

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

1-Butanthiol

MAK-Begründung, Nachtrag

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: 1-Butanthiol; Geruchsbelästigung; Hämatoxizität; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Hautsensibilisierung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. 1-Butanthiol. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2019 Aug;4(3):1372-1385]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb10979d0067_w

Neuveröffentlichung (Online): 08 Aug 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10979d0067>

Addendum abgeschlossen: 27 Mrz 2019

Erstveröffentlichung (Online): 01 Aug 2019

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

1-Butanethiol / Butane-1-thiol

[1-Butanthiol]

MAK value documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10979d0067

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) of 1-butanethiol [109-79-5]. Available publications and unpublished study reports are described in detail. Additional data from a 90-day inhalation study in rats indicate that the critical effect is haematotoxicity. On the basis of the NOAEC of 9 ml/m³ and taking into account the increased respiratory volume at the workplace, the MAK value is increased to 1 ml/m³. Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II with an excursion factor of 2 is assigned. The NOAEC for developmental toxicity in mice is 10 ml/m³ and the NOEC for rats is 152 ml/m³. After considering the increased respiratory volume at the workplace, the margin to the MAK value calculated based on the data from the rat is sufficiently large. In mice, the LOAEC for developmental toxicity is 68 ml/m³ and the NAEC is probably higher than 10 ml/m³, which results in a sufficient margin to the MAK value. Therefore, damage to the embryo or foetus is unlikely if the MAK value is not exceeded and 1-butanethiol remains classified in Pregnancy Risk Group C. According to skin absorption models, percutaneous absorption is expected to contribute significantly to systemic toxicity. Therefore, 1-butanethiol is designated with an "H". 1-Butanethiol can cause sensitization of the skin in animals and is therefore designated with "Sh".

Keywords

1-Butanthiol; n-Butanthiol; Butan-1-thiol; Butylmercaptan; Butylsulfhydrat; Thiobutanol; Thiobutylalkohol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff; odour nuisance

Author Information

¹ Vorsitzende 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

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

1-Butanthiol

[109-79-5]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (2019) $1 \text{ ml/m}^3 \triangleq 3,7 \text{ mg/m}^3$
Spitzenbegrenzung (2019) **Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2**

Hautresorption (2018) **H**
Sensibilisierende Wirkung (2018) **Sh**
Krebserzeugende Wirkung **-**
Fruchtschädigende Wirkung (2000) **Gruppe C**
Keimzellmutagene Wirkung **-**

BAT-Wert **-**

Molmasse 90,184 g/mol
Dampfdruck bei 25 °C 60,7 hPa (SRC 2018)
log K_{ow} 2,28 (SRC 2018)
Löslichkeit bei 20 °C 597 mg/l Wasser (SRC 2018)
 $1 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)} \triangleq 3,742 \text{ mg/m}^3$ **$1 \text{ mg/m}^3 \triangleq 0,267 \text{ ml/m}^3 \text{ (ppm)}$**

Zu 1-Butanthiol liegen eine Begründung aus dem Jahr 2000 (Begründung 2000) sowie ein Nachtrag zur Spitzenbegrenzung aus dem Jahr 2002 (Nachtrag 2002) vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von 1-Butanthiol ist nach der Formel von Buist et al. (2012) berechnet 23,1. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert und die Schwangerschaftsgruppe von 1-Butanthiol geändert werden müssen.

1374 MAK Value Documentations

Zu bestimmten Endpunkten werden auch Daten zu anderen strukturähnlichen Thiolen aufgeführt.

Wirkungsmechanismus

Wie bereits in der Begründung von 2000 ausgeführt, können Thiole in Anwesenheit geeigneter Metallionen durch Autoxidation zur Bildung reaktiver Sauerstoffspezies beitragen. Die entstehenden Disulfide können wieder zu Thiolen reduziert werden. Dieses Redoxcycling kann zu oxidativem Stress führen. Aliphatische Thiole wirken hämolytisch, erkennbar an Heinz-Körpern in den Erythrozyten, die durch irreversibel denaturiertes Hämoglobin gebildet werden. Infolgedessen kommt es zu einer Abnahme der Erythrozytenzahl, da sie 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 kann es bei zu geringer Neubildung zur Anämie kommen (Munday 1989).

Toxikokinetik und Metabolismus

Von einer Resorption über Atemwege und Gastrointestinaltrakt ist, basierend auf Tierstudien zur Toxizität, auszugehen. Quantitative Daten liegen dazu jedoch nicht vor (Begründung 2000). Auch zur dermalen Resorption fehlen quantitative Untersuchungen. Mit Hilfe mathematischer Modelle lässt sich ein dermaler Flux von 0,27 mg/cm² und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990) bzw. 0,01 mg/cm² und Stunde (Guy und Potts 1993; Wilschut et al. 1995) berechnen. Bei einstündiger Exposition einer Hautfläche von 2000 cm² gegenüber einer gesättigten wässrigen Lösung beträgt die Gesamtaufnahme demnach zwischen 20 mg und 540 mg.

