

Xylol (alle Isomere)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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, Deutschland*

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

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

Keywords

Xylol, Neurotoxizität, maximale Arbeitsplatzkonzentration, MAK-Wert, Toxizität, Spitzenbegrenzung, Sensibilisierung, Hautresorption

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated xylene [1330-20-7]. The critical effect of xylene is acute neurotoxicity. The former maximum concentration at the workplace (MAK value) of 100 ml/m³ was derived on the basis of effects on the equilibrium of persons exposed at rest. It is now lowered to 50 ml/m³ taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, Section I b and I c). Since a systemic effect is critical, Peak Limitation Category II is retained. The excursion factor of 2 is confirmed on the basis of toxicokinetic studies. As skin absorption contributes significantly to systemic toxicity, the designation with "H" (for substances that can be absorbed through the skin in toxicologically relevant amounts) is retained. Xylene is not expected to be a sensitizer.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Xylol (alle Isomere).
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2020 Jul;5(2):Doc032.
DOI: [10.34865/mb133020d5_2ad](https://doi.org/10.34865/mb133020d5_2ad)

Manuskript abgeschlossen:
26 Mrz 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed
under the terms of the Creative
Commons 4.0 International
License. See license information
at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



MAK-Wert (2019)	50 ml/m³ (ppm) \approx 220 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1998)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1988)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (1984)	2000 mg Methyhippursäure/l Urin
Synonyma	Dimethylbenzol Methyltoluol m-Xylol o-Xylol p-Xylol
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1,2-Xylol 1,3-Xylol 1,4-Xylol
CAS-Nr.	Xylol (alle Isomere): 1330-20-7 1,2-Xylol: 95-47-6 1,3-Xylol: 108-38-3 1,4-Xylol: 106-42-3
Molmasse	106,17 g/mol
Schmelzpunkt	< 25 °C (IFA 2018)
Siedepunkt	137–140 °C (IFA 2018)
Dichte bei 20 °C	0,86 g/cm ³ (IFA 2018)
Dampfdruck bei 20 °C	8 hPa (IFA 2018)
log K_{OW}	2,98–3,15 (Eom 2011)
Löslichkeit bei 20 °C	0,2 g/l Wasser (IFA 2018)
1 ml/m³ (ppm) \approx 4,41 mg/m³	1 mg/m³ \approx 0,227 ml/m³ (ppm)

Zu Xylol (alle Isomere) liegen eine Begründung (Henschler 1983), und mehrere Nachträge (Greim 1998, 2001, 2004; Henschler 1987) 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 (DFG 2019; Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient

der Xylolisomere beträgt mehr als 5 (Pierce et al. 1996). Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von Xylol geändert werden muss.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Siehe auch Greim (1998).

Klinische Berichte über kontaktallergische Reaktionen auf Xylole liegen nicht vor. Die Ergebnisse mit Xylole aus experimentellen Untersuchungen deuten eher auf ein geringes irritatives als auf ein kontaktsensibilisierendes Potenzial.

2 Wirkungsmechanismus

Die lipophile Eigenschaft von Xylol ist verantwortlich für seine anästhetische und narkotische Wirkung. Der genaue Mechanismus ist nicht bekannt. Wie für andere lipophile organische Lösungsmittel wird eine Interaktion mit spezifischen Zielen (u. a. Ionenkanäle, Neurotransmitter-Rezeptoren) in der neuronalen Membran oder Veränderungen der Geometrie der Membran von Nervenzellen vermutet (Meulenberg et al. 2016). Diese Wirkungen könnten die Transmission von Nervenimpulsen beeinträchtigen (ATSDR 2007). Generell wird für organische Lösungsmittel ein „narcosis pathway“ angenommen, der auf der Verstärkung inhibitorischer und der Verminderung exzitatorischer Prozesse im Nervensystem beruht und so zu sedativen Effekten im Menschen führt (van Thriel 2014). Xylol kann auch mit anderen Zellmembranen reagieren und zu Membranschädigungen führen (Niaz et al. 2015).

Hauptsächlich auf In-vitro-Versuchen basierend wurde festgestellt, dass die Reizwirkung auf einer Auflösung von Zellmembranen beruhen könnte. Zytotoxische Wirkungen gehen einher mit der Bildung von Hydroxylradikalen, Lipidperoxidation und Freisetzung oxidativer Intermediate mit nachfolgender Nekrose. Nephrotoxizität und apoptotische Wirkungen könnten mit Caspase-Aktivierung zusammenhängen (ATSDR 2007). In Leukämiezellen wurde allerdings auch eine Caspase-unabhängige Induktion der Apoptose festgestellt (Sarma et al. 2011; vgl. Abschnitt 5.7).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Die inhalative Aufnahme von Xylol und damit die Konzentration im Blut von Probanden war durch 100 Watt Arbeit auf dem Fahrradergometer etwa 2,5-mal so hoch wie in Ruhe. Eine Konzentrationsspitze von 400 ml/m³ führte zu einer Verdopplung der Blutkonzentration im Vergleich zu einer konstanten Exposition gegen 200 ml/m³ (Laine et al. 1993).

27 männliche Probanden wurden 2 Stunden lang gegen 0 bis 40 ml/m³ der drei Xylolisomere in Ruhe exponiert. Die systemische Clearance im Blut betrug 116 ± 34 l/h, 129 ± 33 l/h und 117 ± 23 l/h für o-, m- bzw. p-Xylol. Die terminalen Halbwertszeiten waren nach der Exposition 38,5 ± 18,2 Stunden für o-Xylol, 33,0 ± 11,7 Stunden für m-Xylol und 30,3 ± 10,2 Stunden für p-Xylol. Mit den gewonnenen Daten wurde ein physiologisch basiertes pharmakokinetisches (PBPK) Modell entwickelt. Die Autoren schlussfolgern, dass wegen der großen interindividuellen Variabilität der inneren Belastung ein biologischer Grenzwert für den Schutz am Arbeitsplatz geeigneter ist als ein Luftgrenzwert (Adams et al. 2005).

Das PBPK-Modell von Tardif et al. (1997) wurde anhand der Daten von Probanden, die 7 Stunden lang gegen 12,5 oder 25 ml m-Xylol/m³ exponiert waren, überprüft und bestätigt (Marchand et al. 2015).

Die dermale Resorption von m-Xylol aus der Gasphase wurde nach 20-, 45-, 120- und 180-minütiger Exposition von Probanden an Unterarm und Hand gegen 29,4 mg Xyloldampf/m³ ermittelt. Die aufgenommene Menge wurde aus

der Xylolkonzentration in der ausgeatmeten Luft berechnet. Das systemische kinetische Verhalten von Xylol wurde nach Inhalation von 19 mg/m^3 berechnet. Der mittlere Fluss durch die Haut betrug 20 Minuten nach Expositionsanfang $0,091 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde und nach 180 Minuten $0,061 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde. Der maximale Fluss in das Blut zeigte einen entgegengesetzten Verlauf: Nach 20 Minuten lag er bei $0,034$ und nach 180 Minuten bei $0,063 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde. Der durchschnittliche Permeabilitätskoeffizient im Fließgleichgewicht betrug $0,061 \text{ cm/h}$. Mit dem IH SkinPerm-Modell wurde ein Permeabilitätskoeffizient von $0,18 \text{ cm/h}$ vorhergesagt (Kezic et al. 2004).

In einer ähnlichen früheren Studie der Autoren wurde eine Permeabilitätskonstante von $0,12 \text{ cm/h}$ für m-Xylol gemessen. Der Beitrag der dermalen Aufnahme von Xylol aus der Gasphase bei Ganzkörperexposition betrug etwa 1 % der Gesamtaufnahme aus inhalativer und dermalen Exposition (Kezic et al. 2000).

Mit Hilfe von Expositionen von Probanden und eines PBPK-Modells wurde gezeigt, dass eine dermale Exposition gegen $3000 \text{ ml m-Xylol/m}^3$ über einen Zeitraum von 12 Stunden notwendig ist, um eine Körperbelastung zu erreichen, die der nach inhalativer Exposition gegen 50 ml/m^3 in Ruhe über einen Zeitraum von 12 Stunden ähnlich ist. Der Beitrag des dermalen Aufnahmewegs bei einer Ganzkörper-Exposition lag damit bei 1,8 %. Die Autoren gingen dabei von einer exponierten Körperoberfläche von $1,26 \text{ m}^2$ aus. Anhand der Daten nach inhalativer Exposition wurde gezeigt, dass bei 4-stündiger Exposition gegen 50 ml/m^3 das Fließgleichgewicht von m-Xylol im Blut fast erreicht ist. Die erreichte Konzentration von m-Xylol im Blut betrug nach 4 Stunden $0,55 \text{ mg/l}$ und nach 8 Stunden $0,6 \text{ mg/l}$. Die Eliminationshalbwertszeit von m-Xylol in der Alveolarluft war 30 Minuten. Für das PBPK-Modell wurde eine Halbwertszeit für die Ausscheidung mit dem Urin von 46 Minuten verwendet (Loizou et al. 1999).

Bei 72 Autolackierern, die gegen Xylol und Toluol exponiert waren und Atemschutz trugen, wurde eine Ausscheidung von $0,0436 \pm 0,0346 \text{ g Methylhippursäure/l}$ Urin gemessen, einem Hauptmetabolit von Xylol und Toluol. Die Ausscheidung war bei Personen mit Handekzemen höher als bei hautgesunden (Hino et al. 2008).

Probanden wurde unverdünntes m-Xylol 3 Minuten lang auf 27 cm^2 Haut aufgetragen. Der Flux durch die Haut betrug 46 nmol/cm^2 und Minute, dem entspricht $293 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde (Kezic et al. 2001). Durch die kurze Expositionszeit kann bei Extrapolation über längere Zeiträume der Flux durch die Haut überschätzt werden. Bei längerer Expositionszeit wurden etwas geringere Fluxe gemessen.

