

2-Methyl-2-propanthiol

MAK-Begründung

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

² *Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn*

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

Keywords

2-Methyl-2-propanthiol;
Hämatotoxizität; Lunge; Leber;
Hautresorption; sensibilisierende
Wirkung; Toxizität; Entwick-
lungstoxizität; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
MAK-Wert

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated data for 2-methyl-2-propanethiol [75-66-1] considering all toxicological end points. Data from a 90-day inhalation study with rats show that the critical effect of 2-methyl-2-propanethiol is its haematotoxic potential. On the basis of the NOAEC of 9 ml/m³ and taking into account the increased respiratory volume at the workplace, the maximum concentration at the workplace (MAK value) has been set at 1 ml/m³. As the critical effect is systemic, Peak Limitation Category II has been assigned with an excursion factor of 2. The NOAEC for developmental toxicity was 11 ml/m³ in mice and 195 ml/m³ in rats. When the increased respiratory volume at the workplace is taken into consideration, a sufficient margin remains between the value determined for rats and the MAK value. In mice, the LOAEC for developmental toxicity was 99 ml/m³ and the NAEC is assumed to be above 11 ml/m³; thus, there is a sufficient margin between the NAEC and the MAK value. Accordingly, damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and 2-methyl-2-propanethiol has been classified in Pregnancy Risk Group C. According to skin absorption models, percutaneous absorption is expected to contribute significantly to systemic toxicity. Therefore, 2-methyl-2-propanethiol has been designated with an “H”. 2-Methyl-2-propanethiol can cause sensitization of the skin in animals and has therefore been designated with “Sh”. 2-Methyl-2-propanethiol is not mutagenic in vitro or clastogenic in vivo and no studies in germ cells are available. No carcinogenicity studies have been performed.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
2-Methyl-2-propanthiol. MAK-
Begründung. MAK Collect Occup
Health Saf. 2021 Sep;6(3):Doc050.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
mb7566d6_3or](https://doi.org/10.34865/mb7566d6_3or)

Manuskript abgeschlossen:
04 Mai 2021

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

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



MAK-Wert (2020) **1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 3,7 mg/m³ a)**
Spitzenbegrenzung (2020) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

Hautresorption (2020) **H**
Sensibilisierende Wirkung (2020) **Sh**
Krebserzeugende Wirkung **–**
Fruchtschädigende Wirkung (2020) **Gruppe C**
Keimzellmutagene Wirkung **–**

BAT-Wert **–**

Synonyma tert-Butanthiol
tert-Butylmercaptan
Chemische Bezeichnung 2-Methylpropan-2-thiol
CAS-Nr. 75-66-1

Formel

$$\begin{array}{c} \text{SH} \\ | \\ \text{H}_3\text{C}-\text{C}-\text{CH}_3 \\ | \\ \text{CH}_3 \end{array}$$

Molmasse C₄H₁₀S
90,18 g/mol
Schmelzpunkt –0,5 °C (OECD 2010)
Siedepunkt bei 1013 hPa 64 °C (OECD 2010)
Dichte bei 25 °C 0,794 g/cm³ (OECD 2010)
Dampfdruck bei 20 °C 241 hPa (NLM 2020)
log K_{OW} 2,14 (ber.) (OECD 2010)
Löslichkeit 1470 mg/l Wasser (OECD 2010)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 3,742 mg/m³ **1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,267 ml/m³ (ppm)**

a) Auch bei Einhaltung des MAK-Wertes sind im Einzelfall „Geruchs-assoziierte“ Symptome nicht auszuschließen.

2-Methyl-2-propanthiol wird als Warnstoff geruchlosen Gasen beigemischt. Die dafür verwendeten Mengen ergeben Konzentrationen von 4,1 bis 63 µl/m³ in der Luft (IIT Research Institute 1982). Ferner wird der Stoff als Katalysator in der Pestizidsynthese und als Katalysatorgift bei Kohlenwasserstoff- und Metall-Transfer-Reaktionen eingesetzt (OECD 2010).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Nach 90-tägiger inhalativer Exposition kommt es bei Ratten ab 97 ml/m³ zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl und einem Anstieg an Alveolarmakrophagen in der Lunge. Nach sechswöchiger oraler Gabe werden ab 50 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Tieren hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie, periportale Leberverfettung und erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht beobachtet. Diese Effekte treten auch bei den weiblichen Tieren in der 200-mg/kg-Gruppe auf. Bei beiden Geschlechtern kommt es in dieser Dosisgruppe zu verzögerter Körpergewichtsentwicklung

und reduzierter Futteraufnahme sowie zu Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter. In der Milz treten Hämosiderinablagerungen auf. Bei den männlichen Ratten wird sowohl nach inhalativer als auch nach oraler Exposition in den Nieren die geschlechts- und speziesspezifische alpha-2u-Globulin-Nephropathie beobachtet.

An der Haut von Kaninchen wirkt 2-Methyl-2-propanthiol nicht reizend, am Kaninchenauge leicht reizend.

Zur hautsensibilisierenden Wirkung des 2-Methyl-2-propanthiols liegen keine Befunde beim Menschen vor. Im Local Lymph Node Assay wird ein positives Ergebnis erhalten, das auf ein gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotenzial hinweist. Angaben über eine atemwegssensibilisierende Wirkung von 2-Methyl-2-propanthiol liegen nicht vor.

Bei Ratten kommt es bis zur höchsten getesteten Konzentration von 195 ml/m³ zu keinen entwicklungstoxischen Effekten. Hingegen wird bei Mäusen bei 99 ml/m³ eine erhöhte Rate an Anomalien der Wirbelsäule festgestellt, die anhand aktueller Bewertungskriterien als Variationen zu interpretieren sind.

Der Stoff wirkt in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen. 2-Methyl-2-propanthiol führt in vitro zu keiner Induktion von Schwesterchromatidaustauschen (SCE). Im Knochenmark von Mäusen wird nach oraler Gabe von bis zu 5000 mg/kg KG keine klastogene Wirkung beobachtet. Studien zur kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Wie bereits in der Begründung zu 1-Butanthiol aus dem Jahr 2000 (Greim 2000) ausgeführt, können Thiole in Anwesenheit geeigneter Metallionen durch Autoxidation zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies beitragen. Die entstehenden Disulfide werden wieder zu Thiolen reduziert. Dieses Redoxcycling führt zu oxidativem Stress. Die für aliphatische Thiole typische hämolytische Wirkung zeigt sich unter anderem in einer Bildung von Heinz-Körpern (Verklumpung von irreversibel denaturiertem Hämoglobin). Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl, da diese ihre Deformierbarkeit einbüßen und im retikulohistiozytären System zerstört werden. Die Erythroklase erfolgt überwiegend in der Milz, erkennbar an Vergrößerung und Dunkelfärbung. Eine Abnahme an zirkulierenden Erythrozyten stimuliert die kompensatorische Erythropoese, allerdings kommt es bei zu geringer Neubildung zur Anämie (Munday 1989). Dieser Effekt ist auch für 2-Methyl-2-propanthiol anzunehmen und bestätigt sich in den Versuchen an Ratten mit wiederholter inhalativer Exposition (siehe [Abschnitt 5.2.1](#)) und wiederholter oraler Gabe (siehe [Abschnitt 5.2.2](#)) durch die Befunde an der Milz und einer reduzierten Erythrozytenzahl.

