

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG

Ausgabe 11/00

ISSN 0937-4248

2-Mercapto- benzimidazol

Nr. 218

CAS-Nr. 583-39-1



BG Chemie
Berufsgenossenschaft der
chemischen Industrie

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-Mercaptobenzimidazol

2-Mercaptobenzimidazole

1 Zusammenfassung und Bewertung

2-Mercaptobenzimidazol wird nach oraler Gabe rasch und nahezu vollständig aus dem Gastrointestinaltrakt resorbiert. Studien zur Beurteilung der Resorption über die Haut und/oder die Atemwege liegen nicht vor. Nach intravenöser Applikation von [¹⁴C]-2-Mercaptobenzimidazol ist in Versuchen an der männlichen Ratte Radioaktivität in allen untersuchten Organen und Geweben nachweisbar gewesen, wobei die in Leber, Nieren und Lungen analysierten Werte über denen im Gesamtblut und Plasma gelegen haben; die niedrigsten Werte sind im Fettgewebe analysiert worden. Auffallend ist der Konzentrationsverlauf der Radioaktivität in der Schilddrüse, in der kurz nach intravenöser Applikation die höchsten Konzentrationen gemessen werden, die Werte anschließend kurzzeitig abfallen, danach aber wieder ansteigen und mehrere Stunden nach der Applikation deutlich über denen im Plasma liegen. Vergleichbare Beobachtungen sind in einer anderen Studie an der Ratte auch nach oraler Applikation gemacht worden. Relativ hohe Konzentrationen sind 2 bis 6 Stunden nach intravenöser Applikation auch im Gastrointestinaltrakt analysiert worden, was mit der biliären Ausscheidung korreliert. In der Schilddrüse sind nach oraler Applikation 2-Mercaptobenzimidazol und Benzimidazol, die den überwiegenden Teil der Radioaktivität dargestellt haben, und zwei nicht genauer identifizierte polare Metaboliten nachgewiesen worden. Im Plasma ist nach oraler Applikation nur 2-Mercaptobenzimidazol, aber kein Benzimidazol nachweisbar gewesen. Nach intravenöser Applikation sind in Plasma, Leber, Nieren, Lungen und Gastrointestinaltrakt nicht näher charakterisierte Metaboliten und unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzimidazol analysiert worden. Im Gehirn hat die Gesamtradioaktivität der Aktivität des analysierten unmetabolisierten [¹⁴C]-2-Mercaptobenzimidazols entsprochen, woraus die Autoren geschlossen haben, daß die Blut-/Hirnschranke für Metaboliten von 2-Mercaptobenzimidazol nicht durchlässig ist. Für die Elimination aus dem Gesamtblut bzw. dem Plasma sind mit offenen Mehrkompartimentenmodellen Halbwertszeiten für eine initiale Elimination von 86 bzw. 136 Minuten und für eine terminale Elimination von 83 bzw. 22 Stunden errechnet worden. Als ini-

tiale Halbwertszeit für die Elimination von unmetabolisiertem 2-Mercaptobenzimidazol aus dem Plasma ist ein Wert von 125 Minuten ermittelt worden. Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation sind der überwiegende Teil der applizierten Radioaktivität mit dem Urin (67 bis 69 % bzw. 52 % innerhalb von 72 Stunden) und geringere Anteile mit den Faeces (19 bis 25 % bzw. 31 % innerhalb von 72 Stunden) ausgeschieden worden. In einer weiteren oralen Studie an der Ratte haben sich mit einer Wiederfindung von 68 bis 77 % der applizierten Radioaktivität in den vermutlich über 24 Stunden gesammelten Exkrementen, davon 66 % im Urin, vergleichbare Werte ergeben. 12 % einer intravenös applizierten Dosis sind innerhalb von 4 Stunden mit der Galle eliminiert worden. Eine Ausscheidung als $[^{14}\text{C}]\text{-CO}_2$ ist nicht nachweisbar gewesen. Bei der Ratte sind 72 Stunden nach oraler Applikation noch 2,22 bzw. 0,902 % bzw. 72 Stunden nach intravenöser Applikation noch 1,48 % der applizierten Aktivität in den untersuchten Organen und Geweben, einschließlich der Karkasse, aber ohne Blut und Inhalt des Gastrointestinaltraktes nachweisbar gewesen. Unter Extrapolation der in Teilproben von Blut, Muskeln, Haut und Fett analysierten Werte auf den Gesamtanteil dieser Gewebe am Organismus und Einbeziehung der im Gastrointestinaltrakt analysierten Werte hat sich eine Restaktivität im Organismus 72 Stunden nach der Applikation von ca. 6,3 bzw. ca. 2,2 % in den oral behandelten Dosisgruppen und von ca. 2,7 % in der intravenös behandelten Dosisgruppe ergeben. Die Gesamtwiederfindungsraten haben zwischen 85 und 96 % gelegen. Mit dem Urin sind 2 Hauptmetaboliten und 6 quantitativ weniger bedeutende Metaboliten ausgeschieden worden. Die Struktur ist aber nur von einem Hauptmetaboliten aufgeklärt worden; dieser ist Benzimidazol gewesen. Eine weitere, in geringerer Menge im Urin gefundene Verbindung ist als nicht umgesetztes 2-Mercaptobenzimidazol identifiziert worden. In der Gallenflüssigkeit ist weder Benzimidazol noch 2-Mercaptobenzimidazol nachweisbar gewesen.

Nach einmaliger oraler Applikation erweist sich 2-Mercaptobenzimidazol als gesundheitsschädlich (LD_{50} Ratte oral 1230 bzw. 476 mg/kg Körpergewicht; LD_{50} Maus oral 1250 bzw. 750 mg/kg Körpergewicht).

In zwei subakuten Inhalationsstudien an Ratten über 14 Tage mit insgesamt 12mal 6stündiger Exposition gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 5 bis 400 mg/m³ sind in der höchsten eingesetzten Konzentration alle Tiere gestorben. Es ist zu einer konzentrationsabhängigen Retardierung der Körpergewichtsentwicklung gekommen. Erhöhte Le-

bergewichte sind ab 5 mg/m³ und erniedrigte Gewichte von Gehirn, Thymus, Herz, Lunge, Nieren und Testes ab 15 mg/m³ beobachtet worden. Makroskopisch sind ab 12,5 mg/m³ eine Vergrößerung der Schilddrüsen, die histopathologisch einer Follikelzellhyperplasie entsprochen hat, und ab 25 mg/m³ eine Atrophie der Hypophyse festgestellt worden. Weitere histopathologische Veränderungen haben sich in Leber, Thymus, Milz und Nieren ergeben. In einer 14-Tage-Inhalationsstudie an Mäusen (6 Stunden/Tag, insgesamt 12mal) sind die Tiere 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 5 bis 400 mg/m³ ausgesetzt gewesen. Die Mortalität in der hohen Konzentration hat 100 % betragen. Ab 5 mg/m³ sind die Lebergewichte gegenüber den Kontrolltieren erhöht gewesen. Histopathologische Veränderungen sind in Leber, Schilddrüse, Hypophyse, Thymus, Milz und Nieren festgestellt worden.

2-Mercaptobenzimidazol wirkt an der Haut und am Auge von Kaninchen nicht bis mäßig reizend.

In einem modifizierten Maximierungstest an Meerschweinchen wirkt 2-Mercaptobenzimidazol nicht hautsensibilisierend. Auch löst es an der Haut von Meerschweinchen keine Kreuzreaktionen gegenüber chemisch verwandten Produkten aus. Die Prüfung eines technischen 2-Mercaptobenzimidazols (keine weiteren Angaben, insbesondere nicht zu Verunreinigungen) hat in einer methodisch selten angewandten Versuchsanordnung bei Meerschweinchen eine schwache Hautsensibilisierung sowie eine Kreuzreaktion gegenüber 2-Mercaptobenzothiazol (siehe TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 70, 11/00) bewirkt.

In zwei subchronischen Inhalationsstudien (6 Stunden täglich, 5 Tage/Woche, 13 Wochen lang von 0,1, 0,3, 1, 3 und 10 mg/m³ bzw. 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg 2-Mercaptobenzimidazol/m³) ist bei männlichen und weiblichen Ratten die Mortalität deutlich erhöht. Ab 3 mg/m³ kommt es vor allem zu erhöhten Schilddrüsengewichten, was histopathologisch einer Follikelzellhyperplasie entsprochen hat, und ab 12,5 mg/m³ im Blut zu verminderten T₃- und T₄-Spiegeln. Ab einer Konzentration von 3,13 mg/m³ sind die Zellen des Hypophysenvorderlappens im Sinn von „Thyreoidektomie-Zellen“ verändert. Darüber hinaus sind ab einer Konzentration von 3,13 mg/m³ die Thymusgewichte erniedrigt und dieses Organ histopathologisch im Sinn einer Atrophie verändert gewesen. Folgende weitere histopathologische Befunde sind in den höheren Konzentrationen beobachtet worden:

in der Leber Hypertrophie der Hepatozyten, in den Nieren Tubulusatrophie und Mineralisation, in den Nebennieren Nekrosen und Degeneration, im Pankreas Hyperplasie der Inselzellen, in der Nase zystische Degeneration des respiratorischen Epithels. Da bereits in der untersten geprüften Konzentration von $0,1 \text{ mg/m}^3$ Veränderungen hämatologischer und klinischer Parameter aufgetreten sind, ist in diesen Studien kein no observable effect level ermittelt worden. Nach subchronischer Inhalation (6 Stunden täglich an 5 Tagen/Woche über eine 90-Tage-Periode von $0,1$, $0,3$, 1 , 3 und 10 mg/m^3 bzw. $3,13$, $6,25$, $12,5$, 25 bzw. 50 mg/m^3) ist es bei Mäusen ab 3 mg/m^3 zu erhöhten Lebergewichten und ab 10 mg/m^3 zu erhöhten SchilddrüsenGewichten gekommen. Bei den weiblichen Mäusen sind ab $0,1 \text{ mg/m}^3$ erhöhte Nierengewichte festgestellt worden. Histopathologisch haben die Tiere konzentrationsabhängig an Häufigkeit zunehmende Schilddrüsenhyperplasien aufgewiesen. Bronchialepithelhyperplasie und zentrilobuläre Hypertrophie der Leberzellen werden bei männlichen und weiblichen Mäusen ab $12,5 \text{ mg/m}^3$, gleichfalls konzentrationsabhängig an Häufigkeit zunehmend, diagnostiziert. Nur bei den weiblichen Mäusen werden degenerative Nebennierenveränderungen ab einer Konzentration von $3,13 \text{ mg/m}^3$ festgestellt. Der no observable effect level für männliche Mäuse hat $3,13 \text{ mg/m}^3$ betragen. Aufgrund der bei den weiblichen Mäusen auch bei $0,1 \text{ mg/m}^3$ festgestellten Organgewichtsveränderungen kann für dieses Geschlecht kein no effect level festgelegt werden.

2-Mercaptobenzimidazol erweist sich im Salmonella/Mikrosomen-Test ohne und mit metabolischer Aktivierung als nicht mutagen. In einer Prüfung mit reinem und technischem 2-Mercaptobenzimidazol im Vergleich an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98 und TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung ist mit der technischen Substanz mit metabolischer Aktivierung für den Stamm TA 98 ein positiver Befund erhoben worden, alle weiteren Ergebnisse sind negativ gewesen. In einem Urintest an Arbeitern, die gegenüber technischem 2-Mercaptobenzimidazol exponiert gewesen sind, unter Verwendung des Salmonella typhimurium-Stammes TA 98 als Indikatororganismus hat sich mit metabolischer Aktivierung ein positiver Befund ergeben. Dieser mutagene Effekt wird auf Verunreinigungen in dem technischen Produkt zurückgeführt. Gemäß der Ergebnisse eines Maus-Lymphoma-(L5178Y)-Testes, in dem ohne metabolische Aktivierung Konzentrationen von $12,5$ bis $500 \text{ } \mu\text{g/ml}$ und mit metabolischer Aktivierung Konzentrationen von $0,156$ bis $300 \text{ } \mu\text{g/ml}$ geprüft worden sind, kann ein

eindeutiges genotoxisches Potential nicht postuliert werden. Ein HPRT-Test an V79-Zellen mit 2-Mercaptobenzimidazol (geprüfte Konzentration 100 µg/ml) ohne und mit metabolischer Aktivierung weist nicht auf eine Induktion von Genmutationen hin. Das beschriebene vermehrte Auftreten von numerischen und strukturellen chromosomalen Aberrationen in Humanleukozytenkulturen kann wegen fehlender Konzentrationsabhängigkeit der Veränderungen sowie fehlender Informationen zur Methodik und möglicher Verunreinigungen des untersuchten 2-Mercaptobenzimidazols nicht als Beweis einer Chromosomenschädigung durch diese Benzimidazol-Verbindung gewertet werden. Aus letzterem Grund und wegen des abnormen Befundes eines Fehlens von strukturellen Aberrationen in den Knochenmarkzellen der Tiere der zwei Kontrollgruppen ist auch eine definitive Bewertung der chromosomalen Veränderungen im Knochenmark von Ratten, denen intraperitoneal 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht injiziert worden sind, nicht möglich. Die Ergebnisse von zwei Publikationen, in denen über die Prüfung von 2-Mercaptobenzimidazol auf die Induktion von rezessiv geschlechtsgebundenen Letalmutationen an der männlichen *Drosophila melanogaster* mit negativem bzw. positivem Ergebnis berichtet wird, sind fragwürdig und können für die Beurteilung des genotoxischen Potentials dieser Benzimidazol-Verbindung nicht herangezogen werden. Ein Mikronukleustest am Blut von Mäusen am Ende des 13-Wochen-Inhalationsversuches ergibt keine Hinweise auf eine klastogene Wirkung von 2-Mercaptobenzimidazol. Aufgrund der Ergebnisse der verschiedenen in vitro- und in vivo-Untersuchungen dürfte reines 2-Mercaptobenzimidazol kein eindeutiges mutagenes Potential besitzen.

In einem modifizierten BALB/c-3T3-Zelltransformationstest ist 2-Mercaptobenzimidazol positiv.

In einem Teratogenitätsversuch an Ratten mit oraler Applikation von 2-Mercaptobenzimidazol in Dosen von 3,3, 10 und 30 mg/kg Körpergewicht vom Trächtigkeitstag 7 bis 17 und der Applikation der stark maternaltoxischen Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht an den Trächtigkeitstagen 7 bis 10, 11 bis 14 bzw. 15 bis 17 wird die Embryonal- und Fetalentwicklung nur in maternaltoxischen Dosen beeinträchtigt. Der no observed adverse effect level (NOAEL) von 2-Mercaptobenzimidazol für die Muttertiere beträgt < 3,3 mg/kg Körpergewicht und für die Feten 3,3 mg/kg Körpergewicht. 2-Mercaptobenzimidazol wirkt somit in nicht maternaltoxischen Dosen für Ratten nicht embryotoxisch und nicht teratogen. 2-Mercaptobenzimidazol erweist

sich für Ratten nach einmaliger intraperitonealer Injektion einer vermutlich maternaltoxischen Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht an verschiedenen Tagen der Trächtigkeit je nach Verabreichungszeitpunkt embryolethal bzw. fetotoxisch, aber nicht teratogen. Auch die einmalige orale Applikation der hohen 2-Mercaptobenzimidazol-Dosis von 120 mg/kg Körpergewicht am 12. oder 13. Trächtigkeitstag führt bei den spontan geborenen Jungtieren nicht zu Organ- oder Skelettmißbildungen. In der Plazenta von Ratten verursacht 2-Mercaptobenzimidazol Blutungen und Gefäßwandläsionen. In den oben beschriebenen 13-Wochen-Studien an Mäusen und Ratten ist es bei Mäusen zu einer Verlängerung des Östruszyklus und bei Ratten und Mäusen zu einer reduzierten Spermienmotilität gekommen. Diese Veränderungen sind von den Autoren als Hinweis auf eine Fertilitätsbeeinflussung angesehen worden.

Beim Menschen scheint 2-Mercaptobenzimidazol an der Haut primär reizlos zu sein, doch sind Hinweise auf Hautsensibilisierungen vorhanden. Der jahrelange Umgang mit technischem 2-Mercaptobenzimidazol hat bei exponierten Personen in Shanghai zu einer im Vergleich zur Allgemeinbevölkerung dieser Stadt erhöhten Krebsmortalität geführt.

