe eine Aussage zur systemischen Toxizität nicht möglich. Zur toxikokinetischen Übertragung des LOAEL von 188 mg/kg KG und Tag in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: die Umrechnung des LOAEL auf den NAEL (1:3), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die nachgewiesene orale Resorption von 100 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m<sup>3</sup>) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Da ein Absinken des NAEL bei chronischer Exposition nicht ausgeschlossen werden kann (1:2) und die Übertragung der Daten des Tierversuchs auf den Menschen (1:2) berücksichtigt wird, errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 27,5 mg/m<sup>3</sup>. Da jedoch keine Informationen nach inhalativer Exposition des schwerlöslichen Stoffes vorliegen, ein Partikeleffekt in der Lunge nicht ausgeschlossen werden kann und sich aus den epidemiologischen sowie tierexperimentellen Daten ein Verdacht auf eine kanzerogene Wirkung ableiten lässt, wird der bestehende MAK-Wert ausgesetzt. Da kein MAK-Wert abgeleitet wird, entfallen die Spitzenbegrenzung und die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

**Krebserzeugende Wirkung.** Im Vergleich zu den Bevölkerungen von England und Wales zeigten Beschäftigte, die u. a. gegen 2-Mercaptobenzothiazol exponiert waren, eine erhöhte Mortalität an Harnblasenkrebs. Eine Ko-Exposition gegen o-Toluidin oder Phenyl-2-naphthylamin, für die ein erhöhtes Harnblasenkrebsrisiko nachgewiesen ist, kann dabei nicht ausgeschlossen werden. Die multivariate Analyse der Daten mit Adjustierung für Anilin, o-Toluidin oder Phenyl-2-naphthylamin zeigte einen nicht-signifikanten Trend der Erhöhung der Inzidenz von Harnblasenkrebs in Abhängigkeit von der kumulativen Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol. Die Fallzahlen sind jedoch gering und daher ist der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung kaum möglich. In einer weiteren Kohortenstudie aus den USA wurde eine statistisch signifikante Expositions-Wirkungs-Beziehung zwischen kumulativer Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol und Mortalität an Harnblasenkrebs beobachtet, eine Ko-Exposition gegen das Harnblasenkanzerogen 4-Aminobiphenyl lässt sich jedoch nicht sicher ausschließen. Insgesamt lassen die epidemiologischen Studien keine gesicherte Aussage zu, ob 2-Mercaptobenzothiazol ein Humankanzerogen ist.

2-Mercaptobenzothiazol induzierte nach 2-jähriger Schlundsondenapplikation bei männlichen Ratten nur bei der niedrigsten Dosierung von 375 mg/kg KG und Tag Hypophysenadenome und ab der niedrigsten Dosierung Drüsenzelladenome im Pankreas. Für beide Tumorarten nahm die Inzidenz in der hohen Dosisgruppe deutlich ab (Hypophysenadenome von 42 % auf 12 %, Pankreasadenome von 26 % auf 12 %). Somit konnte keine Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden. Die aufgetretenen mononukleären Leukämien werden als spezifisch für diesen Rattenstamm angesehen und besitzen somit keine Relevanz für den Menschen (Laube et al. 2019). Für Phäochromozytome und für die Adenome der Präputialdrüse wurde sowohl in der niedrigen als auch in der hohen Dosisgruppe eine statistisch signifikante Zunahme der Tumorzinzidenz im Vergleich zur Kontrollgruppe bestimmt. Nach Adjustierung an die Überlebenszeit und das zeitliche Auftreten der Tumoren wiesen die Phäochromozytome und Präputialdrüsenadenome

einen dosisabhängigen positiven Trend auf. Allerdings traten die Tumoren bei beiden Tumortypen bei der höheren und der niedrigeren Dosierung in etwa zeitgleich auf. Männliche Ratten weisen für maligne und benigne Phäochromozytome hohe Spontaninzidenzen im Bereich zwischen 13 % und 41 % auf, die als bedingt durch Nephropathie diskutiert werden (Haseman et al. 2003; Nyska et al. 1999). In der 2-Jahre-Studie wurde bei allen männlichen und bei 75 % der weiblichen Tiere, auch in den Kontrollgruppen, Nephropathie beobachtet, deren Schweregrad bei den behandelten männlichen Ratten erhöht war (3,4 in beiden Dosisgruppen, 2,3 in der Kontrollgruppe). Bei den weiblichen Ratten nahm in der höchsten Dosisgruppe die Inzidenz an Phäochromozytomen in der Nebenniere und an Hypophysenadenomen statistisch signifikant zu. Ein dosisabhängiger positiver Trend wurde berechnet. Hypophysenadenome treten mit einer Spontaninzidenz von  $40 \pm 8$  % häufig bei weiblichen F344-Ratten auf. Die Inzidenz für Hypophysenadenome lag in der hohen Dosisgruppe mit 50 % nur knapp über der historischen Spontaninzidenz.

In der höchsten Dosisgruppe traten bei den männlichen Ratten erhöhte Inzidenzen subkutaner (Fibrome, Neurofibrome, Sarkome, Fibrosarkome) Tumoren auf, die im Life-Table-Test statistisch signifikant waren, im, nach Aussage von NTP, geeigneteren Incidental-Tumor-Test allerdings nicht.

