Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

BG RCI
Berufsgenossenschaft
Rohstoffe und chemische Industrie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

BG RCI

Kurfürsten-Anlage 62 · 69115 Heidelberg
Telefon: 06221 5108-28451
E-Mail: toxikologischebewertungen@bgrci.de
Internet: www.bgrci.de/toxikologischebewertungen

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG
Ausgabe 11/00
ISSN 0937-4248

2-Mercapto-benzothiazol

Nr. 70

CAS-Nr. 149-30-4

BG Chemie
Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Dieses Dokument enthält Einzelseiten im DIN A4-Format. Viele Drucker ermöglichen eine verkleinerte doppelseitige Ausgabe. Sie können so einen Ausdruck im DIN A5-Format (ähnlich wie die ursprünglichen TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN in Heftform zum Abheften in die Ringbuchordner) erstellen.

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg
Telefon: 06221 523 (0) 400
E-Mail: praevention@bgchemie.de
Internet: www.bgchemie.de

2-Mercaptobenzothiazol

2-Mercaptobenzothiazole

1 Zusammenfassung und Bewertung

2-Mercaptobenzothiazol wird nach oraler Gabe schnell und vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Dermal appliziertes 2-Mercaptobenzothiazol ist bei okklusiver 96stündiger Applikation von der Ratte zu ca. 16,1 bis 17,5 % und vom Meerschweinchen zu ca. 33,4 % resorbiert worden. Bei dermaler semiokklusiver Applikation sind für das Meerschweinchen Resorptionsraten von ca. 9 % für die intakte und von ca. 37 % für die skarifizierte Haut berichtet worden. Studien zur Bewertung der Resorbierbarkeit über die Atemwege liegen nicht vor. 2-Mercaptobenzothiazol wird nach der Resorption im gesamten Organismus verteilt. Beim Meerschweinchen ist 15 Minuten nach subkutaner Applikation die Gesamtaktivität in den inneren Organen am höchsten gewesen und danach rasch abgefallen. Die höchsten Gewebekonzentrationen sind zu diesem Zeitpunkt in Niere, Leber und Lunge festgestellt worden. Die Ausscheidung erfolgt weitestgehend unabhängig von Applikationsweg, Applikationshäufigkeit, Spezies und Geschlecht überwiegend mit dem Urin in metabolisierter Form. Freies 2-Mercaptobenzothiazol erscheint im Urin nicht oder nur in geringen Mengen. Die metabolische Umsetzung von 2-Mercaptobenzothiazol erfolgt ausschließlich an der SH-Gruppe des Moleküls. Als Metaboliten sind ein Glukuronid, ein Glutathionkonjugat und die daraus gebildete Mercaptursäure sowie ein Sulfat nachgewiesen worden. Nach wiederholter oraler Applikation von unmarkiertem 2-Mercaptobenzothiazol, gefolgt von einer einmaligen Applikation der radioaktiv markierten Verbindung, sind für die Ratte Halbwertszeiten für die Elimination aus dem Plasma von 4,7 bis 8,56 Stunden für die α-Phase sowie 5780 bis 6000 Stunden für die β-Phase und für die Elimination aus dem Gesamtblut 3,73 bis 4,13 Stunden für die α-Phase sowie 79,6 bis 312 Stunden für die β-Phase errechnet worden. Innerhalb von 24 Stunden nach der letzten Applikation sind bereits ca. 71 bis 92 % der applizierten Dosis wieder mit dem Urin ausgeschieden gewesen; innerhalb von 96 Stunden sind im Urin insgesamt ca. 91 bis 101 % und in den Faeces 5 bis 10 % erschienen. Zu diesem Zeitpunkt waren im Körper noch 1,57 bis 1,95 % der applizierten Radioaktivität, mit höchsten Gehalten in

Blut und der Schilddrüse, nachweisbar. Beim Meerschweinchen hat 48 Stunden nach einmaliger subkutaner Applikation - zu diesem Zeitpunkt sind 94 % der applizierten Dosis mit dem Urin ausgeschieden gewesen - die Restaktivität im Körper noch 0,19 % der applizierten Dosis betragen, mit ebenfalls höchsten Gehalten in Blut und der Schilddrüse. Eine genauere Analyse der Radioaktivität im Blut der Ratte nach wiederholter oraler Applikation hat ergeben, daß 2-Mercaptobenzothiazol und/oder seine Metaboliten nicht extrahierbar kovalent an die Zellmembranen der Erythrozyten gebunden werden. Mit dieser Bindung - die Autoren vermuten eine Proteinbindung über die SH-Gruppe des 2-Mercaptobenzothiazols - können die relativ langen Halbwertszeiten für die β-Phase der Elimination des 2-Mercaptobenzothiazols aus Plasma und Gesamtblut erklärt werden. Eine signifikante Bindung an die DNA von Leber, Nebenniere, Hypophyse, Bauchspeicheldrüse oder Knochenmark ist bei der Ratte nicht feststellbar.

2-Mercaptobenzothiazol erweist sich nach der Mehrzahl der vorliegenden Studien bei akuter oraler, dermaler und inhalativer Applikation als gering toxisch (LD_{50} Ratte oral 2830 bis 11804 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Kaninchen dermal > 7940 mg/kg Körpergewicht; LC_{50} Ratte, 4 Stunden > 1270 mg/m³ bzw. 7 Stunden > 715 mg/m³ (vermutlich maximale, bei 50 bzw. 40 °C technisch herstellbare Konzentrationen)). In zwei singulären Studien sind für die Ratte auch LD_{50}-Werte ermittelt worden, nach denen 2-Mercaptobenzothiazol bei oraler Applikation gesundheitsschädlich wirkt (1800 bzw. 1680 mg/kg Körpergewicht). Für die Maus bzw. das Kaninchen werden LD_{50}-Werte bei oraler Applikation von 1490 bis 5000 bzw. 7500 bis 8750 mg/kg Körpergewicht berichtet.

An der Kaninchenhaut wirkt 2-Mercaptobenzothiazol weder bei 24stündiger semiokklusiver Applikation auf die intakte oder skarifizierte Haut noch bei 24stündiger okklusiver Applikation auf die intakte Haut reizend. Die Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol in das Kaninchenauge führt zu reversiblen Reizeffekten mit Ausfluß, Konjunktivitis und Iritis. In der Mehrzahl der Studien am Kaninchenauge ist 2-Mercaptobenzothiazol von den Autoren als leicht reizend und in jeweils einer Studie als nicht reizend bzw. reizend am Kaninchenauge beurteilt worden.

2-Mercaptobenzothiazol wirkt beim Meerschweinchen im Maximierungstest und im Optimierungstest sowie in den meisten Patch-Testen hautsensibilisierend. In Sensibilisierungstesten nach OECD- bzw. EG-Richtlinie wird es

als Positivkontrolle für leicht bis mäßig sensibilisierende Substanzen verwendet. Auch in Lymphknotentesten an der Maus zeigt sich ein sensibilisierendes Potential von 2-Mercaptobenzothiazol.

Im 90-Tage-Schlundsondenversuch an der F344/N-Ratte wird eine Körpergewichtsretardierung bei den weiblichen Tieren ab einer Dosierung von 750 mg/kg Körpergewicht/Tag und bei den männlichen Tieren nach Applikation von 1500 mg/kg Körpergewicht/Tag festgestellt. Im gesamten geprüften Dosisbereich von 187,5 bis 1500 mg/kg Körpergewicht haben die Tiere ohne histopathologisches Korrelat ein dosisabhängig erhöhtes Lebergewicht aufgewiesen. Makroskopische oder histopathologische Veränderungen werden bei der Ratte in anderen Organen nach 90tägiger Applikation von bis zu 1500 mg/kg Körpergewicht nicht festgestellt. Bei der B6C3F1-Maus ist im Schlundsondenversuch über 90 Tage die Mortalität und ohne histopathologisches Korrelat das Lebergewicht in der obersten geprüften Dosisgruppe von 1500 mg/kg Körpergewicht/Tag erhöht gewesen. Klinische Symptome (Tränen- und Speichelfluß und klonische Krämpfe) sind ab einer Dosis von 375 mg/kg Körpergewicht festgestellt worden. Wie auch bei der Ratte werden bei der Maus keine makroskopischen oder histopathologischen Veränderungen in anderen Organen nach 90tägiger Applikation von bis zu 1500 mg/kg Körpergewicht festgestellt. Klinisch-chemische und/oder hämatologische Untersuchungen sind in diesen Vorstudien zu Kanzerogenesestudien nicht durchgeführt worden. Bei der Slc.ddY-Maus ist nach 20monatiger Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol im Futter in der oberen geprüften Dosisgruppe von 1920 ppm im Futter (ca. 270 mg/kg Körpergewicht/Tag) bei den Männchen und den Weibchen die Mortalität leicht erhöht gewesen. Dosisabhängig sind ferner ab 480 ppm im Futter (ca. 60 mg/kg Körpergewicht/Tag) nur bei den Männchen eine Beeinträchtigung der Körpergewichtsentwicklung und nicht näher beschriebene interstitielle Zellinfiltrationen in der Niere festgestellt worden. Von den hämatologischen Parametern ist nur der Hämatokritwert der Männchen der oberen Dosisgruppe reduziert gewesen. Die klinisch-chemischen Befunde haben in allen Dosisgruppen der Kontrolle entsprochen. Bei den Weibchen sind 480 ppm (ca. 60 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bei den Männchen 120 ppm (ca. 14 mg/kg Körpergewicht/Tag) ohne Befund geblieben.

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 Tryptophan-unabhängiger 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 ± 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 Hin-

weise auf ein relevantes gentoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben.

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 Tumorinzidenzen der männlichen 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. 50 mg/kg Körpergewicht) bzw. einmaliger subkutaner Applikation von 215 oder 1000 mg/kg Körpergewicht und 18monatiger Nachbeobachtungszeit haben sich keine erhöhten bzw. keine dosisabhängig erhöhten Tumorinzidenzen ergeben. Insgesamt ergeben sich bei differenzierter Bewertung der vorliegenden Kanzerogenesestudien keine Befunde, die als Hinweis für eine krebserzeugende 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.

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.

In umfassenden Neurotoxizitätsstudien mit akuter und subchronischer Applikation an der Sprague-Dawley-Ratte haben sich weder bei den Befundungen entsprechend der „functional observational battery“ und der Erfassung der motorischen Aktivität noch bei den neurohistopathologischen Befundungen Anhaltspunkte für ein neurotoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol ergeben.

Sowohl in vitro als auch in vivo hat 2-Mercaptobenzothiazol in älteren Studien die Aktivität der Dopamin-β-hydroxylase und somit die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin gehemmt.

Beim Menschen wirkt 2-Mercaptobenzothiazol hautsensibilisierend. Eine hautreizende Wirkung ist im Patch-Test mit wiederholter okklusiver Applikation nicht festgestellt worden. 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 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.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2-Mercaptobenzothiazol in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen Anlaß zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können“ und in die Gruppe C der fruchtschädigenden Stoffe „ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet werden“ eingestuft. Sie hat einen MAK-Wert von 4 mg/m³ E (gemessen als einatembarer Aerosolanteil) festgesetzt und den Stoff wegen seiner sensibilisierenden Wirkung mit „Sh“ gekennzeichnet. Der Beraterkreis „Toxikologie“ des AGS (Ausschuß für Gefahrstoffe) hat 2-Mercaptobenzothiazol in keine der drei Kanzerogenitätskategorien eingestuft. Nach Verabschiedung des Einstufungsvorschlages des Beraterkreises „Toxikologie“ durch den AGS am 07.05.2001 wird 2-Mercaptobenzothiazol in der TRGS 905 legal nicht eingestuft werden.

Summary and assessment

On oral administration, 2-mercaptobenzothiazole is rapidly and completely absorbed from the gastrointestinal tract. When 2-mercaptobenzothiazole is applied to the skin under occlusive cover for 96 h, about 16.1 to 17.5% is absorbed by the rat and about 33.4% by the guinea pig. On semi-occlusive application to the skin, absorption rates of about 9% for intact skin and about 37% for scarified skin are reported for guinea pigs. There are no studies available on absorption via the respiratory tract. On absorption, 2-mercaptobenzothiazole is distributed throughout the entire body. In guinea pigs, the total activity in the internal organs was highest 15 min after subcutaneous administration and then fell rapidly. The highest tissue concentrations at this time were found in the kidney, liver and lung. Excretion is largely independent of the route of administration, frequency of administration, species and sex and takes place predominantly in the urine in the metabolised form. Free 2-mercaptobenzothiazole does not appear in the urine, or occurs only in very small quantities. Metabolic transformation of 2-mercaptobenzothiazole takes place exclusively at the SH-group of the molecule. A glucuronide, a glutathione conjugate and the mercapturic acid formed from this as well as a sulphate have been detected as metabolites. Following repeated oral administration to rats of unlabelled 2-mercaptobenzothiazole followed by a single administration of radioactively labelled compound, half-lives of elimination from the plasma have been calculated to be 4.7–8.56 h and 5780–6000 h for the alpha and beta phases, respectively, and half-lives of elimination from whole blood have been found to be 3.73–4.13 h and 79.6–312 h for the alpha and beta phases, respectively. About 71–92% of the administered dose is excreted in the urine within 24 h after the last administration. Within 96 h, about 91–101% in total is found in the urine and 5–10% in the faeces. At this time, 1.57–1.95% of the administered radioactivity was detectable in the body with the highest levels in the blood and thyroid. In guinea pigs, 48 h after a single subcutaneous administration (at which time 94% of the administered dose had been excreted in the urine), the residual activity in the body was 0.19% of the administered dose and again the highest levels were observed in the blood and thyroid. A more precise analysis of the radioactivity in the blood of the rat after repeated oral administration has shown that 2-mercaptobenzothiazole and/or its metabolites are bound covalently to the cell membranes of the erythrocytes and are non-extractable. The relatively long half-life of the beta pha-

se elimination of 2-mercaptobenzothiazole from plasma and whole blood may be explained by this binding, which the authors suggest is protein binding via the SH-group of 2-mercaptobenzothiazole. No significant binding to the DNA of the liver, kidneys, pituitary, pancreas or bone marrow has been found in the rat.

In the majority of the studies available, 2-mercaptobenzothiazole was found to have low toxicity on acute oral, dermal and inhalation administration (LD_{50} rat oral 2830–11804 mg/kg body weight, LD_{50} rabbit dermal > 7940 mg/kg body weight, LC_{50} rat 4 h > 1270 mg/m^3 and 7 h > 715 mg/m^3 (presumably maximum technically achievable concentrations at 50°C and 40°C)). In two isolated studies, LD_{50} values for rats have been found according to which 2-mercaptobenzothiazole is harmful on oral administration (1800 and 1680 mg/kg body weight). For mice and rabbits, oral LD_{50} values have been reported to range from 1490 to 5000 and from 7500 to 8750 mg/kg body weight, respectively.

2-Mercaptobenzothiazole does not have an irritant effect on the skin of the rabbit either on 24 h semi-occlusive application to intact or scarified skin or on 24 h occlusive application to intact skin. Instillation of 2-mercaptobenzothiazole into the rabbit eye leads to a reversible irritant effect with discharge, conjunctivitis and iritis. In the majority of studies on rabbit eyes, 2-mercaptobenzothiazole was characterised as being slightly irritant by the authors, and in one study each it was described as non-irritant and irritant to the rabbit eye.

2-Mercaptobenzothiazole produces skin sensitisation in guinea pigs in the maximisation test and in the optimisation test as well as in most patch tests. In the sensitisation tests according to OECD or EC guidelines, the chemical is used as a positive control for mild to moderately sensitising substances. 2-Mercaptobenzothiazole also shows sensitising potential in the lymph node test in the mouse.

In a 90-day oral gavage study in F344/N rats, a delay in body weight gain was seen in the females at dose levels of and above 750 mg/kg body weight per day and in the males after administration of 1500 mg/kg body weight per day. Over the entire dose range tested from 187.5 to 1500 mg/kg body weight, the animals showed a dose-dependent increase in liver weight without any histopathological correlate. Gross pathology and histo-

pathology did not reveal any changes in the rat after 90 days' administration of up to 1500 mg/kg body weight. In B6C3F1 mice, mortality was increased, and liver weight was increased without histopathological correlate, at the highest test dose of 1500 mg/kg body weight per day administered by gavage for 90 days. Clinical symptoms (tear flow, salivation and clonic seizures) were seen at dose levels of and above 375 mg/kg body weight. As in the rat, gross pathology and histopathology revealed no changes after 90 days' administration of up to 1500 mg/kg body weight. No clinical chemistry and/or haematology tests were performed in these preliminary studies for carcinogenicity. In S1c.ddY mice, mortality was slightly increased in both males and females on 20-month administration of 2-mercaptobenzothiazole in feed at the highest test dose of 1920 ppm in feed (about 270 mg/kg body weight per day). Furthermore, starting at 480 ppm in feed (about 60 mg/kg body weight per day), impairment of body weight gain and unspecified interstitial cell infiltration in the kidneys were found only in the males. Of the haematological parameters, only the haematocrit was reduced in the males of the top dose group. The clinical chemistry results were equivalent to those of the controls in all dose groups. In females and males, 480 ppm (approx. 60 mg/kg body weight per day) and about 120 ppm (approx. 14 mg/kg body weight per day), respectively, were without any findings.

2-Mercaptobenzothiazole displays no mutagenic activity in the Salmonella/microsome test carried out as standard plate incorporation tests or preincubation tests with the Salmonella typhimurium strains TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 or TA 1538 either with or without metabolic activation. The results obtained for the gene mutagenic action of 2-mercaptobenzothiazole in mammalian cells by means of the HPRT test on lung fibroblasts and Chinese hamster ovary cells (V79 and CHO cells) were negative both with and without metabolic activation. In a total of 3 tests on mouse lymphoma cells (L5178Y/TK test), which were all carried out both with and without metabolic activation, 2-mercaptobenzothiazole was evaluated as negative, as weakly mutagenic at highly toxic concentrations, and as negative in the absence but positive in the presence of metabolic activation. A chromosome-damaging effect of 2-mercaptobenzothiazole was seen in vitro in the chromosome aberration test in Chinese hamster ovary cells (CHO) with metabolic activation. Without metabolic activation, the test was negative. In the DNA repair test in Escherichia coli, 2-mercaptobenzothia-

zole did not show any DNA-damaging activity. In studies carried out as part of the "National Toxicology Program" (NTP), 2-mercaptobenzothiazole was assessed by the authors as being positive in the SCE test in Chinese hamster ovary cells. Closer examination of the individual values presented in the tables shows, however, that in the SCE tests, which were performed in two independent laboratories, the results are doubtful and contradictory. In one study in Saccharomyces cerevisiae D4, 2-mercaptobenzothiazole did not induce mitotic gene conversion (induction of tryptophan-independent mutants) either with or without metabolic activation. The in vivo results of the micronucleus test in rats and mice carried out according to valid guidelines, the dominant-lethal test in rats and DNA-binding studies in rats do not provide any indication of genotoxic potential of 2-mercaptobenzothiazole. A positive result from an embryotoxicity/dominant-lethal study, which is of doubtful validity because of poor experimental conduct and documentation, has been disproved by the clear negative results of a dominant-lethal test performed according to valid test guidelines as mentioned above. The relevance of a mutagenicity test in Drosophila melanogaster, in which oral administration of 20–40 mg 2-mercaptobenzothiazole/ml feed over 8 to 10 days was reported to give a mutation rate of 2.5 ± 0.49%, cannot be properly assessed as the documentation of the study as a whole is unsatisfactory and, in particular, data for controls are missing. Thus, overall there are no findings which would indicate a relevant genotoxic potential of 2-mercaptobenzothiazole.

In a carcinogenicity test by the NTP, female rats were treated with 0, 188 or 375 mg MBT/kg body weight daily, and male rats and male and female mice received 0, 375 and 750 mg body weight daily by oral gavage on 5 days a week for 103 weeks. Maize germ oil (corn oil) was used as the vehicle. 2-Mercaptobenzothiazole led to a statistically significant reduction in survival time in the male rats of both dose groups (375 and 750 mg/kg body weight), while in the female mice treatment-related reduction in survival time resulted only in the high dose group (750 mg/kg body weight), so that in this case the maximum tolerated dose was exceeded. In the male rats, a significant increase in the incidence of monocyte leukaemia, pituitary adenomas and pancreatic cell adenomas was described only in the low-dose group, while in both dose groups, but more pronouncedly in the low-dose group, there was a significant increase in total benign and malignant phaeochromocytomas of the adrenal glands and in total preputial adeno-

mas and carcinomas, compared with study controls. In comparison with historical control data, however, the incidences were not increased. No dose-dependency of the findings was seen for any of the 4 types of tumour. Furthermore, it is known that the administration of maize germ oil by gavage increases the incidence of pancreatic cell adenomas. In the female rats, increase in benign adrenal phaeochromocytomas and pituitary adenomas was statistically significant in the top dose group and exhibited a significant dose-dependent trend in comparison with study controls. Here, too, the incidence of these tumours does not, however, exceed the values for historical controls. In the female mice, the incidence of the sum of liver adenomas and liver carcinomas was increased only in the low-dose group and, hence, was clearly not dose-dependent. In comparison with historical controls, however, this incidence was also within the normal range. The tumour incidences in the male mice did not differ from those of the simultaneous controls. In summary it can be said that in the study described above, the male and female rats and the female mice showed only non-dose-dependent changes in tumour incidences of individual organs. The two species were affected by types of tumour which are known to occur spontaneously and their incidence in the exposed animals was within the range of historical control data. Moreover, systemic toxicity was observed with both of the administered doses in male rats and with the high dose in female mice, i. e. the maximum tolerated dose was exceeded. In a carcinogenicity study in S1c.ddY mice with administration of up to 1920 ppm in feed (corresponding to about 290 mg/kg body weight per day in the males and about 250 mg/kg body weight per day for the females) over a period of 20 months, no results were obtained that would indicate a carcinogenic potential for 2-mercaptobenzothiazole. Similarly, in older exploratory carcinogenicity studies in the (C57BL/6xC3H/ANF)F_1 mouse and the (C57BL/6xAKR)F_1 mouse, oral administration of 100 mg 2-mercaptobenzothiazole/kg body weight per day by gavage for 21 days and subsequently 323 ppm in the feed for 17 months (about 50 mg/kg body weight) or a single subcutaneous administration of 215 or 1000 mg/kg body weight and an 18-month observation period showed no increased incidence of tumours and no dose-dependently increased tumour incidence, respectively. Overall, careful evaluation of the available carcinogenicity studies yields no findings which could be regarded as indicative of a carcinogenic potential of 2-mercaptobenzothiazole.

The findings in the cell transformation test in the mouse were doubtful in one study and negative in a second study.

In the context of the U.S. Toxic Substances Control Act, the reproductive toxicity potential of 2-mercaptobenzothiazole was comprehensively investigated in accordance with the U.S. Environmental Protection Agency's testing guidelines in teratogenicity/embryotoxicity studies in the rat and the rabbit, in a two-generation study in the rat as well as in a dominant-lethal test in the rat. None of the studies produced any evidence of reproductive toxicity due to 2-mercaptobenzothiazole. Only in one older study in the ICR mouse with administration of a maternally toxic dose of 1000 mg/kg body weight per day during gestation were foetal effects seen in the form of increased foetal mortality, reduced birthweight and delayed ossification. The incidences of external, skeletal and visceral malformations as well as postnatal development of the pups up to the 21st day of life were not affected by the treatment. Thus, 2-mercaptobenzothiazole has no reproductive toxicity potential at maternally nontoxic doses.

In extensive acute and subchronic neurotoxicity studies in the Sprague-Dawley rat, there were no indications of neurotoxic potential of 2-mercaptobenzothiazole from a functional observational battery, motor activity tests or neurohistopathological examination.

Older studies report that the activity of dopamine-β-hydroxylase and thus the conversion of dopamine to noradrenaline was inhibited both in vitro and in vivo by 2-mercaptobenzothiazole.

In humans, 2-mercaptobenzothiazole has a skin-sensitising effect. A skin-irritant effect has not been found in the patch test with repeated occlusive application. In an epidemiological study, an increased incidence of malignant bladder tumour disease was found in workers exposed to 2-mercaptobenzothiazole in a factory producing chemicals for the rubber industry. It cannot be ruled out, however, that these workers were also exposed to p-aminobiphenyl, which has been demonstrated to cause bladder tumours in humans (production of 2-mercaptobenzothiazole and p-aminobiphenyl since 1934 and 1935, respectively). In the study subcohort that was verifiably not exposed to p-aminobiphenyl as the workers were not employed until after 1955 after production of the chemical had been stopped, there were no deaths from bladder cancer. The absence of urinary bladder tu-

mours in this subcohort suggests that 2-mercaptobenzothiazole lacks urinary bladder carcinogenicity; nevertheless, based on statistical considerations (only 0.2 expected cases on the closing date of the study, 31.12.1996), it cannot be stated with certainty that 2-mercaptobenzothiazole is not a bladder carcinogen. In a second epidemiological study of workers in another factory for rubber chemicals in which 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzothiazole derivatives had been produced since 1932, the first vital status assessment at the closing date of the study on 31.12.1986 gave no indication of increased tumour-induced mortality due to 2-mercaptobenzothiazole exposure. A second investigation of the cohort, for which the closing date of the study was 31.12.1996, showed the incidence of urinary bladder tumour to be significantly increased in individuals exposed to 2-mercaptobenzothiazole, phenyl-β-naphthylamine, o-toluidine and/or aniline. When individual cumulative duration of employment and individual cumulative exposure (to 2-mercaptobenzothiazole only) were taken into account, it was shown that with increasing duration of employment in phenyl-β-naphthylamine production, where there was also exposure to the known bladder carcinogen β-naphthylamine, the relative risk of developing a bladder tumour increased markedly. Such a dose-response relationship was also established for workers employed in o-toluidine production, but not for workers employed in the production of aniline or 2-mercaptobenzothiazole. Therefore, the investigators suspected that the bladder tumour-inducing noxious agent was to be found not in the context of 2-mercaptobenzothiazole or aniline production, but in phenyl-β-naphthylamine or o-toluidine production.

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area ("MAK-Kommission") has assigned 2-mercaptobenzothiazole to category 3 of carcinogenic working substances, i.e. the category of "substances that cause concern that they could be carcinogenic for man but cannot be assessed conclusively because of lack of data", and to pregnancy risk group C, i.e. substances for which "there is no reason to fear a risk of damage to the embryo or foetus when MAK and BAT values are observed". The Commission has set the MAK value (maximum workplace concentration) at 4 mg/m³ I (i. e. measured as the inhalable fraction of the aerosol) and designated the substance with "Sh" on account of its sensitising potential. The toxicology advisory council ("Beraterkreis Toxikologie") to the hazardous substances committee ("Ausschuss für

Gefahrstoffe" (AGS)) has not assigned 2-mercaptobenzothiazole to any of the three carcinogenicity categories. Following adoption by the AGS of the toxicology advisory council's proposal for classification (expected in 2001), 2-mercaptobenzothiazole would not be legally classified in the Federal Republic of Germany.

2 Stoffname

2.1	Gebrauchsname	2-Mercaptobenzothiazol
2.2	IUPAC-Name	2-Mercaptobenzothiazol
2.3	CAS-Nr.	149-30-4
2.4	EINECS-Nr.	205-736-8

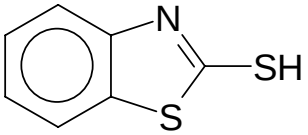
3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Accel M
Accelerator M
2-Benzothiazolethiol
Benzothiazol-2-thiol
2-Benzothiazole-2-thione
2(3H)-Benzothiazolethione
2-Benzothiazolinethione
2(3H)-Benzothiazolinethione
Benzothiazoline-2-thione
Benzothiazol-2 Mercaptan
2-Benzothiazolyl mercaptan
Captax
Dermacid
Ekagom G
Kaptaks
Kaptax
MBT
MBT WTR 23
Mebetizole
Mebithizol
Mercaptobenzenethiazole
2-Mercaptobenzothiazole
2-Mercaptobenzothiazole (ACN)
2-Mercaptobenzthiazole
Mertax
Nokuseller M
Nuodeb 84

Pennac MBT Powder
Pneumax MBT
Rotax
Royal MBT
Sulfadene
Soxinol M
Thiotax
Vulkacit M
Vulkacit Mercapto
Vulkacit Mercapto/C
Vulkacit Merkapto
Vulkacit Merkapto/C
Vulkacit Merkapto/MG
Vulkacit Merkapto/MGC

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_7H_5NS_2$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1 Molekularmasse, g/mol 167,25

5.2 Schmelzpunkt, °C
177 - 181 (Eastman Kodak, 1981)
180,2 - 181,7 (EC, 1996 a)
180,2 (Farr und Kirwin, 1994)
170,0 - 175,0 (technisches Produkt) (Windholz et al., 1983)
174 - 184 (Bayer, 1995 a, b, c, d)
181 (Lide und Frederikse, 1996)

5.3 Siedepunkt, °C Zersetzung bei Temperaturen > 260 (bei 1013 hPa) (EC, 1996 a)

5.4 Dampfdruck, hPa < 0,000003 (bei 25 °C) (EC, 1996 a)

5.5	Dichte, g/cm³	1,42 (bei 20 °C) (Farr und Kirwin, 1994; Lide und Frederikse, 1996; EC, 1996 a) 1,42 - 1,5 (bei 25 °C) (EC, 1996 a)
5.6	Löslichkeit in Wasser	< 0,1 % (Eastman Kodak, 1981) 0,032 g/100 ml (bei 25 °C) (Monsanto, 1987) 150 mg/l (EC, 1996 a) 51 mg/l (bei pH 5) 118 mg/l (bei pH 7 und 25 °C) 900 mg/l (bei pH 9) (EC, 1996 a)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	Aceton und DMSO ≥ 10 % Octanol ≥ 1 % (Eastman Kodak, 1981) Aceton (10 g/100 ml) Ether (1 g/100 ml) Alkohol (2 g/100 ml) Benzol (1 g/100 ml) Tetrachlorkohlenstoff (< 0,2 g/100 ml) Naphtha (< 0,5 g/100 ml) Eisessig (mäßig löslich) (bei 25 °C) (Windholz et al., 1983)
5.8	Löslichkeit in Fett	Maiskeimöl ≥ 0,1 % (Eastman Kodak, 1981) Verteilungskoeffizient log P_{ow}: 2,34 - 2,5 (gemessen) (EC, 1996 a)
5.9	pH-Wert	7 (bei 118 mg/l und 25 °C) (EC, 1996 a)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m³ (ppm) ≙ 6,85 mg/m³ 1 mg/m³ ≙ 0,15 ml/m³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

Im geschlossenen Kreislaufverfahren bei Temperaturen im Bereich von 220 bis 350 °C und Drücken bis zu ca. 13 MPa durch Umsetzung von Anilin, Schwefelkohlenstoff und Schwefel oder Benzothiazol und Schwefel (Boberg et al., 1983; BUA, 1992).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

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).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Mercaptobenzothiazol wurden im Rahmen des „Toxic Substances Control Act“ der USA entsprechend der Testrichtlinien der EPA (U.S. Environmental Protection Agency; EPA, 1985 b) in einer Serie von Einzelstudien nach oraler, intravenöser und dermaler Applikation an weiblichen und männlichen Fischer-344-Ratten und nach dermaler Applikation an weiblichen Hartley-Meerschweinchen untersucht. In der Regel wurden je 4 Tiere/Dosis, Geschlecht und gegebenenfalls Befundungszeitpunkt und Spezies behandelt. Oral per Schlundsonde wurden, formuliert in Maiskeimöl, einmalig 55,5 mg ^{14}C-2-Mercaptobenzothiazol (0,0497 mCi) bzw. 0,592 mg ^{14}C-2-Mercaptobenzothiazol (0,0590 mCi)/kg Körpergewicht und wiederholt täglich über 14 Tage 0,509 mg unmarkiertes 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht und am 15. Tag eine entsprechende Dosis (0,503 mg (0,0586 mCi)/kg Körpergewicht) der radioaktiv markierten Verbindung appliziert. Eine einmalige dermale okklusive Applikation auf die enthaarte Rückenhaut von Ratte bzw. Meerschweinchen erfolgte mit in Tetrahydrofuran formulierten 36,1 µg (5,01 µCi) ^{14}C-2-Mercaptobenzothiazol/Tier für 96 Stunden und eine einmalig intravenöse Applikation mit in Emulphor, Tetrahydrofuran und Wasser formulierten 0,602 mg (63,3 µCi), bei einigen Tieren nur 0,519 mg (64 µCi), 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht. Es wurde unmarkiertes 2-Mercaptobenzothiazol (Reinheit 97,6 bis 100 %) und ringmarkiertes ^{14}C-2-Mercapto-

benzothiazol mit einer spezifischen Aktivität von 29 mCi/mmol und einer radiochemischen Reinheit von 95,5 bis 98,6 % (im Versuch mit intravenöser Applikation 81 bis 100 %) verwendet. Das verabreichte 2-Mercaptobenzothiazol enthielt insbesondere in dem Versuch mit intravenöser Applikation variable Mengen von < 1 bis 19 % 2-Mercaptobenzothiazoldisulfid (MBTS, eine oxidierte Form von 2-Mercaptobenzothiazol). MBTS ist nach Diskussion der Autoren ein Umlagerungsprodukt von 2-Mercaptobenzothiazol, dessen Bildung durch die in dem als Formulierungsmittel verwendeten Tetrahydrofuran immer enthaltenen Peroxide begünstigt wurde. Da in Parallelstudien gezeigt wurde, daß die Toxikokinetik und der Metabolismus von MBTS und 2-Mercaptobenzothiazol nahezu identisch sind, hat nach Diskussion der Autoren diese Umlagerung jedoch keinen Einfluß auf die Aussagekraft der Studien. Bei oraler und dermaler Applikation wurde in Intervallen, beginnend 8 Stunden nach der Applikation, über einen Gesamtzeitraum von 96 Stunden die Radioaktivität in Urin, Faeces, Plasma und Gesamtblut bestimmt; die Ausscheidung mit der Atemluft wurde nicht untersucht. Die Verteilung im Körper wurde nach wiederholter oraler Applikation über 96 Stunden nach der letzten Applikation verfolgt. Eine genauere qualitative Analyse der mit dem Urin ausgeschiedenen Metaboliten erfolgte nach wiederholter oraler Applikation mittels HPLC nach hydrolytischer Spaltung bzw. enzymatischer Aufarbeitung mit β-Glukuronidase und Arylsulfatsulfatase; eine Metabolitenbestimmung in den Faeces wurde nicht vorgenommen. Tabelle 1 im Anhang zeigt eine vergleichende Zusammenfassung der ermittelten toxikokinetischen Daten. Anhand der Ausscheidung mit dem Urin kann auf eine rasche und vollständige Resorption von 2-Mercaptobenzothiazol aus dem Gastrointestinaltrakt geschlossen werden. Dermal appliziertes 2-Mercaptobenzothiazol wurde bei okklusiver 96stündiger Applikation von der Ratte zu ca. 16,1 bis 17,5 % und vom Meerschweinchen zu ca. 33,4 % resorbiert. Als Ursache für die höhere Resorptionsrate beim Meerschweinchen diskutierten die Autoren speziesabhängige Faktoren, wiesen aber auch darauf hin, daß die Applikationsfläche beim Meerschweinchen bei gleicher applizierter Dosis/Tier größer war (5 cm² im Vergleich zu 2 cm² bei der Ratte). Im Bereich der Applikationsflächen wurden bei der Ratte 51,6 bis 61,5 % und beim Meerschweinchen 15,8 % der applizierten Radioaktivität gemessen. 2-Mercaptobenzothiazol wurde nach Resorption im gesamten Organismus verteilt. Bei wiederholter oraler Applikation wurden 8 Stunden nach der letzten Applikation (zum Zeitpunkt der ersten Befundung) höchste Gewebekonzentrationen in Niere, Schilddrüse,