Die Bioaktivität von 2-Methyl-2-propanthiol wurde in 235 In-vitro-Assays des ToxCast/Tox21-Prüfprogramms der US EPA untersucht und war in allen negativ (US EPA 2020).

Thiole besitzen eine sehr hohe Affinität zu olfaktorischen Rezeptoren (Li et al. 2016). Daher ist ihre Geruchsschwelle sehr niedrig und durch den Schwefelanteil in diesen Molekülen ist die Geruchsqualität sehr ähnlich wie die von Schwefelwasserstoff, der nach faulen Eiern riecht (Schiffman und Williams 2005). Aus diesem Grund werden diese Chemikalien als Geruchsstoffe den geruchsfreien Gasen beigemischt. Dabei nutzt man die biologische Funktion derartiger Gerüche, die vor allem auf der Gefährdungsvermeidung beruht (Stevenson 2010). Diese Assoziation wird erlernt (Hatt 2019), und daher reagieren Individuen aus verschiedenen Kulturen teilweise sehr unterschiedlich auf Gerüche (Ayabe-Kanamura et al. 1998).

Einige Arbeitsstoffe können bei manchen Personen unmittelbar „Geruchs-assoziierte“ Symptome wie Übelkeit oder Kopfschmerz auslösen. Über physiologische Mechanismen, wie diese Symptome ausgelöst werden, ist in der wissenschaftlichen Literatur in der Regel nichts bekannt, aber es sind vor allem sehr geruchsintensive Stoffe, die im Einzelfall derartige Reaktionen hervorrufen können (DFG 2021).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Von einer Resorption über Atemwege und Gastrointestinaltrakt ist, basierend auf Tierstudien zur Toxizität, auszugehen. Quantitative Daten liegen dazu jedoch nicht vor.

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 2-Methyl-2-propanthiol beträgt nach der Formel von Buist et al. (2012) 6,6.

Berechnungen nach dem IH SkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) und nach Fiserova-Bergerova et al. (1990) ergeben für eine gesättigte wässrige Lösung dermale Penetrationsraten von 0,034 bzw. 0,49 mg/cm² und Stunde. Eine einstündige Exposition beider Hände und Unterarme (2000 cm²) würde demnach zu Aufnahmen von 68 bzw. 980 mg führen.

Für einfache Thiole sind mehrere Metabolismuswege in Säugern bekannt: Eine S-Methylierung führt zur Bildung eines Methylthioethers oder Sulfids mit anschließender Oxidation zu den korrespondierenden Sulfoxiden und Sulfonen. Ferner können die Thiole mit Glutathion reagieren und gemischte Disulfide bilden. Und speziell bei Thiolen mit geringer Molmasse kann eine oxidative Entschwefelung mit der Bildung von Kohlendioxid und Sulfat stattfinden (WHO 2000). Diese Metabolismuswege sind daher auch für 2-Methyl-2-propanthiol anzunehmen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten wiederholte Exposition, Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität und sensibilisierende Wirkung liegen keine Daten vor.

Mit zehn weiblichen, bezüglich Geruchswahrnehmung trainierten Freiwilligen im Alter von durchschnittlich Mitte 40 (k. w. A.) wurden die Geruchsschwelle (ED₅₀) sowie die Erkennungsschwelle (R₅₀) bestimmt, bei denen jeweils die Hälfte der Freiwilligen einen Geruch wahrnimmt bzw. die zu riechende Substanz erkennt. Sie betragen für 2-Methyl-2-propanthiol 0,9 ± 0,5 bzw. 2,2 ± 1,6 µl/m³ (IIT Research Institute 1982).

Eine weitere Untersuchung befasste sich mit der Gewöhnung an den Geruch der getesteten Stoffe. Pro Tag wurden zwei Experimente durchgeführt, eines mit schnellem, das nächste mit langsamem Anstieg der 2-Methyl-2-propanthiol-Konzentration in einer Expositions-kammer, wobei die Zielkonzentration von 65 µl/m³ nach einer halben bzw. nach einer Stunde erreicht war. Jedes Experiment bestand aus vier Phasen: 20 Minuten geruchsstofffrei, 30 bzw. 60 Minuten Anstieg der Geruchsstoffkonzentration auf etwa 65 µl/m³, 30 bzw. 60 Minuten Abnahme des Geruchsstoffes, die letzten 20 Minuten waren wieder geruchsstofffrei. Zehn „untrainierte“ Freiwillige blieben während des gesamten Experimentes in der Expositions-kammer. Ihre Aufgabe bestand darin, in zweiminütigen Intervallen ihre Geruchswahrnehmung zu protokollieren. Alle 20 Minuten wurde zudem die Geruchsintensität anhand einer subjektiven linearen Skala dokumentiert sowie vermerkt, ob der Geruch akzeptabel oder inakzeptabel ist. Diese Gruppe bestand aus Männern und Frauen, durchschnittlich im Alter von Anfang 30 (k. w. A.). Die Gruppe von Probandinnen aus der ersten Versuchsphase (Festlegung von Geruchs- und Erkennungsschwellen) atmete die Luft der Expositions-kammer außen durch mehrere Auslässe der Expositions-kammer für die Dauer von zwei Minuten. Sie protokollierten die Geruchswahrnehmung auf vier verschiedene Arten: 1) Identifizierung des Auslasses mit Geruchsstoff, 2) Quantifizierung der Geruchsintensität unter Verwendung der Butanol-Skala (n-Butanol als Vergleichsstoff), 3) Quantifizierung der Geruchsintensität unter Verwendung einer subjektiven linearen Skala und 4) Charakterisierung der Geruchsqualität als akzeptabel oder inakzeptabel (definiert als Konzentration, die zu einer „negativen Reaktion“ führt). Die Experimente wurden dreimal mit schnellem und dreimal mit langsamem Konzentrationsanstieg durchgeführt. Die untrainierten Personen bewerteten die Geruchsqualität nach einer geringeren Anzahl von Experimenten als inakzeptabel als die trainierten, allerdings nahm der Anteil der untrainierten, die einen Geruch als inakzeptabel werteten, mit zunehmender Konzentration ab. Dieser Effekt ist durch die starke Adaptation dieser Gruppe zu erklären, die dem Geruch kontinuierlich ausgesetzt war. Die trainierten Probandinnen, die nicht kontinuierlich der ansteigenden Konzentration von 2-Methyl-2-propanthiol ausgesetzt waren, adaptierten in geringerem Umfang an den Geruch, den sie am Auslass der Expositions-kammer bewertet hatten (IIT Research Institute 1982). Die dargestellten Experimente verdeutlichen, dass 2-Methyl-2-propanthiol durch den Geruchssinn sehr gut wahrgenommen werden kann. Der Stoff löst dabei unangenehme Empfindungen aus. Die Exponierten zeigten allerdings eine teilweise rasche Adaptation an den Geruch (IIT Research Institute 1982). Angaben zu sensorischen Irritationen wurden nicht erhoben. Für die Ableitung des MAK-Wertes kann diese Studie daher nicht herangezogen werden.