Generell ist bekannt, dass Mercaptane in der Leber oxidiert werden, wobei u. a. Sulfide und Sulfate entstehen (Begründung 2000; Farr und Kirwin 1994).

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Akute Toxizität

Inhalative Aufnahme

Es wurden inhalative 4-Stunden-LC₅₀-Werte von 1-Butanthiol für die Ratte von 4020 und 6060 ml/m³ und für die Maus von 2500 ml/m³ berichtet. Sie sind damit in der gleichen Größenordnung wie die von Ethanthiol mit 4420 ml/m³ und 2770 ml/m³ für Ratte bzw. Maus. Bei 1-Propanthiol liegen die Werte etwas höher (Ratte: 7300 oder > 8170 ml/m³, Maus: 4010 ml/m³). Die 4-Stunden-LC₅₀ von 2-Methyl-2-propanthiol sind weit höher (Ratte: 22 220 oder 26 643 ml/m³; Maus: 16 500 ml/m³). Es wurden Tränenfluss, gekauerte Haltung, Tremor, torkelnder Gang, Muskelschwäche, Zya-

nose und Sedierung, aber auch Schleimhautreizung (Reiben von Augen und Nase, geschlossene Augen, wässrige Augen, Hornhauttrübung) sowie Einziehen des Kopfes beobachtet (OECD 2010).

Orale Aufnahme

Die orale LD₅₀ von 1-Butanthiol liegt für die Ratte bei 1500 mg/kg KG und ist damit ähnlich wie die Werte von 1-Propanthiol mit 1790 und 1848 mg/kg KG. Der Wert für Ethanthiol ist niedriger (682 mg/kg KG), der für 2-Methyl-2-propanthiol höher (4756 mg/kg KG). Die Tiere zeigten gesträubtes Fell, Tränenfluss, Torkeln, blutige Verfärbungen an der Nase und Sedierung (OECD 2010).

Dermale Aufnahme

Der dermale LD₅₀-Wert für 1-Butanthiol ist höher als 2000 mg/kg KG, ebenso wie der von Ethanthiol, 1-Propanthiol und 2-Methyl-2-propanthiol. Bei 1-Butan- und Ethanthiol handelt es sich um Werte für die Ratte, bei den beiden letzten für das Kaninchen. Abgesehen von Hautreaktionen wurden keine Effekte beobachtet (OECD 2010).

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Seit der Begründung von 2000 wurden keine neuen Studien mit 1-Butanthiol durchgeführt. Allerdings sind Ergebnisse einer histopathologischen Nachuntersuchung in der 90-Tage-Inhalationsstudie ausgewertet worden, die im Jahr 2000 noch nicht vorlagen (Phillips Chemical Company 1982, 1983, 1984). Die Studien zur wiederholten inhalativen Exposition von Ratten gegen 1-Butanthiol sind in Tabelle 1 aufgeführt.

In der bereits in der Begründung von 2000 ausführlich beschriebenen 13-Wochen-Inhalationsstudie, in der jeweils 15 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe mit 0, 9, 70 oder 150 ml **1-Butanthiol**/m³ an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche behandelt wurden, beträgt die NOAEC für systemische Effekte 9 ml/m³. Die weiblichen Tiere zeigten ab 70 ml/m³ in der sechsten (150 ml/m³) und zwölften Woche (ab 70 ml/m³) eine leichte, aber statistisch signifikante Abnahme der Anzahl von Erythrozyten sowie damit korreliert eine leichte Abnahme an Hämoglobin. Bei 150 ml/m³ nahm die Zahl der Neutrophilen zu und die der Lymphozyten ab. Die Veränderungen lagen innerhalb der historischen Kontrolle des Labors und wurden daher von den Autoren als nicht behandlungsbedingt bewertet. Da diese Effekte, insbesondere die Abnahme der Erythrozytenzahl, jedoch für Thiole charakteristisch sind (siehe Abschnitt „Wirkungsmechanismus“), werden sie von der Kommission als behandlungsbedingt angesehen. Ab 70 ml/m³ kam es bei den männlichen Tieren zu einem statistisch signifikanten Anstieg der relativen Lungengewichte (absolutes Gewicht nur in der mittleren Gruppe statistisch signifikant erhöht), und bei Ratten beiderlei Geschlechts wurde über leichte bis mäßige Fibrose der Lungen bei 150 ml/m³ berichtet. Die histopathologische Untersuchung erfolgte zunächst nur in der Kontroll- und der höchsten Behandlungsgruppe

Tab. 1 Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter inhalativer Exposition gegen 1-Butanthiol

