

Methyl mercaptan / Methanethiol

[Methanthiol]

MAK value documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb7493d0067

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 work place (MAK value) of methyl mercaptan [74-93-1]. Available publications and unpublished study reports are described in detail. No new data are available that would be relevant for the derivation of a MAK value for methyl mercaptan. Therefore, the MAK value of 0.5 ml/m³ is retained based on slight behavioural changes at 2 ml/m³ in a 90-day inhalation study in rats. The MAK value of 0.5 ml/m³ for methyl mercaptan is supported by a limited inhalation study with 3 volunteers exposed to ethanethiol, showing irritation and other symptoms after repeated exposure to ethanethiol in a concentration of 3.9 ml/m³, but not after 0.39 ml/m³. The behavioural changes in rats exposed to methyl mercaptan are interpreted as a result of the odour nuisance or the local irritation. Therefore, methyl mercaptan is classified in Peak Limitation Category I with an excursion factor of 1 as no studies in humans are available. In a screening study for repeated exposure and reproductive toxicity with sodium methanethiolate no foetotoxic effects were observed up to the highest dose tested of 45 mg/kg body weight, however, the teratogenicity was not examined. Methyl mercaptan remains assigned to Pregnancy Risk Group D. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. There are no data on sensitization. Methyl mercaptan and sodium methanethiolate are neither mutagenic nor clastogenic.

Keywords

Methanthiol; Methylmercaptan; Methylsulhydrat; Thiomethanol; Thiomethylalkohol; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

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)

Methanthiol

[74-93-1]

Nachtrag 2019

MAK-Wert (1969) **0,5 ml/m³ (ppm) \triangleq 1,0 mg/m³**
Spitzenbegrenzung (2018) **Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1**

Hautresorption –
Sensibilisierende Wirkung –
Krebserzeugende Wirkung –
Fruchtschädigende Wirkung (2000) **Gruppe D**
Keimzellmutagene Wirkung –

BAT-Wert –

Dampfdruck bei 20 °C 2010 hPa (ECHA 2017)
 log K_{OW} 0,78 (ber.; SRC 2018)
 Löslichkeit bei 25 °C 15,39 g/l Wasser (SRC 2018)
 pKs 10,33 (ECHA 2017)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 1,996 mg/m³ **1 mg/m³ \triangleq 0,501 ml/m³ (ppm)**

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

Zu den Endpunkten wiederholte Toxizität, allergene Wirkung, Genotoxizität und Reproduktionstoxizität werden auch Daten zu Natriummethanthiolat (CAS-Nr. 5188-07-8) aufgeführt. Das Natriumsalz von Methanthiol dissoziiert in Wasser zu dem Methanthiolat-Anion und dem Natrium-Kation. Abhängig vom pH-Wert besteht ein Gleichgewicht zwischen dem Anion und Methanthiol selbst (OECD 2009). Natriummethanthiolat reagiert stark basisch.

Arbeitsplatzmessungen zwischen 1996 und 2002 in einer Produktionsanlage ergaben Konzentrationen von < 0,01 bis 3 ml Methanthiol/m³. Nur eine Probe überschritt den TWA-TLV-Arbeitsplatzgrenzwert der ACGIH in Höhe von 0,5 ml/m³. In einem zweiten Werk lagen alle Proben, die im Zeitraum von 1997 bis 2002 genommen

1510 MAK Value Documentations

wurden, zwischen $< 0,003$ und $< 0,49$ ml Methanthiol/m³ und damit unterhalb des TLV-Wertes, 88 % betrug weniger als die Hälfte des TLV-Wertes. Kurzzeitmessungen von 5- bis 30-minütiger Dauer ergaben Werte zwischen $< 0,14$ und $2,5$ ml/m³. Der unangenehme Geruch von Methanthiol sorgt für zusätzliche Warnung und Vermeidung der Exposition (OECD 2009).

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 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 kann es bei zu geringer Neubildung zu Anämie kommen (Munday 1989).