Die Konzentrationen, die in der Studie des IIT Research Institute (1982) untersucht wurden, lagen bei maximal $65 \mu\text{l}/\text{m}^3$, also bei nur 6,5 % des MAK-Wertes von $1 \text{ ml}/\text{m}^3$. Gleichzeitig lagen sie um mehr als den Faktor 70 oberhalb der Geruchsschwelle von 2-Methyl-2-propanthiol. Die deutlichste Abnahme der Geruchsintensität wurde trotz des schnellen bzw. langsamen Anstiegs der Konzentration auf $65 \mu\text{l}/\text{m}^3$ bei den Exponierten beobachtet, die dem Geruch kontinuierlich ausgesetzt waren („untrainierte“ Freiwillige). Die vorliegenden Daten lassen keine präzise Extrapolation in den Konzentrationsbereich des MAK-Wertes zu. Grundsätzlich beruht die Adaptation an einen Geruch auf einer Calcium-abhängigen Regulation der Ansprechbarkeit der cAMP-gesteuerten Ionenkanäle (CNG-Kanäle). Die Aktivierung der olfaktorischen Rezeptoren durch einen Geruchsstoff führt zur Erhöhung der cAMP-Konzentration in der Nervenzelle, was die Öffnung der CNG-Kanäle auslöst und Ca^{2+} -Ionen in die Zelle einströmen lässt. Dies führt zum Aktionspotential und damit zur Geruchswahrnehmung im Gehirn. Die einströmenden Ca^{2+} -Ionen binden intrazellulär an Calmodulin, was seinerseits den weiteren Einstrom von Ca^{2+} -Ionen blockiert, so dass die Geruchswahrnehmung trotz konstanter Aktivierung der olfaktorischen Rezeptoren durch den Geruchsstoff abnimmt (Hatt 2019). Dieser Mechanismus ist grundsätzlich auch für höhere Konzentrationen zu erwarten.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 4-Stunden- LC_{50} von 2-Methyl-2-propanthiol liegt im Vergleich zu anderen Thiolen sehr hoch. Es wurden für die Ratte Werte von 22 200 oder 26 643 ml/m^3 und für die Maus in Höhe von 16 500 ml/m^3 erhalten. Tränenfluss, gekauerte Haltung, Tremor, torkelnder Gang, Muskelschwäche, Zyanose und Sedierung, aber auch Schleimhautreizung (Reiben von Augen und Nase, geschlossene Augen, wässrige Augen, Hornhauttrübung) sowie Einziehen des Kopfes wurden beobachtet. Die verendeten Tiere wiesen rotgefärbte Lungen auf (OECD 2010).

Zum strukturverwandten 1-Butanthiol wurden inhalative 4-Stunden- LC_{50} -Werte für die Ratte von 4020 und 6060 ml/m^3 und für die Maus von 2500 ml/m^3 berichtet. Sie sind damit in der gleichen Größenordnung wie die von Ethanthiol mit 4420 ml/m^3 und 2770 ml/m^3 für Ratte bzw. Maus. Bei 1-Propanthiol liegen die Werte etwas höher und betragen für die Ratte 7300 oder $> 8170 \text{ ml}/\text{m}^3$ und für die Maus 4010 ml/m^3 (OECD 2010).

5.1.2 Orale Aufnahme

Es werden LD_{50} -Werte für die Ratte von 4729 bzw. 8400 $\text{mg}/\text{kg KG}$ angegeben. Die Tiere zeigten Inaktivität und Sedierung. Die pathologische Untersuchung führte zu keinen auffälligen Befunden (Fairchild und Stokinger 1958; Farr und Kirwin 1994).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die dermale letale Dosis von 2-Methyl-2-propanthiol liegt über 20 800 $\text{mg}/\text{kg KG}$. Die Tiere zeigten bis zu drei Tage nach Beendigung der Behandlung ausgeprägte Inaktivität und Schwäche. Die pathologische Untersuchung zeigte keine auffälligen Befunde (k. w. A.; Farr und Kirwin 1994).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Mit 2-Methyl-2-propanthiol wurden Inhalationsstudien mit Ratten durchgeführt. Die Ergebnisse sind in [Tabelle 1](#) dargestellt.

Tab. 1 Inhalationsstudien mit 2-Methyl-2-propanthiol an Ratten

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, 10 ♂, 10 ♀	14 Tage , 0, 201, 1086, 1990 ml/m ³ , 6 h/d, 7 d/Wo, Dosisfindung , (Histopathologie nur Leber, nur 0, 1990 ml/m ³)	ab 201 ml/m³ : ♂, ♀: abs. Lebergew. ↑; ♂: abs. Milzgew. ↑, abs. Nierengew. ↑; 1990 ml/m³ : ♂, ♀: hepatozelluläre Hypertrophie (schwach bis mäßig)	IRDC 1981
Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂, 15 ♀	90 Tage , 0, 9, 97, 196 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, (Histopathologie zunächst nur 0, 196 ml/m ³ , nachträgliche Untersuchung von Niere und Lunge: 9 und 97 ml/m ³ , Lunge: zusätzlich erneute Untersuchung 0, 196 ml/m ³)	9 ml/m³ : ♂, ♀: NOAEC lokal und systemisch; ♂: chronische Nephrose (alle Nierenbefunde beeinflusst von alpha-2u-Globulin-Nephropathie) (3/15); 97 ml/m³ : ♂, ♀: Alveolarmakrophagen ↑ (5/15 ♂, 3/15 ♀); ♀: Erythrozyten ↓ (6. Wo); ab 97 ml/m³ : ♂: abs. und rel. Nierengew. ↑, chronische Nephrose (13/14); ♀: Erythrozyten ↓ (12. Wo); 196 ml/m³ : ♂, ♀: Alveolarmakrophagen ↑ (14/15 ♂, 12/15 ♀), „interstitielle Lungenfibrose“ in Nachuntersuchung als Artefakt der Gewebeaufarbeitung diagnostiziert; ♂: chronische Nephrose (14/15), Entzündung in Nasenmuschel (1/15)	IRDC 1982 b, 1983, 1984

Mit **2-Methyl-2-propanthiol** und dem strukturverwandten **1-Butanthiol** wurden zeitgleich 90-Tage-Inhalationsstudien an Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (siehe auch Nachtrag 1-Butanthiol, Hartwig und MAK Commission 2019). Dazu wurden jeweils 15 Ratten pro Geschlecht und Konzentrationsgruppe gegen 0, 9, 97 oder 196 ml **2-Methyl-2-propanthiol**/m³ bzw. 0, 9, 70 oder 150 ml **1-Butanthiol**/m³, sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche exponiert.