Nur bei weiblichen Mäusen wurde eine statistisch signifikante Erhöhung der Inzidenz von hepatozellulären Adenomen/Karzinomen bei der niedrigeren Dosis festgestellt. Da in der hohen Dosisgruppe die Überlebensrate nur halb so hoch war wie in der niedrigen Dosisgruppe, ist wegen des späten Auftretens der hepatozellulären Tumoren der Nachweis einer Dosis-Wirkungs-Beziehung nicht möglich. Aufgrund der beschriebenen Unsicherheiten ist unklar, ob die statistisch signifikant erhöhten Tumorinzidenzen auf die Exposition gegen 2-Mercaptobenzothiazol zurückgeführt werden können. Wenn ja, ist ein nicht-genotoxischer Wirkmechanismus anzunehmen. Hier könnte die beobachtete Aktivierung des AhR und von PPAR $\alpha$  eine Rolle spielen, Effekte, die allerdings nur bei hohen Dosierungen auftreten und vermutlich keine Humanrelevanz besitzen.

Die Autoren der NTP-Studie geben an, dass 2-Mercaptobenzothiazol bei Ratten in Dosen, die ausreichen, die Mortalität zu erhöhen, eine gewisse kanzerogene Aktivität aufweist. Die niedrige Dosisgruppe zeigt bei den weiblichen Ratten erhöhte Tumorinzidenzen. Die Inzidenzen der Hochdosisgruppe bei den weiblichen Ratten sind wegen der erhöhten Mortalität schwierig bewertbar. Es lässt sich daher keine Dosis-Wirkungs-Beziehung ableiten.

Da die erhöhten Tumorinzidenzen der NTP-Studie schwierig zu bewerten sind und eine kanzerogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol mit dieser Studie nicht eindeutig belegbar ist, die Ergebnisse der Studie einen Verdacht für eine kanzerogene Wirkung aber auch nicht zu entkräften vermögen, verbleibt 2-Mercaptobenzothiazol in der Verdachtskategorie 3 für Kanzerogene.

**Keimzellmutagene Wirkung.** 2-Mercaptobenzothiazol wirkt nicht mutagen in Bakterien. Positive Befunde zur Mutagenität und Klastogenität in Säugerzellen *in vitro* werden nur mit hohen, zumeist zytotoxischen Konzentrationen beobachtet. *In vivo* zeigt 2-Mercaptobenzothiazol auch bei systemisch toxischen Dosierungen keine klastogene Wirkung. Ein valider Dominant-Letaltest verlief negativ. Mutagenitätstests *in vivo* liegen nicht vor. Aufgrund der Daten erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

**Hautresorption.** Modellrechnungen ergeben eine maximal zu erwartende dermale Resorption von 44 mg unter Standardbedingungen. Der systemische LOAEL von 188 mg/kg KG und Tag aus der subchronischen Schlundsondenstudie (Ratte) entspricht einer Konzentration von 27,5 mg/m<sup>3</sup>. Bei einem Atemvolumen von 10 m<sup>3</sup> und einer 100%igen inhalativen Resorption ist die systemisch tolerable Aufnahmemenge 275 mg 2-Mercaptobenzothiazol. Damit beträgt der mögliche Anteil der dermalen Resorption weniger als 25 % der tolerablen Menge. 2-Mercaptobenzothiazol wird daher weiterhin nicht mit „H“ markiert.

**Sensibilisierende Wirkung.** Es liegen zahlreiche klinische Befunde zur sensibilisierenden Wirkung des 2-Mercaptobenzothiazols vor, die die Bedeutung des Stoffes als Kontaktallergen belegen. Auch nahezu alle der zahlreichen experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen und an der Maus, zum Teil auch bedingt durch die Verwendung des 2-Mercaptobenzothiazols als Positivkontrolle, sowie mehrere *In-vitro*-Untersuchungen ergaben positive Ergebnisse. 2-Mercaptobenzothiazol wird daher weiterhin mit „Sh“ markiert. Daten zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen fehlen, so dass weiterhin keine Markierung mit „Sa“ erfolgt.

## Anmerkungen

### Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten ([www.dfg.de/mak/interessenkonflikte](http://www.dfg.de/mak/interessenkonflikte)) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