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀	14 Tage, 0, 204, 1114, 1900 ml/m ³ , 6 h/d, 7 d/Wo, Dosisfindung, (Histopath. nur Niere, nur 1900 ml/m ³)	≥ 204 ml/m³ ; rel. Gew. Niere ↑; ♂: rel. Gew. Lunge u. Trachea ↑ ≥ 1114 ml/m³ ; KG-Entw. ↓; ♀: rel. Gew. Milz, Lunge, Trachea u. Herz ↑, dunkelverfärbte Nieren; 1/20 verendet 1900 ml/m³ : klinische Symptome (Tremor, Atemnot, Tränenfluss), Mortalität (20/20 verendet oder moribund), Stauung der Lunge, Degeneration der Tubuli in der Niere	Phillips Petroleum Company 1981
Ratte, Sprague Dawley, 15 ♂, 15 ♀	90 Tage, 0, 9, 70, 150 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/Wo, (Histopath. nur 0, 150 ml/m ³ ; nachträgliche Untersuchung von Niere und Lunge: 9 und 70 ml/m ³ , Lunge: zusätzlich erneute Untersuchung 0, 150 ml/m ³)	9 ml/m³: NOAEC systemisch 70 ml/m³ : Nachuntersuchung: Hinweis auf Sendai-Virus-Infektion durch multifokale interstitielle chronische Pneumonie (perivaskuläre und peribron- chioläre Verteilung mit fokaler interstitieller Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen – Lungenbereiche ohne diese Schädigung ohne Makrophagen); ♂: abs. Gew. Trachea u. Lunge ↑ NOAEC lokal ≥ 70 ml/m³ : ♂: rel. Gew. Trachea u. Lunge ↑; ♀: Erythrozyten ↓ (12. Wo.), Hb ↓ 150 ml/m³ : Alveolarmakrophagen ↑ (11/15 ♂, 12/15 ♀; Nachuntersuchung), „interstitielle Lungenfibrose“, in Nachuntersuchung als Artefakt der Gewe- beaufarbeitung diagnostiziert; ♂: Entzündung in Nasenmuschel (2/15); ♀: Neutrophile ↑ (12. Wo.), Lymphozyten ↓ (12. Wo.), Erythrozyten ↓ (6. Wo.)	Phillips Chemical Company 1982, 1983, 1984

Hb: Hämoglobin

(siehe Begründung von 2000; Phillips Chemical Company 1982). In einer Nachuntersuchung wurden für die beiden restlichen Gruppen histopathologische Schnitte von Niere und Lunge ausgewertet. Bei der Lunge erfolgte auch die erneute Begutachtung der Kontroll- und Hochdosisgruppe. In der mittleren Behandlungsgruppe wurden Hinweise auf die Infektion mit dem Sendai-Virus erhalten, da die betroffenen Tiere multifokale interstitielle chronische Pneumonien aufwiesen. Charakterisiert wurden die betroffenen Bereiche durch perivaskuläre und peribronchioläre Verteilung mit fokaler interstitieller Infiltration mit Lymphozyten, Plasmazellen und Makrophagen. Makrophagen wurden nur in den betroffenen Lungenbereichen nachgewiesen. Die Tiere der übrigen Behandlungsgruppen waren nicht betroffen. Substanzbedingte Lungeneffekte wurden in der 150-ml/m³-Gruppe beobachtet. Hier kam es zu einem Anstieg an Alveolarmakrophagen. Die in der ursprünglichen Auswertung diagnostizierte „interstitielle Lungenfibrose“ wurde als Artefakt der Gewebeaufarbeitung interpretiert (Phillips Chemical Company 1983, 1984). Da in der höchsten Behandlungsgruppe zwei von 15 Tieren Entzündungen in den Nasenmuscheln und wesentlich mehr Tiere Lungeneffekte zeigten (männliche Tiere: 11/15, weibliche Tiere: 12/15) ist davon auszugehen, dass die Lunge empfindlicher reagiert als der obere Atemtrakt. Aus diesem Grund werden 70 ml/m³ als lokale NOAEC für Lunge und Nase angesehen.

Unter den gleichen Bedingungen wurde zeitgleich auch das analoge **2-Methyl-2-propanthiol** getestet. Die eingesetzten Konzentrationen betragen 0, 9, 97 und 196 ml/m³. Auch hier traten Veränderungen hämatologischer Parameter auf, die von den Autoren der Studie jedoch als biologisch nicht relevant interpretiert wurden. So nahm die Anzahl an Erythrozyten bei den weiblichen Tieren ab 97 ml/m³ ab. Die männlichen Tiere wiesen erhöhte absolute und relative Nierengewichte auf, was vermutlich auf die chronische Nephrose zurückzuführen ist (s. u.) (Phillips Chemical Company 1982). Auch hier erfolgte eine Nachuntersuchung mit Auswertung histopathologischer Schnitte von Niere und Lunge. In den Nieren der männlichen Tiere wurde in allen gegen 2-Methyl-2-propanthiol exponierten Gruppen chronische Nephrose beobachtet (9, 97, 196 ml/m³: 3/15, 13/14, 14/15) (Phillips Chemical Company 1983, 1984), die auf α 2u-Globulin-Nephropathie zurückzuführen ist. Da diese speziesspezifisch ist, ist sie nicht relevant für den Menschen. In der Studie selbst erfolgte kein immunhistochemischer Nachweis des α 2u-Globulins, jedoch in der im Abschnitt „Orale Aufnahme“ beschriebenen Screening-Studie.