In beiden Studien traten Veränderungen hämatologischer Parameter auf, die von den Autoren der Studie jedoch als biologisch nicht relevant interpretiert wurden. So kam es nach der Exposition gegen 2-Methyl-2-propanthiol bei den weiblichen Tieren zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl in der 6. (97 ml/m³) und 12. Woche (ab 97 ml/m³). Da aber hämatologische Effekte, insbesondere die Abnahme der Erythrozytenzahl für Thiole charakteristisch sind (siehe [Abschnitt 2](#)), werden sie von der Kommission als behandlungsbedingt angesehen. Die männlichen Tiere wiesen erhöhte absolute und relative Nierengewichte auf, was vermutlich auf die chronische Nephrose zurückzuführen ist (s. u.). Die histopathologische Untersuchung erfolgte zunächst nur in der Kontroll- und in der höchsten Behandlungsgruppe (IRDC 1982 b). In einer Nachuntersuchung wurden für die 9- bzw. 97-ml/m³-Gruppe histopathologische Schnitte von Niere und Lunge ausgewertet. Bei der Lunge erfolgte auch die erneute Begutachtung der Kontroll- und Hochdosisgruppe. In den Nieren der männlichen Tiere wurde in allen gegen 2-Methyl-2-propanthiol exponierten Gruppen chronische Nephrose beobachtet (0, 9, 97, 196 ml/m³: 0/15, 3/15, 13/14, 14/15) (IRDC 1983, 1984), die auf alpha-2u-Globulin-Nephropathie zurückzuführen ist. Da diese geschlechts- und speziesspezifisch ist, ist sie nicht relevant für den Menschen (Hard et al. 1993). In der Studie selbst erfolgte kein immunhistochemischer Nachweis des alpha-2u-Globulins, jedoch ist dies in der im [Abschnitt 5.2.2](#) beschriebenen Screening-Studie (MHLW 2006) durchgeführt worden. In der Lunge wurde ein Anstieg an Alveolarmakrophagen ab 97 ml/m³ beobachtet. Die in der ursprünglichen Auswertung diagnostizierte „interstitielle Lungenfibrose“ wurde als Artefakt der Gewebeaufarbeitung interpretiert (IRDC 1983, 1984). Da in der höchsten Behandlungsgruppe eines von 15 Tieren Entzündungen in den Nasenmuscheln und wesentlich mehr Tiere Lungeneffekte zeigten (männliche Tiere: 14/15, weibliche Tiere: 12/15), ist davon auszugehen, dass die Lunge empfindlicher reagiert als der obere Atemtrakt. Zusammengefasst beträgt somit die NOAEC für lokale und systemische Effekte in der 90-Tage-Inhalationsstudie 9 ml 2-Methyl-2-propanthiol/m³.

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zwölf männliche und 17 weibliche Ratten pro Gruppe an sieben Tagen pro Woche mit der Schlundsonde 0, 10, 50 oder 200 mg 2-Methyl-2-propanthiol/kg KG und Tag (fünf der weiblichen Tiere wurden für die Entwicklungstoxizitäts-Untersuchungen verwendet). Die Behandlung begann 14 Tage vor der Verpaarung und dauerte bei den männlichen Tieren insgesamt sechs Wochen, bei den weiblichen

Tieren sieben Wochen, bis zum vierten Tag nach der Geburt. Satellitengruppen für Kontroll- und Hochdosisgruppe, bestehend aus fünf nicht trächtigen weiblichen und fünf männlichen Tieren, wurden zwölf Tage nach Behandlungsende untersucht. Bei den männlichen Tieren aller Behandlungsgruppen wurden Niereneffekte beobachtet, die auf eine nachgewiesene alpha-2u-Globulin-Nephropathie zurückzuführen und damit nicht relevant für den Menschen sind. Ab 50 mg/kg KG und Tag zeigten die männlichen Tiere hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie, periportale Leberverfettung und erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht. In der höchsten Dosisgruppe wurden bei beiden Geschlechtern neben verzögerter Körpergewichtsentwicklung und reduzierter Futteraufnahme Veränderungen hämatologischer und klinisch-chemischer Parameter festgestellt (siehe [Tabelle 2](#)). In der Milz traten Hämosiderinablagerungen auf. Die Lebern der weiblichen Tiere zeigten hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie und das absolute bzw. relative Lebergewicht war im Vergleich zur Kontrolle erhöht. Die bei den männlichen Ratten ab 10 mg/kg KG und Tag beobachtete alpha-2u-Globulin-Nephropathie ist nicht relevant für den Menschen. Der NOAEL dieser Studie liegt für die männlichen Tiere bei 10 mg/kg KG und Tag, der für die weiblichen Tiere bei 50 mg 2-Methyl-2-propanthiol/kg KG und Tag (MHLW 2006).

Tab. 2 Studien mit oraler Verabreichung von 2-Methyl-2-propanthiol an Ratten

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 12 ♂, 12 ♀	6–7 Wochen, 0, 10, 50, 200 mg/kg KG und Tag in Maiskeimöl, 7 d/Wo, Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 422	<p>10 mg/kg KG: ♂, ♀: NOAEL; ♂: geschwollene u. blasse Nieren (1/12);</p> <p>ab 10 mg/kg KG: ♂: abs. u. rel. Nierengew. ↑, hyaline Einschlüsse im proximalen Tubulusepithel (Schweregrad nimmt dosisabhängig zu), basophile Nierentubuli ↑ (nachgewiesene alpha-2u-Globulin-Nephropathie);</p> <p>50 mg/kg KG: ♀: NOAEL; ♂: abs. und rel. Lebergew. (+ 29% bzw. + 35% im Vgl. zur Kontrolle) ↑;</p> <p>ab 50 mg/kg KG: ♂, ♀: Cholesterin ↑; ♂: hepatozelluläre, zentrilobuläre Hypertrophie, periportale Verfettung der Hepatozyten, geschwollene u. blasse Nieren (3/12), MCHC ↓, Phospholipide ↑;</p> <p>200 mg/kg KG: ♂, ♀: KG-Entw. ↓, Futteraufnahme ↓, Erythrozyten ↓, Glucose ↓, α1-Globulin ↓, Albumin ↑, Phospholipide ↑, Hämosiderinablagerung Milz; ♂: abs. Thymusgew. ↓, abs. und rel. Lebergew. (+ 41% bzw. + 64% im Vgl. zur Kontrolle) ↑, Hb ↓, Hämatokrit ↓, Thrombozyten ↓, alpha-2u-Globulin ↑, γ-GTP ↑, geschwollene Leber (2/12), geschwollene u. blasse Nieren (4/12); ♀: Retikulozyten ↑, Gesamtproteingehalt ↑, A/G ↑, hepatozelluläre zentrilobuläre Hypertrophie, abs. und rel. Lebergew. (+ 26% bzw. + 38% im Vgl. zur Kontrolle) ↑; keine Veränderung bei FOB-Untersuchung</p>	MHLW 2006

A/G: Verhältnis Albumin zu Globulin; FOB: Functional Observational Battery; γ-GTP: γ-Glutamyltranspeptidase; Hb: Hämoglobin; MCHC: mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Nach vierstündiger okklusiver Applikation von 0,5 ml unverdünnter Testsubstanz wiesen alle sechs Albino-Kaninchen mäßige Rötungen auf (Bewertungsgrad 2), die über Nacht reversibel waren. Der Reizindex (24, 48 und 72 Stunden gemittelt) betrug 0 (k. w. A.; ECHA 2018; OECD 2010).

