

Benzothiazol-2-thiol (MBT)

(CAS-Nr.: 149-30-4)

Es liegt eine umfassende Toxikologische Bewertung von Benzothiazol-2-thiol (2-Mercaptobenzothiazol, MBT) der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vor (BG-Nr. 70), auf die im folgenden Text zum großen Teil Bezug genommen wird (BG Chemie, 2000, im Druck). Auf die ausführliche Beschreibung von Versuchsdesign und Ergebnissen wird deshalb hier zum Teil verzichtet; sie ist der Toxikologischen Bewertung zu entnehmen.

2-Mercaptobenzothiazol wird als Vulkanisationsbeschleuniger in der Gummiindustrie bei der Herstellung von Reifen und technischen Gummiartikeln, wie Dichtungen, Schläuchen, Schuhwerk, Schuhsohlen, EPDM-Kautschuk und Gummifäden, verwendet. Geringe Mengen werden als Stabilisator von Filmemulsionen im Fotobereich eingesetzt (BUA, 1992).

1. Fazit

1.1 Genotoxizität

2-Mercaptobenzothiazol wirkt im Salmonella/Mikrosomen-Test, durchgeführt als Standard-Platten-Inkorporationstest oder Präinkubationstest an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 bzw. TA 1538, weder mit noch ohne metabolische Aktivierung mutagen. Die Befunde zur genmutagenen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in Säugerzellen sind im HPRT-Test an Lungenfibroblasten und Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (V79- und CHO-Zellen) sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung negativ. In den insgesamt drei Prüfungen an Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK-Test), die alle sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung durchgeführt worden sind, ist 2-Mercaptobenzothiazol als negativ, als schwach mutagen in stark toxischen Konzentrationen bzw. als negativ ohne metabolische Aktivierung und als positiv mit metabolischer Aktivierung bewertet worden. Eine chromosomenschädigende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol hat sich in vitro im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mit metabolischer Aktivierung gezeigt; ohne metabolische Aktivierung ist der Test negativ gewesen. Im DNA-Repair-Test an Escherichia coli zeigt 2-Mercaptobenzothiazol keine DNA-schädigende Wirkung. In im Rahmen des National Toxicology Program (NTP) durchgeführten Studien ist 2-Mercaptobenzothiazol von den Autoren als positiv im SCE-Test an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters bewertet worden. Die genauere Betrachtung der tabellarisch dargestellten Einzelbefunde dieser in zwei unabhängigen Prüfeinrichtungen durchgeführten SCE-Teste zeigt jedoch eher sich widersprechende, fragliche Befunde. 2-Mercaptobenzothiazol hat in einer Studie an Saccharomyces cerevisiae D4 weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine mitotische Genkonversion (Induktion

Tryptophanunabhängiger Mutanten) induziert. Die in vivo-Befunde in nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Mikronukleustesten an der Ratte und an der Maus, im Dominant-Letal-Test an der Ratte sowie in einer DNA-Bindungsstudie an der Ratte ergeben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol. Ein als positiv beschriebener Befund einer Embryotoxizitäts-/Dominant-Letal-Studie - mit aufgrund mangelhafter Versuchsdurchführung und -dokumentation unklarer Validität - ist durch das oben bereits genannte, eindeutig negative Ergebnis eines entsprechend der gültigen Testrichtlinien durchgeführten Dominant-Letal-Testes widerlegt worden. Die Relevanz eines Mutagenitätstestes an *Drosophila melanogaster*, in dem nach oraler Verabreichung von 20 bis 40 mg 2-Mercaptobenzothiazol/ml Futter über 8 bis 10 Tage eine Mutationsfrequenz von $2,5 \pm 0,49$ % angegeben worden ist, kann, da die Dokumentation der Studie insgesamt unbefriedigend ist und insbesondere Daten zur Kontrolle fehlen, nicht abgeschätzt werden. Insgesamt haben sich somit keine Hinweise auf ein relevantes gentoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben. Gemäß der EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (M: -).

1.2 Kanzerogenität

In einer Kanzerogenesestudie des NTP sind weibliche Ratten mit 0, 188 bzw. 375 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht/Tag und männliche Ratten sowie männliche und weibliche Mäuse mit 0, 375 bzw. 750 mg/kg Körpergewicht/Tag oral per Schlundsonde an 5 Tagen/Woche über 103 Wochen behandelt worden. Als Formulierungsmittel ist Maiskeimöl verwendet worden. 2-Mercaptobenzothiazol hat bei den männlichen Ratten in beiden Dosisgruppen (375 und 750 mg/kg Körpergewicht) statistisch signifikant und bei den weiblichen Mäusen nur in der hohen Dosisgruppe (750 mg/kg Körpergewicht) zu einer behandlungsbedingten Verminderung der Überlebensrate geführt, so dass hier die maximal tolerierbare Dosis überschritten gewesen ist. Bei den männlichen Ratten sind lediglich in der unteren Dosierung eine signifikante Zunahme von Monozytenleukämien, Hypophysenadenomen sowie Pankreasdrüsenzelladenomen und in beiden Dosisgruppen, verstärkt aber in der niedrigen, eine signifikante Zunahme der Summe von benignen und malignen Phäochromozytomen der Nebenniere sowie der Summe von Präputialadenomen und -karzinomen gegenüber der Studienkontrolle beschrieben worden. Im Vergleich zu den historischen Kontrolldaten sind die Inzidenzen jedoch nicht erhöht gewesen. Für keine der 4 Tumorarten ist eine Dosisabhängigkeit der Befunde erkennbar. Darüber hinaus ist bekannt, dass die Gabe von Maiskeimöl per Schlundsonde die Inzidenz von Pankreasdrüsenzelladenomen erhöht. Bei den weiblichen Ratten ist in der oberen Dosisgruppe signifikant und mit einem signifikanten dosisabhängigen Trend eine Zunahme der benignen Nebennieren-Phäochromozytome und Hypophysenadenome gegenüber der Studienkontrolle beschrieben worden; auch die Inzidenzen dieser Tumoren haben jedoch die Werte der historischen Kontrollen nicht überschritten. Bei den weiblichen Mäusen ist lediglich in der unteren Dosisgruppe, also eindeutig dosisunabhängig, die Inzidenz der Summe der Leberadenome und Leberkarzinome erhöht gewesen. Im Vergleich zu den historischen Kontrollen hat jedoch auch diese Inzidenz innerhalb der normalen Streubreite gelegen. Die Tumorzinzenzen der männ-

lichen Mäuse haben sich nicht von der aktuellen Kontrolle unterschieden. Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass in der beschriebenen Studie bei den männlichen und weiblichen Ratten und den weiblichen Mäusen nur nicht-dosisabhängige Veränderungen der Tumorinzidenzen einzelner Organe beobachtet worden sind. Bei beiden Spezies sind Tumortypen betroffen gewesen, für die ein spontanes Vorkommen bekannt ist und deren Inzidenzen bei den exponierten Tieren jeweils im Bereich der historischen Kontrolldaten gelegen haben. Außerdem haben sich beide verabreichten Dosierungen bei den männlichen Ratten und die hohe Dosis bei den weiblichen Mäusen als systemisch toxisch erwiesen, d. h. die maximal tolerierbare Dosis ist überschritten gewesen. In einer Kanzerogenesestudie an der Slc:ddY-Maus mit Applikation von bis zu 1920 ppm im Futter (entsprechend ca. 290 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Tiere und ca. 250 mg/kg Körpergewicht für die weiblichen Tiere) über 20 Monate sind keine Befunde, die auf ein kanzerogenes Potential von 2-Mercaptobenzothiazol hindeuten würden, erhoben worden. Auch in älteren orientierenden Kanzerogenesestudien an der (C57BL/6xC3H/ANF)F1-Maus und der (C57BL/6xAKR)F1-Maus mit oraler Applikation von 100 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht/Tag per Schlundsonde über 21 Tage und von anschließend über 17 Monate 323 ppm im Futter (ca. 50mg/kg Körpergewicht) bzw. einmaliger subkutaner Applikation von 215 oder 1000 mg/kg Körpergewicht und 18-monatiger Nachbeobachtungszeit haben sich keine bzw. keine dosisabhängig erhöhten Tumorinzidenzen ergeben. Insgesamt ergeben sich bei differenzierter Bewertung der vorliegenden Kanzerogenesestudien keine Befunde, die als Hinweis für eine krebs-erzeugende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol anzusehen sind.

Die Befunde im Zelltransformationstest an der Maus sind in einer Studie fraglich und in einer zweiten Studie negativ gewesen.

In einer epidemiologischen Studie ist bei gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponierten Arbeitern einer Fabrik für Gummichemikalien eine erhöhte Inzidenz von malignen Harnblasentumorerkrankungen festgestellt worden. Es ist allerdings nicht auszuschließen, dass diese Arbeiter auch gegenüber p-Aminobiphenyl, das nachweislich beim Menschen Harnblasentumoren verursacht, exponiert waren (Produktion von 2-Mercaptobenzothiazol seit 1934 und von p-Aminobiphenyl seit 1935). In der Teilkohorte dieser Studie, die nachweislich nicht gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert war, weil die Arbeiter erst nach 1955 nach Beendigung der Produktion dieser Verbindung eingestellt worden sind, sind bisher keine Todesfälle aufgrund von Harnblasentumoren aufgetreten. Das Fehlen von Harnblasentumoren in dieser Teilkohorte deutet zwar auf eine fehlende harnblasenkanzerogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol hin, lässt jedoch aufgrund von statistischen Überlegungen (nur 0,2 erwartete Fälle zum Zeitpunkt der letzten Befundung mit Stichdatum 31.12.1996) keine gesicherte Aussage zu, dass 2-Mercaptobenzothiazol kein Harnblasenkanzerogen ist. In einer zweiten epidemiologischen Studie an Arbeitern einer anderen Fabrik für Gummichemikalien, in der 2-Mercaptobenzothiazol und 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate seit 1932 hergestellt worden sind, hat sich bei einer ersten Befundung mit Stichdatum 31.12.1986 kein Hinweis auf eine erhöhte tumorbedingte Mortalität aufgrund einer Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol ergeben. Bei einer zweiten Befundung dieser Kohorte mit Stichdatum 31.12.1996 sind die Harnblasentumorinzidenzen der gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol, Phenyl- β -naphthylamin, o-Toluidin und/oder Anilin exponierten Personen signifikant erhöht

gewesen. Unter Berücksichtigung der individuellen kumulativen Beschäftigungsdauer bzw. individuellen kumulativen Expositionshöhe (nur 2-Mercaptobenzothiazol) hat sich gezeigt, dass mit steigender Beschäftigungsdauer im Bereich der Produktion von Phenyl- β -naphthylamin, in dem auch das als Harnblasenkanzerogen bekannte β -Naphthylamin auftrat, das relative Risiko, an Harnblasentumoren zu erkranken, stark zunahm. Auch für die in der Produktion von o-Toluidin Beschäftigten konnte eine solche Dosis-Wirkungs-Beziehung abgeleitet werden, nicht jedoch für die in der Anilin- oder 2-Mercaptobenzothiazol-Produktion eingesetzten Arbeiter. Die harnblasentumorinduzierende Noxe haben daher die Autoren nicht im Bereich der Produktion von 2-Mercaptobenzothiazol oder Anilin, sondern im Bereich der Phenyl- β -naphthylamin- oder o-Toluidin-Produktion vermutet. Gemäß der EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung der Kanzerogenität (C: -).

1.3 Reproduktionstoxizität

Das reproduktionstoxische Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ist im Rahmen des „Toxic Substances Control Act“ der USA entsprechend der Testrichtlinien der U.S. Environmental Protection Agency in Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien an der Ratte und am Kaninchen, in einer 2-Generationenstudie an der Ratte sowie in einem Dominant-Letal-Test an der Ratte umfassend untersucht worden. In keiner dieser Studien haben sich Hinweise auf reproduktionstoxische Eigenschaften von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben. Nur in einer älteren Studie sind nach oraler Applikation der maternaltoxischen Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht/Tag während der Gestation bei der ICR-Maus fetale Effekte in Form einer erhöhten Fetensterblichkeit, eines reduzierten Geburtsgewichtes und einer verzögerten Ossifikation gesehen worden; die Inzidenzen externer, skelettaler und viszeraler Mißbildungen sowie die postnatale Entwicklung der Jungtiere bis zum 21. Lebenstag sind durch die Behandlung unbeeinflusst geblieben. Somit besitzt 2-Mercaptobenzothiazol in nicht maternaltoxischen Dosen kein reproduktionstoxisches Potential. Gemäß der EU-Einstufungskriterien erfolgt daher keine Einstufung (R_F: -, R_E: -).

2. Gentoxizität

2.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in vitro sind ausführlich in der Tabelle 1 dargestellt.