Toxikokinetik und Metabolismus

Methanthiol kann inhalativ resorbiert werden (Begründung 2000). Zur dermalen Aufnahme des Methanthiols liegen keine Untersuchungen vor. Unter Normalbedingungen ist Methanthiol gasförmig, so dass zur Berechnung der Aufnahme über die Haut zunächst ermittelt werden muss, welche Stoffkonzentration bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes in einer wässrigen Phase auf der Hautoberfläche vorliegt. Aus der Henry-Konstanten H_{pc} ($0,003124 \text{ atm} \times \text{m}^3/\text{mol}$; SRC 2018) und dem MAK-Wert ($P_g = 0,5 \text{ ml/m}^3$) ergibt sich eine Konzentration von $c_l = P_g/H_{pc} = 0,5 \times 10^{-6} \text{ atm} \times \text{mol} \times 10^{-3} \text{ m}^3/0,003124 \text{ atm} \times \text{m}^3 \times \text{l} = 1,6 \times 10^{-7} \text{ mol/l} = 7,7 \times 10^{-6} \text{ g/l}$ in einem wässrigen Film auf der Hautoberfläche. Mit den mathematischen Modellen nach Fiserova-Bergerova et al. (1990), Guy und Potts (1993) bzw. Wilschut et al. (1995) lassen sich für diese Stoffkonzentration dermale Fluxe von $2,28 \times 10^{-7} \text{ mg/cm}^2$ und Stunde, $2,53 \times 10^{-8} \text{ mg/cm}^2$ und Stunde bzw. $6,15 \times 10^{-8} \text{ mg/cm}^2$ und Stunde berechnen. Bei einer achtstündigen Tätigkeit mit Exposition in Höhe des MAK-Wertes und der Annahme einer exponierten Hautfläche des ganzen Körpers von $18\,000 \text{ cm}^2$ lässt sich demnach eine maximal dermal resorbierbare Stoffmenge von $0,03 \text{ mg}$ abschätzen.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Inhalative Aufnahme

Der bisher gültige MAK-Wert von Methanthiol basiert auf den Ergebnissen einer 90-Tage-Inhalationsstudie mit männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die gegen 0, 2, 17 oder 57 ml Methanthiol/m³ ganzkörperexponiert wurden. Eine genaue Beschreibung dieser Studie sowie deren Ergebnisse findet sich in der Begründung 2000. Ab der niedrigsten Konzentration wurde eine Verhaltensänderung der Tiere beobachtet (Zusammendrängen mit an den Rand des Expositionsgefäßes gerichteten Nasen), die mit zunehmender Konzentration häufiger zu sehen war (s. u.). Die verzögerte Körpergewichtszunahme, und damit eine systemische Wirkung, war nur in der höchsten Konzentrationsgruppe statistisch signifikant (American Paper Institute Inc. 1980; Tansy et al. 1981). Diese Studie entspricht nicht den Anforderungen an eine subchronische Studie nach OECD-Prüfrichtlinie, u. a. da nur Herz, Lunge, Dünndarm und Nieren von fünf Tieren histopathologisch untersucht wurden. Im Originalbericht der Studie wurde angegeben, dass die Verhaltensauffälligkeit bei 2 ml/m³ „suggestive“, bei 17 ml/m³ „more apparent“ und bei 57 ml/m³ „markedly obvious“ war (American Paper Institute Inc. 1980).

Orale Aufnahme

Es liegen keine Studien mit Methanthiol vor. Mit Natriummethanthiolat wurden zwei 14-tägige Dosisfindungsstudien und eine Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit Sprague-Dawley-Ratten durchgeführt (siehe Tabelle 1).

In der ersten Dosisfindungsstudie wurden jeweils drei Tiere pro Gruppe mit 0, 5, 15 oder 45 mg Natriummethanthiolat/kg KG und Tag per Schlundsonde behandelt. In der höchsten Dosisgruppe trat erhöhter Speichelfluss auf; weitere behandlungsbedingte Effekte wurden nicht beobachtet. In der zweiten Dosisfindungsstudie mit je sechs Tieren pro Gruppe wurden 0, 60 oder 75 mg Natriummethanthiolat/kg KG und Tag eingesetzt. Es traten behandlungsbedingte klinische Symptome, Mortalität, verzögerte Körpergewichtsentwicklung und erhöhtes absolutes und relatives Milzgewicht in beiden Dosisgruppen auf (OECD 2009).