Summary and assessment

On oral administration, 2-mercaptobenzimidazole is rapidly and practically completely absorbed from the gastrointestinal tract. There are no studies available on absorption via the skin and/or respiratory tract. Following intravenous administration of [¹⁴C]-2-mercaptobenzimidazole to male rats, radioactivity was detectable in all organs and tissues examined, with levels found in the liver, kidneys and lungs being higher than in the blood and plasma. Levels were lowest in the fatty tissue. Strikingly, the time course of radioactivity in the thyroid gland, the tissue with the highest levels shortly after intravenous injection, showed a subsequent short-lasting drop in radioactivity levels, which then rose again and several hours after administration clearly exceeded the levels seen in plasma. There are comparable results from another rat study with oral administration. Analysis also revealed relatively high concentrations in the gastrointestinal tract between 2 and 6 hours after intravenous administration, a finding which correlated with biliary excretion. In the thyroid gland, 2-mercaptobenzimidazole and benzimidazole accounted for most of the radioactivity recovered after oral administration and were accompanied by two polar metabolites, the identity of which was not established. In plasma, only 2-mercaptobenzimidazole, but no benzimidazole, was detected upon oral administration. Following intravenous injection, analysis of plasma, liver, kidneys, lungs and gastrointestinal tract revealed metabolites which were not further characterised as well as unchanged 2-mercaptobenzimidazole. In the brain, total radioactivity corresponded to that of the recovered unchanged [¹⁴C]-2-mercaptobenzimidazole, from which the authors concluded that the blood-brain barrier is impermeable to metabolites of 2-mercaptobenzimidazole. With the aid of open multi-compartment models, elimination half-lives from blood and plasma were calculated to be 86 and 136 minutes, respectively, for initial elimination and 83 and 22 hours, respectively, for terminal elimination. The initial half-life for clearance of unchanged 2-mercaptobenzimidazole from plasma was determined as 125 minutes. After oral as well as after intravenous administration, most of the administered radioactivity was excreted in the urine (67 to 69% and 52%, respectively, in 72 hours), while a smaller amount appeared in the faeces (19 to 25% and 31%, respectively, in 72 hours). Another oral study in the rat gave comparable recovery rates, with 68 to 77% of the administered radioactivity being recovered from the excrements, which were presumably collected over a 24-hour period, and 66%

of the recovered activity appearing in urine. Of an intravenously injected dose, 12% was excreted in the bile in 4 hours. No elimination as [¹⁴C]-CO₂ was detected. In the rat, recovery rates from the examined organs and tissues, including the carcass but excluding blood and gastrointestinal contents, were still 2.22 and 0.902% of the orally administered radioactivity and 1.48% of the intravenously injected activity at 72 hours after dosing. By extrapolation of the fractions of radioactivity recovered from the blood, muscle, skin and fat samples, and taking into account their percentages of total body weight as well as the radioactivity recovered from the gastrointestinal tract, the residual radioactivity in the body was found to be approx. 6.3 and approx. 2.2% for the two oral dose groups and approx. 2.7% for the intravenously treated dose group 72 hours after dosing. The total recovery rates were between 85 and 96%. Two major metabolites and 6 quantitatively less important metabolites were excreted in urine. Only the structure of one of the major metabolites was elucidated, which was benzimidazole. Another compound, which was recovered from urine in smaller amounts, was identified as unchanged 2-mercaptobenzimidazole. In bile, neither benzimidazole nor 2-mercaptobenzimidazole was detectable.

On single oral administration, 2-mercaptobenzimidazole proves to be harmful (LD₅₀ rat oral 1230 and 476 mg/kg body weight; LD₅₀ mouse oral 1250 and 750 mg/kg body weight; depending on the source of information).

In two subacute 14-day inhalation studies conducted in rats which underwent a total of 12 6-hour exposures to 2-mercaptobenzimidazole at concentrations ranging from 5 to 400 mg/m³, all rats exposed to the highest concentration died. Concentration-dependent retardation of body weight development was observed. Increased liver weights were seen at and above 5 mg/m³ and organ weights of the brain, thymus, heart, lung, kidneys and testes were reduced at and above 15 mg/m³. Macroscopically, findings observed at and above 12.5 mg/m³ included enlarged thyroid glands, which corresponded with microscopically observed follicular cell hyperplasia of the thyroid gland, and from 25 mg/m³ pituitary atrophy was noted. Further histopathological alterations included changes in the liver, thymus, spleen and kidneys. In a 14-day inhalation study (6 hours/day, a total of 12 exposures), mice were exposed to 2-mercaptobenzimidazole concentrations ranging from 5 to 400 mg/m³. Mortality at the high concentration level was 100%. From 5 mg/m³, the liver weights were increased, as compared with

controls. Histopathological changes were observed in the liver, thyroid gland, pituitary gland, thymus, spleen and kidneys.

2-Mercaptobenzimidazole is not to moderately corrosive to the skin and eye of the rabbit.

In a modified maximisation test in guinea pigs, 2-mercaptobenzimidazole did not cause skin sensitisation. Similarly, the skin of guinea pigs showed no cross-reactions to chemically related products. In guinea pigs, the testing of technical-grade 2-mercaptobenzimidazole (no further details, particularly with respect to impurities) in a rarely used study design resulted in skin sensitisation and cross-reaction to 2-mercaptobenzothiazole (cf. Toxicological Evaluation No. 70, 11/00).

Two subchronic inhalation studies (exposure to 2-mercaptobenzimidazole at levels of 0.1, 0.3, 1, 3 and 10 mg/m³ and at levels of 3.13, 6.25, 12.5, 25 and 50 mg/m³ for 6 hours daily, 5 days/week over a period of 13 weeks) show markedly increased mortality among male and female rats. From 3 mg/m³, the findings primarily include increased thyroid weights, which histopathologically corresponded to follicular cell hyperplasia, and reduced blood T₃ and T₄ levels starting at dose levels of 12.5 mg/m³. At and above a concentration level of 3.13 mg/m³ the adenohypophyseal cells are reported to have exhibited alterations identical to "thyroidectomy cells". In addition, thymus weights were decreased at concentration levels of 3.13 mg/m³ and above, and histopathological examination revealed changes in terms of thymic atrophy. The following histopathological findings were observed at the higher concentration levels. There was hepatocyte hypertrophy in the liver, tubular atrophy and mineralisation in the kidneys, the adrenal glands exhibited necrosis and degeneration, there was hyperplasia of pancreatic islet cells, and in the nose cystic degeneration of the respiratory epithelium was noted. As changes in haematological and clinical parameters were observed even at the lowest test concentration of 0.1 mg/m³, a no observable effect level was not determined in the study. Following subchronic inhalation exposure (to 0.1, 0.3, 1, 3 and 10 mg/m³ and to 3.13, 6.25, 12.5, 25 and 50 mg/m³ for 6 hours daily, 5 days/week over a period of 90 days), mice are reported to have shown increased liver weights and thyroid weights at and above dose levels of 3 mg/m³ and 10 mg/m³, respectively. In the females exposed to 0.1 mg/m³ and higher doses, kidney weights were found to be increased. Histopathologically, the animals showed a con-

centration-dependent increase in the incidence of thymic hyperplasia. Bronchial epithelial hyperplasia and centrilobular hypertrophy of liver cells were diagnosed in male and female mice exposed to 12.5 mg/m³ and higher levels, and again incidences increased in a dose-dependent manner. Only the female mice were found to have degenerative renal changes at and above a concentration level of 3.13 mg/m³. The no observable effect level for male mice is reported to have been 3.13 mg/m³. Seeing that changes in organ weights occurred even at the 0.1 mg/m³ exposure level in female mice, it was not possible to determine a no effect level for the females.

2-Mercaptobenzimidazole shows no mutagenic activity in the *Salmonella*/microsome test with or without metabolic activation. In a comparative test of pure and technical-grade 2-mercaptobenzimidazole in *Salmonella typhimurium* strains TA 98 and TA 100 which was carried out with and without metabolic activation, the technical product tested positive in strain TA 98 in the presence of metabolic activation; all other results were negative. A urine test with *Salmonella typhimurium* strain TA 98 as an indicator organism was carried out in workers who had been exposed to technical-grade 2-mercaptobenzimidazole and gave positive results in the presence of metabolic activation. This mutagenic effect is attributed to impurities in the technical product. On the basis of the results of a mouse lymphoma (L5178Y) assay, in which concentrations from 12.5 to 500 µg/ml were tested without metabolic activation and concentrations from 0.156 to 300 µg/ml were investigated in the presence of metabolic activation, it is not possible to deduce a definite genotoxic potential. From an HPRT test on V79 cells, there are no indications that 2-mercaptobenzimidazole (test concentration 100 µg/ml) induces gene mutations in the absence or presence of metabolic activation. In the absence of concentration dependency of the pathological changes and due to the lack of information on the methodology employed and any impurities which may have been present in the 2-mercaptobenzimidazole tested, the reported increase in numerical and structural chromosomal aberrations in human leukocyte cultures cannot be regarded as proof of chromosomal damage from this benzimidazole compound. For the latter reason and in view of the abnormal finding that no structural aberrations were present in the bone-marrow of the animals from the two control groups, it is not possible to arrive at a final evaluation of the chromosomal changes in the bone-marrow of rats after intraperitoneal in-

*jection of 2-mercaptobenzimidazole at 30 mg/kg body weight. Two publications based on studies in which 2-mercaptobenzimidazole was tested for induction of recessive sex-linked lethal mutations in male *Drosophila melanogaster* report one negative and one positive result; however, the data are questionable and therefore can not be used for the purpose of evaluating the genotoxic potential of this benzimidazole compound. From a micronucleus test carried out on the blood taken from mice at the end of the 13-week inhalation study, there is no evidence that 2-mercaptobenzimidazole produces clastogenic effects. Based on the results of the various in vitro and in vivo studies, it appears unlikely that pure 2-mercaptobenzimidazole has a clear mutagenic potential.*

In a modified BALB/c-3T3 cell transformation assay, 2-mercaptobenzimidazole is reported to have tested positive.

In a teratogenicity study in rats, oral administration of 2-mercaptobenzimidazole at dose levels of 3.3, 10 und 30 mg/kg body weight on days 7 to 17 of gestation and administration of the maternally highly toxic dose of 60 mg/kg body weight on gestational days 7 to 10, 11 to 14 and 15 to 17 produced adverse effects on embryonic and fetal development only at maternally toxic dose levels. The no observed adverse effect levels (NOAELs) of 2-mercaptobenzimidazole for the dams and the foetuses were therefore < 3.3 mg/kg body weight and 3.3 mg/kg body weight, respectively. Thus, at maternally toxic dose levels 2-mercaptobenzimidazole produces no embryotoxic or teratogenic effects in rats. When administered to rats on different gestational days as a single intraperitoneal injection of 50 mg/kg body weight, a dose suspected to cause maternal toxicity, 2-mercaptobenzimidazole proves to be embryo-lethal or fetotoxic, depending on the time of administration, but not teratogenic. Single oral administration of the high 2-mercaptobenzimidazole dose of 120 mg/kg body weight on days 12 or 13 of pregnancy also does not result in visceral or skeletal malformations in spontaneously born pups. In the placenta of rats, 2-mercaptobenzimidazole causes haemorrhages and lesions in the vascular walls. In the above-mentioned 13-week study conducted in rats and mice, the mice were found to have longer oestrous cycles while both the rats and mice showed reduced sperm motility. These changes were interpreted by the investigators as being indicative of effects on fertility.

In humans, 2-mercaptobenzimidazole appears not to cause primary irritation of the skin, but there is evidence that the chemical causes skin sensitisation. In Shanghai, occupational exposure to technical-grade 2-mercaptobenzimidazole is reported to have resulted in an increased cancer mortality rate in individuals with many years of exposure compared with the city's general population.

2 Stoffname

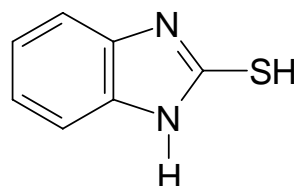
2.1	Gebrauchsname	2-Mercaptobenzimidazol
2.2	IUPAC-Name	1,3-Dihydro-2H-benzimidazol-2-thion
2.3	CAS-Nr.	583-39-1
2.4	EINECS-Nr.	209-502-6

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

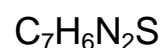
Alterungsschutzmittel MB
Antiegene MB
Antioxidant MB
AOMB
ASM MB
2-Benzimidazolethiol
2H-Benzimidazole-2-thione, 1,3-dihydro-
2-Benzimidazolinthion
2-Benzimidazolthiol
1H-Benzimidazol-2-thiol
1,3-Dihydro-2H-benzimidazole-2-thione
MBI
Mercaptobenzimidazole
2-Mercaptobenzimidazole
Merkaptobenzimidazol
2-Merkaptobenzimidazol
Permanax 21
o-Phenyleneithiourea
Vulkanox MB/MG

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	150,20	
5.2	Schmelzpunkt, °C	298 301 - 302 304	(Lide und Frederikse, 1996) (Schmitt et al., 1983) (Falbe und Regitz, 1991)
5.3	Siedepunkt, °C	-	
5.4	Dampfdruck, hPa	keine Information vorhanden	
5.5	Dichte, g/cm ³	ca. 1,42 (bei 20 °C)	(Bayer, 1988)
5.6	Löslichkeit in Wasser	unlöslich ca. 350 mg/l (bei 25 °C)	(Bayer, 1988) (Bayer, 1994)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Aceton, Ethylacetat, Ethanol (Bayer, 1988) löslich in Ethanol und Methanol (Falbe und Regitz, 1991) sehr gut löslich in Ethanol (Lide und Frederikse, 1996)	
5.8	Löslichkeit in Fett	Verteilungskoeffizient n-Octanol/Wasser log P _{ow} : 1,62	(Bayer, 1994)
5.9	pH-Wert	-	
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 6,34 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,16 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

6 Herstellung und Verwendung

6.1 Herstellung

Aus o-Phenylendiamin und Schwefelkohlenstoff (Schmitt et al., 1983; Falbe und Regitz, 1991); aus o-Phenylendiamin und Natriumethylxanthat (Smiley, 1991).

6.2 Verwendung

Alterungsschutzmittel in der Gummiindustrie; das Natriumsalz als Flotationshilfsmittel für die Anreicherung von Sulfid-Erzen (Schmitt et al., 1983).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Toxikokinetik und Metabolismus von 2-Mercaptobenzimidazol wurden an männlichen Fischer-344-Ratten (137 bis 166 g) nach oraler und intravenöser Applikation untersucht. Die Applikation von [^{14}C]-2-Mercaptobenzimidazol (radiochemische Reinheit > 96,7 %) erfolgte in einem Gemisch aus Emulphor EL-620, Ethanol und Wasser oral per Schlundsonde in Dosen von 49 und 0,51 mg/kg Körpergewicht und intravenös in Dosen von ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht. Urin, Faeces und das ausgeatmete CO_2 wurden in Intervallen über einen Gesamtzeitraum von 72 Stunden gesammelt. Die oral behandelten Tiere wurden nach 72 Stunden, die intravenös behandelte Tiere nach 0,5, 1, 2, 6, 24 bzw. 72 Stunden getötet und die Restaktivität im Blut und Plasma, in Magen-Darm-Trakt, Leber, Nieren, Lungen, Gehirn, Haut, Muskel- sowie Fettgewebe, bei intravenöser Applikation auch in Milz und Schilddrüse bestimmt. Zusätzlich zur Gesamtradioaktivität wurde bei intravenöser Applikation in Plasma, Leber, Nieren, Lungen und Gehirn auch unmetabolisiertes [^{14}C]-2-Mercaptobenzimidazol analysiert. Zur Untersuchung der biliären Exkretion wurden ältere Ratten (259 bis 281 g) intravenös ebenfalls mit ca. 0,5 mg/kg Körpergewicht behandelt und die Gallenflüssigkeit über zuvor implantierte Gallengangskanülen über 4 Stunden gesammelt. Anhand der Ausscheidung mit dem Urin kann auf eine hohe Resorption von 2-Mercaptobenzimidazol aus dem Gastrointestinaltrakt geschlossen werden. Nach intravenöser Applikation war Radioaktivität in allen untersuchten Organen und Geweben nachweisbar, wobei die in Leber, Nieren und Lungen analysierten Werte über denen im Gesamtblut und Plasma lagen; die niedrigsten Werte fanden sich im Fettgewebe. Auffallend ist der Konzentrationsverlauf der Radioaktivität in der Schilddrüse, in der zum Zeitpunkt der ersten Analyse (30 Minuten nach der Applikation) mit Abstand die höchsten Konzentrationen gemessen wurden, die Werte innerhalb weiterer 30 Minuten stark abfielen, danach aber wieder bis 6 Stunden nach der Applikation anstiegen und zu diesem Zeitpunkt um den Faktor 11 höher als im Plasma waren. Relativ hohe Konzentrationen wurden 2 bis 6 Stunden nach der Applikation auch im Gastrointestinaltrakt analysiert, was mit der biliären Ausscheidung korreliert. In Plasma, Leber, Nieren, Lungen und Gastrointestinaltrakt lag die Gesamtradioaktivität zu allen Untersuchungszeitpunkten über der auf unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzimidazol

zurückzuführenden Radioaktivität. Im Gehirn entsprach die Gesamtradioaktivität der Aktivität des analysierten unmetabolisierten [¹⁴C]-2-Mercaptobenzimidazols, woraus die Autoren schlossen, daß die Blut-/Hirnschranke für Metaboliten von 2-Mercaptobenzimidazol nicht durchlässig ist. Für die Elimination aus dem Gesamtblut bzw. dem Plasma errechneten die Autoren mit den offenen Mehrkompartimentenmodellen CSTRIP und NONLINE Halbwertszeiten für eine initiale Elimination von 86 bzw. 136 Minuten und für eine terminale Elimination von 83 bzw. 22 Stunden. Als initiale Halbwertszeit für die Elimination von unmetabolisiertem 2-Mercaptobenzimidazol aus dem Plasma ermittelten sie einen Wert von 125 Minuten. Sowohl nach oraler als auch nach intravenöser Applikation wurde der überwiegende Teil der applizierten Radioaktivität mit dem Urin (67 bis 69 % bzw. 52 % innerhalb von 72 Stunden) und geringere Anteile mit den Faeces (19 bis 25 % bzw. 31 % innerhalb von 72 Stunden) ausgeschieden. 12 % der intravenös applizierten Menge wurden innerhalb von 4 Stunden mit der Galle eliminiert. Eine Ausscheidung als [¹⁴C]-CO₂ konnte nicht nachgewiesen werden. Bei den 72 Stunden nach der Applikation befundeten Tieren analysierten die Autoren noch 2,22 bzw. 0,902 % der oral und 1,48 % der intravenös applizierten Aktivität in den untersuchten Organen und Geweben, einschließlich der Karkasse, aber ohne Blut und Inhalt des Gastrointestinaltraktes. Unter Extrapolation der in Teilproben von Blut, Muskeln, Haut und Fett analysierten Werte auf den Gesamtanteil dieser Gewebe am Organismus und Einbeziehung der im Gastrointestinaltrakt analysierten Werte ergab sich eine Restaktivität im Organismus 72 Stunden nach der Applikation von ca. 6,3 bzw. ca. 2,2 % in den oral behandelten Dosisgruppen und von ca. 2,7 % in der intravenös behandelten Dosisgruppe. Die Gesamtwiederfindungsraten lagen zwischen 85 und 96 %. Mit dem Urin wurden 2 Hauptmetaboliten und 6 quantitativ weniger bedeutende Metaboliten ausgeschieden. Die Struktur konnte aber nur von einem Hauptmetaboliten aufgeklärt werden; dieser war Benzimidazol. Eine weitere, in geringerer Menge im Urin gefundene Verbindung wurde als nicht umgesetztes 2-Mercaptobenzimidazol identifiziert. Unter den biliär ausgeschiedenen Metaboliten war Benzimidazol nicht nachweisbar; auch unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzimidazol konnte in der Gallenflüssigkeit nicht nachgewiesen werden (El Dareer et al., 1984).

Auch Janssen et al. (1981) hatten nach einmaliger oraler Gabe von in Polyethylenglykol 400 formulierten 8,3 mg [¹⁴C]-2-Mercaptobenzimidazol/kg

Körpergewicht bei Ratten (keine Angabe zum Stamm, 12 Tiere/Geschlecht, 3 Tiere/Befundungszeitpunkt) eine relative Anreicherung der Radioaktivität in der Schilddrüse und eine Metabolisierung zu Benzimidazol festgestellt. Die Maximalwerte der Radioaktivität im Plasma analysierten sie 2 und 4 Stunden nach der Applikation mit 4,8 µg (bezogen auf 2-Mercaptobenzimidazol)/ml. Danach fiel die Radioaktivität auf Werte von 3,1 µg/ml nach 8 Stunden, 0,46 µg/ml nach 16 Stunden und 0,10 µg/ml nach 24 Stunden stetig ab. In der Schilddrüse wurden nach 30 Minuten 3,5 µg/g und nach 60 Minuten 6,9 µg/g analysiert. Wie auch in der Studie von El Dareer et al. (1984; siehe oben) fielen die Werte danach kurzzeitig ab, stiegen anschließend aber wieder deutlich an (3,8 µg/g nach 2 Stunden, 5,1 µg/g nach 4 Stunden und maximal 19,5 µg/g nach 16 Stunden). Nach 24 Stunden betrug der Wert in der Schilddrüse 13,9 µg/g. Das Verhältnis der Radioaktivität im Plasma (µg/ml) zur Radioaktivität in der Schilddrüse (µg/g) lag bis 4 Stunden nach der Applikation im Bereich zwischen 0,79 und 1,4, nach 8 Stunden bei 2,5, nach 12 Stunden bei 9,7, nach 16 Stunden bei 42 und nach 24 Stunden bei einem Wert von 139. In der Schilddrüse wurden 2-Mercaptobenzimidazol und Benzimidazol, die den überwiegenden Teil der Radioaktivität darstellten, und zwei nicht genauer identifizierte polare Metaboliten analysiert. Im Plasma konnte nur 2-Mercaptobenzimidazol, aber kein Benzimidazol nachgewiesen werden. Mit den Faeces und dem Urin wurden 68 bis 77 % der applizierten Radioaktivität ausgeschieden, davon 66 % im Urin (keine Angabe zur Sammelperiode, vermutlich aber 24 Stunden). In Abweichung der Befunde von El Dareer et al. (1984) analysierten die Autoren nur geringe Mengen Benzimidazol im Urin, den Hauptteil der Radioaktivität stellten nicht näher identifizierte polare Metaboliten dar; unmetabolisiertes 2-Mercaptobenzimidazol wurde nur in geringen Mengen mit dem Urin ausgeschieden (Janssen et al., 1981).

7.2 Akute und subakute Toxizität

Akute Toxizität

Je 5 männliche (97 bis 156 g) und 5 weibliche (94 bis 116 g) Wistar-Ratten erhielten einmalig oral eine 20prozentige (w/v) Suspension von 2-Mercaptobenzimidazol (Vulkanox MB) in Propylenglykol in Dosen von 1160, 1390, 1670, 2000 und 2400 mg/kg Körpergewicht. Die LD₅₀ betrug 1230 (1010

bis 1490) mg/kg Körpergewicht. An Vergiftungssymptomen waren in allen Dosisgruppen wenige Stunden nach der Applikation Trägheit und verminderte Aktivität zu beobachten. Todesfälle traten im Zeitraum von 20 Stunden bis 11 Tagen nach der Behandlung ein. Die überlebenden Tiere erholten sich rasch und befanden sich am Ende der 14tägigen Beobachtungsperiode in gutem Allgemeinzustand. Bei der Sektion der überlebenden Tiere ergaben sich keine Hinweise auf pathologische Veränderungen (keine Angaben zum Sektionsbefund der verendeten Tiere; TNO, 1975).

Eine andere orale LD₅₀ von 2-Mercaptobenzimidazol für Ratten wurde mit 476 mg/kg Körpergewicht angegeben (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

Die orale LD₅₀ für weiße Mäuse betrug 1250 mg/kg Körpergewicht. Intoxikationssymptome wurden nicht beschrieben (Vorobieva et al., 1963; Vorobieva und Mezentseva, 1964).

Ferner wurden LD₅₀-Werte von 2-Mercaptobenzimidazol für Mäuse nach oraler Applikation von 750 mg/kg Körpergewicht, nach intraperitonealer Injektion von 200 mg/kg Körpergewicht und nach intravenöser Injektion von 180 mg/kg Körpergewicht angegeben (keine weiteren Angaben; RTECS, 1996).

Die LD₅₀ betrug nach intraperitonealer Injektion für Mäuse 254 mg/kg Körpergewicht (keine weiteren Angaben; Tarakhovskij et al., 1971).

Subakute Toxizität

In einer Konzentrationsfindungsstudie für einen subchronischen Inhalationsversuch (siehe Kapitel 7.5; NTP, 1984 a) wurden F344-Ratten gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 5, 15, 45, 135 und 400 mg/m³ 6 Stunden täglich insgesamt 12mal exponiert. Alle Tiere der hohen Konzentrationsgruppe starben. In der Kontrollgruppe und den 5 und 15 mg/m³-Gruppen war die Überlebensrate 100 %. Es wurden eine konzentrationsabhängige Retardierung der Körpergewichtsentwicklung und erniedrigte Körpergewichte am Versuchsende beobachtet. An klinischen Symptomen trat in der höchsten Konzentration Tremor (3 Tiere) auf. In den 15, 45 und 135 mg/m³-Gruppen lagen die Gewichte von Gehirn, Thymus, Herz, Lungen, Nieren und Testes signifikant unter denen der Kontrolltiere. Die Lebergewichte waren bei den männlichen Ratten der 5 mg/m³-Gruppe und bei den weiblichen Ratten der 5, 15 und 135 mg/m³-

Gruppen erhöht. Hämatologisch wurde in den höheren Konzentrationen eine Beeinträchtigung der Hämatopoese mit leichter Anämie festgestellt. Die Substanz unterdrückte die Schilddrüsenfunktion und möglicherweise die Funktion der Adenohypophyse. Makroskopisch wurden vorwiegend vergrößerte Schilddrüsen gefunden. Histopathologische Veränderungen umfaßten diffuse Follikelzellhyperplasie in der Schilddrüse, Hypophysenhyperplasie, Hypertrophie der zentrilobulären Hepatozyten, Nierensteine, Depletion der Thymuslymphozyten, Hypoplasie im Knochenmark, Kongestion in der Milz und erniedrigte sekretorische Aktivität in der Prostata (keine weiteren Angaben; NTP, 1984 a).

In einem Vorversuch für eine weitere 90-Tage-Studie (siehe Kapitel 7.5; NTP, 1988 a; Gaworski et al., 1991) wurden je 5 männliche und 5 weibliche F344/N-Ratten (ca. 6 bis 7 Wochen alt) täglich 6 Stunden lang 5mal wöchentlich insgesamt 12mal gegenüber einem Trockenaerosol von 2-Mercaptobenzimidazol (Reinheitsgrad > 98 %) exponiert. Die Konzentrationen betragen 0 (Kontrollen), 6,3, 12,5, 25, 50 bzw. 100 mg/m³, der mittlere massenbezogene aerodynamische Teilchendurchmesser war < 3,0 µm. Es traten keine Todesfälle auf. An klinischen Symptomen wurden vorübergehende Lethargie und gekrümmte Haltung beobachtet. Bei den Tieren der 50 und 100 mg/m³-Gruppen kam es zu einer verzögerten Zunahme des Körpergewichtes. Erhöhte Lebergewichte sowie verringerte Herz-, Lungen- und Thymusgewichte wurden ebenfalls beobachtet (keine Angabe ab welchen Konzentrationen). Die Ratten der 4 höchsten Konzentrationen wiesen eine Vergrößerung der Schilddrüsen auf, die mikroskopisch einer Follikelzellhyperplasie entsprach. Zudem wurden bei den männlichen Ratten, die ≥ 12,5 mg/m³, und den weiblichen Tieren, die ≥ 50 mg/m³ inhalieren, eine Verfettung der Nebennierenrinde und bei beiden Geschlechtern, die gegenüber ≥ 25 mg/m³ exponiert waren, eine Atrophie der Hypophyse beobachtet. In der untersten geprüften Konzentration von 6,3 mg/m³ traten keinerlei substanzbedingte Veränderungen auf (Gaworski et al., 1991).

Zur Untersuchung der subakuten Inhalationstoxizität von 2-Mercaptobenzimidazol wurden weiße Ratten gegenüber der pulverförmigen Substanz in Konzentrationen von 300 bis 400 mg/m³ 2 Stunden/Tag 15 Tage lang exponiert (keine Angaben zu Kontrollen und zur analytischen Kontrolle der Testsubstanzatmosphäre). Im Vergleich zu den Kontrolltieren wiesen die behandelten Ratten gesträubtes Fell, Trägheit, verzögerte Reflexe, reduzierte Gewichtszunahme sowie eine Verzögerung der oxidativen Prozesse

in den Geweben auf. Veränderungen der Rheobase und der Chronaxie wurden als Effekte auf die Funktionen des Nervensystems gedeutet. Des Weiteren zeigte sich eine Beeinträchtigung der Leberfunktion (keine weiteren Angaben). Die Nierengewichte waren erhöht, die von Leber und Herz unverändert. Die Untersuchung der Lungen der behandelten Tiere ergab ein leichtes Emphysem, Peribronchitis sowie hämorrhagische Bezirke (Vorobieva et al., 1963; Vorobieva und Mezentseva, 1964). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation von Versuchsaufbau und -ergebnissen ist diese Studie zur Beurteilung der systemischen Wirkung von 2-Mercaptobenzimidazol bei wiederholter inhalativer Applikation nicht geeignet.

Männliche und weibliche B6C3F1-Mäuse (keine Angabe zur Anzahl der Tiere/Gruppe) wurden in einer 14-Tage-Vorstudie für eine subchronische Inhalationsstudie (siehe Kapitel 7.5; NTP, 1984 b) gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 5, 15, 45, 135 und 400 mg/m³ an 6 Stunden/Tag insgesamt 12mal exponiert. In der höchsten Konzentration (400 mg/m³) starben alle eingesetzten Tiere, in der niedrigsten Konzentration (5 mg/m³) und in der Kontrollgruppe kein Tier (keine weiteren Angaben zur Mortalität). An klinischen Symptomen traten Gewichtsverlust und reduzierte Aktivität auf. Bei Exposition gegenüber Konzentrationen von 135 und 400 mg/m³ wurde Tremor beobachtet. Bezüglich des Körpergewichtszuwachses wurde am Ende der Studie in den 5 und 15 mg/m³-Gruppen eine Erniedrigung und bei den 45 und 135 mg/m³-Gruppen eine Erhöhung gegenüber den Kontrollen festgestellt. Makroskopisch ergab sich bei den überlebenden Tieren vorwiegend eine Vergrößerung der Leber. Die absoluten Lebergewichte waren, außer bei den weiblichen Tieren der 5 und 15 mg/m³-Gruppen, gegenüber den Kontrollgruppen signifikant erhöht. Die relativen Lebergewichte waren ebenfalls verändert. Histopathologisch wurden eine zytoplasmatische Schwellung der Hepatozyten, Hyperplasie in der Schilddrüse und Hypophyse, Lymphozytolyse und Depletion der Lymphozyten im Thymus und zu einem geringeren Grad in der Milz festgestellt. Bei einem überlebenden Tier der 135 mg/m³-Gruppe wurden bei der Sektion Nierensteine beobachtet (keine weiteren Angaben; NTP, 1984 b).

Untersuchungen zur thyreotoxischen Wirkung

10 männlichen Ratten (keine Angabe zum Stamm) wurden täglich über 12 Tage 21 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht per Schlundsonde

appliziert. Im Vergleich zur Kontrolle, die mit dem Formulierungsmittel Polyethylenglykol 400 behandelt worden war, führte die Behandlung zu einem signifikanten Anstieg des relativen Schilddrüsengewichtes und einer deutlichen Reduzierung der Thyroxinwerte im Plasma (1,21 µg/100 ml im Vergleich zu 7,11 µg/100 ml in der Kontrolle). Als Mechanismus für die Schilddrüsenwirkung diskutierten die Autoren eine Inhibierung der Peroxidasen in der Schilddrüse, die zu einer Beeinträchtigung des Iodidstoffwechsels und dadurch zu einer Reduzierung der Thyroxinbildung führt. In deren Folge kommt es zu einer vermehrten Ausschüttung des Schilddrüsen-stimulierenden Hormons Thyreotropin (TSH) durch den Hypophysenvorderlappen, die letztlich die Hypertrophie der Schilddrüse auslöst (Janssen et al., 1981).

Searle et al. hatten bereits 1950 gezeigt, daß die Aufnahme von ¹³¹Iod in die Schilddrüse bei der Ratte durch eine einmalige orale Applikation von 7,5 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht um ca. 95 % inhibiert wird (Applikation des ¹³¹Iods eine Stunde, Aufarbeitung der Schilddrüsen 4 Stunden nach der Applikation von 2-Mercaptobenzimidazol; Searle et al., 1950).