Leber, Plasma und Gesamtblut festgestellt, wobei bei den männlichen Ratten die Werte etwas höher als bei den weiblichen Ratten lagen. Die Konzentrationen im Gesamtblut zeigten bei den männlichen Tieren nach einmaliger und wiederholter Applikation entsprechender Dosen keine signifikanten Unterschiede. Bei den Weibchen wurden nach wiederholter Applikation im Vergleich zur einmaligen Applikation geringfügig niedrigere Werte im Gesamtblut festgestellt, was nach Interpretation der Autoren möglicherweise auf eine geringgradige Enzyminduktion bei wiederholter Applikation hindeutet. Die Bluthalbwertszeiten, die mit einem offenen Zweikompartimentmodell (CSTRIP-NONLIN) berechnet wurden, zeigten keine geschlechtsabhängigen oder von der Applikationsdauer abhängigen Unterschiede. Für die wiederholte orale Applikation wurden für die Männchen bzw. die Weibchen Halbwertszeiten für die Elimination aus dem Plasma von 4,7 bzw. 8,56 Stunden für die α-Phase sowie 6000 bzw. 5780 Stunden für die β-Phase und die Elimination aus dem Gesamtblut von 4,13 bzw. 3,73 Stunden für die α-Phase sowie 312 bzw. 79,6 Stunden für die β-Phase errechnet. Die Ausscheidung erfolgte weitestgehend unabhängig von Applikationsweg, Applikationshäufigkeit, Spezies und Geschlecht überwiegend mit dem Urin in metabolisierter Form. Nach wiederholter oraler Applikation waren innerhalb von 24 Stunden bereits ca. 71 % (Männchen) bzw. ca. 92 % (Weibchen) und nach 96 Stunden ca. 91 % (Männchen) bzw. 101 % (Weibchen) der applizierten Radioaktivität mit dem Urin ausgeschieden. Die fäkale Ausscheidung, deren Maximum im Zeitraum von 8 bis 48 Stunden nach der Applikation lag, betrug nach 96 Stunden bei den Männchen ca. 10 % und den Weibchen ca. 5 % der applizierten Radioaktivität. Nach 96 Stunden waren noch 1,95 % (Männchen) bzw. 1,57 % (Weibchen) der applizierten Radioaktivität im Körper nachweisbar, mit höchsten Konzentrationen im Gesamtblut (7,35 bzw. 9,52 nCi/ml; 1,2 bzw. 1,53 % der applizierten Dosis) und in der Schilddrüse (6,49 bzw. 7,26 nCi/g; 0,001 % der applizierten Dosis). Eine genauere Analyse der Radioaktivität im Blut, die ab 24 Stunden nach der Applikation nur noch geringfügig abnahm, ergab, daß der überwiegende Teil der Radioaktivität nicht extrahierbar kovalent an die Zellmembranen der Erythrozyten gebunden war. Mit dieser Bindung (die Autoren vermuten eine Bindung an die Proteine über die SH-Gruppe des 2-Mercaptobenzothiazols) können die relativ langen Halbwertszeiten für die β-Phase der Elimination des 2-Mercaptobenzothiazols aus Plasma und Gesamtblut erklärt werden. Als Metaboliten wurden nach einmaliger oraler, dermaler bzw. intravenöser Applikation mit orientierender

qualitativer Analytik des Urins von jeweils einem Tier/Geschlecht 2 Hauptmetaboliten und geringe Mengen von 2 bis 5 weiteren Metaboliten festgestellt. Nach intravenöser Applikation bzw. einmaliger oraler Applikation der niedrigeren Dosis ergab sich bei jeweils einem befundeten Weibchen ein Hinweis auf eine Ausscheidung von unmetabolisiertem 2-Mercaptobenzothiazol. Nach wiederholter oraler Applikation wurden die mit dem Urin ausgeschiedenen Metaboliten genauer analysiert, wobei nur 2 Verbindungen festgestellt werden konnten. Der eine Metabolit wurde als Thioglukuronid identifiziert. Der zweite Metabolit konnte nicht eindeutig analysiert werden; er war resistent gegenüber Säure, β-Glukuronidase und Arylsulfatsulfatase, wurde durch Diazomethan methyliert und das UV-Spektrum wies auf eine Veränderung der SH-Gruppe hin, woraus die Autoren auf einen an der SH-Gruppe oxidierten Metaboliten schlossen. Eine Quantifizierung der beiden Metaboliten erfolgte nicht. Unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzothiazol konnte nach wiederholter oraler Applikation im Urin nicht nachgewiesen werden. Die Autoren wiesen darauf hin, daß sie ein Sulfatderivat, wie es von Nagamatsu et al. (1979; siehe unten) beschrieben wurde, als Metabolit nicht nachweisen konnten (El Dareer et al., 1989; SoRI, 1986 a, b, c, 1987 a, b).

Am männlichen Meerschweinchen wurden die Resorption und die Verteilung im Organismus nach dermaler Applikation auf die intakte bzw. skarifizierte Haut bzw. die Verteilung sowie der Metabolismus nach subkutaner Applikation von ^{14}C-2-Mercaptobenzothiazol (Reinheit 99 %) untersucht. Je 6 Tieren wurden auf 16 cm² enthaarte intakte bzw. skarifizierte Haut ca. 11 mg ^{14}C-markiertes 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht semiokklusiv appliziert. Innerhalb von 48 Stunden wurden ca. 9 % durch die intakte Haut bzw. ca. 37 % durch die skarifizierte Haut resorbiert (Summen der mit dem Urin und den Faeces ausgeschiedenen Radioaktivität), ca. 12 bzw. 7 % waren in der Haut des Applikationsbereichs nachweisbar und ca. 61 bzw. 38 % der applizierten Radioaktivität wurden im Abdeckmaterial und der Waschflüssigkeit analysiert (Gesamtwiederfindung ca. 82 %). Die Ausscheidung erfolgte fast vollständig mit dem Urin. Maximale Gehalte im Urin wurden 3 bis 6 Stunden nach der Applikation analysiert. Im Blut, den inneren Organen und im Magen-Darm-Trakt wurden nach 48 Stunden ca. 0,12 bzw. ca. 0,26 % der applizierten Dosis gefunden. Die höchste spezifische Radioaktivität war 48 Stunden nach der Applikation in der Schilddrüse, gefolgt von Blut, Niere und Lunge, festzustellen. Subkutan wurden 21 männli-

chen Meerschweinchen einmalig 5 mg 2-^{14}C-markiertes 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht appliziert. 15, 30, 60 Minuten bzw. 3, 6 und 48 Stunden nach der Applikation erfolgte an je 3 Tieren die Messung der Verteilung der Radioaktivität im Körper. Die Gesamtaktivität war in den inneren Organen nach 15 Minuten am höchsten und fiel danach rasch ab. Die autoradiographische Untersuchung eines Meerschweinchens nach 15 Minuten ließ die höchsten Aktivitäten in Niere, Harnblase, Gallenblase und Tränendrüse erkennen. Quantitativ wurden 15 Minuten nach der Applikation die höchsten Gewebekonzentrationen in Niere, Leber und Lunge, nach 30 Minuten sowie einer Stunde in Niere, Schilddrüse und Leber und nach 3 sowie 6 Stunden in Niere, Schilddrüse und Blut bestimmt. Nach 48 Stunden waren im Blut noch 0,11 % und in den inneren Organen noch 0,08 % der applizierten Radioaktivität mit höchsten Gehalten in Schilddrüse, Leber und Niere nachweisbar. Im Urin wurden innerhalb einer Stunde ca. 65 %, innerhalb 6 Stunden ca. 93 % und innerhalb 48 Stunden ca. 94 % der applizierten Radioaktivität ausgeschieden. Als Metaboliten wurden im Urin nach enzymatischer Aufarbeitung mit β-Glukuronidase und Arylsulfatsulfatase ein Glukuronid und ein Sulfat nachgewiesen, die ca. 90 % der ausgeschiedenen Radioaktivität ausmachten, weiterhin wurden 7,6 % unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzothiazol analysiert (Nagamatsu et al., 1979).

Im Rahmen von Grundlagenuntersuchungen zur Entwicklung von Tumormarkern wurden autoradiographische Ganzkörperbefundungen von C57/Bl-Mäusen mit subkutan implantierten B16-Melanomzellen 6 Stunden bis 4 Tage nach intraperitonealer Applikation von ^{14}C-Mercaptobenzothiazol (8 kBq (0,22 µCi)/g Körpergewicht) vorgenommen. Die Befundung 6 Stunden nach der Applikation zeigte eine bevorzugte Verteilung der Radioaktivität in Leber, Blut, Niere und Darminhalt. Relativ hohe Aktivitäten wurden auch in der Lunge sowie im braunen Fettgewebe und geringe Aktivitäten in den Speicheldrüsen, der Thymusdrüse und den implantierten Melanomen festgestellt. 24 Stunden nach der Applikation war die nachweisbare Radioaktivität bereits stark abgefallen. Die Verteilung entsprach weitestgehend der nach 6 Stunden festgestellten, mit Ausnahme, daß der relative Anteil der Radioaktivität in Bronchien, Schilddrüse und den implantierten Melanomzellen sich stark erhöht hatte. Bis zur letzten Befundung 4 Tage nach der Applikation fiel die Radioaktivität weiter stark ab, wobei sich der Trend einer relativen Anreicherung in Schilddrüse und Bronchien weiter fortsetzte. Hohe Werte wurden 2 bzw. 4 Tage nach der Applikation auch

noch in den Melanomzellen, dem roten Milzmark und den Nieren festgestellt (Mars und Larsson, 1995).

Im 72-Stunden-Urin von 2 männlichen Wistar-Ratten wurden nach einmaliger oraler Applikation von 50 mg ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol/Tier unmetabolisiertes ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol, ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol-Sulfat, ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol-Glukuronid und weitestgehend unmarkierte Benzothiazol-2-mercaptursäure nachgewiesen. Eine quantitative Metabolitenbestimmung erfolgte nicht; insgesamt 79,4 % der Radioaktivität fanden sich im Urin und 1,4 % in den Faeces. Die Autoren diskutierten einen Austausch des Schwefelatoms der SH-Gruppe des 2-Mercaptobenzothiazols durch endogenen Schwefel aus dem L-Cystein-Pool, indem das intermediär gebildete Glutathionkonjugat zu einem Cysteinkonjugat umgesetzt wird, dessen CS-Bindung durch Cysteinkonjugat-β-lyase gespalten werden kann. In einer späteren Studie mit einmaliger oraler Applikation von 250 mg 2-^{14}C-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht an 3 oder 5 männliche Wistar-Ratten bestätigten die Autoren nochmals weitestgehend ihre Befunde. Die Ratten schieden innerhalb von 72 Stunden nach der Applikation 97,9 % der applizierten Radioaktivität mit dem Urin, 1,7 % mit den Faeces und weniger als 1,9 % mit der Atemluft aus. Als Metaboliten wurden wiederum das Sulfat-, das Glukuronsäure- und das Mercaptursäurederivat nachgewiesen und in vitro in Versuchen mit Rattenleber und Rattennierenhomogenaten die Bildung des Sulfates und des Glukuronides bestätigt (Fukuoka und Tanaka, 1987; Fukuoka et al., 1995).

Eine enzymatische Abspaltung des Schwefels der SH-Gruppe von 2-Mercaptobenzothiazol vermuteten bereits Colucci und Buyske (1965), die bei männlichen Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 50 mg ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht im Urin (bis zu 14 Tage gesammelt) unmetabolisiertes ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol, ein gegenüber der Ausgangsverbindung in der Aktivität leicht reduziertes ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol-Glukuronid, ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol-Sulfat und unmarkierte Benzothiazol-2-mercaptursäure nachgewiesen haben. Eine Quantifizierung der Metaboliten erfolgte nicht (Colucci und Buyske, 1965).

Bakke et al. (1989) postulierten, nachdem sie im 24-Stunden-Urin von männlichen Sprague-Dawley-Ratten nach einmaliger oraler Applikation von 5 mg ^{35}S-2-Mercaptobenzothiazol/Tier eine Erhöhung der Methansulfinsäure-Ausscheidung festgestellt hatten, eine Methylierung der SH-Gruppe des

2-Mercaptobenzothiazols. Nach der Methylierung und anschließender Oxidation soll instabiles CH_3SO^- abgespalten werden, das in Kohlendioxid und ein Sulfatanion zerfällt bzw. zum Methansulfinsäureanion ($CH_3SO_2^-$) oxidiert wird. Der verbleibende Benzothiazol-Rest soll mit Glutathion ein Konjugat bilden, aus dem sich wiederum die Ausgangsverbindung 2-Mercaptobenzothiazol bilden würde. Wie auch in dem von Fukuoka und Tanaka (1987) diskutiertem Metabolismusweg, würde bei dieser Art der Umsetzung das Schwefelatom der SH-Gruppe des 2-Mercaptobenzothiazols durch endogenen Schwefel ausgetauscht werden (Bakke et al., 1989).

Die Toxikokinetik von 2-Mercaptobenzothiazol nach einmaliger oraler Verabreichung von 10 bis 50 % der LD_{50} (LD_{50} mit 11804 mg/kg Körpergewicht angegeben) bzw. einmaliger 4stündiger Exposition gegenüber 90 bis 530 mg 2-Mercaptobenzothiazol/m³ wurde an Ratten auch in der ehemaligen Sowjetunion untersucht. Auch in diesen Studien wurde eine rasche Resorption, Verteilung und Ausscheidung über die Nieren festgestellt (Datsenko und Korneychuk, 1991, 1993). Da die Autoren von der falschen Grundannahme ausgingen, daß 2-Mercaptobenzothiazol im Organismus nicht metabolisiert wird (nahezu vollständige Metabolisierung an der SH-Gruppe, siehe oben), und unklar ist, ob mit dem verwendeten Analysenverfahren (polarographische Bestimmung mittels Quecksilber-Tropfelektrode nach Umsetzung zum Nitroderivat) neben unmetabolisiertem 2-Mercaptobenzothiazol auch seine Metaboliten erfaßt wurden, wird auf eine Wiedergabe der von den Autoren errechneten toxikokinetischen Parameter verzichtet.

In vitro wurde eine Methylierung der SH-Gruppe von 2-Mercaptobenzothiazol durch die Thiol-S-methyltransferase, die aus verschiedenen Rattengeweben isoliert worden war, bereits in früheren Studien gezeigt (Kloog et al., 1982; Weisiger und Jackoby, 1979).

Eine signifikante Bindung von 2-Mercaptobenzothiazol an die DNA konnte bei männlichen und weiblichen Fischer-344-Ratten nicht nachgewiesen werden. 8 Stunden nach einmaliger oraler Applikation von 375 mg 2-Mercaptobenzothiazol (2-Mercapto[2-^{14}C]benzothiazol, spezifische Aktivität 56 mCi/mmol, radiochemische Reinheit 99,7 %, und unmarkiertes 2-Mercaptobenzothiazol mit einer Reinheit > 98 %)/kg Körpergewicht (ca. 15 mCi/kg Körpergewicht) per Schlundsonde wurde aus Leber, Nebennieren, Hypophyse, Bauchspeicheldrüse und Knochenmark die DNA extrahiert und die

kovalenten Bindungsindizes (CBI, CBI von 1 = 1 DNA-Addukt auf 10^6 Nukleotide nach Applikation von 1 mmol/kg Körpergewicht) bestimmt. Die Leber enthielt 8 Stunden nach der Applikation 0,51 % (Männchen) bzw. 0,36 % (Weibchen) und Bauchspeicheldrüse, Nebenniere, Hypophyse und Knochenmark zusammen maximal 0,03 % der applizierten Aktivität. Die CBI-Indizes für die Leber-DNA betrugen 1,15 bis 3,11 (Männchen) bzw. 0,89 bis 2,02 (Weibchen; Spannen von drei parallel angewendeten Aufarbeitungsmethoden: umfassende Lösungsmittel-Extraktion, Cäsiumchlorid-Ultrazentrifugation und Hydroxyapatit-Chromatographie). Für die Knochenmark-DNA wurden CBI-Indizes von 0,77 (Männchen) bzw. 0,16 (Weibchen) bestimmt und für die Nebennieren-, Hypophysen- und Bauchspeicheldrüsen-DNA lagen die Werte unter der Bestimmungsgrenze. Zum Vergleich wurde angegeben, daß die Leber-CBI-Indizes für 2-Mercaptobenzothiazol in etwa denen von 3-Methylcholanthren, Anilin, Estron und Diethylstilbestrol entsprechen und die CBI-Indizes von starken Hepatokanzerogenen, wie Dimethylnitrosamin und Aflatoxin, 6000 bis > 20000 betragen (Brewster et al., 1989 a, b; Monsanto, 1989).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Die Ergebnisse zur akuten Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol nach oraler, dermaler, inhalativer und intraperitonealer Applikation sind in Tabelle 2 im Anhang zusammengestellt.

Nach der Mehrzahl der Studien an der Ratte wies 2-Mercaptobenzothiazol bei oraler Applikation eine geringe akute Toxizität auf (LD_{50} Ratte oral 2830 bis 11804 mg/kg Körpergewicht, siehe Tabelle 2). In zwei der zahlreichen Studien wurden für die Ratte LD_{50}-Werte angegeben, nach denen 2-Mercaptobenzothiazol bei oraler Applikation gesundheitsschädlich wirkt (LD_{50} Ratte oral 1800 bzw. 1680 mg/kg Körpergewicht; Uniroyal, 1975; Kowalski und Bassendowska, 1965). Für die Maus bzw. das Kaninchen wurden LD_{50}-Werte bei oraler Applikation von 1490 bis 5000 bzw. 7500 bis 8750 mg/kg Körpergewicht berichtet (siehe Tabelle 2). In Studien zur akuten dermalen Toxizität am Kaninchen und akuten inhalativen Toxizität an der Ratte war 2-Mercaptobenzothiazol gering toxisch (LD_{50} Kaninchen dermal > 7940 mg/kg Körpergewicht; LC_{50} Ratte, 4 Stunden > 1270 mg/m³ bzw. 7

Stunden > 715 mg/m³ (vermutlich maximale, bei 50 bzw. 40 °C technisch herstellbare Konzentrationen); Younger Laboratories, 1974, 1975; Industrial Bio-Test, 1977 b; Dow, 1961). Für die intraperitoneale Applikation wurden LD_{50}-Werte von 200 bis 400 mg/kg Körpergewicht für die Ratte und von 150 bis 669 mg/kg Körpergewicht für die Maus bestimmt. Reduzierte Futteraufnahme, Buckelstellung, periphere Vasodilatation, Tränen- und Speichelfluß, gesträubtes Fell, Schwäche, reduzierte Aktivität, Bauchlage, Kollaps, Ataxie, Atemveränderungen (irregulärer Atem, erhöhte Atemfrequenz, Dyspnoe), Krämpfe und Zittern wurden u. a. als Vergiftungssymptome beschrieben. Die Sektion nach oraler Applikation letaler Dosen war ohne Befund bzw. zeigte Hyperämie der Lunge und hämorrhagische Lunge, Hyperämie der Leber, blasse Leber mit untypisch gefärbten Bereichen, nicht näher charakterisierte Nierenveränderungen, geschwollenen Dünndarm und gastrointestinale Entzündung. Die Sektion der überlebenden Tiere bei Versuchsende war in der Regel ohne Befund (siehe Tabelle 2) bzw. zeigte nach 7stündiger inhalativer Exposition gegenüber ca. 715 mg/m³ nicht näher charakterisierte Leber- und Nierenveränderungen (Dow, 1961).

Subakute Toxizität

Die Studien zur subakuten Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol sind in Tabelle 3 im Anhang zusammengestellt.

Als einziger Befund einer 4-Wochen-Studie mit oraler Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol im Futter an der Sprague-Dawley-Ratte wurde eine Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch berichtet. Es wurden 5000 bis 25000 ppm im Futter appliziert (ca. 357 bis 1768 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die Körpergewichtsretardierung wurde bei den Männchen im Dosisbereich ≥ 15000 ppm (ca. 1071 mg/kg Körpergewicht/Tag) und bei den Weibchen im Dosisbereich ≥ 20000 ppm (ca. 1429 mg/kg Körpergewicht/Tag) festgestellt (Monsanto, ohne Jahreszahl). Der genaue Untersuchungsumfang der Studie ist nicht bekannt, da sie nur als Sekundärzitat vorliegt (EC, 1996 a).

In Vorversuchen (12malige Schlundsondenapplikation in 16 Tagen) zu einer Kanzerogenesestudie im Rahmen des National Toxicology Program der USA (NTP) an F344/N-Ratten und B6C3F1-Mäusen kam es bei den Ratten lediglich zu einer Körpergewichtsretardierung in der obersten ge-

prüften Dosis von 2500 mg/kg Körpergewicht. In der Studie an der Maus war die Dosis von 750 mg/kg Körpergewicht ohne besonderen Befund. Ab der nächsthöheren Dosisgruppe von 1500 mg/kg Körpergewicht zeigten die Tiere Lethargie und Prostration. Nach Applikation von 1500 mg/kg Körpergewicht starben 4/5 Weibchen und nach Applikation der obersten geprüften Dosis von 3000 mg/kg Körpergewicht alle Weibchen und 4/5 Männchen. Makroskopisch waren sowohl die Ratten als auch die Mäuse aller Dosisgruppen ohne Befund. Histologische, klinisch-chemische und/oder hämatologische Untersuchungen wurden nicht durchgeführt (NTP, 1988).

Bei Ratten soll die Staubinhalation von 350 bis 400 mg 2-Mercaptobenzothiazol/m³ Luft 2 Stunden/Tag über 15 Tage eine Körpergewichtsverminderung sowie eine von den Autoren als unbedeutend bewertete Verdickung der Alveolartrennwände bewirkt haben. Der Sauerstoffverbrauch war nicht erhöht und die neurophysiologischen Befundungen (Messung der Rheobase und der Chronaxie an den Streckmuskeln der Hinterbeine) ergaben keinen Hinweis auf Veränderungen des Nervensystems (keine weiteren Angaben; Vorob'eva und Mezentseva, 1962).

Bei der Maus wurden in einer älteren Studie nach 1wöchiger intraperitonealer Applikation von 110 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht/Tag eine Verlängerung der Hexobarbital-Schlafzeit und histopathologische Veränderungen von Niere und Leber, nicht aber von Lunge, Herz, Schilddrüse oder Hoden beschrieben. Die Applikation von 55 mg/kg Körpergewicht/Tag war ohne Befund (keine weiteren Angaben; Guess und O'Leary, 1969).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Die Studien zur Hautreizwirkung von 2-Mercaptobenzothiazol sind in Tabelle 4 im Anhang zusammengefaßt. Eine hautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol wurde beim Kaninchen weder bei 24stündiger semiokklusiver Applikation auf die intakte oder skarifizierte Haut noch bei 24stündiger okklusiver Applikation auf die intakte Haut festgestellt (Arthur D. Little Inc., 1977; Randall und Bannister, 1990; Younger Laboratories, 1974, 1975). Bei wiederholter sowie intradermaler Applikation wurden leichte reversible Reizeffekte beim Kaninchen beschrieben (Dow, 1961; Guess und O'Leary, 1969). Eine Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol

auf die verletzte Haut von Kaninchen verzögerte die Heilung nicht (Guess und O'Leary, 1969). Beim Meerschweinchen war die Applikation einer wäßrigen Formulierung ohne Befund (Du Pont, 1948). Die Applikation einer 10prozentigen Formulierung in Aceton und Maiskeimöl, eine okklusive bzw. die wiederholte Applikation führte beim Meerschweinchen zu leichten Reizeffekten (Eastman Kodak, 1956, 1979, 1980).

Am Kaninchenauge bewirkte die Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol in der Mehrzahl der Studien reversible Reizeffekte mit Ausfluß, Konjunktivitis und Iritis (siehe Tabelle 5 im Anhang). Nur in einer Studie und dort nur bei 1/3 Tieren wurden reversible Corneaveränderungen beschrieben (Industrial Bio-Test, 1977 d). Von den Autoren wurde 2-Mercaptobenzothiazol in einer Studie als nicht reizend gemäß Federal Hazardous Substances Act, 21 CFR, § 191.12 (1964) bewertet (Reizindex 1,3/110; Younger Laboratories, 1974). In einer späteren Studie des Labors wurde es als praktisch nicht reizend bzw. in Anwendung der oben genannten Verordnung als leicht reizend beurteilt (Reizindex 3,2/110; Younger Laboratories, 1975; Randall und Bannister, 1990). Eine Bewertung als leicht reizend am Auge erfolgte auch noch in weiteren Studien, von denen in einer noch ein weiterer Reizindex (18,3/110) ermittelt wurde (Industrial Bio-Test, 1977 d; Dow, 1961; Eastman Kodak, 1979, 1980). In einer Studie, in der nach Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol eine reversible Iritis bei 4/4 Kaninchen beschrieben wurde und eine Konjunktivitis während der 7tägigen Nachbeobachtungszeit bei 2/4 Tieren reversibel, bei 2/4 Tieren aber nicht reversibel war (Grad 1 nach Draize), wurde 2-Mercaptobenzothiazol von den Autoren als reizend am Auge bewertet (Arthur D. Little Inc., 1977).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Die zahlreichen tierexperimentellen Studien zum hautsensibilisierenden Potential von 2-Mercaptobenzothiazol sind in Tabelle 6 im Anhang zusammengefaßt. 2-Mercaptobenzothiazol wirkte beim Meerschweinchen sowohl im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman, als auch im Optimierungstest und in den meisten Patch-Testen hautsensibilisierend. In Testsystemen mit ausschließlich einmaliger intradermaler Induktion mit bzw. ohne gleichzeitige Injektion von Freundschem Adjuvans (Single Injection Adjuvans Test, modifizierter Draize-Test) zeigte 2-Mercaptobenzothiazol keine hautsensibilisierende Wirkung (Goodwin et al., 1981). Die Befunde im

Landsteiner-Draize-Test mit wiederholter intradermaler Induktion ohne Applikation von Freundschem Adjuvans sind widersprüchlich (Cannon Laboratories, 1977; Magnusson und Kligman, 1969). Positive Befunde hinsichtlich einer sensibilisierenden Wirkung wurden auch in Lymphknotentesten an der Maus (local lymph node assay und popliteal lymph node assay) erhoben (siehe Tabelle 6). In der OECD-Richtlinie Nr. 406 und der EG-Directive 96/54/EC wird 2-Mercaptobenzothiazol als leicht bis mäßig sensibilisierende Positivkontrollsubstanz bei Sensibilisierungsstudien am Meerschweinchen genannt (EC, 1996 b; OECD, 1992).

Aufgrund von in vitro-Untersuchungen wurde die Hypothese aufgestellt, daß die biochemische Grundlage für die sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol eine Reaktion der SH-Gruppe des Moleküls mit freien COOH-, NH_2- und SH-Gruppen von Aminosäuren bzw. Proteinen ist (Wang und Tabor, 1984, 1988).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

In einer Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenesestudie im Rahmen des NTP (vergleiche Kapitel 7.7) erhielten je 10 F344/N-Ratten und je 10 B6C3F1-Mäuse/Dosis und Geschlecht an 5 Tagen/Woche über 13 Wochen 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Captax, Reinheit 96,3 %) oral in Dosierungen von 0, 187,5, 375, 750 bzw. 1500 mg/kg Körpergewicht (Ratten) bzw. 0, 94, 188, 375, 750 bzw. 1500 mg/kg Körpergewicht (Mäuse). 2-Mercaptobenzothiazol wurde den Mäusen als eine Maiskeimölformulierung in einem Applikationsvolumen von 10 ml/kg Körpergewicht und den Ratten in einem Applikationsvolumen von 5 ml/kg Körpergewicht per Schlundsonde verabreicht. Sämtliche Tiere wurden makroskopisch befundet. Eine histopathologische Befundung wurde bei allen Tieren der Kontrollgruppen und der beiden oberen Dosisgruppen sowie einigen Tieren der unteren Dosisgruppen durchgeführt. Klinisch-chemische oder hämatologische Untersuchungen wurden nicht vorgenommen. Bei den Ratten entsprachen Mortalität und klinisches Erscheinungsbild in allen Dosisgruppen der Kontrolle; insgesamt 3 Männchen und 3 Weibchen aus verschiedenen Dosisgruppen verendeten jedoch aufgrund von Fehlsondierungen. Eine deutliche Körpergewichtsretardierung gegenüber den Kontrolltieren wurde bei den Weibchen der beiden oberen Dosisgruppen und den Männchen der höchsten Dosisgruppe festgestellt. Ohne histopathologisches Korrelat

waren dosisabhängig die relativen Lebergewichte in allen Dosisgruppen und die absoluten Lebergewichte bei den Weibchen aller Dosisgruppen und den Männchen der beiden oberen Dosisgruppen erhöht. Die makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen waren in allen Dosisgruppen ohne substanzbedingten Befund. Bei den Mäusen war in der oberen Dosisgruppe die Mortalität deutlich erhöht. Im Verlauf des Versuches starben 5/10 Männchen und 7/10 Weibchen dieser Dosisgruppe, wobei allerdings ein Weibchen aufgrund einer Fehlsondierung verendete. In der 750 mg-Dosisgruppe starben 2/10 Weibchen, davon ein Tier aufgrund einer Fehldosierung. Die Körpergewichtsentwicklung entsprach in allen Dosisgruppen der der Kontrolltiere. Dosisabhängige klinische Symptome in Form von Lethargie, Tränen- und Speichelfluß und klonischen Krämpfen wurden ab einer Dosierung von 375 mg/kg Körpergewicht beobachtet. Ohne histopathologisches Korrelat war das relative Lebergewicht bei den Männchen und den Weibchen der oberen Dosisgruppe von 1500 mg/kg Körpergewicht signifikant erhöht. Die makroskopische und die histologische Untersuchung war, wie auch bei den Ratten, in allen Dosisgruppen der Mäuse ohne substanzbedingten Befund. Anmerkung: Eine erste Rattenstudie mit Applikation von 0, 187,5, 375, 750, 1500 bzw. 3000 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht, formuliert in Maiskeimöl, Applikationsvolumen 10 ml/kg Körpergewicht, wurde nach ca. 8wöchiger Versuchsdauer ohne Angabe von Gründen abgebrochen. Die Tiere der 3000 mg/kg-Dosisgruppe waren sämtlich am zweiten Versuchstag verendet. Bei der makroskopischen und histopathologischen Untersuchung dieser Tiere zeigten sich nekrotische Veränderungen der distalen Nierentubuli. Epithelveränderungen (Ablösung) der Samenblasen der Männchen wurden von den Autoren als fraglich behandlungsbedingt bewertet, da nicht auszuschließen war, daß diese ein Artefakt autolytischer Prozesse waren (NTP, 1988; Physiological Research Laboratories, 1981).

Kanzerogenesestudien an Ratten und Mäusen mit chronischer Applikation von 2-Mercaptobenzothiazol sind einschließlich der nicht neoplastischen Veränderungen ausführlich in Kapitel 7.7 dargestellt.

Bei Kaninchen, die 20 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht oral jeden zweiten Tag über 2 Monate und dann täglich über 1,5 Monate erhalten hatten, wurden histologische Leberveränderungen in Form einer körnigen Veränderung des Protoplasmas, runden Zellinfiltrationen und verschwommenen Leberzellgrenzen beschrieben. Zur Beurteilung der Leber-

funktion wurde die Eiweißzusammensetzung im Blut mit von den Autoren als Thymol-Trübungstest und Kupferacetat-Test beschriebenen Verfahren sowie der Aldolasen-Gehalt und der Bilirubin-Gehalt im Blutserum bestimmt. Diese Untersuchungen waren, wie auch die hämatologische und die makroskopische Untersuchung, ohne Befund (keine weiteren Angaben; Vorob'eva und Mezentseva, 1962). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation von Versuchsdurchführung und -ergebnissen ist diese Studie zur Beurteilung der systemischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol nach wiederholter oraler Verabreichung nicht geeignet.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in vitro sind in der Tabelle 7 im Anhang zusammengefaßt.

Genmutagene Wirkung

Die genmutagene Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol bei Prokaryonten wurde in zahlreichen Salmonella/Mikrosomen-Testen, durchgeführt als Standard-Platten-Inkorporationstest oder Präinkubationstest, untersucht. Es liegen Befunde für die Salmonella typhimurium-Stämme TA 98, TA 100, TA 102, TA 1535, TA 1537 und TA 1538 vor (siehe Tabelle 7, Anhang). 2-Mercaptobenzothiazol wirkte weder mit noch ohne metabolische Aktivierung mutagen. Lediglich in einem Prüfbericht wurde ein uneindeutiges Ergebnis berichtet, da beim Stamm TA 98 mit metabolischer Aktivierung in einem von zwei Laboratorien ein negativer Befund und in dem zweiten Laboratorium in den jeweils 3 Einzelprüfungen sowohl mit Ratten- als auch mit Hamsterleber-S9-Mix jeweils ein schwach positiver, ein fraglicher und ein negativer Befund erhoben wurde (NTP, 1988; Zeiger et al., 1987, 1990; Zeiger, 1990). Ein Test ohne metabolische Aktivierung an Escherichia coli SD-4-73 zur Induktion Streptomycin-unabhängiger Mutanten war negativ (Szybalski, 1958).