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol					
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
1. Genmutationen					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, Standard-Platteninkorporationstest mit unabhängiger Wiederholung (nur TA 98 und TA 1538 + S9-Mix)	3 - 300 µg/Platte (- S9), 3 - 600 µg/Platte (+ S9), Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Pharmakon Research, 1984 a
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,1 %.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, Standard-Platteninkorporationstest	0,1 - 500 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Litton Bionetics, 1976
Geprüft wurde das Produkt Bio-76-177 CP 1975 Thiotax, keine Angabe zur Reinheit.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Standard-Platteninkorporationstest, 3 Parallelprüfungen mit unabhängiger Wiederholung	8 - 200 µg/Platte, oberste Konzentration toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Crebelli et al., 1984 b, 1985
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 94 % (keine Angaben zu Verunreinigungen).					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, Standard-Platteninkorporationstest	keine Angabe, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Rannug et al., 1984
Geprüft wurde technisches 2-Mercaptobenzothiazol (keine Angaben zu Verunreinigungen).					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Standard-Platteninkorporationstest	0,1 - 100, keine Angabe zur Toxizität	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Goodyear, 1980
Geprüft wurde technisches 2-Mercaptobenzothiazol (Captax; keine Angabe zur Reinheit).					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, Standard-Platteninkorporationstest	1 - 5000 µg/Platte, ab 1000 µg toxisch	S9-Mix (keine weiteren Angaben)	negativ	negativ	BFG, 1984
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol					
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Standard-Platteninkorporationstest Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.	keine Angabe, nicht bis in den toxischen Bereich geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Hedenstedt et al., 1981
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, Präinkubationstest Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.	1 - 1000 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix (keine weiteren Angaben)	negativ	negativ	BFG, 1984
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Präinkubationstest mit unabhängiger Wiederholung Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 94 % (keine Angaben zu Verunreinigungen).	8 - 200 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Crebelli et al., 1984 a
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Präinkubationstest, Parallelprüfung in zwei Laboratorien mit einer oder zwei unabhängigen Wiederholungen Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 96,3 % (keine Angaben zu Verunreinigungen). * Beim Stamm TA 98 wurden mit metabolischer Aktivierung in einem der beiden Laboratorien negative Befunde, in dem anderen Laboratorium in den 3 Einzelprüfungen sowohl mit Ratten- als auch mit Hamsterleber-S9-Mix jeweils ein schwach positiver, ein fraglicher und ein negativer Befund erhoben.	0 - 10000 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Ratten- und Hamsterleber	negativ	negativ bzw. bei TA 98 uneindeutig*	NTP, 1988; Zeiger et al., 1987, 1990; Zeiger, 1990
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100 Weitere Angaben sind der in Japanisch abgefassten Arbeit nicht zu entnehmen.	0 - 100 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix	negativ	negativ	Yamaguchi et al., 1991
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100 Weitere Angaben sind der in Tschechisch abgefassten Arbeit nicht zu entnehmen.	1 - 100 µg/Platte	S9-Mix	negativ	negativ	Ebringer et al., 1985
Escherichia coli Sd-4-73, Induktion von Streptomycin-unabhängigen Mutanten Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.	keine genauen Angaben	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Szybalski, 1958
V79/HPRT-Test, 6-Thioguaninresistenz, Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters (V79) Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.	0 - 300, Toxizität geprüft	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Donner et al., 1983

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol					
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
CHO/HPRT-Test, 6-Thioguaninresistenz, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1-BH4), 2 Parallelprüfungen Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,1 %.	1 - 50 (- S9), 10 - 300 (+ S9), höhere Konzentrationen zu toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Pharmakon Research, 1984 b
L5178Y/TK-Test, Trifluorthymidinresistenz, Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK), Test an jeweils 3 Parallelproben mit einer (- S9) bzw. zwei (+ S9) unabhängigen Wiederholungen Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 96,3 % (keine Angaben zu Verunreinigungen; siehe Zeiger et al., 1990). * Die Befunde zweier Versuchsansätze in den Konzentrationen von 5 bis 16 bzw. 4 bis 20 µg/ml sind in den beiden ausführlichen Publikationen (Myhr et al., 1990; NTP, 1988) nahezu identisch wiedergegeben. Die Mutationsfrequenzen (MF) waren mehr oder weniger konzentrationsabhängig im ersten dieser Versuchsansätze von ca. 35 in der Lösungsmittelkontrolle (Ethanol) auf maximal 104 bei 10 µg/ml (Faktor ca. 3) und im zweiten Versuchsansatz von 39 in der Lösungsmittelkontrolle auf maximal ca. 75 bzw. 72 in der zweithöchsten bzw. höchsten Konzentration von 16 bzw. 20 µg/ml (Faktor ca. 1,9 bzw. ca. 1,8) angestiegen. Zusätzlich findet sich in der Publikation NTP (1988) die Rohdatentabelle zu einem weiteren Versuchsansatz, in dem bei Prüfung der Konzentrationen 1,25 bis 15 µg/ml die Mutationsfrequenz gegenüber 79 in der Lösungsmittelkontrolle nur in der obersten geprüften Konzentration signifikant auf 130 (Faktor ca. 1,6) erhöht war, und in der Publikation Myhr et al. (1990) eine Rohdatentabelle zu einem Versuchsansatz, bei dem in den geprüften Konzentrationen 5 bis 16 µg/ml gegenüber der Lösungsmittelkontrolle (MF 45) keine signifikante Erhöhung der Mutationsfrequenz festgestellt wurde. Zusammenfassend ergab diese Studie aufgrund der relativ schwachen Erhöhung der Mutationsfrequenz gegenüber den Kontrollen (Faktor 1,6 bis maximal 3) und der nur mäßigen Reproduzierbarkeit und Dosisabhängigkeit eher einen schwach positiven Befund.	30 - 150 (- S9), 1,25 - 20 (+ S9), obere Konzentrationen toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	positiv bzw. schwach positiv*	Myhr et al., 1990; NTP, 1988; Zeiger et al., 1990
L5178Y/TK-Test, Trifluorthymidin- oder Bromdesoxyuridinresistenz, Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK), Test mit drei unabhängigen Wiederholungen Geprüft wurde das Produkt Thiotax BO-78-240, keine Angabe zur Reinheit. * Leichte Erhöhungen der Mutationsfrequenz (maximal Faktor 3,1) in einzelnen, stark toxischen Konzentrationen der insgesamt 4 Prüfungen konnten nicht reproduziert werden.	1,56 - 100, obere Konzentrationen stark toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ*	negativ*	Litton Bionetics, 1979

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol					
Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
L5178Y/TK-Test, Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK), Test mit einer (- S9) bzw. zwei (+ S9) unabhängigen Wiederholungen Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols. * Die positiven Befunde wurden nur in stark toxischen Konzentrationsbereichen erhoben (- S9 1,8- bis 8,7fach erhöhte Mutationsraten in Konzentrationsbereichen mit einem relativen Wachstum von $\leq 10\%$; + S9 1,7- bis 2,7fach erhöhte Mutationsraten in Konzentrationsbereichen mit einem relativen Wachstum von 7 bis 20	3,75 - 150 (- S9), 3,75 - 120 (+ S9), konzentrationsabhängig toxisch	S9-Mix aus Rattenleber (keine weiteren Angaben)	schwach positiv*	schwach positiv*	Litton Bionetics, 1985
2. Chromosomenschäden					
Chromosomenaberration, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 25 bis 100 Metaphasen/Konzentration analysiert	10 - 30,1 (- S9), 351,8 - 500,5 bzw. 373,5 - 450 (+ S9), oberste Konzentration aufgrund Zytotoxizität jeweils nicht auswertbar	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	positiv	Anderson et al., 1990; NTP, 1988; Zeiger et al., 1990
Es wurde 2-Mercaptobenzothiazol mit einer Reinheit von 96,3 % (keine Angaben zu Verunreinigungen) geprüft (siehe Zeiger et al., 1990). Da sämtliche Konzentrationen eine Verzögerung des Zellzyklus bewirkten, wurde die Inkubationszeit gegenüber dem Standardprotokoll verlängert.					
3. DNA-Schäden					
DNA-Repair-Test, Escherichia coli WP2, WP2 uvrA Weitere Angaben sind der in Tschechisch abgefassten Arbeit nicht zu entnehmen.	1 - 100 µg/Platte	keine Angabe	negativ		Ebringer et al., 1985
Saccharomyces cerevisiae D4, Induktion von Tryptophan-unabhängigen Mutanten (mitotische Genkonversion), Standard-Platteninkorporationstest Geprüft wurde das Produkt Bio-76-177 CP 1975 Thiotax, keine Angabe zur Reinheit.	0,1 - 500 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Litton Bionetics, 1976

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
SCE-Test, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 50 Metaphasen/Konzentration analysiert	12,5 - 24,8 (- S9), 99,2 - 750 bzw. 351,6 - 502,3 (+ S9), Toxizität geprüft, oberste Konzentration jeweils wegen zu hoher Zytotoxizität nicht auswertbar	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	positiv bzw. fraglich*	NTP, 1988

Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 96,3 oder 96,8 % (keine Angaben zu Verunreinigungen).

* Ohne metabolische Aktivierung war 2-Mercaptobenzothiazol negativ (nur eine Prüfung durchgeführt). Mit metabolischer Aktivierung wurde 2-Mercaptobenzothiazol von den Autoren als positiv bewertet. Mit metabolischer Aktivierung war im ersten Versuchsansatz die relative Zahl von Schwester-Chromatid-Austauschen/Zelle (SCE-Rate) konzentrationsabhängig um ca. 12, 13 bzw. 35 % gegenüber der Kontrolle erhöht. Eine von den Autoren als signifikant gewertete Erhöhung der SCE-Rate um mehr als 20 % wurde nur in der obersten geprüften Konzentration von 501,5 µg/ml bei verzögertem Zellzyklus festgestellt. Da die vergleichbare Konzentration von 502,3 µg/ml im zweiten Versuchsansatz wegen zu hoher Zytotoxizität keine Auswertung ermöglichte, können die Ergebnisse aus der ersten Versuchsdurchführung für diesen Konzentrationsbereich nicht als Kriterium einer Wirkung herangezogen werden, zumal der verzögerte Zellzyklus ebenfalls auf eine zytotoxische Wirkung der geprüften Konzentration hinweist. Unter Ausschluss des Ergebnisses der höchsten Konzentration im ersten Versuchsansatz ist ein signifikanter Anstieg der SCE-Rate jedoch nicht mehr gegeben und damit der Befund dieses Versuchsansatzes als negativ zu bewerten. Im zweiten Versuchsansatz war bei den 3 auswertbaren Konzentrationen von 351,6 bis 445,3 µg/ml die SCE-Rate bei verlängertem Zellzyklus konzentrationsunabhängig um ca. 23, 37 bzw. 30 % erhöht. Dieser Versuchsansatz ergab somit ebenfalls keinen eindeutig positiven Befund, da ein konzentrationsabhängiger Anstieg der SCE-Rate ein Kriterium für die Bewertung eines Versuchsergebnisses als positiv darstellt. Ein weiterer Kritikpunkt bei der Auswertung des Testes ist, dass die von den Autoren vorgegebene Grenze für eine signifikante Erhöhung der SCE-Rate von 20 % gegenüber der Kontrolle sehr niedrig gewählt war. Jüngere Vorschläge zur Auswertung von SCE-Testen fordern als Kriterium für einen eindeutig positiven Befund mindestens eine Verdoppelung der SCE-Rate (vergleiche Speit, 1993). Außerdem ist nicht auszuschließen, dass die aufgrund des verlängerten Zellzyklus (harvest time > 34 Stunden) verlängerte Exposition gegenüber Bromdesoxyuridin zur Erhöhung der SCE-Raten beigetragen hat (vergleiche Anderson et al., 1990). Zusammenfassend ist die Auswertung der Befunde dieses Testes durch die Autoren in Frage zu stellen und somit sollte dieser Test für die Beurteilung des gentoxischen Potentials von 2-Mercaptobenzothiazol als nicht relevant gewertet werden.

Tabelle 1. In-vitro-Gentoxizitätsteste mit 2 Mercaptobenzothiazol

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
SCE-Test, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO), 50 Metaphasen/Konzentration analysiert	0,5 - 16 (- S9), 5 - 160 (+ S9), Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	positiv bzw. fraglich*	schwach positiv bzw. fraglich*	Anderson et al., 1990; Zeiger et al., 1990
<p>Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 96,3 % (keine Angaben zu Verunreinigungen; siehe Zeiger et al., 1990).</p> <p>* Der Test wurde im Rahmen des NTP mit Standardinkubationszeiten (harvest time 25 bis 29 Stunden) durchgeführt, da der oben genannte, von den Autoren als positiv bewertete Test in einem Versuch mit verlängertem Zellzyklus (harvest time > 34 Stunden) erhoben wurde (NTP, 1988). Die Autoren diskutierten, dass nicht auszuschließen sei, dass die aufgrund des verlängerten Zellzyklus verlängerte Exposition gegenüber Bromdesoxyuridin zur Erhöhung der SCE-Raten beigetragen hat. Ohne metabolische Aktivierung wurde 2-Mercaptobenzothiazol in einer von zwei Versuchsansätzen als positiv bewertet, da in den mittleren Konzentrationen von 1,6 bzw. 5 µg/ml die SCE-Raten konzentrationsabhängig gegenüber der Kontrolle um ca. 21 bzw. ca. 24 % erhöht waren. Im zweiten Versuchsansatz ohne metabolische Aktivierung konnte dieser als signifikant bewertete Anstieg der SCE-Raten in diesem Konzentrationsbereich nicht reproduziert werden. Das Testergebnis des zweiten Versuchsansatzes ohne metabolische Aktivierung wurde als fraglich bewertet, da in der niedrigsten Konzentration von 0,5 µg/ml die SCE-Rate um ca. 24 % gegenüber der Kontrolle erhöht war. Eine entsprechende Erhöhung wurde im ersten Versuchsansatz nicht festgestellt. Mit metabolischer Aktivierung wurde das Ergebnis als schwach positiv bewertet, da in der zweithöchsten Konzentration von 50 µg/ml konzentrationsunabhängig eine Erhöhung der SCE-Rate gegenüber der Kontrolle von ca. 24 % festgestellt wurde (nur eine Prüfung durchgeführt). Auch für diese Prüfung ist anzumerken, dass die von den Autoren vorgegebene Grenze für eine signifikante Erhöhung der SCE-Rate von 20 % gegenüber der Kontrolle sehr niedrig gewählt war. Jüngere Vorschläge zur Auswertung von SCE-Testen fordern als Kriterium für einen eindeutig positiven Befund mindestens eine Verdoppelung der SCE-Rate, eine Konzentrationsabhängigkeit der SCE-Raten-Erhöhungen und die Reproduzierbarkeit der Befunde (vergleiche Speit, 1993). Zusammenfassend ist die Auswertung der Befunde dieses Testes durch die Autoren in Frage zu stellen und somit sollte auch dieser Test für die Beurteilung des gentoxischen Potentials von 2-Mercaptobenzothiazol als nicht relevant gewertet werden.</p>					
4. Sonstiges					
Gentoxizitätstest an Bakterien, keine weiteren Angaben	keine Angabe	keine Angabe	negativ		JETOC, 1985
Gentoxizitätstest an Euglena gracilis	100 bzw. 200 µg/ml	keine Angabe	negativ		Ebringer et al., 1985
Weitere Angaben sind der in Tschechisch abgefassten Arbeit nicht zu entnehmen.					

2.2 In vivo

Die im Folgenden dargestellten in vivo Gentoxizitätsteste - Mikronukleusteste an der Ratte und an der Maus, Dominant-Letal-Test an der Ratte sowie eine DNA-Bindungsstudie an der Ratte - haben keine Hinweise auf ein gentoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben.