Bei 15-minütiger Exposition beider Hände mit flüssigem m-Xylol unter Ausschluss inhalativer Aufnahme betrug die dermale Resorptionsrate ca. $2 \text{ } \mu\text{g/min/cm}^2$ ($120 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde). Bestimmt wurde Xylol in der Exhalationsluft sowie das Auftreten des Hauptmetaboliten Methylhippursäure im Harn. Bei 15-minütiger Exposition einer Hand wurden im venösen Blut des exponierten Arms ca. 5 mg Xylol/l und im nicht exponierten Arm ca. $0,1 \text{ mg/l}$ gemessen. Eine ähnlich angelegte Untersuchung mit 13 Freiwilligen führte nach 20-minütiger Exposition zu einer dermalen Resorptionsrate von $2,45 \text{ } \mu\text{g/min/cm}^2$ ($147 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde). Dabei wurde über eine deutliche Reizung nach 10-minütiger Expositionszeit berichtet (Greim 1998). In der letztgenannten Untersuchung betrug der Bereich der Resorptionsraten bei den Exponierten $0,7$ bis $4,3 \text{ } \mu\text{g/min/cm}^2$ ($42\text{--}258 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde) (Henschler 1987).

Es wurde gezeigt, dass Rattenhaut für eine wässrige Lösung von o-Xylol 12-mal so durchlässig ist wie die Haut von Menschen. Die Permeabilitätskonstanten betragen $0,005 \text{ cm/h}$ für menschliche Haut und $0,058 \text{ cm/h}$ für Rattenhaut. Die Ratten wurden okklusiv gegen o-Xylol in einer Konzentration von 200 mg/l und die Probanden gegen $0,5 \text{ mg/l}$ exponiert. Die aufgenommene Menge wurde anhand der Abatmung von Xylol bestimmt (Thrall und Woodstock 2003).

In einer In-vitro-Studie mit Haut von haarlosen Ratten wurde festgestellt, dass der Flux von unverdünntem Xylol (k. A. zum Isomer) durch die Haut $220 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde beträgt (Ahaghotu et al. 2005). Der in der Grafik der Publikation dargestellte Wert von $0,22 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und Stunde ist nicht plausibel, im Text werden $0,22 \text{ mg/cm}^2$ und Stunde angegeben.

Mittels Thermogravimetrie wurden bei Exposition von Schweinehaut gegen gasförmiges m-Xylol Diffusionskoeffizienten von 43 und $7,2 \times 10^{-9} \text{ cm}^2/\text{s}$ gemessen. Die Haut:Luft-Verteilungskoeffizienten betragen 100 und 92 . In einer Diffusionszelle wurde 1 ml m-Xylol auf $0,64 \text{ cm}^2$ Schweinespalthaut aufgegeben. Der Flux betrug $80 \text{ } \mu\text{g/cm}^2$ und

Stunde, der Permeabilitätskoeffizient $0,91 \times 10^{-4}$ cm/h und der Diffusionskoeffizient $1,5 \times 10^{-10}$ cm²/s (Rauma und Johanson 2009).

Sprague-Dawley-Ratten wurden gegen 2000 ml m-Xylol/m³ an 4 Stunden pro Tag, fünf Tage lang exponiert. Am Ende der Exposition wurde die Xylolkonzentration in vier verschiedenen Bereichen des Gehirns mit Hilfe von Head-Space-Gaschromatographie bestimmt. Die höchste Konzentration ($976 \pm 93,4$ µg/g Gewebe) wurde im Kleinhirn und die niedrigste ($467 \pm 43,6$ µg/g Gewebe) in der Großhirnrinde gemessen. Die Bindung von [³⁵S]-tert-Butylbicyclophosphothionat als Indikator für Veränderungen am GABA (Gamma-Aminobuttersäure)-Rezeptor oder eine erhöhte Freisetzung von GABA war im Kleinhirn der exponierten Tiere statistisch signifikant höher als in dem der Kontrolltiere (Ito et al. 2002).

3.2 Metabolismus

Siehe auch Greim (1998).

In einer Studie an Ratten wurde gezeigt, dass m-Xylol und seine Metaboliten m-Tolylaldehyd und 3-Methylbenzylalkohol verschiedene Cytochrom-P450 (CYP)-Isoenzyme der Lunge und der nasalen Mukosa hemmen können. Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden sechs Stunden lang gegen 100 oder 300 ml m-Xylol/m³, 50 oder 100 ml m-Tolylaldehyd/m³ oder 50 oder 100 ml Methylbenzylalkohol/m³ exponiert. Unmittelbar nach der Exposition wurden Mikrosomen aus Lungengewebe und der nasalen Mukosa isoliert. m-Xylol hemmte CYP2B1, CYP2E1 und CYP4B1 der Lunge und CYP2B1 und CYP2E1 in der nasalen Mukosa konzentrationsabhängig. 3-Methylbenzylalkohol konnte CYP2B1 und CYP4B1 der Lunge, aber in der nasalen Mukosa CYP2E1 und CYP4B1 konzentrationsabhängig hemmen. Tolylaldehyd konnte CYP2B1 und CYP2E1 der Lunge und CYP2B1, CYP2E1 und CYP4B1 der nasalen Mukosa konzentrationsabhängig hemmen. Daraus folgt, dass m-Xylol durch Änderungen der CYP-Aktivitäten den Metabolismus von anderen Fremdstoffen bei Koexposition organspezifisch verändern könnte (Vaidyanathan et al. 2003).

Jeweils sechs Sprague-Dawley-Ratten wurden sechs Stunden lang gegen 100 oder 300 ml m-Xylol/m³ exponiert. Untersucht wurden die Aktivitäten von CYP1A1, CYP2B1, CYP2E1, CYP1A2 und CYP4B1 in nasaler Mukosa, Lunge und Leber. Unmittelbar nach Exposition waren in der nasalen Mukosa alle Enzyme konzentrationsabhängig gehemmt, außer CYP4B1, das bei 100 ml/m³ am stärksten gehemmt war. Die Hemmung hielt zwei Tage lang an, und am fünften Tag waren die Aktivitäten erhöht. CYP2B1, CYP2E1 und CYP4B1 waren konzentrationsabhängig in der Lunge gehemmt, aber nach einem Tag wieder im Normalbereich. Am fünften Tag nach der Exposition war CYP2B1 in der Lunge erhöht. Die Aktivitäten von CYP1A2, CYP2E1, CYP2B1 in der Leber waren erhöht, jedoch nur nach Exposition gegen 300 ml/m³. Sie waren am fünften Tag wieder im Bereich der Kontrollwerte (Foy und Schatz 2004).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

ZNS-Effekte (Gleichgewichtsstörungen) wurden bei Probanden nach einer Exposition gegen 200 ml m-Xylol/m³ in mehreren Studien beobachtet (Greim 1998; Henschler 1983).

Aus diesen Studien und der toxikokinetischen Studie von Loizou et al. (1999) wurde geschlossen, dass ZNS-Effekte ab einer Blutkonzentration von 2 mg Xylol/l auftreten. Eine Konzentration von 200 ml/m³ entspricht etwa einer Xylol-Konzentration von 2,4 mg/l Blut (MacDonald et al. 2002).

Nach 4-stündiger Exposition von 16 Probanden gegen 70 ml p-Xylol/m³ in Ruhe wurden keine neurotoxischen Wirkungen (einfache Reaktionszeit, Kurzzeitgedächtnis, Wahlreaktionszeit) und keine erhöhten selbstberichteten Reizwirkungen beobachtet (Greim 1998; Olson et al. 1985).

Nach 70-minütiger Exposition von 15 Probanden in Ruhe gegen 100 oder 300 ml/m³ einer Xylolmischung wurden keine neurotoxischen Wirkungen in den durchgeführten Tests (siehe Greim 1998) beobachtet. Erst bei 100 Watt Belastung auf einem Fahrradergometer kam es während der ersten 30 Minuten der Exposition zu verminderten Leistungen. Durch die zusätzliche Fahrradergometer-Belastung während der Hälfte der Expositionszeit war die Aufnahme von Xylol während der ganzen Expositionsdauer insgesamt 2,2-mal so hoch wie in Ruhe (Gamberale et al. 1978; Greim 1998). Aus der Studie von Loizou et al. (1999) ergibt sich, dass nach einer Stunde bei 50 ml Xylol/m³ in Ruhe eine Blutkonzentration von 0,35 mg/l erreicht wird, bei 100 ml/m³ somit 0,7 mg/l und bei 300 ml/m³ 2,1 mg/l. Da in der Studie von Gamberale et al. (1978) keine adversen Effekte bei den abgeschätzten 2,1 mg/l beobachtet wurden, stünde dies mit der von MacDonald et al. (2002) abgeleiteten Effektschwelle von 2 mg/l in Einklang. Nach 8 Stunden Exposition gegen 50 ml/m³ beträgt die Konzentration im Blut 0,6 mg/l (Loizou et al. 1999). Eine Arbeitsleistung von 50 Watt verdoppelt die inhalative Aufnahme, somit wird nach 8 Stunden bei erhöhtem Atemvolumen und Exposition gegen 50 ml/m³ eine Konzentration von 1,2 mg Xylol/l Blut erreicht.