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 (Donner et al., 1983; Pharmakon Research, 1984 b). In Prüfungen an Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y), die alle sowohl mit als auch ohne metabolische Aktivierung durchgeführt wurden, ergaben sich uneinheitliche Befunde. In einer Studie an L5178Y-Zellen, in der eine leichte Erhöhung der Mutationsfrequenz um maximal den Faktor 3,1 in einzelnen stark toxischen Konzentrationen festgestellt wurde, in den insgesamt 4 Einzelprüfungen aber nicht reproduziert werden konnte, wurde 2-Mercaptobenzothiazol als insgesamt negativ im L5178Y/TK-Test bewertet (Litton Bionetics, 1979). Als schwach mutagen in stark toxischen Konzentrationen wurde 2-Mercaptobenzothiazol in einem weiteren L5178Y/TK-Test, in dem die Mutationsfrequenzen ohne metabolische Aktivierung in Konzentrationsbereichen mit einem relativen Wachstum von < 10 % um Faktoren von 1,8 bis 8,7 und mit metabolischer Aktivierung in Konzentrationsbereichen mit einem relativen Wachstum von 7 bis 20 % um Faktoren von 1,7 bis 2,7 gegenüber der Kontrolle erhöht waren, bewertet (Litton Bionetics, 1985). Ein im Rahmen des NTP durchgeführter L5178Y/TK-Test war ohne metabolische Aktivierung negativ und wurde mit metabolischer Aktivierung als positiv bewertet, wobei die Mutationsfrequenz mit metabolischer Aktivierung bei mäßiger Reproduzierbarkeit und Dosisabhängigkeit gegenüber den Kontrollen um Faktoren von 1,6 bis maximal 3 in Konzentrationen mit einem relativen Wachstum von 12 bis 85 % erhöht war (Myhr et al., 1990; NTP, 1988; Zeiger et al., 1990; siehe Tabelle 7).

Chromosomenschädigende Wirkung

Eine chromosomenschädigende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol zeigte sich in vitro im Chromosomenaberrationstest an Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO) mit metabolischer Aktivierung. Ohne metabolische Aktivierung war der Test negativ (Anderson et al., 1990; NTP, 1988; Zeiger et al., 1990).

DNA-schädigende Wirkung bzw. Wirkung in Indikatortesten

Im DNA-Repair-Test an Escherichia coli konnte eine DNA-schädigende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol nicht festgestellt werden (Ebringer et al., 1985).

Im Rahmen des NTP wurde 2-Mercaptobenzothiazol in zwei unabhängigen Prüfeinrichtungen hinsichtlich seiner Wirkung im SCE-Test an CHO-Zellen untersucht. Von den Autoren wurde es insgesamt als positiv in diesem Testsystem bewertet. Die genauere Betrachtung der tabellarisch dargestellten Einzelbefunde der zwei Laboratorien zeigt jedoch eher sich widersprechende, fragliche Befunde (Anderson et al., 1990; NTP, 1988; Zeiger et al., 1990; siehe Tabelle 7). Die von den Autoren für die Bewertung als positiv herangezogenen SCE-Raten waren nur um 21 bis 35 % gegenüber der Kontrolle erhöht und diese Erhöhungen wurden zum Teil in zytotoxischen Konzentrationsbereichen und/oder unter Versuchsbedingungen, die substanzunabhängig höhere SCE-Raten induzieren können (Verlängerung der „harvest-time“ und damit verlängerte Bromdesoxyuridin-Einwirkung), festgestellt. Ferner waren die als signifikant bewerteten SCE-Raten-Erhöhungen in der Mehrzahl der Einzelprüfungen weder klar konzentrationsabhängig noch reproduzierbar (siehe Tabelle 7). Jüngere Vorschläge zur Auswertung von SCE-Testen fordern als Kriterien für einen eindeutig positiven Befund eine Erhöhung der SCE-Rate gegenüber dem Kontrollwert um mindestens den Faktor 2, eine Konzentrations-/Effekt-Beziehung und die Reproduzierbarkeit der Befunde (vergleiche Speit, 1993).

Sonstiges

2-Mercaptobenzothiazol induzierte in einer Studie an Saccharomyces cerevisiae D4 weder mit noch ohne metabolische Aktivierung eine mitotische Genkonversion (Induktion Tryptophan-unabhängiger Mutanten; Litton Bionetics, 1976). Eine Prüfung zur gentoxischen Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol an Euglena gracilis war negativ (Ebringer et al., 1985).

7.6.2 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 Mikronukleirate 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 3maliger 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 7.8; 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 (siehe Kapitel 7.1; 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 ± 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.

7.7 Kanzerogenität

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 Tumorinzidenzen 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 Tumorlatenzzeit zeigt Tabelle 8, unten. Die Anzahl der Tiere, die Tumoren entwikkelten, 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 Tumorlatenzzeit 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 Pankreasdrüsenzelladenomen 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 8) 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).

Anfang Tabelle 8

Tabelle 8. 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)

		Studien-kontrolle (Maiskeimöl)	188 mg/kg Körperge-wicht/Tag	375 mg/kg Körperge-wicht/Tag	750 mg/kg Körperge-wicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeim-öl, Mittel-wert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubrei-te)
Mortalität	♂ ♀	8/50 22/50*	- 19/50*	28/50 25/50	30/50* -	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Monozyten-leukämie	♂ ♀	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 %
Pankreasdrüsen-zelladenome	♂ ♀	2/50 (4 %) k.A.	- k.A.	13/50 (26 %) k.A.	6/49 (12 %) -	6 ± 8 % k.A.	0 - 28 % k.A.
Hypophysen-adenome	♂ ♀	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 %
Hypophysen-adenokarzinome	♂ ♀	k.A. 1/49 (2 %)	- 0/50 (0 %)	k.A. 0/50 (0 %)	k.A. -	2 ± 2 % 3 ± 3 %	0 - 9 % 0 - 11 %
Hypophysen-adenome und -adenokarzinome kombiniert	♂ ♀	k.A. 16/49 (33 %)	- 24/50 (48 %)	k.A. 25/50 (50 %)	k.A. -	26 ± 8 % 40 ± 8 %	12 - 44 % 22 - 61 %
Benigne Phäo-chromozytome der Nebenniere	♂ ♀	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 Phäo-chromozytome der Nebenniere	♂ ♀	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 ma-ligne Phäochro-mozytome der Nebenniere kom-biniert	♂ ♀	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	♂	0/50 (0 %)	-	4/50 (8 %)	4/50 (8 %)	2 ± 3 %	0 - 14 %
Präputialkarzinome	♂	1/50 (2 %)	-	2/50 (4 %)	1/50 (2 %)	2 ± 3 %	0 - 10 %
Präputialadenome und -karzinome kombiniert	♂	1/50 (2 %)	-	6/50 (12 %)	5/50 (10 %)	4 ± 4 %	0 - 18 %
Gesamtzahl der Tiere mit (Gesamtzahl der):							
Benignen Tumo-ren	♂ ♀	49/50 (100) 31/50 (55)	- 41/50 (78)	50/50 (131) 36/50 (64)	48/50 (107) -	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Malignen Tumo-ren	♂ ♀	19/50 (20) 14/50 (17)	- 21/50 (26)	27/50 (35) 13/50 (15)	15/50 (16) -	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Benignen und malignen Tumo-ren kombiniert	♂ ♀	49/50 37/50	- 46/50	50/50 40/50	48/50 -	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Tumorlatenzzeit (Wochen):							
Benigne Tumoren	♂ ♀	90 62	 66	77 63	56		
Maligne Tumoren	♂ ♀	90 50	 56	77 78	56		

Tabelle 8. 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)							
		Studien-kontrolle (Maiskeimöl)	188 mg/kg Körperge-wicht/Tag	375 mg/kg Körperge-wicht/Tag	750 mg/kg Körperge-wicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeim-öl, Mittel-wert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubrei-te)
Benigne und ma-ligne Tumoren kombiniert	♂ ♀	90 50	 56	77 63	56		
- k.A. * 1), 2) bzw. 3)	genannte Dosis nicht geprüft keine Angabe je ein Tier wurde versehentlich (vermutlich Fehlsondierung) getötet 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 %						

Ende Tabelle 8

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 9, 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 9). Zu der fehlenden Dosisabhängigkeit diskutierten die Autoren, daß die Entwicklung von hepatozellulären Adenomen bzw. Karzi-

nomen 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 9. 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)

		Studien-kontrolle (Maiskeimöl)	375 mg/kg Körperge-wicht/Tag	750 mg/kg Körperge-wicht/Tag	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Mittelwert)	Historische Kontrollen (Maiskeimöl, Streubreite)
Mortalität	♂ ♀	11/50 13/50	17/50 10/50	20/50* 28/50*	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Hepatozelluläre Adenome	♂ ♀	k.A. 3/50 (6 %)	k.A. 7/49 (14 %)	k.A. 4/50 (8 %)	k.A. 5 ± 4 %	k. A. 0 - 18 %
Hepatozelluläre Karzinome	♂ ♀	k.A. 1/50 (2 %)	k.A. 5/49 (10 %)	k.A. 0/50 (0 %)	k.A. 3 ± 3 %	k.A. 0 - 10 %
Hepatozelluläre Adenome und Karzinome kombiniert	♂ ♀	16/49 (33 %) 4/50 (8 %)	21/50 (42 %) 12/49 (24 %)	14/50 (28 %) 4/50 (8 %)	k.A. 8 ± 6 %	k.A. 0 - 28 %
Gesamtzahl der Tiere mit:						
Benignen Tumoren	♂ ♀	20/49 25/50	24/50 21/49	16/50 11/50	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Malignen Tumoren	♂ ♀	20/49 27/50	21/50 18/49	14/50 9/50	k.A. k.A.	k.A. k.A.
Benignen und malignen Tumoren kombiniert	♂ ♀	31/49 38/50	39/50 33/49	25/50 15/50	k.A. k.A.	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-dosisabhängige 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-Mercaptobenzothiazol-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. Lebenstag täglich, formuliert in 0,5prozentiger 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 Formulierungs-

mittel behandelten Kontrollen die Inzidenzen von Hepatomen, Lungentumoren und Lymphomen sowie die Gesamtzahl der Tiere mit Tumoren. Die Tumorinzidenzen 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. Lebenstag subkutan 215 mg 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Captax, formuliert in 0,5prozentiger 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 Tumorinzidenzen 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).

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 betrugen in den Konzentrationen mit signifikant erhöhter Transformationsrate 7,55 bzw. 19,3 % und 23,8 bzw. 19,9 %. Als LC_{50} 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 Teste (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).

7.8 Reproduktionstoxizität

Das reproduktionstoxische Potential von 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Rahmen des „Toxic Substances Control Act“ der USA entsprechend der Testrichtlinien der EPA (EPA, 1985 a, 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. 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 10 im Anhang).

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 10). 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 10 im Anhang).

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 10 im Anhang).

Ein positiver Befund einer Embryotoxizitäts-/Dominant-Letal-Studie mit aufgrund mangelhafter Versuchsdurchführung und -dokumentation ohnehin unklarer Validität (Aleksandrov, 1982) wurde durch das oben bereits ge-

nannte, 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).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Keine Information vorhanden.

7.10 Neurotoxizität

Die neurotoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol wurde im Rahmen des „Toxic Substances Control Act“ der USA entsprechend der Testrichtlinien der EPA (EPA, 1985 a, 1987) in einer akuten und einer subchronischen Studie an der Sprague-Dawley-Ratte geprüft. Eine neurotoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol konnte in diesen Untersuchungen nicht festgestellt werden. In der akuten Prüfung wurden, formuliert in Maiskeimöl, 0 (Kontrollen), 500, 1250 bzw. 2750 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht einmalig oral per Schlundsonde und in der subchronischen Studie 0 (Kontrollen), 5000, 15000 bzw. 25000 ppm im Futter (ca. 333, 1000 und 1667 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 13 Wochen appliziert. Bei den jeweils 12 Tieren/Dosis und Geschlecht wurden Teste entsprechend der „functional observational battery“ (FOB) und hinsichtlich motorischer

Störungen (Aktivität im „figure 8 maze“) sowie in der subchronischen Studie umfassende neurohistologische Befundungen durchgeführt. In der akuten Studie starb nach Applikation der oberen Dosis von 2750 mg/kg Körpergewicht ein Weibchen und sowohl bei den Weibchen als auch den Männchen wurde einen Tag nach der Applikation ein gegenüber der Kontrollgruppe signifikanter Gewichtsverlust festgestellt. Die makroskopische Befundung am Versuchsende, 14 Tage nach der Applikation, war unauffällig. Bei den FOB-Befundungen wurden bis 24 Stunden nach der Applikation vorübergehende Veränderungen festgestellt (verstärkte Salivation nach einer Stunde in der oberen Dosisgruppe der Männchen und allen Dosisgruppen der Weibchen, reduzierte Vokalisation in der oberen und der mittleren Dosisgruppe der Männchen nach 1 und 6 Stunden, mit Urin verschmutztes Fell bei den Weibchen der oberen Dosisgruppe 24 Stunden nach der Applikation). Alle weiteren FOB-Befundungen, insbesondere die quantitativ erfaßbare Griffstärke und Spreizung der Hinterextremitäten nach einem Fall aus 30 cm Höhe, waren zu allen Befundungszeitpunkten (Befundung bis 14 Tage nach der Applikation) der Kontrollgruppe entsprechend. Die motorische Aktivität war 12 Stunden nach Applikation in der oberen Dosisgruppe bei beiden Geschlechtern und in der mittleren Dosisgruppe bei den Weibchen eingeschränkt. Nach Diskussion der Autoren deuteten die erhobenen Befunde eher auf eine generalisierte toxische Wirkung als auf eine spezifisch neurotoxische Wirkung hin. In der subchronischen Studie kam es in den beiden oberen Dosisgruppen von 15000 und 25000 ppm 2-Mercaptobenzothiazol im Futter zu einer behandlungsbedingten Körpergewichtsretardierung bei reduzierter Futteraufnahme. Die Befundungen nach der FOB-Testbatterie hinsichtlich ZNS-Störungen, Veränderungen des Muskeltonus, des Gleichgewichtssinns und der sensorischen Funktionen, die Untersuchungen hinsichtlich Störungen der motorischen Aktivität und die histopathologische Untersuchung des Nervengewebes ergaben sämtlich keinerlei Hinweise auf ein neurotoxisches Potential von 2-Mercaptobenzothiazol (Bio-Research, 1989 a, b, 1990; Bannister et al., 1991).

Aus den nach akuter oraler bzw. intraperitonealer Applikation bei Mäusen festgestellten klinischen Symptomen (ausgeprägte periphere Vasodilatation, starke Salivation, Lakrimation und tonisch-klonische Krämpfe) schlossen die Autoren einer älteren Studie auf eine Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol auf das Zentralnervensystem. Für eine Wirkung auf das Zentral-

nervensystem sprach nach Diskussion der Autoren auch, daß durch eine Vorbehandlung mit Phenobarbital die Krämpfe und die Salivation vollständig unterdrückt und die periphere Vasodilatation abgeschwächt wurden. Da durch eine Vorbehandlung mit Atropinsulfat die Salivation nicht und die periphere Vasodilatation nur geringfügig unterdrückt wurde, diskutierten die Autoren eine cholinerge Aktivität von 2-Mercaptobenzothiazol (siehe auch Tabelle 2 im Anhang; Guess und O'Leary, 1969).

In vitro und in vivo wurde der Einfluß von 2-Mercaptobenzothiazol auf die Katecholamine und die Hemmwirkung von 2-Mercaptobenzothiazol auf die Aktivität der Dopamin-β-hydroxylase untersucht. Bei männlichen CF1-Mäusen waren 1 und 2 Stunden nach intraperitonealer Applikation von 300 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht die Katecholamin-Konzentrationen im Gehirn verändert (gegenüber der Kontrolle Abfall der Noradrenalinwerte auf ca. 60 % und Anstieg der Dopaminwerte auf 110 bzw. 123 %). Kurz nach der Applikation zeigten die Tiere eine extreme Schwäche, begleitet von einer Ptosis, die mehr als 2 Stunden anhielt. Sowohl das klinische Erscheinungsbild als auch die Noradrenalin- und Dopaminkonzentrationen im Gehirn entsprachen nach 4 Stunden wieder denen der Kontrolltiere. In einem Parallelversuch erhielten männliche Mäuse ebenfalls 300 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht intraperitoneal und ihre motorische Aktivität wurde, beginnend 10 Minuten nach der Applikation, in 30minütigen Intervallen über einen Gesamtzeitraum von 4 Stunden gemessen. Bei der mit dem Lösungsmittel Methylzellulose behandelten Kontrolle ließ die anfänglich sehr ausgeprägte motorische Aktivität innerhalb der ersten Stunden nach und die Mäuse blieben relativ inaktiv bis zum Ende des Experimentes. Die mit 2-Mercaptobenzothiazol behandelten Tiere ließen die anfänglich starke Aktivität vermissen. Nach etwa 2 Stunden stieg bei diesen Tieren jedoch die spontane Aktivität an, was mit der oben geschilderten Normalisierung der Noradrenalinwerte korrelierte. Männliche Sprague-Dawley-Ratten (180 bis 190 g) wurden mit Metaraminol (5 mg als Bitartrat/kg intraperitoneal) behandelt und damit die im Herzen vorrätige Noradrenalinmenge um ca. 80 % reduziert. Nach 18 Stunden wurden den Tieren intraperitoneal 300 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht und nach weiteren 30 Minuten 35 mg Dopamin/kg Körpergewicht appliziert. Kontrolltiere wurden nur mit dem Lösungsmittel bzw. mit Metaraminol bzw. mit Metaraminol und Dopamin behandelt. Nach 3 Stunden entsprach die Noradrenalinkonzentration im Myokard der mit Metaraminol und Dopamin

behandelten Tiere wieder 60 % der Lösungsmittelkontrollen, während die Noradrenalinwerte der nur mit Metaraminol bzw. Metaraminol und 2-Mercaptobenzothiazol sowie Metaraminol, 2-Mercaptobenzothiazol und Dopamin behandelten Tiere sich nicht signifikant voneinander unterschieden und nur ca. 17 bis 20 % der Lösungsmittelkontrolle betrugen. Die Gabe von 2-Mercaptobenzothiazol blockierte also die Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin. In vitro wurde die Aktivität von aus Rindernebennierenmark isolierter Dopamin-β-hydroxylase bei 2-Mercaptobenzothiazol-Konzentrationen von 10^{-5} bzw. 5 x 10^{-6} mol/l um 72 bzw. 47 % nicht kompetitiv gehemmt. Als Mechanismus für den Einfluß von 2-Mercaptobenzothiazol auf den Katecholamin-Stoffwechsel diskutierten die Autoren eine Chelatbindung von Kupfer an 2-Mercaptobenzothiazol, wodurch die Aktivität des kupferhaltigen Enzyms Dopamin-β-hydroxylase und damit die oxidative Umwandlung von Dopamin zu Noradrenalin eingeschränkt wird (Johnson et al., 1970).

7.11 Sonstige Wirkungen

Unter der Bezeichnung Mebethisol wurden in der ehemaligen Sowjetunion Medikamente zur Behandlung von Pilzinfektionen und zur Behandlung des Leber- und Gallensystems entwickelt, deren wirksamer Bestandteil 2-Mercaptobenzothiazol ist. Mebethisol soll nach Aussagen der Autoren eine breite antimykotische und antibakterielle Wirkung haben, praktisch frei von Nebenwirkungen sein und sogar eine leberprotektive Wirkung haben (Gladyshev et al., 1991; Golovkin et al., 1989; Koryakovskij et al., 1992; Litvinchuk et al., 1977). Beim Hund und bei der Wistar-Ratte soll die einmalige bzw. chronische intravaginale Verabreichung von Mebethisol in Form von Vaginaltabletten (einmalig 2400 mg/kg Körpergewicht bzw. über 1, 2 und 3 Monate 50, 400 und 1000 mg/kg Körpergewicht, Wirkstoffgehalt vermutlich 20 %, keine eindeutigen Angaben) zu keinen Veränderungen des Allgemeinzustandes, des Elektrokardiogramms, hämatologischer Parameter, der Leber- und Nierenfunktion und des morphologischen und histologischen Erscheinungsbildes geführt haben (Gladyshev et al., 1991). Bei artifiziell mit Microsporum canis infizierten Katzen bzw. Meerschweinchen, die mit 5prozentigen Lösungen von Mebethisol (zweimal täglich oral je 3 bzw. 1 ml) behandelt worden waren, soll die Infektion binnen 12 Tagen ohne Nebenwirkungen der Behandlung (klinisches Erscheinungsbild, Blutbild, Le-

berfunktionsprüfungen, EKG) ausgeheilt sein (Koryakovskij et al., 1992). Eine Bindung von Mebethisol an aus Humanblut gewonnene Serumproteine konnte in vitro mittels Gleichgewichtsanalyse nicht festgestellt werden (Gladyshev et al., 1988). Insgesamt sind die oben genannten Studien zu Mebethisol meist sehr ungenügend dokumentiert und zur Bewertung des toxikologischen oder pharmakologischen Potentials von 2-Mercaptobenzothiazol nicht geeignet.

Die einmalige Applikation von 2500 mg 2-Mercaptobenzothiazol/kg Körpergewicht (Handelsprodukt Kaptax, keine Angabe zur Reinheit, vermutlich intraperitoneal appliziert) soll bei SVA-Mäusen die Aktivität antigenspezifischer T-Suppressoren verändern (keine weiteren Angaben) sowie das Proliferationspotential der blutbildenden Stammzellen erhöhen und ihre Differenzierung in Richtung Erythropoese verschieben (Istamov et al., 1990 a, b).

Zytotoxizitätsteste in vitro wurden mit 2-Mercaptobenzothiazol (Handelsprodukt Rotax, aufgereinigt) als Pulver, als Baumwollsamenölsuspension (1,5 bis 12 mg 2-Mercaptobenzothiazol/ml) oder gesättigte wäßrige Kochsalzlösung (0,5 mg 2-Mercaptobenzothiazol/ml) an Monolayer-Kulturen der Mäusefibroblasten-Zellinie L-929 und Zellen von 10 Tage alten Hühnerembryonen durchgeführt. Die Zellen wurden mit einem Vitalfarbstoff gefärbt, dessen Freisetzung als Zeichen einer zytoletalen Wirkung gewertet wurde. 2-Mercaptobenzothiazol wirkte als Pulver bei den L-929-Zellen und als ölige Suspension in Konzentrationen ≥ 3 bzw. ≥ 6 bzw. 3 mg/ml bei den L-929- bzw. Hühnerembryonenzellen letal. Als gesättigte wäßrige Kochsalzlösung zeigte es keine letale Wirkung. In einem weiteren Versuch an L-929-Zellen war nach 6stündiger Inkubation (0,25 mg 2-Mercaptobenzothiazol/ml Nährlösung) eine starke Vakuolisierung und nach 14stündiger Inkubation eine Lysis der Zellen festzustellen (Guess und O'Leary, 1969).

Für V79-Zellen des Chinesischen Hamsters wurde als IC_{50} (Konzentration, die für 50 % der Zellen bei 7tägiger Inkubation toxisch wirkt) eine Konzentration von 49 µg/ml ermittelt (Nakamura et al., 1990).

In der Konzentration von 1 mM (Inkubationszeit 3 Tage) wirkte 2-Mercaptobenzothiazol bei Ehrlich-Aszites-Tumor-Zellen stark zytotoxisch, während 10 µM die Überlebensrate der Zellen nicht beeinträchtigten (Takamura et al., 1989).

8 Erfahrungen beim Menschen

Maximale 2-Mercaptobenzothiazol-Konzentrationen im Urin von Patienten nach Gabe von Mebethisol (2-Mercaptobenzothiazol-haltiges Medikament, siehe Kapitel 7.11) wurden, wie auch in Parallelversuchen an Ratte und Kaninchen, denen einmalig oral per Schlundsonde 250 mg Mebethisol/kg Körpergewicht verabreicht worden waren, 8 Stunden nach der Applikation bestimmt (keine weiteren Angaben; Litvinchuk et al., 1977).

Hautreizende Wirkung

2-Mercaptobenzothiazol wirkt an der Haut des Menschen nicht reizend. Eine 50prozentige Formulierung des Handelsproduktes Thiotax (keine Angabe zur Reinheit, Formulierungsmittel Dimethylphthalat) wurde 50 Probanden 3mal/Woche, jeweils 24 Stunden okklusiv, insgesamt 15mal appliziert. Bei keinem der Probanden führte diese Behandlung zu Reizeffekten an der Haut (Product Investigations, 1976).

Hautsensibilisierende Wirkung

2-Mercaptobenzothiazol wirkt beim Menschen hautsensibilisierend und wurde vom Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin (BgVV) in die Kategorie A, bedeutende Kontaktallergene, aufgenommen (Kayser und Schlede, 1995; Klaschka und Voßmann, 1995). Die kontaktallergene Hautreaktion gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol ist durch eine ekzematöse Kontaktdermatitis, die auf den Kontaktbereich begrenzt ist, nach der Exposition zeitverzögert auftritt und bei der, soweit untersucht, keine Erhöhung von IgE festzustellen ist (Allergie Typ IV), gekennzeichnet. Hautveränderungen dieser Art wurden insbesondere nach Kontakt mit Gummi- bzw. Latexprodukten, die 2-Mercaptobenzothiazol enthielten, wie Handschuhe, Schuhe, Fingerlinge, Bekleidungsstücke oder medizinische Prothesen, berichtet. Da 2-Mercaptobenzothiazol in den sogenannten Gummiallergenreihen und in internationalen Standard-Patch-Testreihen (z. B. International Contact Dermatitis Research Group (ICDRG)) enthalten ist, liegt eine Vielzahl von Fallberichten und Befunden an Großkohorten über Patch-Test-Reaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol vor (siehe Tabelle 11 im Anhang). In Reihen-Patch-Testen an Mitarbeitern von gummiverarbeitenden Betrieben zeigten 11/1088 Perso-

nen (1 %) positive Reaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol (Ziegler und Süß, 1974/75). Routinemäßig getestete Patienten von Hautkliniken reagierten unabhängig davon, ob ein spezieller Verdacht auf eine durch Gummiprodukte ausgelöste Kontaktallergie vermutet wurde, zu ca. 0,3 bis 2,9 % gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol positiv. Patienten mit nachgewiesenen positiven Patch-Test-Reaktionen gegenüber Gummiprodukten und/oder Gummichemikalien zeigten zu ca. 1,8 bis 30 % positive Reaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol (siehe Tabelle 11). Dabei zeigten die Patienten im Standard-Patch-Test neben 2-Mercaptobenzothiazol meist auch positive Reaktionen gegenüber weiteren sogenannten Gummichemikalien, wie Thiurame, Carbamate, Phenylendiamine (Edman, 1991; Foussereau und Cavelier, 1977; von Hintzenstern et al., 1991), und bei Latexprodukten auch gegenüber Naturlatex (Hevea brasiliensis; Groß, 1990; Guimaraens et al., 1992). Die Mehrzahl der Patienten reagierte, soweit geprüft, auch gegenüber Mercapto-Mix bzw. 2-Mercaptobenzothiazol-Derivaten positiv (siehe z. B. Foussereau et al., 1983; Fregert, 1969; Lynde et al., 1982 a, b, c; Mitchell et al., 1976). Reaktionen vom Soforttyp, gekennzeichnet durch anaphylaktische Reaktionen, wie unmittelbar nach dem Kontakt auftretende Hautveränderungen, allergische Rhinitis, Asthmasymptome, Kreislaufveränderungen bis hin zum allergischen Schock sowie, soweit untersucht, eine IgE-Erhöhung (Allergie Typ I), wie sie nach dem Kontakt mit 2-Mercaptobenzothiazol-haltigen Latexprodukten (OP-Handschuhe, Kondome etc.) berichtet wurden, sind nicht auf 2-Mercaptobenzothiazol, sondern auf Naturlatex zurückzuführen (siehe z. B. Axelsson et al., 1987; Carrillo et al., 1986; Ehl et al., 1988; Frosch et al., 1986; Groß, 1990; Guimaraens et al., 1992; Kleinhans, 1984 a; Seifert et al., 1987). Zur sicheren Auslösung von positiven Patch-Test-Reaktionen bei bekanntermaßen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol sensibilisierten Personen wurden Konzentrationen von 0,316 % 2-Mercaptobenzothiazol in Vaseline, entsprechend 145 µg/cm² Haut, benötigt; einige Patienten reagierten bereits auf 0,1 % (45 µg/cm² Haut) positiv (Emmett et al., 1994). Bei hautgesunden Probanden wirkte 2-Mercaptobenzothiazol im Maximierungstest mäßig und im Patch-Test mit wiederholter Applikation nicht sensibilisierend (Kligman, 1966; Magnusson und Kligman, 1970; Monsanto, 1987; Product Investigations, 1976; siehe auch Tabelle 11). Eine gute Übersichtsarbeit zur hautsensibilisierenden Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen stellt die Publikation von Feinman (1987) dar.

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, Benzothiazyldisulfid, N-tertiär-Butyl-2-benzothiazolsulfenamid, 2-(Morpholinthio)-benzothiazol, 2-(2,6-Dimethylmorpholinthio)-benzothiazol, 2-(Hexamethyleniminothio)-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 $> 2 < 3$ mg/m³. Nach der graphischen Darstellung war sie in den übrigen Jahren ≤ 1 mg/m³ und seit 1970 ist sie auf weniger als 0,25 mg/m³ 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 die-

se eine zumindest kurzzeitige Exposition gegenüber p-Aminobiphenyl nicht sicher auszuschließen. Die Berechnung der standardisierten Mortalitätsraten (SMR) umfaßte den Zeitraum vom 01.01.1955 bis 31.12.1987. 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 Prostatatumoren (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; Prostatatumoren: 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 unbekannten 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-Mercaptoben-

zothiazol 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 01.01.1955 bis 31.12.1986. Es wurden alle Arbeiter berücksichtigt, die mindestens 6 Monate exponiert und am 01.01.1955 bereits beschäftigt waren (1549 Männer, 86 Frauen) oder bis zum 31.12.1984 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 umfassende 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 mehr-

fach 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 harnblasentumorigene 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 harnblasentumorigene 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).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2-Mercaptobenzothiazol in die Kategorie 3 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe „Stoffe, die wegen möglicher krebserzeugender Wirkung beim Menschen

Anlaß zur Besorgnis geben, aber aufgrund unzureichender Informationen nicht endgültig beurteilt werden können“ und in die Gruppe C der fruchtschädigenden Stoffe „ein Risiko der Fruchtschädigung braucht bei Einhaltung des MAK-Wertes und des BAT-Wertes nicht befürchtet werden“ eingestuft. Sie hat einen MAK-Wert von 4 mg/m³ E (gemessen als einatembarer Aerosolanteil) festgesetzt und den Stoff wegen seiner sensibilisierenden Wirkung mit „Sh“ gekennzeichnet (DFG, 2000; Greim, 2000).

Der Beraterkreis „Toxikologie“ des AGS (Ausschuß für Gefahrstoffe) hat 2-Mercaptobenzothiazol in keine der drei Kanzerogenitätskategorien eingestuft. Nach Verabschiedung des Einstufungsvorschlages des Beraterkreises „Toxikologie“ durch den AGS am 07.05.2001 wird 2-Mercaptobenzothiazol in der TRGS 905 legal nicht eingestuft werden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100). Beachtung der hautsensibilisierenden Wirkung.