Im Mikronukleustest an der CD-1-Maus wirkte 2-Mercaptobenzothiazol nicht mutagen. Je 4 männlichen und weiblichen Tieren wurden 300 mg 2-Mercaptobenzothiazol (Reinheit 98,1 %)/kg Körpergewicht einmal bzw. zweimal im Abstand von 24 Stunden intraperitoneal appliziert. Die Positivkontrolle wurde mit Triethylenmelamin und die Negativkontrolle mit dem Formulierungsmittel Maiskeimöl behandelt. Die Präparation des Knochenmarks erfolgte 30 bzw. 48 Stunden nach der einmaligen Applikation und 24 bzw. 48 Stunden nach der zweiten Applikation. Zu keinem der Untersuchungszeitpunkte war die Mikronukleirrate erhöht. Die applizierte Dosis wurde anhand eines Vorversuches festgelegt, in dem die einmalige Applikation von 500 mg/kg Körpergewicht letal wirkte. Im Hauptversuch zeigten die Tiere bereits nach einmaliger Applikation von 300 mg/kg Körpergewicht Prostration, Hypoaktivität, Ptosis, Tremor und Verlust des Stellreflexes (Pharmakon Research, 1984 c).

Auch in Mikronukleustesten an der männlichen B6C3F1-Maus und der männlichen Fischer-344-Ratte mit 3-maliger intraperitonealer Applikation von bis zu 2500 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht, durchgeführt im Rahmen des NTP, wirkte 2-Mercaptobenzothiazol nicht mutagen (keine weiteren Angaben; NTP, 1995, 1998).

Ein nach den gültigen Richtlinien durchgeführter Dominant-Letal-Test an der Ratte hat ebenfalls keinen Hinweis auf ein chromosomenschädigendes Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben (siehe Kapitel 3; Rodwell et al., 1991; Springborn Laboratories, 1989 e).

Ein als positiv beschriebener Befund einer Embryotoxizitäts-/Dominant-Letal-Studie mit aufgrund mangelhafter Versuchsdurchführung und -dokumentation unklarer Validität (Aleksandrov, 1982) wurde durch das bereits oben genannte, eindeutig negative Ergebnis eines entsprechend der gültigen Testrichtlinien durchgeführten Dominant-Letal-Testes widerlegt.

Eine signifikante Bindung von 2-Mercaptobenzothiazol an die DNA von Leber, Nebenniere, Hypophyse, Bauchspeicheldrüse oder Knochenmark konnte bei der Ratte nicht nachgewiesen werden (Brewster et al., 1989 a, b; Monsanto, 1989).

In einem Mutagenitätstest an *Drosophila melanogaster* wurde 2-Mercaptobenzothiazol im Futter in Konzentrationen von 20 bis 40 mg/ml für 8 bis 10 Tage verabreicht. Es wurde eine Mutationsfrequenz von $2,5 \pm 0,49$ % angegeben und die Verbindung als mittleres Mutagen bewertet (Revazova, 1968). Da die Dokumentation der Studie insgesamt unbefriedigend ist und insbesondere Daten zur Kontrolle fehlen, kann die Relevanz dieses Befundes nicht abgeschätzt werden.

3 Kanzerogenität

3.1 Langzeitversuche zur kanzerogenen Wirkung

In einer Kanzerogenitätsstudie im Rahmen des NTP erhielten je 50 männliche und je 50 weibliche F344/N-Ratten bzw. B6C3F1-Mäuse 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Captax, Reinheit 96 bis 97 %) formuliert in Maiskeimöl oral per Schlundsonde an 5 Tagen/Woche über 103 Wochen. Die weiblichen Ratten wurden mit 0, 188 bzw. 375 mg/kg Körpergewicht/Tag und die männlichen Ratten sowie die männlichen und die weiblichen Mäuse mit 0, 375 bzw. 750 mg/kg Körpergewicht/Tag behandelt. Befundet wurden klinische Symptome, Überlebensraten, Körpergewichtsentwicklung sowie makroskopisches und histopathologisches Erscheinungsbild. Hämatologische und/oder klinisch-chemische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt. Die Tumorzinzenzen wurden mit verschiedenen statistischen Methoden ausgewertet („Life Table Test, Incidental Tumor Test, Cochran-Armitage Trend-Test und Fisher Exact Test“). Behandlungsbedingt war die Überlebensrate der männlichen Ratten in beiden Dosisgruppen signifikant ($p < 0,001$) reduziert, in der niedrigen Dosisgruppe ab der 85., in der hohen ab der 83. Studienwoche (Mortalität in der Kontrollgruppe ab der 92., in der niedrigen Dosisgruppe ab der 78. und in der hohen ab der 58. Studienwoche). Die Mortalität der weiblichen Ratten wies gegenüber der Kontrolle keinen signifikanten Unterschied auf. Die Körpergewichtsentwicklung der mit 2-Mercaptobenzothiazol behandelten männlichen Ratten entsprach der der Kontrolltiere bzw. war zum Versuchsende hin gegenüber dieser beschleunigt. In beiden Dosisgruppen der weiblichen Ratten lagen die mittleren Körpergewichte ab ca. der 7. Versuchswoche durchgängig über denen der Kontrolltiere (maximal 11 % bei Versuchsende in der oberen Dosisgruppe). Nach der Applikation zeigten die Ratten wiederholt Lethargie und Prostration. Als nicht neoplastische makroskopische bzw. histopathologische Veränderungen wurden inklusive der Kontrolltiere bei allen männlichen und bei 76 bis 84 % der weiblichen Ratten Nephropathien, charakterisiert durch tubuläre Degeneration und Regeneration, diagnostiziert, wobei die Stärke dieser Nephropathien bei den männlichen Kontrollratten als leicht bis mäßig und bei den mit 2-Mercaptobenzothiazol behandelten männlichen Ratten als mäßig bis stark beurteilt wurde. Die biologische Signifikanz dieser Befunde wurde später als fraglich bewertet, da die Ausprägung dieser Nierenveränderungen nicht dosisabhängig war (TSCA, 1991-93). Als weitere, nicht neoplastische Veränderungen wurden in allen Dosisgruppen bei einigen weiblichen Ratten und mit höherer Inzidenz bei den männlichen Ratten Ulzerationen und Reizungen des Vormagens mit epithelialer Hyperplasie und Hyperkeratose festgestellt, die später zwar als behandlungsbedingt (Bolus-Effekt), nicht aber substanzbedingt bewertet wurden (TSCA, 1991-93). Die Anzahl der Tiere mit neoplastischen Veränderungen, die Gesamtzahl der Tumoren sowie die Tumortalenzzeit zeigt Tabelle 2, unten. Die Anzahl der Tiere, die Tumoren entwickelten, wurde durch die Gabe von 2-Mercaptobenzothiazol nicht bzw. nicht dosisabhängig beeinflusst. Das selbe trifft zu auf die Gesamtzahl der Tumoren. Während sich bei den weiblichen Ratten die Tumortalenzzeit dosisabhängig verlängerte, traten bei den männlichen Ratten sowohl die benignen als auch die malignen Tumoren dosisabhängig früher auf als die der Kontrollgruppe. Entsprechend der Zusammenfassung der Tumorbefunde durch die Autoren waren bei den männlichen Ratten die Inzidenzen der Tiere mit Monozytenleukämie, mit Hypophysenadenomen und mit Pankreas-

drüsenzelladenomen lediglich in der niedrigen Dosisgruppe, also eindeutig dosisunabhängig signifikant ($p < 0,01$) erhöht. In der niedrigen und hohen Dosisgruppe der männlichen Ratten waren außerdem die Inzidenzen der benignen und der Summe der benignen und malignen Nebennierenphäochromozytome und der Summe der benignen und malignen Präputialadenome und -karzinome signifikant erhöht, allerdings in der niedrigen stärker als in der hohen Dosisgruppe, also nicht dosisabhängig. Bei den weiblichen Ratten waren in der oberen Dosisgruppe gegenüber den Vehikelkontrollen signifikant ($p \leq 0,05$) und mit einem signifikant dosisabhängigen Trend ($p < 0,05$) die Inzidenzen der Hypophysenadenome und der benignen Nebennierenphäochromozytome erhöht. Alle Tumorinzidenzen lagen im Bereich der historischen Kontrolldaten (Streubreite, vergleiche Tabelle 2) und die Veränderungen der Tumorinzidenzen ließen, außer als Trend bei den benignen Hypophysenadenomen und Nebennierenphäochromozytomen bei den weiblichen Ratten, keinerlei Dosisabhängigkeit erkennen. Darüber hinaus ist für Pankreasdrüsenzelladenome bekannt, dass bereits die Gabe von Maiskeimöl per Schlundsonde die Inzidenz dieser Tumoren erhöhen kann (Haseman et al., 1990; NTP, 1994).

Tabelle 2. Mortalität und Tumorinzidenzen bezogen auf die befundeten Tiere bei der F344/N-Ratte nach oraler Applikation per Schlundsonde von 2-Mercaptobenzothiazol über 103 Wochen an 5 Tagen/Woche (nach NTP, 1988)

		Studienkontrolle (Maiskeimöl)	188 mg/kg Körpergewicht/Tag	375 mg/kg Körpergewicht/Tag	750 mg/kg Körpergewicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Mittelwert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubreite)
Mortalität	m w	8/50 22/50*	- 19/50*	28/50 25/50	30/50* -	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Monozytenleukämie	m w	7/50 (14 %) 6/50 (12 %)	- 14/50 (28 %)	16/50 (32 %) 9/50 (18 %)	3/50 (6 %) -	14 ± 8 % 19 ± 9 %	2 - 28 % ¹⁾ 4 - 42 %
Pankreasdrüsenzelladenome	m w	2/50 (4 %) k.A.	- k.A.	13/50 (26 %) k.A.	6/49 (12 %) -	6 ± 8 % k.A.	0 - 28 % k.A.
Hypophysenadenome	m w	14/50 (28 %) 15/49 (31 %)	- 24/50 (48 %)	21/50 (42 %) 25/50 (50 %)	12/48 (25 %) -	24 ± 8 % 37 ± 8 %	10 - 38 % ²⁾ 18 - 55 %
Hypophysenadenokarzinome	m w	k.A. 1/49 (2 %)	- 0/50 (0 %)	k.A. 0/50 (0 %)	k.A. -	2 ± 2 % 3 ± 3 %	0 - 9 % 0 - 11 %
Hypophysenadenome und -adenokarzinome kombiniert	m w	k.A. 16/49 (33 %)	- 24/50 (48 %)	k.A. 25/50 (50 %)	k.A. -	26 ± 8 % 40 ± 8 %	12 - 44 % 22 - 61 %
Benigne Phäochromozytome der Nebenniere	m w	18/50 (36 %) 1/50 (2 %)	- 5/50 (10 %)	25/50 (50 %) 6/50 (12 %)	22/49 (45 %) -	23 ± 9 % 6 ± 4 %	4 - 41 % 0 - 14 %
Maligne Phäochromozytome der Nebenniere	m w	0/50 (0 %) k.A.	- k.A.	2/50 (4 %) k.A.	2/49 (4 %) -	1 ± 1 % 0 ± 1 %	0 - 4 % 0 - 2 %
Benigne und maligne Phäochromozytome der Nebenniere kombiniert	m w	18/50 (36 %) k.A.	- k.A.	27/50 (54 %) k.A.	24/49 (49 %) -	24 ± 9 % 6 ± 4 %	4 - 41 % ³⁾ 2 - 16 %
Präputialadenome	m	0/50 (0 %)	-	4/50 (8 %)	4/50 (8 %)	2 ± 3 %	0 - 14 %
Präputialkarzinome	m	1/50 (2 %)	-	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)	2 ± 3 %	0 - 10 %
Präputialadenome und -karzinome kombiniert	m	1/50 (2 %)	-	6/50 (12 %)	5/50 (10 %)	4 ± 4 %	0 - 18 %

Tabelle 2. Mortalität und Tumorinzidenzen bezogen auf die befundeten Tiere bei der F344/N-Ratte nach oraler Applikation per Schlundsonde von 2-Mercaptobenzothiazol über 103 Wochen an 5 Tagen/Woche (nach NTP, 1988)							
		Studienkontrolle (Maiskeimöl)	188 mg/kg Körpergewicht/Tag	375 mg/kg Körpergewicht/Tag	750 mg/kg Körpergewicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Mittelwert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubreite)
Gesamtzahl der Tiere mit (Gesamtzahl der):							
Benigen Tumoren	m	49/50 (100)	-	50/50 (131)	48/50 (107)	k.A.	k.A.
	w	31/50 (55)	41/50 (78)	36/50 (64)	-	k.A.	k.A.
Malignen Tumoren	m	19/50 (20)	-	27/50 (35)	15/50 (16)	k.A.	k.A.
	w	14/50 (17)	21/50 (26)	13/50 (15)	-	k.A.	k.A.
Benigen und malignen Tumoren kombiniert	m	49/50	-	50/50	48/50	k.A.	k.A.
	w	37/50	46/50	40/50	-	k.A.	k.A.
Tumorlatenzzeit (Wochen):							
Benigne Tumoren	m	90		77	56		
	w	62	66	63			
Maligne Tumoren	m	90		77	56		
	w	50	56	78			
Benigne und maligne Tumoren kombiniert	m	90		77	56		
	w	50	56	63			
-	genannte Dosis nicht geprüft						
k.A.	keine Angabe						
*	je ein Tier wurde versehentlich (vermutlich Fehlsondierung) getötet						
1), 2) bzw. 3)	aktuellere Zahlen von Kanzerogenitätsstudien des NTP, die zwischen 1977 und 1987 durchgeführt wurden, bei Haseman et al. (1990)						
	1): 2 - 44 %						
	2): 10 - 54 %						
	3): 4 - 66 %						

Die Überlebensrate der weiblichen Mäuse der hohen Dosisgruppe war gegenüber der der Kontrolltiere ab der Studienwoche 27 signifikant reduziert; die Mortalität der männlichen Mäuse beider Dosisgruppen und der weiblichen Mäuse der unteren Dosisgruppe entsprach den jeweiligen Kontrolltieren. Bei den männlichen Mäusen beider Dosisgruppen wurde eine reversible temporäre Körpergewichtsretardierung zwischen der 3. und 64. Versuchswoche festgestellt. Das mittlere Körpergewicht der weiblichen Mäuse der oberen Dosisgruppe unterschritt im Verlauf der Studie das der Kontrolltiere um maximal 6 % und lag zum Versuchsende wieder im Bereich der Kontrolltiere. In der unteren Dosisgruppe entsprachen die mittleren Körpergewichte im Verlauf der Studie denen der Kontrolltiere bzw. lagen wiederholt, insbesondere zu Versuchsende, über diesen. Wie auch bei den Ratten wurden bei den Mäusen wiederholt nach der Applikation Lethargie und Prostration beobachtet. Die Mäuse waren frei von signifikanten, nicht neoplastischen pathologischen oder histopathologischen Befunden. Die Inzidenzen neoplastischer Veränderungen zeigt Tabelle 3, unten. Lediglich in der unteren Dosisgruppe, also eindeutig dosisunabhängig, war bei den weiblichen Mäusen die Inzidenz der Summe der hepatozellulären Adenome und Karzinome signifikant ($p = 0,028$) gegenüber den Kontrolltieren erhöht. Außerdem lag die Inzidenz im Bereich der historischen Kontrolldaten (vergleiche Tabelle 3). Zu der fehlenden Dosisabhängigkeit diskutierten die Autoren, dass die Entwicklung von hepatozellulären Adenomen bzw. Karzinomen bei den weiblichen Mäusen der hohen Dosisgruppe möglicherweise durch die reduzierte Überlebensrate in dieser Gruppe

verhindert worden sein könnte, da es sich bei den hepatozellulären Neoplasien bei Mäusen um eine spät auftretende Tumorart handelt. Signifikant und dosisabhängig vermindert waren die Inzidenzen von Hypophysenadenomen und der Summe von malignen und benignen Hypophysentumoren sowie von malignen Lymphomen. Die Tumorinzidenzen der männlichen, mit 2-Mercaptobenzothiazol behandelten Mäuse unterschieden sich nicht signifikant von denen der Kontrolltiere.