Bei der Feststellung der dermalen LD₅₀ traten schwache Rötungen und Verfärbungen an der Auftragsstelle auf (k. w. A.; Farr und Kirwin 1994).

In einer Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 405 war die unverdünnte Testsubstanz am Kaninchen leicht augenreizend. Die Effekte waren innerhalb von sieben Tagen reversibel (ECHA 2018). Der primäre Reizindex nach dem Draize-Schema als Mittelwert nach 24, 48 und 72 Stunden berechnet betrug 7,73/110.

Nach Applikation der Testsubstanz in die Augen von Kaninchen kam es zu schwacher bis mäßiger Bindehautreizung, die sich nach sieben Tagen zurückbildete. Wurden Ratten und Mäuse inhalativ gegen den Stoff exponiert, traten ebenfalls Schleimhautreizungen am Auge auf (k. w. A.; Farr und Kirwin 1994).

5.4 Allergene Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) nach OECD-Prüfrichtlinie 429 an Gruppen zu je vier weiblichen CBA/J-Mäusen lieferte 2-Methyl-2-propanthiol (Reinheit 98,71%) ein positives Ergebnis. Die Substanz wurde in 5%-, 10%-, 25%- und 50%iger Zubereitung in Aceton/Olivenöl (4:1) sowie unverdünnt eingesetzt. Die entsprechenden Stimulationsindices betragen 1,73; 1,77; 3,62; 4,26 bzw. 30,43. Damit wurde mit der 25%-, 50%- und 100%igen Zubereitung die Verdreifachung des Stimulationsindex im Vergleich zu den Kontrollen überschritten, ohne dass eine Zunahme der Ohrdicke festgestellt wurde. Der EC3-Wert (Konzentration zur Verdreifachung der Lymphozytenproliferation) beträgt 20% (CIT 2011).

In einem Bühler-Test an jeweils zehn weiblichen und männlichen Hartley-Meerschweinchen wurde unverdünntes 2-Methyl-2-propanthiol für die Induktionsbehandlung eingesetzt. Die Auslösebehandlung erfolgte mit einer 75%igen Zubereitung der Testsubstanz in Mineralöl. Sowohl nach 24 als auch nach 48 Stunden zeigten alle 20 Tiere schwach bis deutlich ausgeprägte Reaktionen (Grad 1 bis 3). Bei den zehn Kontrolltieren traten nach 24 und 48 Stunden zehn bzw. neun schwach ausgeprägte Reaktionen auf (Elf Atochem North America Inc 1995).

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der bereits in Abschnitt [Abschnitt 5.2.2](#) und [Tabelle 2](#) beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden nach der Behandlung von männlichen und weiblichen Sprague-Dawley-Ratten mit 0, 10, 50 oder 200 mg 2-Methyl-2-propanthiol/kg KG und Tag keine Effekte auf die Reproduktionsparameter Verpaarungsindex, Dauer der Verpaarung, Dauer der Trächtigkeit, Implantations-Index, Anzahl an Jungtieren, Anzahl lebender Jungtiere, Überlebens-Index am vierten Tag nach der Geburt sowie Geschlechterverhältnis festgestellt. Die histopathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane zeigte keinen auffälligen, substanzbedingten Befund. Der NOAEL für Fertilität beträgt in dieser Studie 200 mg/kg KG und Tag, die höchste eingesetzte Dosierung (MHLW 2006).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der bereits in [Abschnitt 5.2.2](#) und [Tabelle 2](#) beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Sprague-Dawley-Ratten wiesen die Jungtiere der 200-mg/kg-Gruppe am vierten Tag nach der Geburt statistisch signifikant verringerte Körpergewichte auf (σ : $8,6 \pm 0,9$ g im Vergleich zu $10,3 \pm 0,8$ g in der Kontrolle, φ : $8,2 \pm 0,9$ g zu $9,8 \pm 0,9$ g in der Kontrolle), nicht aber am Tag der Geburt. Bei einem Nachkommen dieser Dosisgruppe wurde Exenzephalie, ein offenes Augenlid und eine heraushängende Zunge beobachtet, in den anderen Gruppen gab es keine Fehlbildungen (MHLW 2006). Die Inzidenz der Fehlbildungen liegt innerhalb der historischen Kontrollwerte (historische Kontrollen, Angaben in % (Bereich), für Exenzephalie: Studienlabor: 0; andere Labore: 0,03 (0–0,72); 0,03 (0–0,38); 0,01 (0–0,28); 0,04 (0–0,33); 0,01 (0–0,36) etc.; für offenes Augenlid: Studienlabor: 0, andere Labore: 0,04 (0–1,01); 0,03 (0–0,29); 0,07 (0–0,25); 0,01 (0–0,27); 0,08 (0–0,33); Nakatsuka et al. 1997). Diese Fehlbildungen sind daher als nicht substanzbedingt, sondern als Zufallsbefund anzusehen. Der NOAEL für perinatale Toxizität beträgt in dieser Studie 200 mg/kg KG und Tag, da das Körpergewicht nur am vierten Tag nach der Geburt und nicht am Tag der Geburt erniedrigt war. Eine vollständige Untersuchung der Teratogenität ist in einer Studie, die nach OECD-Prüfrichtlinie 422 durchgeführt wird, nicht beinhaltet.

In einer Vorstudie wurden je fünf trächtige COBS CD-Ratten pro Gruppe an sechs Stunden pro Tag gegen 0, 201, 1086 oder 1990 ml 2-Methyl-2-propanthiol/m³ exponiert. Die Exposition der Tiere erfolgte vom 6. bis zum 10. sowie vom 13. bis zum 17. Gestationstag. Die Untersuchung der Tiere fand am 20. Gestationstag statt. Die Körpergewichtszunahme war bereits in der niedrigsten Konzentrationsgruppe reduziert und die mittlere Anzahl an Postimplantationsverlusten nahm zu (Kontrolle, aufsteigende Konzentrationen: 0,5; 2,0; 8,6; 13,8). Ab 1086 ml/m³ stieg die Anzahl an Muttertieren mit Resorptionen, die Anzahl an lebenden Feten pro Muttertier nahm hingegen ab. Die mittlere Anzahl an Gelbkörpern oder Gesamtimplantationen waren in allen Gruppen ähnlich hoch wie in der unbehandelten Kontrollgruppe bzw. der

historischen Kontrolle. Aufgrund dieser Ergebnisse wurden 200 ml/m³ als höchste zu testende Konzentration für die Entwicklungstoxizitätsstudie ausgewählt (IRDC 1981).