Mit dieser spezifischen thyreotoxischen Wirkung korreliert auch die Anreicherung der Verbindung und des Hauptmetaboliten Benzimidazol in der Schilddrüse (vergleiche Kapitel 7.1).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

In einem Standard-Draize-Test am Kaninchen erwies sich 2-Mercaptobenzimidazol als mäßig reizend. Appliziert wurden 500 mg für 24 Stunden auf die Haut (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

Am Auge von Kaninchen erwies sich 2-Mercaptobenzimidazol in einem Standard-Draize-Test nach Einbringen von 500 mg für 24 Stunden als mäßig reizend (keine weiteren Angaben; Marhold, 1986).

Bei Ratten und Mäusen ergab die Untersuchung der lokalen Reizwirkung auf Haut und Augen keine Hinweise auf irritative Effekte (keine weiteren Angaben; Vorobieva et al., 1963; Vorobieva und Mezentseva, 1964).

Bei Kaninchen war 2-Mercaptobenzimidazol an Haut und Auge ebenfalls reizlos (keine weiteren Angaben; WTR, 1984; Bayer, 1988).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

In einem modifizierten Maximierungstest an Meerschweinchen unter Verwendung von Olivenöl als Lösungsmittel wurde 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 0,5 und 5 % auf sensibilisierende Wirkung geprüft. Die erste Induktion wurde intradermal mit 0,5 und 5 % 2-Mercaptobenzimidazol ohne und mit emulgiertem Freundschem Adjuvans durchgeführt. Neben einer Lösungsmittelkontrolle wurde 2,4-Dinitrochlorbenzol (0,1 %) als Positivkontrolle mitgeführt. Die zweite Induktion erfolgte dermal mit einer 20prozentigen 2-Mercaptobenzimidazol-Zubereitung. Zur Auslösung wurde 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 0,05, 0,5 und 5 % verwandt. Unter diesen Versuchsbedingungen wirkten 2-Mercaptobenzimidazol und das parallel geprüfte Fungizid Methyl-2-benzimidazolcarbammat nicht sensibilisierend. Der parallel geprüfte Ethylenthioharnstoff (siehe TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 1, 06/95) erwies sich dagegen als Hautsensibilisator. Ferner wurde die Kreuzreaktion geprüft. Tiere, die zur Induktion Ethylenthioharnstoff erhalten hatten, wiesen nach Auslösung mit 2-Mercaptobenzimidazol keine Reaktionen auf. Auch Meerschweinchen, die mit 2-Mercaptobenzimidazol oder Ethylenthioharnstoff induziert worden waren, zeigten keine Hautreaktionen nach Behandlung mit 2-Mercaptobenzimidazol verwandten Produkten (Methyl-2-benzimidazolcarbammat, 2-Mercaptobenzothiazol, Benzimidazol, Benzol, Imidazol, 2-Mercapto-2-thiazolin, 2-Mercapto-1-methylimidazol und Thioharnstoff). Ethylenthioharnstoff (> 0,5 %) löste bei Meerschweinchen, die zur Induktion > 0,5 % 2-Mercaptobenzimidazol erhalten hatten, Hautreaktionen aus (Shimizu et al., 1994).

Technisches 2-Mercaptobenzimidazol wurde im Vergleich zu technischem 2-Mercaptobenzothiazol (siehe TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 70, 11/00; Angaben zur Art der Verunreinigungen sind in der Publikation nicht enthalten), die in einer Gummifabrik in Bratislava verarbeitet wurden, auf sensibilisierende Wirkung an männlichen Albino-Meerschweinchen geprüft. Die Induktion wurde in 4 Versuchsreihen in unterschiedlicher Weise vorgenommen. In der Versuchsreihe I erhielten je 36 Meerschweinchen täglich epikutane Applikationen von je 0,03 ml einer 3prozentigen acetoneischen Lösung von 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol über einen Zeitraum von 3 Wochen. Die applizierte Gesamtdosis/Tier von 2-Mercaptobenzimidazol und 2-Mercaptobenzothiazol betrug 18,9 mg. Den Tieren der Versuchsreihe II (jeweils 40 Meerschweinchen) wurden 0,1 ml He-

parin intradermal injiziert und danach innerhalb von 3 Wochen an 8 Tagen epikutane Applikationen von jeweils 0,03 ml einer 5prozentigen acetonischen Lösung von 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol im Bereich der Heparin-Injektionsstelle vorgenommen. Die applizierte Gesamtdosis/Tier von 2-Mercaptobenzimidazol und 2-Mercaptobenzothiazol betrug 12 mg. Den Meerschweinchen der Versuchsreihe III (jeweils 40 Tiere) wurden 1000 µg 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol in 0,01 ml Freundschem Adjuvans intradermal in das Ohr injiziert. In der Versuchsreihe IV erhielten 36 (2-Mercaptobenzimidazol) bzw. 42 (2-Mercaptobenzothiazol) Meerschweinchen täglich epikutane Applikationen von je 0,03 ml einer 3prozentigen acetonischen Lösung von 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol plus 100 µg 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol in 0,01 ml Freundschem Adjuvans intradermal über 3 Wochen. Die applizierte Gesamtdosis von 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol/Tier betrug 18,3 mg. In jeder Versuchsreihe wurden jeweils 25 Tiere als Kontrolle mit dem Lösungsmittel in entsprechender Weise behandelt. 11 bis 14 Tage nach Abschluß der Induktionsphase wurden den Meerschweinchen zur Auslösung epikutan 750 µg 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol auf die unbehandelte Flankenhaut appliziert. In allen 4 Versuchsreihen traten bei den mit 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol behandelten Tieren Sensibilisierungsreaktionen auf. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen wurden in der Tabelle 1 zusammenfassend dargestellt.

Tabelle 1. Prüfung von 2-Mercaptobenzimidazol und 2-Mercaptobenzothiazol auf sensibilisierende Wirkung an Meerschweinchen in einem modifizierten Epikutantest ohne und mit Freundschem Adjuvans			
Versuchsreihe	Substanz	Anzahl der positiv reagierenden Tiere zur Gesamtanzahl	
		absolut	%
I	2-Mercaptobenzimidazol	4/36	11
	2-Mercaptobenzothiazol	6/36	17
II	2-Mercaptobenzimidazol	4/40	10
	2-Mercaptobenzothiazol	6/40	15
III	2-Mercaptobenzimidazol	2/40	5
	2-Mercaptobenzothiazol	4/40	10
IV	2-Mercaptobenzimidazol	7/36	19
	2-Mercaptobenzothiazol	18/42	43

Mit Ausnahme der Tiere der 2-Mercaptobenzothiazol-Gruppe in Versuchsreihe IV waren die Hautveränderungen bei allen positiv auf 2-Mercaptobenzimidazol oder 2-Mercaptobenzothiazol reagierenden Meerschweinchen schwach und technisches 2-Mercaptobenzimidazol wirkte insgesamt weniger stark hautsensibilisierend als technisches 2-Mercaptobenzothiazol. Die Autoren bewerteten das untersuchte technische 2-Mercaptobenzimidazol gemäß der Klassifikation von Magnusson und Kligman als schwachen Hautsensibilisator. In Testen auf Kreuzreaktionen kam es nach einer Auslösung mit 2-Mercaptobenzothiazol bei 9/36 mit 2-Mercaptobenzimidazol (Gesamtdosis 18,3 mg/Tier) vorbehandelten Tieren und nach einer Auslösung mit 2-Mercaptobenzimidazol bei 6/42 mit 2-Mercaptobenzothiazol (Gesamtdosis 18,3 mg/Tier) vorbehandelten Meerschweinchen zu Hautreaktionen als Zeichen einer Gruppenallergie. In einer weiteren Versuchsreihe wurde die Migration von Makrophagen aus Milzen (jeweils 50 µg Gewebe/ml) der Tiere der Versuchsreihe IV im Vergleich zu denen unbehandelter Meerschweinchen untersucht. Die Migration von Milzmakrophagen der mit 2-Mercaptobenzimidazol bzw. 2-Mercaptobenzothiazol behandelten Tiere war mit Zytotoxizitätsindices von 0,76 bzw. 0,49 im Vergleich zu dem der Kontrollen (0,9 bis 1,16) gehemmt, ein Befund, der nach Meinung der Autoren für die Entwicklung einer Allergie auf zellulärer Basis durch 2-Mercaptobenzimidazol und 2-Mercaptobenzothiazol spricht (Barlogova und Stolcova, 1984).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Je 10 männliche und 10 weibliche F344-Ratten wurden gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,1, 0,3, 1, 3 und 10 mg/m³ 6 Stunden täglich 5mal wöchentlich 13 Wochen lang exponiert. In der höchsten Konzentration von 10 mg/m³ starben 5 der eingesetzten weiblichen Tiere in der 12. und 13. Versuchswoche. An klinischen Symptomen wurden Abmagerung und reduzierte Aktivität beobachtet. Die Körpergewichtsentwicklung der weiblichen Ratten der 10 mg/m³-Gruppe war retardiert. Zu Versuchsende lagen die Körpergewichte der weiblichen Tiere in der 0,3 und 10 mg/m³-Gruppe und die der männlichen Tiere der 10 mg/m³-Gruppe unter denen der Kontrolltiere. Verschiedene Organgewichte waren verändert, besonders die der Schilddrüse bei beiden Geschlechtern in den 3 und 10 mg/m³-Gruppen (vermutlich erhöht). Die Schilddrüsen erwiesen

sich auch bei der Sektion als vergrößert. Die relativen Gewichte für diese Organe waren ebenfalls verändert. Hämatologisch und klinisch-chemisch ergaben sich bereits ab der untersten geprüften Konzentration Veränderungen, wie erniedrigte Erythrozytenparameter (keine weiteren Angaben), bei den weiblichen Tieren eine erhöhte Lymphozytenzahl, eine Hemmung der Blutgerinnungskaskade, eine Beeinträchtigung der Nieren-Clearance, eine Unterdrückung der Schilddrüsenfunktion, in den hohen Konzentrationen ein Anstieg der Aktivität der Plasmapseudocholinesterase und erhöhte Serumproteinspiegel (Albumin und Globulin). Histopathologisch wurden bei 10 mg/m³ Follikelzellhyperplasie in der Schilddrüse und bei Konzentrationen von 3 und 10 mg/m³ hypertrophische Schilddrüsen festgestellt. Zytologische Veränderungen mit Verlust und Ersatz von Zellen wurden im Hypophysenvorderlappen beobachtet. In den beiden hohen Konzentrationsgruppen wurden Nierensteine zusammen mit Tubulusdegeneration und biochemischen Hinweisen auf Nephrotoxizität diagnostiziert (keine weiteren Angaben). In der höchsten Konzentration zeigten sich eine lymphoide Depletion im Thymus und unterdrückte Erythropoese. In 4 der 5 interkurrent gestorbenen weiblichen Ratten der höchsten Konzentrationsgruppe wurde eine Nekrose der Nebennierenrinde beobachtet (keine weiteren Angaben; NTP, 1984 a).

In einer weiteren subchronischen Inhalationstoxizitätsstudie wurden je 10 männliche und 10 weibliche F344/N-Ratten (ca. 6 bis 7 Wochen alt) 5mal wöchentlich täglich 6 Stunden 13 Wochen lang gegenüber einem Trocken-aerosol von 2-Mercaptobenzimidazol (Reinheitsgrad > 98 %) exponiert. Die Konzentrationen betragen 0 (Kontrollen), 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg/m³ Luft, der mittlere massenbezogene dynamische Teilchendurchmesser lag zwischen 2,0 und 2,3 µm. Zusätzlich wurden in der Kontrollgruppe sowie den Konzentrationsgruppen 3,13, 12,5 und 50 mg/m³ weitere 19 männliche Ratten/Gruppe für spezielle Untersuchungen an Hypophyse und Schilddrüse mitgeführt (siehe unten; Norford et al., 1993). Bei diesen Tieren wurden u. a. vor Beginn der Exposition sowie nach 2, 4 und 8 Wochen die Spiegel von Triiodthyronin (T₃) und Thyroxin (T₄) bestimmt. In der 50 mg/m³-Gruppe verendeten 10 der 29 männlichen Ratten und alle 10 weiblichen Tiere während des Versuchsverlaufes oder mußten in moribundem Zustand getötet werden. Sie waren präfinal ataktisch oder komatös und wiesen Hypothermie auf. Die Tiere der 50 und 25 mg/m³-Gruppen zeigten gekrümmte Haltung und Hypoaktivität. Die Symptome traten bei den weibli-

chen Ratten mit höherer Inzidenz auf und setzten früher ein. Ab 25 mg/m³ war die Körpergewichtsentwicklung bei beiden Geschlechtern dosisabhängig verzögert. Konzentrationen von $\geq 12,5$ mg/m³ verursachten bei beiden Geschlechtern eine dosisabhängige Anämie, die ab 25 mg/m³ signifikant war. Bei den männlichen Tieren der 50 mg/m³-Gruppe und bei den weiblichen Tieren der 25 mg/m³-Gruppe waren Prothrombin- und Thromboplastinzeiten erhöht. Die Leukozytenzahl war bei den männlichen Ratten aller Konzentrationsgruppen erniedrigt. Bei den männlichen Tieren der 25 mg/m³-Gruppe zeigten sich erhöhte Aspartataminotransferase-, Alaninaminotransferase-, alkalische Phosphatase- und Sorbitoldehydrogenase-Aktivitäten, bei beiden Geschlechtern in der 25 mg/m³-Gruppe eine Erhöhung des Blutharnstoff-Stickstoffs und des Cholesterins sowie eine Verminderung der freien Fettsäuren im Blut. Bei beiden Geschlechtern kam es ab $\geq 6,25$ mg/m³ zu signifikant erhöhten absoluten und relativen Schilddrüsengewichten. Bezüglich der Schilddrüsenhormone wurde bei den männlichen Ratten der 12,5 mg/m³-Gruppe nach 2, 4 und 8 Wochen ein Abfall des T₃-Spiegels beobachtet, der jedoch nach 13 Wochen reversibel war. In der 50 mg/m³-Gruppe war der T₃-Spiegel nur nach 2 Wochen erniedrigt und lag bis zum Versuchsende wieder im Bereich der Kontrollwerte. Der T₄-Spiegel war in der 50 mg/m³-Gruppe ab 2 Wochen bis zum Versuchsende unterhalb der Nachweisgrenze. Auch die Tiere der 12,5 mg/m³-Gruppe zeigten nach 2, 4 und 8 Wochen erniedrigte T₄-Spiegel, ein Befund, der zum Versuchsende reversibel war. 3,13 mg/m³ zeigten keinen Einfluß auf die Schilddrüsenhormone bei den männlichen Ratten. Histopathologisch wurde bei beiden Geschlechtern ab 3,13 mg/m³ in der Schilddrüse Follikelzellhyperplasie festgestellt, deren Schweregrad konzentrationsabhängig war. Bei den Tieren aller Expositionsgruppen waren die absoluten und relativen Thymusgewichte konzentrationsabhängig signifikant verringert. Die relativen Lebergewichte waren bei den männlichen Tieren ab 6,25 mg/m³ und bei den weiblichen Tieren ab 3,13 mg/m³ erhöht. Histopathologisch fanden sich im Thymus ab 12,5 mg/m³ eine Atrophie sowie in der Leber ab 25 mg/m³ eine Hypertrophie der Hepatozyten. Weitere histopathologische Befunde wurden in den Nieren (Tubulusatrophie und Mineralisation ab 25 mg/m³), den Nebennieren (Nekrosen und Degeneration ab 25 mg/m³), dem Pankreas (Hyperplasie der Inselzellen ab 25 mg/m³), den mesenterialen Lymphknoten (Hyperplasie ab 25 mg/m³), der Hypophyse (zytoplasmatische Vakuolisierung ab 12,5 mg/m³, Vermehrung der thyreotropen hormonproduzierenden basophilen Zellen in der Adenohypophyse),

dem Knochenmark (Hypozellularität ab 25 mg/m³) und der Nasenhöhle (zystische Degeneration des respiratorischen Epithels ab 12,5 mg/m³) festgestellt. Als die empfindlichsten Parameter erwiesen sich also die Schilddrüsenhyperplasie sowie die Verminderung des Thymusgewichtes. Beide Befunde traten noch in der niedrigsten geprüften Konzentration von 3,13 mg/m³ auf, so daß ein no observable effect level in diesem Versuch nicht erreicht werden konnte (NTP, 1988 a; Gaworski et al., 1991).