Tabelle 3. Mortalität und Tumorinzidenzen bezogen auf die befundeten Tiere bei der B6C3F1-Maus nach oraler Applikation per Schlundsonde von 2-Mercaptobenzothiazol über 103 Wochen an 5 Tagen/Woche(nach NTP, 1988)						
		Studienkontrolle (Maiskeimöl)	375 mg/kg Körpergewicht/Tag	750 mg/kg Körpergewicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Mittelwert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubreite)
Mortalität	m	11/50	17/50	20/50*	k.A.	k.A.
	w	13/50	10/50	28/50*	k.A.	k.A.
Hepatozelluläre Adenome	m	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k. A.
	w	3/50 (6 %)	7/49 (14 %)	4/50 (8 %)	5 ± 4 %	0 - 18 %
Hepatozelluläre Karzinome	m	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.	k.A.
	w	1/50 (2 %)	5/49 (10 %)	0/50 (0 %)	3 ± 3 %	0 - 10 %
Hepatozelluläre Adenome und Karzinome kombiniert	m	16/49 (33 %)	21/50 (42 %)	14/50 (28 %)	k.A.	k.A.
	w	4/50 (8 %)	12/49 (24 %)	4/50 (8 %)	8 ± 6 %	0 - 28 %
Gesamtzahl der Tiere mit:						
Benignen Tumoren	m	20/49	24/50	16/50	k.A.	k.A.
	w	25/50	21/49	11/50	k.A.	k.A.
Malignen Tumoren	m	20/49	21/50	14/50	k.A.	k.A.
	w	27/50	18/49	9/50	k.A.	k.A.
Benignen und malignen Tumoren kombiniert	m	31/49	39/50	25/50	k.A.	k.A.
	w	38/50	33/49	15/50	k.A.	k.A.
k.A. keine Angabe						
* 6 der männlichen und 4 der weiblichen hoch dosierten Mäuse starben in der 13. Versuchswoche aufgrund von Fehlsondierungen und wurden nicht in die statistische Auswertung der Überlebensraten einbezogen						

Die Autoren sahen aufgrund der genannten Tumorinzidenzen für männliche und weibliche Ratten einen gewissen Hinweis (some evidence), für weibliche Mäuse einen fraglichen Hinweis (equivocal evidence) und für männliche Mäuse keinen Hinweis (no evidence) auf eine kanzerogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol (NTP, 1988). Zusammenfassend kann zu den beschriebenen Studien jedoch festgestellt werden, dass bei den männlichen und weiblichen Ratten und den weiblichen Mäusen nur nicht-dosis-abhängige Veränderungen einzelner Tumorinzidenzen beobachtet wurden. Die betroffenen Tumortypen kommen zudem spontan vor und ihre Inzidenzen lagen jeweils im Bereich der historischen Kontrolldaten. Außerdem haben sich beide verabreichten Dosierungen bei den männlichen Ratten und die hohe Dosis bei den weiblichen Mäusen als systemisch toxisch erwiesen.

In einem weiteren Langzeitversuch zur kanzerogenen Wirkung an Slc:ddY-Mäusen wurden keine Befunde, die auf ein kanzerogenes Potential von 2-Mercaptobenzothiazol hindeuten würden, erhoben. Es wurde das Handelsprodukt Nokuseller M (technische Qualität, keine genaueren Angaben zur Reinheit) über 20 Monate im Futter in Konzentrationen von 30, 120, 480 bzw. 1920 ppm je 30 männlichen und

je 30 weiblichen Tieren appliziert. Bezogen auf den Futterverbrauch entsprach dies einer täglichen 2-Mercapto-benzothiazol-Aufnahme von 3,60, 14,69, 57,90 bzw. 289,40 mg/kg Körpergewicht durch die männlichen Tiere und von 3,61, 13,52, 58,87 bzw. 247,98 mg/kg Körpergewicht durch die weiblichen Tiere. Als Kontrolle wurden je 60 Tiere/Geschlecht eingesetzt. Nach 6 und 12 Monaten erfolgten Zwischensektionen an je 5 Tieren bzw. in der Kontrollgruppe an je 10 Tieren. Bei den Zwischensektionen und am Versuchsende wurden umfangreiche hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen sowie eine makroskopische Befundung einschließlich Gewichtsbestimmung von Gehirn, Herz, Lunge, Leber, Niere, Milz und Hoden sowie eine makroskopische Befundung ohne Gewichtsbestimmung von Hypophyse, Schilddrüse, Kieferdrüse, Magen, Dünndarm, Pankreas, Eierstöcken, Uterus, Nebenhoden, Samenblase, Harnblase, Muskeln, Ischiasnerv, Brust- und Oberschenkelknochen sowie Wirbelsäule durchgeführt. Histologisch wurden zu allen Untersuchungszeitpunkten Lunge, Leber, Niere und das hämatopoetische System und gegebenenfalls makroskopisch veränderte Organe bzw. Gewebe untersucht. Im Laufe des Versuches verendete Tiere wurden hinsichtlich neoplastischer Veränderungen befundet. Behandlungsbedingte klinische Symptome wurden nicht beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung war bei den Männchen der oberen Dosisgruppe von Versuchsbeginn an und bei den mit 30 bzw. 480 ppm behandelten Männchen ab der 65. Versuchswoche retardiert. Bei den Weibchen wurde in der 120 ppm-Dosisgruppe ab der 35. Versuchswoche ein gegenüber dem der Kontrolltiere erhöhtes Körpergewicht festgestellt. In der 1920 ppm-Dosisgruppe war bei den Männchen die Futteraufnahme vorübergehend von der 28. bis 50. Versuchswoche erhöht. Die Mortalität war bei den Männchen und den Weibchen der oberen Dosisgruppe sowie den Weibchen der unteren Dosisgruppe im Vergleich zu den Kontrolltieren leicht erhöht. Von den hämatologischen Parametern waren bei den mit 1920 ppm behandelten Männchen die Hämatokritwerte bei Versuchsende und bei den mit 480 ppm behandelten Weibchen das mittlere Zellvolumen und die Hämatokritwerte ab dem 6. Versuchsmonat reduziert sowie die mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten bei Versuchsende signifikant erhöht. In allen Dosisgruppen und zu allen Untersuchungszeitpunkten entsprachen die klinisch-chemischen Befunde, die Organgewichte sowie die makroskopischen Befunde denen der Kontrolltiere. Als nicht neoplastischer histopathologischer Befund wurde bei den Männchen der 480 und der 1920 ppm-Dosisgruppe in der Niere eine interstitielle Zellinfiltration (keine weiteren Angaben) beschrieben. Eine erhöhte Inzidenz tumorartiger Veränderungen wurde bis zur obersten geprüften Konzentration von 1920 ppm im Futter (entsprechend ca. 290 mg/kg Körpergewicht/Tag für die männlichen Tiere und ca. 250 mg/kg Körpergewicht für die weiblichen Tiere) weder bei den Weibchen noch bei den Männchen festgestellt (Ogawa et al., 1989 a, b).

In orientierenden Kanzerogenitätsstudien erhielten (C57BL/6xC3H/ANF)F1-Mäuse und (C57BL/6xAKR)F1-Mäuse vom 7. bis 28. Lebensstag täglich, formuliert in 0,5-prozentiger Gelatinelösung, 100 mg 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Captax, keine Angabe zur Reinheit)/kg Körpergewicht oral per Schlundsonde und anschließend über 17 Monate 323 ppm 2-Mercaptobenzothiazol im Futter (ca. 50 mg/kg Körpergewicht/Tag). Es wurden 18 Mäuse je Stamm und Geschlecht eingesetzt. Die Dosis entsprach der in einem Vorversuch über 19 Tage ermittelten maximalen verträglichen Dosis bei oraler Applikation im Futter. Die während der Applikationsphase gestorbenen bzw. bei Versuchsende getöteten Tiere wurden makroskopisch befundet. Eine hämatologische Befundung erfolgte nur bei Tieren mit

Milzvergrößerung, Lebervergrößerung und/oder Lymphadenopathie. Histopathologisch wurden zu Versuchsende Leber, Milz, Niere, Nebenniere, Magen, Darm und Genitalorgane untersucht. Bei den vorzeitig gestorbenen Tieren wurde eine histopathologische Untersuchung auf einer Fall-zu-Fall-Basis durchgeführt (keine weiteren Angaben). Statistisch ausgewertet wurden im Vergleich zu den gepoolten unbehandelten bzw. mit dem Formulierungsmittel behandelten Kontrollen die Inzidenzen von Hepatomen, Lungentumoren und Lymphomen sowie die Gesamtzahl der Tiere mit Tumoren. Die Tumorzinzenzen waren bei keinem der beiden Stämme signifikant erhöht (Bionetics Research, 1968 a; Innes et al., 1969).

In einer parallel durchgeführten Studie erhielten je 18 männliche und 18 weibliche (C57BL/6xC3H/ANF)F1-Mäuse bzw. (C57BL/6xAKR)F1-Mäuse einmalig am 28. Lebensstag subkutan 215 mg 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Captax, formuliert in 0,5-prozentiger Gelatinelösung)/kg Körpergewicht bzw. 1000 mg 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Rotax, formuliert in Dimethylsulfoxid)/kg Körpergewicht in den Nacken injiziert und wurden dann für 18 Monate nachbeobachtet. Angaben zur Reinheit der zwei applizierten Handelsprodukte fehlen. Die Befundung und die statistische Auswertung wurden analog zum oben beschriebenen oralen Versuch durchgeführt. Dosisunabhängig war nach Applikation von 215 mg/kg Körpergewicht bei den männlichen (C57BL/6xC3H/ANF)F1-Mäusen die Inzidenz an Lymphomen (Retikulumzellsarkome) erhöht; die Gesamtzahl der Tiere mit Tumoren und die Inzidenzen von Hepatomen und Lungentumoren waren gegenüber den Kontrollen nicht erhöht. Die Tumorzinzenzen der mit 215 mg behandelten weiblichen (C57BL/6xC3H/ANF)F1-Mäuse und der männlichen und weiblichen (C57BL/6xAKR)F1-Mäuse sowie der mit 1000 mg/kg Körpergewicht behandelten Mäuse lagen im Bereich derer der Kontrolltiere (Bionetics Research, 1968 a).

3.2 Zelltransformationsteste

Die zelltransformierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Zelltransformationstest nach Standardprotokoll an Mausfibroblasten (BALB/c-3T3-Zellen) in drei unabhängigen Versuchsdurchgängen ohne Zusatz eines externen Metabolisierungssystems geprüft. Im ersten Test, durchgeführt im Konzentrationsbereich von 0,074 bis 0,294 mM, wurde ein fraglich negatives Testergebnis erhoben. Die Zelltransformationsrate war in keiner der geprüften Konzentrationen signifikant erhöht, allerdings wurde auch mit der Positivkontrolle Benzo(a)pyren in diesem Test keine signifikante transformierende Wirkung festgestellt. Im zweiten und im dritten Test, durchgeführt in vergleichbaren Konzentrationsbereichen von 0,066 bis 0,265 mM und 0,0530 bis 0,212 mM, wurde jeweils ein fraglich positives Ergebnis erhoben. Die Ergebnisse wurden von den Autoren als fraglich positiv bewertet, da die Zelltransformationsrate nur in jeweils einer Konzentration (0,132 mM im zweiten Test bzw. 0,159 mM im dritten Test) signifikant erhöht war. Die Zellüberlebensraten in den parallel durchgeführten sogenannten „standard clonal survival assays“ bzw. „co-culture clonal survival assays“ lagen in allen drei Einzelversuchen im Bereich von 49,0 bis 0,0 bzw. 84,5 bis 0,275 % und betragen in den Konzentrationen mit signifikant erhöhter Transformationsrate 7,55 bzw. 19,3 % und 23,8 bzw. 19,9 %. Als LC₅₀ für BALB/c-3T3-Zellen im „co-culture clonal survival assay“ wurden 0,13 mM angegeben. Das

Gesamttestergebnis bewerteten die Autoren als zweifelhaft und empfahlen weitere Tests (Matthews et al., 1993).

In einem früheren Zelltransformationstest an BALB/3T3-Zellen induzierte 2-Mercaptobenzothiazol (keine Angabe zur Reinheit) in den 5 eingesetzten Konzentrationen von 10,5, 21, 31,5, 42 bzw. 63 µg/ml bei Zellüberlebensraten von ca. 100, 70, 38, 20 bzw. 0 % weder einen signifikanten noch einen konzentrationsabhängigen Anstieg transformierter Zellherde. Die mitgeführten Negativ- bzw. Positivkontrollen (Kulturmedium bzw. 3-Methylcholanthren) zeigten die erwarteten Ergebnisse (Litton Bionetics, 1982).