In einer Entwicklungstoxizitätsstudie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 wurden je 25 trächtige COBS CD-Ratten pro Gruppe inhalativ gegen 0, 11, 99 oder 195 ml 2-Methyl-2-propanthiol/m³ an sechs Stunden pro Tag vom 6. bis zum 19. Gestationstag Ganzkörper-exponiert. In den Behandlungsgruppen kam es während der Exposition zu einer Zunahme der Zahl an Ratten mit Haarverlust im Vergleich zur Kontrollgruppe. Weitere Zeichen von Maternaltoxizität traten nicht auf. Es zeigten sich im Vergleich zur Kontrolle keine biologisch relevanten oder statistisch signifikanten Unterschiede bei der mittleren Zahl an lebenden Feten, der Gesamtzahl an Implantationen, Gelbkörpern oder im Geschlechterverhältnis. Bis zur höchsten Konzentration von 195 ml/m³ wiesen die Feten im Vergleich zur Kontrolle keine Zunahme an Fehlbildungen auf. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität und Maternaltoxizität bei Ratten beträgt 195 ml/m³, die höchste Konzentration (IRDC 1982 a).

In einer weiteren Entwicklungstoxizitätsstudie, ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414, wurden je 25 trächtige CD-1-Mäuse pro Gruppe inhalativ gegen 0, 11, 99 oder 195 ml 2-Methyl-2-propanthiol/m³ an sechs Stunden pro Tag vom 6. bis zum 16. Gestationstag Ganzkörper-exponiert. Die Muttertiere in den behandelten Gruppen wiesen im Vergleich zur Kontrolle keine Zeichen von Maternaltoxizität auf. Bei 99 und 195 ml/m³ kam es bei den Feten zu einer erhöhten Rate der Summe aller Fehlbildungen, die Anomalien der Wirbelsäule darstellten und auf Wurfbasis 47,8 % bei 99 ml/m³ sowie 28,6 % bei 195 ml/m³ im Vergleich zu 16,7 % bei der Kontrolle betragen. Es war kein Unterschied auf Fetebasis und keine Konzentrationsabhängigkeit zu erkennen. Es zeigten sich keine Unterschiede zur Kontrolle in der mittleren Zahl an lebenden Feten, der Gesamtzahl an Implantationen, Gelbkörpern oder im Geschlechterverhältnis. Die Autoren sehen die NOAEC für Entwicklungs- und Maternaltoxizität bei der Maus bei 195 ml/m³ (IRDC 1982 a). Bei den Anomalien der Wirbelsäule handelt es sich um unklar beschriebene Befunde, deren Inzidenz auch in der Kontrolle hoch ist und keine Konzentrationsabhängigkeit aufweist. Die Studie ist in einem Zeitraum durchgeführt worden, in der diese Veränderungen, die heute als Variationen beurteilt werden, noch zu den Fehlbildungen gezählt worden sind. Dennoch nimmt die Kommission diese Befunde ernst und sieht im Gegensatz zu den Autoren die NOAEC für Entwicklungstoxizität für die Maus bei 11 ml/m³ und für Maternaltoxizität bei 195 ml/m³.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Ein Salmonella-Mutagenitätstest verlief mit den Stämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 in An- und Abwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems bis zu einer Konzentration von 10 000 µg/Platte negativ (OECD 2010).

In einem Test auf Induktion von SCE in CHO-Zellen wurde ein statistisch signifikanter Anstieg der Anzahl an SCE pro Zelle bei 450 und 1350 µg/ml in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems beobachtet (10,66 bzw. 10,88 im Vergleich zu 7,58 bei der Kontrolle), die übrigen Konzentrationen erreichten keine statistische Signifikanz. Die höchste Konzentration von 1350 µg/ml führte zu einer Wachstumshemmung. Da keine der Konzentrationen zu einer Verdoppelung der SCE führte, wurde der Test als negativ bewertet (ECHA 2018; OECD 2010). Die eingesetzten Konzentrationen werden nicht angegeben, lediglich die beiden Konzentrationen mit statistisch signifikantem Anstieg an SCE pro Zelle.

Im TK^{+/-}-Mutationstest wurden mit L5178-Mauslymphomzellen und den Konzentrationen von 0, 61, 90, 135, 202, 300, 449, 670 oder 1000 µg/ml ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems bei 202 und 1000 µg/ml eine Induktion von Mutationen beobachtet mit einem maximal zweifachen Anstieg der Mutationshäufigkeit im Vergleich zur Kontrolle. Die dazwischenliegenden Konzentrationen waren negativ. Somit zeigt sich keine Dosisabhängigkeit. Auch in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems war das Ergebnis negativ. Die Überlebensrate betrug ohne Zugabe des metabolischen Aktivierungssystems 93,5 % bei 202 µg/ml, 10,6 % bei 670 µg/ml bzw. 3 % bei der höchsten Konzentration. In Anwesenheit metabolischer Aktivierung wurde eine Überlebensrate von 10,9 % bei 1000 µg/ml festgestellt (k. w. A.; ECHA 2018; OECD 2010). Es wird nicht angegeben, ob in der Auswertung zwischen kleinen und großen Kolonien unterschieden wurde. Wegen der starken Zytotoxizität bei 1000 µg/ml, der fehlenden Konzentrations-

abhängigkeit sowie der maximal zweifach erhöhten Mutationshäufigkeit im Vergleich zur Kontrolle wird dieser Test als negativ bewertet.

5.6.2 In vivo

Ein Mikronukleustest mit jeweils 15 männlichen und weiblichen ICR-Mäusen (je 20 männliche und 20 weibliche Tiere in der Hochdosisgruppe; je fünf für die Positivkontrolle) verlief nach einmaliger oraler Gabe negativ, während die Positivkontrolle Cyclophosphamid die erwarteten Ergebnisse erbrachte. Untersucht wurde das Knochenmark der Tiere 24, 48 und 72 Stunden nach der Behandlung mit 0, 1250, 2500 oder 5000 mg/kg KG. Die zu verwendenden Dosierungen wurden durch eine Vorstudie definiert, in der bei 5000 mg/kg KG keine Todesfälle auftraten. In der Hauptstudie waren die behandelten Tiere lethargisch, Mortalität trat nicht auf. Bei einigen der Tiere kam es zu einer Abnahme des Verhältnisses polychromatischer Erythrozyten zu Gesamtanzahl der Erythrozyten (bis zu -20 % im Vergleich zur Kontrolle), womit die Erreichbarkeit des Knochenmarks nachgewiesen ist (Microbiological Associates Inc 1995).

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Kritische Effekte von 2-Methyl-2-propanthiol sind Wirkungen auf Erythrozyten, Milz und Lunge sowie eine Schleimhautreizung.

MAK-Wert. Wie bei allen Thiolen handelt es sich bei 2-Methyl-2-propanthiol um einen Stoff mit starkem, unangenehmem Geruch. Daten beim Menschen, die für die Ableitung eines MAK-Wertes herangezogen werden können, liegen nicht vor.