Anhang

Tabelle 1	Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Mercaptobenzothiazol entsprechend der EPA Test Rule (EPA, 1985 b; El Dareer et al., 1989; SoRI, 1986 a, b, c, 1987 a, b)
Tabelle 2	Akute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 3	Subakute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 4	Hautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 5	Schleimhautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 6	Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien
Tabelle 7	In vitro Gentoxizitätsteste mit 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 10	Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol
Tabelle 11	Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Mercaptobenzothiazol entsprechend der EPA Test Rule (EPA, 1985 b; El Dareer et al., 1989; SoRI, 1986 a, b, c, 1987 a, b)

a) Einmalige und wiederholte orale Applikation sowie einmalige intravenöse Applikation an der Fischer-344-Ratte

	0,592 mg/kg KGW		55,5 mg/kg KGW		ca. 0,5 mg/kg KGW		0,602 mg/kg KGW	
	einmalig oral		einmalig oral		wiederholt oral (15 Tage)		einmalig i.v.	
	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen	Männchen	Weibchen
Ausscheidung im Urin innerhalb 8 Stunden	53 - 63	16 - 64	43 - 85	20 - 69	15 - 52	49 - 59	47 - 95	69 - 101
8 - 24 Stunden	13 - 25	1 - 14	18 - 35	15 - 32	15 - 59	31 - 48	7 - 30	4 - 16
24 - 48 Stunden	0,2 - 4,9	1,7 - 4,8	1,8 - 6,4	3,2 - 5,9	4,1 - 8,2	3,8 - 5,1	0,7 - 6,5	0,7 - 2,7
48 - 72 Stunden	0,2 - 1,3	0,3 - 4,0	0,3 - 1,9	0,7 - 2,0	2,6 - 5,8	1,1 - 1,6	0,4 - 1,5	0,6 - 1,4
72 - 96 Stunden	0,05 - 0,17	0,15 - 0,29	0,17 - 0,54	0,78 - 1,70	1,08 - 3,21	0,55 - 0,87	n.b.	n.b.
Gesamtausscheidung innerhalb 96 Stunden im Urin	93 ± 6,9	72,1 ± 17,8	106 ± 14	103 ± 23	90,7 ± 8,9	101 ± 4	90,9 ± 9,2	96,1 ± 8,1
mit den Faeces	9,2 ± 2,36	5,9 ± 2,4	5,56 ± 0,88	4,03 ± 1,59	9,99 ± 1,75	5,22 ± 0,46	15,1 ± 11,4	3,79 ± 2,17
(% der applizierten Radioaktivität, gegebenenfalls gerundet, Gesamturinwert zuzüglich Käfigspülwasser)							(innerhalb 72 Stunden)	
Halbwertszeiten (Stunden) α und β für die Elimination								
aus dem Gesamtblut α	4,53	6,45	2,96	2,16	4,7	8,56	0,8	0,74
β	439	559	76600	105	6000	5780[1)]	2320	129
aus dem Plasma α	4,01	4,01	3,03	3,2	4,13[1)]	3,73	1,06	1,06
β	87,4	66	72,9	95	312	79,6	22,1	54,9
Gewebeaktivität nach 8 Stunden im Körper[2)]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	8,181	4,486	n.b.	n.b.
Gesamtblut	2,27	2,37	1,39	1,25	3,29	1,93	9,19	8,03
Plasma	1,08	0,939	0,799	0,636	2,05	0,924	8,39	5,46
(% der applizierten Radioaktivität)							(nach 1 Stunde)	
Restaktivität bei Versuchsende im Körper[3)]	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	1,918	1,546	n.b.	n.b.
Gesamtblut	1,29	1,35	0,42	0,51	1,53	1,2	1,74	1,52
Plasma	0,033	0,055	0,009	0,012	0,036	0,028	0,045	0,055
(% der applizierten Radioaktivität)	(nach 96 Stunden)		(nach 96 Stunden)		(nach 96 Stunden)		(nach 72 Stunden)	
Gesamtwiederfindung	103 ± 7	79,3 ± 18,8	112 ± 14	108 ± 24	n.b.	n.b.	108 ± 10	102 ± 7
(% der applizierten Radioaktivität)								
Metaboliten	insgesamt 7 mögliche Metaboliten, davon 2 Hauptmetaboliten, Spuren von MBT und MBTS (nur an je einem Tier analysiert)				2 Metaboliten (ein Thioglukuronid und ein vermutlich an der SH-Gruppe oxidierter Metabolit, kein MBT oder MBTS)		insgesamt 4 Metaboliten, davon 2 Hauptmetaboliten, Spuren von MBT (nur an je 1 Tier/Geschlecht analysiert)	

Tabelle 1. Vergleichende Studien zu Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Mercaptobenzothiazol entsprechend der EPA Test Rule (EPA, 1985 b; El Dareer et al., 1989; SoRI, 1986 a, b, c, 1987 a, b)

b) Einmalige dermale Applikation bei der Fischer-344-Ratte und bei Hartley-Meerschweinchen

	24,7 µg/Tier, 48 Stunden[4]		24,7 µg/Tier, 48 Stunden[4]	36,1 µg/Tier, 96 Stunden		36,1 µg/Tier, 96 Stunden
	okklusiv, Ratte		okklusiv, Meerschweinchen	okklusiv, Ratte		okklusiv, Meerschweinchen
	2 Männchen	2 Weibchen	2 Weibchen	Männchen	Weibchen	Weibchen
Resorption	24,57	14,16	20,35	16,1	17,5	33,4
(% der applizierten Radioaktivität)	(Summen der Ausscheidungen mit Urin und Faeces)			± 2,8	± 1,9	± 8,2
				(Summen der Ausscheidungen mit Urin und Faeces und Gehalt im Gesamtblut (Blutmasse 9 % der Körpermasse))		
Gesamtausscheidung im Urin	22,2 - 24,1	13,1 - 14,5	16,6 - 23,5	14,7	16,5	32,6
mit den Faeces	1,26 - 1,57	0,112 - 0,608	0,037 - 0,558	0,98	0,64	0,369
(% der applizierten Radioaktivität, Gesamturinwert zuzüglich Käfigspülwasser)	(jeweils innerhalb 48 Stunden)		(innerhalb 48 Stunden)	(jeweils innerhalb 96 Stunden)		(innerhalb 96 Stunden)
Restaktivität nach 96 Stunden im Körper	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.	n.b.
Gesamtblut	n.b.	n.b.	n.b.	0,367	0,362	0,332
Plasma	n.b.	n.b.	n.b.	0,029	0,028	0,040
im Applikationsbereich gebunden[4]	n.b.	n.b.	n.b.	61,5	51,6	15,8
vom Applikationsbereich abwaschbar[4]	n.b.	n.b.	n.b.	9,12	12,8	47,3
im Applikationsbereich nachweisbar	69,6 - 76,2	81,4 - 88,7	62,9 (1 Tier)	-	-	-
(% der applizierten Radioaktivität)	(nicht gereinigte Haut plus Abdeckmaterial)					
Gesamtwiederfindung	95 - 99,9	96,5 - 102	79,5 (1 Tier)	86,6	81,9	94,4[1]
(% der applizierten Radioaktivität)				± 6,0	± 10,3	± 5,2

1) geringfügige Abweichungen in den einzelnen Publikationen, hier jeweils Angabe aus den Originalstudienberichten (SoRI, 1986 b, 1987 a, b)

2) inklusive der Gehalte im Blut; zum ersten Befundungszeitpunkt (8 Stunden) wiesen die Konzentrationen (nCi/ml bzw. g) in den befundeten Organen und Geweben folgende Reihenfolge auf: Männchen: Niere > Schilddrüse > Leber > Plasma > Blut > Lunge > Knochenmark > Herz > Milz > Fettgewebe > Gonaden > Muskelgewebe > Gehirn > Knochen; Weibchen: Schilddrüse > Niere > Blut > Plasma > Leber > Knochenmark > Lunge > Gonaden > Herz > Milz > Fettgewebe > Muskelgewebe > Gehirn > Knochen

3) Inklusive der Gehalte im Blut; in den Organen und Geweben höchste Konzentrationen in der Schilddrüse mit 6,49 bzw. 7,26 nCi/g, 0,001 % der applizierten Radioaktivität

4) Vorversuche mit Reinigung des Applikationsbereiches (Ratte 2 cm², Meerschweinchen 5 cm²) bei Applikationsende (48 Stunden); bei 2 weiteren Tieren/Geschlecht wurde gezeigt, daß 10 Minuten nach der Applikation durch eine gründliche Reinigung (1prozentige wäßrige Seifenlösung, Ethanol, Bürste) noch ca. 70 % (Ratte) bzw. ca. 77 % (Meerschweinchen) der applizierten Radioaktivität entfernt werden konnten

n.b. nicht bestimmt
MBT 2-Mercaptobenzothiazol
MBTS 2-Mercaptobenzothiazoldisulfid
KGW Körpergewicht

Ende Tabelle 1

Anfang Tabelle 2

Tabelle 2. Akute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Stamm, Geschlecht[a)]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	23000*	k.A.	LD_{50}; Schläfrigkeit und Kollaps; Sektion verendeter Tiere: Kongestionen der Lunge, geschwollene Dünndarmwände und blasse Leber mit untypisch gefärbten Bereichen	k.A.	Scientific Associates, 1956
* Die Dosis wurde als 25prozentige wäßrige Formulierung verteilt auf 2 bis 3 Einzeldosen innerhalb eines Tages appliziert. Die Autoren geben an, daß bei Applikation als Emulsion eine höhere Toxizität festgestellt wurde (LD_{50} 8000 bis 10000 mg/kg Körpergewicht (keine genaueren Angaben)).						
Ratte, Albino	oral	11804	k.A.*	LD_{50}	k.A.	Datsenko und Korneychuk, 1993
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Captax						
Ratte, Wistar, männlich	oral	7300 - 9400*	k.A.*	LD_{50}; Buckelstellung, gesträubtes Fell; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	CIVO TNO, 1977
* Geprüft wurden 5 verschiedene Chargen von 2-Mercaptobenzothiazol formuliert in Propylenglykol (keine weiteren Angaben) und LD_{50}-Werte von 7300, 8400, 8600, 9300 bzw. 9400 mg/kg Körpergewicht ermittelt.						
Ratte, Albino	oral	6000 - 7000	k.A.	letal binnen 2 Tagen	7 Tage	Litvinchuk, 1963
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	ca. 5000	k.A.*	LD_{50}; Ataxie, Piloarrektion, Aktivität reduziert, Atemstörungen (irregulärer Atem, Dyspnoe); Sektion verendeter Tiere und bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Sumitomo, 1977
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Soxinol M formuliert in Maiskeimöl.						
Ratte, männlich	oral	> 3980	k.A.*	LD_{50}; Mortalität bei 3980 mg/kg Körpergewicht 0/2; bei der Sektion am Versuchsende ab 252 mg/kg Körpergewicht Nierenveränderungen und ab 500 mg/kg Körpergewicht Leberveränderungen (keine genaueren Angaben)	14 Tage	Dow, 1961
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Captax formuliert in Maiskeimöl.						
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	3800	97,4 %*	LD_{50}; Futteraufnahme und Aktivität reduziert, Schwäche, Kollaps; Sektion verendeter Tiere: Hyperämie der Lunge, Veränderung der Leberfärbung, akute gastrointestinale Entzündung; Sektion am Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1975; Randall und Bannister, 1990
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Thiotax Powder formuliert in Maiskeimöl.						
Ratte	oral	3000	k.A.	LD_{50}	k.A.	Vanderbilt, 1975
Ratte	oral	3200	k.A.*	letal; Atemstörungen, Spasmen, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1956
* Formulierungsmittel Propylenglykol						
Ratte, Sprague-Dawley, männlich, weiblich	oral	2830	k.A.*	LD_{50}; Futteraufnahme und Aktivität reduziert, Schwäche, Kollaps; Sektion verendeter Tiere: hämorrhagische Lungen, Leberhyperämie, akute gastrointestinale Entzündung; Sektion am Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1974
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Thiotax formuliert in Maiskeimöl.						
Ratte	oral	1800	k.A.	LD_{50}	k.A.	Uniroyal, 1975

Tabelle 2. Akute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Stamm, Geschlecht[a)]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte	oral	1680	k.A.*	LD_{50}	k.A.	Kowalski und Bassendowska, 1965
* Formulierungsmittel Öl						
Ratte, männlich	oral	> 1600	k.A.	LD_{50}; Schwäche, Prostration, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1979, 1980
Ratte, Sprague-Dawley, weiblich	oral	30, 100, 300, 1000, 3000 bzw. 10000	k.A.*	Mortalität bis einschließlich 3000 mg jeweils 0/1, bei 10000 mg 1/1 und nur in dieser Dosisgruppe Schwäche, Prostration, Tremor, Krämpfe, erhöhte Atemfrequenz sowie Speichelfluß und bei der Sektion gerötete Lunge	14 Tage	Industrial Bio-Test, 1977 a
* Formulierungsmittel Maiskeimöl						
Ratte, Albino	oral	1000 - 5500	k.A.	nicht letal; dosisabhängig beeinträchtigte Mobilität, ab 5000 mg beschleunigte Atmung	7 Tage	Litvinchuk, 1963
Ratte, norwegische Hausratte	oral	500	k.A.	Mortalität: 0/2	4 bis 7	Dieke et al., 1947
Ratte, norwegische Wildratte	oral	100	k.A.	Mortalität: 0/3	4 bis 7 Tage	Dieke et al., 1947
Maus, Swiss-Albino	oral	5000	k.A.	von den Autoren als LD_{50} bezeichnet; Mortalität: in der obersten geprüften Dosis von 5120 mg/kg Körpergewicht 1/5, in den unteren Dosisgruppen von 3560 und 1280 mg/kg Körpergewicht 0/5; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	7 Tage	Arthur D. Little Inc., 1977
Maus, Albino	oral	3153	technisch	LD_{50}; Krämpfe	k.A.	Litvinchuk, 1963
Maus, Slc:ddY, männlich	oral	3140	technisch*	LD_{50}; Bauchlage, Tränen- und Speichelfluß, Zittern, Krämpfe; Sektion der verendeten Tiere und am Versuchsende ohne Befund	7 Tage	Hasegawa et al., 1989; Ogawa et al., 1989 a, b
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Nokuseller M formuliert in Olivenöl.						
Maus, Albino	oral	3110	chemisch rein	LD_{50}; Krämpfe	k.A.	Litvinchuk, 1963
Maus, ddY, weiblich	oral	3080	k.A.*	LD_{50}; Hypoaktivität, Krämpfe; Sektion der verendeten Tiere und am Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Hasegawa et al., 1989
* Formulierungsmittel Olivenöl						
Maus, männlich	oral	2000	gereinigt*	LD_{50}; periphere Vasodilatation, Salivation, Krämpfe	7 Tage	Guess und O'Leary, 1969
* Geprüft wurde das aufgereinigte Handelsprodukt Rotax formuliert in Carboxymethylzellulose und physiologischer Kochsalzlösung.						
Maus	oral	1851	k.A.	LD_{50}	k.A.	Vanderbilt, 1975
Maus	oral	1800	k.A.*	LD_{50}; Unruhe, Störungen der Bewegungskoordination, Krämpfe, Leberveränderungen	k.A.	Vorob'eva und Mezentseva, 1962
* Formulierungsmittel Sonnenblumenöl						

Tabelle 2. Akute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Stamm, Geschlecht[a)]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Maus, männlich	oral	> 1600	k.A.	LD_{50}; Schwäche, Prostration, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1979, 1980
Maus	oral	1600	k.A.*	letal; Atemstörungen, Spasmen, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1956
* Formulierungsmittel Propylenglykol						
Maus, Slc:ddY, männlich	oral	1558	technisch*	LD_{50}; Bauchlage, Tränen- und Speichelfluß, Zittern, Krämpfe	7 Tage	Ogawa et al., 1989 a, b
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Nokuseller M formuliert in Gummi arabicum.						
Maus, Slc:ddY, weiblich	oral	1490	technisch*	LD_{50}; Bauchlage, Tränen- und Speichelfluß, Zittern, Krämpfe	7 Tage	Ogawa et al., 1989 a, b
* Geprüft wurde das Handelsprodukt Nokuseller M formuliert in Gummi arabicum.						
Maus, männlich	oral	931	gereinigt*	maximale tolerierte Dosis	7 Tage	Guess und O'Leary, 1969
* Geprüft wurde das aufgereinigte Handelsprodukt Rotax formuliert in Carboxymethylzellulose und physiologischer Kochsalzlösung.						
Kaninchen	oral	5000 - 10000*	k.A.	Mortalität bei Applikation von 5000, 6250 und 7500 mg 0/1, bei Applikation von 8750 und 10000 mg 1/1	7 Tage	Scientific Associates, 1956
* Verteilt auf 2 Dosen innerhalb von 2 Tagen.						
Kaninchen	oral	7500 - 8750	k.A.	LD_{50}	k.A.	Scientific Associates, 1974
Kaninchen	oral	2000 einmalig bzw. 200 täglich über 6 Tage	k.A.	ohne Befund (Mortalität, klinische Symptome, Hämatologie)	14 Tage	Litvinchuk, 1963
Kaninchen, Neuseeland, männlich, weiblich	dermal	> 7940 (24 Stunden semi-okklusiv auf enthaarte Haut)	97,4*	LD_{50}; Mortalität: 0/2; vorübergehend Futteraufnahme und Aktivität reduziert; Sektion am Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Younger Laboratories, 1974, 1975; Randall und Bannister, 1990
* Geprüft wurden die Handelsprodukte Thiotax und Thiotax Powder formuliert in Maiskeimöl. Die Reinheitsangabe bezieht sich auf die Publikation Randall und Bannister (1990) und im Vergleich zur ebenfalls berichteten LD_{50} Ratte oral vermutlich nur auf Thiotax Powder.						
Kaninchen, Neuseeland, männlich	dermal	300, 1000 bzw. 3000 (mit Wasser angefeuchtet 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte Bauchhaut)	k.A.	Mortalität jeweils 0/1; nach 1000 und 3000 mg leichte Erythem- und Ödembildung, leichte Schuppung nach 7 und 14 Tagen; Sektion bei Versuchsende ohne besonderen Befund	14 Tage	Industrial Bio-Test, 1977 c
Meerschweinchen	dermal	> 1000	k.A.	LD_{50}; keine Anzeichen einer Resorption über die Haut	k.A.	Eastman Kodak, 1979, 1980
Ratte, Charles-River, männlich, weiblich	inhalativ (4 Stunden)	> 1270*	k.A.	LC_{50}; Mortalität: 0/10; kurzzeitig Ptosis und Hypoaktivität; Sektion bei Versuchsende ohne Befund	14 Tage	Industrial Bio-Test, 1977 b
* Auf 50 °C erhitzt, Anteil der lungengängigen Partikel < 5 bzw. 10 µm 78,2 bzw. 10,4 %; vermutlich maximale bei 50 °C herstellbare Konzentration.						

Tabelle 2. Akute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Stamm, Geschlecht[a)]	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht bzw. mg/m³)	Reinheit	Effekt	Nachbeobachtungszeit	Literatur
Ratte, männlich	inhalativ (7 Stunden)	> ca. 715* (104,4 ppm)	k.A.*	LC_{50}; Mortalität: 0/5; klinisch ohne Befund; Sektion bei Versuchsende: Leber- und Nierenveränderungen (keine genaueren Angaben)	14 Tage	Dow, 1961
* Geprüft wurde das auf 40 °C erhitzte Handelsprodukt Captax. Nach Angabe der Autoren wurden die Tiere gegenüber der gesättigten Atmosphäre exponiert.						
Ratte	i.p.	400	k.A.	letal; Atemstörungen, Spasmen, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1956
Ratte	i.p.	300	k.A.*	LD_{50}	k.A.	Kowalski und Bassendowska, 1965
* Formulierungsmittel Öl						
Ratte	i.p.	200 - 400	k.A.	LD_{50}	k.A.	Eastman Kodak, 1980
Maus, ddY, männlich	i.p.	334,5 - 669 (2 - 4 mmol)	k.A.	LD_{50}	k.A.	Shinoda et al., 1974
Maus, männlich	i.p.	437	gereinigt*	LD_{50}; periphere Vasodilatation, Salivation, Krämpfe	7 Tage	Guess und O'Leary, 1969
* Geprüft wurde das aufgereinigte Handelsprodukt Rotax formuliert in Baumwollsamenöl.						
Maus	i.p.	400	k.A.	letal; Atemstörungen, Spasmen, Tremor	k.A.	Eastman Kodak, 1956
Maus	i.p.	200 - 400	k.A.	LD_{50}	k.A.	Eastman Kodak, 1980
Maus, männlich	i.p.	305	gereinigt*	maximale tolerierte Dosis	7 Tage	Guess und O'Leary, 1969
* Geprüft wurde das aufgereinigte Handelsprodukt Rotax formuliert in Baumwollsamenöl.						
Maus, Carworth-Farms, männlich	i.p.	> 300	k.A.*	LD_{50}	7 Tage	USAF, 1962
* Formulierungsmittel Carboxymethylzellulose						
Maus, Carworth-Farms, männlich	i.p.	150 - 200	k.A.*	LD_{50}	7 Tage	USAF, 1962
* Formulierungsmittel Wasser und Natronlauge						
Maus, CD1, 2 Männchen, 2 Weibchen/Dosis	i.p.	16,6 - 1666,6 (2mal im Abstand von 24 Stunden appliziert)	98,1 %	16,6: ohne Befund; 50,0: verminderter Muskeltonus; 166,6: verminderter Muskeltonus; 500,0: Weibchen: Mortalität 2/2 binnen 4 Stunden nach der ersten Applikation, Männchen: verminderter Muskeltonus, reduzierte Aktivität und Ptosis; 1666,6: Mortalität 4/4 unmittelbar nach der ersten Applikation	2 Tage	Pharmakon Research, 1984 c
Dosisfindungsversuch für einen Mikronukleustest, siehe Kapitel 7.6.2.						

a) soweit angegeben
k.A. keine Angabe

Ende Tabelle 2

Anfang Tabelle 3

Tabelle 3. Subakute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Symptome	Pathologische/histopathologische Veränderungen	Klinisch-chemische/hämatologische Veränderungen	Literatur
Sprague-Dawley-Ratte, männlich, weiblich, oral im Futter täglich über 4 Wochen	keine Angabe zu einer eventuellen Kontrolle*					Monsanto, ohne Jahreszahl
	ca. 357	o.B.	o.B.	keine Angaben zu entsprechenden Untersuchungen*	keine Angaben zu entsprechenden Untersuchungen*	
	ca. 714	o.B.	o.B.			
	ca. 1071	o.B.	KGW-Retardierung bei reduziertem Futterverbrauch (Männchen)			
	ca. 1429	o.B.	KGW-Retardierung bei reduziertem Futterverbrauch			
	ca. 1786	o.B.	KGW-Retardierung bei reduziertem Futterverbrauch			
* Die Studie liegt nur als Sekundärzitat vor (EC, 1996 a), aus dem der genaue Versuchsaufbau und der Befundungsumfang nicht hervorgehen. Appliziert wurden 5000, 10000, 15000, 20000 bzw. 25000 ppm im Futter.						
F344/N-Ratte, 5 M und 5 W/Dosis, oral per Schlundsonde, 12 Dosen in 16 Tagen	Kontrolle (Maiskeimöl)					NTP, 1988
	156	0/10	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	313	1/10*	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	625	2/10*	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	1250	0/10	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	2500	0/10	KGW-Retardierung	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
* Fehlsondierung Es wurde das Handelsprodukt Captax mit einer Reinheit von 96 % appliziert, Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenitätsstudie im Rahmen des NTP, histologische Befundung nur der Kontrollgruppe und der obersten Dosisgruppe.						
Ratte, 5 Tiere/Dosis, oral im Futter über 11 Tage	Kontrolle					Eastman Kodak, 1979, 1980
	91	0/5	o.B.	o.B.	o.B.	
	866	0/5	KGW und Futteraufnahme reduziert	relatives und absolutes Lebergewicht ohne pathologisches oder histopathologisches Korrelat erhöht	o.B.	
Es wurden 0,1 bzw. 1 % im Futter appliziert, Umrechnung in mg/kg KGW/Tag entsprechend der Angaben der Autoren. Die hämatologische und klinisch-chemische Befundung umfaßte Hämoglobin, Hämatokrit, Leukozytenzahl und Differentialblutbild, Aktivitäten der Alanin- und Aspartataminotransferase, Laktatdehydrogenase sowie alkalische Phosphatase, Harnstoffstickstoffgehalt und Glukose; Organgewichte wurden nur von Leber und Niere bestimmt. Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						

Tabelle 3. Subakute Toxizität von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies, Zahl/Gruppe, Behandlungsschema	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Mortalität	Symptome	Pathologische/histopathologische Veränderungen	Klinisch-chemische/hämatologische Veränderungen	Literatur
B6C3F1-Maus, 5 M und 5 W/Dosis, oral per Schlundsonde, 12 Dosen in 16 Tagen	Kontrolle (Maiskeimöl)					NTP, 1988
	188	0/10	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	375	0/10	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	750	0/10	o.B.	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	1500	4/5 W, 0/5 M	Lethargie, Prostration	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
	3000	5/5 W, 4/5 M	Lethargie, Prostration	makroskopisch o.B.	nicht untersucht	
Es wurde das Handelsprodukt Captax mit einer Reinheit von 96 % appliziert, Dosisfindungsstudie für eine Kanzerogenitätsstudie im Rahmen des NTP, keine histologische Befundung. Diese Studie stellt eine Wiederholungsstudie einer ersten Dosisfindungsstudie mit Applikation von 156, 313, 625, 1250 und 2500 mg/kg KGW dar, die aufgrund einer sehr hohen Zahl von Fehlsondierungen nicht ausgewertet wurde. Gründe, warum in der Wiederholungsstudie von der ersten Studie abweichende Dosierungen gewählt wurden, werden nicht angegeben.						
Albino-Ratte, 10 Tiere, inhalativ, 2 Stunden/Tag über 15 Tage	Kontrolle					Vorob'eva und Mezentseva, 1962
	350 - 400 mg/m³		KGW-Retardierung, Gleichgewichtsstörungen, keine Erhöhung des Sauerstoffverbrauches, keine Hinweise auf Veränderungen des Nervensystems	makroskopisch o.B.; histologisch Verdickung der Alveolartrennwände	nicht untersucht	
(keine weiteren Angaben)						
Maus, 10 M/Dosis, i.p., täglich über 1 Woche	Kontrolle (Baumwollsamenöl bzw. physiologische Kochsalzlösung)					Guess und O'Leary, 1969
	55	o.B.	o.B.	makroskopisch o.B.; histologisch nicht befundet	nicht untersucht	
	110	o.B.	Hexobarbital-Schlafzeit verlängert*	Leber: Nekrose, trübe Schwellung, fettige Degeneration, Veränderung der Zellkerne, Entzündung; Nieren: trübe Schwellung der renalen Tubuli; Lunge, Herz, Schilddrüse und Hoden o.B.	nicht untersucht	
* Den Versuchsgruppen, die das 2-Mercaptobenzothiazol in physiologischer Kochsalzlösung formuliert erhalten hatten, wurden zu Versuchsende einmalig 75 mg Natriumhexobarbital/kg Körpergewicht zur Bestimmung der Hexobarbital-Schlafzeit appliziert. Es wurde das aufgereinigte Handelsprodukt Rotax geprüft.						

M Männchen — o.B. ohne Befund
W Weibchen — k.A. keine Angabe
KGW Körpergewicht

Ende Tabelle 3

Anfang Tabelle 4

Tabelle 4. Hautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer[a)]	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	500 mg mit Wasser versetzt, 24 Stunden semiokklusiv auf die enthaarte intakte und skarifizierte Haut	ohne Befund (4 Stunden bis 7 Tage nach der Applikation)	-	nicht reizend (Reizindex 0,0/8,0)*	Younger Laboratories, 1974, 1975; Randall und Bannister, 1990
* Gemäß Federal Hazardous Substances Act, 21 CFR, § 191.11 (1964). Geprüft wurden die Handelsprodukte Thiotax und Thiotax Powder, Reinheit 97,4 % (Randall und Bannister (1990)), wobei diese Angabe im Vergleich zur ebenfalls berichteten Schleimhautreizwirkung vermutlich nur auf Thiotax Powder zutrifft.					
Kaninchen	500 mg mit 0,5 ml Wasser versetzt, 24 Stunden okklusiv auf die enthaarte intakte Rückenhaut	ohne Befund (24 und 72 Stunden nach der Applikation)	-	nicht reizend	Arthur D. Little Inc., 1977
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Kaninchen	unverdünnte Verbindung 10mal auf die intakte und 3mal auf die skarifizierte Bauchhaut, 10prozentige Lösung in Dowanol DPM 10mal auf die intakte Ohr- und die intakte Bauchhaut und 3mal auf die skarifizierte Bauchhaut appliziert	leichte Reizeffekte weitestgehend unabhängig vom Applikationsmodus mit leichter Hyperämie und leichter Schuppung	alle Befunde binnen 21 Tagen reversibel	leicht reizend	Dow, 1961
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Kaninchen	intradermale Irritation	leichte Reizeffekte	k.A.	leicht reizend	Guess und O'Leary, 1969
0,5-, 1-, 2- bzw. 4prozentige Suspensionen von 2-Mercaptobenzothiazol (aufgereinigtes Handelsprodukt Rotax, keine Angaben zur Reinheit) in Carboxymethylzellulose-Kochsalzlösung bzw. Baumwollsamenöl wurden intradermal je einem Tier in die enthaarte Rückenhaut appliziert. Zur Sichtbarmachung des Areals und zur Evaluierung der Stärke der Irritation wurde den Tieren innerhalb von 30 Minuten durch die Ohrvene 1 ml/kg einer 1prozentigen Trypanblau-Lösung verabreicht. 24 Stunden nach der intradermalen Applikation wurde der Grad der Irritation (Erytheme, Ödeme, Nekrosen) beurteilt. 48 Stunden nach Behandlung wurden die Tiere getötet und zur mikroskopischen Untersuchung Gewebeproben der Applikationsstellen entnommen. Nur 2-Mercaptobenzothiazol als 4prozentige Ölsuspension wirkte reizend. Die Reizwirkung wurde als schwach und vorübergehend klassifiziert und war schwächer als diejenige einer 20prozentigen Ethanol-Lösung (Positivkontrolle). Histologisch wurde 24 Stunden nach Injektion der 4prozentigen Ölsuspension eine schwache Entzündung diagnostiziert. Die histologische Untersuchung 48 Stunden nach der Applikation war ohne Befund.					
Kaninchen	Effekt auf die Heilung skarifizierter Haut	ohne Befund	-	-	Guess und O'Leary, 1969
Die geschorene Rückenhaut von 4 Neuseeland-Kaninchen wurde mit 70prozentigem Alkohol betupft und dann mit einem Skalpell oberflächlich 4mal eingeritzt (1 cm Länge, 2 mm Tiefe und 0,5 cm voneinander entfernte Schnitte). Auf das gesamte Areal von etwa 1 cm x 2 cm² wurde 2-Mercaptobenzothiazol (aufgereinigtes Handelsprodukt Rotax, keine Angaben zur Reinheit) in öliger oder wäßriger Suspension in den Konzentrationen 0,5, 1, 2 und 4 % aufgetragen. Die Applikationsstellen wurden täglich bezüglich des Ausmaßes der Erythembildung, der Abheilung der Narbenbildung und des Auftretens anderer Effekte befundet. Es wurde kein Einfluß von 2-Mercaptobenzothiazol auf das Heilverhalten der Einschnitte beobachtet. Haarwuchs und die Zeit bis zur vollständigen Abheilung waren in allen Fällen der Kontrolle entsprechend.					
Kaninchen	2- - 10prozentige wäßrige Suspensionen subkutan	ohne Befund	-	k.A.	Litvinchuk, 1963
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Meerschweinchen	wäßrige Paste	ohne Befund (24 Stunden nach der Applikation)	-	k.A.	Du Pont, 1948

Tabelle 4. Hautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol					
Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer[a)]	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Meerschweinchen	10prozentige Formulierung in Aceton und Maiskeimöl, 24 Stunden dermal	leichte Reizeffekte	k.A.	k.A.	Eastman Kodak, 1956
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Meerschweinchen	okklusiv	leichte Reizeffekte	k.A.	leicht reizend	Eastman Kodak, 1979, 1980
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Meerschweinchen	offen, über 10 Tage wiederholt appliziert	Verstärkung der Reizeffekte (vermutlich gegenüber der einmaligen okklusiven Applikation, siehe oben) bei 2/5 Tieren	k.A.	k.A.	Eastman Kodak, 1979, 1980
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
a) soweit angegeben k.A. keine Angaben					

Ende Tabelle 4

Tabelle 5. Schleimhautreizende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Spezies	Richtlinie bzw. Applikationsmenge, -art, -dauer[a)]	Befund	Reversibilität	Bewertung (durch die Autoren)	Literatur
Kaninchen	100 mg mit 0,1 ml Wasser versetzt, Augen nicht gespült	Iritis und Konjunktivitis bei 4/4 befundeten Augen, Cornea ohne Befund	binnen 7 Tagen Iritis reversibel, Konjunktivitis Grad 1 nach Draize) persistent bei 2/4 Tieren	reizend	Arthur D. Little Inc., 1977
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Kaninchen	100 mg als Puder, Augen vermutlich nach 24 Stunden gespült	leichte Reizeffekte mit Ausfluß und Erythem der Konjunktiven	binnen 48 Stunden reversibel	nicht reizend (Reizindex 1,3/110)*	Younger Laboratories,1974
* Gemäß Federal Hazardous Substances Act, 21 CFR, § 191.12 (1964). Geprüft wurde das Handelsprodukt Thiotax, keine Angabe zur Reinheit.					
Kaninchen	100 mg als Puder, Augen vermutlich nach 24 Stunden gespült	leichte bis mäßige Reizeffekte mit Ausfluß und Erythem der Konjunktiven	binnen 72 Stunden reversibel	leicht reizend (Reizindex 3,2/110)*	Younger Laboratories, 1975; Randall und Bannister, 1990
* Gemäß Federal Hazardous Substances Act, 21 CFR, § 191.12 (1964). In der Publikation Randall und Bannister (1990) wird die Wirkung als praktisch nicht reizend bewertet. Geprüft wurde das Handelsprodukt Thiotax Powder, Reinheit 97,4 %.					
Kaninchen	100 mg unverdünnt, Augen nicht gespült, Befundung nach Draize	Iritis und Konjunktivitis bei 3/3 Tieren, Corneaveränderungen bei 1/3 Tieren	binnen 72 Stunden reversibel	leicht reizend (Reizindex 18,3/110)	Industrial Bio-Test, 1977 d
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Kaninchen	unverdünnte Verbindung und 10prozentige Suspension in Propylenglykol, Augen ausgewaschen und nicht ausgewaschen	leichte Reizeffekte mit leichter bis mäßiger Schmerzreaktion und leichter Konjunktivitis	binnen 24 (unverdünnte Verbindung) bzw. 48 Stunden (verdünnte Verbindung) reversibel	sehr leicht reizend	Dow, 1961
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Kaninchen	2- - 10prozentige wäßrige Suspensionen	ohne Befund	ohne Befund	nicht reizend	Litvinchuk, 1963
Kaninchen	keine Angabe	leichte Reizeffekte bei 3/3 Tieren, keine Veränderungen der Adnexa oder der Cornea	keine Angabe	leicht reizend	Eastman Kodak, 1979, 1980
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
a) soweit angegeben					

Anfang Tabelle 6

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	0,4 % einmalig intradermal und 10 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 7 Tage nach der dermalen Induktion (jeweils mäßig reizende Konzentration)	Freunds Adjuvans zusammen mit der intradermalen Induktion	10 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration), 24 Stunden okklusiv, 14 Tage nach der dermalen Induktion mit 3 Wiederholungen (1mal/Woche)	6/10 (keine Angabe zum Befundungszeitpunkt)	mäßig sensibilisierend	Goodwin et al., 1981
In einer Wiederholung des Testes mit intradermalen Induktionskonzentrationen von 0,4, 0,2 bzw. 0,1 % bei ansonsten identischem Testprozedere reagierten in Abhängigkeit der Induktionskonzentration 6/10, fraglich 1/10 bzw. 0/10 Tieren mit positiven Reaktionen auf die Challenge-Behandlung. Keine Angaben zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Dunkin-Hartley-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	0,4 % einmalig intradermal, 10 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 6 bis 8 Tage nach der intradermalen Induktion	Freunds Adjuvans zusammen mit der intradermalen Induktion	10 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration), 24 Stunden okklusiv, 12 bis 14 Tage nach der dermalen Induktion	80 bzw. 100 % (24 bzw. 48 Stunden nach der Challenge)	stark sensibilisierend	Basketter und Scholes, 1992; Basketter et al., 1993; Scholes et al., 1992
Es wurde 2-Mercaptobenzothiazol mit einer Reinheit von 98 %, formuliert in Aceton/Polyethylenglykol 400 (70:30, v/v, dermale Applikation) bzw. Aceton/Polyethylenglykol 400/physiologische Kochsalzlösung (6:20:74, v/v, intradermale Applikation), zwischen die Schulterblätter (Induktion) bzw. auf die Flanke (Challenge) appliziert. Der Test erfolgte in Parallelstudien in zwei Laboratorien.						
Mischzucht-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	einmalige intradermale Injektion, Natriumlaurylsulfat dermal (8 Tage nach der intradermalen Induktion), dermale Induktion, 48 Stunden, 9 Tage nach der intradermalen Induktion	Freunds Adjuvans zusammen mit der intradermalen Induktion	Patch-Applikation 14 Tage nach der dermalen Induktion	5/12 (24 bis 144 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Ziegler et al., 1972
Keine Angaben zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols und den applizierten Konzentrationen.						
Hartley-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	1 % einmalig intradermal, Natriumlaurylsulfat dermal (6 Tage nach der intradermalen Induktion), 5 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 7 Tage nach der intradermalen Induktion	Freunds Adjuvans zusammen mit der intradermalen Induktion	0,1 % dermal, 24 Stunden okklusiv, 14 Tage nach der dermalen Induktion	5/5 (1 und 24 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Kaniwa et al., 1990 a, 1992
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols, das zur intradermalen Induktion in Olivenöl, zur dermalen Induktion in Vaseline und zur Challenge in Aceton formuliert wurde. In weiteren Versuchen der Arbeitsgruppe wurde die Abhängigkeit der Zahl der positiv reagierenden Tiere von den jeweils zur Induktion bzw. Challenge applizierten 2-Mercaptobenzothiazol-Konzentrationen gezeigt (Nakamura et al., 1994).						