3.3 Epidemiologische Studien zur kanzerogenen Wirkung

An insgesamt 1059 Arbeitern einer Fabrik für Gummichemikalien in Nitro, West Virginia (USA), wurde eine epidemiologische Studie zum Einfluss einer Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten (Natrium-2-Mercaptobenzothiazol, N-Cyclohexyl-2-benzothiazolsulfenamid, Benzothiazyl-disulfid, N-ter-tiär-Butyl-2-benzothiazolsulfenamid, 2-(Morpholinthio)-benzothiazol, 2-(2,6-Dimethylmorpholinthio)-benzothiazol, 2-(Hexamethyleniminthio)-benzothiazol und 1,3-bis-(2-Benzothiazolylmercaptomethyl)-harnstoff auf die tumorbedingte Mortalität durchgeführt. Es ergaben sich Hinweise auf einen möglichen Zusammenhang zwischen malignen Harnblasentumorerkrankungen und der Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder seinen Derivaten. Allerdings wurde neben 2-Mercaptobenzothiazol und 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten, die in der Fabrik seit 1934 hergestellt wurden, im Zeitraum von 1935 bis 1955 auch p-Aminobiphenyl produziert. p-Aminobiphenyl ist eine Verbindung, für die nach Diskussion der Autoren eine starke harnblasenkanzerogene Wirkung auch bei nur kurzzeitiger Exposition bekannt ist. Die Kohorte bestand aus männlichen, weißen Produktionsmitarbeitern, die zu irgendeinem Zeitpunkt seit der Gründung der Fabrik eingestellt und im Zeitraum von 1955 bis 1977 für mindestens einen Tag beschäftigt worden waren. Eine Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten wurde der gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol gleichgesetzt. Insgesamt 600 Arbeiter waren gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten exponiert. Für diese wurden anhand der dokumentierten Arbeitsplatzhistorien und Arbeitsplatzmessungen aus den Jahren 1977 bis 1989 und unter Einbeziehung der jeweiligen Beschäftigungsdauer kumulative Expositionsindizes errechnet. Die höchste Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder seinen Derivaten bestand in den Jahren 1943 bis 1954 mit durchschnittlich $> 2 < 3 \text{ mg/m}^3$. Nach der graphischen Darstellung war sie in den übrigen Jahren $\leq 1 \text{ mg/m}^3$ und seit 1970 ist sie auf weniger als $0,25 \text{ mg/m}^3$ reduziert worden (siehe Collins et al., 1999, unten). Da eine Beeinflussung der Tumorbefunde durch eine Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl angenommen wurde, wurde diese extra erfasst. Dabei wurden Arbeiter, die im gesamten Fabrikbereich beschäftigt waren, wie z. B. Lagerarbeiter, universell eingesetzte Produktionsarbeiter oder Wartungspersonal, pauschal als nicht gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert eingestuft. Nach späterer Diskussion der Autoren ist aber für diese eine zumindest kurzzeitige Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl nicht sicher auszuschließen. Die Berechnung der standardisierten Mortalitätsraten (SMR) umfasste den Zeitraum vom 1. Januar 1955 bis 31. Dezember 1987. Als Vergleichskohorten dienten die Allgemeinbevölkerung der USA sowie eine lokale Kohorte aus

einem Radius von 20 Meilen um die Fabrik, wobei jeweils nur männliche, weiße Personen berücksichtigt wurden. In Bezug auf die lokale Vergleichskohorte war die Gesamtmortalität der gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponierten 600 Arbeiter reduziert, die Mortalität aufgrund von Tumorerkrankungen in Summe sowie von Lungen-, Prostata- und Harnblasentumoren aber erhöht. Die Teilkohorte, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und p-Aminobiphenyl exponiert war (89 Arbeiter), wies ebenfalls eine erhöhte Gesamttumormortalität sowie eine erhöhte Mortalität aufgrund von Lungentumoren (10 Fälle gegenüber 3,4 erwarteten) und besonders von Harnblasentumoren (7 Fälle gegenüber 0,22 erwarteten) auf; Prostatatumoren traten in dieser Teilkohorte nicht auf. Die Teilkohorte, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol, nicht aber gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert war (511 Arbeiter), wies zwar eine reduzierte Gesamttumor- und Lungentumormortalität auf, aber auch in dieser Kohorte war die Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren (3 Fälle gegenüber 0,66 erwarteten) und Prostatatumoren (4 Fälle gegenüber 1,99 erwarteten) erhöht. Die Mitarbeiter, die erst nach 1955, nach Beendigung der p-Aminobiphenyl-Produktion, eingestellt worden waren (270 der 600 gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponierten Arbeiter), wiesen eine niedrigere Gesamtmortalitätsrate als die lokale Vergleichskohorte auf; keiner der insgesamt 8 Todesfälle in dieser Kohorte wurde auf Harnblasentumoren oder sonstige Tumorerkrankungen zurückgeführt (0,03 bzw. 4,26 erwartete Fälle). Da sich unter Berücksichtigung der kumulativen 2-Mercaptobenzothiazol-Exposition keine Abhängigkeit der Prostatatumorinzidenzen von der Expositionshöhe zeigte und auch bei den nicht gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponierten Arbeitern der Fabrik vergleichbare Prostatatumorinzidenzen festgestellt wurden, vermuteten die Autoren als Ursache für diese Tumoren einen nicht bekannten, alle Arbeiter betreffenden und somit 2-Mercaptobenzothiazol-unabhängigen Faktor. Kritisch betrachteten die Autoren die 3 Harnblasentumorfälle der Kohorte, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol, nicht aber gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert war. Nach den kumulativen Expositionsindizes waren die 3 Arbeiter gegenüber mittleren bzw. hohen 2-Mercaptobenzothiazol-Konzentrationen exponiert gewesen. Die Erkrankungen wiesen keine strenge Dosisabhängigkeit auf. Allerdings ist nach Diskussion der Autoren eine aussagekräftige Berechnung eines statistisch signifikanten dosisabhängigen Trends bei nur 3 Fällen grundsätzlich nicht möglich. Die 3 Tumorerkrankungen traten alle mindestens 20 Jahre nach der ersten Exposition auf und alle 3 Arbeiter waren bereits vor 1956 in der Fabrik beschäftigt, also zu Zeiten, in denen auch noch p-Aminobiphenyl hergestellt wurde. Obwohl die 3 Arbeiter als nicht gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert eingestuft worden waren, ist aufgrund der von ihnen bekleideten Positionen als Lagerarbeiter, universell eingesetzter Produktionsarbeiter bzw. Wartungsmitarbeiter eine zumindest kurzzeitige Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl letztlich nicht sicher auszuschließen. Die Autoren empfahlen eine weitere Beobachtung der Kohorte (Strauss et al., 1993).

Wie empfohlen, wurde die Kohorte aus Nitro, West Virginia (USA; Strauss et al., 1993, siehe oben), weiter nachbeobachtet. Nach den Ergebnissen der Nachbefundung, in der der Beobachtungszeitraum um 9 Jahre erweitert wurde, scheint 2-Mercaptobenzothiazol das Risiko einer Tumorerkrankung einschließlich Tumoren der Prostata und der Lunge nicht zu erhöhen. Eine gesicherte Aussage zur harnblasenkanzerogenen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol lässt die Studie aufgrund einer nicht auszuschließenden zusätzlichen Exposition gegenüber dem potenten Harnblasenkanzerogen p-Aminobiphenyl bzw. aufgrund von statistischen Überlegungen nicht

zu. Die standardisierten Mortalitätsraten (SMR) für den Zeitraum 01.01.1955 bis 31.12.1996 für die 600 gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten exponierten Arbeiter zeigten im Gegensatz zur ersten Befundung der Kohorte keine erhöhten Werte mehr für Todesfälle aufgrund von Tumorerkrankungen in Summe, von Lungen- oder Prostatumoren (Gesamttumormortalität: SMR 1,0 (95%-Konfidenzbereich 0,8 bis 1,3), 63 Fälle gegenüber 63,9 erwarteten, erste Befundung 46 Fälle gegenüber 38,81 erwarteten; Lungentumoren: SMR 1,0 (95%-Konfidenzbereich 0,7 bis 1,5), 27 Fälle gegenüber 26,1 erwarteten, erste Befundung 21 Fälle gegenüber 15,92 erwarteten; Prostatumoren: SMR 0,9 (95%-Konfidenzbereich 0,2 bis 2,3), 4 Fälle gegenüber 4,4 erwarteten, erste Befundung 4 Fälle gegenüber 1,9 erwarteten). Die Inzidenz der Todesfälle aufgrund von Harnblasentumoren war, wie bei der ersten Befundung, deutlich erhöht (SMR 8,9 (95%-Konfidenzbereich 4,7 bis 15,2), 13 Fälle gegenüber 1,5 erwarteten, erste Befundung 10 Fälle gegenüber 0,88 erwarteten). Diese Erhöhung der Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren war sowohl in der 89 Arbeiter umfassenden Teilkohorte, die auch gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert war (SMR 27,1 (95 %-Konfidenzbereich 11,7 bis 53,4), 8 Fälle gegenüber 0,3 erwarteten, erste Befundung 7 Fälle gegenüber 0,22 erwarteten) als auch in der 511 Arbeiter umfassenden Teilkohorte, die als nicht gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert eingestuft worden war (SMR 4,3 (95 %-Konfidenzbereich 1,4 bis 10,0), 5 Fälle gegenüber 1,2 erwarteten, erste Befundung 3 Fälle gegenüber 0,66 erwarteten) erhöht. Die Einstufung der 511 Arbeiter umfassenden Teilkohorte als nicht gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert wurde allerdings von den Autoren der Folgestudie kritisch beurteilt, da ein Teil dieser Arbeiter als potentiell gegenüber p-Aminobiphenyl exponiert betrachtet werden muss (Lagerarbeiter, fabrikweit eingesetzte Produktionsarbeiter, Wartungsmitarbeiter). Nach Diskussion der Autoren ist aufgrund dieser unbekanntenen Exposition gegenüber dem als Harnblasenkanzerogen bekannten p-Aminobiphenyl eine Abschätzung des Harnblasentumorrisikos aufgrund einer Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol für diese Teilkohorte nicht möglich. Alle 5 aufgrund von Harnblasentumoren verstorbenen Arbeiter dieser Teilkohorte waren für 1, 5, 8 oder 20 Monate bzw. 10 Jahre fabrikweit eingesetzt und führten in dieser Zeit Tätigkeiten aus, für die eine Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl nicht prinzipiell auszuschließen ist. Von den gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten exponierten 270 Arbeitern, für die eine Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl sicher ausgeschlossen werden kann, da sie erst nach 1955 - nach Beendigung der p-Aminobiphenyl-Produktion - eingestellt worden waren, war keiner aufgrund einer Harnblasentumorerkrankung verstorben (SMR 0,0 (95%-Konfidenzbereich 0,0 bis 24,70), 0 Fälle gegenüber 0,2 erwarteten). Das Fehlen von Harnblasentumoren in dieser Teilkohorte deutet zwar auf eine fehlende harnblasenkanzerogene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol hin, lässt jedoch aufgrund von statistischen Überlegungen (nur 0,2 erwartete Fälle) noch keine gesicherte Aussage zu, dass 2-Mercaptobenzothiazol kein Harnblasenkanzerogen ist (Collins et al., 1999).

Eine parallel durchgeführte epidemiologische Studie an insgesamt 2410 Arbeitern einer walisischen Fabrik für Gummichemikalien (u. a. Vulkanisationsinhibitoren und -beschleuniger und Antioxidantien) ergab keinen Hinweis auf eine erhöhte tumorbedingte Mortalität aufgrund einer Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol. In der Fabrik wurden 2-Mercaptobenzothiazol, Natrium-2-Mercaptobenzothiazol und/oder Zink-2-Mercaptobenzothiazol seit 1932 und die 2-Mercaptobenzothiazol-Derivate Dibenzothiazyldisulfid, N-Oxydiethylen-2-benzothiazolsulfenamid und

N-Cyclohexyl-2-benzothiazolsulfenamid seit 1939 produziert. Neben einer Exposition der Arbeiter gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten (360 Arbeiter) wurde noch eine Exposition gegenüber polymerisiertem 2,2,4-Trimethyl-1,2-dihydroquinolin (213 Arbeiter), N-Cyclohexylthiophthalamid, Phenyl- β -naphthylamin (94 Arbeiter) sowie Anilin oder o-Toluidin (409 Arbeiter) genauer betrachtet. Die Berechnung der standardisierten Mortalitätsraten (SMR) umfasste den Zeitraum vom 1. Januar 1955 bis 31. Dezember 1986. Es wurden alle Arbeiter berücksichtigt, die mindestens 6 Monate exponiert und am 1. Januar 1955 bereits beschäftigt waren (1549 Männer, 86 Frauen) oder bis zum 31. Dezember 1984 eingestellt wurden (611 Männer, 164 Frauen). Anhand der individuellen Arbeitsplatzhistorien und Klassifizierungen der einzelnen Tätigkeitsbereiche in nicht, sehr niedrig (0 bis 1 mg/m³), niedrig (1 bis 2,5 mg/m³), mäßig (2,5 bis 6 mg/m³) und hoch (6 bis 20 mg/m³) exponiert, wurde für die einzelnen Arbeiter die individuelle Gesamtexposition gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten bestimmt. Arbeitsplatzmessungen wurden ab 1977 durchgeführt. Als Vergleichskohorten dienten die Gesamtbevölkerung von England und Wales und die Bevölkerung des Bezirkes Denbighshire, in dem die Fabrik liegt. Die unter Berücksichtigung des jeweiligen Expositionsbeginns berechneten Gesamtmortalitätsraten und Gesamtmortalitätsraten aufgrund von Tumorerkrankungen entsprachen den erwarteten Mortalitätsraten oder lagen unter diesen (sogenannter „healthy worker effect“). Bei der Analyse der nach Tumorlokalisation differenzierten Mortalitätsdaten ergaben sich keine signifikanten Unterschiede zu den Vergleichskohorten. Auch die Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren war im Gegensatz zu der oben dargestellten parallel an einer amerikanischen Fabrik durchgeführten epidemiologischen Studie (Strauss et al., 1993) nicht signifikant erhöht. Von den insgesamt 360 gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol und/oder 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten exponierten Arbeitern waren 119 im Berechnungszeitraum verstorben, davon 3 an Harnblasentumoren (1,1 erwartete Fälle), von denen wiederum 2 auch gegenüber Anilin und/oder o-Toluidin exponiert waren. Nach Diskussion der Autoren ist die Aussagekraft der tumorspezifischen Auswertungen jedoch eingeschränkt, da die jeweiligen Fallzahlen sehr niedrig waren (Monsanto, 1992; Sorahan und Pope, 1993). Anmerkung: Die beiden zu dieser Studie vorliegenden Dokumente enthalten zum Teil geringfügig voneinander abweichende Angaben. Hier sind weitestgehend die Angaben der Publikation Sorahan und Pope (1993) wiedergegeben.