In der Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 erhielten je zehn männliche und weibliche Ratten pro Gruppe an sieben Tagen pro Woche mit der Schlundsonde 0, 5, 15 oder 45 mg Natriummethanthiolat/kg KG und Tag. Die Behandlung begann 28 Tage vor der Verpaarung und dauerte bei den männlichen Tieren insgesamt acht Wochen, bei den weiblichen Tieren zwischen acht und neun Wochen und zwar bis zum vierten Tag nach der Geburt. Nur in der höchsten Dosisgruppe wurden Effekte bei den Elterntieren beobachtet: Bei beiden Geschlechtern wurden neben einigen klinischen Symptomen, verzögerte Körpergewichtsentwicklung und verminderter Futterverbrauch sowie Veränderungen hämatologischer Parameter festgestellt (siehe Tabelle 1). Absolutes und relatives Milzgewicht waren erhöht; extramedulläre Hämatopoese und Hämosiderose nahmen in Inzidenz und Schweregrad zu. In der

Tab. 1 Untersuchungen zur Toxizität nach wiederholter oraler Gabe von Natriummethanthiolat

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte , Sprague Dawley, 3 ♂, 3 ♀	14 Tage , 0, 5, 15, 45 mg/kg KG und Tag in Wasser, 7 Tage/Woche, Schlundsonde, Dosisfindung	45 mg/kg KG; NOAEL ; erhöhter Speichelfluss (nicht als adwers bewertet), keine Wirkung auf KG, Futterverbrauch, keine makroskopisch sichtbaren Schäden	OECD 2009
Ratte , Sprague Dawley, 6 ♂, 6 ♀	14 Tage , 0, 60, 75 mg/kg KG und Tag in Wasser, 7 Tage/Woche, Schlundsonde, Dosisfindung	60 mg/kg KG ; ♂, ♀: Hypoaktivität, erhöhter Speichelfluss, abs. u. rel. Milzgew. ↑; ♀: Erschöpfung, Seitenlage; ♂: Futterverbrauch ↓, 1 ♂ verendet (Nekropsie: rötlicher Schaum in Trachea und Lunge); 75 mg/kg KG ; ♂, ♀: Hypoaktivität, Sedierung, Seitenlage, erhöhter Speichel- und Tränenfluss, Atemnot, KG-Entw. ↓, abs. u. rel. Milzgew. ↑, vergrößerte Milz (2 ♂, 1 ♀); ♂: Futterverbrauch ↓; ♀: Krämpfe, Erschöpfung, 1 ♀ verendet (Nekropsie: erweiterte Lungen, Schaum in Lunge)	OECD 2009
Ratte , Sprague Dawley, 10 ♂, 10 ♀	8–9 Wochen , 0, 5, 15, 45 mg/kg KG und Tag in Wasser, 7 Tage/Woche, Schlundsonde, OECD-Prüfrichtlinie 422	45 mg/kg KG; NOAEL ; abs. u. rel. Milzgew. ↑, Hämoglobin-Konz. ↓, Inzidenz extramedulläre Hämatoopoese u. Schweregrad der Hämosiderose in der Milz ↑, grünes Pigment in einigen Kupfferschen Zellen; ♂: KG-Entw. ↓ (1. Woche), MCV ↓, sinusoidale Ektasie; ♀: MCHC ↓, Erythrozytenzahl ↓, Hämatokrit ↓, extramedulläre Hämatoopoese in der Leber ↑ keine Veränderungen bei FOB-Untersuchung	Arkema France and Chevron Phillips Chemical Company LP 2005

FOB: Functional Observational Battery; KG: Körpergewicht; MCHC: mittlere Hämoglobinkonzentration des Einzelerythrozyten; MCV: mittleres Erythrozytenzellularvolumen

Leber der weiblichen Tiere war der Schweregrad extramedullärer Hämatopoese erhöht; in einigen Kupffer'schen Sternzellen wurde grünliches Pigment beobachtet. Der NOAEL dieser Studie liegt bei 15 mg Natriummethanthiolat/kg KG und Tag (Arkema France and Chevron Philips Chemical Company LP 2005).