Für 2-Methyl-2-propanthiol wird der MAK-Wert basierend auf der systemischen Wirkung abgeleitet. Ausgangspunkt hierfür ist die NOAEC einer 90-Tage-Inhalationsstudie an Ratten in Höhe von 9 ml/m³. Bei der nächsthöheren Konzentration von 97 ml/m³ treten hämatologische Effekte auf. Nach Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2), der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz im Vergleich zum Versuchstier in Ruhe (1:2) und der Annahme einer möglichen Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:2) ergibt sich aus der NOAEC von 9 ml/m³ eine Konzentration von 1,1 ml/m³. Unter Anwendung des Preferred Value Approach liegt der MAK-Wert bei 1 ml/m³.

Die orale Screeningstudie an Ratten mit einem NOAEL von 10 mg/kg KG und Tag widerspricht dem MAK-Wert von 1 ml/m³ nicht. Bei der nächsthöheren Dosierung von 50 mg/kg KG und Tag wird hepatozelluläre Hypertrophie beobachtet. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: eine mögliche Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition (1:4), die tägliche Exposition der Tiere im Vergleich zur fünftägigen Exposition pro Woche am Arbeitsplatz (7:5), der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von 6,13 mg/m³. Nach Übertragung der Tierversuchsdaten auf den Menschen (1:2) und unter Anwendung des Preferred Value Approach ergäbe sich ein MAK-Wert von 0,5 ml/m³. Die in dieser Studie als empfindlichster adverser Effekt aufgetretene hepatozelluläre Hypertrophie wird durch Schlundsondengabe wegen des First-Pass-Effekts verstärkt. Daher ist diese Applikationsform im Vergleich zur Inhalation als Worst-Case anzusehen. Der MAK-Wert für 2-Methyl-2-propanthiol ist daher aus der Inhalationsstudie abzuleiten.

In mehreren Studien mit inhalativer Exposition von Ratten gegen 2-Butanthiol, 2-Methyl-2-propanthiol und 1-Butanthiol wurden ähnliche systemische Wirkungen beobachtet. Die aus diesen Studien abgeleiteten Grenzwerte sind in

derselben Größenordnung und liegen niedriger als die Grenzwerte, die aufgrund der lokalen Wirkung abgeleitet würden. Somit wird die lokale Wirkung von 2-Methyl-2-propanthiol mit dem MAK-Wert von 1 ml/m³ vermieden (Hartwig und MAK Commission 2019, 2021).

Von Gerüchen werden nicht nur akute Belästigungsreaktionen oder Ekel ausgelöst, sondern es können auch bei einigen Personen „Geruchs-assoziierte“ Symptome wie Kopfschmerzen oder Übelkeit auftreten (k. w. A. zu Thiolen; Shusterman 1999). Mit 2-Methyl-2-propanthiol liegen dazu jedoch keine Untersuchungen. Daher ist es nicht auszuschließen, dass 2-Methyl-2-propanthiol im Einzelfall auch bei Einhaltung des MAK-Wertes von 1 ml/m³ „Geruchs-assoziierte“, reversible Symptome auslöst. Pathophysiologische Mechanismen für diese Symptome sind in der wissenschaftlichen Literatur nicht beschrieben. Zum Vergleich traten bei Ethanthiol nach dreistündiger täglicher (5 oder 10 Tage, n=2 bzw. n=1) Exposition von Probanden gegen 3,9 ml/m³ Reizungen der Mund- und Nasenschleimhäute, Übelkeit und Änderungen des Geschmackssinnes auf, bei 0,39 ml/m³ dagegen nicht (Blinova 1965).

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert für 2-Methyl-2-propanthiol auf Basis der systemischen Wirkung abgeleitet wird, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II. Es liegen keine Angaben zur Halbwertszeit vor. Daher wird der Basis-Überschreitungs faktor von 2 für Stoffe mit systemischer Wirkung festgesetzt. Damit liegt die zulässige Kurzzeit-Konzentration auch unterhalb der lokal wirksamen Konzentration.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen zwei pränatale Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratte und Maus mit inhalativer Exposition vor. Bei der Ratte ergeben sich bis zur höchsten Konzentration von 195 ml/m³ keine entwicklungs- oder maternaltoxischen Effekte. Bei der Maus ergibt sich eine NOAEC für Entwicklungstoxizität von 11 ml/m³. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergeben sich somit für Ratte und Maus 98- bzw. 6-fache Abstände der NOAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 1 ml/m³. Die LOAEC für die Maus liegt 10-mal so hoch wie die NOAEC. Das lässt vermuten, dass die NAEC für Entwicklungstoxizität bei der Maus auch höher liegen könnte.

Eine Screening-Studie an Ratten nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit oraler Gabe von 2-Methyl-2-propanthiol erbringt einen NOAEL für perinatale Toxizität von 200 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosierung. Nach toxikokinetischer Umrechnung von 200 mg/kg KG und Tag ergibt sich mit den obengenannten Parametern (siehe „MAK-Wert“) eine Konzentration von 131 ml/m³ (490 mg/m³).

Aufgrund des ausreichend großen Abstands aus der inhalativen Rattenstudie sowie der vermutlich höher liegenden NAEC und des damit auch größeren Abstands der berechneten Luftkonzentration aus der inhalativen Mäusestudie zum MAK-Wert von 1 ml/m³, wird 2-Methyl-2-propanthiol der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Hautresorption. 2-Methyl-2-propanthiol weist nach dermalen Applikation eine geringe akute Toxizität auf. Ansonsten liegen keine experimentellen Daten zur Beurteilung der Hautresorption vor. Berechnungen nach Modellen ergeben dermale Aufnahmen von 68 und 980 mg (Abschnitt 3). Eine achtstündige Exposition (10 m³ Atemvolumen) in Höhe des MAK-Wertes würde unter Annahme einer vollständigen Resorption einer Aufnahme von 37 mg 2-Methyl-2-propanthiol über die Atemwege entsprechen. Die dermale Exposition kann somit auch bei Einhaltung des MAK-Wertes zu systemischer Toxizität führen. Deshalb wird 2-Methyl-2-propanthiol mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 2-Methyl-2-propanthiol beim Menschen liegen keine Befunde vor. Ein positives Ergebnis in einem valide durchgeführten Local Lymph Node Assay deutet auf ein gering ausgeprägtes Sensibilisierungspotenzial von 2-Methyl-2-propanthiol hin. Die Substanz wird daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Keimzellmutagene und kanzerogene Wirkung. Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Der Stoff wirkt in Bakterien und Säugerzellen nicht mutagen. 2-Methyl-2-propanthiol führt in vitro zu keiner Induktion von SCE. In vivo wird im Knochenmark von Mäusen keine klastogene Wirkung beobachtet. Ob eine mutagene Wirkung in vivo auftritt, ist ungeklärt. Die Erreichbarkeit der Keimzellen ist nicht gezeigt. Auch aus der Struktur und den Daten mit

anderen strukturähnlichen Thiolen ergibt sich kein Verdacht. Aufgrund der Datenlage erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene.