Die systemische NOAEC beider Studien beträgt 9 ml/m³, basierend auf hämatologischen Veränderungen, die typisch für Thiole sind, wie u. a. die Abnahme der Erythrozytenzahl, wobei sich die weiblichen Tiere als empfindlicher erweisen. Für 1-Butanthiol liegt die lokale NOAEC bei 70 ml/m³; bei 150 ml/m³ kommt es in der Lunge zu einem signifikanten Anstieg an Alveolarmakrophagen.

In einer 90-Tage-Inhalationsstudie nach OECD-Prüfrichtlinie 413 wurden jeweils 10 Sprague-Dawley-Ratten pro Geschlecht und Gruppe gegen 0, 25, 99 oder 400 ml **2-Butanthiol**/m³ an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche Ganzkörper-exponiert. Nach Exposition gegen 99 ml/m³ wurden bei den männlichen Tieren Hämoxidation in der Milz und eosinophile Einschlüsse in den Nasentubinalien beobachtet, die erst bei der höchsten Konzentration statistische Signifikanz erreichten. Ein weiteres Zielorgan ist die Niere, in der bei den männlichen Tieren der 400-ml/m³-Gruppe hyaline Tröpfchen in den Tubuli, granuläre Einschlüsse,

1378 MAK Value Documentations

Pyelonephritis sowie tubuläre Degeneration oder Regeneration beobachtet wurden; die weiblichen Tiere zeigten ebenfalls Pyelonephritis. Ein immunhistochemischer Nachweis von α 2u-Globulin ist nicht erfolgt (Kim et al. 2009). Somit beginnen die Effekte bereits bei 99 ml/m^3 , so dass, entgegen der Aussage der Autoren, die NOAEC dieser Studie bei 25 ml/m^3 festgelegt wird. Die Veränderungen in den Nasen der Tiere werden als Folge der irritativen Wirkung von 2-Butanthiol interpretiert.

Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Studien mit 1-Butanthiol vor.

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zwölf männliche und 17 weibliche Sprague-Dawley-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 Entwicklungstoxizitätsuntersuchungen 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 von je fünf Tieren für Kontrolle und 200 mg/kg KG, 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 immunhistochemisch nachgewiesene α 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 und periportale Leberverfettung sowie erhöhtes absolutes und relatives Lebergewicht (50, 200 mg/kg KG: + 29 %, + 41 % im Vergleich zur Kontrolle (absolut), + 35 %, + 64 % im Vergleich zur Kontrolle (relativ)). 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 wurden Hämosiderinablagerungen beobachtet. Die Lebern der weiblichen Tiere zeigten hepatozelluläre, zentrilobuläre Hypertrophie. Die bei den männlichen Ratten ab 10 mg/kg KG und Tag beobachtete α 2u-Globulin-Nephropathie wird als nicht relevant für den Menschen angesehen. Daher liegt der NOAEL dieser Studie 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).

Fazit:

Zielorgane der geprüften Thiole sind das hämatopoetische System, die Leber und bei männlichen Ratten die Niere. Die Effekte auf die Niere sind jedoch spezies- und geschlechtsspezifisch und daher nicht relevant für den Menschen. Die systemische NOAEC beträgt für 1-Butanthiol und 2-Methyl-2-propanthiol 9 ml/m^3 , für 2-Butanthiol 25 ml/m^3 . In zwei zeitgleich durchgeführten Inhalationsstudien an Ratten mit 1-Butanthiol und 2-Methyl-2-propanthiol und nachträglich durchgeführter Histopathologie der Lungen aller Tiere beträgt die lokale NOAEC für 1-Butanthiol 70 ml/m^3 , die für 2-Methyl-2-propanthiol 9 ml/m^3 bedingt durch einen signifikanten Anstieg an Alveolarmakrophagen bei $150 \text{ ml 1-Butanthiol/m}^3$ bzw. ab $97 \text{ ml 2-Methyl-2-propanthiol/m}^3$. In einer 90-Tage-Inhalationsstudie treten bei $99 \text{ ml 2-Butanthiol/m}^3$ eosinophile Einschlüsse im olfaktorischen Epithel auf, die NOAEC liegt bei 25 ml/m^3 .