### Literatur

- Adams AK, Warshaw EM (2006) Allergic contact dermatitis from mercapto compounds. *Dermatitis* 17(2): 56–70
- Ahuja V, Wanner R, Platzek T, Stahlmann R (2009) Appraisal of the sensitising potential of orally and dermally administered mercaptobenzothiazole by a biphasic protocol of the local lymph node assay. *Arch Toxicol* 83(10): 933–939. <https://doi.org/10.1007/s00204-009-0426-y>
- Andersen KE, Vølund A, Frankild S (1995) The guinea pig maximization test – with a multiple dose design. *Acta Derm Venereol* 75(6): 463–469
- Arthur D. Little Inc. (1977) Results of corneal, dermal and acute toxicity studies involving Polaroid samples #476, 477, 478, and 479 with attachment and cover letter dated 091489. NTIS/OTS0520673. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0520673.xhtml>, abgerufen am 12 Aug 2020
- Ashby J, Basketter DA, Paton D, Kimber I (1995) Structure activity relationships in skin sensitization using the murine local lymph node assay. *Toxicology* 103(3): 177–194. [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(95\)03132-y](https://doi.org/10.1016/0300-483x(95)03132-y)
- Avagyan R, Sadiktsis I, Bergvall C, Westerholm R (2014) Tire tread wear particles in ambient air – a previously unknown source of human exposure to the biocide 2-mercaptobenzothiazole. *Environ Sci Pollut Res Int* 21(19): 11580–11586. <https://doi.org/10.1007/s11356-014-3131-1>
- 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(1): 65–69. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(92\)90138-b](https://doi.org/10.1016/0278-6915(92)90138-b)
- Basketter DA, Gerberick GF (1996) An interlaboratory evaluation of the Buehler test for the identification and classification of skin sensitizers. *Contact Dermatitis* 35(3): 146–151. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1996.tb02332.x>
- Basketter DA, Selbie E, Scholes EW, Lees D, Kimber I, Botham PA (1993) Results with OECD recommended positive control sensitizers in the maximization, Buehler and local lymph node assays. *Food Chem Toxicol* 31(1): 63–67. [https://doi.org/10.1016/0278-6915\(93\)90181-w](https://doi.org/10.1016/0278-6915(93)90181-w)
- Basketter DA, Lea LJ, Cooper K, Stocks J, Dickens A, Pate I, Dearman RJ, Kimber I (1999) Threshold for classification as a skin sensitizer in the local lymph node assay: a statistical evaluation. *Food Chem Toxicol* 37(12): 1167–1174. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(99\)00112-x](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(99)00112-x)
- Beliauskienė A, Valiukeviciene S, Uter W, Schnuch A (2011) The European baseline series in Lithuania: results of patch testing in consecutive adult patients. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 25(1): 59–63. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2010.03688.x>
- Bendewald MJ, Farmer SA, Davis MDP (2010) An 8-year retrospective review of patch testing with rubber allergens: the Mayo Clinic experience. *Dermatitis* 21(1): 33–40. <https://doi.org/10.2310/6620.2009.09029>
- BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie) (2000) 2-Mercaptobenzothiazol. Toxikologische Bewertung, Nr. 70. Heidelberg: BG RCI (Berufsgenossenschaft Rohstoffe und chemische Industrie). [https://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL\\_Praevention/Fachwissen/Gefahrstoffe/TOXIKOLOGISCHE\\_BEWERTUNGEN/Bewertungen/ToxBew070-L.pdf](https://www.bgrci.de/fileadmin/BGRCI/Downloads/DL_Praevention/Fachwissen/Gefahrstoffe/TOXIKOLOGISCHE_BEWERTUNGEN/Bewertungen/ToxBew070-L.pdf), abgerufen am 01 Jan 2021
- Biochemical Research Laboratory (1961) Results of range finding toxicological tests on 2-mercaptobenzothiazole (captax) and \_\_\_\_\_ with cover letter. NTIS/OTS0206727. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206727.xhtml>, abgerufen am 13 Aug 2020
- Botham P, Urtizberea M, Wiemann C, Manciaux X, Tilbury L, Vohr H-W, Allen S, Carmichael NG, de Jouffrey S (2005) A comparative study of the sensitivity of the 3-induction and 9-induction Buehler test procedures for assessing skin sensitisation potential. *Food Chem Toxicol* 43(1): 65–75. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.08.013>
- Bourrinet P, Puchault P, Sarrazin G, Berkovic A (1979) Étude comparée de quelques substances allergéniques chez l'homme et chez le cobaye. [Comparative investigation of allergenic products in man and in guinea-pig (author's transl)]. *J Pharm Belg* 34(1): 21–26
- Brewster DW, Mirly KJ, Wilson AGE, 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. [https://doi.org/10.1016/0006-291x\(89\)91075-9](https://doi.org/10.1016/0006-291x(89)91075-9)
- Britton JER, Wilkinson SM, English JSC, Gawkrödger DJ, Ormerod AD, Sansom JE, Shaw S, Statham B (2003) The British standard series of contact dermatitis allergens: validation in clinical practice and value for clinical governance. *Br J Dermatol* 148(2): 259–264. <https://doi.org/10.1046/j.1365-2133.2003.05170.x>
- Bruynzeel DP, Diepgen TL, Andersen KE, Brandão FM, Bruze M, Frosch PJ, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Maibach HI, Menné T, Wilkinson JD (2005) Monitoring the European standard series in 10 centres 1996–2000. *Contact Dermatitis* 53(3): 146–149. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00541.x>