Die Hypophysen und Schilddrüsen der 19 zusätzlichen männlichen Ratten der 0, 3,13, 12,5 bzw. 50 mg/m³-Gruppen des oben genannten Versuches wurden elektronenmikroskopischen und histochemischen Untersuchungen unterzogen. Dabei zeigte sich, daß es in der Schilddrüse zu einer dosisabhängigen folliculären Hyperplasie und Hypertrophie gekommen war, von der alle exponierten Gruppen bereits nach 2wöchiger Exposition betroffen waren. Die Thyreotropin-bildenden Zellen in der Hypophyse waren in allen drei Gruppen hyperplastisch und enthielten unterschiedliche Inzidenzen an hypertrophischen Zellen, entweder mit eosinophil getüpfeltem Zytoplasma oder mit eosinen Granula innerhalb einer oder mehrerer Vakuolen, die den Zellkern ersetzt hatten. Mit immunhistochemischen und elektronenmikroskopischen Untersuchungen wurden diese Zellen mit „Thyreoidektomie-Zellen“ im Hypophysenvorderlappen von thyreoid-parathyreoidectomierten Ratten verglichen und es konnte gezeigt werden, daß diese Zellen identisch sind. Immunhistochemische Färbung der β -Kette des Thyreotropins (TSH) bestätigte, daß die hyperplastischen und hypertrophen Zellen thyreotrop waren. Elektronenmikroskopisch zeigten sich ein expandiertes Zytoplasma mit vermehrtem endoplasmatischem Retikulum mit erweiterten Zisternen, die andere Zellorganellen ersetzten. 2-Mercaptobenzimidazol wurde in diesem Zusammenhang mit anderen Verbindungen, die sich von Thioharnstoff ableiten, verglichen, die die Serum-Konzentrationen von Triiodthyronin und Thyroxin herabsetzten und die Synthese und Sekretion von TSH steigerten, was zur thyreoiden Hypertrophie und Hyperplasie und schließlich zum Kropf führte (Norford et al., 1993).

Je 10 männliche und 10 weibliche B6C3F1-Mäuse wurden gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 0 (Kontrollen), 0,1, 0,3, 1, 3 und 10 mg/m³ an 6 Stunden/Tag 5 Tage/Woche 13 Wochen lang exponiert. In der hohen Konzentrationsgruppe starb ein männliches Tier, des weiteren verendeten in der 3 mg/m³-Gruppe 5 männliche und 9 weibliche Tiere. Die Lebergewichte waren bei den männlichen Mäusen bei Konzen-

trationen von 3 und 10 mg/m³ und bei den weiblichen Mäusen von 10 mg/m³ erhöht. Die Nierengewichte der weiblichen Tiere der 0,1, 0,3 und 10 mg/m³-Gruppen und die Schilddrüsengewichte beider Geschlechter in der 10 mg/m³-Gruppe lagen über denen der Kontrolltiere. Erniedrigte Gehirngewichte wurden bei den weiblichen Tieren bei Exposition gegenüber 1 mg/m³ und erniedrigte Thymusgewichte bei den männlichen Tieren ab einer Konzentration von 3 mg/m³ beobachtet. Bei diesen Organen waren auch die relativen Gewichte verändert. Makroskopisch wurden keine substanzbedingten Veränderungen gesehen. An histopathologischen Befunden wurden Schilddrüsenhypertrophie, zentrilobuläre Zytomegalie in der Leber und fettige Degeneration der Zona reticularis der Nebenniere festgestellt (keine weiteren Angaben; NTP, 1984 b).

In einer weiteren Prüfung der subchronischen Inhalationstoxizität an B6C3F1-Mäusen wurden je 10 männliche und 10 weibliche Tiere 5mal wöchentlich täglich 6 Stunden über einen Zeitraum von 90 Tagen gegenüber einem Trockenaerosol von 2-Mercaptobenzimidazol ganzkörperexponiert. Die Konzentrationen betragen 0 (Kontrollen), 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg/m³ Luft. Die mittleren Aerosolkonzentrationen stimmten während der gesamten Versuchsdauer in allen Expositionskammern innerhalb von ± 2 % mit den Zielwerten überein. Der mittlere massenbezogene dynamische Teilchendurchmesser lag zwischen 2,0 und 2,3 µm. Untersuchungen auf mögliche Zersetzungsprodukte ergaben, daß durch die Aerosolherstellung die Testsubstanz nicht verändert wurde. Während des Versuches traten keine expositionsbedingten Todesfälle auf und die Tiere wiesen keine klinischen Vergiftungssymptome auf. Die männlichen Tiere, die gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 12,5 mg/m³ oder weniger, und die weiblichen Tiere, die gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 25 mg/m³ oder weniger exponiert worden waren, nahmen etwas mehr (männliche Mäuse zwischen 11 und 19 %, weibliche Mäuse zwischen 15 und 28 %) an Körpergewicht zu als die mitgeführten Kontrolltiere. Die Körpergewichtsentwicklung der Mäuse der anderen Versuchsgruppen entsprach der der mitgeführten Kontrolltiere. Autoptisch wurden bei den männlichen und weiblichen Mäusen aller Versuchsgruppen Schilddrüsenvergrößerungen festgestellt. Die relativen Schilddrüsengewichte waren bei den männlichen Tieren in der 25 und 50 mg/m³-Gruppe und bei den weiblichen Mäusen in der 50 mg/m³-Gruppe signifikant erhöht. Auch in den niedrigeren Expositionsgruppen waren die relativen Schilddrüsengewichte er-

höht, jedoch nicht signifikant. Die relativen Lebergewichte waren bei den Tieren der zwei höchsten Expositionsgruppen signifikant gegenüber denen der Kontrolltiere erhöht. Lichtmikroskopisch wurden die nachstehend aufgeführten expositionsbedingten Organveränderungen diagnostiziert: Follikelzellhyperplasie in der Schilddrüse bei männlichen Mäusen ab einer Konzentration von 6,25 mg/m³ und bei weiblichen Mäusen ab einer Konzentration von 3,13 mg/m³, die konzentrationsabhängig an Häufigkeit zunahm. In den beiden höchsten Konzentrationen wiesen alle Mäuse diese feingeweblichen Veränderungen auf. Außerdem wurden bei 2/10 männlichen und bei 1/10 weiblichen Tieren der 50 mg/m³-Gruppe fokale Schilddrüsenhyperplasien gefunden. Bronchialepithelhyperplasie und zentrilobuläre Hypertrophie der Leber mit intranukleären Einschlusskörperchen wurden bei den Tieren beider Geschlechter ab einer 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentration von 12,5 mg/m³ diagnostiziert. Diese Veränderungen nahmen ebenfalls konzentrationsabhängig an Häufigkeit zu. Degenerative Veränderungen der Zona reticularis der Nebennieren wurden nur bei weiblichen Mäusen festgestellt, in der 3,13 mg/m³-Gruppe bei 9/10 Tieren und ab einer 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentration von 6,25 mg/m³ in allen Gruppen jeweils bei allen 10 Weibchen. Aufgrund der diagnostizierten histopathologischen Veränderungen betrug der no observable effect level (NOEL) für männliche Mäuse 3,13 mg 2-Mercaptobenzimidazol/m³. Für weibliche Mäuse konnte kein NOEL ermittelt werden, da auch bei den Tieren der niedrigsten Konzentrationsgruppe (3,13 mg/m³) feingewebliche Veränderungen in Schilddrüse und Nebenniere vorhanden waren (NTP, 1988 b).

Untersuchungen zur Spermienmotilität und Vaginalzytologie in den oben beschriebenen Studien sind in Kapitel 7.8 dargestellt.

Kaninchen erhielten 20 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht/Tag 4 Monate lang mit der Schlundsonde. Die Behandlung erfolgte in den beiden ersten Monaten jeden zweiten Tag, im dritten und vierten Monat täglich (keine Angaben zu mitgeführten Kontrolltieren). Hämatologische und klinisch-chemische Untersuchungen wurden vor Versuchsbeginn und bei Versuchsende durchgeführt. 2-Mercaptobenzimidazol beeinflusste die Serumproteine (Veränderung des Albumin-Globulin-Verhältnisses) und die Bildung von Prothrombin, einhergehend mit Blutungen. Während sich bei der Aldolase-Aktivität ein Anstieg zeigte, waren die Aktivitäten der alkalischen Phosphatase und der Aminotransferasen nicht signifikant verändert. Weiterhin kam es zu Anämie und im weißen Blutbild zu einer Linksver-

schiebung. Die histopathologische Untersuchung ergab fokale fettige Dys-trophie der Leber, Lungenemphysem sowie Hämorrhagien im Myokard (keine weiteren Angaben; Vorobieva et al., 1963; Vorobieva und Mezentseva, 1964). Aufgrund der unzureichenden Dokumentation von Ver-suchsaufbau und -ergebnissen ist diese Studie zur Beurteilung der syste-mischen Wirkung von 2-Mercaptobenzimidazol nach wiederholter oraler Applikation nicht geeignet.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

2-Mercaptobenzimidazol wurde im Salmonella/Mikrosomen-Test mit Präin-kubation an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 97, TA 98, TA 100 und TA 1535 ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aro-clor 1254 induzierten Lebern von Ratten und Syrischen Hamstern) auf gen-toxische Wirkung untersucht. Die Substanz wurde als nicht genmutagen be-funden. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 3,3 bis 1000 µg/Platte (Zeiger et al., 1987).

In einem weiteren Salmonella/Mikrosomen-Test (Platteninkorporationstest) an den Salmonella typhimurium-Stämmen TA 98, TA 100, TA 1535 und TA 1537 war ebenfalls auf das Fehlen eines genmutagenen Potentials ge-schlossen worden, sowohl ohne als auch mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber; Rannug et al., 1984).

Reines (Schmelzpunkt 229 bis 303 °C) und technisches 2-Mercaptobenz-imidazol, die in einem Werk in Shanghai hergestellt wurden, wurden im Salmonella/Mikrosomen-Test (keine Angabe, ob Platteninkorporations-oder Präinkubationstest) an den Stämmen TA 98 und TA 100 ohne und mit metabolischer Aktivierung (keine Angaben über die Herstellung des S9-Mix) unter Verwendung von DMSO als Lösungsmittel in Konzentrationen von 25 bis 500 µg/Platte auf gentoxische Wirkung geprüft. Als Positivkon-trollsubstanzen dienten in den Experimenten ohne S9-Mix 2 µg Daunomy-cin und in denen mit S9-Mix 5 µg 2-Aminofluoren. An den Stämmen TA 98 und TA 100 war reines 2-Mercaptobenzimidazol ohne und mit metaboli-scher Aktivierung negativ. Auch technisches 2-Mercaptobenzimidazol war an dem Stamm TA 100 ohne und mit S9-Mix und an dem Stamm TA 98

ohne metabolische Aktivierung nicht mutagen. Mit S9-Mix führte technisches 2-Mercaptobenzimidazol an dem Stamm TA 98 proportional zu den geprüften Konzentrationen zu einer signifikanten Erhöhung der Revertanzahlen im Vergleich zur Lösungsmittelkontrolle (Feng et al., 1988).

Aufgrund der mutagenen Wirkung von technischem 2-Mercaptobenzimidazol, das in einem Werk in Shanghai hergestellt wurde, an dem Salmonella typhimurium-Stamm TA 98 nach metabolischer Aktivierung wurde ein Urin-test (in vivo/in vitro) an diesem Stamm ohne und mit S9-Mix-Zusatz mit Urin von exponierten und nicht exponierten Personen durchgeführt. Dafür wurden die Urine von 12 in dem 2-Mercaptobenzimidazol-Werk Beschäftigten (7 Männer, davon 5 Nichtraucher; 5 Frauen, Nichtraucher) und 10 nicht in diesem Werk arbeitenden Personen (6 Männer, davon 4 Nichtraucher; 4 Frauen, Nichtraucher) verwandt. Nach 4 aufeinanderfolgenden Arbeitstagen wurde am 5. Tag über einen Zeitraum von 8 Stunden der Urin jeder Versuchsperson gesammelt, filtriert, bei - 80 °C aufbewahrt, vor der Untersuchung aufgetaut und erneut filtriert. Die in Urinproben von je 100 ml enthaltenen Substanzen wurden konzentriert und isoliert, in DMSO (spektral rein) gelöst und sukzessive verdünnt (1 : 2 bis 1 : 64). Für die Testung wurden jeweils 100 µl unter Verwendung von DMSO als Lösungsmittel eingesetzt. Als Positivkontrollsubstanzen dienten in den Versuchen ohne S9-Mix 2 µg Methylmethansulfonat und in denen mit S9-Mix 8 mg Cyclophosphamid. Jeder Platte wurden 0,5 mg β-Glukuronidase zugesetzt. Mit jeder Urinprobe der 12 in dem 2-Mercaptobenzimidazol-Werk Beschäftigten wurde ein- oder mehrmals bei einer der Verdünnungen am Stamm TA 98 mit S9-Mix-Zusatz ein positives Ergebnis erzielt. Die stärksten Revertantenerhöhungen wurden bei Rauchern ermittelt. Bei 8/10 nicht in der Fabrik arbeitenden Personen wurden in den Urinproben keine signifikanten Erhöhungen der Revertanzahlen festgestellt. Diese Untersuchungen haben gezeigt, daß für die in dem 2-Mercaptobenzimidazol-Werk in Shanghai Beschäftigten ein erhöhtes Mutagenitätsrisiko besteht, das nach Ansicht der Autoren auf Verunreinigungen dieses technischen 2-Mercaptobenzimidazol zurückzuführen war (Feng et al., 1988).

2-Mercaptobenzimidazol wurde im Maus-Lymphoma-Test (L5178Y) ohne und mit metabolischer Aktivierung (S9-Mix aus mit Aroclor 1254 induzierter Rattenleber) auf seine mutagene Wirkung (Vorwärtsmutationen) geprüft. Die Konzentrationsbereiche lagen ohne metabolische Aktivierung zwischen 12,5 und 500 µg/ml (10 Konzentrationen) und mit metabolischer Aktivie-

rung zwischen 0,156 und 300 µg/ml (24 Konzentrationen). Ohne metabolische Aktivierung erwies sich 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen bis 75 µg/ml als nicht mutagen, in solchen von 100 µg/ml dreimal als negativ und zweimal als positiv, wobei einer der beiden Werte bei hoher Zytotoxizität auftrat. 150 µg 2-Mercaptobenzimidazol/ml wirkten in allen 4 Versuchsreihen, in denen diese Konzentration getestet wurde, nicht genotoxisch. Konzentrationen von 200 und 300 µg/ml, die jeweils in zwei Versuchsreihen getestet wurden, induzierten signifikant erhöhte Mutationsfrequenzen, allerdings bei hoher Zytotoxizität. In Konzentrationen von 400 und 500 µg/ml hemmte 2-Mercaptobenzimidazol das Zellwachstum völlig. Mit metabolischer Aktivierung wurden in den 7 Versuchsreihen sehr unterschiedliche Ergebnisse erzielt. Positive Effekte wurden einerseits in Konzentrationen von 1,25 bis 4,0 µg/ml erhalten. Andererseits wirkte 2-Mercaptobenzimidazol noch in Konzentrationen bis zu 100 µg/ml nicht mutagen. Desgleichen schwankten die zytotoxisch wirksamen Konzentrationen in den verschiedenen Versuchsreihen zwischen 2 und 150 µg/ml. Eine Beurteilung durch die Autoren erfolgte nicht (NTP, 1995). Ohne metabolische Aktivierung wirkte 2-Mercaptobenzimidazol im Bereich ausgeprägter bis hoher Zytotoxizität mutagen. Dabei ergab sich in einer der 5 Versuchsreihen eine Konzentrationsabhängigkeit, die mit der Zytotoxizität korrelierte. Da dieser Befund in den anderen 4 Versuchsreihen nicht reproduziert wurde, ist seine Aussagekraft für die Bewertung eines genotoxischen Potentials von 2-Mercaptobenzimidazol nicht beurteilbar. Aus den Untersuchungen mit metabolischer Aktivierung kann wegen der sehr heterogenen Daten ein genotoxisches Potential von 2-Mercaptobenzimidazol nicht postuliert werden.