Tab. 2 Ergebnis der Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 nach oraler Gabe von 2-Methyl-2-propanthiol

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,	10 mg/kg KG : ♂: geschwollene u. blasse Nieren (1/12), NOAEL ≥ 10 mg/kg KG : ♂: abs. u. rel. Nierengew. ↑, hyaline Einschlüsse im proximalen Tubulusepithel (Schweregrad nimmt dosisabhängig zu), basophile Nierentubuli ↑ (nachgewiesene α2u-Globulin-Nephropathie)	MHLW 2006
Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 422	50 mg/kg KG : ♀: NOAEL ≥ 50 mg/kg KG : Cholesterin ↑, abs. u. rel. Lebergew. ↑ (29 bzw. 35 % im Vgl. zur Kontrolle); ♂: hepatozelluläre, zentrilobuläre Hypertrophie, periportale Verfettung der Hepatozyten, geschwollene u. blasse Nieren (3/12), MCHC ↓, Phospholipide ↑ 200 mg/kg KG : KG-Entw. ↓, Futteraufnahme ↓, Erythrozyten ↓, Glucose ↓, α1-Globulin ↓, Albumin ↑, Phospholipide ↑, Hämosiderinablagerung Milz; ♂: Hb ↓, Hämatokrit ↓, Thrombozyten ↓, α2u-Globulin ↑, γ-GTP ↑, geschwollene Leber (2/12), geschwollene u. blasse Nieren (4/12), abs. Thymusgew. ↓; ♀: Retikulozyten ↑, Gesamtproteingehalt ↑, Verhältnis A/G ↑, hepatozelluläre, zentrilobuläre Hypertrophie, abs. und rel. Lebergew. ↑ keine Veränderung bei FOB-Untersuchung		

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

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Die vierstündige okklusive Applikation von 0,5 ml 1-Butanthiol auf die intakte rasierete Haut von jeweils sechs Kaninchen führte zu keinen Hautreaktionen (OECD 2010).

Das Einbringen von 0,1 ml 1-Butanthiol in das Auge eines Kaninchens führte zu geringfügigen Reizeffekten (k. w. A.; Fairchild und Stokinger 1958). Es wird jedoch auch von einer Beeinträchtigung der Iris innerhalb der ersten 14 Stunden sowie geringfügigen bis mäßigen Bindehautreizungen in einem Zeitraum von bis zu 72 Stunden nach Applikation berichtet (k. w. A.; Farr und Kirwin 1994).

Allergene Wirkung

In einem Local Lymph Node Assay (LLNA) an Gruppen mit je vier weiblichen CBA/J-Mäusen nach OECD-Prüfrichtlinie 429 lieferte **1-Butanthiol** (Reinheit 99,2 %) 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 0,67; 0,43; 2,45; 5,38 und 14,4; damit wurden mit der 50- und 100%igen Lösung eine Verdreifachung des Stimulationsindex im Vergleich zu den Kontrollen überschritten. Der EC3-Wert (Konzentration zur Verdreifachung der Lymphozytenproliferation) beträgt 30 %. Die unverdünnte Lösung führte bei allen vier Tieren zu einer geringen Zunahme der Ohrdicke (15,15 % Anstieg der Ohrdicke zwischen dem ersten und dem sechsten Tag) und zu trockener Haut sowie bei einem Tier zu einer erythematösen Reaktion. In Vorversuchen mit der unverdünnten Substanz war bei zwei Tieren keine irritative Wirkung beobachtet worden (Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP 2011 a).

In einem analog durchgeführten LLNA mit **2-Methyl-2-propanthiol** (Reinheit 98,71 %) wurden Stimulationsindices in Höhe von 1,73; 1,77; 3,62; 4,26 und 30,43 ermittelt, ohne dass eine Zunahme der Ohrdicke festgestellt wurde. Hieraus wurde ein EC3-Wert von 20 % errechnet (Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP 2011 b).

In einem Bühler-Test mit **2-Methyl-2-propanthiol** an jeweils zehn weiblichen und männlichen Hartley-Meerschweinchen wurde die unverdünnte Substanz 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 1995).

Es liegt außerdem ein nur unvollständig dokumentierter Test mit zehn Meerschweinchen vor, für den eine erythematöse Reaktion bei einem von zehn Tieren nur 24, nicht aber 48 und 72 Stunden nach der Auslösung mit 25 % **1-Butanthiol** in Aceton angegeben wird. Die Induktionsbehandlung wurde mit einer 50%igen Zubereitung der Testsubstanz im gleichen Vehikel durchgeführt (Phillips Petroleum Company 1982). Da keine nähere Substanzcharakterisierung vorliegt, die Häufigkeit der Induktionsbehandlung nicht ersichtlich ist und nicht nachvollziehbar ist, ob es sich um eine offen oder okklusiv durchgeführte Induktionsbehandlung handelte, kann dieses Ergebnis nicht für die Bewertung herangezogen werden.