Die Kohorte der 2160 männlichen Arbeiter der Studie Monsanto (1992), Sorahan und Pope (1992) wurde nach 10 Jahren nochmals befundet. In der Folgestudie wurde die Mortalität während des Zeitraums 1955 bis 1996 sowie die Zahl der an Tumoren erkrankten Arbeiter während des Zeitraums 1971 bis 1992 bezogen auf die Gesamtkohorte und die Teilkohorten, die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol einschließlich 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten (357 Arbeiter), Anilin (385 Arbeiter), Phenyl- β -naphthylamin (94 Arbeiter) und/oder o-Toluidin (53 Arbeiter) exponiert waren, ausgewertet. Die alle 4 Stoffe umfassende Teilkohorte bestand aus nur 605 Arbeitern, woraus sich ergibt, dass eine Vielzahl der Arbeiter gegenüber mehr als einer der genannten Chemikalien exponiert war und mehreren einzelstoffbezogenen Teilkohorten zugeordnet wurde. Für 2-Mercaptobenzothiazol konnte die individuelle kumulative Gesamtexposition abgeschätzt werden (siehe Monsanto, 1992; Sorahan und Pope, 1992, oben); für die anderen Stoffe war nur eine Erfassung der individuellen Gesamtarbeitszeit in den jeweiligen Produktionsstätten ohne Abschätzung der Expositionshöhe möglich. Wie bei der ersten Befundung lagen die für die 2160 Arbeiter um-

fassende Gesamtkohorte ermittelten, nach Tumorlokalisation differenzierten Mortalitätsraten im Bereich der erwarteten Werte oder unter diesen. Abweichend von der ersten Befundung war allerdings die Zahl der Todesfälle aufgrund von Harnblasentumoren nicht signifikant erhöht (SMR 141, 17 Fälle gegenüber 12,1 erwarteten). In der Teilkohorte die gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol, Phenyl- β -naphthylamin, o-Toluidin und/oder Anilin exponiert war, war die Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren und die Zahl an malignen Harnblasentumoren erkrankter Arbeiter signifikant erhöht (SMR 277 (95 %-Konfidenzbereich 127 bis 526), 9 Fälle gegenüber 3,25 erwarteten; SMR für maligne Harnblasenerkrankungen 208 (95 %-Konfidenzbereich 104 bis 371), 11 Fälle gegenüber 5,3 erwarteten). In den einzelstoffbezogenen Teilkohorten war die Mortalität aufgrund von Harnblasentumoren signifikant in den gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol (SMR 408, 7 Fälle gegenüber 1,72 erwarteten), Phenyl- β -naphthylamin (SMR 641, 4 Fälle gegenüber 0,62 erwarteten) und o-Toluidin (SMR 1589, 3 Fälle gegenüber 0,19 erwarteten) exponierten Teilkohorten sowie nicht signifikant in der gegenüber Anilin (SMR 200, 4 Fälle gegenüber 2,00 erwarteten) exponierten Teilkohorte erhöht, wobei einzelne Todesfälle aber mehrfach zugeordnet wurden. Die Mehrzahl der an Harnblasentumoren verstorbenen Arbeiter war bereits vor 1955 exponiert gewesen und starb > 20 Jahre nach der ersten Exposition. Die erhöhte Mortalität aufgrund von Dickdarmtumoren (7 Fälle gegenüber 2,73 erwarteten) in der gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol exponierten Teilkohorte bewerteten die Autoren als Zufallsbefund bzw. als Folge arbeitsplatzunabhängiger Faktoren. Um die eigentliche harnblasentumorogene Noxe weiter einzugrenzen, errechneten die Autoren das relative Risiko für Tumorerkrankungen der Harnblase in Abhängigkeit von der kumulativen Gesamtexposition (2-Mercaptobenzothiazol) bzw. der Beschäftigungsdauer in den einzelnen Produktionsstätten (übrige 3 Stoffe). Das relative Risiko an Harnblasentumoren zu sterben bzw. an malignen und/oder benignen Harnblasentumoren zu erkranken stieg mit einem signifikant positiven Trend mit der Beschäftigungsdauer in den Produktionsstätten für Phenyl- β -naphthylamin und o-Toluidin. Für 2-Mercaptobenzothiazol und für Anilin zeigte sich keine Abhängigkeit des relativen Risikos von der kumulativen Gesamtexposition bzw. der Beschäftigungsdauer. Die Autoren der Studie interpretierten die Befunde dahingehend, dass die erhöhte Harnblasentumorinzidenz der in der 2-Mercaptobenzothiazol-, Anilin-, o-Toluidin- und/oder Phenyl- β -naphthylamin-Produktion beschäftigten Arbeiter wahrscheinlich arbeitsplatzbedingt ist, die eigentliche harnblasentumorogene Noxe aber nicht sicher zu benennen ist. Sie vermuteten, dass am ehesten Phenyl- β -naphthylamin oder eine Komponente im Produktionsverlauf dieser Verbindung, in dem auch das als Harnblasenkanzerogen bekannte β -Naphthylamin auftritt, oder eventuell auch eine Komponente der o-Toluidin-Produktion die eigentliche Ursache der erhöhten Harnblasentumorinzidenzen ist. Eine harnblasentumorinduzierende Noxe im Rahmen der Produktion von 2-Mercaptobenzothiazol hielten sie aufgrund der fehlenden Abhängigkeit des relativen Risikos, an Harnblasentumoren zu erkranken, von der kumulativen Gesamtexposition gegenüber diesem Stoff für unwahrscheinlich (Sorahan et al., 2000).

4 Reproduktionstoxizität

Das reproduktionstoxische Potential von 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Rahmen des „Toxic Substances Control Act“ der USA entsprechend der Testrichtlinien der EPA (EPA, 1985, 1987, 1988) in Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien an der Ratte und am Kaninchen, in einer 2-Generationen-Studie an der Ratte sowie in einem Dominant-Letal-Test an der Ratte umfassend untersucht. Die Studien sind ausführlich in Tabelle 4 im Anhang an dieses Kapitel dargestellt. In keiner dieser Studien ergaben sich Hinweise auf reproduktionstoxische Eigenschaften von 2-Mercaptobenzothiazol. Die oral per Schlundsonde applizierten Dosen von 300 bis 2200 mg/kg Körpergewicht bzw. 50 bis 1500 mg/kg Körpergewicht in den Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien an der Ratte bzw. am Kaninchen und die im Futter applizierten Dosen von 2500 bis 15000 ppm in der 2-Generationen-Studie und dem Dominant-Letal-Test an der Ratte umfassten jeweils auch maternaltoxische Dosisbereiche, in denen bei der Ratte Körpergewichtsretardierung und klinische Symptome (≥ 600 mg/kg Körpergewicht bzw. 2500 ppm im Futter) und beim Kaninchen Körpergewichtsretardierung und Lebergewichtserhöhung sowie in höheren Dosen auch eine erhöhte Mortalität (≥ 150 , letal ab 600 mg/kg Körpergewicht) festgestellt wurden (Springborn Laboratories, 1989 a, b, c, d, 1990; Mercieca et al., 1991; Rodwell et al., 1990, 1991; siehe Tabelle 4).

Auch bereits frühere orientierende Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudien mit intraperitonealer Applikation der maximalen tolerierten Dosis an der Sprague-Dawley-Ratte sowie eine orale 3-Generationen-Studie an der Ratte mit Applikation von 5000 ppm 2-Mercaptobenzothiazol im Futter hatten bereits negative Ergebnisse bezüglich einer reproduktionstoxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben (Hardin et al., 1981; FMC, 1957; siehe Tabelle 4). In einer Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie mit Erfassung der postnatalen Entwicklung an der ICR-Maus, mit oraler Applikation von 1000 bzw. 40 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht während der Gestation, war in der oberen maternaltoxischen Dosisgruppe (Körpergewichtsentwicklung der Muttertiere deutlich retardiert) die Zahl toter Feten im frühen Stadium (keine genaueren Angaben) erhöht, das Geburtsgewicht der lebenden Jungtiere reduziert und die Ossifikation der Jungtiere verzögert. Die Inzidenzen externer, skelettaler und viszeraler Missbildungen sowie die postnatale Entwicklung der Jungtiere bis zum 21. Lebenstag blieben durch die Behandlung unbeeinflusst. In der zweiten geprüften Dosisgruppe von nur 40 mg/kg Körpergewicht/Tag zeigten sich weder bei den Muttertieren noch bei den Nachkommen behandlungsbedingte Effekte (Morita et al., 1979; siehe Tabelle 4).

Die Relevanz der uneinheitlichen Befunde einer orientierenden Embryotoxizitäts-/Teratogenitätsstudie an verschiedenen Mäusestämmen war bereits von den Autoren der Studie als fraglich bewertet worden. Nach subkutaner Applikation einer leicht maternaltoxischen Dosis (Lebergewichtsveränderungen und Körpergewichtsretardierung) waren die Befunde beim Stamm C3H positiv (Darmverlagerung, verwachsene Rippen, Klumpfuß, reduziertes Fetengewicht und reduzierte Kopf-Steiß-Länge der Feten), beim Stamm BL6 in einer ersten Studie ebenfalls positiv (Zungenveränderungen, Mikrophthalmie), konnten aber in einer zweiten Studie an diesem Stamm unter identischen Versuchsbedingungen nicht reproduziert werden, und beim Stamm AKR negativ (Bionetics Research, 1968 b; siehe auch Tabelle 4).

Ein positiver Befund einer Embryotoxizitäts-/Dominant-Letal-Studie mit aufgrund mangelhafter Versuchsdurchführung und -dokumentation ohnehin unklarer Validität (Aleksandrov, 1982) wurde durch das oben bereits genannte, eindeutig negative Ergebnis eines entsprechend der gültigen Testrichtlinien durchgeführten Dominant-Letal-Testes widerlegt (siehe Rodwell et al., 1991; Springborn Laboratories, 1989 e).

In einem orientierenden Versuch zur reproduktionstoxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol an Hühnerembryonen wurden 0,1 bis 2,0 μmol 2-Mercaptobenzothiazol/Ei in Aceton formuliert intrakardial 3 Tage alten Embryonen appliziert (9 bis 40 Eier/Dosis). Dosisunabhängig war ab 1,0 μmol /Ei die Mortalität im frühen Embryonalstadium (letal 1 bis 2 Tage nach der Applikation) erhöht. Bei Versuchsende am 14. Bebrütungstag wurden dosisabhängig ab 0,1 μmol /Ei bei 11 bis 30 % der überlebenden Embryonen Missbildungen (Missbildungen an Augen, Flügeln, Beinen, Nacken sowie offenes Coelum) festgestellt (Korhonen et al., 1982, 1983). Eine Übertragung dieser Befunde auf Säugersysteme ist jedoch nicht möglich, da die bei Säugern vorhandenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt bleiben. Weiterhin ist dieses Versuchssystem überhöht empfindlich und es kann nicht zwischen teratogenen und embryoletalen Wirkungen unterschieden werden (Skofitsch, 1988; Neubert et al., 1992; Neubert, 1993; Heinrich-Hirsch, 1992).

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Sprague-Dawley-Ratte, 26 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 - 15, Tötung am 20. Gestationstag	Kontrolle (Formulierungsmittel Maiskeimöl) 300 1200	ohne Befund Speichelfluss, urinverfärbtes Fell, mit dunklem Material verschmierte Schnauzenregion	ohne Befund* ohne Befund*	ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht	Springborn Laboratories, 1989 b; Rodwell et al., 1990
	1800	Körpergewichtsverlust, reduzierte Futtermittelaufnahme, Speichelfluss, urinverfärbtes Fell, mit dunklem Material verschmierte Schnauzenregion, reduzierte Aktivität	ohne Befund*	ohne Befund	nicht untersucht	

* Eine leichte in der unteren und oberen, nicht aber in der mittleren Dosisgruppe statistisch signifikante Erhöhung von postimplantativen Verlusten (frühe Resorptionen) wurde von den Autoren als toxikologisch fraglich bzw. biologisch insignifikant bewertet, da die Erhöhung nicht dosisabhängig war, im Bereich der historischen Kontrollen bzw. in der Literatur berichteten Kontrollen lag, die Werte für die Kontrollgruppe außergewöhnlich niedrig waren und ein entsprechender Effekt in der Dosisfindungsstudie (siehe unten) nicht festgestellt wurde.
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Dosisfindung, Sprague-Dawley-Ratte, 6 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 - 15, Tötung am 20. Gestationstag	Kontrolle (Formulierungsmittel Maiskeimöl)					Springborn Laboratories, 1989 a
	300 600 1000 1500	ohne Befund Speichelfluss Speichelfluss Körpergewichtsretardierung, Speichelfluss, urinverfärbtes Fell	ohne Befund ohne Befund ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht	
	2200	Mortalität 2/6, Körpergewichtsretardierung, Speichelfluss, urinverfärbtes Fell, mit dunklem Material verschmierte Nasenregion	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Neuseeland-Kaninchen, 20 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 - 18, Tötung am 29. Gestationstag	Kontrolle (Formulierungsmittel Methylzellulose)					Springborn Laboratories, 1989 d; Rodwell et al., 1990
	50 150 300	ohne Befund ohne Befund relatives und absolutes Lebergewicht erhöht, leichte, aber nicht signifikante Körpergewichtsretardierung	ohne Befund ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund ohne Befund	nicht untersucht nicht untersucht nicht untersucht	
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Dosisfindung, Neuseeland-Kaninchen, 5 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 - 18, Tötung am 29. Gestationsstag	Kontrolle (Formulierungsmittel Methylzellulose)					Springborn Laboratories, 1989 c
	150	Körpergewichtsretardierung	reduziertes Fetengewicht	ohne Befund	nicht untersucht	
	300	Körpergewichtsretardierung	reduziertes Fetengewicht	ohne Befund	nicht untersucht	
	600	Mortalität 1/6*, 1 Abort, Körpergewichtsverlust	reduziertes Fetengewicht, erhöhte Zahl postimplantativer Verluste	ohne Befund	nicht untersucht	
	1000 1500	Mortalität 3/6*, 1 Abort Mortalität 5/6*, erschwerte Atmung	-* -*	-* -*	nicht untersucht nicht untersucht	
* Bei den verwendeten Tieren bzw. den Tieren mit einer Fehlgeburt wurden morphologische Veränderungen von Magen, Lunge und Niere festgestellt. In den beiden oberen Dosisgruppen standen aufgrund der hohen Maternaltoxizität keine Feten zur Befundung zur Verfügung. Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Sprague-Dawley-Ratte, 10 - 15 Tiere/Gruppe, intraperitoneale Applikation an den Gestationstagen 1 - 15, Tötung am 21. Gestationsstag	Kontrolle (Maiskeimöl) 200 (MTD)*	ohne Befund*	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	Hardin et al., 1981
* Die applizierte Dosis war die in Vorversuchen ermittelte MTD. Als MTD wurde die maximale Dosis definiert (täglich über 15 Tage appliziert), bei der die Mortalität nicht erhöht war, die Tiere keine ausgeprägten Vergiftungssymptome zeigten und eine Körpergewichtsretardierung gegenüber der Kontrolle während der Applikationszeit und der 14-tägigen Nachbeobachtungszeit von weniger als 10 % festzustellen war.						
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie mit Erfassung der postnatalen Entwicklung über 21 Tage post partum, ICR-Maus, 26 - 37 Tiere/Gruppe, davon 15 - 18 trächtig, orale Applikation während der Gestation	Kontrolle (wässrige Gummi arabicum-Lösung) 40 1000	ohne Befund Körpergewichtsretardierung	ohne Befund Zahl toter Feten (frühes Stadium, keine genaueren Angaben) erhöht, Geburtsgewicht der lebenden Jungtiere reduziert, verzögerte Ossifikation	ohne Befund ohne Befund	ohne Befund ohne Befund	Morita et al., 1979