Im Rahmen einer Untersuchung von 18 chemischen Verbindungen unterschiedlicher Struktur wurde 2-Mercaptobenzimidazol, das in einer Gummifabrik in Bratislava (vergleiche Kapitel 7.4; Barlogova und Stolcova, 1984) eingesetzt wurde, u. a. im Vergleich zu drei direkt alkylierend wirkenden Kanzerogenen (Methylmethansulfonat, N-Methyl-N-nitrosoharnstoff und N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoguanidin) sowie zwei erst nach metabolischer Aktivierung wirksamen kanzerogenen polyzyklischen aromatischen Kohlenwasserstoffen (3,4-Benzo(a)pyren und 7,12-Dimethylbenzo(a)anthrazen) im HPRT-Test an der V79-Zelllinie, die aus Lungengewebe eines männlichen Chinesischen Hamsters entwickelt wurde, ohne und mit metabolischer Aktivierung auf mutagene Wirkung geprüft. Im Gegensatz zu Methyl-

methansulfonat, N-Methyl-N'-nitro-N-nitrosoharnstoff und N-Methyl-N-nitrosoguanidin, die ohne S9-Mix-Zusatz, und 3,4-Benzo(a)pyren sowie 7,12-Dimethylbenzo(a)anthrazen, die nur mit S9-Mix-Zusatz Genmutationen auslösten, war 2-Mercaptobenzimidazol in der geprüften Konzentration von 100 µg/ml ohne und mit metabolischer Aktivierung negativ (Slamenová et al., 1986). Anmerkung: Die Behandlungszeit in diesen Versuchen betrug allerdings nur 60 Minuten, was gegenüber der üblicherweise angewendeten - und auch von den internationalen Richtlinien empfohlenen - Behandlungszeit von 4 Stunden erheblich abweicht. Ein negativer Befund - wie in der Arbeit mitgeteilt - ist aber zurückhaltend zu bewerten, zumal auch keine Angaben zur Zytotoxizität von 100 µg/ml vorliegen und die Mutagenitätsbefunde nur qualitativ und ohne absolute oder relative Zahlen mitgeteilt werden.

Nach 72stündiger Inkubation von Humanleukozytenkulturen mit 2-Mercaptobenzimidazol-Natriumsalz-Konzentrationen von 0,06 und 0,3 mg/ml wurden die Metaphasen auf numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen untersucht. Als Kontrolle dienten Leukozytenkulturen, die mit 0,1 ml des Lösungsmittels (destilliertes Wasser) in entsprechender Weise behandelt wurden. Die durch 2-Mercaptobenzimidazol hervorgerufenen zytogenetischen Veränderungen waren nicht konzentrationsabhängig: bei 0,06 mg/ml wurden 42,8 % und bei 0,3 mg/ml 33 % geschädigte Mitosen gefunden. In der 0,3 mg/ml-Gruppe waren 21/120 (17,5 %) der untersuchten Mitosen aneuploid. In der Kontrolle betrug die Aneuploidie-Rate 5,6 %. Auch die Zellen mit hypodiploidem und hyperdiploidem Chromosomensatz waren mit 12,5 bzw. 5,0 % in der mit 0,3 mg 2-Mercaptobenzimidazol/ml behandelten Gruppe im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Die Häufigkeit struktureller chromosomaler Aberrationen betrug in der 0,06 mg/ml-Gruppe 25 % und in der 0,3 mg/ml-Gruppe 21 %. Aufgrund dieser Befunde ist nach dem Autor 2-Mercaptobenzimidazol klastogen (Barilyak, 1974). Angaben über den Reinheitsgrad des geprüften 2-Mercaptobenzimidazol-Natriumsalzes sowie detaillierte Methoden- und Ergebnisbeschreibungen fehlen, weshalb das Ergebnis nur bedingt zur Bewertung herangezogen werden kann.

7.6.2 In vivo

8 männliche Wistar-Ratten mit einem Gewicht von 150 bis 180 g wurden 48 Stunden nach einmaliger intraperitonealer Behandlung mit 30 mg

2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht getötet und zytogenetische Untersuchungen an 1220 Metaphasen von Knochenmarkszellen der Tiere durchgeführt. Als Kontrolle dienten 1500 Metaphasen aus dem Knochenmark unbehandelter Ratten. Im Vergleich zur Kontrolle mit einer Aneuploidie-Rate von 13,8 % und keinen strukturellen Aberrationen wurden bei den 48 Stunden nach der 2-Mercaptobenzimidazol-Injektion getöteten Ratten vermehrt Aneuploidien (23,9 %) und strukturelle Aberrationen (4,5 %) beschrieben. Auch bei 4 Wochen alten Ratten, deren Muttertiere am 13. Tag der Trächtigkeit einmalig intraperitoneal mit 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht (12 Tiere, Anzahl untersuchter Metaphasen: 1000) behandelt worden waren, wurden im Vergleich zur Kontrolle (10 Tiere, Anzahl untersuchter Metaphasen: 1000) im Knochenmark vermehrt Aneuploidien (Kontrolle 13,6 %, 2-Mercaptobenzimidazol 50,9 %) und strukturelle Aberrationen (Kontrolle 0 %, 2-Mercaptobenzimidazol 5,3 %) festgestellt (Barilyak und Mel'nik, 1979). Anmerkung: Angaben zur Reinheit des eingesetzten 2-Mercaptobenzimidazols fehlen. Ferner sind die hohen Aneuploidie-Raten besonders in den zwei Kontrollgruppen und das völlige Fehlen von strukturellen Aberrationen bei 1500 bzw. 1000 Kontrollzellen auffällig. Letzteres ist aus der zytogenetischen Literatur unbekannt (Miltenburger, 1997). Aus diesen Gründen ist eine Bewertung der beschriebenen chromosomalen Veränderungen nicht möglich.

Zur Prüfung der klastogenen Wirkung von 2-Mercaptobenzimidazol wurden am Ende des 90-Tage-Inhalationsversuches an B6C3F1-Mäusen (geprüfte 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen 0 (Kontrollen), 3,13, 6,25, 12,5, 25 bzw. 50 mg/m³ Luft; siehe Kapitel 7.5; NTP, 1988 b) bei der Tötung der Kontrollgruppe sowie der Mäuse, die gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen von 6,25, 12,5 und 50 mg/m³ exponiert waren, von jedem Tier jeweils zwei Blutaussstriche angefertigt. In einem zytogenetischen Kontraktlabor wurden diese Blutaussstriche auf Mikronuklei (je 10000 normochromatische Erythrozyten und je 2000 polychromatische Erythrozyten/Tier) untersucht. Eine Positivkontrolle konnte aufgrund des Versuchsdesigns (90-Tage-Versuch) nicht mitgeführt werden. In allen 2-Mercaptobenzimidazol-Gruppen waren bei den männlichen und weiblichen Mäusen die mikronukleihaltigen polychromatischen und normochromatischen Erythrozyten gegenüber den Kontrollen nicht erhöht. 2-Mercaptobenzimidazol besaß somit unter diesen Versuchsbedingungen keine klastogene Wirkung (NTP, 1995). Das Ergebnis dieses Mikrokerntestes am Ende eines 90-Ta-

ge-Inhalationsversuches ist gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 (1995) als relevant zu betrachten, da in der 90-Tage-Studie bei weiblichen Mäusen in allen geprüften 5 Konzentrationen und bei männlichen Tieren ab der Konzentration von 6,25 mg/m³ systemisch-toxische Effekte beobachtet wurden und die Mäuse bis zur Tötung (Zeitpunkt der Gewinnung der Blutaustriebe) mit 2-Mercaptobenzimidazol behandelt worden waren.

In der Literatur finden sich zwei Publikationen, in denen über die Prüfung von 2-Mercaptobenzimidazol auf die Induktion von rezessiv geschlechtsgebundenen Letalmutationen (Muller-5-Test) an *Drosophila melanogaster* berichtet wurde. Im Rahmen einer Untersuchung von Benzimidazol und 20 Benzimidazol-Derivaten, die im Institut für physikalisch-organische Chemie der Akademie der Wissenschaften von Weißrußland synthetisiert worden waren, wurde auch 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 2 bis 5 mg/ml geprüft. Hierbei wurde nur bei einem der insgesamt 963 untersuchten Chromosomen eine Letalmutation festgestellt. Die Letalmutationsrate von 2-Mercaptobenzimidazol mit 0,17 % war damit geringer als die der mitgeführten Kontrolle von 0,21 % (6 von 2869 Letalmutationen). 2-Mercaptobenzimidazol war somit in diesem Test ebenso wie Benzimidazol selbst und 18 der 20 anderen Benzimidazol-Derivate negativ (Goncarova und Levina, 1980). Nähere Angaben zur chemischen Spezifikation der untersuchten Verbindungen und damit auch von 2-Mercaptobenzimidazol wurden nicht mitgeteilt. In einer älteren Studie wurde beschrieben, daß 2-Mercaptobenzimidazol in einer Konzentration von 0,5 mg/ml bei 8 von 267 untersuchten Chromosomen (3 %) Letalmutationen verursachte. Die Letalmutationsrate in der Kontrolle betrug 0,3 % (Barilyak, 1974). Nähere Einzelheiten zur Methodik, den Versuchsergebnissen und zur chemischen Spezifikation des untersuchten 2-Mercaptobenzimidazols fehlen in der Arbeit von Barilyak (1974). Das Ergebnis beider Arbeiten ist fragwürdig. Deshalb können diese Publikationen zur Beurteilung des gentoxischen Potentials von 2-Mercaptobenzimidazol nicht herangezogen werden.

7.7 Kanzerogenität

Zusammen mit 23 anderen chemischen Verbindungen wurde 2-Mercaptobenzimidazol in einem modifizierten BALB/c-3T3-Zelltransformationstest, der im Vergleich zu früher veröffentlichten Zelltransformationstestmethoden eine größere Empfindlichkeit besitzt, auf mögliche transformierende Ei-

enschaften geprüft. Alle 24 in die Untersuchung einbezogenen Substanzen wurden jeweils in 4 Konzentrationen in mindestens zwei unabhängigen Versuchen getestet. Die 4 Prüfkonzentrationen wurden anhand der in einem „Co-Culture Cloning Survival Assay“ ermittelten zytotoxischen Aktivität festgelegt. Pro Transformationsversuch wurden 3 bis 6 Substanzen zusammen mit 3,4-Benzpyren (0,200 und 0,0633 µg/ml) als Positivsubstanz getestet. Außerdem wurde in jedem Experiment als zweite Positivkontrolle eine chemische Verbindung mitgeführt, die sich in einem früheren Experiment als positiv erwiesen hatte. 12 der 24 geprüften Substanzen, darunter auch 2-Mercaptobenzimidazol, waren in dem Test ohne Zusatz eines metabolischen Aktivierungssystems in zwei oder mehr aufeinanderfolgenden Konzentrationen eindeutig positiv. Als Lösungsmittel für 2-Mercaptobenzimidazol diente DMSO. Mit einer LC_{50} von 3,25 mM, entsprechend 0,488 µg/ml, erwies sich 2-Mercaptobenzimidazol nach Bewertung der Autoren als mäßig zytotoxisch (Matthews et al., 1993).

7.8 Reproduktionstoxizität

In vivo-Untersuchungen

Zur Untersuchung des teratogenen Potentials von 2-Mercaptobenzimidazol wurden weiblichen Wistar-Ratten am 12. oder 13. Tag der Trächtigkeit einmal 120 mg/kg Körpergewicht in Maiskeimöl per Schlundsonde appliziert (nach Angabe der Autoren sind höhere Dosen maternaltoxisch bzw. tödlich). Am 22. Tag p.c. wurden die individuellen Wurfgewichte, Wurfgrößen, Anzahl von Deciduomata und Corpora lutea bestimmt. Ein Teil der Feten wurde auf Anomalien des Skeletts, der Rest auf Anomalien der inneren Organe untersucht. Es konnte für 2-Mercaptobenzimidazol bei einer für die Muttertiere an der Toleranzgrenze liegenden Dosis weder eine embryoletale noch teratogene Wirkung nachgewiesen werden (Ruddick et al., 1976).

Gruppen zu je 5 bis 6 trächtigen, 3 Monate alten Wistar-Ratten (SPF) erhielten in einer Dosisfindungsstudie oral mit der Schlundsonde > 97 % reines 2-Mercaptobenzimidazol vom Tag 7 bis 17 p.c. (Tag 0 p.c. = Tag des Spermienachweises im Vaginalausstrich) in Dosen von 0 (Kontrollen), 2,5, 5, 10, 20, 40 und 60 mg/kg Körpergewicht/Tag. Nach Schnittentbindung am Tag 20 p.c. wurden Muttertiere und Feten untersucht. Die Körpergewichtszunahme der Muttertiere und ihre Futteraufnahme waren nach

2-Mercaptobenzimidazol-Tagesdosen von ≥ 40 bzw. von ≥ 20 mg/kg Körpergewicht vermindert. 4/5 Ratten der 60 mg/kg-Gruppe und 1/6 Tiere der 40 mg/kg-Gruppe verendeten. Die 8 Feten der überlebenden Ratte der 60 mg/kg-Gruppe wiesen Anasarka (ausgedehnte Ödeme des Unterhautzellgewebes) und Gaumenspalten auf. Alle Feten der Muttertiere, die mit Tagesdosen von 40 mg/kg Körpergewicht behandelt worden waren, waren ohne besonderen Befund. Aufgrund dieses Vorversuches wurden in dem Hauptversuch Gruppen von je 20 trächtigen Wistar-Ratten (SPF) oral per Schlundsonde mit Tagesdosen von 0 (Kontrollen), 3,3, 10 und 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht - als Lösungsmittel diente Olivenöl - vom Tag 7 bis 17 p.c. behandelt und nach Schnittentbindung am Tag 20 p.c. Muttertiere und Feten untersucht. Aufgrund der hohen Toxizität von 2-Mercaptobenzimidazol in Tagesdosen von 60 mg/kg Körpergewicht wurden außerdem Gruppen von 17, 16 bzw. 16 trächtigen Ratten mit Tagesdosen von 60 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht nur an den Gestationstagen 7 bis 10, 11 bis 14 bzw. 15 bis 17 oral per Schlundsonde behandelt. Selbst nach dieser Kurzzeitbehandlung erwies sich 2-Mercaptobenzimidazol in der Tagesdosis von 60 mg/kg Körpergewicht als stark maternaltoxisch, denn alle Ratten nahmen stark an Körpergewicht ab, fraßen sehr wenig und 5/16 vom Tag 11 bis 14 p.c. behandelte Tiere verendeten. Die Fetalresorptionsrate war in allen drei 60 mg/kg-Gruppen erhöht. 40 % der überlebenden Feten der Muttertiere, die vom Tag 11 bis 14 p.c. 60 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht erhalten hatten, wiesen Gaumenspalten auf. Andere Mißbildungen wurden nicht beobachtet. Die Körpergewichtszunahme der vom Tag 7 bis 17 p.c. mit 3,3, 10 und 30 mg/kg Körpergewicht behandelten trächtigen Ratten war im Vergleich zu der der mitgeführten Kontrolltiere vermindert. Außerdem waren die Thymusgewichte der Muttertiere aller drei 2-Mercaptobenzimidazol-Gruppen und die Schilddrüsengewichte der Ratten der 10 und 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg-Gruppen signifikant geringer als die der Kontrollen. Der no observed adverse effect level (NOAEL) von 2-Mercaptobenzimidazol für die Muttertiere war somit $< 3,3$ mg/kg Körpergewicht/Tag. Die Fetalresorptionsraten entsprachen denen der Kontrolle. Organ- und Skelettmißbildungen traten nicht auf. Es wurden lediglich Variationen der Organentwicklung in Form von geknickten Uretern und erweiterten Nierenbecken bei 20,5 % der Feten der 10 mg/kg-Gruppe und 47,6 % der Feten der 30 mg/kg-Gruppe diagnostiziert. Skelettvariationen (unilaterale oder bilaterale rudimentäre Lumbalrippen) wurden bei 22 % der Feten festgestellt. Die Ossifikation war

bei den Feten der Muttertiere, die mit Tagesdosen von ≥ 10 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht behandelt worden waren, im Vergleich zu denen der mitgeführten Kontrollen verzögert. Der fetale NOAEL lag bei 3,3 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht/Tag und war somit größer als der NOAEL für die Muttertiere ($< 3,3$ mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht/Tag). Die Maternaltoxizität war in diesen Untersuchungen stets eine Voraussetzung für fetotoxische Effekte. Echte Mißbildungen (Gaumenspalten) wurden nur nach oraler Applikation der Dosis von 60 mg/kg Körpergewicht beobachtet, einer Dosis, die bei vielen der damit behandelten Muttertiere zum Exitus führte. Die Embryonal- und Fetalentwicklung von Ratten wurde somit durch 2-Mercaptobenzimidazol nur in maternaltoxischen Dosen beeinträchtigt. 2-Mercaptobenzimidazol wirkte daher für Ratten nicht teratogen (Yamano et al., 1995).