- Bruze M, Goossens A, Gruvberger B, ESCD, EECDRG (2005) Recommendation to include methyl dibromo glutaronitrile in the European standard patch test series. *Contact Dermatitis* 52(1): 24–28. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2005.00482.x>
- Carlsen BC, Menné T, Johansen JD (2007) 20 Years of standard patch testing in an eczema population with focus on patients with multiple contact allergies. *Contact Dermatitis* 57(2): 76–83. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01155.x>
- Chipinda I, Hettick JM, Simoyi RH, Siegel PD (2007) Oxidation of 2-mercaptobenzothiazole in latex gloves and its possible haptentation pathway. *Chem Res Toxicol* 20(8): 1084–1092. <https://doi.org/10.1021/tx700139g>
- Chipinda I, Zhang X-D, Simoyi RH, Siegel PD (2008) Mercaptobenzothiazole allergenicity-role of the thiol group. *Cutan Ocul Toxicol* 27(2): 103–116. <https://doi.org/10.1080/15569520701713008>
- Collins JJ, Strauss ME, Riordan SG (1999) Mortalities of workers at the Nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med* 56(10): 667–671. <https://doi.org/10.1136/oem.56.10.667>
- Cottrez F, Boitel E, Ourlin J-C, Peiffer J-L, Fabre I, Henaoui I-S, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H (2016) SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 32: 248–260. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.01.007>
- el Dareer SM, Kalin JR, Tillery KF, Hill DL, Barnett JW Jr (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. <https://doi.org/10.1080/15287398909531279>
- Davis MDP, Scalf LA, Yiannias JA, Cheng JF, El-Azhary RA, Rohlinger AL, Farmer SA, Fett DD, Johnson JS, Linehan DLN, Richardson DM, Schroeter AL, Connolly SM (2008) Changing trends and allergens in the patch test standard series: a Mayo Clinic 5-year retrospective review, January 1, 2001, through December 31, 2005. *Arch Dermatol* 144(1): 67–72. <https://doi.org/10.1001/archdermatol.2007.2>
- De Jong WH, Tentij M, Spiekstra SW, Vandebriel RJ, Van Loveren H (2002 a) Determination of the sensitising activity of the rubber contact sensitizers TMTD, ZDMC, MBT and DEA in a modified local lymph node assay and the effect of sodium dodecyl sulfate pretreatment on local lymph node responses. *Toxicology* 176(1–2): 123–134. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(02\)00131-2](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(02)00131-2)
- De Jong WH, Van Och FMM, Den Hartog Jager CF, Spiekstra SW, Slob W, Vandebriel RJ, Van Loveren H (2002 b) Ranking of allergenic potency of rubber chemicals in a modified local lymph node assay. *Toxicol Sci* 66(2): 226–232. <https://doi.org/10.1093/toxsci/66.2.226>
- Diepgen TL, Bruynzeel DP, Andersen KE, Brandão FM, Bruze M, Gonçalves M, Goossens A, Lahti A, Mahler V, Menné T, White IR, Wilkinson JD, European Environmental Contact Dermatitis Research Group (EECDRG) (2006) Mercaptobenzothiazole or the mercapto-mix: which should be in the standard series? *Contact Dermatitis* 55(1): 36–38. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2006.00864.x>
- Eastman Kodak Company (1979) Basic toxicity of 2-benzothiazolethiol. NTIS/OTS026742. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS026742.xhtml>, abgerufen am 12 Aug 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2018) Benzothiazole-2-thiol (CAS Number 149-30-4). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 01 Aug 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13432/1/2>, abgerufen am 29 Jul 2021
- Edwards A, Roscoe L, Longmore C, Bailey F, Sim B, Treasure C (2018) Adaptation of the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) to animal-product-free conditions. *ALTEX* 35(4): 477–488. <https://doi.org/10.14573/altext.1710051>
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Emmett 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(2): 85–90. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb00569.x>
- ESSCA Writing Group (2008) The European Surveillance System of Contact Allergies (ESSCA): results of patch testing the standard series, 2004. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 22(2): 174–181. <https://doi.org/10.1111/j.1468-3083.2007.02359.x>
- EURL ECVAM (The European Union Reference Laboratory for alternatives to animal testing) (2016) U-SENS Test submission template (TST). Brussels: European Commission. Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection. [https://www.oecd.org/env/ehs/testing/Validation-report\\_USENS.pdf](https://www.oecd.org/env/ehs/testing/Validation-report_USENS.pdf), abgerufen am 11 Apr 2019
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Frankild S, Vølund A, Wahlberg JE, Andersen KE (2000) Comparison of the sensitivities of the Buehler test and the guinea pig maximization test for predictive testing of contact allergy. *Acta Derm Venereol* 80(4): 256–262. <https://doi.org/10.1080/000155500750012126>
- Fujita M, Yamamoto Y, Watanabe S, Sugawara T, Wakabayashi K, Tahara Y, Horie N, Fujimoto K, Kusakari K, Kurokawa Y, Kawakami T, Kojima K, Sozu T, Nakayama T, Kusao T, Richmond J, Nicole K, Kim B-H, Kojima H, Kasahara T, Ono A (2019) The within- and between-laboratory reproducibility and predictive capacity of the in chemico amino acid derivative reactivity assay: Results of validation study implemented in four participating laboratories. *J Appl Toxicol* 39(11): 1492–1505. <https://doi.org/10.1002/jat.3834>
- Geier J, Gefeller O (1995) Sensitivity of patch tests with rubber mixes: Results of the Information Network of Departments of Dermatology from 1990 to 1993. *Am J Contact Dermatitis* 6(3): 143–149. [https://doi.org/10.1016/1046-199X\(95\)90118-3](https://doi.org/10.1016/1046-199X(95)90118-3)