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen weiterhin keine Daten zu Methanthiol vor. Studien zur Haut- und Augenreizung von Natriummethanthiolat können für diesen Endpunkt nicht herangezogen werden, da Natriummethanthiolat eine starke Base ist, während Methanthiol eine schwache Säure darstellt.

Allergene Wirkung

In einem Maximierungstest mit jeweils zehn weiblichen und männlichen Dunkin-Hartley-Meerschweinchen erfolgte die intradermale und die topische Induktion mit 1%igen Zubereitungen und die Auslösebehandlung mit einer 10%igen Zubereitung der Testsubstanz in physiologischer Kochsalzlösung. Es ist jedoch nicht ersichtlich, ob sich die Konzentrationsangaben auf die Wirksubstanz oder auf die zur Testung zur Verfügung gestellte 21,2%ige Lösung von Natriummethanthiolat in Wasser beziehen. Vor der topischen Induktion wurde eine 10%ige Zubereitung von Natriumdodecylsulfat in Vaseline offen appliziert. Bei der 24 Stunden nach der Auslösebehandlung vorgenommenen Ablesung, nicht aber nach weiteren 24 Stunden, zeigten sich schwach erythematöse Reaktionen (Grad 1) bei sechs von zehn männlichen und bei vier von zehn weiblichen Tieren, die von den Autoren nicht als Anzeichen einer Sensibilisierung gewertet wurden. Stärker ausgeprägte erythematöse oder ödematöse Reaktionen (mindestens Grad 2) traten zu keinem Zeitpunkt auf (Elf Atochem Rotterdam BV 1994). Das Ergebnis ist für die Bewertung wegen unklarer Dokumentation und Abweichungen von der Prüfrichtlinie nicht heranziehbar.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In der bereits im Abschnitt „Orale Aufnahme“ ausführlich beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten wurden keine Effekte auf die Reproduktionsparameter Verpaarungsindex, Zeitraum bis zur Verpaarung, Fertilitätsindex, Dauer der Trächtigkeit, Trächtigkeitsindex, Anzahl an Jungtieren, Index lebender Jungtiere, Anzahl lebender Jungtiere, Überlebensindex am vierten Tag nach der Geburt sowie das Geschlechterverhältnis festgestellt. Die histopathologische Untersuchung der Reproduktionsorgane zeigte keinen auffälligen, substanzbedingten Befund, ebenso die Anzahl und die Morphologie der untersuchten Spermien. Der NOAEL für toxische Wirkung auf die Fertilität beträgt in dieser Studie 45 mg/kg KG und Tag, das ist die höchste eingesetzte Dosierung. Der NOAEL der Toxizität

1514 MAK Value Documentations

für Elterntiere liegt bei 15 mg/kg KG und Tag (Arkema France and Chevron Philips Chemical Company LP 2005).

Entwicklungstoxizität

In der bereits im Abschnitt „Orale Aufnahme“ ausführlich beschriebenen Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 wurden bis zur höchsten getesteten, maternaltoxischen Dosis von 45 mg Natriummethanthiolat/kg KG und Tag keine Fetotoxizität und keine äußerlich sichtbaren Effekte auf die Entwicklung der Nachkommen beobachtet (Arkema France and Chevron Philips Chemical Company LP 2005). Teratogenität und skelettale Variationen wurden in dieser Studie nicht untersucht.

Genotoxizität

In vitro

Zu Methanthiol liegen keine Studien vor.

Im Salmonella-Mutagenitätstest wurde Natriummethanthiolat in Konzentrationen von 0 bis 5000 µg/Platte an den Stämmen TA98, TA100, TA102, TA1535 und TA1537 in Ab- und Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems untersucht. Ab 1000 bzw. 2500 µg/Platte trat Zytotoxizität auf. Natriummethanthiolat war weder im Platteninkorporations- noch im Präinkubationstest mutagen (Elf Atochem Industrial Chemical BV 1992).