Gruppen zu je 8 bis 9 trächtigen mischrassigen Albino-Ratten wurden am 1., 7., 9. bzw. 13. Trächtigkeitstag (1. Trächtigkeitstag = Tag des Spermienachweises im Vaginalausstrich) einmalig intraperitoneal mit 50 mg 2-Mercaptobenzimidazol-Natrium/kg Körpergewicht als wäßrige Lösung behandelt. Als Kontrolle dienten 26 trächtige Ratten. Nach Schnittentbindung am 20. Trächtigkeitstag wurden Muttertiere und Feten untersucht. Der präimplantative Embryonenverlust war nur bei den am 1. Trächtigkeitstag behandelten Muttertieren mit 36,4 % im Vergleich zur Kontrolle (4,7 %) erhöht. Nach Injektion von 2-Mercaptobenzimidazol am 7., 9. bzw. 13. Trächtigkeitstag war der präimplantative Embryonenverlust nicht oder nur geringgradig erhöht (11,8, 4,2 bzw. 14,1 %). Dagegen wurde eine verstärkte Fetalresorptionsrate in allen 4 2-Mercaptobenzimidazol-Gruppen im Vergleich zur Kontrolle (4,9 %) festgestellt (36,4, 26,5, 72,1 bzw. 22,2 %). Die meisten Fetalresorptionen verursachte 2-Mercaptobenzimidazol in der Dosis von 50 mg/kg Körpergewicht nach intraperitonealer Behandlung der Muttertiere am 9. Trächtigkeitstag. Die durchschnittliche Fetenlänge war in den 4 2-Mercaptobenzimidazol-Gruppen geringer (26,1, 25,1, 24,8 bzw. 26,3 mm) als die der Kontrolle (28,5 mm). Organ- und Skelettmißbildungen wurden bei den Feten der mit 2-Mercaptobenzimidazol behandelten trächtigen Ratten nicht festgestellt. 50 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht, Ratten einmalig an verschiedenen Tagen der Trächtigkeit intraperitoneal injiziert, verzögerten somit die Fetalentwicklung, wirkten aber nicht teratogen (Barilyak, 1974). Angaben über den Reinheitsgrad des geprüften 2-Mercaptobenzimidazol-Natriumsalzes und über maternaltoxische Effekte

sind in der Publikation nicht enthalten. Ein maternaltoxischer Effekt ist jedoch nach intraperitonealer Injektion von 50 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht wahrscheinlich, denn 60 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht an 3 aufeinanderfolgenden Tagen trächtigen Ratten oral appliziert wirkten in den Untersuchungen von Yamano et al. (1995) stark maternaltoxisch (siehe oben).

2-Mercaptobenzimidazol verursachte nach einmaliger Applikation (Dosis und Applikationsweg nicht angegeben) am 13. Trächtigkeitstag bei Ratten vermehrt Fetalresorptionen (28,0 % gegenüber 4,7 % bei den Kontrolltieren) und in den Uterus-nahen Plazentabereichen ausgedehnte Blutungen sowie Gefäßwandläsionen in Form von Homogenisierungen und pyknotischen Endothelzellkernen (keine weiteren Angaben; Barilyak, 1977 a).

Nach Behandlung von 20 weißen Ratten am 13. Trächtigkeitstag mit einer 2-Mercaptobenzimidazol-Dosis von 30 mg/kg Körpergewicht (Applikationsart nicht angegeben, vermutlich intraperitoneal) wurden ebenfalls vermehrt Fetalresorptionen (26,4 %) beobachtet. Die Fetalresorptionsrate der 40 Kontrolltiere betrug 7,0 %. Mißbildungen wiesen weder die 344 lebenden Feten der Kontrollgruppe noch die 131 lebenden Feten der 2-Mercaptobenzimidazol-Gruppe auf (keine weiteren Angaben; Barilyak, 1977 b).

Nach Applikation einer acetonischen Lösung von 2-Mercaptobenzimidazol (5 µl) in die Luftkammer von Eiern, die 3 Tage alte Leghorn-Hühnerembryonen enthielten, und anschließender 11tägiger Inkubation waren in Konzentrationen bis 1,0 µmol/Ei (höchste geprüfte Konzentration) im Vergleich zur Aceton-Kontrolle embryotoxische Effekte nicht zu beobachten (20 Eier/Konzentration; Korhonen et al., 1982, 1983). Eine Übertragung dieser Befunde auf Säugersysteme ist jedoch kaum möglich, da die bei Säugern vorhandenen Resorptionsschranken und Entgiftungsmechanismen unberücksichtigt bleiben. Weiterhin ist dieses Versuchssystem überhöht empfindlich und es kann nicht zwischen teratogenen und embryoleta- len Wirkungen unterschieden werden (Skofitsch, 1988; Neubert et al., 1992; Neubert, 1993; Heinrich-Hirsch, 1992).

In den in Kapitel 7.5 beschriebenen subchronischen Inhalationstoxizitätsstudien des U.S. National Toxicology Program (NTP) aus dem Jahr 1984 (NTP, 1984 a, b) wurden bei den männlichen bzw. weiblichen Ratten, die gegenüber 2-Mercaptobenzimidazol in Konzentrationen von 0 (Kontrollen),

1, 3 und 10 mg/m³, und bei den männlichen bzw. weiblichen Mäusen, die gegenüber 0 (Kontrollen), 0,3, 1 und 10 mg/m³ exponiert wurden, Untersuchungen zur Spermienmotilität bzw. Vaginalzytologie durchgeführt. Während sich bei den exponierten männlichen Mäusen im Vergleich zu den Kontrolltieren keine Veränderungen hinsichtlich des Körpergewichtes, der Gewichte von Hoden und Nebenhoden sowie der Spermienmotilität zeigten, waren bei den männlichen Ratten Körpergewicht und Hoden- bzw. Nebenhodengewichte zwar ebenfalls unverändert, die Spermienmotilität aber signifikant herabgesetzt. Befunde für die weiblichen Ratten wurden nicht mitgeteilt. Bei den weiblichen Mäusen fand sich nach Inhalation von 2-Mercaptobenzimidazol ein im Vergleich zur Kontrolle verlängerter Östruszyklus (keine Angaben zur Konzentrationsabhängigkeit). Die reduzierte Spermienmotilität und die Verlängerung des Östruszyklus wurden von den Autoren als Hinweise auf einen Einfluß auf die Fertilität angesehen (NTP, 1984 a, b; Morrissey et al., 1988).

Auch in den weiteren subchronischen Inhalationsstudien des NTP an Ratten und Mäusen (siehe Kapitel 7.5; NTP, 1988 a, b; Gaworski et al., 1991), die mit höheren 2-Mercaptobenzimidazol-Konzentrationen (3,13, 6,25, 12,5 und 50 mg/m³) durchgeführt wurden, erfolgten Untersuchungen der Spermienmotilität und Vaginalzytologie (keine Angaben, ob in allen Konzentrationsgruppen). Bei den männlichen Mäusen waren Testes- und Epididymidesgewichte, Spermienzahl/g Gewebe, Gesamtzahl an Spermaköpfen/Hoden und Gesamtzahl an Spermaköpfen/g Hoden nicht verändert. Die Spermienmotilität war in den 3,13, 12,5 und 50 mg/m³-Gruppen leicht, jedoch signifikant erniedrigt. Nach den Autoren waren die Unterschiede in der Spermienmotilität jedoch nicht biologisch signifikant. Dagegen ergaben sich bei den männlichen Ratten bei diesen untersuchten Parametern keine Unterschiede zu den Kontrolltieren. Die weiblichen Mäuse wiesen in der höchsten Konzentration (50 mg/m³) einen gegenüber den Kontrolltieren signifikant verlängerten Östruszyklus auf (4,6 Tage, Kontrollen 4,1 Tage). Bei den Rattenweibchen wurde bei Exposition gegenüber 6,25 mg 2-Mercaptobenzimidazol/m³ eine signifikant verkürzte Östruszykluslänge festgestellt (keine weiteren Angaben; NTP, 1988 c).

***In vitro*-Untersuchungen**

An 3 Tage alten Kulturen, die aus den Gehirnen von 19 Tage alten Sprague-Dawley-Rattenfeten gewonnen worden waren, wurden 109 Verbindungen, darunter auch 2-Mercaptobenzimidazol, auf Zytotoxizität in Konzentrationen von 0,5, 1 und 2 mM (entsprechend 0,075, 0,150 und 0,300 µg/ml im Fall des 2-Mercaptobenzimidazols) geprüft. Mit einem vernachlässigbaren „neuroteratogenen“ Risiko wurden die Substanzen eingestuft, die in Konzentrationen von ≥ 2 mM für die neuronalen und die nicht neuronalen (Glia-ähnlichen) Zellen entweder nicht zytotoxisch oder für beide Zelltypen zytotoxisch wirkten bzw. zytotoxische Effekte nur in nicht neuronalen Zellen verursachten. Als potentiell „neuroteratogen“ wurden 21 Verbindungen unterschiedlicher Struktur bewertet, die selektiv zytotoxisch für die neuronalen Zellen wirkten. Ethylenthioharnstoff und das Thioharnstoff-Derivat 2-Mercaptobenzimidazol wirkten ab einer Konzentration von 0,5 mM selektiv zytotoxisch für neuronale Zellen. Deshalb wurde von den Autoren 2-Mercaptobenzimidazol als potentiell „neuroteratogen“ bewertet (Khera und Whalen, 1988).

Eine Untersuchung verschiedener Aminoalkohole auf spermostatische Effekte ergab, daß auch das Natriumsalz von 2-Mercaptobenzimidazol spermostatisch wirkte und die Fruktolyse-Aktivität von Humanspermien beeinträchtigte. Im Gegensatz zu anderen Benzazolen beeinflusste das Natriumsalz von 2-Mercaptobenzimidazol die Hyaluronidase-Aktivität jedoch nicht (keine weiteren Angaben; Tarakhovskij et al., 1971).

7.9 Wirkungen auf das Immunsystem

Zur Untersuchung des Einflusses von 2-Mercaptobenzimidazol auf das Immunsystem erhielten weibliche Wistar-Ratten eine einmalige Injektion von 30 mg/kg Körpergewicht zwischen dem 11. und 15. Tag der Trächtigkeit. Im Alter von einem Monat wurden bei den Jungtieren Körpergewicht, Thymusgewicht und Milzgewicht sowie die humorale und zelluläre Immunreaktion untersucht. Dabei bewirkte 2-Mercaptobenzimidazol bei den Nachkommen eine Reduktion des Thymusdrüsengewichtes. Es wurde auch eine signifikante Abschwächung der humoralen und zellulären Immunreaktion beschrieben, die durch eine reduzierte Anzahl der Hämolysezonen in den Milzzellen sowie durch eine Reduktion der Hämolysin- und Hämagglutinin-

Titer gekennzeichnet war. Weiterhin fand sich eine Verminderung der peripheren Leukozyten (Barilyak et al., 1979; Mel'nik, 1979).

Nach einer Einzeldosis von 2-Mercaptobenzimidazol (keine Angaben zur Dosis und Applikationsart) wurde bei Ratten 5 Tage nach der Behandlung eine erhebliche Schrumpfung der Thymusdrüse beobachtet. Bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen trat dieser Effekt nicht auf (Malmfors, 1976).

7.10 Neurotoxizität

Zur Untersuchung der möglichen Depression oder Stimulation des Zentralnervensystems erhielten 3 männliche und 3 weibliche Swiss-Webster-Mäuse (20 bis 30 g) einmal 500 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht als 5prozentige Gummi arabicum-Suspension intraperitoneal. Dabei wurden Sedierung, Verlust des Stellreflexes, Asphyxie und Hervortreten der Augen beobachtet, die als eine ZNS-Depression gedeutet wurden (Hussain und Lien, 1971). Die in diesem Versuch intraperitoneal applizierte Dosis liegt weit über den publizierten LD₅₀-Werten für Mäuse nach intraperitonealer Applikation. Deshalb dürften die hier beschriebenen Symptome nicht Ausdruck einer spezifischen neurotoxischen Wirkung sein.

7.11 Sonstige Wirkungen

In in vitro-Versuchen mit mikrosomalem Protein aus Rattenlebermikrosomen inhibierte 2-Mercaptobenzimidazol die Deiodierung von 3,3',5'-Triiodthyronin in 3,3'-Diodthyronin (Visser et al., 1979).

Der Zusatz von 4000 µg 2-Mercaptobenzimidazol/ml zu Zellkulturen von *Saccharomyces cerevisiae* bewirkte nach Inkubation eine 50prozentige Wachstumshemmung (ermittelt durch die Bestimmung des Kulturtrockengewichtes), ließ jedoch keinen Effekt auf die Zellteilungsprozesse (ermittelt durch direkte Zählung) erkennen (Loveless et al., 1954).

Nach intraperitonealer Behandlung von Ratten am 13. Trächtigkeitstag mit 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht waren die Mitoseindices in den Leber- und Nierenzellen der am 20. Trächtigkeitstag schnittentbun-

denen Feten im Vergleich zu denen der mitgeführten Kontrollen vermindert (Barilyak, 1976).

Nach oraler Behandlung von Ratten am 13. Trächtigkeitstag mit 30 mg 2-Mercaptobenzimidazol/kg Körpergewicht wurde in den Hepatozyten der am 21. Trächtigkeitstag schnittentbundenen Feten die Permeabilität der Lysosomenmembran durch Messung der Neutralrot-Konzentration, die bei einer bestimmten Acridinorange-Konzentration die Fluoreszenz der Granula innerhalb von einer Minute zum Verlöschen bringt, untersucht. Aufgrund der unter denselben Versuchsbedingungen untersuchten teratogenen Verbindungen, wie z. B. 6-Mercaptopurin, und solchen, die die Embryonal- und Fetalentwicklung nicht beeinflussen, wie z. B. DMSO, wurde festgestellt, daß teratogen wirksame Substanzen eine starke Stabilisierung und solche, die die Embryonal- und Fetalentwicklung nicht beeinflussen, eine Labilisierung der lysosomalen Membran verursachen. 2-Mercaptobenzimidazol, das in Teratogenitätsversuchen in hohen Dosen embryolethal, aber nicht teratogen wirkte (vergleiche Kapitel 7.8), hatte nur eine schwache stabilisierende Wirkung auf die lysosomalen Membranen (Barilyak und Zabara, 1979).

8 Erfahrungen beim Menschen

Nach perkutaner Testung von 2-Mercaptobenzimidazol wurden keine Reizeffekte festgestellt (keine weiteren Angaben; Vorobieva und Mezentseva, 1964).

An 3 Patientinnen mit Kontaktdermatitis (induziert durch Spandex, einem synthetischen Polyurethan-Elastomer), von denen 2 bereits in der Vergangenheit eine Gummiallergie aufwiesen, wurden Patch-Teste mit 2-Mercaptobenzimidazol (2prozentig in gelber Vaseline) durchgeführt. Das Ergebnis war nach 48 Stunden negativ (van Dijk, 1968).

Bei 12 Patienten (8 männliche, 4 weibliche), die gegen 2-Mercaptobenzothiazol sensibilisiert waren, fiel die Testung mit 2 % 2-Mercaptobenzimidazol (in gelber Vaseline) nach 48stündiger Einwirkung und Ablesung nach weiteren 24 Stunden negativ aus. Es bestand also keine Kreuzsensibilisierung (Fregert, 1969).

In einer anderen Untersuchung ergab sich bei 17 gegen 2-Mercaptobenzothiazol sensibilisierten Probanden nur in zwei Fällen eine leichte positive Reaktion auf 2-Mercaptobenzimidazol (keine weiteren Angaben; Adams, 1975).

Bei 17 Personen mit Allergie gegen 2-Mercaptobenzothiazol wurde 2-Mercaptobenzimidazol (1prozentig in gelber Vaseline) im Epikutantest untersucht. Die Ablesung nach 48 Stunden ergab bei 2 der 17 Testpersonen ein positives Ergebnis. Die Tests bei 20 Kontrollpersonen verliefen negativ (Foussereau et al., 1983).

Bei einem Patienten mit rekurrerender Gesichtsdematitis stellten sich innerhalb von 10 Minuten nach Aufsetzen einer Tauchermaske Juckreiz und Rötung des Gesichtes ein. Bei ihm wurden Patch-Tests mit 10 Gummihilfsmitteln, darunter auch 2-Mercaptobenzimidazol (1 % in gelber Vaseline), für die Dauer von 20 Minuten und 2 Tagen durchgeführt. Zu keinem Ableszeitpunkt konnte eine positive Reaktion auf 2-Mercaptobenzimidazol festgestellt werden (Tuyp und Mitchell, 1983).