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
Hartley-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	97 % (24 und 48 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Trimmer und Freeman, 1988
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Hartley-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	1 % einmalig intradermal, 25 % dermal, 48 Stunden okklusiv, eine Woche nach der intradermalen Induktion	Freunds Adjuvans zusammen mit der intradermalen Induktion	15 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 14 Tage nach der dermalen Induktion	8/20 (24 Stunden nach der Challenge)	mäßig sensibilisierend	Magnusson und Kligman, 1969, 1970
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols. Von je 20 Tieren, bei denen zur Induktion 2-Mercaptobenzothiazol nur intradermal (1 %) bzw. nur dermal (25 %) appliziert wurde, reagierte jeweils nur ein Tier positiv auf die Challenge-Behandlung.						
Albino-Meerschweinchen, Maximierungstest nach Magnusson und Kligman	Versuchsgruppe 1: 3 % täglich über 3 Wochen dermal bzw. Versuchsgruppe 2: einmalig Heparin intradermal, gefolgt von 5 % 8mal in 3 Wochen dermal bzw. Versuchsgruppe 3: 1000 µg einmalig intradermal in das Ohr bzw. Versuchsgruppe 4: 3 % täglich über 3 Wochen dermal und 100 µg täglich über 3 Wochen intradermal	Freunds Adjuvans zusammen mit den intradermalen Induktionen	750 µg dermal, 11 bis 14 Tage nach der Induktion	in den 4 Versuchsgruppen 6/36, 6/40, 4/40 bzw. 18/42	sensibilisierend	Barlogova und Stolcova, 1984
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten in Aceton formulierten technischen 2-Mercaptobenzothiazols. In einem Zusatzexperiment konnten Kreuzreaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol nachgewiesen werden.						
Meerschweinchen, modifizierter Draize-Test	0,75 % einmalig intradermal	ohne Adjuvans	0,3 % intradermal (marginal reizende Konzentration) und 10 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration) auf verschiedene Flankenseiten, 14 Tage nach der Induktion	0/10 (24 Stunden nach der Challenge)	nicht sensibilisierend	Goodwin et al., 1981
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols						

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
Meerschweinchen, Single Injection Adjuvans Test (SIAD)	0,4 % einmalig intradermal (mäßig reizende Konzentration)	Freunds Adjuvans als Formulierungsmittel für die Induktion	10 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration), 6 Stunden okklusiv, 12 bis 14 Tage nach der Induktion mit 3 Wiederholungen (1mal/Woche)	0/10 (18 und 42 Stunden nach der Challenge)	nicht sensibilisierend	Goodwin et al., 1981
In einer Wiederholung des Testes mit zusätzlicher Patch-Induktion (10 %) bei ansonsten identischem Testprozedere reagierte 1/10 Testtieren mit fraglich positiven Reaktionen auf die Challenge-Behandlung. Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Hartley-Meerschweinchen, Landsteiner-Draize-Test	0,1 % wiederholt intradermal (10 Injektionen in 3 Wochen)	ohne Adjuvans	0,1 % intradermal, 14 Tage nach der letzten Induktion	6/6 (24 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Cannon Laboratories, 1977
Keine Angabe zur Reinheit des in physiologischer Kochsalzlösung formulierten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Hartley-Meerschweinchen, Landsteiner-Draize-Test	0,1 % wiederholt intradermal (10 Injektionen in 3 Wochen)	ohne Adjuvans	0,1 % intradermal, 14 Tage nach der letzten Induktion	0/20	nicht sensibilisierend	Magnusson und Kligman, 1969, 1970
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Pirbright-White-Meerschweinchen, Optimierungstest	0,1 % wiederholt intradermal (9 Injektionen in 3 Wochen)	Freunds Adjuvans in der 2. und 3. Induktionswoche	0,1 % intradermal, 14 Tage nach der letzten Induktion, 5 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration), 24 Stunden okklusiv, 14 Tage nach der intradermalen Challenge	19/20 (intradermale und dermale Challenge, 24 Stunden nach der jeweiligen Challenge)	stark sensibilisierend	Maurer et al., 1979
Es wurde 2-Mercaptobenzothiazol p.a. formuliert in 30prozentigem wäßrigem Propylenglykol bzw. Freunds Adjuvans appliziert.						
Meerschweinchen, Brulos-Patch-Test	0,5 g dermal, 48 Stunden okklusiv, 10 Applikationen in 4 Wochen	Freunds Adjuvans je einmal in der 1. und der 2. Induktionswoche	1 % in Vaseline, eine Woche nach der letzten Induktion	50 % (1 bis 72 Stunden nach der Challenge)	mäßig sensibilisierend	Bourrinet et al., 1979
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						
Hartley-Meerschweinchen, Buehler-Patch-Test	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	29 bzw. 53 % bei der 1. bzw. 2. Challenge (24 oder 48 Stunden nach der jeweiligen Challenge)	sensibilisierend	Trimmer und Freeman, 1988
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
Dunkin-Hartley-Meerschweinchen, Buehler-Patch-Test	20 % dermal (minimale reizende Konzentration), 6 Stunden okklusiv, 1mal/Woche über 3 Wochen	keine Angabe	10 % dermal (maximale nicht reizende Konzentration), 6 Stunden okklusiv, 12 bis 14 Tage nach der Induktion	20 bzw. 55 % (24 bzw. 48 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Basketter et al., 1993
Es wurde 2-Mercaptobenzothiazol mit einer Reinheit von 98 %, formuliert in Aceton/Polyethylenglykol 400 (70:30, v/v), auf die enthaarte und unenthaarte Haut der Schulterblätter (Induktion) bzw. Flanke (Challenge) appliziert. Der Test erfolgte in Parallelstudien in zwei Laboratorien.						
Hartley-Meerschweinchen, Buehler-Patch-Test	5 % dermal (minimale reizende Konzentration), 24 Stunden okklusiv, 3mal/Woche über 2 Wochen	keine Angabe	0,1, 0,5 bzw. 2 % dermal (2 % minimale nicht reizende Konzentration), 24 Stunden okklusiv, 14 Tage nach der Induktion	7/10, 2/10 bzw. 0/10 in der 2, 0,5 bzw. 0,1 %-Gruppe (24 Stunden nach der Challenge)	sensibilisierend	Wang und Suskind, 1984, 1986, 1988
Keine Angabe zur Reinheit des 2-Mercaptobenzothiazols, als Formulierungsmittel wurde weiße Vaseline verwendet. In einem Kreuzsensibilisierungsexperiment in der 2 %-Dosisgruppe 7 Tage nach der Challenge-Behandlung mit 2-Mercaptobenzothiazol reagierten von den 7 Tieren mit positiven Reaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol 3 Tiere auch mit positiven Reaktionen auf 2prozentige Formulierungen von Morpholinylmercaptobenzothiazol und alle gegenüber Morpholinylmercaptobenzothiazol sensibilisierten Tiere auch auf 2-Mercaptobenzothiazol. Kreuzsensibilisierungen gegenüber Morpholin und 4,4'-Dithiodimorpholin zeigten sich nicht.						
Meerschweinchen, Patch-Test	0,5 M okklusiv dermal	keine Angabe	0,5 und 0,05 M	0/12	nicht sensibilisierend	Kantoh et al., 1985
Weitere Angaben sind der im wesentlichen in Japanisch geschriebenen Arbeit nicht zu entnehmen.						
Meerschweinchen, Hautsensibilisierungstest	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	ohne Befund	nicht sensibilisierend	Eastman Kodak, 1956
Keine weiteren Angaben.						
Meerschweinchen, Hautsensibilisierungstest	keine Angabe	keine Angabe	keine Angabe	0/5	nicht sensibilisierend	Eastman Kodak, 1979, 1980
Keine weiteren Angaben.						
CBA/Ca-Maus, local lymph node assay	25 µl einer 10-, 25- bzw. 50prozentigen Formulierung in Dimethylformamid täglich dermal über 3 Tage, 4 bis 5 Tage nach der 1. Behandlung 20 µCi ^{3}HTdR i.v., 5 Stunden nach der ^{3}HTdR-Applikation Tötung der Tiere und Bestimmung der Proliferation der Aurikularlymphknotenzellen durch Messung der Inkorporation von ^{3}HTdR	ohne Adjuvans	entfällt	dosisabhängig erhöhte Proliferationsrate der Lymphknotenzellen im Vergleich zur Kontrolle	stark sensibilisierend	Basketter und Scholes, 1992; Basketter et al., 1993, 1994; Scholes et al., 1992
Parallelstudien in 4 unabhängigen Laboratorien. Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.						

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
CBA/Ca-Maus, local lymph node assay	10-, 25- bzw. 50prozentige Formulierung in Dimethylformamid täglich dermal über 3 Tage, 5 Tage nach der 1. Behandlung 20 µCi ^{3}HTdR i.v., 5 Stunden nach der ^{3}HTdR-Applikation Tötung der Tiere und Bestimmung der Proliferation der Aurikularlymphknotenzellen durch Messung der Inkorporation von ^{3}HTdR	ohne Adjuvans	entfällt	erhöhte Proliferationsrate der Lymphknotenzellen im Vergleich zur Kontrolle	stark sensibilisierend	Corning Hazleton, 1996
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98 %.						
BALB/c-Maus, local lymph node assay	25 µl einer 2,5-, 5- bzw. 10prozentigen Formulierung täglich dermal über 3 Tage, nach einem weiteren Tag Tötung der Tiere und Bestimmung der Proliferation der Aurikularlymphknotenzellen durch Messung der Inkorporation von ^{3}HTdR in vitro	ohne Adjuvans	entfällt	dosisabhängig erhöhte Proliferationsrate der Lymphknotenzellen im Vergleich zur Kontrolle	sensibilisierend	Ikarashi et al., 1993 a, b
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols, das in Aceton-Olivenöl (4:1) formuliert auf die Ohrhaut appliziert wurde.						
BALB/c-Maus, optimierter local lymph node assay	25 µl einer 0,2- bzw. 2prozentigen Formulierung einmalig intradermal in die Abdominalhaut, nach 5 Tagen täglich 10 % dermal über 3 Tage, einen Tag nach der letzten dermalen Induktion Tötung der Tiere und Bestimmung der Proliferation der Aurikularlymphknotenzellen durch Messung der Inkorporation von ^{3}HTdR in vitro	Freunds Adjuvans als Formulierungsmittel für die intradermale Induktion	entfällt	in Abhängigkeit der Konzentration der intradermalen Induktionsformulierung erhöhte Proliferationsrate der Lymphknotenzellen im Vergleich zur Kontrolle und zum oben genannten Test (Ikarashi et al., 1993 a, b) ohne Applikation von Freunds Adjuvans	sensibilisierend	Ikarashi et al., 1993 b
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols, das zur dermalen Induktion in Aceton-Olivenöl (4:1) formuliert auf die Ohrhaut appliziert wurde.						

Tabelle 6. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol in tierexperimentellen Studien

Spezies, Studientyp	Induktion	Adjuvans	Challenge	Inzidenz positiv reagierender Tiere	Bewertung durch die Autoren	Literatur
C57BL/10 bzw. DBA/2-Maus, popliteal lymph node assay	1 mg/Tier in den Ballen des hinteren rechten Fußes, nach 7 Tagen Tötung der Tiere und Gewichtsbestimmung der Popliteallymphknoten	ohne Adjuvans	entfällt	Lymphknotengewicht der behandelten rechten Hinterbeine im Vergleich zu den unbehandelten linken Hinterbeinen und der unbehandelten Kontrolle bei den C57BL/10-Mäusen erhöht, bei den DBA/2-Mäusen nur gegenüber den unbehandelten Beinen	fraglich*	Kammüller et al., 1989

* Nach der textlichen Darstellung wiesen die Befunde auf eine sensibilisierende Wirkung hin. Nach der tabellarischen Darstellung waren die Befunde jedoch nicht signifikant. Keine Angabe zur Reinheit des in DMSO formulierten 2-Mercaptobenzothiazols.

a) soweit angegeben
^{3}HTdR [^{3}H]-Methylthymidin

Ende Tabelle 6

Anfang Tabelle 7

Tabelle 7. 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 7. 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, nicht bis in den toxischen Bereich geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Hedenstedt et al., 1981
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 97, TA 98, TA 100, TA 102, Präinkubationstest	1 - 1000 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix (keine weiteren Angaben)	negativ	negativ	BFG, 1984
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Präinkubationstest mit unabhängiger Wiederholung	8 - 200 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Crebelli et al., 1984 a
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 94 % (keine Angaben zu Verunreinigungen).					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Präinkubationstest, Parallelprüfung in zwei Laboratorien mit einer oder zwei unabhängigen Wiederholungen	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
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.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100	0 - 100 µg/Platte, Toxizität geprüft	S9-Mix	negativ	negativ	Yamaguchi et al., 1991
Weitere Angaben sind der in Japanisch abgefaßten Arbeit nicht zu entnehmen.					
Salmonella/Mikrosomen-Test, Salmonella typhimurium TA 98, TA 100	1 - 100 µg/Platte	S9-Mix	negativ	negativ	Ebringer et al., 1985
Weitere Angaben sind der in Tschechisch abgefaßten Arbeit nicht zu entnehmen.					
Escherichia coli Sd-4-73, Induktion von Streptomycin-unabhängigen Mutanten	keine genauen Angaben	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Szybalski, 1958
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					

Tabelle 7. In vitro Gentoxizitätsteste mit 2-Mercaptobenzothiazol

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
V79/HPRT-Test, 6-Thioguaninresistenz, Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters (V79)	0 - 300, Toxizität geprüft	nicht geprüft	negativ	nicht geprüft	Donner et al., 1983
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
CHO/HPRT-Test, 6-Thioguaninresistenz, Ovarzellen des Chinesischen Hamsters (CHO-K1-BH4), 2 Parallelprüfungen	1 - 50 (- S9), 10 - 300 (+ S9), höhere Konzentrationen zu toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Pharmakon Research, 1984 b
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,1 %.					
L5178Y/TK-Test, Trifluorthymidinresistenz, Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK), Test an jeweils 3 Parallelproben mit einer (- S9) bzw. zwei (+ S9) unabhängigen Wiederholungen	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
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.					
L5178Y/TK-Test, Trifluorthymidin- oder Bromdesoxyuridinresistenz, Maus-Lymphoma-Zellen (L5178Y/TK), Test mit drei unabhängigen Wiederholungen	1,56 - 100, obere Konzentrationen stark toxisch	S9-Mix aus Aroclor 1254-induzierter Rattenleber	negativ*	negativ*	Litton Bionetics, 1979
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.					

Tabelle 7. 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	3,75 - 150 (- S9), 3,75 - 120 (+ S9), konzentrationsabhängig toxisch	S9-Mix aus Rattenleber (keine weiteren Angaben)	schwach positiv*	schwach positiv*	Litton Bionetics, 1985
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 ≤ 10 %; + S9 1,7- bis 2,7fach erhöhte Mutationsraten in Konzentrationsbereichen mit einem relativen Wachstum von 7 bis 20 %). Die Autoren bewerteten 2-Mercaptobenzothiazol sowohl mit als auch ohne S9-Mix als schwach mutagen in stark toxischen Konzentrationsbereichen.					
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	1 - 100 µg/Platte	keine Angabe	negativ		Ebringer et al., 1985
Weitere Angaben sind der in Tschechisch abgefaßten Arbeit nicht zu entnehmen.					

Tabelle 7. In vitro Gentoxizitätsteste mit 2-Mercaptobenzothiazol

Testsystem	Geprüfter Konzentrationsbereich (µg/ml)	Metabolische Aktivierung	Ergebnis		Literatur
			ohne metabolische Aktivierung	mit metabolischer Aktivierung	
Saccharomyces cerevisiae D4, Induktion von Tryptophan-unabhängigen Mutanten (mitotische Genkonversion), Standard-Plattenin-korporationstest	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.					
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 7. 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
Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 96,3 % (keine Angaben zu Verunreinigungen; siehe Zeiger et al., 1990). * 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.					
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.					

Ende Tabelle 7

Anfang Tabelle 10

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	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)					Springborn Laboratories, 1989 b; Rodwell et al., 1990
	300	ohne Befund	ohne Befund*	ohne Befund	nicht untersucht	
	1200	Speichelfluß, urinverfärbtes Fell, mit dunklem Material verschmierte Schnauzenregion	ohne Befund*	ohne Befund	nicht untersucht	
	1800	Körpergewichtsverlust, reduzierte Futteraufnahme, 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 a, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						
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	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	600	Speichelfluß	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	1000	Speichelfluß	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	1500	Körpergewichtsretardierung, Speichelfluß, urinverfärbtes Fell	ohne Befund	ohne Befund	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 a, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/ fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
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	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	150	ohne Befund	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	300	relatives und absolutes Lebergewicht erhöht, leichte, aber nicht signifikante Körpergewichtsretardierung	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985 a, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (vor bzw. nach der Studie analysiert).						
Teratogenitäts-/Embryotoxizitätsstudie, Dosisfindung, Neuseeland-Kaninchen, 5 Tiere/Dosis, orale Applikation per Schlundsonde an den Gestationstagen 6 - 18, Tötung am 29. Gestationstag	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	Mortalität 3/6*, 1 Abort	-*	-*	nicht untersucht	
	1500	Mortalität 5/6*, erschwerte Atmung	-*	-*	nicht untersucht	
* Bei den verendeten 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 a, 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. Gestationstag	Kontrolle (Maiskeimöl)					Hardin et al., 1981
	200 (MTD)*	ohne Befund*	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
* 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 14tägigen Nachbeobachtungszeit von weniger als 10 % festzustellen war.						

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol						
Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/ fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
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

* Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols in den in englischen Textteilen (Abstract, Tabellen) der in Japanisch abgefaßten Publikation.

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/ fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
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)					Bionetics Research, 1968 b
	300 (C3H-Maus)	relatives Lebergewicht erhöht	ohne Befund	ohne Befund	nicht untersucht	
	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 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	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)					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 Futteraufnahme 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, Neugeborenengewicht, 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 a, 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 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	Toxische Effekte bei den Elterntieren	Embryotoxische/ fetotoxische Effekte	Teratogene Effekte	Entwicklung der Nachkommen	Literatur
Vorstudie zur oben genannten 2-Generationenstudie, 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)					Springborn Laboratories, 1989 f
	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	
	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 Lebenstage 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 Lebenstagen 21 bis 35 ca. 700 mg/kg Körpergewicht/Tag auf. Studie entsprechend der TSCA-Richtlinien (EPA, 1985 a, 1987, 1988), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,5 bzw. 98,1 % (siehe oben genannte Springborn Laboratories-Studien).						
3-Generationenstudie, Ratte (keine weiteren Angaben)	5000 ppm im Futter	keine Hinweise auf Effekte auf die Reproduktion oder Laktation				FMC, 1957

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	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 (Cytoxan als Positivkontrolle und die Basaldiät als Negativkontrolle)					Rodwell et al., 1991; Springborn Laboratories, 1989 d
	ca. 95 - 238 (2500 ppm im Futter)	kurzzeitige Körpergewichtsretardierung*	ohne Befund*	nicht untersucht	nicht untersucht	
	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 a, 1987), Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols 98,1 %.

Tabelle 10. Reproduktionstoxische Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol

Studientyp, Testsystem	Dosis (mg/kg Körpergewicht/Tag bzw. mg/m³)	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)					Aleksandrov, 1982
	200 (1. Gruppe)	Verlängerung des Östrus	Fetengewicht reduziert, Gesamtembryomortalität und postimplantative Embryomortalität erhöht	nicht untersucht	nicht untersucht	
	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.						

Ende Tabelle 10

Anfang Tabelle 11

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Induktion	Challenge	Inzidenz positiver Befunde	Bewertung durch die Autoren	Literatur
1. Teste an hautgesunden Probanden					
Maximierungstest, 25 Probanden, männlich	25 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 5mal, nach Vorbehandlung mit 5 % Natriumlaurylsulfat (24 Stunden okklusiv, zur Induktion einer mäßigen Reizung)	10 % dermal, 48 Stunden okklusiv, 48 Stunden nach Vorbehandlung mit 10 % Natriumlaurylsulfat (1 Stunde okklusiv, zur Induktion einer subklinischen Reizung)	9/24	mäßig sensibilisierend	Kligman, 1966; Magnusson und Kligman, 1970
Keine Angabe zur Reinheit des verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols.					
Patch-Test, 50 Probanden	50 % dermal, 24 Stunden okklusiv, 3mal/Woche, insgesamt 15mal	Patch-Applikation nach 10 bis 14 Tagen	0/50	nicht sensibilisierend	Monsanto, 1987; Product Investigations, 1976
Geprüft wurde das Handelsprodukt Thiotax formuliert in Dimethylphthalat, keine Angabe zur Reinheit.					

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
2. Untersuchungen an Kollektiven mit arbeitsplatzbedingtem Kontakt gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol oder Gummiprodukten				
2.1 Mitarbeiter der gummiproduzierenden bzw. -verarbeitenden Industrie				
Patch-Test	Arbeiter einer gummiverarbeitenden Fabrik in Nokia, Finnland, Januar 1976 bis Dezember 1980 (1798 Mitarbeiter im Jahresmittel), im genannten Berichtszeitraum 21 versicherungsseitig anerkannte Fälle von arbeitsplatzbedingter allergischer Kontaktdermatitis	Gummichemikalien (MBT, MBT-Mix, MMBT)	+ 1 anerkannter Fall (positiv gegenüber MBT, MBT-Mix, MMBT)	Kilpikari, 1982
Patch-Test	Mitarbeiter von 5 Schuhfabriken der Regio Emilia-Romagna, 1992 bis 1994 (246, 201 weiblich, 45 männlich, 16/246 (6,5 %) mit allergischer Kontaktdermatitis besonders der Hände und Arme)	ECDRG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 3/246 (1,2 %) gegenüber MBT, + 1/246 (0,4 %) gegenüber MBT-Mix	Mancuso et al., 1996
Patch-Test	Mitarbeiter von Betrieben, in denen u. a. auch 2-Mercaptobenzothiazol verwendet wurde, 1971 (1088)	Gummichemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 11/1088 (1 %)	Ziegler und Süß, 1974/75
Patch-Test	Patienten mit positiven Patch-Test-Reaktionen gegenüber Gummichemikalien, 1953 bis 1958 (63, davon 16 in der Gummiindustrie beschäftigt)	Gummichemikalien (MBT)	+ 34/63 (54 %), von den in der Gummiindustrie beschäftigten 10/16 (62,5 %)	Herrmann und Schulz, 1960
Patch-Test	Patienten der Kliniken des deutschen Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken, die berufsbedingt gegenüber Leder oder Schuhen exponiert waren, Januar 1990 bis Dezember 1994 (61)	DKG-Standardtestserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 3/61 (4,9 %)	Koch et al., 1996
Patch-Test	Arbeiter einer Reifenfabrik, 1983 bis 1985 (204)	Standardserien (MBT-Mix)	- 0/204 (0 %) gegenüber MBT-Mix	Zina et al., 1987

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Mitarbeiter mit Hautveränderungen einer Fabrik für Dekorationsartikel aus Papier unter Verwendung von Phenol-Formaldehyd-Harzen, Dezember 1985 bis September 1986 (89, Kontrolle 89 Patienten einer Hautklinik)	ICDRG-Testserie ergänzt (MBT-Mix)	- 0/89 (0 %) gegenüber MBT-Mix, Kontrolle + 3/89 (3,4 %) gegenüber MBT-Mix	Bruze und Almgren, 1988
2.1.1 Mitarbeiter der gummiproduzierenden bzw. -verarbeitenden Industrie, Einzelfallberichte				
Patch-Test	Arbeiter (52 Jahre) in der Polyurethanproduktion beschäftigt, mit Erythemen an Händen, Unterarmen und im Gesicht	Chemikalien der Polyurethanproduktion	- gegenüber MBT, positiv gegenüber Hydrochinonmonobenzylether, Mercaptobenzimidazol, 2,5-Di-tert-butyl-hydrochinon	Higashi und Matsumura, 1987
2.2 Mitarbeiter der metallverarbeitenden Industrie				
Patch-Test	Metallarbeiter mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Schneidöle mit 2-Mercaptobenzothiazol-Anteilen (12)	Schneidöle und Schneidölbestandteile (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 7/12 (58,3 %)	Fregert und Skog, 1962
Patch-Test	Metallarbeiter mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis (100)	Standardserie und Gummichemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 15/100 (15 %)	Conde-Salazar und Urcuyo, 1976
Patch-Test	Metallarbeiter mit Dermatosen der Hände und/oder Unterarme (40, davon 8 mit nachgewiesener Kontaktsensibilisierung)	ICDRG-Testserie, Verbindungen aus dem Arbeitsumfeld (MBT: 1 % in Vaseline, MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 1/40 (2,5 %) gegenüber MBT-Mix	de Boer et al., 1989
Patch-Test	Metallarbeiter getestet in 2 englischen Kliniken mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Schneidöle, 1986 bis 1987 (174, 157 männlich, 17 weiblich, 43 % mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie, Schneidölbestandteile (MBT-Mix)	+ 2/174 (1,2 %) gegenüber MBT-Mix	Grattan et al., 1989
Patch-Test	Metallarbeiter mit Dermatitiserkrankungen in Singapur, Januar 1986 bis Dezember 1990 (274, 180 männlich, 94 weiblich, 57 (65,7 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	- 0/274 (0 %)	Goh und Yuen, 1994
2.3 Mitarbeiter der Filmmaterial-verarbeitenden bzw. -produzierenden Industrie				
Patch-Test	Mitarbeiter eines Filmentwicklungslabors in Stockholm, Schweden, 1983 bis 1986 (65, 13 (20 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	Filmchemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	- 0/65 (0 %)	Lidén, 1989
Patch-Test	Mitarbeiterin (45 Jahre) einer Fabrik für Filme mit Dermatitis an den Händen nach dem Umgang mit Filmemulsionen	keine genauen Angaben (MBT)	+ 1/1	Rudzki et al., 1981
2.4 Klinikpersonal mit arbeitsplatzbedingtem Umgang mit 2-Mercaptobenzothiazol-haltigen Produkten, insbesondere Handschuhen				
Patch-Test	Chirurgen mit allergischer Kontaktdermatitis an den Händen gegenüber Operationshandschuhen (11)	NACDG-Testserie (MBT-Mix: CBS, MBTS, MMBT jeweils 0,333 % in Vaseline)	+ 7/11 (63,6 %) gegenüber MBT-Mix	Fisher, 1975, 1985
Patch-Test	Mitarbeiter eines Krankenhauses in Perugia, Italien, mit arbeitsplatzbedingter allergischer Kontaktdermatitis, 1992 bis 1993 (14)	GIRDCA-Testserie (MBT: 1 %)	+ 2/14 (14,3 %)	Stingeni et al., 1995

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Personal einer Klinik in Turku, Finnland, mit Handdermatitis, 1970 bis 1979 (102)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 3/102 (2,9 %) gegenüber MBT-Mix	Lammintausta et al., 1982 a
Patch-Test	Mitarbeiter mit Heilberufen einer Klinik in Warschau, Polen, mit Verdacht auf arbeitsplatzbedingte allergische Kontaktdermatitis (152)	klinikinterne Testserie (MBT)	+ 1/152 (0,7 %)	Rudzki, 1979
Patch-Test	Personal (Küchenpersonal, Putzdienst, Hilfsschwestern, OP-Schwestern) einer Klinik in Turku, Finnland, das häufig sogenannte feuchte Arbeiten ausgeführt hat (536 bzw. 586 (unterschiedliche Angaben in den beiden Publikationen), 115 (21,5 bzw. 19,6 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	erweiterte ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 1/536 bzw. 586 (ca. 0,2 %) gegenüber MBT-Mix	Lammintausta, 1983; Lammintausta et al., 1982 b
Patch-Test	Personal einer Klinik in Groningen, Niederlande, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien (12)	Gummichemikalien (MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,25 % in Vaseline)	- 0/12 (0 %) gegenüber MBT-Mix	Nater, 1975
Patch-Test	Mitarbeiter mit Heilberufen einer Klinik in Tampere, Finnland (512, davon 23 mit positivem Scratch-Test gegenüber Latexhandschuhen)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	- 0/23 gegenüber MBT-Mix	Turjanmaa, 1987
2.5 Berufstätige mit arbeitsplatzbedingter Kontaktdermatitis allgemein				
Patch-Test	Postmitarbeiter in Schweden mit Kontaktekzemen durch das Tragen von Gummifingerkappen (24), Kontrolle: Postmitarbeiter ohne Kontaktekzemen durch das Tragen von Gummifingerkappen (20), Patienten einer Klinik mit nicht allergischen Hauterkrankungen (10)	Gummichemikalien und -produkte, bekannte Allergene (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 15/24 (62,5 %) - 0/30 (0 %; Kontrollen)	Eriksson und Östlund, 1968
Patch-Test	Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis an den Händen durch das berufsbedingte Tragen von Schutzhandschuhen (5)	Gummichemikalien und Handschuhmaterial (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 1/5 (20 %) (MBT im Handschuhmaterial chemisch nicht nachweisbar)	Kaniwa et al., 1994 b
Patch-Test	Bergleute mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen durch das Tragen von Gummischuhen (25), davon 17 mit positiven Patch-Test-Reaktionen auf Gummichemikalien	Gummichemikalien, bekannte Allergene (MBT: 1 % in Eucerin)	+ 11/25 (44 %)	Götz und Istvanovic, 1963
Patch-Test	Arbeiter mit berufsbedingter Kontaktdermatitis an den Füßen durch das Tragen von Sicherheitsschuhen (13)	Materialien und Chemikalien der Schuhindustrie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 2/13 (15,4 %)	Foussereau et al., 1986
Patch-Test	Patienten einer Klinik in England mit arbeitsplatzbedingter Kontaktdermatitis, 1968 bis 1977 (292)	europäische Standardserie (MBT und MBT-Mix)	+ 12/292 (4,1 %) gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Wilkinson et al., 1980
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Lodz, Polen, mit Verdacht auf arbeitsplatzbedingte allergische Kontaktdermatitis, Januar 1989 bis März 1994 (334, 46 (13,8 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 11/334 (3,3 %) bzw. 11/46 (23,9 %) der Patienten mit positiven Patch-Test-Reaktionen	Kiec-Swierczynska, 1995
Patch-Test	Postmitarbeiter in Dänemark mit Kontaktekzemen durch das Tragen von Gummifingerkappen (51)	Gummichemikalien und -produkte (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 1/51 (2 %)	Roed-Petersen et al., 1977

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Brüssel, Belgien, mit Verdacht auf arbeitsplatzbedingte allergische Kontaktdermatitis an den Händen (400, 225 männlich, 175 weiblich, 197 (49,3 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ergänzte ICDRG-Testserie (MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 7/400 (1,75 %) gegenüber MBT-Mix (1,8 % der Frauen und 1,7 % der Männer)	Lachapelle und Tennstedt, 1979
Patch-Test	Mitarbeiter einer Papierfabrik und einer Molkerei in Schweden mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis (63) und als Kontrollgruppe Mitarbeiter ohne Hautveränderungen (15)	Standardserie, Materialien aus dem Arbeitsumfeld (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 1/63 (1,6 %) der Mitarbeiter mit Hautveränderungen bzw. 0/15 der Kontrollgruppe	Meding et al., 1993
Patch-Test	Beschäftigte von Rinderfarmen und Melker in den Niederlanden mit Dermatosen an den Händen (32, 15 (47 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	Gummichemikalien, bekannte Allergene (MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,25 % in Paraffin, MBT: 1 % in Vaseline (nur bei 6 Personen getestet))	- 0/32 (0 %) gegenüber MBT-Mix + 1/6 gegenüber MBT	te Lintum und Nater, 1973; Nater, 1975
Patch-Test	Friseure mit Verdacht auf arbeitsplatzbedingte allergische Kontaktdermatitis, 1981 (24)	arbeitsplatzbezogene Chemikalien (MBT: 2 %)	- 0/24 (0 %)	Warshawshki et al., 1981
Patch-Test	Arbeiter einer Kupferhütte mit entzündlichen Veränderungen der Lippen nach dem Tragen von Gasmasken (57)	keine Angaben	+ 22 positiv gegenüber Gummichemikalien (Captax, Altax, Thiurad und/oder Neozon D)	Antoniev und Gerasimenko, 1976
2.5.1 Berufstätige mit arbeitsplatzbedingter Kontaktdermatitis allgemein, Einzelfallberichte				
Patch-Test	Arbeiter (Schlosser, 53 Jahre) mit pustulöser Dermatose an den Handinnenflächen nach dem berufsbedingten Umgang mit schwarzen Gummimatten	ICDRG-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ gegenüber MBT, MMBT, Thiuramen und Carbamaten	Schoel und Frosch, 1990
Patch-Test	Arbeiter einer Reifenfabrik (37 Jahre) mit Unterarm- und Gesichtsekzem	europäische Standardserie, Gummichemikalien und MBT-Mix	+ gegenüber MMBT	Azenha und Basto, 1990
Patch-Test	Bergarbeiter mit allergischer Kontaktdermatitis (keine weiteren Angaben im englischen Abstract der in Tschechisch geschriebenen Veröffentlichung)	keine genauen Angaben	+ gegenüber MBT und MBTS	Hegyi, 1990
Patch-Test	Töpfer (57 Jahre) mit chronischem Handekzem, der am Arbeitsplatz ein Öl mit 1 % MBT verwendet hat	europäische Standardserie (MBT)	+ gegenüber MBT und Neomycin	Wilkinson et al., 1990, 1991
Patch-Test	Patientin (58 Jahre) mit Dermatitis an den Händen nach dem Umgang mit industriellen Schmierstoffen	ICDRG-Testserie und Gummichemikalien (MBT)	- gegenüber MBT	Kalimo et al., 1989
3. Untersuchungen an Patientenkollektiven **3.1 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien**				
Patch-Test	Patienten mit Kontaktekzemen durch das Tragen oder den Umgang mit Gummiprodukten, 1934 bis 1941 (74)	Gummichemikalien und -produkte (MBT: 2 % in Öl)	+ 53/74 (71,6 %)	Bonnevie und Marcussen, 1945
Patch-Test	Patienten mit Kontaktekzemen durch das Tragen oder den Umgang mit Gummiprodukten, 1955 bis 1967 (102)	Gummichemikalien (MBT)	+ 46/102 (45,1 %)	Wilson, 1969