In einer Probandenstudie wurden je 28 gesunde Frauen und Männer für zwei Stunden gegen 0 oder 50 ml m-Xylol/m³ in Ruhe exponiert. Die Probanden waren für sich selbst die Kontrolle, und so war es möglich, auch kleine Änderungen im Niveau der Symptome zu erfassen. Es wurde mit Hilfe eines Fragebogens die Stärke von 10 Beschwerdeangaben unmittelbar vor Expositionsbeginn, während der Exposition (3, 60 und 118 Minuten) sowie 140 und 350 Minuten nach Expositionsbeginn ermittelt. Die abgefragten Beschwerden beinhalteten Irritationen an Auge, Nase, Hals und an Atemwegen sowie durch Lösungsmittelgeruch, Müdigkeit, Kopfschmerzen, Übelkeit, Schwindel und Vergiftungssymptome. Die Beschwerden wurden auf einer Skala von 0 bis 100 quantifiziert. Die verbalen Abstufungen waren „überhaupt nicht“, „kaum“, „etwas“, „eher“, „ziemlich“, „sehr“, „fast unerträglich“. Zusätzlich wurden das Farbsehvermögen, die Lungenfunktion und die nasale Schwellung der Probanden vor der Exposition, am Expositionsende und drei Stunden nach der Exposition bestimmt. Die Entzündungsmarker Myeloperoxidase und Albumin wurden vor und 3 Stunden nach der Exposition in der nasalen Lavageflüssigkeit gemessen, die Lidschlussfrequenz kontinuierlich während der gesamten Exposition. In dieser Studie zeigte sich nach 60-minütiger Exposition gegen 50 ml m-Xylol/m³ eine leichte Zunahme aller Symptome, mit Ausnahme der Übelkeit bei Frauen. Die Symptome waren mindestens zu einem Zeitpunkt statistisch signifikant erhöht ($p < 0,05$). Die Beschwerden waren jedoch nicht höher als „etwas“. Während der Exposition war die Korrelation zwischen Geruch und den berichteten Symptomen sehr schwach. Dies zeigt, dass die Wahrnehmung der Exposition keinen starken Einfluss auf das Ausmaß der Symptome hatte. Frauen schätzten Hals- und Atemwegssymptome stärker ein als Männer. Drei Stunden nach der Exposition gegen m-Xylol, aber nicht unmittelbar danach, war bei den Frauen die FVC (forcierte Vitalkapazität) leicht, aber statistisch signifikant niedriger und die FEV₁ (Einsekundenkapazität)/FVC sowie FEF₇₅ (maximaler expiratorischer Fluss bei 75 % der FVC) höher als vor der Exposition. Eine Erhöhung von FEF₇₅ ist nicht advers. Die beiden anderen Parameter waren mit 1 bis 3 % nur marginal verändert. Bei den Männern wurden keine statistisch signifikanten Effekte auf die Lungenfunktion beobachtet. Es wurde eine Erhöhung von 20 % bis 50 % der Myeloperoxidase- und Albuminkonzentration bei den Frauen festgestellt. Die Autoren sehen das wegen der großen Variabilität dieser Marker jedoch als zufällig an. Die Exposition gegen m-Xylol verursachte keine Änderung der Lidschlussfrequenz. Diese Studie gibt Hinweise darauf, dass Frauen etwas sensibler auf eine Exposition gegen m-Xylol reagieren und dass nach der Exposition gegen 50 ml m-Xylol/m³ leichte Effekte sowohl bei Männern als auch bei Frauen festgestellt werden können (Ernstgard et al. 2002). Neuropsychologische Tests wurden in dieser Studie nicht durchgeführt. Sie ist also nicht geeignet, sowohl akute neurotoxische Effekte als auch physiologische Hinweise auf sensorische Irritationen zu zeigen.

4.2 Wiederholte Exposition

Bei einem 28-jährigen Mann, der seit seiner Jugend 60 g Alkohol pro Tag trank und Farben schnüffelte, wurde zwei Wochen nach dem Schnüffeln von xylolhaltigen Farben eine renale tubuläre Azidose diagnostiziert. Die Serumanalyse ergab Hyponaträmie, Hypochlorämie, Hypokalämie, Kreatinin bis zu 30 mg/l, metabolische Azidose mit einer

Anionenlücke von 31 mmol/l, dabei wurde jedoch keine Anämie und Hypoproteinämie festgestellt. Die Harnosmolarität betrug 322 (Martinez et al. 1989).

In einer Studie an 459 Beschäftigten in der Farb- und Lackindustrie, die langjährig gegen ein Gemisch von Testbenzin, Toluol, Butylacetat, Ethylacetat und Xylol exponiert waren, wurden subklinische periphere Neuropathie mit Verlangsamung der Nervensignale und weitere Symptome wie Krämpfe, Taubheit und Schwäche festgestellt. In der Studie gibt es keine Angaben zur Expositionshöhe, und die Ergebnisse wurden nicht separat für die verschiedenen Lösungsmittel bewertet (Jovanovic et al. 2004).

Es wurde über einen Fall von retrocochleärer Schwerhörigkeit berichtet. Der Patient war 6 Monate gegen Xylol in unbekannter Höhe exponiert (Draper und Bamio 2009).

Je 15 in Krankenhauslaboren in Chile gegen ein Gemisch von Xylole (21 % p-Xylolgehalt) exponierte Männer und Frauen zeigten in audiologischen Tests verglichen mit 30 altersangepassten Kontrollpersonen ein schlechteres Hörvermögen. Es wurde bei den Exponierten eine statistisch signifikante Differenz der Hörschwellen von ca. 5 Dezibel gegenüber den Nichtexponierten gemessen. Diese Beeinträchtigung nahm mit zunehmender kumulativer Exposition und Ausscheidung von Methylhippursäure mit dem Urin zu. Allerdings wird diese Korrelation von den Autoren selbst nur als „mäßig“ bezeichnet. Die Exponierten waren durchschnittlich 11,8 (2–29) Jahre lang gegen $36,5 \pm 66,6$ (8–217) mg Xylol/m³ exponiert und damit gegen geringere Konzentrationen als der mit 347 mg/m³ (78,8 ml/m³) in Chile gültige Grenzwert. In der Studie wurde jedoch nicht beschrieben, wie oft und mit welcher Methode die Xylol-Konzentration bestimmt wurde. Die Expositionsdauer wurde mit einem Fragebogen ermittelt und ist somit nicht exakt angegeben. Die Ausscheidung von Methylhippursäure mit dem Urin betrug maximal 500 mg/g Kreatinin. Die Exposition gegen Lärm betrug $72,9 \pm 4,5$ (65,9–84,5) dBA. Die Exponierten wurden anhand ihrer kumulativen Exposition in drei Gruppen eingeteilt. Auch die aus den Daten abgeleitete kumulative Exposition ist unsicher, da die Autoren darauf hinweisen, dass die Exposition gegen Lärm und gegen Xylol früher höher gewesen sein könnte, dazu jedoch keine Messdaten vorlägen. Die Exponierten zeigten leichte Veränderungen im „Pitch Pattern Test“, „Dichotic Digit Test“ und im „Hearing In Noise Test“ (Fuente et al. 2013). Zusammenfassend kann festgestellt werden, dass Expositionshöhe und -dauer nicht genau erfasst wurden, die Zeit zwischen der letzten Exposition und den Untersuchungen 16 Stunden betrug und daher nur akute, aber keine chronischen Effekte festgestellt werden konnten. Für Effekte auf das zentrale Hörvermögen wurde keine Dosis-Wirkungs-Beziehung erhalten. Daher wird diese Studie für die Grenzwertableitung nicht berücksichtigt.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Beim Verschütten von Xylol-haltiger Farbe in die Augen kam es bei zwei Personen zu hyperämischen Konjunktiven und Intoleranz gegen Licht, Reizung und teilweisem Verlust des Cornea-Epithels (Ansari 1997). Bei einem Arbeiter in einem chemischen Betrieb, dem heißes Xylol in die Augen gelangte, traten ähnliche Schäden auf, wobei die Epithel-Schäden auch vier Wochen nach der Verletzung persistierten (Narvaez und Song 2003). Über eine vakuoläre Keratopathie in den Augen wurde nach Verspritzen eines Xylol-haltigen Insektizids berichtet (Trujillo et al. 2003).

4.4 Allergene Wirkung

Außer den bereits in Greim (1998) aufgeführten Berichten (Altman 1977; Palmer und Rycroft 1993) über zwei Personen mit urtikariellen Reaktionen auf Xylol und dem negativen Ergebnis eines Maximierungstests an Freiwilligen (Greim 1998) liegen keine weiteren Fallbeschreibungen oder Angaben zu positiven Befunden im Epikutantest sowie auch keine Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung der Xylole vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

In einer Querschnittsstudie an 1408 Beschäftigten in Petrochemie-Betrieben in China wurde der Einfluss der Exposition gegen organische Lösungsmittel wie Benzol, Styrol, Toluol und Xylol auf den Menstruationszyklus untersucht. Von den Beschäftigten waren 440 gegen Lösungsmittel exponiert. Die mittleren Konzentrationen von Toluol, Styrol und Xylol waren alle niedriger als 1 ml/m^3 . Es gab keine Beschäftigten, die nur gegen Xylol exponiert waren. Nach Adjustierung für Störfaktoren wurde eine 53%ige Erhöhung des Auftretens von Oligomenorrhoe (Odds-Ratio (OR) 1,53; 95%-KI: 1,00–2,34) nach dreijähriger oder längerer Exposition gegen das Gemisch von Lösungsmitteln festgestellt (Cho et al. 2001). Wegen der Mischexposition können die Ergebnisse dieser Studie für die Bewertung von Xylol nicht verwendet werden.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine neuen Studien vor.

4.7 Kanzerogenität

In einer Fall-Kontroll-Studie an 3730 an 15 verschiedenen Krebsarten Erkrankten und 533 Kontrollpersonen der Allgemeinbevölkerung wurde gezeigt, dass kein erhöhtes Krebsrisiko nach Exposition gegen Xylol zu erwarten ist. Nur das OR für Kolonkarzinome war leicht, aber nicht statistisch signifikant erhöht (OR 1,5; 95%-KI: 0,8–2,8) (Gerin et al. 1998).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die RD_{50} von o-Xylol bei Mäusen beträgt 1467 ml/m^3 (de Ceaurriz et al. 1981) und liegt für p-Xylol bei 1325 ml/m^3 (Kuwabara et al. 2007).

Jeweils sechs Sprague-Dawley-Ratten wurden sechs Stunden lang gegen 100 oder $300 \text{ ml m-Xylol/m}^3$ exponiert. Proteingehalt und die Aktivität der Laktatdehydrogenase in den Lavageflüssigkeiten von Nase und Lunge waren unverändert im Vergleich zu Kontrolltieren. Die Aktivität der gamma-Glutamyltransferase in den Lavageflüssigkeiten von Nase und Lunge war ebenso wie die Aktivitäten von Aspartat- und Alaninaminotransferase im Serum statistisch signifikant erhöht (Foy und Schatz 2004).