- Geier J, Schubert S (2021) Frequency of skin sensitization to specific substances and in specific occupational groups. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. <https://doi.org/10.21934/baua:bericht20210122>
- Geier J, Uter W, Schnuch A, Brasch J, German Contact Dermatitis Research Group (DKG), Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) (2002) Diagnostic screening for contact allergy to mercaptobenzothiazole derivatives. *Am J Contact Dermat* 13(2): 66–70. <https://doi.org/10.1053/ajcd.2002.32857>
- Geier J, Uter W, Schnuch A, Brasch J, Gefeller O (2006) Both mercaptobenzothiazole and mercapto mix should be part of the standard series. *Contact Dermatitis* 55(5): 314–316; author reply 316. [https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00964\\_1.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2006.00964_1.x)
- Geier J, Lessmann H, Mahler V, Pohrt U, Uter W, Schnuch A (2012) Occupational contact allergy caused by rubber gloves – nothing has changed. *Contact Dermatitis* 67(3): 149–156. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2012.02139.x>
- Goodwin BFJ, Crevel RWR, Johnson AW (1981) A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers. *Contact Dermatitis* 7(5): 248–258. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1981.tb04060.x>
- Greim H, Hrsg (1996) Gummiinhaltsstoffe. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 22. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb900604gumd0022>
- Greim H, Hrsg (1999) 2-Mercaptobenzothiazol (2-(3H)-Benzothiazolthion). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 29. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb14930kskd0029>
- 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(12): 3417–3423. <https://doi.org/10.1007/s00216-015-8533-5>
- Guess WL, O'Leary RK (1969) Toxicity of a rubber accelerator. *Toxicol Appl Pharmacol* 14(2): 221–231. [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(69\)90102-1](https://doi.org/10.1016/0041-008x(69)90102-1)
- Haneke KE, Tice RR, Carson BL, Margolin BH, Stokes WS (2001) ICCVAM evaluation of the murine local lymph node assay: III. Data analyses completed by the National Toxicology Program Interagency Center for the Evaluation of Alternative Toxicological Methods. *Regul Toxicol Pharmacol* 34(3): 274–286. <https://doi.org/10.1006/rtph.2001.1498>
- Hansson C, Agrup G (1993) Stability of the mercaptobenzothiazole compounds. *Contact Dermatitis* 28(1): 29–34. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03320.x>
- 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
- Hariya T, Hatao M, Ichikawa H (1999) Development of a non-radioactive endpoint in a modified local lymph node assay. *Food Chem Toxicol* 37(1): 87–93. [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(98\)00102-1](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(98)00102-1)
- Hartwig A, Hrsg (2010) N-Cyclohexyl-2-benzothiazolsulfenamid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 48. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb9533d0048>
- Hartwig A, Hrsg (2013 a) Dibenzothiazylsulfid. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 55. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12078d0055>
- Hartwig A, Hrsg (2013 b) Morpholinylmercaptobenzothiazol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 55. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10277d0055>
- Hartwig A, MAK Commission (2018) Komponenten von Kühlschmierstoffen, Hydraulikflüssigkeiten und anderen Schmierstoffen. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(3): 1417–1471. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0215khsd0065>
- Haseman JK, Ney E, Nyska A, Rao GN (2003) Effect of diet and animal care/housing protocols on body weight, survival, tumor incidences, and nephropathy severity of F344 rats in chronic studies. *Toxicol Pathol* 31(6): 674–681. <https://doi.org/10.1080/01926230390241927>
- HBM-Kommission (Kommission „Human-Biomonitoring“ des Umweltbundesamts) (2014) 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. *Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz* 58(9): 1027–1040. <https://doi.org/10.1007/s00103-015-2212-8>
- He G, Zhao B, Denison MS (2011) Identification of benzothiazole derivatives and polycyclic aromatic hydrocarbons as aryl hydrocarbon receptor agonists present in tire extracts. *Environ Toxicol Chem* 30(8): 1915–1925. <https://doi.org/10.1002/etc.581>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2018) 2-Mercaptobenzothiazole. In: *Some industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 115*. Lyon: IARC Press. S. 73–97. [https://publications.iarc.fr/\\_publications/media/download/2279/d7e4bce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf](https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf), abgerufen am 30 Okt 2019
- IBT (Industrial Bio-Test Laboratories) (1977) Range-finding eye irritation test with 2-mercaptobenzothiazole dry in albino rabbits. IBT No. 8530-10076, 1977, Northbrook, IL: Industrial Bio-Test Laboratories, unveröffentlicht
- IFA (Institut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2021) Benzothiazol-2-thiol. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=014800>, abgerufen am 28 Jul 2021
- Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1993 a) A sensitive mouse lymph node assay with two application phases for detection of contact allergens. *Arch Toxicol* 67(9): 629–636. <https://doi.org/10.1007/BF01974070>