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten mit Dermatitis an den Händen durch das Tragen von Gummihandschuhen (42)	Gummichemikalien (MBT)	+ 15/42 (35,7 %)	Wilson, 1960
Patch-Test	Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis gegenüber Gummiprodukten in Polen, 1962 bis 1981 (335)	Standardtestserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 30 %	Rudzki et al., 1982
Patch-Test	Patienten einer Klinik mit Verdacht auf allergische ekzematöse Kontaktdermatitis, 1968 bis 1970 (540 Patienten ohne speziellen Verdacht auf Sensibilisierung durch Gummichemikalien und weitere 229 Patienten mit speziellem Verdacht auf Sensibilisierung durch Gummichemikalien und/oder Schuhe)	klinikinterne Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 7,8 % der allgemeinen Kohorte bzw. 18,8 % der Verdachtspatienten auf Gummi- bzw. Schuhallergie	Baer et al., 1973
Patch-Test	Patienten von 2 belgischen Kliniken mit Kontaktdermatitis (810, davon 55 mit positiven Patch-Test-Reaktionen gegenüber Gummichemikalien)	Standard-Testserie (MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 1 % in Vaseline)	+ 10/810 (1,2 %) bzw. 10/55 (18,2 %) der positiv gegenüber Gummichemikalien reagierenden Patienten gegenüber MBT-Mix	Song et al., 1979
Patch-Test, RAST-Test und Scratch-Test	Patienten mit Kontakturtikaria gegenüber Gummiprodukten (7)	NACDG-Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ (1/7, Patch-Test und Scratch-Test), RAST-Test negativ	Belsito, 1990
Patch-Test	Gummiekzem-Patienten (8)	klinikinterne Testserie aus Gummichemikalien und bekannten Allergenen (MBT und MBT-Derivate: 1 % in Eucerin anhydric.)	+ 1/8 (12,5 %) gegenüber MBT und MBT-Derivaten	Bandmann, 1956
Patch-Test	Patienten einer spanischen Klinik, 1978 bis 1988, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis (4680 (3264 männlich, 1416 weiblich), davon 2526 mit positiven Patch-Test-Reaktionen und davon wiederum 686 mit positiven Reaktionen gegenüber Gummichemikalien)	GEIDC-Testserie, Gummichemikalien (MBT-Mix: CBS, MBTS und MMBT jeweils 0,5 % in Vaseline und MBT: keine Angabe zur Testkonzentration)	+ 83/4680 (1,8 %) bzw. 83/2526 (3,3 %) der positiv reagierenden bzw. 83/686 (12 %) der positiv gegenüber Gummichemikalien reagierenden Patienten gegenüber MBT; + 111/4680 (2,4 %) bzw. 111/2526 (4,4 %) der positiv reagierenden bzw. 111/686 (16,2 %) der positiv gegenüber Gummichemikalien regierenden Patienten gegenüber MBT-Mix	Conde-Salazar et al., 1993

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Erlangen-Nürnberg, Januar 1985 bis März 1990 (3851, 1617 männlich, 2234 weiblich, davon 145 mit positivem Patch-Test-Ergebnis gegenüber mindestens einer Gummichemikalie)	klinikinterne Testserie, patientenbezogene Verbindungen (MBT, MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,5 %)	+ 5/3851 (0,1 %) bzw. 5/145 (3,4 %) der gegenüber Gummichemikalien positiv reagierenden Patienten gegenüber MBT; + 15/3851 (0,4 %) bzw. 15/145 (10 %) der gegenüber Gummichemikalien reagierenden Patienten gegenüber MBT-Mix	von Hintzenstern et al., 1991
Patch-Test	Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis gegenüber Gummi- oder Plastikhandschuhen (63)	ICDRG-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 3/63 (4,8 %)	Estlander et al., 1986
Patch-Test	Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis gegenüber Gummi-, Operations- und/oder Vinylhandschuhen, 1969 bis 1984 (21)	ECDRG-Testserie, klinikinterne Testserie aus Gummichemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 1/21 (4,7 %)	Frosch et al., 1987
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis (369), davon bei 52 positive Patch-Test-Ergebnisse gegenüber Gummichemikalien	keine Angaben (MBT)	+ 15/369 (4,1 %), von den gegenüber Gummichemikalien positiv reagierenden Patienten 15/52 (28,8 %)	Vincze und Korossy, 1979
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Toronto, Kanada, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien, 1981 bis 1988 (316 (22 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	Gummichemikalien (MBT: 1 %, MBT-Mix: 1 und 2 %)	+ 11/316 (3,5 %) gegenüber MBT; + 9 bzw. 10/316 (2,8 bzw. 3,3 %) gegenüber MBT-Mix 1- bzw. 2%ig	Holness und Nethercott, 1997
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien (2075)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Paraffin)	+ 3,25 %, 2,46 % der männlichen und 4,05 % der weiblichen Patienten	Rudzki und Grzywa, 1975; Rudzki et al., 1976
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Rostock mit Verdacht auf Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien, 1991 bis 1995 (135, davon 31 mit allergischer und 30 mit irritativer Kontaktdermatitis)	Standardtestserien (MBT: 1 %, MBT-Mix: 2 %)	+ 2/135* (1,48 %) gegenüber MBT; + 2/135 gegenüber MBT-Mix (1/135)	Heise et al., 1997
* zusätzlich 1/135 positiv hinsichtlich einer allergischen Kontaktdermatitis gegenüber MBT				
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Dortmund mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien, Januar 1990 bis Oktober 1991 (198, 98 männlich, 100 weiblich)	ICDRG-Testserie, Gummichemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 6/198 (3 %)	Geier et al., 1994
Patch-Test	Patienten eine Klinik in Turku, Finnland, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien, 1980 bis 1982 (3332, 995 männlich, 2337 weiblich, 158 (4,7 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie, Gummichemikalien (MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,5 %)	+ 19/3332 (0,6 %) gegenüber MBT-Mix, 0,8 % der Männer und 0,5 % der Frauen	Lammintausta und Kalimo, 1985

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
3.1.1 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien, Einzelfallberichte				
Patch-Test	Patientin (68 Jahre) mit Augenliddermatitis nach Verwendung von Augentropfen, die in einer Flasche mit Gummistöpsel verpackt waren, in der Historie Gummihandschuhdermatitis	Augentropfenbestandteile, Standardserie (MBT und MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ gegenüber MBT und Mercapto-Mix	Calnan und Cronin, 1981
Patch-Test	Patient (56 Jahre, Dermatologe) mit Sofortreaktionen gegenüber einer Tauchmaske	Gummichemikalien (MBT: 1 %)	- gegenüber MBT	Tuyp und Mitchell, 1989
3.2 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis allgemein				
Patch-Test	Kinder (2 bis 14 Jahre) mit Dermatosen (190, davon 67 mit positiven Patch-Testen)	GEIDC-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 8/67 (12 %)	De la Cuadra Oyanguren et al., 1989
Patch-Test	Patienten mit positiven Patch-Test-Reaktionen einer Klinik in Vancouver, Kanada (35)	NACDG-Testserie (MBT und MBT-Mix)	+ 4/35 (11,4 %) gegenüber MBT; + 6/35 (17,1 %) gegenüber MBT-Mix	Mitchell, 1977
Patch-Test	Patienten einer Klinik mit Kontaktdermatitis (779)	MBT	49/779 (6,3 %)	Bourrinet et al., 1979
Patch-Test	Patienten einer Klinik, September 1963 bis September 1966 (376)	klinikinterne Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 22/376 (5,9 %)	Epstein et al., 1968
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Warschau, Polen, September 1967 bis Januar 1970 (1205, 50,4 % mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Paraffin)	+ 59/1205 (4,9 %), 4,5 % der männlichen und 5,1 % der weiblichen Patienten	Rudzki und Kleniewska, 1970
Patch-Test	Patienten aus 10 nordamerikanischen Kliniken, Januar 1971 bis Juni 1972 (1200)	NACDG-Testserie (MBT: 2 %*)	+ 58/1200 (4,8 %)	Rudner et al., 1973; Rudner, 1977
* Bei Rudner (1977) wird angegeben, daß MBT-Mix geprüft worden war				
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Salvador, Brasilien, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1976 (536)	klinikinterne Testserie (MBT: 5 %)	+ 25/536 (4,7 %), 5,2 % der männlichen und 4,2 % der weiblichen Patienten	Moriearty et al., 1978
Patch-Test	Patienten aus nordamerikanischen Kliniken, 1974 bis 1975 (1900)	NACDG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: 1 %)	+ 4,1 % gegenüber MBT, + 3,3 % gegenüber MBT-Mix	Rudner, 1977
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Toronto, Kanada, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis (200, 47 % mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	Standardtestserie (MBT: 2 %, MBT-Mix: 1 % in Vaseline)	+ 8/200 (4 %) gegenüber MBT, + 2/200 (1 %) gegenüber MBT-Mix	Nethercott, 1982
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Glasgow, Schottland, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, April 1970 bis Dezember 1973 (1312, 603 männlich, 709 weiblich, 716 (54,6 %) mit positiver Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie (MBT: 1 %)	+ 60/1312 (4,6 %), 19/603 (3,2 %) der männlichen und 41/709 (5,8 %) der weiblichen Patienten	Husain, 1977
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Taipeh, Taiwan, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1978 bis 1979 (76)	klinikinterne Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 3/76 (3,9 %)	Sun, 1980

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten (Kinder) einer Klinik in Philadelphia, USA, 1971 bis 1976 (653, 98 (15 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	NACDG-Testserie (MBT)	+ 23/653 (3,5 %)	Leyden und Kligman, 1979
Patch-Test	Patienten aus Polen, Bulgarien, Ungarn, der DDR und der CSSR mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion, 1979 (2231, 953 männlich, 1278 weiblich)	Standard-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 71/2231 (3,2 %)	Schubert et al., 1982
Patch-Test	Patienten aus 6 nordamerikanischen Kliniken, 1977 bis 1981 (2297)	keine genauen Angaben (MBT: 1 %, MBT-Mix: MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,25 % in Vaseline)	+ 73/2297 (3,2 %) gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Lynde et al., 1982 a
Patch-Test	Patienten aus nordamerikanischen Kliniken, 1975 bis 1976 (900 bis 2000)	NACDG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: 1 %)	+ 3,1 % gegenüber MBT, + 2,4 % gegenüber MBT-Mix	Rudner, 1977
Patch-Test	Patienten aus nordamerikanischen Kliniken, Juli 1972 bis Juni 1974 (3125 (bei Rudner (1977) werden für den Zeitraum von 1972 bis 1974 als Kohorte 3000 Personen angegeben))	NACDG-Testserie (MBT-Mix: 1 %)	+ 3 % gegenüber MBT-Mix	Rudner et al., 1975; Rudner, 1977
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Brüssel, Belgien, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1967 bis 1968 (300, 184 männlich, 116 weiblich)	ICDRG-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 9/300 (3 %), 2,2 % der männlichen und 4,3 % der weiblichen Patienten	Oleffe et al., 1972
Patch-Test	Patienten aus 10 nordamerikanischen Kliniken mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, Januar 1984 bis Mai 1985 (1132 bzw. 1141)	ergänzte NACDG-Testserie (MBT: 1 % und MBT-Mix: 1 % in Vaseline)	+ 33/1141 (2,9 %) gegenüber MBT bzw. + 30/1132 (2,7 %) gegenüber MBT-Mix	Storrs et al., 1989
Patch-Test	Patienten aus 6 europäischen bzw. nordamerikanischen Kliniken, 1971 bis 1974 (5947)	keine Angaben (MBT: 1 %, MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,25 % in Vaseline)	+ 171/5947 (2,9 %) gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Lynde et al., 1982 a; Mitchell et al., 1976
Patch-Test	Patienten einer Klinik, 1954 bis 1956 (401)	Gummichemikalien (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 11/401 (2,7 %)	Gaul, 1957
Patch-Test	Patienten mit Ekzemen einer Klinik in Vancouver, Kanada, 1972 bis 1981 (4190, 1492 männlich, 2698 weiblich)	klinikinterne Testserien (MBT: 1 %, MBT-Mix: MBT, MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,25 % bzw. MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,33 % in Vaseline)	+ 109/4190 (2,6 %), 3,0 % der weiblichen und 2,4 % der männlichen Patienten gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Lynde et al., 1982 b
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Melbourne, 1976 bis 1978 (486)	Standard-Testserie (MBT: 1 % in Paraffin, MBT-Mix)	+ 12/486 (2,5 %) gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Nurse, 1979
Patch-Test	Patienten aus 8 ungarischen Kliniken (2847)	klinikinterne Testserien (MBT)	+ 71/2847 (2,5 %)	Korossy, 1979
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Singapur mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1978 (844)	klinikinterne Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 20/844 (2,4 %)	Rajan und Khoo, 1980

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Liverpool, Großbritannien (403)	ICDRG-Testserie (MBT und MBT-Mix)	+ 9/403 (2,2 %) gegenüber MBT, + 10/403 (2,5 %) gegenüber MBT-Mix	Macfarlane et al., 1989
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Wycombe, England, 1974 bis 1976 (992)	europäische Standardserie (MBT und MBT-Mix)	+ 22/992 (2,2 %) gegenüber MBT und/oder MBT-Mix	Wilkinson et al., 1980
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Edinburgh, Schottland, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, Oktober 1970 bis Mai 1985 (496, 193 männlich, 303 weiblich, 339 (68,3 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie (MBT: 2 %, MBT-Mix: 2 %)	+ 11/496 (2,2 %) gegenüber MBT, + 16/496 (3,2 %) gegenüber MBT-Mix	Vestey et al., 1986
Patch-Test	Patienten (Kinder, Durchschnittsalter 9,2 Jahre) einer Klinik in Glasgow, Schottland, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1979 bis 1993 (92)	europäische Standardserie (MBT, MBT-Mix)	+ 2/92 (2,2 %) gegenüber MBT, + 2/92 (2,2 %) gegenüber MBT-Mix	Stables et al., 1996
Patch-Test	Patienten aus 14 nordamerikanischen Kliniken, August 1985 bis Juli 1989 (3968 bzw. 3979), in der Publikation von Holness et al. (1995) wird die geprüfte Kohorte mit 4055 Personen angegeben	NACDG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: MBTS, CBS, MMBT jeweils 0,33 % in Vaseline)	+ 2,1 % gegenüber MBT, + 2,5 % gegenüber MBT-Mix	Nethercott et al., 1991; Holness et al., 1995
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Polen mit atopischer Dermatitis (93)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 2/93 (2,1 %)	Rudzki und Grzywa, 1975
Patch-Test	Dermatitispatienten aus 8 europäischen Kliniken, März 1967 bis Juli 1968 (4825, 2039 männlich, 2786 weiblich, 45 % mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion) aufgeschlüsselt nach den beteiligten Kliniken: Kopenhagen (800, 300 männlich, 500 weiblich) Göteborg (800, 262 männlich, 538 weiblich) London (800, 358 männlich, 442 weiblich) Lund (800, 320 männlich, 480 weiblich) München (800, 377 männlich, 423 weiblich) Wycombe (132, 53 männlich, 79 weiblich) Bari (315, 202 männlich, 113 weiblich) Nijmegen (378, 166 männlich, 212 weiblich)	ICDRG-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 98/4825 (2,0 %, 1,7 % männlich, 2,3 % weiblich) + 22/800 (2,75 %) + 8/800 (1 %) + 38/800 (4,75 %) + 10/800 (1,25 %) + 9/800 (1,13 %) + 7/132 (5,3 %) + 2/315 (0,6 %) + 2/378 (0,5 %)	Bandmann et al., 1972; Fregert et al., 1969; Gabler-Sandberger, 1975
Patch-Test	Patienten einer chinesischen Klinik mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, März 1988 bis März 1989 (204, 69 männlich, 135 weiblich, davon 119 mit positiven Patch-Test-Reaktionen)	europäische Standard-Testserie (MBT und MBT-Mix: keine Angabe zu den geprüften Konzentrationen)	+ 4/204 (2 %) gegenüber MBT bzw. + 6/204 (2,9 %) gegenüber MBT-Mix	Fan und Zhao, 1990
Patch-Test	Patienten aus 6 skandinavischen Kliniken (Bergen, Helsinki, Kopenhagen, Lund, Göteborg, Stockholm), 1964 bis 1965 (1629, 756 männlich, 873 weiblich, 551 (33,8 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	Testserie aus 10 Substanzen (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 2 % der männlichen (vermutlich 15/756) und 1 % der weiblichen (vermutlich 9/873) Patienten	Magnusson et al., 1966

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten (Kinder) mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis in Alborg, Dänemark, 1975 bis 1980 (168, davon 77 (45,8 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 3/168 (1,8 %) gegenüber MBT-Mix	Veien et al., 1982
Patch-Test	Patienten aus 2 ungarischen Kliniken mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, Oktober 1965 bis Juli 1968 (1284)	klinikinterne Testserien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 22/1284 (1,7 %)	Korossy et al., 1969
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Saskatoon, Kanada, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, Januar 1983 bis Juni 1987 (468)	Standard-Testserien (MBT-Mix)	+ 1,6 % (1,8 % der männlichen und 1,5 % der weiblichen Patienten) gegenüber MBT-Mix	Hogan et al., 1988
Patch-Test	Patienten aus 8 Kliniken der West-Slowakei (5266, 1675 männlich, 3591 weiblich)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 81/5266 (1,54 %, 1,61 % der männlichen und 1,5 % der weiblichen Patienten)	Hegyi et al., 1994
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Manchester, Großbritannien (4721 bzw. 4722 (uneindeutige Angaben))	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 73/4722 (1,5 %) bzw. 77/4721 (1,6 %) (uneindeutige Angaben) gegenüber MBT-Mix	Shehade et al., 1991
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Lagos, Nigeria, 1979 bis 1983 (453)	Standard-Testserie (MBT-Mix)	+ 7/453 (1,5 %) gegenüber MBT-Mix	Olumide, 1985
Patch-Test	Patienten einer Klinik, 1985 bis 1988 (1244, davon 45 % mit positiven Patch-Test-Ergebnissen)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 16/1244 (1,3 %) gegenüber MBT-Mix	Caperan et al., 1990
Patch-Test	Patienten aus 6 dänischen Kliniken mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, September 1985 bis Februar 1986 (2166, 696 männlich, 1470 weiblich)	europäische Standard-Testserie (MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 26/2166 (1,2 %), 10/696 (1,4 %) der männlichen und 16/1470 (1,1 %) der weiblichen Patienten jeweils gegenüber MBT-Mix	Christophersen et al., 1989
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Nogoya, Japan, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1976 bis 1979 (256)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix: 2 %)	+ 3/256 (1,2 %) gegenüber MBT-Mix	Hirano und Yoshikawa, 1982
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Utrecht, Niederlande, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1974 (250)	bekannte Allergene (MBT-Mix: 1 %)	+ 3/250 (1,2 %) gegenüber MBT-Mix	Young und Houwing, 1987
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Utrecht, Niederlande, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1984 (614)	bekannte Allergene (MBT-Mix: 1 %)	+ 7/614 (1,1 %) gegenüber MBT-Mix	Young und Houwing, 1987
Patch-Test	Patienten einer Klinik in München, 1971 bis 1972 (3067, 1339 männlich, 1728 weiblich)	vermutlich ICDRG-Testserie	+ 1,1 % der männlichen und 0,9 % der weiblichen Patienten	Gabler-Sandberger, 1975
Patch-Test	Patienten (Kinder) einer Klinik in Straßburg mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1969 bis 1978 (87)	ICDRG-Testserie (MBT)	+ 1/87 (1,1 %)	Levy et al., 1980

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten aus 12 italienischen Kliniken mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, Januar 1984 bis Dezember 1988 (23541), davon ca. 60 % mit positiven Patch-Test-Ergebnissen	GIRDCA-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix)	Inzidenzen in den einzelnen Testjahren als % der positiven Patch-Test-Ergebnisse + 0,8 - 1,1 % (MBT), + 0,9 - 1,1 % (MBT-Mix)	Gola et al., 1992
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Prag, 1982 bis 1984 (807, 372 (46 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 8/807 (1 %)	Machácková, 1986
Patch-Test	Patienten der Kliniken des deutschen Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken, Januar 1990 bis Dezember 1994 (20067)	DKG-Standardtestserie	+ 180/20067 (0,9 %)	Koch et al., 1996
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Toronto, Kanada, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, 1981 bis 1988 (1353)	ECDRG- oder NACDG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: 1 und 2 %)	+ 12/1353 (0,9 %) gegenüber MBT, + 12 bzw. 19/1353 (0,9 bzw. 1,4 %) gegenüber MBT-Mix (1- bzw. 2%ig)	Holness und Nethercott, 1997
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Odense, Dänemark, 1973 bis 1977 (3225, 1451 männlich, 1774 weiblich), bei 1038 (38 %) mindestens ein positives Patch-Test-Ergebnis	ICDRG-Testserie (MBT-Mix)	+ 30/3225 (0,9 %) bzw. von den Patienten mit mindestens einem positiven Patch-Test 30/1038 (2,9 %) gegenüber MBT-Mix	Hammershoy, 1980
Patch-Test	Patienten aus italienischen Kliniken mit Kontaktdermatitis, 1984 bis 1987 (18497)	GIRDCA-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix)	+ 146/18497 (0,8 %) gegenüber MBT bzw. + 178/16783 (1 %) gegenüber MBT-Mix	Sertoli et al., 1989
Patch-Test	Ekzem- und Dermatitispatienten einer Klinik in Beijing, China, 1989 (124)	europäische Standardserie (MBT-Mix: 2 %)	+ 1/124 (0,8 %) gegenüber MBT-Mix	Zhang et al., 1991
Patch-Test	Personen mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Händen aus einer Gruppe von 20000 zufällig ausgewählten Bürgern (20 bis 65 Jahre) Göteborgs, Schweden (1081, 355 männlich, 726 weiblich)	Standard-Testserie (MBT-Mix: 2 %)	+ 0,7 % gegenüber MBT-Mix (1,1 % der Männer und 0,6 % der Frauen)	Meding und Swanbeck, 1990
Patch-Test	Patienten einer Klinik mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis, insbesondere der Hände, Oktober 1968 bis Januar 1969 (140, 71 männlich, 69 weiblich, 49 (35 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	klinikinterne Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 1/140 (0,7 %)	Agrup et al., 1970
Patch-Test	Patienten einer Klinik in München, 1977 bis 1983 (12026, 4775 männlich, 7202 weiblich, 49 ohne Geschlechtszuordnung, 4494 (37,4 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion (in der Publikation Gollhausen et al. (1988) wird als Umfang der Kohorte eine Zahl von 11962 Patienten genannt))	Standard-Testserie (MBT-Mix: MBT, CBS, MBTS, MMBT jeweils 0,25 % in Vaseline)	+ 68/12026 (0,6 %; 0,7 % der Männer, 0,5 % der Frauen) gegenüber MBT-Mix	Enders et al., 1988; Gollhausen et al., 1988
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Hamburg, Januar 1976 bis Dezember 1980 (5348, 2071 männlich, 3277 weiblich, 1320 (24,7 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	ICDRG-Testserie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 34/5348 (0,6 %)*	Kuhlwein und Hausen, 1982

* In der Publikation ist für die 34/5348 positiv gegenüber MBT reagierenden Patienten eine Inzidenz von 1,4 % angegeben, diese kann nicht nachvollzogen werden.

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Nogoya, Japan, mit dem Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis 1976, 1977, 1979, 1980 (178)	NACDRG-Testserie (MBT: 1 %, MBT-Mix: 1 %)	+ 1/178 (0,6 %) gegenüber MBT, - 0/178 (0 %) gegenüber MBT-Mix	Hirano und Yoshikawa, 1982
Patch-Test	Patienten aus 8 deutschen Kliniken, 1990 bis 1991 (4160, 40 % männlich, 60 % weiblich, 47 % mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	DKG-Testserie (MBT)	+ 0,5 % (0,7 % der Männer und 0,4 % der Frauen)	Schnuch et al., 1993
Patch-Test	Patienten von 21 niedergelassenen Hautärzten in Norddeutschland, 1987 bis 1989 (5766)	ECDRG-Testserie ergänzt (MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 18/5766 (0,3 %) gegenüber MBT-Mix	Scheuer et al., 1992
Patch-Test	Patienten einer schwedischen Klinik, 1969 bis 1979 (8933)	ICDRG-Testserie (MBT-Mix: keine Angabe zur Testkonzentration)	+ 0,3 % (aufgrund der Analyse der Daten von 1969 bis 1979 für 1980 erwartete Inzidenz positiver Patch-Teste gegenüber MBT-Mix, 1,1 % tatsächlich gefunden)	Edman und Möller, 1982
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Prag, 1979 bis 1984 (888, 380 (42,3 %) mit mindestens einer positiven Patch-Test-Reaktion)	klinikinterne Testserie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 2/888 (0,2 %)	Novák, und Kvicalová, 1985
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Marseilles mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis (500)	Standard-Testserie und personenbezogene Verbindungen (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 1/500 (0,2 %)	Calas et al., 1978
Patch-Test	Kinder mit atopischer Dermatitis, 1970 bis 1975 (270, 0 bis 12 Jahre, 154 Jungen, 116 Mädchen, 25 Kinder mit positiven Patch-Testen)	klinikinterne Testserie (MBT und MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	- 0/270 (0 %) gegenüber MBT und MBT-Mix	Angelini und Meneghini, 1977
3.3 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Schuhe				
Patch-Test	Patienten mit allergischer Kontaktdermatitis an den Füßen, die nach Patch-Test-Prüfungen auf Schuhchemikalien oder Schuhmaterialien zurückzuführen ist, Ergebnisse aus 8 europäischen bzw. amerikanischen Kliniken, 1953 bis 1981, aufgeschlüsselt nach den beteiligten Kliniken:	Chemikalien und Materialien der Schuhindustrie	% der gegenüber Schuhchemikalien oder Materialien positiv reagierenden Patienten	Lynde et al., 1982 c
	Vancouver, Kanada, 1977 bis 1981 (119, 32 mit positiven Patch-Test-Reaktionen)	(MBT: 2 % in Vaseline)	+ 9/32 (28,1 %)	
	Bari, Italien, 1974 bis 1979 (165, 108 mit positiven Patch-Test-Reaktionen)	(MBT: 1 % in Vaseline)	+ 5/108 (4,8 %)	
	Richmond, USA, 1972 (25)	(MBT)	+ 9/25 (36 %)	
	San Francisco, USA, 1969 (43)	(MBT: 1 % in Vaseline)	+ 5/43 (11,6 %)	
	Athen, Griechenland, 1974 (25)	(MBT: 1 % in Vaseline)	+ 6/25 (24 %)	
	London, Großbritannien, 1953 bis 1959 (102)	(MBT: 1 % in Paraffin)	+ 27/102 (26,4 %)	
	London, Großbritannien, 1953 bis 1966 (213)	(MBT: 1 % in Paraffin)	+ 82/213 (38,4 %)	

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten (Kinder) einer Klinik in Bordeaux, Frankreich, mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen, Januar 1990 bis September 1995 (8)	ECDRG-Testserie (MBT und MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ 5/8 (62,5 %) gegenüber MBT, + 4/8 (50 %) gegenüber MBT-Mix	Roul et al., 1996
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen, 1982 bis 1983 (6)	ICDRG-Testserie (MBT)	+ 3/6 (50 %)	Zaitz et al., 1987
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen, 1968 bis 1971 (35)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 15/35 (42,9 %)	Adams, 1972
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen (24, davon 12 mit positiven Patch-Testen)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT und MBT-Mix: keine Angabe zu den geprüften Konzentrationen)	+ 5/12 (41,7 %) gegenüber MBT, + 7/12 (58,3 %) gegenüber MBT-Mix	Freeman, 1983
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen (25, davon 21 mit positiven Patch-Testen)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT)	+ 9/25 (36 %)	Jordan, 1972
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen (59, davon 42 mit positiven Patch-Testen)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 13/42 (30,9 %)	Dahl, 1975
Patch-Test	Patienten einer Klinik in Sydney, Australien, mit allergischer Kontaktdermatitis an den Füßen, die nach Patch-Test-Prüfungen auf Schuhchemikalien oder -materialien zurückzuführen ist, 1987 bis 1997 (55)	ECDRG-Testserie (MBT und MBT-Mix: 2 %)	+ 20/55 (36 %) gegenüber MBT, + 22/55 (40 %) gegenüber MBT-Mix	Freeman, 1997
Patch-Test	Patienten mit Dermatitis, insbesondere der Füße, nach Kontakt mit Gummiprodukten, besonders Schuhen (30)	MBT und MBT-Derivate (CBS, MBTS, MMBT), Gummichemikalien (MBT und MBT-Derivate: jeweils 1 % in Vaseline)	+ 9/30 (30 %) gegenüber MBT, meist auch positiv gegenüber den MBT-Derivaten*	Kaniwa et al., 1987, 1990 a, b, 1992, 1994 a; Kantoh et al., 1984
* Chemischer Nachweis der Verbindungen im Schuhmaterial und Nachweis einer hautsensibilisierenden Wirkung der Schuhextrakte im Maximierungstest am Meerschweinchen (bei nur einigen Patienten bzw. Proben durchgeführt)				
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen (24)	Chemikalien der Gummiindustrie (MBT und MBT-Derivate: 1 % in Vaseline)	+ 6/24 (25 %) gegenüber MBT, + 8/24 (33,3 %) gegenüber MBT-Derivaten	Blank und Miller, 1952
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis an den Füßen (25)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT: 1 % in Vaseline)	6/25 (24 %)	Varelzides et al., 1974
Patch-Test	Patienten mit allergischem Ekzem der Füße, 1961 (9)	Gummichemikalien und Chemikalien der Schuhindustrie	+ 2/9 (22 %) gegen Benzothiazol-Verbindungen	de Vries, 1964
Patch-Test	Patienten in Lissabon mit allergischer Kontaktdermatitis an den Füßen, 1974 bis 1985 (539)	klinikinterne Testserie aus 12 Substanzen bzw. europäische Standard-Testserie (MBT: 2 % in Vaseline und MBT-Mix: keine Angabe zur Testkonzentration)	+ 109/539 (20,2 %) gegenüber Mercapto-Mix	Correia und Brandao, 1986

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen, 1962 bis 1966 (17)	Chemikalien der Schuhindustrie (Benzothiazol-Verbindungen: 1 %)	+ 3/17 (17,6 %)	Suurmond und Verspijck Mijnssen, 1967
Patch-Test	Kinder mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen (34)	NACDG-Testserie (MBT und MBT-Mix: 1 %)	+ 4/34 (11,8 %) gegenüber MBT und MBT-Mix	Weston et al., 1983
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen durch das Tragen von Gummistiefeln, April 1992 bis Juni 1995 (9)	Gummichemikalien (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 1/9 (11,1 %)	Nishioka et al., 1996
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummiprodukten (31; vermutlich sind einige Patienten auch in der von Kaniwa (siehe oben) geprüften Kohorte enthalten gewesen)	Gummichemikalien (MBT: 1 %)	+ 3/31 (9,7 %)	Kantoh et al., 1985
Patch-Test	Patienten mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis an den Füßen (74, davon 43 mit positiven Patch-Testen)	Chemikalien der Schuhindustrie (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 4/43 (9,3 %)	Epstein, 1969
Patch-Test	Patienten mit Kontaktdermatitis an den Füßen (19)	Chemikalien der Gummiindustrie (MBT: 1 % in Paraffin)	+ 1/19 (5,3 %)	Ross und Obst, 1969
Patch-Test	Patienten mit ekzematöser Kontaktdermatitis an den Füßen, 1975 bis 1980 (165, 98 männlich, 67 weiblich, 108 (65,4 %) mit mindestens einem positiven Patch-Test-Ergebnis)	Chemikalien der Schuhindustrie und bekannte Kontaktallergene (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 8/165 (4,8 %)	Angelini et al., 1980
Patch-Test	Patienten mit Dermatitis an den Füßen (103, 46 (44,7 %) mit mindestens einem positiven Patch-Test-Ergebnis)	Testserien mit bekannten Allergenen und Chemikalien der Schuhindustrie (MBT)	+ (keine Inzidenzangabe)	Liu et al., 1993
3.3.1 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Schuhe, Einzelfallberichte				
Patch-Test	Patient (46 Jahre) mit Dermatitis an den Füßen	keine Angaben	+ gegenüber MBT	Rietschel, 1984
Patch-Test	Patientin (49 Jahre) mit Dermatitis an den Fußsohlen	ICDRG-Testserie (MBT und MBT-Mix)	+ gegenüber MBT, MBT-Mix, CBS und MMBT	Pecegueiro und Brandao, 1984
Patch-Test	Mädchen (8 Jahre) mit Dermatitis an den Lippen bzw. den Füßen nach dem Aufblasen eines Luftballons bzw. dem Tragen von Tennisschuhen	keine Angaben	+ gegenüber MBT, Thiuram und einem Duftstoff-Mix	Rudzki und Rebandel, 1995
Patch-Test	Junge (13 Jahre) mit Fußdermatitis	GEIDC-Testserie (MBT und MBT-Mix)	+ gegenüber MBT und MBT-Mix	Romaguera et al., 1989
Patch-Test	Junge (8 Jahre) mit Fußdermatitis nach dem Tragen von Tennisschuhen	Schuhmaterialien und Chemikalien der Schuhindustrie, Extrakte der Schuhe (MBT, MBTS)	+ gegenüber MBT und MBTS*	Jung, 1991; Jung et al., 1988

* Chemischer Nachweis der Verbindungen im Schuhmaterial

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
3.4 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Bekleidungsstücke mit Spandexanteilen (elastische Polyurethanfaser, wobei die unter den Handelsnamen Lycra, Vyrene, Numa und Blue „C“ vertriebenen Spandex-Materialien kein 2-Mercaptobenzothiazol enthalten haben (Fisher 1967 a, b; Lockey, 1974))				
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen von Büstenhaltern mit Spandexanteilen; 1966 (11)	Gewebe und Chemikalien (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 11/11 (100 %)	Allenby et al., 1966
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen von Büstenhaltern mit Polyurethangeweben (Spandex, Lycra; 5)	Gewebe und Chemikalien (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 5/5 (100 %)	Porter und Sommer, 1967
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen von Büstenhaltern mit Polyurethangeweben (Spandex, Wonderlastic; 3)	Gewebe und Gummichemikalien (MBT: 2 % in Vaseline)	+ 2/3 (66 %)	van Dijk, 1968
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen von Büstenhaltern bzw. Hüftgürteln mit Polyurethangeweben (Spandex; 10)	Gewebe und Chemikalien (MBT: 1 % in Vaseline)	+ 6/10 (60 %)	Joseph und Maibach, 1967
Patch-Test	Patientinnen mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen von Büstenhaltern bzw. Hüftgürteln mit Polyurethangeweben (Spandex, Lycra; 9)	Gewebe und Chemikalien, bekannte Allergene (MBT: 1 % in Vaseline)	- 0/9 (0 %)	Carr, 1967
3.4.1 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch Bekleidungsstücke mit Spandexanteilen (elastische Polyurethanfaser, wobei die unter den Handelsnamen Lycra, Vyrene, Numa und Blue „C“ vertriebenen Spandex-Materialien kein 2-Mercaptobenzothiazol enthalten haben (Fisher, 1967 a, b)), Einzelfallberichte				
Patch-Test	Patientin (44 Jahre) mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen eines Büstenhalters mit Polyurethangewebe (Spandex)	Gewebe und Gummichemikalien	+ 1/1	Munro-Ashman, 1966
Patch-Test	Patientin (27 Jahre) mit Kontaktdermatitis nach dem Tragen eines Büstenhalters mit Polyurethangewebe (Spandex)	Gewebe und MBT (1 %)	+ 1/1	Tanenbaum, 1967
3.5 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch medizinische Prothesen				
Patch-Test	Patienten mit Wirbelsäulenverletzungen, die nach dem Tragen von Kondomurinalen Symptome einer allergischen Kontaktdermatitis am Penis zeigten (50)	Gummichemikalien der ICDRG-Testserie, Kondommaterial (MBT-Mix)	+ 11/50 (22 %) gegenüber MBT-Mix	Bransbury, 1979
Patch-Test	Patienten mit Dermatitis gegenüber Unterschenkelprothesen (6) oder orthopädischen Korsetts (2)	GIRDCA-Standardserie und Verbindungen der Kunststoffindustrie	+ 1/8 (12,5 %) gegenüber MBT und MBT-Mix	Balato et al., 1995
3.5.1 Untersuchungen an Patienten mit bzw. mit Verdacht auf allergische Kontaktdermatitis durch medizinische Prothesen, Einzelfallberichte				
Patch-Test	Patient (77 Jahre, männlich) mit Dermatitis gegenüber Foley-Katheter (Silastic® Foley-Katheter der Dow Corning Corp. Medical Products als Dauerkatheter nach Penisresektion)	ICDRG-Testserie (MBT und MMBT: 1 %, MBT-Mix: 0,5 % in Vaseline)	+ gegenüber MBT, MBT-Mix und MMBT	Ancona et al., 1985
Patch-Test	Patient (39 Jahre, männlich) mit Kontaktdermatitis durch das Tragen einer Unterschenkelsaugprothese	GEIDC-Testserie (MBT und MBT-Derivate: 1 % in Vaseline, MBT-Mix: 2 % in Vaseline)	+ gegenüber MBT, MBT-Derivaten und MBT-Mix	Conde-Salazar et al., 1989
Patch-Test	Patient mit Fußdermatitis und Dermatitis durch das Tragen einer Beinprothese	GEIDC-Testserie (MBT-Mix)	+ gegenüber MBT-Mix	Correcher und Perez, 1981