Ein 52jähriger Mann, der seit 10 Jahren mit der Herstellung von synthetischem Gummi (Polyurethan) beschäftigt war, litt seit zwei Jahren an einem juckenden infiltrativen Erythem des Gesichtes, des Nackens, der Hände und der Unterarme. Bei ihm wurden Standard-Patch-Tests sowie Tests mit den Zusatzstoffen (10- und 1prozentig in gelber Vaseline) des Polyurethans durchgeführt. Die Ablesung erfolgte nach 2, 3 und 6 Tagen. Dabei ergaben sich positive Reaktionen mit 2,5-Di-tert.-butylhydrochinon, dem Monobenzylether von Hydrochinon und 2-Mercaptobenzimidazol (Higashi und Matsumura, 1987).

198 Patienten (100 Frauen, 98 Männer) mit Verdacht auf Kontaktallergie gegen Gummihaltstoffe wurden mit 2-Mercaptobenzimidazol, anderen Gummihaltstoffen und einer Standardreihe epikutan getestet. 5 Patienten reagierten auf 2-Mercaptobenzimidazol positiv. Von 6 Patienten, die auf 2-Mercaptobenzothiazol positiv reagierten, wiesen 3 gleichzeitig eine Reaktion auf 2-Mercaptobenzimidazol auf. Die Applikation erfolgte 1prozentig in gelber Vaseline bei einer Einwirkungszeit von 48 Stunden und die Befundung nach 48 und 72 Stunden (IVDK, 1992; Geier et al., 1994).

Die Überprüfung einer möglichen Strahlenschutzwirkung von 2-Mercaptobenzimidazol erfolgte an 4 freiwilligen Versuchspersonen. Hautbezirke ih-

rer Lumbalregion wurden 2½ bis 3 Minuten lang mit einer Quecksilber-Dampflampe UV-bestrahlt. Gesättigte Lösungen von 2-Mercaptobenzimidazol in n-Butanol, die entweder 10 Minuten lang vor der UV-Bestrahlung oder nach der UV-Bestrahlung lokal verabfolgt wurden, konnten bei Ablebung nach 6 und 24 Stunden das Erythem verhindern. Es wurde angenommen, daß diese Wirkung auf einer Hemmung der lokalen Prostaglandin-Synthese beruht (Ferguson et al., 1985).

In einem Werk in Shanghai, in dem seit 1963 technisches 2-Mercaptobenzimidazol hergestellt wurde, waren von 65 Beschäftigten (47 Männer und 18 Frauen), die im Zeitraum vom 01.01.1972 bis 31.12.1991 erfaßt worden waren, ein Arbeiter an Magenkarzinom und zwei Arbeiterinnen an Leberkrebs im Alter von 45 bis 49 Jahren verstorben. Für die in Shanghai zwischen 1972 und 1979 an Magenkrebs im Alter von 45 bis 49 Jahren verstorbenen Männer betrug die „Standard Mortality Ratio“ (SMR) 39,6/10000 und für Frauen aller Altersgruppen, die an Leberkrebs verstorben waren, 14,3/10000. Bei den in dem 2-Mercaptobenzimidazol-Werk beschäftigten Männern (Alter 45 bis 49 Jahre) betrug die SMR für Magenkrebs 58,82 und bei Arbeiterinnen aller Altersstufen für Leberkrebs 55,56. Die an Malignomen Verstorbenen hatten durchschnittlich 12,3 Jahre in der Fabrik gearbeitet. Die Mortalitätsrate für Magenkrebs bei den männlichen und für Leberkrebs bei den weiblichen Beschäftigten war somit höher als die SMR-Werte der Bevölkerung von Shanghai. Die Autoren vermuteten deshalb, daß bei der 2-Mercaptobenzimidazol-Herstellung krebserzeugende Verbindungen auftreten. Deshalb wurden zur Überprüfung der bei der Produktion von 2-Mercaptobenzimidazol auftretenden Stoffe Salmonella/Mikrosomen-Teste durchgeführt (Ergebnisse dieser Untersuchungen siehe Kapitel 7.6.1; Feng et al., 1988).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Keine Information vorhanden.

10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen

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

Literatur

Adams, R.M.

Possible substitution for mercaptobenzothiazole in rubber
Contact Dermatitis, 1, 246 (1975)

Barilyak, I.R.

Embryotoxic and mutagenic effect of 2-mercaptobenzimidazol (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Fiziol. Akt. Veshches., 6, 85 - 88 (1974)

Barilyak, I.R.

Relation between embryotoxic cell mitotic activity and the injurious effect of some agents on embryogenesis (russisch mit englischem Abstract)
Fiziol. Akt. Veshches., 8, 106 - 108 (1976)

Barilyak, I.R.

State of the placenta under the effect of some environmental factors (russisch mit englischem Abstract)
Pediater. Akush. Ginekolog., Heft 6, 46 - 48 (1977 a)

Barilyak, I.R.

Influence of hydrolase enzymes of the lysosomes on rat embryos
Sov. J. Dev. Biol., 8, 451 - 455 (1977 b)

Barilyak, I.R., Mel'nik, E.K.

Dynamics of the cytogenetic effect of some chemical preparations (englische Übersetzung aus dem Russischen)
Dopov. Akad. Nauk Ukr. RSR, Ser. B: Geol., Khim. Biol. Nauki, Heft 1, 68 - 71 (1979)

Barilyak, I.R., Zabara, A.M.

Influence of certain teratogens on the functional state of the lysosome-segregation apparatus of embryonic hepatocytes
Sov. J. Dev. Biol., 10, 540 - 546 (1979)

Barilyak, I.R., Ruts kaya, G.V., Mel'nik, E.K.

Some immunological investigations in the presence of congenital chromosomal pathology (clinico-experimental data)
Cytol. Genet. (engl. ed.), 13, 58 - 63 (1979)
englische Übersetzung aus: Tsitol. Genet., 13, 64 - 69 (1979)

Barlogova, S., Stolcova, E.

The observation of allergogenic effect of 2-mercaptobenzothiazole and 2-mercaptobenzimidazole (tschechische Arbeit mit englischem Abstract und Kurzübersetzung)
Prac. Lé k, 36, 13 - 16 (1984)

Bayer AG, Geschäftsbereich Kautschuk

DIN-Sicherheitsdatenblatt Vulkanox MB/MG (1988)

Bayer AG

Sicherheitsdatenblatt Vulkanox MB/MG (1994)

- Dijk, van, E.
Contact dermatitis due to Spandex
Acta Derm. Venereol., 48, 589 - 591 (1968)
- El Dareer, S.M., Kalin, J.R., Tillery, K.F., Hill, D.L.
Disposition of 2-mercaptobenzimidazole in rats dosed orally or intravenously
J. Toxicol. Environ. Health, 14, 595 - 604 (1984)
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)
Römpp Chemie Lexikon
9. Aufl., Bd. 4, S. 2694
Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1991)
- Feng, B., Zhang, Y., Zhu, J., Zhang, M.
Überprüfung der Mutagenität des Alterungsschutzmittels 2-Mercaptobenzimidazol aufgrund von Urinproben von Arbeitern eines Herstellungswerkes (deutsche Übersetzung aus dem Chinesischen)
Zhonghua Loadong Weisheng Zhiyebing Zazhi, 6 (5), 261 - 264 (1988)
- Ferguson, M.M., MacFadyen, E.E., Moseley, H., Simpson, N.B.
Anti-inflammatory action of topical thiocarbamide drugs: possible use in protecting skin during radiotherapy
Lancet, 11, 325 (1985)
- Foussereau, J., Menezes-Brandao, F., Cavelier, C., Herve-Bazin, B.
Allergy to MBT and its derivatives
Contact Dermatitis, 9, 514 - 516 (1983)
- Fregert, S.
Cross-sensitivity pattern of 2-mercaptobenzothiazole (MBT)
Acta Derm. Venereol., 49, 45 - 48 (1969)
- Gaworski, C.L., Aranyi, C., Vana, S., Rajendran, N., Abdo, K., Levine, B.S., Hall III, A.
Prechronic inhalation toxicity studies of 2-mercaptobenzimidazole (2-MBI) in F344/N rats
Fundam. Appl. Toxicol., 16, 161 - 171 (1991)
- Geier, J., Pilz, B., Frosch, P.J., Schnuch, A.
Contact allergy due to 2-mercaptobenzimidazole
Dermatosen, 42 (5), 190 - 193 (1994)
- Goncarova, R.I., Levina, A.B.
Untersuchung der genetischen Aktivität von Benzimidazolen an *Drosophila* (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Vetsi Akad. Navuk BRRS, Ser. Biyal. Navuk, Heft 3, 44 - 48 (1980)
- Heinrich-Hirsch, B.
Possible contribution of in vitro methods to risk assessment; discussion of the presentation in: Neubert et al., S. 471 (1992)
- Higashi, N., Matsumura, T.
A case of occupational contact dermatitis from peroxide curing agents for rubber
Skin Res., 29, 563 - 567 (1987)

Hussain, M.H., Lien, E.J.

Centrally acting cyclic urea, thiourea, and their N,N'-dialkyl derivatives. Structure activity correlations

J. Med. Chem., 14, 138 - 144 (1971)

IVDK (Informationsverbund Dermatologischer Kliniken, Göttingen)

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 21.12.1992

Janssen, F.W., Young, E.M., Kirkman, S.K., Sharma, R.N., Ruelius, H.W.

Biotransformation of the immunomodulator, 3-(p-chlorophenyl)-2,3-dihydro-3-hydroxy-thiazolo[3,2a]benzimidazole-2-acetic acid, and its relationship to thyroid toxicity

Toxicol. Appl. Pharmacol., 59, 355 - 363 (1981)

Khera, K.S., Whalen, C.

Detection of neuroteratogens with an in vitro cytotoxicity assay using primary monolayers cultured from dissociated foetal rat brains

Toxicol. in Vitro, 2 (4), 257 - 273 (1988)

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)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)

CRC Handbook of chemistry and physics

77th ed., p. 3-66

CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1996)

Loveless, L.E., Spoerl, E., Weisman, T.H.

A survey of effects of chemicals on division and growth of yeast and Escherichia coli

J. Bacteriol., 68, 637 - 644 (1954)

Malmfors, T.

Thymus, the forgotten organ in toxicological testing

Toxicol. Appl. Pharmacol., 37, 185 (1976)

Marhold, J.

Prehled Prumyslove Toxikologie, Organické Latky, S. 990

Avicenum, Praha (1986)

Matthews, E.J., Spalding, J.W., Tennant, R.W.

Transformation of BALB/c-3T3 cells: IV. Rank-ordered potency of 24 chemical responses detected in a sensitive new assay procedure

Environ. Health Perspect. Suppl., 101, Suppl. 2, 319 - 345 (1993)

Mel'nik, E.K.

Condition of the immune system of rats exposed to 6-mercaptopurine and 2-mercaptobenzimidazol in the antenatal period of active organogenesis (englische Übersetzung aus dem Russischen)

Pediatr. Akush. Ginekol., 2, 46 - 47 (1979)

Miltenburger, H.

persönliche Mitteilung (1997)

Morrissey, R.E., Schwetz, B.A., Lamb IV, J.C., Ross, M.D., Teague, J.L., Morris, R.W.

Evaluation of rodent sperm, vaginal cytology, and reproductive organ weight data from National Toxicology Program 13-week studies

Fundam. Appl. Toxicol., 11, 343 - 358 (1988)

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)

Norford, D.C., Meuten, D.J., Cullen, J.M., Collins, J.J.

Pituitary and thyroid gland lesions induced by 2-mercaptobenzimidazole (2-MBI) inhalation in male Fischer-344 rats

Toxicol. Pathol., 21 (5), 456 - 464 (1993)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Thirteen-week subchronic study in F344 rats - 2-mercaptobenzimidazole

unveröffentlichter Bericht, Abstract and Summary Tables (1984 a)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Thirteen-week subchronic study in B6C3F1 mice - 2-mercaptobenzimidazole

unveröffentlichter Bericht, Abstract and Summary Tables (1984 b)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Prechronic toxicity studies of 2-mercaptobenzimidazole: 90-day subchronic study report on inhalation exposure of F344/N rats

unveröffentlichter Bericht, Abstract and Summary Tables (1988 a)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Prechronic toxicity studies of 2-mercaptobenzimidazole: 90-day subchronic study report on inhalation exposure of B6C3F1 mice

unveröffentlichter Bericht, Abstract and Summary Tables (1988 b)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Sperm motility vaginal cytology evaluation in rodents - 2-mercaptobenzimidazole

unveröffentlichter Bericht, Results and Discussion (1988 c)

NTP (U.S. National Toxicology Program)

Unveröffentlichte Untersuchungen

schriftliche Mitteilung an die Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie vom 05.12.1995

OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development)
OECD guideline for the testing of chemicals. Proposal for updating guideline 474. Mammalian erythrocyte micronucleus test
Revised Draft Document (1995)

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
Prog. Clin. Biol. Res., 141, Iss. Ind. Hazards Plast. Synth. Elastomers, 407 - 419 (1984)

RTECS (Registry of Toxic Effects of Chemical Substances)
2-Benzimidazolethiol, RTECS Number DE1050000
produced by NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1996)

Ruddick, J.A., Newsome, W.H., Nash, L.
Correlation of teratogenicity and molecular structure: ethylenethiourea and related compounds
Teratology, 13, 263 - 266 (1976)

Schmitt, H.G., Rippel, R., Schubart, R., Habersang, S.
Thiole, Sulfide, Polysulfide und Thioglykolsäure
in: Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie
4. Aufl., Bd. 23, S. 191 - 208
Verlag Chemie, Weinheim (1983)

Searle, C.E., Lawson, A., Hemmings, A.W.
Antithyroid substances. 1. The mercaptoglyoxalines
Biochem. J., 47, 77 - 81 (1950)

Shimizu, M., Noda, T., Yamano, T., Morita, S.
Contact allergenicity and cross-reactivity among 2-mercaptobenzimidazole, methyl 2-benzimidazolecarbamate and ethylene thiourea for use in house products (englisches Abstract einer japanischen Arbeit)
Jpn. J. Toxicol. Environ. Health, 40, 558 - 566 (1994)

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)

Slamenová, D., Budayová, E., Gábelová, A., Dusinská, M.
Pre-screening of carcinogens by studying of DNA synthesis inhibition and gene mutations in mammalian cells
Neoplasma, 33, 699 - 706 (1986)

Smiley, R.A.
Phenylene- and toluenediamines
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry
5th ed., vol. A19, p. 405 - 410
VCH Verlagsgesellschaft mbH, Weinheim (1991)

- Tarakhovskij, M.L., Nexynov, E.P., Pel'kis, P.S., Najgertsik, I.E., Rybakova, V.V., Lozinskij, M.O., Dubenko, R.G., Grabenko, A.D.
Spermostatische Wirkung einiger Aminoalkohole (deutsche Teilübersetzung aus dem Russischen)
Fiziol. Akt. Veshches., 3, 119 - 130 (1971)
- TNO (Zentralinstitut für Ernährungsforschung, Zeist, Niederlande)
Determination of the acute oral toxicity of Vulkanox MB in rats
unveröffentlichter Bericht, CIVO/TNO Report 22/8/75 (1975)
im Auftrag der Working Group on Toxicology of Rubber Auxiliaries (WTR)
- Tuyp, E., Mitchell, J.C.
Scuba diver facial dermatitis
Contact Dermatitis, 9, 334 - 335 (1983)
- Visser, T.J., van Overmeeren, E., Fekkes, D., Docter, R., Hennemann, G.
Inhibition of iodothyronine 5'-deiodinase by thioureylenes: structure-activity relationship
FEBS Lett., 103, 314 - 318 (1979)
- Vorobieva, R.S., Zhilova, N.A., Kasparov, A.A., Mezentseva, N.V.
Comparative toxicity of mercaptobenzimidazole and N-phenyl-N-isopropylparaphenyle-
neamine
Sov. Rubber Technol., 22, 11 - 12 (1963)
- Vorobieva, R.S., Mezentseva, N.V.
Toxicological characteristics of new rubber mixture ingredients (englische Übersetzung
aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 8, 39 - 43 (1964)
- WTR (International Working Group on the Toxicology of Rubber Additives)
Safety data sheet 2-mercaptobenzimidazole (1984)
- Yamano, T., Noda, T., Shimizu, M., Morita, S.
The adverse effects of oral 2-mercaptobenzimidazole on pregnant rats and their fetuses
Fundam. Appl. Toxicol., 25, 218 - 223 (1995)
- 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)