5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Je zwanzig männliche LOD-Wistar-Ratten wurden gegen 100 oder 1000 ml m-Xylol/m³ 8 Stunden pro Tag, an 5 Tagen pro Woche, zwölf Wochen lang exponiert. Es wurde festgestellt, dass m-Xylol keinen Einfluss auf die Parameter des Vigilanzstatus hat, die aus den elektroencephalographischen Ableitungen aus unterschiedlichen Hirnarealen erhalten wurden. Die exponierten Tiere beider Gruppen zeigten nach der Expositionsphase (84. Tag der Nachexpositionszeit) eine verringerte Anzahl von SWD-bursts („spike and wave discharges“, normalerweise ein elektroencephalographischer Marker der Epilepsieforschung) und eine längere, kumulierte Dauer der SWD-Episoden. Im Verhaltenstest, dem radialen Labyrinth, zeigten sich 70 bis 83 Tage nach der Exposition nur schwache Effekte auf die Lernleistungen. Vor allem am letzten Testtag brauchten die beiden m-Xylol-Gruppen mehr Zeit für die Aufgabe und sie begingen mehr Auslassungsfehler. Die Exposition gegen m-Xylol verursachte keine statistisch signifikante Körpergewichtsänderung der Tiere. In dieser Studie wurde keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung festgestellt (Gralewicz et al. 1995).

In einer zweiten Studie wurden Wistar-Ratten gegen 100 oder 1000 ml m-Xylol/m³ 6 Stunden pro Tag, an 5 Tagen pro Woche, sechs (100 ml/m³) bzw. drei Monate (1000 ml/m³) lang exponiert. Nur die Ratten, die drei Monate lang gegen 1000 ml m-Xylol/m³ exponiert waren, zeigten eine statistisch signifikante Reduktion der Lymphozyten- und eine Erhöhung der Monozytenzahl im Blut. Alle exponierten Tiere zeigten unabhängig von Höhe und Dauer der Exposition eine Verminderung der Leistung im Rotarod-Test. Bei Ratten, die gegen 1000 ml/m³ exponiert waren, betrug die Leistung im Rotarod-Test etwa 40 %, bei 100 ml/m³ etwa 68 % im Vergleich zu Kontrolltieren. Die Tiere, die gegen 100 ml m-Xylol/m³ exponiert waren, zeigten eine reduzierte Spontanaktivität von ca. 400 Bewegungen/Stunde, die Kontrolltiere 800. Die Tests wurden 24 Stunden nach der letzten Exposition durchgeführt (Korsak et al. 1992). Allerdings ist die Ergebnisdarstellung nicht adäquat.

Männliche Wistar-Ratten wurden 6 Stunden pro Tag, an fünf Tagen pro Woche, drei Monate lang gegen 50 oder 100 ml m-Xylol/m³ exponiert. Bei den exponierten Tieren wurde eine statistisch signifikante Erniedrigung des Hämoglobingehalts und der Erythrozytenzahl festgestellt. Die Tiere, die gegen 100 ml/m³ exponiert waren, zeigten eine statistisch signifikante Körpergewichtsverminderung nach einer ein- und zweimonatigen Exposition, aber nicht nach dreimonatiger Exposition. Statistisch signifikante Leistungsminderungen im Rotarod-Test wurden nur in der 100-ml/m³-Gruppe gefunden, während eine Erhöhung der Schmerzsensitivität bei allen exponierten Tieren beobachtet wurde. Diese war statistisch signifikant nur bei den Tieren, die gegen 100 ml Xylol/m³ exponiert waren (siehe Tabelle 5 in Korsak et al. 1994).

Wistar-Ratten wurden sechs Stunden pro Tag, an 5 Tagen pro Woche, vier Wochen lang gegen 100 ml m-Xylol/m³ exponiert. Zwei Wochen nach Expositionsende wurde das Verhalten der Tiere mit einer Batterie von fünf unterschiedlichen Verhaltenstests untersucht. Weder im radialen Labyrinth-Test, noch in der Spontanaktivität zeigten die mit m-Xylol exponierten Tiere statistisch signifikante Leistungsminderungen, jedoch 24 Stunden nach Gabe von elektrischen Pfotenschocks ein im Hot-Plate-Assay beeinträchtigtes passives Vermeidungsverhalten und statistisch signifikant längere Pfotenleck-Latenzzeiten (Gralewicz und Wiaderna 2001). Nach den Autoren könnte die Ursache dieser Effekte der Stress durch den Geruch von Xylol sein. Basierend auf dieser Studie und den Hinweisen aus den anderen subchronischen Studien kann eine Konzentration von 100 ml m-Xylol/m³ als LOAEC abgeleitet werden. Bei 50 ml m-Xylol/m³ finden sich ebenfalls erste Hinweise auf Effekte auf das Schmerz-induzierte Vermeidungslernen (nicht statistisch signifikant) (Korsak et al. 1994). In dieser Studie sind die Analysen allerdings weniger detailliert, und eine Adjustierung für Mehrfach-Vergleiche wurde nicht vorgenommen.

Weibliche, 12 Wochen alte Sprague-Dawley-Ratten (n = 24) wurden an acht Stunden pro Tag, sechs Wochen lang täglich gegen 300 ml technisches Xylol/m³ exponiert. Am Ende der Exposition wurden Gesamtprotein, Albumin, Harnstoff und Kreatinin im Serum und Superoxid-Dismutase-, Katalase-, Glutathionperoxidase-Aktivität, Glutathion und Malondialdehyd im Nierengewebe bestimmt. Im Serum war die Konzentration von Harnstoff und im Nieren-

gewebe die von Glutathion und Malondialdehyd sowie die Glutathionperoxidase-Aktivität statistisch signifikant erhöht (Kum et al. 2007 a).

Einen Tag alte SD-Rattenembryonen (in utero), neugeborene (einen Tag alte), junge (vier Wochen alte) und adulte (12 Wochen alte) Ratten wurden acht Stunden pro Tag, sechs Wochen lang gegen 300 ml technisches Xylol/m³ exponiert. Die Zahl der apoptotischen Zellen in Lungengewebe und bronchienassoziiertem lymphatischem Gewebe war bei den jungen und adulten Ratten höher als bei den Kontrolltieren (Sandikci et al. 2009). Bei den Ratten, die als Embryonen und einen Tag alte Jungtiere exponiert wurden, waren Körper- und Lebergewicht vermindert. Die vier Wochen alten Tiere zeigten ein erhöhtes Lebergewicht, die in utero exponierten Tiere eine erhöhte Katalase-Aktivität und erhöhtes Malondialdehyd, die einen Tag alten Ratten verringertes Glutathion, bei den 4 Wochen alten Ratten war die Superoxiddismutase-Aktivität verringert. Die adulten Tiere wiesen keine derartigen Veränderungen auf (Kum et al. 2007 b). Die Zahl von CD4- und CD8-positiven Lymphozyten war bei den jungen und den adulten Ratten erhöht (Sandikci et al. 2007).

Die 5-monatige Exposition von männlichen Wistar-Ratten gegen 400 mg m-Xylol/m³ an 5 Stunden/Tag führte weder zu einer erhöhten Lipidperoxidation noch zu einer Glutathionabsenkung in der Leber (Jajte et al. 2003).

5.2.1.1 Ototoxizität

Männliche SD-Ratten wurden 13 Wochen lang an 6 Tagen pro Woche, 6 Stunden pro Tag gegen die drei Xylolisomere in Konzentrationen von 0, 450, 900 oder 1800 ml/m³ exponiert. Nur p-Xylol verursachte ab 900 ml/m³ Ototoxizität. Die NOAEC für Ototoxizität war somit für o- und m-Xylol 1800 ml/m³ und für p-Xylol 450 ml/m³ (Gagnaire et al. 2001).

Auch bei dreiwöchiger Exposition von Ratten wurde bestätigt, dass von den Xylolisomeren nur p-Xylol ototoxisch wirkt (Maguin et al. 2006).

In einer Studie wurde die Ototoxizität bei Ratten nach Exposition gegen Ethylbenzol und zwei Mischungen von Ethylbenzol und Xylolisomeren bestimmt. Die Mischungen enthielten Ethylbenzol, o-, m- und p-Xylol im Verhältnis 1:1:2:1 bzw. 1:3:5:1, um technische Xylole mit einem hohen und einem niedrigen Anteil der ototoxischen Stoffe Ethylbenzol und p-Xylol zu simulieren. Männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden gegen die Gemische in Konzentrationen von 0, 250, 500, 1000 oder 2000 ml/m³ an 6 Stunden pro Tag, 6 Tage pro Woche, 13 Wochen lang exponiert. Xylol potenzierte die Ototoxizität von Ethylbenzol. Für das Gemisch mit dem hohen Anteil an Ethylbenzol und p-Xylol wurde keine NOAEC erhalten, für das mit dem geringen Anteil betrug sie 500 ml/m³ (Gagnaire et al. 2007).

5.2.2 Orale Aufnahme

Nach zweiwöchiger oraler Gabe der drei Xylolisomeren in einer Dosis von je 8,47 mmol/kg KG und Tag (900 mg/kg KG) an 5 Tagen pro Woche verursachte nur p-Xylol Ototoxizität bei Ratten. Die Tiere wurden zehn Tage nach der Exposition histopathologisch untersucht. Die Ototoxizität wurde an Hand der Läsionen am Corti-Organ bestimmt (Gagnaire und Langlais 2005).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Xyloldampf reizt Augen und Atemwege. Flüssiges Xylol ist hautreizend (Greim 1998; Henschler 1983).

Auf die Haut von haarlosen Ratten wurden 230 µl m-Xylol okklusiv eine Stunde lang appliziert. Es bildeten sich Erytheme und transepidermaler Wasserverlust während der 24-stündigen Nachbeobachtung. Im Blut waren die Expression von Interleukin-1-alpha (IL-1-alpha) und in der Haut die Expression des Tumornekrosefaktors-alpha (TNF-alpha) sowie die des Monozyten-chemoattraktiven-Proteins 1 (MCP-1) erhöht (Chatterjee et al. 2005).