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen

Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
3.6 Untersuchungen an Patienten mit Soforttypreaktionen, insbesondere auf Latexprodukte				
Patch-Test, Prick-Test	Patienten mit Dermatitis gegenüber Gummihandschuhen (7, davon bei 4 Personen Soforttypreaktionen (Urtikaria))	Gummichemikalien, Latex (MBT: 1 %)	- 0/7 (4/7 positiv gegenüber Latex im Prick-Test)	Köpman und Hannuksela, 1983
Patch-Test	Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen gegenüber Gummihandschuhen aus Naturlatex (5)	Gummichemikalien, Naturlatex	+ 1/5 gegenüber MBT-Mix, bei einer weiteren Patientin positiver Patch-Test gegenüber Gummichemikalien, Sofortreaktionen gegenüber Naturlatex	Kleinhans, 1984 a, b; Galinsky und Kleinhans, 1982
Patch-Test, RAST-Test	Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen gegenüber Gummihandschuhen aus Latex (3)	Gummichemikalien, Latex (MBT: 1 %)	- 0/3 gegenüber MBT, positiver Patch-Test mit Sofortreaktionen gegenüber Latex, RAST-Test gegenüber Latex positiv, spezifisches Latex-IgE erhöht	Seifert et al., 1987
3.6.1 Untersuchungen an Patienten mit Soforttypreaktionen, insbesondere auf Latexprodukte, Einzelfallberichte				
Patch-Test, RAST-Test	OP-Schwester (34 Jahre) mit anaphylaktischen Reaktionen gegenüber Gummihandschuhen aus Latex	Gummichemikalien, Latex	- gegenüber MBT und anderen Gummichemikalien, positiver Patch-Test mit Sofortreaktionen gegenüber Naturlatex, RAST-Test gegenüber Naturlatex positiv, spezifisches Latex-IgE erhöht	Spaner et al., 1989
Patch-Test	OP-Schwester (25 Jahre) mit anaphylaktischen Reaktionen gegenüber Gummihandschuhen aus Latex	keine Angaben	+ gegenüber MBT, spezifische IgE gegenüber Latex (RAST-Klasse 3,1)	Groß, 1990
Patch-Test	Patient mit Foley-Katheter (71 Jahre) mit anaphylaktischen Reaktionen auf den Katheter, in der Historie allergische Kontaktdermatitis gegenüber Gummichemikalien (Thiurame, Carbamate, MBT)	keine Angaben	+ gegenüber MBT, Thiuramen und Carbamaten, spezifische IgE gegenüber Latex (RAST-Klasse 3)	Guimaraens et al., 1992
kein Test	Patienten mit anaphylaktischen Reaktionen nach der intravenösen Applikation von Kontrastmitteln, die mit einer Einwegspritze mit Latexgummianteilen bzw. aus einer Ampulle mit einem Latexgummiverschluß appliziert wurden (2)	keine Prüfung, der Autor vermutet das in den jeweiligen Latexgummiprodukten nachgewiesene MBT als Ursache für die anaphylaktischen Reaktionen		Hamilton, 1987, 1990

Tabelle 11. Sensibilisierende Wirkung von 2-Mercaptobenzothiazol beim Menschen				
Studientyp	Kollektiv (n)	Testserie (für MBT Angabe von Prüfkonzentration und Formulierungsmittel soweit angegeben)	Positive Befunde (Inzidenz)[a)]	Literatur
3.7 Patienten mit Photoreaktionen gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol				
Patch-Test	Patient (54 Jahre; es sind dem englischen Abstract der in Japanisch geschriebenen Arbeit keine weiteren Angaben zu entnehmen)	Gummichemikalien (MBT, Licht der Wellenlänge 350 nm)	+ Patch-Test-Reaktion durch Bestrahlung verstärkt	Hara et al., 1981

a) es sind nur die Inzidenzen positiver Befunde gegenüber MBT und MBT-Mix genannt; positive Befunde gegenüber weiteren Verbindungen der jeweils geprüften Testserien werden nicht aufgeführt

MBT 2-Mercaptobenzothiazol

MBT-Mix Mischung aus verschiedenen MBT-Derivaten, in der Regel N-Cyclohexylbenzothiazylsulfenamid (CBS), Dibenzothiazyldisulfid (MBTS) und Morpholinylmercaptobenzothiazol (MMBT) und eventuell auch 2-Mercaptobenzothiazol

ECDRG European Contact Dermatitis Research Group

DKG Deutsche Kontaktallergie Gruppe

ICDRG International Contact Dermatitis Research Group

NACDG North American Contact Dermatitis Group

RAST Radio-Allergo-Sorbent-Test zur quantitativen Bestimmung von Antigen-spezifischen IgE im Serum

GEIDC Spanish Group for Research of Contact Dermatitis

GIRDCA Gruppo Italiano Ricerca Dermatiti da Contatto e Ambientali

Ende Tabelle 11

Literatur

Adams, R.M.
Shoe dermatitis
Calif. Med., 117, 12 - 16 (1972)

Agrup, G., Dahlquist, I., Fregert, S., Rorsman, H.
Value of history and testing in suspected contact dermatitis
Arch. Dermatol., 101, 212 - 215 (1970)

Aleksandrov, S.E.
Effect of vulcanization accelerators on embryonic mortality in rats
Bull. Exp. Biol. Med., 93, 107 - 109 (1982)

Allenby, C.F., Crow, K.D., Kirton, V., Munro-Ashman, D.
Contact dermatitis from spandex yarn
Br. Med. J., 1, 674 (1966)

Ancona, A., de la Torre, R.S., Evia, J.R.
Dermatitis from mercaptobenzothiazole in a Foley catheter
Contact Dermatitis, 13, 339 - 340 (1985)

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)

Angelini, G., Meneghini, C.L.
Contact and bacterial allergy in children with atopic dermatitis
Contact Dermatitis, 3, 163 - 174 (1977)

Angelini, G., Vena, G.A., Meneghini, C.L.
Shoe contact dermatitis
Contact Dermatitis, 6, 279 - 283 (1980)

Antoniev, A.A., Gerasimenko, I.V.
On occupational contact cheilites
Vestn. Dermatol. Venerol., 1, 56 - 60 (1976)
siehe auch: Chem. Abstr., 85, 129775r (1976)

Arthur D. Little, Inc.
Results of corneal, dermal and acute toxicity studies involving polaroid samples #476, #477, #478 and #479 (1977)
im Auftrag der Polaroid Corporation
NTIS/OTS 0520673

Axelsson, J.G.K., Johansson, S.G.O., Wrangsjö, K.
IgE-mediated anaphylactoid reactions to rubber
Allergy, 42, 46 - 50 (1987)

Azenha, A., Basto, A.S.
Airborne contact dermatitis from rubber
Contact Dermatitis, 23, 250 (1990)

Baer, R.L., Ramsey, D.L., Biondi, E.
The most common contact allergens
Arch. Dermatol., 108, 74 - 78 (1973)

Bakke, J.E., Feil, V.J., Zaylskie, R.G.
Isotope dilution assay for urinary methanesulfinic and methanesulfonic acids: application to detection of methylthio turnover
Biomed. Environ. Mass Spectrom., 18, 1096 - 1098 (1989)

Balato, N., Costa, L., Lembo, G., Patruno, C., Cuccurullo, F.M., Parascandolo, F., Scognamiglio, D., Ayala, F.
Allergic contact dermatitis from orthopaedic devices
Contact Dermatitis, 32, 314 - 315 (1995)

Bandmann, H.J.
Vulkanisationsbeschleuniger als Kontaktekzemallergene (Zur Analyse des „Gummiekzems“)
Hautarzt, 7, 419 - 421 (1956)

Bandmann, H.J., Calnan, C.D., Cronin, E., Fregert, S., Hjorth, N., Magnusson, B., Maibach, H., Malten, K.E., Meneghini, C.L., Pirilä, V., Wilkinson, D.S.
Dermatitis from applied medicaments
Arch. Dermatol., 106, 335 - 337 (1972)

Bannister, R.M., Beyrouty, P., Robinson, K., Broxup, B., Barnett, J.W., Jr.
Acute and subchronic neurotoxicity evaluation of 2-mercaptobenzothiazole (MBT) in rats
Toxicologist, 11, 117 (1991)

Barlogova, S., Stolcova, E.
The observation of allergogenic effect of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzoimidazole
Prac. Lék., 36, 13 - 16 (1984)

Basketter, D.A., Scholes, E.W.
Comparison of the local lymph node assay with the guinea-pig maximization test for the detection of a range of contact allergens
Food Chem. Toxicol., 30, 65 - 69 (1992)

Basketter, D.A., Selbie, E., Scholes, E.W., Lees, D., Kimber, I., Botham, P.A.
Results with OECD recommended positive control sensitizers in the maximization, Buehler and local lymph node assays
Food Chem. Toxicol., 31, 63 - 67 (1993)

Basketter, D.A., Scholes, E.W., Kimber, I.
The performance of the local lymph node assay with chemicals identified as contact allergens in the human maximization test
Food Chem. Toxicol., 32, 543 - 547 (1994)

Bayer AG
Produktdatenblatt Vulkacit Merkapto (1995 a)

Bayer AG
Produktdatenblatt Vulkacit Merkapto/C (1995 b)

Bayer AG
Produktdatenblatt Vulkacit Merkapto/MG (1995 c)

Bayer AG
Produktdatenblatt Vulkacit Merkapto/MGC (1995 d)

Belsito, D.V.
Contact urticaria caused by rubber
Dermatol. Clin., 8, 61 - 66 (1990)

BFG (BF Goodrich Company)
Bioassay: Ames Salmonella/microsome, laboratory identification number: 22, compound name: 2-mercaptobenzothiazol
unveröffentlichter Bericht (1984)

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

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

Bio-Research Laboratories Ltd.
A range-finding acute study of potential effects of 2-mercaptobenzothiazole on locomotor activity in rats
unveröffentlichter Bericht, Project No. 83800 (1989 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association

Bio-Research Laboratories Ltd.
An acute study of the potential neurotoxic effects of 2-mercaptobenzothiazole in rats
unveröffentlichter Bericht, Project No. 83801 (1989 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association

Bio-Research Laboratories Ltd.
A 3-month study of the potential effects of orally administered 2-mercaptobenzothiazole on behavior and neuromorphology in rats
unveröffentlichter Bericht, Project No. 83568 (1990)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association

Blank, I.H., Miller, O.G.
A study of rubber adhesives in shoes as the cause of dermatitis of the feet
JAMA, 149, 1371 - 1374 (1952)

Boberg, M., Wassen, J., Bunge, W.
Thiazole und Isothiazole; Benzothiazole
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 23, S. 148 - 149
Verlag Chemie, Weinheim (1983)

de Boer, E.M., van Ketel, W.G., Bruynzeel, D.P.
Dermatoses in metal workers (II). Allergic contact dermatitis
Contact Dermatitis, 20, 280 - 286 (1989)

Bonnevie, P., Marcussen, P.V.
Rubber products as a widespread cause of eczema. Report of 80 cases
Acta Derm. Venereol., 25, 163 - 178 (1945)

Bourrinet, P., Puchault, P., Sarrazin, G., Berkovic, A.
Etude comparée de quelques substances allergéniques chez l'homme et chez le cobaye
J. Pharm. Belg., 34, 21 - 26 (1979)

Bransbury, A.J.
Allergy to rubber condom urinals and medical adhesives in male spinal injury patients
Contact Dermatitis, 5, 317 - 323 (1979)

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)

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)

Bruze, M., Almgren, G.
Occupational dermatoses in workers exposed to resins based on phenol and formaldehyde
Contact Dermatitis, 19, 272 - 277 (1988)

BUA (Beratergremium für umweltrelevante Altstoffe der Gesellschaft Deutscher Chemiker)
2-Mercaptobenzothiazol
BUA-Stoffbericht 74 (Juni 1991)
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1992)

Calas, E., Castelain, P.Y., Piriou, A.
Épidémiologie des dermatoses de contact à Marseille
Ann. Dermatol. Venereol., 105, 345 - 347 (1978)

Calnan, C.D., Cronin, E.
False positive reaction to mercaptobenzthiazole from rubber in eyedrop bottle
Contact Dermatitis, 7, 283 - 284 (1981)

Cannon Laboratories, Inc.
Skin sensitization study of CR-141 and ? in guinea pigs
Bericht Nr. 7E-6314 (1977)
im Auftrag der Hercules, Incorporated
NTIS/OTS 0200534

Caperan, D., Reymond, J.L., Zambelli, P., Beani, J.C., Amblard, P.
Les tests cutanés dans l'allergie de contact. Tendance évolutive sur les quatre dernières années
Nouv. Dermatol., 9, 853 - 854 (1990)

Carr, R.D.
Spandex dermatitis
Arch. Dermatol., 96, 642 - 645 (1967)

Carrillo, T., Cuevas, M., Munoz, T., Hinojosa, M., Moneo, I.
Contact urticaria and rhinitis from latex surgical gloves
Contact Dermatitis, 15, 69 - 72 (1986)

Christophersen, J., Menné, T., Tanghøj, P., Andersen, K.E., Brandrup, F., Kaaber, K., Osmundsen, P.E., Thestrup-Pedersen, K., Veien, N.K.
Clinical patch test data evaluated by multivariate analysis
Contact Dermatitis, 21, 291 - 299 (1989)

CIVO TNO (Central Institut for Nutrition and Food Research)
Determination of the acute oral toxicity of five samples of mercaptobenzthiazole in rats
unveröffentlichter Bericht (1977)
im Auftrag der WTR

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)

Colucci, D.F., Buyske, D.A.
The biotransformation of a sulfonamide to a mercaptan and to mercapturic acid and glucuronide conjugates
Biochem. Pharmacol., 14, 457 - 466 (1965)

Conde-Salazar, L., Urcuyo, J.F.G.
Sensibilidad a los componentes de la goma en obreros de la construccion
Actas Dermo-Sifilograficas, 67, 297 - 310 (1976)

Conde-Salazar, L., LLinas Volpe, M.G., Guimaraens, D., Romero, L.
Allergic contact dermatitis from a suction socket prosthesis
Contact Dermatitis, 19, 305 - 306 (1989)

Conde-Salazar, L., del-Rio, E., Guimaraens, D., González Domingo, A.
Type IV allergy to rubber additives: a 10-year study of 686 cases
J. Am. Acad. Dermatol., 29, 176 - 180 (1993)

Corning Hazleton
Hexyl cinnamic aldehyde, 2-mercaptobenzothiazole, eugenol, propyl paraben, m-aminophenol, dimethyl isophthalate, isoeugenol and trimellitic anhydride: local lymph node assay in the mouse
unveröffentlichter Bericht Nr. 0000/188-1032 (1996)

Correcher, B.L., Perez, A.G.
Dermatitis from shoes and an amputation prosthesis due to mercaptobenzthiazole and paratertiary butyl formaldehyde resin
Contact Dermatitis, 7, 275 (1981)

Correia, S., Brandao, F.M.
Contact dermatitis of the feet
Dermatosen, 34, 102 - 106 (1986)

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)

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)

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)

De la Cuadra Oyanguren, J., Marquina Vila, A., Martorell Aragones, A., Sanz Ortega, J., Aliaga Boniche, A.
Dermatitis alérgica de contacto en la infancia: 1972 - 1987
An. Exp. Pediatr., 30, 363 - 366 (1989)

Dahl, M.V.
Allergic contact dermatitis from footwear. Shoe dermatitis in 42 patients
Minn. Med., 58, 871 - 874 (1975)

Datsenko, I.I., Korneychuk, E.P.
Kinetik des Austausches von 2-Mercaptobenzthiazol im Organismus von Tieren (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., Heft 1, 51 - 53 (1991)

Datsenko, I.I., Korneychuk, E.P.
Toxicokinetics of 2-mercaptobenzthiazol
Curr. Toxicol., 1, 161 - 166 (1993)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)
MAK- und BAT-Werte-Liste 2000
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

Dieke, S.H., Allen, G.S., Richter, C.P.
The acute toxicity of thioureas and related compounds to wild and domestic Norway rats
J. Pharmacol. Exp. Ther., 90, 260 - 270 (1947)

van Dijk, E.
Contact dermatitis due to spandex
Acta Derm. Venereol., 48, 589 - 591 (1968)

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)

Dow Chemical Company
Results of range finding toxicological tests on 2-mercaptobenzothiazole (Captax)
Bericht (1961)
NTIS/OTS 0206727

Du Pont de Nemours & Company Inc.
Toxicity of lorol-2-thiazolinyl sulfide (L-2TS) and 2-mercaptobenzothiazole (2-MT)
Report No. 10-48 (1948)
zitiert in: Syracuse Research Corporation (1985)

Eastman Kodak Company, Laboratory of Industrial Medicine
Toxicity report
Bericht (1956)
NTIS/OTS 0206742

Eastman Kodak Company
Basic toxicity of 2-benzothiozolethiol
Bericht Nr. 114481C (1979)
NTIS/OTS 0206742

Eastman Kodak Company
Toxicity and health hazard summary
Bericht, Acc. No. 902638, Lab. No. 79-55, A86-10,13, A82-1, A79-37 (1980)
NTIS/OTS 0206742

Eastman Kodak Company
Environmental safety data sheet 2-benzothiazolethiol (1981)
NTIS/OTS 0206742

Ebringer, L., Lahitová, N., Foltinová, P.
Studium der Genotoxizität pharmazeutischer Präparate mittels Schnellmethode
Bratisl. Lek. Listy, 84, 645 - 652 (1985)

EC (European Commission)
European Chemicals Bureau, Joint Research Centre, Ispra, Italien
IUCLID-Datensatz Benzothiazole-2-thiol
CD-ROM, ed. I (1996 a)

EC (European Communities)
Official Journal of the European Communities, 39, No. L 248/206 - 248/212 (1996 b)

Edman, B.
Computerized analysis of concomitant contact allergens
Contact Dermatitis, 24, 110 - 113 (1991)

Edman, B., Möller, H.
Trends and forecasts for standard allergens in a 12-year patch test material
Contact Dermatitis, 8, 95 - 104 (1982)

Ehl, W., Hartjen, A., Thiel, C., Aulepp, H., Fuchs, E.
Latex-Allergien als IgE-vermittelte Sofortreaktionen
Allergologie, 11, 182 - 187 (1988)

El Dareer, S.M., Kalin, J.R., Tillery, K.F., Hill, D.L., Barnett, J.W., Jr.
Disposition of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzothiazole disulfide in rats dosed intravenously, orally, and topically and in guinea pigs dosed topically
J. Toxicol. Environ. Health, 27, 65 - 84 (1989)

Emmett, E.A., Risby, T.H., Taylor, J., Chen, C.L., Jiang, L., Feinman, S.E.
Skin elicitation threshold of ethylbutyl thiourea and mercaptobenzothiazole with relative leaching from sensitizing products
Contact Dermatitis, 30, 85 - 90 (1994)

Enders, F., Przybilla, B., Ring, J., Burg, G., Braun-Falco, O.
Epikutantestung mit einer Standardreihe. Ergebnisse bei 12026 Patienten
Hautarzt, 39, 779 - 786 (1988)

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 a

EPA (U.S. Environmental Protection Agency)
Proposed test rule 2-mercaptobenzothiazol
Fed. Reg. 50, p. 46121 - 46133, November 6, 1985 b

EPA (U.S. Environmental Protection Agency)
Test guideline amendments
Fed. Reg. 52, No. 97, p. 19077 ff., May, 20, 1987

EPA (U.S. Environmental Protection Agency)
EPA final test rule
Fed. Reg. 53, No. 173, p. 34514 - 34531, September, 7, 1988

Epstein, E.
Shoe contact dermatitis
JAMA, 209, 1487 - 1492 (1969)

Epstein, E., Rees, W.J., Maibach, H.I.
Recent experience with routine patch test screening
Arch. Dermatol., 98, 18 - 22 (1968)

Eriksson, G., Östlund, E.
Rubber bank note counters as the cause of eczema among employees at the Swedish post giro office
Acta Derm. Venereol., 48, 212 - 214 (1968)

Estlander, T., Jolanki, R., Kanerva, L.
Dermatitis and urticaria from rubber and plastic gloves
Contact Dermatitis, 14, 20 - 25 (1986)

Fan, W.X., Zhao, B.
Study on Chinese common allergens of contact dermatitis
Dermatosen, 38, 158 - 161 (1990)

Farr, C.H., Kirwin, C.J.
Organic sulfur compounds
in: Clayton, G.D., Clayton, F.E. (eds.)
Patty's industrial hygiene and toxicology
4th ed., vol. II, part F, p. 4311 - 4372
John Wiley Sons, New York (1994)

Feinman, S.E.
Sensitivity to rubber chemicals
J. Toxicol. Cut. Ocular Toxicol., 6, 117 - 153 (1987)

Fisher, A.A.
Allergenic elements in spandex garments
JAMA, 201, 894 (1967 a)

Fisher, A.A.
Allergic contact spandex dermatitis
Arch. Dermatol., 96, 607 - 608 (1967 b)

Fisher, A.A.
„Hypoallergenic" surgical gloves and gloves for special situations
Cutis, 15, 797 - 811 (1975)

Fisher, A.A.
Management of dermatitis due to surgical gloves
J. Dermatol. Surg. Oncol., 11, 628 - 631 (1985)

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)

Foussereau, J., Cavelier, C.
La N-isopropyl-N'-phénylparaphénylènediamine a-t-elle sa place dans la batterie standard d'allergènes? Importance de cet allergène dans l'intolérance au caoutchouc
Dermatologica, 155, 164 - 167 (1977)

Foussereau, J., Menezes-Brandao, F., Cavelier, C., Herve-Bazin, B.
Allergy to MBT and its derivatives
Contact Dermatitis, 9, 514 - 516 (1983)

Foussereau, J., Muslmani, M., Cavelier, C., Herve-Bazin, B.
Contact allergy to safety shoes
Contact Dermatitis, 14, 233 - 236 (1986)

Freeman, S.
Shoe dermatitis
Austr. J. Dermatol., 24, 63 - 68 (1983)

Freeman, S.
Shoe dermatitis
Contact Dermatitis, 36, 247 - 251 (1997)

Fregert, S.
Cross-sensitivity pattern of 2-mercaptobenzothiazole (MBT)
Acta Derm. Venereol., 49, 45 - 48 (1969)

Fregert, S., Skog, E.
Allergic contact dermatitis from mercaptobenzothiazole in cutting oil
Acta Derm. Venereol., 42, 235 - 238 (1962)

Fregert, S., Hjorth, N., Magnusson, B., Bandmann, H.J., Calnan, C.D., Cronin, E., Malten, K., Meneghini, C.L., Pirilä, V., Wilkinson, D.S.
Epidemiology of contact dermatitis
Transactions of the St. John's Hospital Dermatological Society, 55, 17 - 35 (1969)

Frosch, P.J., Wahl, R., Bahmer, F.A., Maasch, H.J.
Contact urticaria to rubber cloves is IgE-mediated
Contact Dermatitis, 14, 241 - 245 (1986)

Frosch, P.J., Born, C.M., Schütz, R.
Kontaktallergien auf Gummi-, Operations- und Vinylhandschuhe
Hautarzt, 38, 210 - 217 (1987)

Fukuoka, M., Tanaka, A.
The metabolic origin of the sulfur atom in the sulfhydryl group of 2-thiobenzothiazole metabolites derived from benzothiazyl sulfenamide in the rat
Arch. Toxicol., 61, 158 - 160 (1987)

Fukuoka, M., Satoh, M., Tanaka, A.
Metabolism of 2-thiobenzothiazoles in the rat. Urinary, fecal and biliary metabolites of 2-benzothiazyl sulfenamides
Arch. Toxicol., 70, 1 - 9 (1995)

Gabler-Sandberger, E.
Das Kontaktekzem: eine Crux der Dermatologen. Undeklarierte Inhaltsstoffe verschiedener Kosmetika erschweren die Diagnose erheblich
Aerztl. Praxis, 27, 1796 - 1798 (1975)

Galinsky, T., Kleinhans, D.
Kontakt-Urtikaria durch Gummihandschuhe
Dermatosen, 30, 118 - 120 (1982)

Gaul, L.E.
Results of patch testing with rubber antioxidants and accelerators
J. Invest. Dermatol., 29, 105 - 110 (1957)

Geier, J., Pilz, B., Frosch, P.J., Schnuch, A.
Contact allergy due to 2-mercaptobenzimidazole
Dermatosen, 42, 190 - 193 (1994)

Gladyshev, V.V., Litvinchuk, M.D., Kozlenko, V.V.
Bindung von Mebethisol an Serumproteine (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Farmatsija, 37, 48 - 49 (1988)

Gladyshev, V.V., Pecherskij, P.P., Golovkin, V.A., Fedotov, V.P., Kechin, I.L.
Entwicklung und Untersuchung von Vaginaltabletten mit Mebethisol auf Basis von festen Dispersionen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Khimiko-farmatsevticheskij Zhurnal, 25, 54 - 57 (1991)

Götz, H., Istvanovic, N.
Die Bedeutung von Gummiallergenen insbesondere bei Bergleuten (zur Differentialdiagnose der Tinea pedis)
Hautarzt, 14, 345 - 348 (1963)

Goh, C.L., Yuen, R.
A study of occupational skin disease in the metal industry (1986 - 1990)
Ann. Acad. Med. Singapore, 23, 639 - 644 (1994)

Gola, M., Sertoli, A., Angelini, G., Ayala, F., Deledda, S., Goitre, M., Lisi, P., Meneghini, C.L., Pigatto, P., Rafanelli, A., Santucci, B., Schena, D., Valsecchi, R., Zavaroni, C.
GIRDCA data bank for occupational and environmental contact dermatitis (1984 to 1988)
Am. J. Contact Dermatitis, 3, 179 - 188 (1992)

Gollhausen, R., Enders, F., Przybilla, B., Burg, G., Ring, J.
Trends in allergic contact sensitization
Contact Dermatitis, 18, 147 - 154 (1988)

Golovkin, V.A., Gladyshev, V.V., Litvinchuk, M.D.
Entwicklung und biopharmazeutische Untersuchung von Mebethisol enthaltenden Suppositorien (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Farmatsija, 38, 10 - 13 (1989)

Goodwin, B.F.J., Crevel, R.W.R., Johnson, A.W.
A comparison of three guinea-pig sensitization procedures for the detection of 19 reported human contact sensitizers
Contact Dermatitis, 7, 248 - 258 (1981)

Goodyear (The Goodyear Tire & Rubber Company)
Mutagenicity evaluation of Captax
unveröffentlichter Bericht Nr. 79-74 (1980)

Grattan, C.E.H., English, J.S.C., Foulds, I.S., Rycroft, R.J.G.
Cutting fluid dermatitis
Contact Dermatitis, 20, 372 - 376 (1989)

Greim, H. (Hrsg.)
Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten (Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen)
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2000)

Groß, U.
Anaphylaktische Reaktion auf Gummihandschuhe bei einer Krankenschwester
Münch. Med. Wochenschr., 132, 203 - 204 (1990)

Guess, W.L., O'Leary, R.K.
Toxicity of a rubber accelerator
Toxicol. Appl. Pharmacol., 14, 221 - 231 (1969)

Guimaraens, D., Gonzalez, M.A., Condé-Salazar, L.
Occupational allergic contact dermatitis and anaphylaxis from rubber latex
Contact Dermatitis, 26, 268 (1992)

Hamilton, G.
Contamination of contrast agent by MBT in rubber seals
Can. Med. Assoc. J., 136, 1020 - 1021 (1987)

Hamilton, G.
Medical rubber anaphylaxis
Lancet, 336, 1453 - 1454 (1990)

Hammershoy, O.
Standard patch test results in 3,225 consecutive Danish patients from 1973 to 1977
Contact Dermatitis, 6, 263 - 268 (1980)

Hara, N., Yamada, K., Imamura, T., Hara, Y., Nishioka, K.
A case of allergic contact dermatitis associated with photocontact dermatitis, both due to MBT
Skin Res., 23, 506 - 512 (1981)

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

Hasegawa, R., Nakaji, Y., Kurokawa, Y., Tobe, M.
Acute toxicity tests on 113 environmental chemicals
Sci. Rep. Res. Inst. Tohoku Univ., -C, 36, 10 - 11 (1989)

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)

Hedenstedt, A., Ramel, C., Wachtmeister, C.A.
Mutagenicity of rubber vulcanization gases in Salmonella typhimurium
J. Toxicol. Environ. Health, 8, 805 - 814 (1981)

Hegyi, E.
Hypersensitivity to Pneumax DM (2,2‘-dibenzothiazyl disulfide) as a cause of occupational contact eczema in a miner with a group hypersensitivity to 2-mercaptobenzothiazole
Prac. Lek., 42, 436 - 437 (1990)

Hegyi, E., Dolezalová, A., Danilla, T., Manovská, L., Gejdos, M., Danyszová, J., Nováková, V., Cimová, V.
Inzidenz von Kontaktallergien in der West-Slowakei
Dermatosen, 42, 148 - 152 (1994)

Heinrich-Hirsch, B.
Possible contribution of in vitro methods to risk assessment; discussion of the presentation
in: Neubert et al. (1992), S. 471

Heise, H., Mattheus, A., Schubert, H.
Vergleichende Testung verschiedener Gummichemikalien
Dermatosen, 45, 226 - 228 (1997)

Herrmann, W.P., Schulz, K.H.
Hilfsstoffe der Gummiindustrie als Ekzemnoxen
Dermatologica, 120, 127 - 138 (1960)

Higashi, N., Matsumura, T.
A case of occupational contact dermatitis from peroxide curing agents for rubber
Skin Res., 29, 563 - 567 (1987)

Hintzenstern, von, J., Heese, A., Koch, H.U., Peters, K.P., Hornstein, O.P.
Frequency, spectrum and occupational relevance of type IV allergies to rubber chemicals
Contact Dermatitis, 24, 244 - 252 (1991)

Hirano, S., Yoshikawa, K.
Patch testing with European and American standard allergens in Japanese patients
Contact Dermatitis, 8, 48 - 50 (1982)

Hogan, D.J., Hill, M., Lane, P.R.
Results of routine patch testing of 542 patients in Saskatoon, Canada
Contact Dermatitis, 19, 120 - 124 (1988)

Holness, D.L., Nethercott, J.R.
Results of patch testing with a special series of rubber allergens
Contact Dermatitis, 36, 207 - 211 (1997)

Holness, D.L., Nethercott, J.R., Adams, R.M., Belsito, D., Deleo, V., Emmett, E.A., Fowler, J., Fisher, A.A., Larsen, W.G., Maibach, H.I., Marks, J., Reitschel, R.L., Rosenthal, L.E., Schorr, W.F., Storrs, F.J., Taylor, J.S.
Concomitant positive patch test results with standard screening tray in North America 1985-1989
Contact Dermatitis, 32, 289 - 292 (1995)

Husain, S.L.
Contact dermatitis in the west of Scotland
Contact Dermatitis, 3, 327 - 332 (1977)

Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Nakamura, A.
Evaluation of contact sensitivity of rubber chemicals using the murine local lymph node assay
Contact Dermatitis, 28, 77 - 80 (1993 a)

Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Nakamura, A.
A sensitive mouse lymph node assay with two application phases for detection of contact allergens
Arch. Toxicol., 67, 629 - 636 (1993 b)

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.
Range-finding acute oral toxicity study with intermediate 2-mercaptobenzothiazole dry batch 48/6/1001/0 in female albino rats
Bericht IBT No. 8530-10076 (1977 a)
im Auftrag der Ciba-Geigy Corporation
NTIS/OTS 0206754

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.
Acute heated dust inhalation toxicity study with the intermediate 2-mercaptobenzothiazole dry in albino rats
Bericht IBT No. 8562-10075 (1977 b)
im Auftrag der Ciba-Geigy Corporation
NTIS/OTS 0206754

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.
Range-finding acute dermal toxicity study with intermediate 2-mercaptobenzothiazole dry, batch 48/6/1001/0 in male albino rabbits
Bericht IBT No. 8530-10076 (1977 c)
im Auftrag der Ciba-Geigy Corporation
NTIS/OTS 0206754

Industrial Bio-Test Laboratories, Inc.
Range-finding eye irritation test with 2-mercaptobenzothiazole dry in albino rabbits
Bericht IBT No. 8530-10076 (1977 d)
im Auftrag der Ciba-Geigy Corporation
NTIS/OTS 0206754

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)

Istamov, K.I., Batyrbekov, A.A., Ibragimova, E.R.
Einfluß der Bestandteile der in der Latexindustrie verwendeten Ausgangsstoffe auf die Proliferation und die Differenzierung der blutbildenden Stammzellen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Dokl. Akad. Nauk UzSSR, 60, 59 - 60 (1990 a)

Istamov, K.I., Ibragimova, E.R., Batyrbekov, A.A.
Einfluß der Bestandteile des in der Latexindustrie verwendeten Ausgangsmaterials auf die Funktionsaktivität der Suppressor-T-Zellen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Dokl. Akad. Nauk UzSSR, 60, 52 - 53 (1990 b)

JETOC Newsletter
No. 4 (1985)

Johnson, G.A., Boukma, S.J., Platz, P.A.
2-Mercaptobenzothiazole, an inhibitor of dopamine β-hydroxylase
J. Pharm. Pharmacol., 22, 710 - 712 (1970)

Jordan, W.P.
Clothing and shoe dermatitis - recognition and management
Postgrad. Med., 52, 143 - 148 (1972)