Mit menschlichen Lymphozyten wurden Konzentrationen zwischen 30 und 480 µg Natriummethanthiolat/ml (21%ige wässrige Lösung) auf die Induktion von Chromosomenaberrationen hin untersucht. Ohne metabolische Aktivierung wurden die Zellen 20 oder 44 Stunden lang behandelt, in Anwesenheit eines metabolischen Aktivierungssystems betrug die Behandlungsdauer drei Stunden mit einer 20- oder 44-stündigen Inkubationsdauer nach der Behandlung. Strukturelle Chromosomenaberrationen wurden nicht induziert. Ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems kam es nach 44-stündiger Behandlung zu einem Anstieg numerischer Aberrationen (0, 4 bzw. 14,5 % bei Kontrolle, 90 bzw. 120 µg/ml). Ein zweiter Test mit 50, 100 und 150 µg/ml und 44-stündiger Behandlungsdauer führte bei der höchsten Konzentration im Vergleich zur Kontrolle zu einer Reduktion des Mitose-Index von mehr als 90 %, bei 100 µg/ml zu einem Anstieg der numerischen Aberrationen (Polyploidie) auf 3 % bei einer nur 14%igen Reduktion des Mitose-Index. Keine Effekte wurden bei 50 µg/ml beobachtet (Elf Atochem S.A. 1995). In der Studie wird nicht angegeben, ob eine pH-Wert-Kontrolle durchgeführt wurde. Eine handelsübliche 21%ige wässrige Natriummethanthiolatlösung besitzt einen pH-Wert von > 10.

In vivo

Ein Mikronukleus-Test mit Knochenmark von Swiss-Webster-Mäusen, die gegen 0, 114, 258 oder 512 ml Methanthiol/m³ exponiert wurden, verlief negativ (Begründung 2000).

Auch mit Natriummethanthiolat wurden nach oraler Gabe von 0, 12,5; 25 oder 50 mg/kg KG und Tag, zweimalig im Abstand von 24 Stunden gegeben, im Knochenmark der behandelten Swiss-OF1-Mäuse keine Mikronuklei induziert (Elf Atochem Rotterdam BV 1999).

Fazit: Zu Methanthiol liegt weiterhin nur ein Mikronukleus-Test nach inhalativer Exposition von Mäusen vor, der negativ verlief. Natriummethanthiolat ist nicht mutagen in Bakterien. Der Stoff induziert keine strukturellen Chromosomenaberrationen in menschlichen Lymphozyten, jedoch induziert er numerische Aberrationen, die aber möglicherweise auf eine pH-Wert-Verschiebung zurückzuführen sind. Ein Mikronukleustest im Knochenmark von Mäusen nach oraler Gabe verlief ebenfalls negativ.

Bewertung

Kritische Effekte sind eine hämatologische, eine zentralnervöse und möglicherweise eine schleimhautreizende Wirkung. Die Geruchswirkung dürfte im Vordergrund stehen, jedoch gibt es keine verlässlichen Angaben, ab welcher Konzentration eine unangemessene Belästigung eintritt. Als Wahrnehmungsschwelle für den Menschen wurden Konzentrationen zwischen 0,0005 und 0,082 mg/m³ angegeben (Begründung 2000).

MAK-Wert. Die Verhaltensänderung der Ratten in der 90-Tage-Inhalationsstudie, das Zusammendrängen der Tiere mit an den Rand des Expositionsgefäßes gerichteten Nasen, die bereits bei der niedrigsten Konzentration von 2 ml/m³ beobachtet wurde und die mit zunehmender Konzentration verstärkt auftrat, ist vermutlich auf den unangenehmen Geruch oder die Reizwirkung zurückzuführen. Dieses Verhalten wurde bei 2 ml/m³ nur als „suggestive“ beschrieben. Diese Verhaltensänderung dient auch weiterhin als Basis für die Grenzwert-Ableitung, sie wird nun jedoch als Folge einer Reizwirkung oder des unangenehmen Geruchs interpretiert, die im Wesentlichen von der Konzentration abhängt. Da keine neuen Daten zu Methanthiol vorliegen, wird der MAK-Wert von 0,5 ml/m³ beibehalten.