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
* Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols in den in englischen Textteilen (Abstract, Tabellen) der in Japanisch abgefassten Publikation.						
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudien, BL6-Maus, AKR-Maus, C3H-Maus, 6 - 13 Tiere/Gruppe, subkutane Applikation an den Gestationstagen 6 - 14 bzw. 15, Tötung am 18. bzw. 19. Gestationstag, geprüft wurde das Handelsprodukt Captax (keine Angabe zur Reinheit)	Kontrolle (DMSO)					
	300 (C3H-Maus)	relatives Lebergewicht erhöht	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	Bionetics Research, 1968 b
	464 (C3H-Maus)	Körpergewichtsretardierung, relatives Plazentagewicht erhöht	Fetengewicht und Kopf-Steiß-Länge reduziert, Zahl der Feten mit morphologischen Veränderungen erhöht (Darmverlagerung, verwachsene Rippen, Klumpfuß; keine Differenzierung zwischen embryotoxischen/fetotoxischen Effekten und teratogenen Veränderungen)	Fetengewicht und Kopf-Steiß-Länge reduziert, Zahl der Feten mit morphologischen Veränderungen erhöht (Darmverlagerung, verwachsene Rippen, Klumpfuß; keine Differenzierung zwischen embryotoxischen/fetotoxischen Effekten und teratogenen Veränderungen)	nicht untersucht	
	464 (BL6-Maus, 1. Studie)	relatives Leber- und Plazentagewicht erhöht	Zahl der Feten mit morphologischen Veränderungen erhöht (Veränderungen der Zunge, Mikrophthalmie; keine Differenzierung zwischen embryotoxischen/fetotoxischen Effekten und teratogenen Veränderungen)	Zahl der Feten mit morphologischen Veränderungen erhöht (Veränderungen der Zunge, Mikrophthalmie; keine Differenzierung zwischen embryotoxischen/fetotoxischen Effekten und teratogenen Veränderungen)	nicht untersucht	
464 (BL6-Maus, 2. Studie)	relatives Lebergewicht erhöht	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht		
	464 (AKR-Maus)	relatives Lebergewicht erhöht	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
Die Autoren diskutierten, dass die Relevanz dieser uneinheitlichen Befunde unklar sei.						

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
2-Generationenstudie, Sprague-Dawley-Ratte, 8 Männchen und Weibchen/Dosis, orale Applikation im Futter von 70 Tagen vor der Paarung der F0-Tiere bis zur jeweiligen Tötung der F0-, F1- bzw. F2-Tiere nach der eigenen Entwöhnung bzw. der Entwöhnung der Nachkommen in deren Alter von 28 Tagen, F1-Tiere bis zur Verpaarung im Minimum 88 Tage mit 2-Mercaptobenzothiazol im Futter behandelt	Kontrolle (Basaldiät)	siehe unten*	ohne Befund	ohne Befund	ohne reproduktionstoxikologisch relevanten Befund*	Mercieca et al., 1991; Springborn Laboratories, 1990
	2500 ppm im Futter	siehe unten*	ohne Befund	ohne Befund	ohne reproduktionstoxikologisch relevanten Befund*	
	8750 ppm im Futter	siehe unten*	ohne Befund	ohne Befund	ohne reproduktionstoxikologisch relevanten Befund*	
	15000 ppm im Futter	siehe unten*	ohne Befund	ohne Befund	ohne reproduktionstoxikologisch relevanten Befund*	

* Dosisabhängige, zum Teil nur kurzzeitige Körpergewichtsretardierung in allen Dosisgruppen aller Generationen bei zumindest zeitweise reduzierter Futtermittelaufnahme in der mittleren und der oberen Dosisgruppe; Körpergewichtsretardierung bei den F1-Tieren der mittleren und oberen Dosisgruppe ab Laktationstag 7 und bei den F2-Tieren aller Dosisgruppen ab Laktationstag 14; histopathologische Nierenveränderungen bei den F0- und F1-Elterntieren der mittleren und oberen Dosisgruppe in Form einer braunen Pigmentierung des Lumens und der Epithelzellen der proximalen Tubuli (bei den Männchen stärker ausgeprägt) und nur bei den Männchen aller Dosisgruppen einer kortikalen tubulären Basophilie mit $\alpha_2\mu$ -Globulin-Inklusionen, die in der mittleren und oberen Dosisgruppe mit einer Erhöhung des relativen und absoluten Nierengewichtes korrelierten; histopathologische Leberveränderungen in Form einer parenchymalen Hypertrophie der Hepatozyten bei den männlichen und weiblichen F1-Elterntieren der mittleren und der oberen Dosisgruppe mit Erhöhung des absoluten Lebergewichtes der männlichen Tiere der mittleren und der oberen Dosisgruppe und der weiblichen Tiere der oberen Dosisgruppe und des relativen Lebergewichtes der Männchen aller Dosisgruppen und der Weibchen der mittleren und der oberen Dosisgruppe. Alle reproduktionstoxikologisch relevanten Parameter (Paarungsverhalten, Fertilität, Gestationslänge, Wurfgröße und Zahl der Lebendgeborenen, Neugeborenenengewicht, makroskopisches Erscheinungsbild der Reproduktionsorgane aller Elterntiere sowie das histopathologische Erscheinungsbild der Reproduktionsorgane der mit 15000 ppm behandelten Elterntiere) waren ohne Befund. Nach der zusammenfassenden Bewertung der Studie durch die Autoren zeigten sich in der F0-, der F1- und der F2-Gruppe minimale bis mäßige Anzeichen einer toxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol, aber keinerlei Hinweise auf ein reproduktionstoxisches Potential der Verbindung. Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,2 bzw. 98,5 %, Aufnahme von 2-Mercaptobenzothiazol in mg/kg Körpergewicht/Tag in der 15000 ppm-Dosisgruppe: ca. 778 bis 1328 für die männlichen F0-Tiere und 779 bis 2633 für die männlichen F1-Elterntiere sowie 745 bis 1760 für die weiblichen F0-Tiere und 980 bis 1770 für die weiblichen F1-Elterntiere (letzte Laktationswochen bei den weiblichen Tieren jeweils nicht berücksichtigt, da auch die Nachkommen bereits das mit 2-Mercaptobenzothiazol versetzte Futter aufnahmen).

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Vorstudie zur oben genannten 2-Generationsstudie, Sprague-Dawley-Ratte, 10 Weibchen/Gruppe, orale Applikation im Futter der F0-Weibchen vom Gestationstag 0 bis zum Laktationstag 21 und im Futter der F1-Tiere bis zu deren Alter von 35 Tagen	Kontrolle (Basaldiät) 15000 ppm im Futter	Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch	ohne Befund	ohne Befund (nur äußerlich sichtbare Veränderungen befundet)	Körpergewichtsretardierung während der Laktation und nach der Entwöhnung bei reduziertem Futterverbrauch nach der Entwöhnung	Springborn Laboratories, 1989 f
	anfänglich 15000 ppm im Futter bis Laktationstag 7, dann 10000 ppm bis Laktationstag 14 und dann 5000 ppm bis zum Alter der F1-Tiere von 35 Tagen	Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch, nach Reduzierung der Dosis gegenüber der Kontrolle erhöhter Körpergewichtszuwachs	ohne Befund	ohne Befund (nur äußerlich sichtbare Veränderungen befundet)	Körpergewichtsretardierung während der Laktation und nach der Entwöhnung bei reduziertem Futterverbrauch nach der Entwöhnung und mit Tendenz zur Reversibilität nach Reduzierung der Dosis	
Die Parameter Gestationslänge, Wurfgröße und Zahl der Lebendgeborenen, Geschlechtsverteilung, Überlebensrate bis zum 35. Tag post partum, makroskopisches Erscheinungsbild der Reproduktionsorgane waren ohne Befund. Die Applikation von 15000 ppm im Futter während der gesamten Versuchszeit entsprach einer täglichen 2-Mercaptobenzothiazol-Aufnahme von ca. 1100 mg/kg Körpergewicht während der Gestation, von 1545 bis 2895 mg/kg Körpergewicht während der Laktation und von 2000 mg/kg Körpergewicht für die F1-Tiere während der Lebensstage 21 bis 35. Die zweite Versuchsgruppe nahm während der Gestation ebenfalls ca. 1100 mg/kg Körpergewicht/Tag und während der Laktation anfänglich ca. 1725 mg/kg Körpergewicht/Tag und nach Reduzierung des 2-Mercaptobenzothiazol-Gehaltes im Futter ca. 1055 mg/kg Körpergewicht/Tag und die F1-Tiere dieser Gruppe an den Lebensstagen 21 bis 35 ca. 700 mg/kg Körpergewicht/Tag auf. Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (siehe oben genannte Springborn Laboratories-Studien).						
3-Generationsstudie, Ratte (keine weiteren Angaben)	5000 ppm im Futter	keine Hinweise auf Effekte auf die Reproduktion oder Laktation				FMC, 1957

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Dominant-Letal-Test, Sprague-Dawley-Ratte, 28 Männchen und 56 Weibchen/Dosis, orale Applikation im Futter der Männchen von 70 Tage vor der Verpaarung und während der Verpaarung mit jeweils 2 unbehandelten Weibchen, Befundung am 13. Gestationstag	Kontrolle (Cytosan als Positivkontrolle und die Basaldiät als Negativkontrolle) ca. 95 - 238 (2500 ppm im Futter)	kurzzeitige Körpergewichtsretardierung*	ohne Befund*	nicht untersucht	nicht untersucht	Rodwell et al., 1991; Springborn Laboratories, 1989 d
	ca. 341 - 769 (8750 ppm im Futter)	Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch (Männchen)*	ohne Befund*	nicht untersucht	nicht untersucht	
	ca. 585 - 1335 (15000 ppm im Futter)	Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch (Männchen)*	ohne Befund*	nicht untersucht	nicht untersucht	

* Kein Einfluss auf die Fertilität der Männchen und die Zahl der prä- und postimplantativen Verluste.
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985, 1987), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,1 %.

Tabelle 4. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m ³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Embryotoxizitätsstudie bzw. Dominant-Letal-Test, Albino-Ratte, 11 - 25 Tiere/Gruppe, 1. Gruppe: orale Applikation am 1. und 3. Tag des Östrus, Verpaarung mit Männchen, die im Abstand von 3 Tagen 2 Applikationen von 2-Mercaptobenzothiazol erhalten hatten (keine genaueren Angaben), 2. Gruppe: orale Applikation am 4. und 11. Gestationstag, Verpaarung mit unbehandelten Männchen, Tötung jeweils am 19. Gestationstag (geprüft wurde das Handelsprodukt Captax, keine Angabe zur Reinheit)	Kontrolle (Sonnenblumenöl) 200 (1. Gruppe)	Verlängerung des Östrus	Fetengewicht reduziert, Gesamtembryomortalität und postimplantative Embryomortalität erhöht	nicht untersucht	nicht untersucht	Aleksandrov, 1982
	200 (2. Gruppe)	keine Angabe	Fetengewicht reduziert, Gesamtembryomortalität erhöht	nicht untersucht	nicht untersucht	
Die Autoren diskutierten, dass sie anhand der Befunde nicht beurteilen könnten, aufgrund welches Mechanismus die Embryomortalität erhöht war (Dominant-Letal-Mutationen oder Toxizität während der Trächtigkeit). Aufgrund der ungenügenden Durchführung bzw. Dokumentation der Studie (nur eine Dosis geprüft, auch die mit behandelten Männchen verpaarten Weibchen erhielten 2-Mercaptobenzothiazol (keine Differenzierung möglich, ob die beobachtete Embryomortalität aufgrund von Dominant-Letal-Mutationen oder Toxizität während der Trächtigkeit induziert wurde), keine Angaben zur Behandlung der Männchen, fehlende oder nicht dokumentierte statistische Auswertung) ist diese Studie zur Bewertung der reproduktionstoxischen bzw. mutagenen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol nicht geeignet.						