Nach einstündiger dermalen Applikation von 250 µl m-Xylol an männliche Fischer-Ratten (6 bis 10 pro Gruppe) wurden die entstandenen DNA-Fragmente mit niedriger Molmasse und der Gehalt an oxidativen Spezies in der Haut analysiert. Die reaktiven Sauerstoffspezies wurden durch Bestimmung der Oxidation von 2',7'-Dichlorfluoresceindiacetat nachgewiesen. Zwei Stunden nach Beginn der Exposition war der Gehalt an oxidativen Spezies erhöht. Zwei, vier und sechs Stunden nach Beginn der Applikation war der Gehalt an DNA-Fragmenten statistisch signifikant erhöht. Diese können als Indikatoren für Hautirritation oder Hautverletzung dienen (Rogers et al. 2001). In einer weiteren Studie wurden bei gleicher Exposition Granulozyteninfiltration und Trennung der Oberhaut von der Unterhaut festgestellt. Die Entzündungsmarker Interleukin-1-alpha, der Proteingehalt sowie die induzierbare NO-Synthase, als Marker für Entzündung, waren erhöht. Die Autoren schlagen vor, dass diese Proteine als frühe Indikatoren einer Reizung dienen können (Gunasekar et al. 2003).

Vier Tage lang wurden 15 µl Xylol (k. A. zum Isomer) alle 2 Stunden für 8 Stunden pro Tag nicht-okklusiv auf die Haut von haarlosen Ratten appliziert. Die Bildung von Erythemen und der transepidermale Wasserverlust nahmen mit der Behandlungsdauer zu. Die histopathologischen Untersuchungen zeigten Granulozytenpenetration, Schwellungen der Epidermis sowie starke Störungen und Schädigungen der Hornhaut. Eine Erhöhung der IL-1-alpha-Expression im Blut wurde festgestellt, und in der Haut waren die TNF-alpha-Expression (Ahaghotu et al. 2005) sowie das MCP-1 erhöht (Chatterjee et al. 2005).

Die Applikation von m-Xylol auf die Bauchhaut von Ratten bewirkte eine erhöhte Permeabilität von Gefäßen in der Haut. Diese wurde teilweise auf eine Aktivierung des Tachykinin-NK1-Rezeptors durch Freisetzung von Tachykinin aus sensorischen Nervenendigungen zurückgeführt. Mastzellen und der Transiente Rezeptor-Potential-Kationenkanal Vanilloid 1 (Capsaicin-Rezeptor) spielten hierbei keine Rolle (Futamura et al. 2009).

BALB/c-Mäuse erhielten einmal pro Woche, 5 Wochen lang 25 µl Xylol (k. A. zum Isomer) in Konzentrationen von 10, 50 oder 100 % auf die Ohrhaut. Die Ohrdicke nahm infolge der Reizwirkung konzentrations- und zeitabhängig zu. Unverdünntes Xylol führte zu einem Einwandern von inflammatorischen Zellen in die Haut (Saito et al. 2011).

Die 8-stündige Exposition von Humanhaut gegen 100 bis 1 000 000 ml Xylol/m³ (k. A. zum Isomer) in der Gasphase verringerte die Lebensfähigkeit des Gewebes, den Glutathiongehalt, die Aktivitäten von Glutathion-S-transferase, Katalase, Superoxiddismutase und erhöhte den Gehalt an Malondialdehyd und Carbonylverbindungen sowie die DNA-Fragmentierung im Comet-Assay. Diese Effekte traten teils ab 1000 ml/m³ auf und wurden von den Autoren auf oxidative Schäden zurückgeführt (Costa et al. 2006).

5.4 Allergene Wirkung

Es liegen mehrere Befunde aus Untersuchungen mit Xylol mit dem (modifizierten) Local Lymph Node Assay (LLNA) vor, die aber als falsch-positiv zu bewerten sind:

In einer unvollständig dokumentierten Zusammenstellung von Befunden mit dem LLNA wurden für die beiden höchsten Xylol-Konzentrationen (wahrscheinlich 50 % und unverdünnte Substanz) Stimulationsindizes in Höhe von 3,0 bzw. 3,1 angegeben (Basketter et al. 1996). Als EC₃-Wert, also als die Konzentration, die zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führt, wurde eine Konzentration von 95,8 % angegeben (Estrada et al. 2003).

In einem Ringversuch mit dem LLNA wurden in 9 Laboren statt der Bestimmung des ³H-Thymidin-Einbaus die Lymphknotengewichte und die Lymphozytenzahl bei BALB/c-Mäusen zur Ermittlung der Lymphozytenproliferation herangezogen. Das Ohrgewicht diente als Marker der irritativen Wirkung. Xylol wurde in 10%- und 30%igen Zubereitungen in Dimethylacetamid/Aceton/Ethanol (4:3:3) sowie unverdünnt eingesetzt und führte in 8 der 9 Labore sowie in je einem weiteren Labor, in denen der ³H-Thymidin-Einbau untersucht wurde bzw. in dem NMRI-Mäuse verwendet wurden, zu einem Anstieg der Lymphozytenzahl (Ehling et al. 2005).

In einer Modifikation des LLNA nach OECD-Prüfrichtlinie 442A (LLNA:DA mit Messung der Lymphozytenproliferation anhand des ATP-Gehalts) wurde ein zweistufiges Protokoll eingesetzt. In der ersten Stufe wurde in einem

Screening-Schritt nur die höchstmögliche Konzentration an lediglich 2 BALB/c-Mäusen pro Gruppe untersucht. Substanzen, die in diesem Schritt zu einem Stimulationsindex $\geq 1,8$ führten, wurden im zweiten Schritt unter Verwendung des ursprünglichen LLNA:DA mit 3 Konzentrationen an Gruppen zu je 4 Tieren untersucht. Unverdünntes Xylol führte in dieser Untersuchung im ersten Schritt zu einem Stimulationsindex von 2,4. Im zweiten Schritt wurden für 10%- und 50%ige Zubereitungen in Aceton/Olivenöl (4:1) sowie für unverdünntes Xylol Stimulationsindices in Höhe von 1,3; 1,8 bzw. 2,7 und eine EC1,8 in Höhe von 46,9 % ermittelt (Zhang et al. 2017).

Unverdünntes Xylol, das während eines Zeitraums von 5 Wochen einmal wöchentlich auf die Ohren appliziert wurde, führte bei BALB/c-Mäusen ab der zweiten Applikation zu einer Ohrschwellung und geringgradiger Infiltration mit Entzündungszellen. Die maximale Ohrdicke war jeweils etwa 1 Stunde nach der Applikation erreicht. Die Expression von Interleukin-4 und Interferon- γ war nicht erhöht (Saito et al. 2011).

In mehreren Zusammenstellungen von In-vitro-Befunden finden sich ausschließlich negative Ergebnisse mit Xylol, etwa in einem modifizierten (quantitativen) Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) (Wareing et al. 2017) und im DPRA nach OECD-Prüfrichtlinie 442C (Bauch et al. 2012), in den Prüfmethode nach OECD-Prüfrichtlinie 442D, dem KeratinoSens-Assay (Bauch et al. 2012; Natsch et al. 2015) und dem LuSens-Assay (Bauch et al. 2012; Ramirez et al. 2014), den Prüfmethode nach OECD-Prüfrichtlinie 442E, dem h-Clat-Assay (Bauch et al. 2012; Urbisch et al. 2015), dem U-Sens-Assay (Bauch et al. 2012; EURL ECVAM 2016) und dem IL-8 Luc-Assay (OECD 2017) sowie den (noch) nicht in einer OECD-Prüfrichtlinie aufgenommenen Prüfmethode, dem GARD-Assay (Forreryd et al. 2018; Zeller et al. 2017) und dem SENS-IS-Assay unter Verwendung eines rekonstruierten humanen Hautmodells (Episkin^R) (Cottrez et al. 2016).

5.5 Genotoxizität

In menschlichen Lymphozyten induzierten 50, 100 oder 200 μM m-, p- und o-Xylol eine konzentrationsabhängige Erhöhung der DNA-Schäden, gemessen mit dem alkalischen und dem neutralen Comet-Assay (Chen et al. 2008). Im Comet-Assay mit promyelotischen Leukämiezellen HL-60 verursachte o-Xylol ein erhöhtes „tail moment“ (Sarma et al. 2011).

Xylol ist nicht genotoxisch in vitro und in vivo (Greim 1998), und die neuen Indikator-Tests ändern diese Bewertung nicht.

5.6 Kanzerogenität

Xylol ist nach oraler Gabe nicht kanzerogen bei Ratten und Mäusen (Greim 1998).

5.7 Sonstige Wirkungen

In einer In-vitro-Studie wurde gezeigt, dass m-Xylol in den Lungenepithelzellen A549 bei Konzentrationen von 1 bis 10 000 mg/m^3 das MCP-1 freisetzt. Bei einer Konzentration von 100 000 mg/m^3 war die Freisetzung von IL-6 und MCP-1 gehemmt und die Freisetzung von IL-8 erhöht (Fischäder et al. 2008).

Bei LLC-PK1-Zellen (proximale Tubuluszellen vom Schwein) war p-Xylol in einer Konzentration von 106 mg/l zytotoxisch und erhöhte die Caspase-3-Aktivität. Diese Wirkungen wurden durch einen Caspase-3-Hemmer wieder aufgehoben. Möglicherweise spielt Caspase-3 bei der beobachteten Apoptose der proximalen Tubuluszellen durch Xylol und der tubulären Nierentoxizität bei Exponierten nach chronischer Exposition gegen Lösemittel eine Rolle (Al-Ghamdi et al. 2003). In einer anderen Studie an LLC-PK1-Zellen wurde gezeigt, dass 1 mM p-Xylol die Caspase-9-Aktivität induzieren und eine erhöhte Expression von BAX-Protein bewirken kann. Die durch Xylol verursachte DNA-Fragmentierung konnte durch einen Caspase-9-Hemmer aufgehoben werden (Al-Ghamdi et al. 2004).

Bei Hautfibroblasten in einer Kollagenmatrix wirkte m-Xylol zytotoxisch und verminderte den zellulären Thiolgehalt sowie die Katalase-Aktivität (Coleman et al. 2003).