Joseph, H.L., Maibach, H.I.
Contact dermatitis from spandex brassieres
JAMA, 201, 880 - 882 (1967)

Jung, J.H.
I. Isolation, via activity-directed fractionation, of mercaptobenzothiazole and dibenzothiazyl disulfide as two allergens responsible for shoe dermatitis. II. Bioactive constituents of Melodorum fruticosum Lour
Environ. Sci., 52, 142-B (1991)

Jung, J.H., McLaughlin, J.L., Stannard, J., Guin, J.D.
Isolation, via activity-directed fractionation, of mercaptobenzothiazole and dibenzothiazyl disulfide as 2 allergens responsible for tennis shoe dermatitis
Contact Dermatitis, 19, 254 - 259 (1988)

Kalimo, K., Jolanki, R., Estlander, T., Kanerva, L.
Contact allergy to antioxidants in industrial greases
Contact Dermatitis, 20, 151 - 152 (1989)

Kammüller, M.E., Thomas, C., De Bakker, J.M., Bloksma, N., Seinen, W.
The popliteal lymph node assay in mice to screen for the immune disregulating potential of chemicals - a preliminary study
Int. J. Immunopharmacol., 11, 293 - 300 (1989)

Kaniwa, M., Ikarashi, Y., Kojima, S., Nakamura, A., Kantoh, H., Itoh, M., Ishihara, M.
Chemical approach to contact dermatitis caused by household products. IV. Analysis of mercaptobenzothiazole-type accelerators in commercial rubber products and incidence of positive reactions in patch testing
Eisei Kagaku, 33, 140 - 148 (1987)

Kaniwa, M., Ikarashi, Y., Kojima, S., Nakamura, A., Momma, J., Nakaji, Y., Kurokawa, Y., Kantoh, H., Itoh, M.
Contact dermatitis form rubber boots: investigation of causative chemicals
Skin Res., 32, 234 - 242 (1990 a)

Kaniwa, M., Momma, J., Ikarashi, Y., Kojima, S., Nakamura, A., Nakaji, Y., Kurokawa, Y., Kantoh, H., Itoh, M.
Allergic contact dermatitis from rubber boots: investigation of causative chemicals by combination of patch tests (in patient and animal models) and chemical analysis
Contact Dermatitis, 23, 250 (1990 b)

Kaniwa, M., Momma, J., Ikarashi, Y., Kojima, S., Nakamura, A., Nakaji, Y., Kurokawa, Y., Kantoh, H., Itoh, M.
A method for identifying causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of chemical analysis and patch testing in patients and animal groups: application to a case of rubber boot dermatitis
Contact Dermatitis, 27, 166 - 173 (1992)

Kaniwa, M., Isama, K., Nakamura, A., Kantoh, H., Itoh, M., Miyoshi, K., Saito, S., Shono, M.
Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis
Contact Dermatitis, 30, 26 - 34 (1994 a)

Kaniwa, M., Isama, K., Nakamura, A., Kantoh, H., Hosono, K., Itoh, M., Shibata, K., Usuda, T., Asahi, K., Osada, T., Matsunaga, K., Ueda, H.
Identification of causative chemicals of allergic contact dermatitis using a combination of patch testing in patients and chemical analysis - application to cases from rubber gloves
Contact Dermatitis, 31, 65 - 71 (1994 b)

Kantoh, H., Hosono, K., Itoh, M., Ishihara, M., Nakamura, A., Kojima, S., Kaniwa, M.
Two cases of shoe dermatitis
Skin Res., 26, 664 - 671 (1984)

Kantoh, H., Ishihara, M., Itoh, M., Hosono, K., Nishimura, M.
Allergens in rubber products
HIFV, 27, 501 - 509 (1985)

Kayser, D., Schlede, E. (Hrsg.)
Chemikalien und Kontaktallergie - eine bewertende Zusammenstellung
BgVV (Bundesinstitut für gesundheitlichen Verbraucherschutz und Veterinärmedizin) (1995)

Kiec-Swierczynska, M.
Occupational sensitivity to rubber
Contact Dermatitis, 32, 171 - 190 (1995)

Kilpikari, I.
Occupational contact dermatitis among rubber workers
Contact Dermatitis, 8, 359 - 362 (1982)

Klaschka, F., Voßmann, D.
Kontaktallergene - Chemische, klinische und experimentelle Daten (Allergen-Liste)
Schadstoffe und Umwelt, Band 11
Erich Schmidt Verlag (1995)

Kleinhans, D.
Soforttyp-Allergie gegen Latex: Kontakt-Urtikaria und Ekzem
Akt. Dermatol., 10, 227 - 228 (1984 a)

Kleinhans, D.
Contact urticaria to rubber gloves
Contact Dermatitis, 10, 124 - 125 (1984 b)

Kligman, A.M.
The identification of contact allergens by human assay. III. The maximization test: a procedure for screening and rating contact sensitizers
J. Invest. Dermatol., 47, 393 - 409 (1966)

Kloog, Y., Zatz, M., Rivnay, B., Dudley, P.A., Markey, S.P.
Nonpolar lipid methylation-identification of nonpolar methylated products synthesized by rat basophilic leukemia cells, retina and parotid
Biochem. Pharmacol., 31, 753 - 759 (1982)

Koch, P., Nickolaus, G., Geier, J.
Kontaktallergien bei Lederherstellern, Lederverarbeitern und in der Schuhindustrie. Fünf-Jahres-Analyse auf der Grundlage von Daten des Informationsverbundes Dermatologischer Kliniken
Dermatosen, 44, 257 - 262 (1996)

Köpman, A., Hannuksela, M.
Contact urticaria to rubber
Duodecim, 99, 221 - 224 (1983)

Korhonen, A., Hemminki, K., Vainio, H.
Embryotoxicity of benzothiazoles, benzenesulfohydrazide, and dithiodimorpholine to the chicken embryo
Arch. Environ. Contam. Toxicol., 11, 753 - 759 (1982)

Korhonen, A., Hemminki, K., Vainio, H.
Toxicity of rubber chemicals towards three-day chicken embryos
Scand. J. Work Environ. Health, 9, 115 - 119 (1983)

Korossy, S.,
Zur Epidemiologie der allergischen Kontaktdermatitis in Ungarn
Dermatosen, 27, 119 - 120 (1979)

Korossy, S., Vincze, E., Doroszlay, J., Munkácsi, A.
Zur Revision des Allergenspektrums der in Ungarn gebräuchlichen diagnostischen Standard-Reihe für Epikutantestung
Berufsdermatosen, 17, 252 - 263 (1969)

Koryakovskij, V.A., Fedotov, V.P., Yutskovskij, A.D., Gladyshev, V.V.
Klinische Untersuchung und Laboratoriumsuntersuchung der therapeutischen Wirksamkeit von innerlich angewendetem Mebethisol bei der experimentellen Mikrosporie (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Vestn. Dermatol. Venerol., 9, 16 - 19 (1992)

Kowalski, Z., Bassendowska, E.
Introductory studies on the toxic action of certain accelerators of vulcanization („D“, „M“, „DM“, „DFT“, „P-extra-N“)
Medycyna Pracy, 16, 35 - 43 (1965)
Kuhlwein, A., Hausen, B.M.
Standardepikutantestung: Statistische Auswertung aus fünf Jahren
Z. Hautkr., 57, 1179 - 1186 (1982)

Lachapelle, J.M., Tennstedt, D.
Epidemiological survey of occupational contact dermatitis of the hands in Belgium
Contact Dermatitis, 5, 244 - 248 (1979)

Lammintausta, K.
Hand dermatitis in different hospital workers, who perform wet work
Dermatosen, 31, 14 - 19 (1983)

Lammintausta, K., Kalimo, K.
Sensitivity to rubber. Study with rubber mixes and individual rubber chemicals
Dermatosen, 33, 204 - 208 (1985)

Lammintausta, K., Kalimo, K., Aantaa, S.
Course of hand dermatitis in hospital workers
Contact Dermatitis, 8, 327 - 332 (1982 a)

Lammintausta, K., Kalimo, K., Havu, V.K.
Occurrence of contact allergy and hand eczemas in hospital wet work
Contact Dermatitis, 8, 84 - 90 (1982 b)

Levy, A., Hanau, D., Foussereau, J.
Contact dermatitis in children
Contact Dermatitis, 6, 260 - 262 (1980)

Leyden, J.J., Kligman, A.M.
Contact dermatitis to neomycin sulfate
JAMA, 242, 1276 - 1278 (1979)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC Handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-80
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Lidén, C.
Occupational dermatoses at a film laboratory - follow-up after modernization
Contact Dermatitis, 20, 191 - 200 (1989)

te Lintum, J.C.A., Nater, J.P.
Contact-dermatitis caused by rubber chemicals in dairy workers
Berufsdermatosen, 21, 16 - 22 (1973)

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

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

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.

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

Litvinchuk, M.D.
Bestimmung der biologischen Wirkungen des zur Stabilisierung von Vulkanisationsprozessen verwendeten 2-Mercaptobenzothiazols (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Farmakol. Toksikol., 26, 484 - 488 (1963)

Litvinchuk, M.D., Likhoded, V.A., Pozdnyakova, V.T., Zaremba, E.F., Plichuk, V.G., Krotovich, N.I.
Bestimmung von Mebethisol auf seinen Wegen zur Ausscheidung aus dem Organismus (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Vrach. Delo, 3, 31 - 33 (1977)

Liu, A.Y., Taylor, J.S., Berg, R., Evey, P.
Allergens causing shoe dermatitis
J. Allergy Clin. Immunol., 91, 248 (1993)

Lockey, S.D.
Dermatitis due to mercaptobenzothiazol, otherwise known as MBT
J. Asthma Res., 12, 77 (1974)

Lynde, C.W., Mitchell, J.C., Adams, R.M., Maibach, H.I., Schorr, W.J., Storrs, F.J., Taylor, J.
Patch testing with mercaptobenzothiazole and mercapto-mixes
Contact Dermatitis, 8, 273 - 274 (1982 a)

Lynde, C.W., Warshawski, L., Mitchell, J.C.
Screening patch tests in 4190 eczema patients 1972-81
Contact Dermatitis, 8, 417 - 421 (1982 b)

Lynde, C.W., Warshawski, L., Mitchell, J.C.
Patch test results with a shoewear screening tray 119 patients, 1977-80
Contact Dermatitis, 8, 423 - 425 (1982 c)

Macfarlane, A.W., Curley, R.K., Graham, R.M., Lewis-Jones, M.S., King, C.M.
Delayed patch test reactions at days 7 and 9
Contact Dermatitis, 20, 127 - 132 (1989)

Machácková, J.
Contact allergens in the years 1982 - 1984. Analysis of the results of allergologic out-patient department of the Ist dermatological clinic in Prague
Cs. Derm., 61, 9 - 13 (1986)

Magnusson, B., Kligman, A.M.
The identification of contact allergens by animal assay. The guinea pig maximization test
J. Invest. Dermatol., 52, 268 - 276 (1969)

Magnusson, B., Kligman, A.M.
Allergic contact dermatitis in the guinea pig. Identifications of contact allergens, chapter 8, p. 102 - 133
Charles C. Thomas Publisher, Springfield (1970)

Magnusson, B., Blohm, S.G., Fregert, S., Hjorth, N., Høvding, G., Pirilä, V., Skog, E.
Routine patch testing III - Frequency of contact allergy at six Scandinavian clinics
Acta Derm. Venereol., 46, 396 - 400 (1966)

Mancuso, G., Reggiani, M., Berdondini, R.M.
Occupational dermatitis in shoemakers
Contact Dermatitis, 34, 17 - 22 (1996)

Mars, U., Larsson, B.S.
New thioureas and related substances intended for melanoma targeting
Pigment Cell Res., 8, 194 - 201 (1995)

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)

Maurer, T., Thomann, P., Weirich, E.G., Hess, R.
Predictive evaluation in animals of the contact allergenic potential of medically important substances. II. Comparison of different methods of cutaneous sensitization with „weak“ allergens
Contact Dermatitis, 5, 1 - 10 (1979)

Meding, B., Swanbeck, G.
Occupational hand eczema in an industrial city
Contact Dermatitis, 22, 13 - 23 (1990)

Meding, B., Torén, K., Karlberg, A.T., Hagberg, S., Wass, K.
Evaluation of skin symptoms among workers at a Swedish paper mill
Am. J. Ind. Med., 23, 721 - 728 (1993)

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)

Mitchell, J.C.
Multiple concomitant positive patch test reactions
Contact Dermatitis, 3, 315 - 320 (1977)

Mitchell, J.C., Clendenning, W.E., Cronin, E., Fregert, S., Kanof, N.B., Maibach, H.J.
Patch testing with mercaptobenzothiazole and mercapto-mix
Contact Dermatitis, 2, 123 - 124 (1976)

Monsanto Company
Material safety data Thiotax® accelerator (1987)
NTIS/OTS 0206761

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)

Monsanto
Initial submission: 2-mercaptobenzothiazole: mortality study of workers employed at a European rubber chemical plant
Bericht (1992)
NTIS/OTS 0539232

Monsanto Company
unveröffentlichter Bericht Nr. ML-88-0426 (ohne Jahreszahl)
zitiert in: EC (1996 a)

Moriearty, P.L., Pereira, C., Guimaraes, N.A.
Contact dermatitis in Salvador, Brazil
Contact Dermatitis, 4, 185 - 189 (1978)

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)

Munro-Ashman, D.
Contact dermatitis from spandex thread
Transactions of the St. John’s Hospital Dermatological Society, 52, 131 (1966)

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)

Nagamatsu, K., Kido, Y., Urakubo, G., Aida, Y., Ikeda, Y., Suzuki, Y.
Absorption, distribution, excretion and metabolism of 2-mercaptobenzothiazole in guinea pig
Eisei Kagaku, 25, 59 - 65 (1979)

Nakamura, A., Ikarashi, Y., Tsuchiya, T., Kaniwa, M.A., Sato, M., Toyoda, K., Takahashi, M., Ohsawa, N., Uchima, T.
Correlations among chemical constituents, cytotoxicities and tissue responses: in the case of natural rubber latex materials
Biomaterials, 11, 92 - 94 (1990)

Nakamura, A., Momma, J., Sekiguchi, H., Noda, T., Yamano, T., Kaniwa, M., Kojima, S., Tsuda, M., Kurokawa, Y.
A new protocol and criteria for quantitative determination of sensitization potencies of chemicals by guinea pig maximization test
Contact Dermatitis, 31, 72 - 84 (1994)

Nater, J.P.
Überempfindlichkeit gegen Gummi
Berufsdermatosen, 23, 161 - 168 (1975)

Nethercott, J.R.
Results of routine patch testing of 200 patients in Toronto, Canada
Contact Dermatitis, 8, 389 - 395 (1982)

Nethercott, J.R., Holness, D.L., Adams, R.M., Belsito, D.V., De Leo, V.A., Emmett, E.A., Fowler, J., Fisher, A.A., Larsen, W., Maibach, H., Marks, J., Rietschel, R., Rosenthal, L., Schorr, W., Storrs, F., Taylor, J.
Patch testing with a routine screening tray in North America, 1985 through 1989: I. Frequency of response.
Am. J. Contact Dermatitis, 2, 122 - 129 (1991)

Neubert, D., Kavlock, R.J., Merker, H.J., Klein, J. (eds.)
Risk assessment of prenatally-induced adverse health effects
Springer-Verlag (1992)

Neubert, D.
persönliche Mitteilung (1993)

Nishioka, K., Murata, M., Ishikawa, T., Kaniwa, M.
Contact dermatitis due to rubber boots worn by Japanese farmers, with special attention to 6-ethoxy-2,2,4-trimethyl-1,2-dihydroquinoline (ETMDQ) sensitivity
Contact Dermatitis, 35, 241 - 245 (1996)

Novák, M., Kvicalová, E.
Analysis of the results of epicutaneous tests at the dermatological clinic of faculty hospital in Prague 10
Cs. Derm., 60, 305 - 316 (1985)

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)

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)

NTP (National Toxicology Program)
Annual plan for fiscal year 1995, p. 64 (1995)

NTP (U.S. National Toxicology Program)
schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 05.02.1998

Nurse, D.S.
Rubber sensitivity
Austr. J. Derm., 20, 31 - 33 (1979)

OECD (Organisation for Economic Cooperation and Development, Paris)
OECD Guideline for testing of chemicals no. 406, skin sensitization, adopted by the council on 17th July 1992 (1992)

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)

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)

Oleffe, J., Nopp-Oger, M.J., Achten, G.
Batterie européenne de tests épicutanés. Bilan de 300 observations
Berufs-Dermatosen, 20, 209 - 217 (1972)

Olumide, Y.M.
Contact dermatitis in Nigeria
Contact Dermatitis, 12, 241 - 246 (1985)

Pecegueiro, M., Brandao, M.
Contact plantar pustulosis
Contact Dermatitis, 11, 126 - 127 (1984)

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

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

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

Physiological Research Laboratories
Subchronic test report for mercaptobenzothiazole C56519
Bericht Nr. 78-60-106002 (1981)
im Auftrag der Tracor Jitco, Inc.
NTIS/OTS 0206747

Porter, P.S., Sommer, R.G.
Contact dermatitis due to spandex
Arch. Dermatol., 95, 43 - 44 (1967)

Product Investigations, Inc.
Evaluation of potential hazards by dermal contact
Bericht, Project No. SH-76-4 (1976)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 0206761

Rajan, V.S., Khoo, R.
Allergic contact dermatitis in Singapore
Mod. Med. Asia, 16, 54 - 56 (1980)

Randall, D.J., Bannister, R.M.
Acute toxicologic evaluation of mercaptobenzothiazole
Acute Toxic. Data, 1, 62 (1990)

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)

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)

Rietschel, R.L.
Role of socks in shoe dermatitis
Arch. Dermatol., 120, 398 (1984)

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)

Rodwell, D.E., Mercieca, M.D., Barnett, J.W., Jr., Murphy, S.J.
Mercaptobenzothiazole (MBT): a dominant lethal evaluation
Toxicologist, 11, 247 (1991)

Roed-Petersen, J., Hjorth, N., Jordan, W.P., Bourlas, M.
Postsorters' rubber fingerstall dermatitis
Contact Dermatitis, 3, 143 - 147 (1977)

Romaguera, C., Grimalt, F., Vilaplana, J.
Allergic contact dermatitis from shoes: „ngry back“ without „angry thigh“
Contact Dermatitis, 21, 267 (1989)

Ross, J.B., Obst, D.
Rubber boot dermatitis in Newfoundland: a survey of 30 patients
Can. Med. Assoc. J., 100, 13 - 19 (1969)

Roul, S., Ducombs, G., Leaute-Labreze, C., Labbe, L., Taieb, A.
Footwear contact dermatitis in children
Contact Dermatitis, 35, 334 - 336 (1996)

Rudner, E.J.
North American group results
Contact Dermatitis, 2, 208 - 209 (1977)

Rudner, E.J., Clendenning, W.E., Epstein, E., Fisher, A.A., Jillson, O.F., Jordan, W.P., Kanof, N., Larsen, W., Maibach, H., Mitchell, J.C., O’Quinn, S.E., Schorr, W.F., Sulzberger, M.B.
Epidemiology of contact dermatitis in North America: 1972
Arch. Dermatol., 108, 537 - 540 (1973)

Rudner, E.J., Clendenning, W.E., Epstein, E., Fisher, A.A., Jillson, O.F., Jordan, W.P., Kanof, N., Larsen, W., Maibach, H., Mitchell, J.C., O’Quinn, S.E., Schorr, W.F., Sulzberger, M.B.
The frequency of contact sensitivity in North America 1972-74
Contact Dermatitis, 1, 277 - 280 (1975)

Rudzki, E.
Occupational dermatitis among health service workers
Dermatosen, 27, 112 - 115 (1979)

Rudzki, E., Grzywa, Z.
Contact sensitivity in atopic dermatitis
Contact Dermatitis, 1, 285 - 287 (1975)

Rudzki, E., Kleniewska, D.
The epidemiology of contact dermatitis in Poland
Br. J. Dermatol., 83, 543 - 545 (1970)

Rudzki, E., Rebandel, P.
2 cases of dermatitis from rare sources of sensitization to frequent contactants
Contact Dermatitis, 32, 361 (1995)

Rudzki, E., Ostaszewski, K., Grzywa, Z., Kozlowska, A.
Sensitivity to some rubber additives
Contact Dermatitis, 2, 24 - 27 (1976)

Rudzki, E., Napiórkowska, T., Czerwinska-Dihm, I.
Dermatitis from 2-mercaptobenzothiazole in photographic films
Contact Dermatitis, 7, 43 (1981)

Rudzki, E., Napiórkowska, T., Napiórkowski, W., Stach, E.
Hypersensitivity to mercaptobenzothiazole
Przegl. Dermatol., 69, 383 - 387 (1982)

Scheuer, B., Rüther, T., v. Bülow, V., Henseler, T., Deing, B., Denzer-Fürst, S., Dreismann, G., Eckstein, L., Eggers, B., Engelke, H., Gärtner, K., Hansen, G., Hardung, H., Heidbreder, G., Hoffmann, E., Kitzmann, H., Kröger, J., Mehnert, I., Möhlenbeck, F., Schlaak, H.E., Schmoll, A., Schmoll, M., Schröder, I., Sipkova, S., Sterry, G., Trettel, W., Walsdorfer, U.
Häufige Kontaktallergene. Eine praxisorientierte Multicenterstudie
Akt. Dermatol. 18, 44 - 49 (1992)

Schnuch, A., Uter, W., Lehmacher, W., Fuchs, T., Enders, F., Arnold, R., Bahmer, F., Brasch, J., Diepgen, T.L., Frosch, P.J., Henseler, T., Müller, S., Peters, K.P., Schulze-Dirks, A., Stary, A., Zimmermann, J.
Epikutantestung mit der Standardserie. Erste Ergebnisse des Projektes „Informationsverbund Dermatologischer Kliniken“ (IVDK)
Dermatosen, 41, 60 - 70 (1993)

Schoel, J., Frosch, P.J.
Allergisches Kontaktekzem durch Gummiinhaltsstoffe unter dem Bild einer Pustulosis palmaris
Dermatosen, 38, 178 - 180 (1990)

Scholes, E.W., Basketter, D.A., Sarll, A.E., Kimber, I., Evans, C.D., Miller, K., Robbins, M.C., Harrrison, P.T.C., Waite, S.J.
The local lymph node assay: results of a final inter-laboratory validation under field conditions
J. Appl. Toxicol., 12, 217 - 222 (1992)

Schubert, H., Berova, N., Hegyi, E., Jirásek, L., Kalensky, J., Korossy, S., Michailov, P., Nebenführer, L., Prater, E., Rothe, A., Rudzki, E., Temesvari, E., Ziegler, V., Zschunke, E.
Das allergische Kontaktekzem, Analyse einer Stichprobe in fünf sozialistischen Ländern Europas
Dermatol. Monatsschr., 168, 613 - 623 (1982)

Scientific Associates
Toxicological investigations of 2-mercaptobenzothiazole (Thiotax)
Bericht (1956)
im Auftrag der Monsanto Chemical Company
NTIS/OTS 0206761

Scientific Associates (1974)
im Auftrag der Monsanto Company
zitiert in: Farr und Kirwin (1994)

Seifert, H.U., Seifert, B., Wahl, R., Vocks, E., Borelli, S., Maasch, H.J.
Immunglobulin E-vermittelte Kontakturtikaria bzw. Asthma bronchiale durch Latex-enthaltende Haushaltsgummihandschuhe
Dermatosen, 35, 137 - 139 (1987)

Sertoli, A., Gola, M., Martinelli, C., Angelini, G., Ayala, F., Deledda, S., Goitre, M., Lisi, P., Meneghini, C.L., Pigatto, P., Rafanelli, A., Santucci, B., Schena, D., Valsecchi, R., Zavaroni, C.
Epidemiology of contact dermatitis
Semin. Dermatol., 8, 120 - 126 (1989)

Shehade, S.A., Beck, M.H., Hillier, V.F.
Epidemiological survey of standard series patch test results and observations on day 2 and day 4 readings
Contact Dermatitis, 24, 119 - 122 (1991)

Shinoda, M., Ohta, S., Takagi, Y., Akaboshi, S.
Studies on chemical protectors against radiation. XIV. Radiation protective activities of sulfur containing compounds against X-irradiation
Yakugaku Zasshi, 94, 1419 - 1424 (1974)

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)

Song, M., Degreef, H., De Maubeuge, J., Dooms-Goossens, A., Oleffe, J.
Contact sensitivity to rubber additives in Belgium
Dermatologica, 158, 163 - 167 (1979)

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)

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)

SoRI (Southern Research Institute)
Disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-^{14}C and 2-mercaptobenzothiazole di-sulfide-ring-UL-^{14}C in Fischer 344 male and female rats dosed orally
Bericht, SoRI-86-451, Report 5873-I (1986 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0000308-2 und NTIS/OTS 0510971

SoRI (Southern Research Institute)
Disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-^{14}C and 2-mercaptobenzothiazole di-sulfide-ring-UL-^{14}C in Fischer 344 male and female rats dosed intravenously
Bericht, SoRI-86-672, Report 5873-II (1986 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0000308-2 und NTIS/OTS 0510973

SoRI (Southern Research Institute)
Washing efficacy in removal of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-^{14}C and 2-mercaptobenzothiazole disulfide-ring-UL-^{14}C from Fischer 344 male and female rats and female guinea pigs dosed topically
Bericht, SoRI-86-1137, Report 5873-IV (1986 c)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0524621

SoRI (Southern Research Institute)
Disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-^{14}C in Fischer 344 male and female rats dosed orally after repeated dosing with the unlabeled compound
Bericht, SoRI-86-1094, Report 5873-III (1987 a)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0524621

SoRI (Southern Research Institute)
Absorption and disposition of 2-mercaptobenzothiazole-ring-UL-^{14}C and 2-mercaptobenzothiazole disulfide-ring-UL-^{14}C in Fischer 344 male and female rats and female guinea pigs dosed topically
Bericht, SoRI-86-1200, Report 5873-V (1987 b)
im Auftrag der Chemical Manufacturers Association
NTIS/OTS 0521671 und NTIS/OTS 0521675

Spaner, D., Dolovich, J., Tarlo, S., Sussman, G., Buttoo, K.
Hypersensitivity to natural latex
J. Allergy Clin. Immunol., 83, 1135 - 1137 (1989)

Speit, G.
Der Schwesterchromatidenaustausch als Indikator für genotoxische Effekte
in: Fahrig, R. (Hrsg.)
Mutationsforschung und genetische Toxikologie, S. 263 - 273
Wissenschaftliche Buchgesellschaft, Darmstadt (1993)

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

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

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

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

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

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

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

Stables, G.I., Forsyth, A., Lever, R.S.
Patch testing in children
Contact Dermatitis, 34, 341 - 344 (1996)

Stingeni, L., Lapomarda, V., Lisi, P.
Occupational hand dermatitis in hospital environments
Contact Dermatitis, 33, 172 - 176 (1995)

Storrs, F.J., Rosenthal, L.E., Adams, R.M., Clendenning, W., Emmett, E.A., Fisher, A.A., Larsen, W.G., Maibach, H.I., Rietschel, R.L., Schorr, W.F., Taylor, J.S.
Prevalence and relevance of allergic reactions in patients patch tested in North America - 1984 to 1985
J. Am. Acad. Dermatol., 20, 1038 - 1045 (1989)

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)

Sumitomo Chemical Co., Ltd.
Acute oral toxicity of Soxinol M in rats
unveröffentlichter Bericht PDT-No. C-77-112 (1977)

Sun, C.C.
Two-year experience with patch testing
J. Formosan Med. Assoc., 79, 220 - 229 (1980)

Suurmond, D., Verspijck Mijnssen, G.A.W.
Allergic dermatitis due to shoes and a lether prothese
Dermatologica, 134, 371 - 378 (1967)

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

Szybalski, W.
Special microbiological systems: II. Observations on chemical mutagenesis in microorganisms
Ann. N.Y. Acad. Sci., 76, 475 - 489 (1958)

Takamura, S., Yoshida, J., Suzuki, S.
Effects of various chemical compounds on Ehrlich ascites tumor cells in a maintenance medium
J. Kanazawa Med. Univ., 14, 241 - 245 (1989)

Tanenbaum, M.H.
Spandex dermatitis
JAMA, 200, 195 (1967)

Trimmer, G.W., Freeman, J.J.
Guinea pig skin sensitization testing of five chemicals using the maximization and closed patch tests
Toxicologist, 8, 129 (1988)

TSCA Existing Chemical Program
2-Mercaptobenzothiazole (MBT)
Document No. AR072-01 - AR072-06 (1991-93)

Turjanmaa, K.
Incidence of immediate allergy to latex gloves in hospital personnel
Contact Dermatitis, 17, 270 - 275 (1987)

Tuyp, E., Mitchell, J.C.
Scuba diver facial dermatitis
Contact Dermatitis, 9, 334 - 335 (1989)

Uniroyal Inc.
Product safety data sheet on NaMBT and MBT (1975)
zitiert in: Syracuse Research Corporation (1985)

USAF Radiation Laboratory, University of Chicago
A survey of compounds for radiation protection
NTIS No. AD-277 689 (1962)

Vanderbilt Co.
Material safety data sheet 2-mercaptobenzothiazole (1975)
zitiert in: Syracuse Research Corporation (1985)

Varelzides, A., Katsambas, A., Georgala, S., Capetanakis, J.
Shoe dermatitis in Greece
Dermatologica, 149, 236 - 239 (1974)

VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)

Veien, N.K., Hattel, T., Justesen, O., Nørholm, A.
Contact dermatitis in children
Contact Dermatitis, 8, 373 - 375 (1982)

Vestey, J.P., Gawkrodger, D.J., Wong, W.K., Buxton, P.K.
An analysis of 501 consecutive contact clinic consultations
Contact Dermatitis, 15, 119 - 125 (1986)

Vincze, E., Korossy, S.
Gummihilfsstoffe als Allergene
Dermatosen, 27, 119 (1979)

de Vries, H.R.
Allergic dermatitis due to shoes
Dermatologica, 128, 68 - 75 (1964)

Vorob'eva, R.S., Mezentseva, N.V.
Vergleichende experimentelle Untersuchung der Toxizität neuer Vulkanisationsbeschleuniger (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 7, 28 - 33 (1962)

Wang, X.S., Suskind, R.R.
A study on the structure-activity relationship of morpholine and its derivatives used in the rubber industry. I. A comparison of the sensitizing potency of morpholine and its derivatives in guinea pigs
Toxicologist, 4, 159 (1984)

Wang, X., Suskind, R.R.
Comparison studies of the sensitizing potency of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and two of their derivatives in guinea pigs
Shanghai Yike Daxye Xuebao, 13, 209 - 212 (1986)

Wang, X., Suskind, R.R.
Comparative studies of the sensitization potential of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives in guinea pigs
Contact Dermatitis, 19, 11 - 15 (1988)

Wang, X., Tabor, M.W.
A study on the structure-activity relationship of morpholine and its derivatives used in the rubber industry. II. Reactivity of morpholine and its derivatives with select amino acids
Toxicologist, 4, 145 (1984)

Wang, X., Tabor, M.W.
Studies of the reactivity of morpholine, 2-mercaptobenzothiazole and 2 of their derivatives with selected amino acids
Contact Dermatitis, 19, 16 - 21 (1988)

Warshawshki, L., Mitchell, J.C., Storrs, F.J.
Allergic contact dermatitis from glyceryl monothioglycolate in hairdressers
Contact Dermatitis, 7, 351 - 352 (1981)

Weisiger, R.A., Jackoby, W.B.
Thiol S-methyltransferase from rat liver
Arch. Biochem. Biophys., 196, 631 (1979)
zitiert in: Kloog et al. (1982)

Weston, J.A., Hawkins, K., Weston, W.L.
Food dermatitis in children
Pediatrics, 72, 824 - 827 (1983)

Wilkinson, D.S., Budden, M.G., Hambly, E.M.
A 10-year review of an industrial dermatitis clinic
Contact Dermatitis, 6, 11 - 17 (1980)

Wilkinson, S.M., Cartwright, P.H., English, J.S.C.
Allergic contact dermatitis from mercaptobenzothiazole in a releasing fluid
Contact Dermatitis, 23, 370 (1990)

Wilkinson, S.M., Cartwright, P.H., English, J.S.C.
Berufsbedingte Mercaptobenzthiazol-Allergie
Dermatosen, 39, 77 (1991)

Wilson, H.T.H.
Rubber-glove dermatitis
Br. Med. J., 2, 21 - 23 (1960)

Wilson, H.T.H.
Rubber dermatitis, an investigation of 106 cases of contact dermatitis caused by rubber
Br. J. Dermatol., 81, 175 - 179 (1969)

Windholz, M., Budavari, S., Blumetti, R.F., Otterbein, E.S. (eds.)
The Merck index
10th ed., p. 838
Merck & Co., Rahway, New Jersey (1983)

Yamaguchi, T., Yamauchi, A., Yamazaki, H., Kakiuchi, Y.
Mutagenicity of rubber additives in tire
Eisei Kagaku, 37, 6 - 13 (1991)

Young, E., Houwing, R.H.
Patch test results with standard allergens over a decade
Contact Dermatitis, 17, 104 - 107 (1987)

Younger Laboratories, Inc.
Toxicologic investigation of: Thiotax MBT
Bericht, Project No. Y-73-288 (1974)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 0206761

Younger Laboratories, Inc.
Toxicologic investigation of: Thiotax powder
Bericht, Project No. Y-75-237 (1975)
im Auftrag der Monsanto Company
NTIS/OTS 0206761

Zaitz, I.D.C., Proenca, N.G., Droste, D., Grotti, A.
Dermatite de contato acromiante por sandálias de borracha
Med. Cut. I.L.A., 15, 1 - 7 (1987)

Zeiger, E.
Mutagenicity of 42 chemicals in Salmonella
Environ. Mol. Mutagen., Suppl. 18, 16, 32 - 54 (1990)

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)

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)

Zhang, X.M., Niklasson, B., Li, S.Y.
Patch testing in cases of eczema and dermatitis in Beijing, China
Contact Dermatitis, 25, 224 - 229 (1991)

Ziegler, V., Süß, E.
Die allergene Wirkung der Gummiakzeleratoren Tetramethylthiuramdisulfid (TMTD) und Mercaptobenzothiazol (MBT)
Allerg. Immunol. (Leipz.), 20/21, 281 - 285 (1974/75)

Ziegler, V., Süß, E., Standau, H., Hasert, K.
Der Meerschweinchen - Maximisationstest zum Nachweis der sensibilisierenden Wirkung wichtiger Industrieprodukte
Allerg. Immunol. (Leipz.), 18, 203 - 208 (1972)

Zina, A.M., Bedello, P.G., Cane, D., Bundino, S., Benedetto, A.
Dermatitis in a rubber tyre factory
Contact Dermatitis, 17, 17 - 20 (1987)

Literatur zur sensibilisierenden Wirkung berücksichtigt bis 31.01.1997