Das gilt auch für das Ergebnis eines, bereits in der Begründung von 2000 zitierten, offenen Epikutantests an jeweils fünf weiblichen und männlichen Meerschweinchen mit Applikation einer 20%igen 1-Butanthiol-Zubereitung in Aceton. Das Testpräparat wurde an bis zu zehn aufeinanderfolgenden Tagen oder bis sich Anzeichen einer Kontaktdermatitis zeigten in einer Menge von jeweils 0,2 ml auf einer Flanke der Tiere aufgetragen. Einen Monat später folgte eine Auslösebehandlung mit der gleichen Testzubereitung auf der anderen Flanke. Während im Falle von Dodecanthiol und Octanthiol bereits die einmalige Applikation bei etwa der Hälfte der Tiere zu Zeichen einer Sensibilisierung führte, war der Befund mit 1-Butanthiol auch nach zehn Tagen negativ (Cirstea 1972).

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In der bereits in Abschnitt „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“ und Tabelle 2 ausführlich beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden nach Behandlung von Sprague-Dawley-Ratten mit 0, 10, 50 oder 200 mg **2-Methyl-2-propanthiol**/kg KG und Tag keine Effekte auf die Reproduktionsparameter Verpaarungsindex (höchste Dosisgruppe 11/12), Dauer der Verpaarung, Dauer der Trächtigkeit, Implantationsindex, Anzahl an Jungtieren, Anzahl lebender Jungtiere, Überlebensindex am vierten Tag nach der Geburt sowie Geschlechtsverhältnis 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, das ist die höchste eingesetzte Dosierung (MHLW 2006).

Entwicklungstoxizität

Es liegen Entwicklungstoxizitätsstudien nach Inhalation an Ratte und Maus vor, die in der Begründung von 2000 ausführlich beschrieben sind. Bei der CD-1-Maus zeigten sich nach Inhalation von 68 ml 1-Butanthiol/m³ Letalität und eine erhöhte Inzidenz an Missbildungen (insbesondere Gaumenspalten) bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von reduzierter Körpergewichts-Zunahme und Mortalität. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt für die Maus 10 ml/m³ und die NOAEC für die Ratte 152 ml/m³, das ist die höchste getestete Konzentration (Begründung 2000). Die in den Abschnitten „Subakute, subchronische und chronische Toxizität“ sowie im Abschnitt „Fertilität“ beschriebene Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit 2-Methyl-2-propanthiol wird nicht zur Bewertung der fruchtschädigenden Wirkung herangezogen, da Studien mit 1-Butanthiol selbst zur Bewertung vorliegen.

Bewertung

Kritisch sind Effekte auf die Erythrozyten, die Lunge und die Leber, möglicherweise eine Schleimhautreizung sowie der Geruch.

1382 MAK Value Documentations

MAK-Wert. Der bisher gültige, vorläufige MAK-Wert in Höhe von 0,5 ml/m³ wurde in Analogie zum Methanthiol abgeleitet. Der MAK-Wert von Methanthiol wurde inzwischen reevaluiert und bestätigt (siehe Nachtrag „Methanthiol“ 2019).

Wie bei allen Thiolen handelt es sich bei 1-Butanthiol um einen Stoff mit starkem, unangenehmem Geruch. Wegen der niedrigen Wahrnehmungsschwelle zwischen 0,0001 und 0,01 ml 1-Butanthiol/m³ (Begründung 2000) dürfte die geruchliche Wirkung im Vordergrund stehen, jedoch gibt es keine verlässlichen Angaben, ab welcher Konzentration eine unangemessene Belästigung eintritt.

In der 90-Tage-Inhalationsstudie mit 1-Butanthiol mit Sprague-Dawley-Ratten ist der empfindlichste Endpunkt, die Abnahme der Erythrozytenzahl und damit korreliert eine leichte Abnahme des Hämoglobingehaltes, systemischer Natur mit einer LOAEL von 70 ml/m³ und einer NOAEC von 9 ml/m³. Da diese NOAEC aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt (1:2), das erhöhte Atemvolumen des Menschen am Arbeitsplatz (1:2) sowie eine mögliche Verstärkung der Wirkung mit zunehmender Expositionsdauer (1:2) berücksichtigt werden, wird nach Anwendung des Preferred Value Approach für 1-Butanthiol ein MAK-Wert in Höhe von 1 ml/m³ erhalten.

In mehreren Studien mit inhalativer Exposition von Ratten gegen 1-Butanthiol und andere Butanthiole wurden ähnliche systemische Wirkungen beobachtet. Die in diesen Studien erhaltenen NOAEC sind in derselben Größenordnung. Mit dem MAK-Wert von 1 ml 1-Butanthiol/m³ wird die lokale Wirkung vermieden. Gleiches gilt für den Vergleich mit den Daten von 2-Methyl-2-propanthiol und 2-Butanthiol (Tabelle 3).