In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 an Ratten mit Natriummethanthiolat wurde nach acht- bis neunwöchiger täglicher oraler Behandlung ein NOAEL von 15 mg/kg KG und Tag für systemische Effekte erhalten. Zur toxikokinetischen Übertragung dieses NOAEL in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: 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), eine mögliche Wirkungsverstärkung mit zunehmender Expositionsdauer (1:4 weil die Expositionsdauer zwischen subakut und subchronisch liegt), die an-

1516 MAK Value Documentations

genommene orale Resorption (100 %), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine entsprechende Konzentration von $9,2 \text{ mg/m}^3$. Da dieser Wert von einem NOAEL aus tierexperimentellen Untersuchungen stammt, würde entsprechend der Vorgehensweise der Kommission (siehe Abschnitt I der MAK- und BAT-Werte Liste, ohne Anwendung des Preferred Value Approaches) ein Wert von $4,6 \text{ mg Natriummethanthiolat/m}^3$ (entspricht umgerechnet $1,6 \text{ ml Methanthiol/m}^3$) für die einatembare Fraktion erhalten werden. Somit schützt der MAK-Wert von $0,5 \text{ ml Methanthiol/m}^3$ auch vor der systemischen Wirkung von Methanthiol, das im Körper aus Natriummethanthiolat entsteht.

Ob Methanthiol tatsächlich schleimhautreizend ist, ist unklar. Die beim Menschen beobachteten Vergiftungsfälle (Allied Chemical Corporation 1978; Begründung 2000) deuten nicht auf eine starke Warnwirkung durch Reizung hin.

In einer schlecht dokumentierten Studie aus Russland wird berichtet, dass bei täglich dreistündiger, mehrtägiger Exposition (5 oder 10 Tage) von Probanden (5 Tage: $n = 2$; 10 Tage: $n = 1$) gegen das strukturähnliche Ethanthiol bei $3,9 \text{ ml/m}^3$ adverse Wirkungen wie Reizungen, Übelkeit und Änderungen des Geschmackssinnes auftreten, bei $0,39 \text{ ml/m}^3$ dagegen nicht (Blinova 1965; Begründung „Ethanthiol“ 2000). Ähnliches kann für das Methanthiol angenommen werden.

Trotz der Unsicherheiten bei der Bewertung wird daher der MAK-Wert von $0,5 \text{ ml/m}^3$ beibehalten.

Spitzenbegrenzung. Die Verhaltensänderung der gegen $2 \text{ ml Methanthiol/m}^3$ exponierten Ratten in einer 90-Tage-Inhalationsstudie wird als Folge des unangenehmen Geruchs bzw. der Reizwirkung interpretiert. Daher erfolgt nun eine Zuordnung zur Kurzzeitwert-Kategorie I. Da keine Daten beim Menschen vorliegen, beträgt der Überschreitungsfaktor 1.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer Screening-Studie nach OECD-Prüfrichtlinie 422 mit oraler Gabe von Natriummethanthiolat traten bis zur höchsten getesteten Konzentration von 45 mg/kg KG und Tag keine fetotoxischen Effekte bei vorliegender Maternaltoxizität auf. Teratogenität und skelettale Variationen werden in dieser Studie nicht untersucht, daher liegen weiterhin keine Daten vor, um die entwicklungstoxische Wirkung von Methanthiol beurteilen zu können. Der Stoff verbleibt daher in der Schwangerschaftsgruppe D.

Keimzellmutagene Wirkung. Neue Studien liegen zu Methanthiol nicht vor. Mit Natriummethanthiolat sind einige Studien zur Genotoxizität durchgeführt worden, die bei der Bewertung berücksichtigt werden.

Studien an Keimzellen liegen für beide Stoffe nicht vor. Natriummethanthiolat ist nicht mutagen in Bakterien. Es induziert keine strukturellen, aber numerische Aberrationen in menschlichen Lymphozyten. Sowohl Natriummethanthiolat als auch Methanthiol induzieren nach oraler bzw. inhalativer Exposition keine Mikronuklei in Mäusen. Die polyploide Wirkung *in vitro* ist möglicherweise auf eine pH-Wert-Verschiebung zurückzuführen, nachdem eine 21%ige wässrige Natriummethanthiolat-Lösung einen pH-Wert von > 10 besitzt.

Es liegen daher unter Einbeziehung der Studien mit Natriummethanthiolat keine Daten vor, die für eine Einstufung von Methanthiol in eine Kategorie für Keimzellmutagene sprechen.