Nach der Exposition von Rattenlebermitochondrien gegen 0,25 bis 1 mM Xylol (k. A. zum Isomer) kam es zu einer Entkopplung der mitochondrialen Atmung. Ab 0,1 mM wurden reaktive Sauerstoffspezies freigesetzt und bei 1 mM das mitochondriale ATP depletiert (Revilla et al. 2007).

In menschlichen promyelotischen Leukämiezellen HL-60 wurde das Genexpressionsmuster nach o-Xylol-Exposition gegen zytotoxische Konzentrationen untersucht. Es kam zur verstärkten Expression von Genen, die bei Immunantwort, Apoptose, Transkriptionsregulierung, Zell-Zyklus-Regulierung und Transport beteiligt sind (Sarma et al. 2010).

In HL-60-Zellen verursachte o-Xylol Apoptose. Die Expression von Hämoxxygenase-1 und des Noxa-Proteins (beteiligt an der Apoptose) war verstärkt. Die Freisetzung von reaktiven Sauerstoffspezies war vermehrt, und im Comet-Assay war das „tail moment“ erhöht, ein Zeichen von Apoptose. Durch Gabe des antioxidativen N-Acetylcysteins konnten die Effekte vermindert werden. Diese durch Hämoxxygenase-1 und Noxa induzierte Apoptose ist Caspase-unabhängig (Sarma et al. 2011).

6 Bewertung

Kritische Effekte von Xylol sind die akuten präanarkotischen Wirkungen beim Menschen und in tierexperimentellen Studien.

MAK-Wert. Der bisherige MAK-Wert von 100 ml/m³ basierte auf den Effekten auf die Gleichgewichtsfunktion nach Exposition ab 200 ml Xylol/m³. Wie in Greim (1998) dargestellt, werden unter Einhaltung des MAK-Wertes von 100 ml Xylol/m³ schon bei leichter körperlicher Arbeit Xylol-Konzentrationen im Blut erreicht, wie sie unter Ruhebedingungen in experimentellen Studien im Bereich von 200 und 300 ml Xylol/m³ auftraten. In einer Arbeit (Laine et al. 1993) wurde jedoch keine eindeutige Effektverstärkung durch die erhöhte Atmung festgestellt. Allerdings wurden in dieser Studie nur neun Probanden untersucht (Greim 1998).

Für präanarkotische Wirkungen ist eine Schwellenkonzentration von 2 mg Xylol/l Blut abgeleitet worden (MacDonald et al. 2002). Bei 50 ml Xylol/m³ wird nach 8 Stunden in Ruhe eine Konzentration von etwa 0,6 mg Xylol/l erreicht und mit 50 Watt Arbeit, was dem erhöhten Atemvolumen am Arbeitsplatz entspricht, ca. 1,2 mg/l. Daher wird der MAK-Wert auf 50 ml Xylol/m³ festgelegt, um präanarkotische Wirkungen zu vermeiden.

Spitzenbegrenzung. Der MAK-Wert für Xylole wird weiterhin aufgrund der systemischen Wirkung festgelegt, daher bleiben sie der Kurzzeitwert-Kategorie II zugeordnet. In der toxikokinetischen Studie von Loizou et al. (1999) wurde eine Eliminationshalbwertszeit von m-Xylol in der Alveolarluft von 30 Minuten angegeben. Diese entspricht der Eliminationshalbwertszeit aus dem Blut. Diese Halbwertszeit würde die Festlegung eines Überschreitungs-faktors von 1 erfordern. Für Stoffe mit 30 Minuten Halbwertszeit ist bei 15-minütiger Exposition am Ende der Schicht bei einem Überschreitungs-faktor von 2 eine Zunahme der Konzentration im Blut um 50 % zu erwarten (Hartwig 2011). Da eine Exposition in Höhe des MAK-Werts einer Konzentration von 1,2 mg Xylol/l Blut entspricht, ist bei einem Überschreitungs-faktor von 2 eine Konzentration von 1,8 mg/l zu erwarten. Weil erst bei mehr als 2 mg/l Wirkungen auf das ZNS auftreten, wird abweichend vom üblichen Vorgehen ein Überschreitungs-faktor von 2 festgelegt.

Hautresorption. Es liegen mehrere In-vitro- und In-vivo-Studien zur Hautresorption von Xylol am Tier und am Menschen vor. Für eine quantitative Abschätzung der transdermalen Aufnahme des Stoffes sind insbesondere die In-vivo-Versuche am Menschen geeignet. Darin wurde bei einer Expositionsdauer von 3 Minuten der dermale Flux von Xylol mit 293 µg/cm² und Stunde ermittelt, bei 15- und 20-minütiger Exposition waren die Fluxe mit 120 und 147 (42–258) µg/cm² und Stunde geringer. Der höchste Flux stellt somit vermutlich eine Überschätzung dar, wenn auf längere Expositionen extrapoliert wird. Bei einer einstündigen Exposition der beiden Hände und Unterarme (2000 cm²) ist demzufolge von einer dermalen Aufnahme von im Mittel ca. 300 mg Xylol auszugehen, im Maximum

aber auch von 516 mg Xylol. Dem steht bei achtstündiger Exposition in Höhe des MAK-Wertes bei 60 % inhalativer Retention (Greim 1998) und 10 m³ Atemvolumen eine inhalative Aufnahme von 1320 mg Xylol gegenüber. Die abgeschätzte mittlere perkutane Aufnahme beträgt davon etwa 23 %, kann aber für einzelne Personen auch höher liegen, so dass die Einhaltung des festgesetzten MAK-Wertes alleine nicht mit Sicherheit ausreichend schützt. Xylol bleibt daher mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Belastbare klinische Berichte über kontaktallergische Reaktionen auf Xylole liegen nicht vor. Die Ergebnisse mit Xylole aus experimentellen Untersuchungen deuten eher auf ein geringes irritatives als auf ein kontaktsensibilisierendes Potenzial hin. Befunde zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls nicht vor, Xylole werden daher weiterhin weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

Literatur

- Adams JC, Dills RL, Morgan MS, Kalman DA, Pierce CH (2005) A physiologically based toxicokinetic model of inhalation exposure to xylenes in Caucasian men. *Regul Toxicol Pharmacol* 43: 203–214. DOI: [10.1016/j.yrtph.2005.07.005](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2005.07.005)
- Ahaghotu E, Babu RJ, Chatterjee A, Singh M (2005) Effect of methyl substitution of benzene on the percutaneous absorption and skin irritation in hairless rats. *Toxicol Lett* 159: 261–271. DOI: [10.1016/j.toxlet.2005.05.020](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2005.05.020)
- Al-Ghamdi SS, Raftery MJ, Yaqoob MM (2003) Organic solvent-induced proximal tubular cell toxicity via caspase-3 activation. *Clin Toxicol* 41: 941–945. DOI: [10.1081/clk-120026515](https://doi.org/10.1081/clk-120026515)
- Al-Ghamdi SS, Raftery MJ, Yaqoob MM (2004) Organic solvent-induced proximal tubular cell apoptosis via caspase-9 activation. *Environ Toxicol Pharmacol* 16: 147–152. DOI: [10.1016/j.etap.2003.12.002](https://doi.org/10.1016/j.etap.2003.12.002)
- Altman AT (1977) Facial dermatitis. *Arch Dermatol* 113: 1460. DOI: [10.1001/archderm.1977.01640100138040](https://doi.org/10.1001/archderm.1977.01640100138040)
- Ansari EA (1997) Ocular injury with xylene. A report of two cases. *Hum Exp Toxicol* 16: 273–275. DOI: [10.1177/096032719701600507](https://doi.org/10.1177/096032719701600507)
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2007) Toxicological profile for xylene. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp71.pdf>, abgerufen am 08 Nov 2018
- Basketter DA, Gerberick GF, Kimber I, Loveless SE (1996) The local lymph node assay: a viable alternative to currently accepted skin sensitization tests. *Food Chem Toxicol* 34: 985–997. DOI: [10.1016/s0278-6915\(96\)00059-2](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(96)00059-2)
- Bauch C, Kolle SN, Ramirez T, Eltze T, Fabian E, Mehling A, Teubner W, van Ravenzwaay B, Landsiedel R (2012) Putting the parts together: combining in vitro methods to test for skin sensitizing potentials. *Regul Toxicol Pharmacol* 63: 489–504. DOI: [10.1016/j.yrtph.2012.05.013](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2012.05.013)
- de Ceaurriz JC, Micillino JC, Bonnet P, Guenier JP (1981) Sensory irritation caused by various industrial airborne chemicals. *Toxicol Lett* 9: 137–143. DOI: [10.1016/0378-4274\(81\)90030-8](https://doi.org/10.1016/0378-4274(81)90030-8)
- Chatterjee A, Babu RJ, Ahaghotu E, Singh M (2005) The effect of occlusive und unocclusive exposure to xylene and benzene on skin irritation and molecular responses in hairless rats. *Arch Toxicol* 79: 294–301. DOI: [10.1007/s00204-004-0629-1](https://doi.org/10.1007/s00204-004-0629-1)
- Chen CS, Hseu YC, Liang SH, Kuo J-Y, Chen SC (2008) Assessment of genotoxicity of methyl-tert-butyl ether, benzene, toluene, ethylbenzene, and xylene to human lymphocytes using comet assay. *J Hazard Mater* 153: 351–356. DOI: [10.1016/j.jhazmat.2007.08.053](https://doi.org/10.1016/j.jhazmat.2007.08.053)
- Cho S-I, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, Christiani DC, Xu X (2001) Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med* 43: 567–575. DOI: [10.1097/00043764-200106000-00012](https://doi.org/10.1097/00043764-200106000-00012)
- Coleman CA, Hull BE, McDougal JN, Rogers JV (2003) The effect of m-xylene on cytotoxicity and cellular antioxidant status in rat dermal equivalents. *Toxicol Lett* 142: 133–142. DOI: [10.1016/s0378-4274\(03\)00020-1](https://doi.org/10.1016/s0378-4274(03)00020-1)
- Costa C, De Pasquale R, Silvani V, Barbaro M, Catania S (2006) In vitro evaluation of oxidative damage from organic solvent vapours on human skin. *Toxicol In Vitro* 20: 324–331. DOI: [10.1016/j.tiv.2005.08.007](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2005.08.007)
- Cottrez F, Boitel E, Ourlin JC, Peiffer JL, Fabre I, Henaoui IS, Mari B, Vallauri A, Paquet A, Barbry P, Auriault C, Aeby P, Groux H (2016) SENS-IS, a 3D reconstituted epidermis based model for quantifying chemical sensitization potency: Reproducibility and predictivity results from an inter-laboratory study. *Toxicol In Vitro* 32: 248–260. DOI: [10.1016/j.tiv.2016.01.007](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2016.01.007)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Wiley-VCH, Weinheim. DOI: [10.1002/9783527826155](https://doi.org/10.1002/9783527826155)
- Draper THJ, Bamiou D-E (2009) Auditory neuropathy in a patient exposed to xylene: case report. *J Laryngol Otol* 123: 462–465. DOI: [10.1017/S0022215108002399](https://doi.org/10.1017/S0022215108002399)