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert für 1-Butanthiol anhand der systemischen Wirkung abgeleitet wurde, erfolgt die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II. Es liegen keine Angaben zur Halbwertszeit vor. Daher wird der Basis-Überschreitungsfaktor von 2 für Stoffe mit systemischer Wirkung festgesetzt. Damit ist die zulässige Kurzzeit-Konzentration auch unterhalb des für die lokale Wirkung abgeleiteten Grenzwerts (Tabelle 3).

Fruchtschädigende Wirkung. Bei der Bewertung der Entwicklungstoxizität werden nur Studien mit 1-Butanthiol herangezogen.

Es liegen Entwicklungstoxizitätsstudien an Ratte und Maus vor, die bereits in der Begründung 2000 ausführlich beschrieben sind. Bei der CD-1-Maus zeigen sich nach Inhalation von 68 ml/m³ Letalität und eine erhöhte Inzidenz an Missbildungen (Gaumenspalten) bei gleichzeitiger Maternaltoxizität in Form von reduzierter Körpergewichtszunahme und Mortalität. Die NOAEC für Entwicklungstoxizität beträgt für die Maus 10 ml/m³ und die NOAEC für die Ratte 152 ml/m³, das ist die höchste getestete Konzentration. Dies hat im Jahr 2000 zu einer Zuordnung von 1-Butanthiol zur Schwangerschaftsgruppe C geführt. Unter Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens (1:2) ergeben sich somit für Ratte und Maus 76- bzw. 5-fache Abstände der NOAEC für Entwicklungstoxizität zum MAK-Wert von 1 ml/m³. Für die LOAEC für Entwicklungstoxizität bei der Maus ergibt sich ein 34-facher Abstand zum MAK-Wert. Somit könnte die NOAEC auch höher liegen. Zusammen mit dem ausreichenden Abstand aus der Entwicklungstoxizitätsstudie an der Ratte zum MAK-Wert von 1 ml/m³ wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

Tab. 3 Zusammenstellung der Ergebnisse der vorliegenden Studien mit 1-Butanthiol, 2-Methyl-2-propanthiol und 2-Butanthiol an Ratten und die daraus berechneten MAK-Werte

Exposition	NOAEC/ NOAEL [ml/m ³]	LOAEC/ LOAEL [ml/m ³]	Endpunkt	berechneter MAK- Wert ^{a),b)}
1-Butanthiol 90 Tage Histopathologie von Niere und Lunge aller Gruppen in Nach- untersuchung	systemisch: 9 lokal: 70	systemisch: 70 lokal: 150	systemisch: hämatologische Effekte lokal: Anstieg Alveolarmakrophagen	systemisch: 1 ml/m ³ lokal: 10 ml/m ³
2-Methyl-2- propanthiol s. 1-Butanthiol	systemisch und lokal (Lunge): 9	97	systemisch: hämatologische Effekte lokal: Anstieg Alveolarmakrophagen	systemisch: 1 ml/m ³ lokal: 2 ml/m ³
Schlundsonde 6–7 Wochen	systemisch: 10 mg/kg KG lokal: 25	50 mg/kg KG 99	hepatozelluläre Hypertrophie	0,5 ml/m ³
2-Butanthiol 90 Tage	systemisch und lokal: 25	99	systemisch: Hämosiderose lokal: olfaktorisches Epithel (eosino- phile Einschlüsse)	systemisch: 2 ml/m ³ lokal: 5 ml/m ³

^{a)} Berechnung bei Inhalation: NOAEC/2 (Übertragung Tierversuchsdaten auf Mensch)/2 (erhöhtes Atemvolumen des Menschen am Arbeitsplatz bei systemischer Wirkung)/2 (Zeit), ansl. Preferred Value Approach

^{b)} Berechnung bei oraler Gabe: NOAEL/4 (Kinetik)/4 (Zeit)/2 (Übertragung Tierversuchsdaten auf Mensch) × 70 kg KG/10 m³ (Atemvolumen pro Arbeitstag) × 7/5 (für tägliche Exposition gegenüber 5 Tage/Arbeitswoche), ansl. Preferred Value Approach