Literatur

- [1] Aleksandrov, S.E. Effect of vulcanization accelerators on embryonic mortality in rats *Bull. Exp. Biol. Med.*, 93, 107 - 109 (1982)
- [2] Anderson, B.E., Zeiger, E., Shelby, M.D., Resnick, M.A., Gulati, D.K., Ivett, J.L., Loveday, K.S. Chromosome aberration and sister chromatid exchange test results with 42 chemicals *Environ. Mol. Mutagen.*, 16, Suppl. 18, 55 - 137 (1990)
- [3] BFG (BF Goodrich Company) Bioassay: Ames Salmonella/microsome, laboratory identification number: 22, compound name: 2-mercaptobenzothiazol unveröffentlichter Bericht (1984)
- [4] Bionetics Research Laboratories, Inc. Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals, Volume I. carcinogenic study Bericht, Contracts PH 43-64-57 and PH 43-67-735 (1968 a) im Auftrag des National Cancer Institute NTIS/PB-223 159
- [5] Bionetics Research Laboratories, Inc. Evaluation of carcinogenic, teratogenic, and mutagenic activities of selected pesticides and industrial chemicals, Volume II. teratogenic study in mice and rats Bericht, Contracts PH 43-64-57 and PH 43-67-735 (1968 b) im Auftrag des National Cancer Institute NTIS/PB-223 160
- [6] Brewster, D.W., Mirly, K.J., Wilson, A.G.E., Barnett, J.W., Jr. Lack of in vivo DNA binding of mercaptobenzothiazole to selected tissues of the rat *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 165, 342 - 348 (1989 a)
- [7] Brewster, D.W., Mirly, K.J., Wilson, A.G., Barnett, J.W. Lack of in vivo DNA binding of mercaptobenzothiazole (MBT) to selected tissues of the rat *Toxicologist*, 9, 128 (1989 b)
- [8] BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker) 2-Mercaptobenzothiazol BUA-Stoffbericht 74 (Juni 1991) VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1992)
- [9] Collins, J.J., Strauss, M.E., Riordan, S.G. Mortalities of workers at the Nitro plant with exposure to 2-mercaptobenzothiazole *Occup. Environ. Med.*, 56, 667 - 671 (1999)
- [10] Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G., Carere, A. In vitro mutagenicity of rubber chemicals and their nitrosation products *Toxicol. Lett.*, 23, 307 - 313 (1984 a)
- [11] Crebelli, R., Falcone, E., Aquilina, G., Carere, A., Paoletti, A., Fabri, G. Mutagenicity studies in a tyre plant: in-vitro activity of urine concentrates and rubber chemicals *IARC Sci. Publ.*, 59, 289 - 295 (1984 b)
- [12] Crebelli, R., Paoletti, A., Falcone, E., Aquilina, G., Fabri, G., Carere, A. Mutagenicity studies in a tyre plant: in vitro activity of workers' urinary concentrates and raw materials *Br. J. Ind. Med.*, 42, 481 - 487 (1985)

- [13] Donner, M., Husgafvel-Pursiainen, K., Jenssen, D., Rannug, A. Mutagenicity of rubber additives and curing fumes Scand. J. Work Environ. Health, 9, 27 - 37 (1983)
- [14] Ebringer, L., Lahitová, N., Foltinová, P. Studium der Genotoxizität pharmazeutischer Präparate mittels Schnellmethode Bratisl. Lek. Listy, 84, 645 - 652 (1985)
- [15] EPA (U.S. Environmental Protection Agency) Final test guideline 40 CFR Part 798.4700 Fed. Reg. 50, No. 188, p. 39432 ff., September, 27, 1985
- [16] EPA (U.S. Environmental Protection Agency) Test guideline amendments Fed. Reg. 52, No. 97, p. 19077 ff., May, 20, 1987
- [17] EPA (U.S. Environmental Protection Agency) EPA final test rule Fed. Reg. 53, No. 173, p. 34514 - 34531, September, 7, 1988
- [18] FMC (Food Machinery and Chemical Corporation) (1957) zitiert in: Lehman, A.J. Summaries of pesticide toxicity Assoc. Food and Drug Officials of the U.S., Topeka, KS, p. 90 - 91 (1965) zitiert in: Syracuse Research Corporation (1985)
- [19] Goodyear (The Goodyear Tire & Rubber Company) Mutagenicity evaluation of Captax unveröffentlichter Bericht Nr. 79-74 (1980)
- [20] Hardin, B.D., Bond, G.P., Sikov, M.R., Andrew, F.D., Beliles, R.P., Niemeier, R.W. Testing of selected workplace chemicals for teratogenic potential Scand. J. Work Environ. Health, 7, 66 - 75 (1981) siehe auch: NTIS/OTS 0204918, NTIS/OTS 0381-0105
- [21] Haseman, J.K., Eustis, S.L., Arnold, J. Tumor incidences in Fischer 344 rats: NTP historical data in: Pathology of the Fischer rat, p. 555 - 564 Academic Press (1990)
- [22] Hedenstedt, A., Ramel, C., Wachtmeister, C.A. Mutagenicity of rubber vulcanization gases in *Salmonella typhimurium* J. Toxicol. Environ. Health, 8, 805 - 814 (1981)
- [23] Heinrich-Hirsch, B. Possible contribution of in vitro methods to risk assessment; discussion of the presentation in: Neubert et al. (1992), S. 471
- [24] Innes, J.R.M., Ulland, B.M., Valerio, M.G., Petrucelli, L., Fishbein, L., Hart, E.R., Palotta, A.J., Bates, R.R., Falk, H.L., Gart, J.J., Klein, M., Mitchell, I., Peters, J. Bioassay of pesticides and industrial chemicals for tumorigenicity in mice: a preliminary note J. Natl. Cancer Inst., 42, 1101 - 1114 (1969)
- [25] JETOC Newsletter No. 4 (1985)
- [26] Korhonen, A., Hemminki, K., Vainio, H. Embryotoxicity of benzothiazoles, benzenesulfohydrazide, and dithiodimorpholine to the chicken embryo Arch. Environ. Contam. Toxicol., 11, 753 - 759 (1982)
- [27] Korhonen, A., Hemminki, K., Vainio, H. Toxicity of rubber chemicals towards three-day chicken embryos Scand. J. Work Environ. Health, 9, 115 - 119 (1983)

- [28] Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of BIO-76-177 CP1975 Thiotax Bericht, LBI Project No. 2683 (1976) im Auftrag der Monsanto Company NTIS/OTS 0206761
- [29] Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of Thiotax BO-78-240 in the mouse lymphoma forward mutation assay Bericht, LBI Project No. 20989 (1979) im Auftrag der Monsanto Company NTIS/OTS 0206761
- [30] Litton Bionetics, Inc. Evaluation of MBT in the in vitro transformation of BALB/3T3 cells assay unveröffentlichter Bericht, LBI Project No. 20992 (1982) im Auftrag der Goodyear Tire & Rubber Co.
- [31] Litton Bionetics, Inc. Mutagenicity evaluation of mercaptobenzothiazole in the mouse lymphoma forward mutation assay Bericht, LBI Project No. 20989 (1985) im Auftrag der Chemical Manufacturers Association, Inc. NTIS/OTS 0000308 und NTIS/OTS 0510918
- [32] Matthews, E.J., Spalding, J.W., Tennant, R.W. Transformation of BALB/c-3T3 cells: V. Transformation responses of 168 chemicals compared with mutagenicity in Salmonella and carcinogenicity in rodent bioassays Environ. Health Perspect., 101, Suppl. 2, 347 - 482 (1993)
- [33] Mercieca, M.D., Rodwell, D.E., Hinderer, R.K., Murphy, S.J. Mercaptobenzothiazole (MBT): a two-generation study using Sprague-Dawley rats Toxicologist, 11, 112 (1991)
- [34] Monsanto Company Investigation of the in vivo DNA binding of mercaptobenzothiazole to selected tissues of the rat unveröffentlichter Bericht, Project No. ML-88-06 (1989)
- [35] Monsanto Initial submission: 2-mercaptobenzothiazole: mortality study of workers employed at a European rubber chemical plant Bericht (1992) NTIS/OTS 0539232
- [36] Morita, S., Yamada, A., Ohgaki, S., Noda, T., Taniguchi, S. Safety evaluation of chemicals for use in household products (I). Teratological studies on MITIN LA and 2-mercaptobenzothiazole in mice Osaka City Inst. Public Health Environ. Sci., 42, 21 - 29 (1979)
- [37] Myhr, B., McGregor, D., Bowers, L., Riach, C., Brown, A.G., Edwards, I., McBride, D., Martin, R., Caspary, W.J. L5178Y mouse lymphoma cell mutation assay results with 41 compounds Environ. Mol. Mutagen., 16, 138 - 167 (1990)
- [38] Neubert, D., Kavlock, R.J., Merker, H.J., Klein, J. (eds.) Risk assessment of prenatally-induced adverse health effects Springer-Verlag (1992)
- [39] Neubert, D. persönliche Mitteilung (1993)
- [40] NTP (National Toxicology Program) Toxicology and carcinogenesis studies of 2-mercaptobenzothiazole in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies) NIH Publication No. 88-2588, NTP TR 332 (1988)

- [41] NTP (National Toxicology Program) Comparative toxicology studies in corn oil, safflower oil, and tricaprylin in male F344/N rats as vehicle for gavage NIH Publication No. 94-3157, NTP TR 426 (1994)
- [42] NTP (National Toxicology Program) Annual plan for fiscal year 1995, p. 64 (1995)
- [43] NTP (U.S. National Toxicology Program) schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 05.02.1998
- [44] Ogawa, Y., Kamata, E., Suzuki, S., Kobayashi, K., Naito, K., Kaneko, T., Kurokawa, Y., Tobe, M. Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol in Mäusen (deutsche Übersetzung aus dem Japanischen) Eisei Shikenjo Hokoku, 107, 44 - 50 (1989 a)
- [45] Ogawa, Y., Kamata, E., Suzuki, S., Kobayashi, K., Kaneko, T., Kurokawa, Y., Tobe, M. Toxicity of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in mice J. Toxicol. Sci., 14, 335 (1989 b)
- [46] Pharmakon Research International, Inc. Ames Salmonella/microsome plate test Bericht, Study No. PH 301-CMA-001-83, PH 301-CMA-001-83A (1984 a) im Auftrag der Chemical Manufacturers Association NTIS/OTS 0000308 und NTIS/OTS 0510914
- [47] Pharmakon Research International, Inc. CHO/HGPRT mammalian cell forward gene mutation assay Bericht, Study No. PH 314-CMA-001-83 (1984 b) im Auftrag der Chemical Manufacturers Association NTIS/OTS 0000308 und NTIS/OTS 0510914
- [48] Pharmakon Research International, Inc. Genetic toxicology micronucleus test (MNT) Bericht, Study No. PH 309A-CMA-001-83 (1984 c) im Auftrag der Chemical Manufacturers Association NTIS/OTS 0000308 und NTIS/OTS 0510915
- [49] Rannug, A., Rannug, U., Ramel, C. Genotoxic effects of additives in synthetic elastomers with special consideration to the mechanism of action of thiurames and dithiocarbamates Industrial Hazards of Plastics and Synthetic Elastomers, 407 - 419 (1984)
- [50] Revazova, Y.A. Über die mutagene und morphogene Aktivität einiger Bestandteile von Kautschukmischungen (vorläufige Veröffentlichung; deutsche Übersetzung aus dem Russischen) Toksikol. Nov. Khim. Veshchestv, Vnedryaemykh Rezin. Shinnuyu Prom., 196 - 203 (1968) siehe auch: Chem. Abstr., 71, 47071e (1969)
- [51] Rodwell, D.E., Gerhart, J.M., Bisinger, E.C., Mercieca, M.D., McKenzie, J.J. Developmental toxicity study of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in two species Teratology, 41, 587 (1990)
- [52] Rodwell, D.E., Mercieca, M.D., Barnett, J.W., Jr., Murphy, S.J. Mercaptobenzothiazole (MBT): a dominant lethal evaluation Toxicologist, 11, 247 (1991)
- [53] Skofitsch, G. Vom Hund zum Ei? Große und kleine Laboratoriumstiere in: Lembeck, F. (Hrsg.) Alternativen zum Tierversuch, S. 71 - 79 Georg Thieme Verlag Stuttgart, New York (1988)

- [54] Sorahan, T., Pope, D. Mortality study of workers employed at a plant manufacturing chemicals for the rubber industry: 1955-86 Br. J. Ind. Med., 50, 998 - 1002 (1993)
- [55] Sorahan, T., Hamilton, L., Jackson, J.R. A further cohort study of workers employed at a factory manufacturing chemicals for the rubber industry, with special reference to the chemicals 2-mercaptobenzothiazole (MBT), aniline, phenyl- β -naphthylamine and o-toluidine Occup. Environ. Med., 57, 106 - 115 (2000)
- [56] Speit, G. Der Schwesterchromatidenaustausch als Indikator für genotoxische Effekte in: Fahrig, R. (Hrsg.) Mutationsforschung und genetische Toxikologie, S. 263 – 273 Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt (1993)
- [57] Springborn Laboratories, Inc. Range-finding teratology study in rats with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.1 (1989 a) im Auftrag der CMA Rubber Additives Program Task Group
- [58] Springborn Laboratories, Inc. Teratology study in rats with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.2 (1989 b) im Auftrag der CMA Rubber Additives Program Task Group
- [59] Springborn Laboratories, Inc. Range-finding teratology study in rabbits with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.3 (1989 c) im Auftrag der CMA Rubber Additives Program Task Group
- [60] Springborn Laboratories, Inc. Teratology study in rabbits with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.4 (1989 d) im Auftrag der CMA Rubber Additives Program Task Group
- [61] Springborn Laboratories, Inc. A dominant lethal study in rats with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.6 (1989 e) im Auftrag der CMA Rubber Additives MBT Task Group
- [62] Springborn Laboratories, Inc. A preliminary reproduction study in rats with 2-mercaptobenzothiazole (MBT) Bericht, SLS Study No. 3205.7 (1989 f) im Auftrag der CMA Rubber Additives MBT Task Group NTIS/OTS 0518518-1
- [63] Springborn Laboratories, Inc. Two generation reproduction study in rats with MBT unveröffentlichter Bericht, SLS Study No. 3205.5 (1990) im Auftrag der CMA Rubber Additives Program Task Group
- [64] Strauss, M.E., Barrick, E.D., Bannister, R.M. Mortality experience of employees exposed to 2-mercaptobenzothiazole at a chemical plant in Nitro, West Virginia Br. J. Ind. Med., 50, 888 - 893 (1993)
- [65] Syracuse Research Corporation Technical support document 2-mercaptobenzothiazoles (draft final) unveröffentlichter Bericht, Contract No. 68-02-4209, Report SCR-TR-85-104 (1985) im Auftrag der Test Rules Development Branch, Existing Chemical Assessment Division, Office of Toxic Substances, Washington, DC

- [66] Szybalski, W. Special microbiological systems: II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms Ann. N.Y. Acad. Sci., 76, 475 - 489 (1958)
- [67] TSCA Existing Chemical Program 2-Mercaptobenzothiazole (MBT) Document No. AR072-01 - AR072-06 (1991-93)
- [68] Yamaguchi, T., Yamauchi, A., Yamazaki, H., Kakiuchi, Y. Mutagenicity of rubber additives in tire Eisei Kagaku, 37, 6 - 13 (1991)
- [69] Zeiger, E. Mutagenicity of 42 chemicals in Salmonella Environ. Mol. Mutagen., Suppl. 18, 16, 32 - 54 (1990)
- [70] Zeiger, E., Anderson, B., Haworth, S., Lawlor, T., Mortelmans, K., Speck, W. Salmonella mutagenicity tests: III. Results from the testing of 255 chemicals Environ. Mutagen., 9, Suppl. 9, 1 - 110 (1987)
- [71] Zeiger, E., Haseman, J.K., Shelby, M.D., Margolin, B.H., Tennant, R.W. Evaluation of four in vitro genetic toxicity tests for predicting rodent carcinogenicity: confirmation of earlier results with 41 additional chemicals Environ. Mol. Mutagen., 16, Suppl. 18, 1 - 14 (1990)

Stand: Mai 2001