- Ehling G, Hecht M, Heusener A, Huesler J, Gamer AO, van Loveren H, Maurer T, Riecke K, Ullmann L, Ulrich P, Vandebriel R, Vohr HW (2005) An European inter-laboratory validation of alternative endpoints of the murine local lymph node assay: 2nd round. *Toxicology* 212: 69–79. DOI: [10.1016/j.tox.2004.12.038](https://doi.org/10.1016/j.tox.2004.12.038)
- Eom I-Y (2011) Estimation of partition coefficients of benzene, toluene, ethylbenzene, and p-xylene by consecutive extraction with solid phase microextraction. *Bull Korean Chem Soc* 32: 1463–1464. DOI: [10.5012/bkcs.2011.32.5.1463](https://doi.org/10.5012/bkcs.2011.32.5.1463)
- Ernstgard L, Gullstrand E, Löf A, Johanson G (2002) Are women more sensitive than men to 2-propanol and m-xylene vapours? *Occup Environ Med* 59: 759–767. DOI: [10.1136/oem.59.11.759](https://doi.org/10.1136/oem.59.11.759)
- Estrada E, Patlewicz G, Chamberlain M, Basketter D, Larbey S (2003) Computer-aided knowledge generation for understanding skin sensitization mechanisms: the TOPS-MODE approach. *Chem Res Toxicol* 16: 1226–1235. DOI: [10.1021/tx034093k](https://doi.org/10.1021/tx034093k)
- EURL ECVAM (The European Union Reference Laboratory for Alternatives to Animal Testing) (2016) U-SENS Test submission template (TST). European Commission, Joint Research Centre, Institute for Health and Consumer Protection, Brussels. https://www.oecd.org/env/ehs/testing/Validation-report_USENS.pdf, abgerufen am 11 Apr 2019
- Fischhäder G, Röder-Stolinski C, Wichmann G, Nieber K, Lehmann I (2008) Release of MCP-1 and IL-8 from lung epithelial cells exposed to volatile organic compounds. *Toxicol In Vitro* 22: 359–366. DOI: [10.1016/j.tiv.2007.09.015](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.09.015)
- Forreryd A, Norinder U, Lindberg T, Lindstedt M (2018) Predicting skin sensitizers with confidence – Using conformal prediction to determine applicability domain of GARD. *Toxicol In Vitro* 48: 179–187. DOI: [10.1016/j.tiv.2018.01.021](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.01.021)
- Foy JW-D, Schatz RA (2004) Inhibition of rat respiratory-tract cytochrome P-450 activity after acute low-level m-xylene inhalation: role in 1-nitronaphthalene toxicity. *Inhal Toxicol* 16: 125–132. DOI: [10.1080/08958370490270927](https://doi.org/10.1080/08958370490270927)
- Fuente A, McPherson B, Cardemil F (2013) Xylene-induced auditory dysfunction in humans. *Ear Hear* 34: 651–660. DOI: [10.1097/AUD.0b013e31828d27d7](https://doi.org/10.1097/AUD.0b013e31828d27d7)
- Futamura M, Goto S, Kimura R, Kimoto I, Miyake M, Ito K, Sakamoto T (2009) Differential effects of topically applied formalin and aromatic compounds on neurogenic-mediated microvascular leakage in rat skin. *Toxicology* 255: 100–106. DOI: [10.1016/j.tox.2008.10.012](https://doi.org/10.1016/j.tox.2008.10.012)
- Gagnaire F, Langlais C (2005) Relative ototoxicity of 21 aromatic solvents. *Arch Toxicol* 79: 346–354. DOI: [10.1007/s00204-004-0636-2](https://doi.org/10.1007/s00204-004-0636-2)
- Gagnaire F, Marignac B, Langlais C, Bonnet P (2001) Ototoxicity in rats exposed to ortho-, meta- and para-xylene vapours for 13 weeks. *Pharmacol Toxicol* 89: 6–14. DOI: [10.1111/j.1600-0773.2001.890102.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.2001.890102.x)
- Gagnaire F, Langlais C, Grossmann S, Wild P (2007) Ototoxicity in rats exposed to ethylbenzene and to two technical xylene vapours for 13 weeks. *Arch Toxicol* 81: 127–143. DOI: [10.1007/s00204-006-0124-y](https://doi.org/10.1007/s00204-006-0124-y)
- Gamberale F, Annwall G, Hultengren M (1978) Exposure to xylene and ethylbenzene. III. Effects on central nervous functions. *Scand J Work Environ Health* 4: 204–211. DOI: [10.5271/sjweh.2705](https://doi.org/10.5271/sjweh.2705)
- Gerin M, Siemiatycki J, Desy M, Krewski D (1998) Associations between several sites of cancer and occupational exposure to benzene, toluene, xylene and styrene: results of a case-control study in Montreal. *Am J Ind Med* 34: 144–156. DOI: [10.1002/\(sici\)1097-0274\(199808\)34:2<144::aid-ajim7>3.0.co;2-x](https://doi.org/10.1002/(sici)1097-0274(199808)34:2<144::aid-ajim7>3.0.co;2-x)
- Gralewicz S, Wiaderna D (2001) Behavioral effects following subacute inhalation exposure to m-xylene or trimethylbenzene in the rat, a comparative study. *NeuroToxicol* 22: 79–89. DOI: [10.1016/s0161-813x\(00\)00003-6](https://doi.org/10.1016/s0161-813x(00)00003-6)
- Gralewicz S, Wiaderna D, Tomas T (1995) Development of spontaneous, age-related nonconvulsive seizure electrocortical activity and radial-maze learning after exposure to m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 8: 347–360
- Greim H (Hrsg) (1998) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 27. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb133020d0027](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0027)
- Greim H (Hrsg) (2001) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 33. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb133020d0033](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0033)
- Greim H (Hrsg) (2004) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 38. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb133020d0038](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0038)
- Gunasekar PG, Rogers JV, Kabbur MB, Garrett CM, Brinkley WW, McDougal JN (2003) Molecular and histological responses in rat skin exposed to m-xylene. *J Biochem Mol Toxicol* 17: 92–94. DOI: [10.1002/jbt.10065](https://doi.org/10.1002/jbt.10065)
- Hartwig A (Hrsg) (2011) Spitzenbegrenzung. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 51. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mbpeakexpd0051](https://doi.org/10.1002/3527600418.mbpeakexpd0051)
- Henschler D (Hrsg) (1983) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 9. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb133020d0009](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0009)