1384 MAK Value Documentations

Hautresorption. Berechnungen auf der Basis physikochemischer Daten und mathematischer Modelle ergeben unter Standardbedingungen eine dermale Aufnahme zwischen 20 mg und 540 mg 1-Butanthiol. Aus der für den Arbeitsplatz abgeleiteten systemischen NOAEC von 1,1 ml/m³ (4,2 mg/m³) (Tabelle 3, vor Anwendung des Preferred Value Approach) errechnet sich für eine inhalative Aufnahme unter Annahme einer vollständigen pulmonalen Resorption und einem Atemvolumen von 10 m³ eine tolerable Menge von etwa 42 mg. Die dermale Aufnahme kann daher mehr als 25 % der systemisch tolerablen Menge betragen, so dass 1-Butanthiol mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von 1-Butanthiol beim Menschen liegen keine Befunde vor. Ein positives Ergebnis in einem valide durchgeführten Local Lymph Node Assay (LLNA) deutet auf ein geringes Sensibilisierungspotential von 1-Butanthiol hin. Das strukturell sehr ähnliche **2-Methyl-2-propanthiol** lieferte im LLNA ein ähnliches Ergebnis. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen liegen nicht vor. 1-Butanthiol wird daher mit „Sh“, nicht aber mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP (2011 a) Evaluation of skin sensitization potential in mice using the local lymph node assay (LLNA), n-Butyl mercaptan. CIT (Centre International de Toxicologie), Evreux, Frankreich, Studiennr. 38206, Dezember 2011, Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP, Frankreich/USA, NTIS/OTS 0601235, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP (2011 b) Evaluation of skin sensitization potential in mice using the local lymph node assay (LLNA), tertibutylmercaptan. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennr. 37688, 14. Dezember 2011, Arkema France & Chevron Phillips Chemical Company LP, Frankreich/USA, NTIS/OTS 0602907, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Buist HE, de Wit-Bos L, Bouwman T, Vaes WHJ (2012) Predicting blood:air partition coefficients using basic physicochemical properties. *Regul Toxicol Pharmacol* 62: 23–28
- Cirstea M (1972) Studies on the relation between chemical structure and contact sensitizing capacity of some thiol compounds. *Rev Roum Physiol* 9: 485–491
- Elf Atochem (1995) A dermal sensitization study in guinea pigs with t-butyl mercaptan – modified Buehler design. Springborn Laboratories Inc., Spencerville, OH, USA, Studiennr. 3255.21, 12. Januar 1995, Elf Atochem North America Inc., King of Prussia, PA, USA, unveröffentlicht
- Fairchild EJ, Stokinger HE (1958) Toxicologic studies on organic sulfur compounds. 1. Acute toxicity of some aliphatic and aromatic thiols (mercaptans). *Am Ind Hyg Assoc J* 19: 171–189
- Farr CH, Kirwin CJ (1994) Organic sulfur compounds. In: Clayton CD, Clayton FE (Hrsg) *Patty's industrial hygiene and toxicology*, Band 2F, 4. Auflage, John Wiley & Sons, New York, NY, USA, 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: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719

- Kim H-Y, Lee S-B, Cho H-W, Kang M-G, Yang J-S, Shin I-S, Kim J-C (2009) Evaluation of 13-week inhalation toxicity of sec-butanethiol in rats. *Food Chem Toxicol* 47: 2294–2301
- MHLW (Ministry of Health, Labor and Welfare) (2006) Combined repeated dose toxicity study with the reproduction/developmental toxicity screening test (jpn). Panapharm Laboratories Safety Research Center, Studiennr. P041487, Ministry of Health, Labor and Welfare, Food and Pharmaceutical Inspection Control Dept., Japan, http://dra4.nihs.go.jp/mhlw_data/home/pdf/PDF75-66-1d.pdf
- Munday R (1989) Toxicity of thiols and disulphides: involvement of free-radical species. *Free Radic Biol Med* 7: 659–673
- 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: 47–138
- OECD (Organisation of 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, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <https://hpcchemicals.oecd.org/UI/handler.axd?id=236e6893-6b1b-48d3-895c-e31db1f9f55d>
- Phillips Chemical Company (1982) Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. International Research and Development Corporation. Phillips Petroleum Company, Bartlesville, OK, USA, unveröffentlicht
- Phillips Chemical Company (1983) Addendum to the final report: Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. International Research and Development Corporation. Phillips Petroleum Company, Bartlesville, OK, USA, unveröffentlicht
- Phillips Chemical Company (1984) Amendment to the addendum to the final report: Thirteen week inhalation toxicity study of n-butyl and t-butyl mercaptan in rats. International Research and Development Corporation. Phillips Petroleum Company, Bartlesville, OK, USA, unveröffentlicht
- Phillips Petroleum Company (1981) Two week range-finding inhalation toxicity study in rats with n-butyl mercaptan. International Research and Development Corporation, Phillips Petroleum Company, Bartlesville, OK, USA. NTIS/OTS0555470, EPA/OTS Doc ID 88-920009417, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Phillips Petroleum Company (1982) Dermal sensitization study in guinea pigs, n-butyl mercaptan, final report. Hazleton Laboratories America Inc., Vienna, VA, USA, Studiennr. 652-113, 20. April 1982, Phillips Petroleum Company, Bartlesville, OK, USA, unveröffentlicht
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2018) Butanethiol, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296

abgeschlossen am 27.03.2019