- Ikarashi Y, Tsuchiya T, Nakamura A (1993 b) Evaluation of contact sensitivity of rubber chemicals using the murine local lymph node assay. *Contact Dermatitis* 28(2): 77–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03345.x>
- Johansson H, Gradin R, Johansson A, Adriaens E, Edwards A, Zuckerstätter V, Jerre A, Burleson F, Gehrke H, Roggen EL (2019) Validation of the GARD™ skin assay for assessment of chemical skin sensitizers: ring trial results of predictive performance and reproducibility. *Toxicol Sci* 170(2): 374–381. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfz108>
- Kaniwa M-A, Momma J, Ikarashi Y, Kojima S, Nakamura A, Nakaji Y, Kurokawa Y, Kantoh H, Itoh M (1992) A method for identifying causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of chemical analysis and patch testing in patients and animal groups: application to a case of rubber boot dermatitis. *Contact Dermatitis* 27(3): 166–173. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1992.tb05247.x>
- Kimura Y, Watanabe M, Suzuki N, Iwaki T, Yamakage K, Saito K, Nakajima Y, Fujimura C, Ohmiya Y, Omori T, Kojima H, Aiba S (2018) The performance of an in vitro skin sensitisation test, IL-8 Luc assay (OECD442E), and the integrated approach with direct peptide reactive assay (DPRA). *J Toxicol Sci* 43(12): 741–749. <https://doi.org/10.2131/jts.43.741>
- Laube B, Michaelsen S, Meischner V, Hartwig A, Epe B, Schwarz M (2019) Classification or non-classification of substances with positive tumor findings in animal studies: Guidance by the German MAK commission. *Regul Toxicol Pharmacol* 108: 104444. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2019.104444>
- 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. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2011.01937.x>
- Magnusson B, Kligman A (1970) Allergic contact dermatitis in the guinea pig: identifications of contact allergens. Springfield, IL: CC Thomas
- Maronpot RR, Nyska A, Foreman JE, Ramot Y (2016) The legacy of the F344 rat as a cancer bioassay model (a retrospective summary of three common F344 rat neoplasms). *Crit Rev Toxicol* 46(8): 641–675. <https://doi.org/10.1080/10408444.2016.1174669>
- Maurer T, Thomann P, Weirich EG, Hess R (1979) Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances. II. Comparison of different methods of cutaneous sensitization with „weak“ allergens. *Contact Dermatitis* 5(1): 1–10. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1979.tb05528.x>
- Mohanan PV, Joseph R, Ramesh P, Rathinam K (2000) Assessment of in vivo chromosomal aberrations – potency of zinc mercapto benzo thiazole. *J Biomater Appl* 14(3): 224–228. <https://doi.org/10.1177/088532820001400302>
- Nagamatsu K, Kido Y, Urakubo G, Aida Y, Ikeda Y, Suzuki Y (1979) Absorption, distribution, excretion and metabolism of 2-mercaptobenzothiazole in guinea pig. *Eisei Kagaku* 25(1): 59–65. <https://doi.org/10.1248/jhs1956.25.59>
- Nakamura A, Momma J, Sekiguchi H, Noda T, Yamano T, Kaniwa M, Kojima S, Tsuda M, Kurokawa Y (1994) A new protocol and criteria for quantitative determination of sensitization potencies of chemicals by guinea pig maximization test. *Contact Dermatitis* 31(2): 72–85. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1994.tb01921.x>
- Nakamura Y, Higaki T, Kato H, Kishida F, Nakatsuka I (1998) Comparison of sex differences in guinea-pig maximization test for detection of skin-sensitizing potential using OECD recommended positive control sensitizers. *J Toxicol Sci* 23(2): 105–111. [https://doi.org/10.2131/jts.23.2\\_105](https://doi.org/10.2131/jts.23.2_105)
- Natsch A, Gfeller H (2008) LC-MS-based characterization of the peptide reactivity of chemicals to improve the in vitro prediction of the skin sensitization potential. *Toxicol Sci* 106(2): 464–478. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfn194>
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33(11): 1337–1352. <https://doi.org/10.1002/jat.2868>
- NLM (National Library of Medicine) (2020) Mercaptobenzothiazole. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/2-mercaptobenzothiazole>, abgerufen am 15 Sep 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1988) NTP toxicology and carcinogenesis studies of 2-mercaptobenzothiazole (CAS No 149-30-4) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR Nr 332. Research Triangle Park, NC: NTP. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/tr332>, abgerufen am 16 Jan 2018
- NTP (National Toxicology Program) (1993 a) Genetic toxicity evaluation of 2-mercaptobenzothiazole (149-30-4) in micronucleus study A38881 in F344 rats. [https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn\\_in\\_vivo?casrn=149-30-4](https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn_in_vivo?casrn=149-30-4), abgerufen am 26 Feb 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1993 b) Genetic toxicity evaluation of 2-mercaptobenzothiazole (149-30-4) in micronucleus study A62048 in B6C3F1 mice. [https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn\\_in\\_vivo?casrn=149-30-4](https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn_in_vivo?casrn=149-30-4), abgerufen am 26 Feb 2020
- NTP (National Toxicology Program) (1994) Genetic toxicity evaluation of 2-mercaptobenzothiazole (149-30-4) in micronucleus study A62048 in B6C3F1 mice. [https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn\\_in\\_vivo?casrn=149-30-4](https://cebs.niehs.nih.gov/datasets/search/mn_in_vivo?casrn=149-30-4), abgerufen am 26 Feb 2020
- Nyska A, Haseman JK, Hailey JR, Smetana S, Maronpot RR (1999) The association between severe nephropathy and pheochromocytoma in the male F344 rat – the National Toxicology Program experience. *Toxicol Pathol* 27(4): 456–462. <https://doi.org/10.1177/019262339902700410>
- van Och FMM, Slob W, de Jong WH, Vandebriel RJ, van Loveren H (2000) A quantitative method for assessing the sensitizing potency of low molecular weight chemicals using a local lymph node assay: employment of a regression method that includes determination of the uncertainty margins. *Toxicology* 146(1): 49–59. [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(00\)00165-7](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(00)00165-7)
- Ogawa Y, Kamata E, Suzuki S, Kobayashi K, Naito K, Kaneko T, Kurokawa Y, Tobe M (1989) [Toxicity of 2-mercaptobenzothiazole in mice]. *Eisei Shikenjo Hokoku* (107): 44–50