Studien zur kanzerogenen Wirkung liegen nicht vor. Es erfolgt daher keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Ayabe-Kanamura S, Schicker I, Laska M, Hudson R, Distel H, Kobayakawa T, Saito S (1998) Differences in perception of everyday odors: A Japanese-German cross-cultural study. *Chem Senses* 23(1): 31–38. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/23.1.31>
- Blinova EA (1965) [Experimental data on the mutagenic action of toluene, isopropanol and sulfur dioxide]. *Gig Sanit* 30: 18–22
- Buist HE, Wit-Bos L de, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62(1): 23–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2011.11.019>
- CIT (Centre International de Toxicologie) (2011) Evaluation of skin sensitization potential in mice using the local lymph node assay (LLNA), tertibutylmercaptan. Studien No 37688, 2011, CIT, Evreux, unveröffentlicht
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. German Medical Science, Düsseldorf. DOI: https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu
- ECHA (2018) 2-Methylpropane-2-thiol (CAS Number 75-66-1). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 13 Nov 2018. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/2129/1>, abgerufen am 06 Nov 2020
- Elf Atochem North America Inc (1995) Initial submission: letter from Elf Atochem No Amer Inc to USEPA regarding dermal sensitization study in guinea pigs with t-butal mercaptan by modified Buehler design dated 010495. NTIS/OTS0556419. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0556419.xhtml>, abgerufen am 18 Okt 2019
- Fairchild EJ, Stokinger HE (1958) Toxicologic studies on organic sulfur compounds. I. Acute toxicity of some aliphatic and aromatic thiols (mercaptans). *Am Ind Hyg Assoc J* 19(3): 171–189. DOI: <https://doi.org/10.1080/00028895809343573>
- Farr CH, Kirwin CJJ (1994) Organic sulfur compounds. In: Clayton GD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, 4. Aufl, Bd 2F. John Wiley & Sons, New York, NY, 4311–4372
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Greim H (Hrsg) (2000) 1-Butanthiol. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 31. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10979d0031>
- Hard GC, Rodgers IS, Baetcke KP, Richards WL, McGaughy RE, Valcovic LR (1993) Hazard evaluation of chemicals that cause accumulation of alpha 2u-globulin, hyaline droplet nephropathy, and tubule neoplasia in the kidneys of male rats. *Environ Health Perspect* 99: 313–349. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.9399313>
- Hartwig A, MAK Commission (2019) 1-Butanthiol. MAK Value Documentation in German Language. *MAK Collect Occup Health Saf* 4(3): 1372–1385. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10979d0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2021) 2-Butanthiol. MAK-Begründung. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(3): Doc048. DOI: https://doi.org/10.34865/mb51353d6_3or
- Hatt H (2019) Geruch. In: Brandes R, Lang F, Schmidt RF (Hrsg) *Physiologie des Menschen mit Pathophysiologie*. Springer-Lehrbuch, 32. Aufl. Springer-Verlag, Berlin, Heidelberg, 781–788. <https://doi.org/10.1007/978-3-662-56468-4>
- IIT Research Institute (1982) Odor recognition and fatigue. NTIS/OTS PB83153882. IIT Research Institute, Chicago, IL. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/PB83153882.xhtml>, abgerufen am 04 Feb 2019

- IRDC (International Research and Development) (1981) Initial submission: two week range-finding and teratological toxicity studies of t-butyl mercaptan in rats with cover letter dated 08/24/92. NTIS/OTS 0555472, EPA/OTS Doc ID 88-920009419. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/OTS0555472.xhtml>, abgerufen am 12 Sep 2020
- IRDC (International Research and Development) (1982 a) Inhalation teratology study of n-butyl mercaptan and t-butyl mercaptan in rats and mice. Report No. 409-052, 1982, IRDC, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- IRDC (International Research and Development) (1982 b) Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. Report No. 409-054, 1982, IRDC, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- IRDC (International Research and Development) (1983) Addendum to the final report: Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. Report No. 409-054, 1983, IRDC, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- IRDC (International Research and Development) (1984) Amendment to the addendum to the final report: Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. Report No. 409-054, 1984, IRDC, Mattawan, MI, unveröffentlicht
- Li S, Ahmed L, Zhang R, Pan Y, Matsunami H, Burger JL, Block E, Batista VS, Zhuang H (2016) Smelling sulfur: copper and silver regulate the response of human odorant receptor OR2T11 to low-molecular-weight thiols. *J Am Chem Soc* 138(40): 13281–13288. DOI: <https://doi.org/10.1021/jacs.6b06983>
- MHLW (Japan Ministry of Health Labor and Welfare) (2006) [Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test]. MHLW, Tokyo. https://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-66-1d.pdf, abgerufen am 09 Aug 2020
- Microbiological Associates Inc (1995) Micronucleus cytogenetic assay in mice, t-butyl mercaptan. Study No. G95AT24.122, 1995, Microbiological Associates, Inc., Bethesda, MD, unveröffentlicht
- Munday R (1989) Toxicity of thiols and disulphides: involvement of free-radical species. *Free Radic Biol Med* 7(6): 659–673. DOI: [https://doi.org/10.1016/0891-5849\(89\)90147-0](https://doi.org/10.1016/0891-5849(89)90147-0)
- Nakatsuka T, Horimoto M, Ito M, Matsubara Y, Akaike M, Ariyuki F (1997) Japan Pharmaceutical Manufacturers Association (JPMA) survey on background control data of developmental and reproductive toxicity studies in rats, rabbits and mice. *Congenit Anom (Kyoto)* 37(1): 47–138. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1741-4520.1997.tb00547.x>
- NLM (National Library of Medicine) (2020) t-Butyl mercaptan. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/number/75-66-1>, abgerufen am 21 Apr 2010
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2010) C2–C4 aliphatic thiols category, 1-ethanethiol (CAS No. 75-08-1), 1-propanethiol (CAS No.107-03-9), 1-butanethiol (CAS No.109-79-5), 2-propanethiol, 2-methyl (CAS No. 75-66-1). OECD SIDS Initial Assessment Report. OECD, Paris. <https://hvpchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=236e6893-6b1b-48d3-895c-e31db1f9f55d>, abgerufen am 28 Jan 2019
- Schiffman SS, Williams CM (2005) Science of odor as a potential health issue. *J Environ Qual* 34(1): 129–138
- Shusterman D (1999) The health significance of environmental odour pollution: revisited. *J Environ Med* 1(4): 249–258. DOI: <https://doi.org/10.1002/jem.38>
- Stevenson RJ (2010) An initial evaluation of the functions of human olfaction. *Chem Senses* 35(1): 3–20. DOI: <https://doi.org/10.1093/chemse/bjp083>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. DOI: <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020) ToxCast & Tox21 Summary Files from invitrodb_v3. Dataset on t-Butyl mercaptan (CAS Number 75-66-1). <https://comptox.epa.gov/dashboard/dsstoxdb/results?search=DTXSID0026418#invitrodb>, abgerufen am 16 Apr 2020
- WHO (World Health Organization) (2000) Safety evaluation of simple aliphatic and aromatic sulfides and thiols. In: Safety evaluation of certain food additives. WHO food additives series, No. 44. WHO, Geneva. <http://www.inchem.org/documents/jecfa/jecmono/v44jec09.htm>, abgerufen am 18 Feb 2020