Hautresorption. Aus dem NOAEL im Tierversuch lässt sich eine systemisch tolerable Konzentration von 1,6 ml Methanthiol/m³ (3,2 mg/m³) in der Arbeitsplatzluft ableiten (s. o.). Unter der Annahme einer vollständigen pulmonalen Resorption und einem Atemvolumen von 10 m³ ist eine Aufnahme von 32 mg Methanthiol pro Arbeitsschicht zu erwarten. Die abgeschätzte dermale Aufnahme aus der Gasphase beträgt demgegenüber nur 0,03 mg, so dass Methanthiol nicht mit „H“ markiert wird.

Sensibilisierende Wirkung. Zur hautsensibilisierenden Wirkung von Methanthiol beim Menschen liegen keine Befunde vor. Ein Maximierungstest an Meeresschweinchen mit Natriummethanthiolat ist wegen unklarer Dokumentation und Abweichungen von der Prüfrichtlinie für die Bewertung nicht heranziehbar. Befunde zur sensibilisierenden Wirkung an den Atemwegen gibt es nicht. Methanthiol wird daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Allied Chemical Corporation (1978) Letter to USEPA submitting a medical review of an incident that occurred in one of the plants involving the exposure of methyl mercaptan, dimethyl disulfide and acetonitrile. NTIS/OTS 0200447, EPA/PTS Doc ID 88-7800149, NTIS, Alexandria, VA, USA
- American Paper Institute Inc. (1980) Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced sulphur compounds. NTIS/OTS 0000080-0, EPA/OTS Doc ID FYI-OTS-0680-0080, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Arkema France and Chevron Philips Chemical Company LP (2005) Combined repeated dose toxicity with the reproduction/developmental screening test in rats with sodium methylmercaptide. Centre International de Toxicologie (CIT), Studien Nr. 27431, Arkema France and Chevron Philips Chemical Company LP, Frankreich bzw. USA, unveröffentlicht
- Blinova EA (1965) Setting standards for the concentration of substances having a strong odour in the ambient air of industrial plants (russ). Gig Sanit 30: 18–22 (Übersetzung)
- 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
- ECHA (European Chemicals Agency) (2017) Information on registered substances. Dataset on methanethiol (CAS Number 74-93-1), joint submission, first publication 18.04.2011, last modification 14.04.2017, <https://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Elf Atochem Industrial Chemical BV (1992) Sodium methyl mercaptide, reverse mutation assay by the Ames test. CIT (Centre International de Toxicologie), Evreux, Frankreich, Studienr. 9102 MMO, 07.08.1992, Elf Atochem Industrial Chemical BV, Niederlande, unveröffentlicht
- Elf Atochem Rotterdam BV (1994) Skin sensitization test in guinea-pigs (maximization method of Magnusson, B. and Kligman, A.M.), sodium methylmercaptide. CIT, Evreux, Frankreich, Studienr. 10875 TSG, 20.01.1994, Elf Atochem Rotterdam BV, unveröffentlicht

1518 MAK Value Documentations

- Elf Atochem Rotterdam BV (1999) Sodium methylmercaptide. Bone marrow micronucleus test by oral route in mice. CIT, Evreux, Frankreich, Studiennr. 18114 MAS, Elf Atochem Rotterdam BV, Niederlande, unveröffentlicht
- Elf Atochem S.A. (1995) In vitro mammalian chromosome aberration test in cultured human lymphocytes. CIT, Evreux, Frankreich, Report Nr. 12086 MLH, Elf Atochem S.A., Paris, Frankreich, unveröffentlicht
- 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
- Munday R (1989) Toxicity of thiols and disulphides: involvement of free-radical species. *Free Radic Biol Med* 7: 659–673
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2009) Methanethiol, sodium methanethiolate, CAS Nr. 74-93-1 bzw. 5188-07-8, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, https://hpvchemicals.oecd.org/UI/SIDS_Details.aspx?key=5368de0c-8c1a-42c8-8f36-053066eb6ed4&idx=0
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2018) Methyl mercaptan, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Tansy MF, Kendall FM, Fantasia J, Landin WE, Oberly R, Sherman W (1981) Acute and subchronic toxicity studies of rats exposed to vapors of methyl mercaptan and other reduced-sulfur compounds. *J Toxicol Environ Health* 8: 71–88
- 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 26.04.2018