- Patlewicz G, Roberts DW, Uriarte E (2008) A comparison of reactivity schemes for the prediction skin sensitization potential. *Chem Res Toxicol* 21(2): 521–541. <https://doi.org/10.1021/tx700338q>
- Paul KB, Hedge JM, Macherla C, Filer DL, Burgess E, Simmons SO, Crofton KM, Hornung MW (2013) Cross-species analysis of thyroperoxidase inhibition by xenobiotics demonstrates conservation of response between pig and rat. *Toxicology* 312: 97–107. <https://doi.org/10.1016/j.tox.2013.08.006>
- Pharmakon Research International Inc (1984) Genetic toxicology micronucleus test. NTIS/OTS0510915. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0510915.xhtml>, abgerufen am 27 Feb 2020
- Product Investigations Inc (1976) Environmental persistence screening of selected rubber chemicals with cover letter. Evaluation of potential hazards by dermal contact. NTIS/OTS0206761, DOC ID 878215057. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0206761.xhtml>, abgerufen am 29 Jul 2021
- Ramirez T, Mehling A, Kolle SN, Wruck CJ, Teubner W, Eltze T, Aumann A, Urbisch D, van Ravenzwaay B, Landsiedel R (2014) LuSens: a keratinocyte based ARE reporter gene assay for use in integrated testing strategies for skin sensitization hazard identification. *Toxicol In Vitro* 28(8): 1482–1497. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.08.002>
- Roberts DW, Aptula AO, Patlewicz G (2007) Electrophilic chemistry related to skin sensitization. Reaction mechanistic applicability domain classification for a published data set of 106 chemicals tested in the mouse local lymph node assay. *Chem Res Toxicol* 20(1): 44–60. <https://doi.org/10.1021/tx060121y>
- Schallock PC, Dunnick CA, Nedorost S, Brod B, Warshaw E, Mowad C (2013) American Contact Dermatitis Society core allergen series. *Dermatitis* 24(1): 7–9. <https://doi.org/10.1097/DER.0b013e318281d87b>
- Schubert S, Bauer A, Molin S, Skudlik C, Geier J (2017) Occupational contact sensitization in female geriatric nurses: Data of the Information Network of Departments of Dermatology (IVDK) 2005–2014. *J Eur Acad Dermatol Venereol* 31(3): 469–476. <https://doi.org/10.1111/jdv.13915>
- Sorahan T (2008) Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med (Lond)* 58(7): 496–501. <https://doi.org/10.1093/occmed/kqn104>
- Sorahan T (2009) Cancer risks in chemical production workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole. *Occup Environ Med* 66(4): 269–273. <https://doi.org/10.1136/oem.2008.041400>
- Sorahan T, Pope D (1993) Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955–86. *Br J Ind Med* 50(11): 998–1002. <https://doi.org/10.1136/oem.50.11.998>
- Sorahan T, Hamilton L, Jackson JR (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-beta-naphthylamine and o-toluidine. *Occup Environ Med* 57(2): 106–115. <https://doi.org/10.1136/oem.57.2.106>
- Springborn Labs Inc (1990) Two generation reproduction study in rats with MBT (final) with cover letter dated 121890. NTIS/OTS0530506. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0530506.xhtml>, abgerufen am 05 Aug 2020
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Ulrich P, Streich J, Suter W (2001) Intralaboratory validation of alternative endpoints in the murine local lymph node assay for the identification of contact allergic potential: primary ear skin irritation and ear-draining lymph node hyperplasia induced by topical chemicals. *Arch Toxicol* 74(12): 733–744. <https://doi.org/10.1007/s002040000192>
- Urbisch D, Mehling A, Guth K, Ramirez T, Honarvar N, Kolle S, Landsiedel R, Jaworska J, Kern PS, Gerberick F, Natsch A, Emter R, Ashikaga T, Miyazawa M, Sakaguchi H (2015) Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regul Toxicol Pharmacol* 71(2): 337–351. <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.12.008>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020) Chemical dashboard. 2-Mercaptobenzothiazole (CAS Number 149-30-4). <https://comptox.epa.gov/dashboard/chemical/invitrodb/DTXSID1020807>, abgerufen am 01 Okt 2020
- Uter W, Gefeller O, Geier J, Lessmann H, Pfahlberg B, Schnuch A (2002) Untersuchungen zur Abhängigkeit der Sensibilisierung gegen wichtige Allergene von arbeitsbedingten sowie individuellen Faktoren. Schriftenreihe der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin. Band Fb949. Bremerhaven: Wirtschaftsverlag NW Verlag für neue Wissenschaft
- Uter W, Lessmann H, Geier J, Schnuch A (2003) Contact allergy to ingredients of hair cosmetics in female hairdressers and clients – an 8-year analysis of IVDK\* data. *Contact Dermatitis* 49(5): 236–240. <https://doi.org/10.1111/j.0105-1873.2003.0233.x>
- Uter W, Rämisch C, Aberer W, Ayala F, Balato A, Beliauskienė A, Fortina AB, Bircher A, Brasch J, Chowdhury MMU, Coenraads P-J, Schuttelaar M-L, Cooper S, Corradin MT, Elsner P, English JSC, Fartasch M, Mahler V, Frosch PJ, Fuchs T, Gawkrödger DJ, Giménez-Arnau A-M, Green CM, Horne HL, Jolanki R, King CM, Kręćisz B, Kiec-Swierczyńska M, Ormerod AD, Orton DI, Peserico A, Rantanen T, Rustemeyer T, Sansom E, Simon D, Statham BN, Wilkinson M, Schnuch A (2009) The European baseline series in 10 European countries, 2005/2006 – Results of the European Surveillance System on Contact Allergies (ESSCA). *Contact Dermatitis* 61(1): 31–38. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2009.01572.x>
- Uter W, Jolanki R, Larese Filon F, Wilkinson M, Kręćisz B, Kieć-Świerczyńska M, Bauer A, Mahler V, John SM, Schnuch A, Pesonen M (2015) Epikutantest-Ergebnisse mit der europäischen Standardreihe bei Patienten mit berufsbedingtem Kontaktekzem in Europa. Ergebnisse des ESSCA Netzwerks 2002–2010. *Allergologie* 38(7): 356–366. <https://doi.org/10.5414/ALX01757>

- Vohr H-W, Blümel J, Blotz A, Homey B, Ahr HJ (2000) An intra-laboratory validation of the Integrated Model for the Differentiation of Skin Reactions (IMDS): discrimination between (photo)allergic and (photo)irritant skin reactions in mice. *Arch Toxicol* 73(10–11): 501–509. <https://doi.org/10.1007/s002040050001>
- Vorob'eva RS, Mezentseva NV (1962) [Experimental study on the comparative toxicity of new agents accelerating vulcanization]. *Gig Tr Prof Zabol* 6: 28–33
- Wang XS, Suskind RR (1988) Comparative studies of the sensitization potential of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives in guinea pigs. *Contact Dermatitis* 19(1): 11–15. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1988.tb02861.x>
- Wareing B, Urbisch D, Kolle SN, Honarvar N, Sauer UG, Mehling A, Landsiedel R (2017) Prediction of skin sensitization potency sub-categories using peptide reactivity data. *Toxicol In Vitro* 45(Pt 1): 134–145. <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.08.015>
- 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. <https://doi.org/10.1191/0748233704th199oa>
- Wilkinson M, Gonçalo M, Aerts O, Badulici S, Bennike NH, Bruynzeel D, Dickel H, Garcia-Abujeta JL, Giménez-Arnau AM, Hamman C, Isaksson M, Johansen JD, Mahler V, Niklasson B, Orton D, Pigatto P, Ponyai G, Rustemeyer T, Schuttelaar MLA, Spiewak R, Thyssen JP, Uter W (2019) The European baseline series and recommended additions: 2019. *Contact Dermatitis* 80(1): 1–4. <https://doi.org/10.1111/cod.13155>
- Ye Y, Weiwei J, Na L, Mei M, Kaifeng R, Zijian W (2014) Application of the SOS/umu test and high-content in vitro micronucleus test to determine genotoxicity and cytotoxicity of nine benzothiazoles. *J Appl Toxicol* 34(12): 1400–1408. <https://doi.org/10.1002/jat.2972>
- Younger Laboratories (1974) Environmental persistence screening of selected rubber chemicals with cover letter. Toxicologic investigation of: Thiotax MBT. NTIS/OTS0206761, DOC ID 878215056. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/title-Detail/OTS0206761.xhtml>, abgerufen am 29 Jul 2021
- Younger Laboratories (1975) Environmental persistence screening of selected rubber chemicals with cover letter. Toxicologic investigation of: Thiotax powder. NTIS/OTS0206761, DOC ID 878215058. Alexandria, VA: NTIS. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/title-Detail/OTS0206761.xhtml>, abgerufen am 29 Jul 2021