- Henschler D (Hrsg) (1987) Xylol (alle Isomeren). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 12. Lieferung, VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb133020d0012](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0012)
- Hino R, Nishio D, Kabashima K, Tokura Y (2008) Percutaneous penetration via hand eczema is the major accelerating factor for systemic absorption of toluene and xylene during car spray painting. *Contact Dermatitis* 58: 76–79. DOI: [10.1111/j.1600-0536.2007.01265.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.2007.01265.x)
- IFA (Institut für Arbeitsmedizin der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2018) Xylol, Isomerengemisch. GESTIS-Stoffdatenbank. <http://gestis.itrust.de/nxt/gateway.dll?f=id&id=010080&t=document-frameset.htm&3.0&p=,> abgerufen am 05 Nov 2018
- Ito T, Yoshitome K, Horike T, Kira S (2002) Distribution of inhaled m-xylene in rat brain and its effects on GABA_A receptor binding. *J Occup Health* 44: 69–75. DOI: [10.1539/joh.44.69](https://doi.org/10.1539/joh.44.69)
- Jajte J, Stetkiewicz J, Wronska-Nofer T (2003) Combined exposure to m-xylene and ethanol: Oxidative stress in the rat liver. *Int J Occup Med Environ Health* 16: 345–350
- Jovanovic JM, Jovanovic MM, Spasic MJ, Lukic SR (2004) Peripheral nerve conduction study in workers exposed to a mixture of organic solvents in paint and lacquer industry. *Croat Med J* 45: 769–774
- Kezic S, Monster AC, Krüse J, Verberk MM (2000) Skin absorption of some vaporous solvents in volunteers. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 415–422. DOI: [10.1007/s004200000161](https://doi.org/10.1007/s004200000161)
- Kezic S, Monster AC, van de Gevel IA, Krüse J, Opdam JJG, Verberk MM (2001) Dermal absorption of neat liquid solvents on brief exposures in volunteers. *AIHAJ* 62: 12–18. DOI: [10.1080/15298660108984604](https://doi.org/10.1080/15298660108984604)
- Kezic S, Janmaat A, Krüse J, Monster AC, Verberk MM (2004) Percutaneous absorption of m-xylene vapour in volunteers during pre-steady and steady state. *Toxicol Lett* 153: 273–282. DOI: [10.1016/j.toxlet.2004.05.006](https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2004.05.006)
- Korsak Z, Sokal JA, Gorny R (1992) Toxic effects of combined exposure to toluene and m-xylene in animals. III. Subchronic inhalation study. *Pol J Occup Med Environ Health* 5: 27–33
- Korsak Z, Wisniewska-Knypl J, Swiercz R (1994) Toxic effects of subchronic combined exposure to n-butyl alcohol and m-xylene in rats. *Int J Occup Med Environ Health* 7: 155–166
- Kum C, Sekkin S, Kiral F, Akar F (2007 a) Effects of xylene and formaldehyde inhalations on renal oxidative stress and some serum biochemical parameters in rats. *Toxicol Ind Health* 23: 115–120. DOI: [10.1177/0748233707078218](https://doi.org/10.1177/0748233707078218)
- Kum C, Kiral F, Sekkin S, Seyrek K, Boyacioglu M (2007 b) Effects of xylene and formaldehyde inhalations on oxidative stress in adult and developing rats livers. *Exp Anim* 56: 35–42. DOI: [10.1538/expanim.56.35](https://doi.org/10.1538/expanim.56.35)
- Kuwabara Y, Alexeeff GV, Broadwin R, Salmon AG (2007) Evaluation and application of the RD₅₀ for determining acceptable exposure levels of airborne sensory irritants for the general public. *Environ Health Perspect* 115: 1609–1616. DOI: [10.1289/ehp.9848](https://doi.org/10.1289/ehp.9848)
- Laine A, Savolainen K, Riihimäki V, Matikainen E, Salmi T, Juntunen J (1993) Acute effects of m-xylene inhalation on body sway, reaction times, and sleep in man. *Int Arch Occup Environ Health* 65: 179–188. DOI: [10.1007/bf00381154](https://doi.org/10.1007/bf00381154)
- Loizou GD, Jones K, Akrill P, Dyne D, Cocker J (1999) Estimation of the dermal absorption of m-xylene vapor in humans using breath sampling and physiologically based pharmacokinetic analysis. *Toxicol Sci* 48: 170–179. DOI: [10.1093/toxsci/48.2.170](https://doi.org/10.1093/toxsci/48.2.170)
- MacDonald AJ, Rostami-Hodjegan A, Tucker GT, Linkens DA (2002) Analysis of solvent central nervous system toxicity and ethanol interactions using a human population physiologically based kinetic and dynamic model. *Regul Toxicol Pharmacol* 35: 165–176. DOI: [10.1006/rtp.2001.1507](https://doi.org/10.1006/rtp.2001.1507)
- Maguin K, Lataye R, Campo P, Cossec B, Burgart M, Waniusiow D (2006) Ototoxicity of the three xylene isomers in the rat. *Neurotoxicol Teratol* 28: 648–656. DOI: [10.1016/j.ntt.2006.08.007](https://doi.org/10.1016/j.ntt.2006.08.007)
- Marchand A, Aranda-Rodriguez R, Tardif R, Nong A, Haddad S (2015) Human inhalation exposures to toluene, ethylbenzene, and m-xylene and physiologically based pharmacokinetic modeling of exposure biomarkers in exhaled air, blood, and urine. *Toxicol Sci* 144: 414–424. DOI: [10.1093/toxsci/kfv009](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfv009)
- Martinez JS, Sala JJG, Vea AM, Casals EC (1989) Renal tubular acidosis with an elevated anion gap in a “glue sniffer”. *Hum Toxicol* 8: 139–140
- Meulenberg CJW, de Groot A, Westerink RHS, Vijverberg HPM (2016) Organic solvent-induced changes in membrane geometry in human SH-SY5Y neuroblastoma cells – a common narcotic effect? *Neurotoxicology* 55: 74–82. DOI: [10.1016/j.neuro.2016.05.013](https://doi.org/10.1016/j.neuro.2016.05.013)
- Narvaez J, Song CD (2003) Reply to “Trujillo F, Dang D, Starck T. Xylene keratopathy: a case report and review of the literature.” *Cornea* 22: 495. DOI: [10.1097/00003226-200307000-00021](https://doi.org/10.1097/00003226-200307000-00021)
- Natsch A, Emter R, Gfeiller H, Haupt T, Ellis G (2015) Predicting skin sensitizer potency based on in vitro data from KeratoSens and kinetic peptide binding: global versus domain-based assessment. *Toxicol Sci* 143: 319–332. DOI: [10.1093/toxsci/kfu229](https://doi.org/10.1093/toxsci/kfu229)
- Niaz K, Bahadar H, Maqbool F, Abdollahi M (2015) A review of environmental and occupational exposure to xylene and its health concerns. *EXCLI J* 14: 1167–1186. DOI: [10.17179/excli2015-623](https://doi.org/10.17179/excli2015-623)

- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2017) Validation report for the international validation study on the IL-8 Luc assay as a test evaluating the skin sensitizing potential of chemicals conducted by the IL-8 Luc Assay. Series on Testing & Assessment. No. 267, ENV/JM/MONO(2017)19, 20 July 2017. OECD, Paris. [https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO\(2017\)19&doclanguage=en](https://www.oecd.org/officialdocuments/publicdisplaydocumentpdf/?cote=ENV/JM/MONO(2017)19&doclanguage=en), abgerufen am 12 Jun 2019
- Olson BA, Gamberale F, Iregren A (1985) Coexposure to toluene and p-xylene in man: central nervous functions. *Br J Ind Med* 42: 117–122. DOI: [10.1136/oem.42.2.117](https://doi.org/10.1136/oem.42.2.117)
- Palmer KT, Rycroft RJ (1993) Occupational airborne contact urticaria due to xylene. *Contact Dermatitis* 28: 44. DOI: [10.1111/j.1600-0536.1993.tb03330.x](https://doi.org/10.1111/j.1600-0536.1993.tb03330.x)
- Pierce CH, Dills LR, Silvey GW, Kalman DA (1996) Partition coefficients between human blood or adipose tissue and air for aromatic solvents. *Scand J Work Environ Health* 22: 112–118. DOI: [10.5271/sjweh.119](https://doi.org/10.5271/sjweh.119)
- Ramirez T, Mehling A, Kolle SN, Wruck CJ, Teubner W, Eltze T, Aumann A, Urbisch D, van Ravenzwaay B, Landsiedel R (2014) LuSens: a keratinocyte based ARE reporter gene assay for use in integrated testing strategies for skin sensitization hazard identification. *Toxicol In Vitro* 28: 1482–1497. DOI: [10.1016/j.tiv.2014.08.002](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2014.08.002)
- Rauma M, Johanson G (2009) Comparison of the thermogravimetric analysis (TGA) and Franz cell methods to assess dermal diffusion of volatile chemicals. *Toxicol In Vitro* 23: 919–926. DOI: [10.1016/j.tiv.2009.04.003](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2009.04.003)
- Revilla AS, Pestana CR, Pardo-Andreu GL, Santos AC, Uyemura SA, Gonzales ME, Curti C (2007) Potential toxicity of toluene and xylene evoked by mitochondrial uncoupling. *Toxicol In Vitro* 21: 782–788. DOI: [10.1016/j.tiv.2007.01.012](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2007.01.012)
- Rogers JV, Gunasekar PG, Garrett CM, McDougal JN (2001) Dermal exposure to m-xylene leads to increasing oxidative species and low molecular weight DNA levels in rat skin. *J Biochem Mol Toxicol* 15: 228–230. DOI: [10.1002/jbt.21](https://doi.org/10.1002/jbt.21)
- Saito A, Tanaka H, Usuda H, Shibata T, Higashi S, Yamashita H, Inagaki N, Nagai H (2011) Characterization of skin inflammation induced by repeated exposure of toluene, xylene, and formaldehyde in mice. *Environ Toxicol* 26: 224–232. DOI: [10.1002/tox.20547](https://doi.org/10.1002/tox.20547)
- Sandikci M, Eren U, Kum S (2007) Effects of formaldehyde and xylene on CD4- and CD8-positive T cells in bronchus-associated lymphoid tissue in rats. *Toxicol Ind Health* 23: 471–477. DOI: [10.1177/0748233708089025](https://doi.org/10.1177/0748233708089025)
- Sandikci M, Seyrek K, Aksit H, Kose H (2009) Inhalation of formaldehyde and xylene induces apoptotic cell death in the lung tissue. *Toxicol Ind Health* 25: 455–461. DOI: [10.1177/0748233709106824](https://doi.org/10.1177/0748233709106824)
- Sarma SN, Kim YJ, Ryu JC (2010) Gene expression profiles of human promyelocytic leukemia cell lines exposed to volatile organic compounds. *Toxicology* 271: 122–130. DOI: [10.1016/j.tox.2010.03.014](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.03.014)
- Sarma SN, Kim YJ, Song M, Ryu JC (2011) Induction of apoptosis in human leukemia cells through the production of reactive oxygen species and activation of HMOX1 and Noxa by benzene, toluene, and o-xylene. *Toxicology* 280: 109–117. DOI: [10.1016/j.tox.2010.11.017](https://doi.org/10.1016/j.tox.2010.11.017)
- Tardif R, Charest-Tardif G, Brodeur J, Krishnan K (1997) Physiologically based pharmacokinetic modeling of a ternary mixture of alkyl benzenes in rats and humans. *Toxicol Appl Pharmacol* 144: 120–134. DOI: [10.1006/taap.1996.8096](https://doi.org/10.1006/taap.1996.8096)
- Thrall KD, Woodstock AD (2003) Evaluation of the dermal bioavailability of aqueous xylene in F344 rats and human volunteers. *J Toxicol Environ Health A* 66: 1267–1281. DOI: [10.1080/15287390306407](https://doi.org/10.1080/15287390306407)
- van Thriel C (2014) Toxicology of solvents (including alcohols). In: Caplan M (Hrsg) Reference module in biomedical research, 3. Aufl. Elsevier, Burlington. DOI: [10.1016/B978-0-12-801238-3.00210-5](https://doi.org/10.1016/B978-0-12-801238-3.00210-5)
- Trujilo F, Dang D, Starck T (2003) Xylene keratopathy: a case report and review of the literature. *Cornea* 22: 88–90. DOI: [10.1097/00003226-200301000-00023](https://doi.org/10.1097/00003226-200301000-00023)
- Urbisch D, Mehling A, Guth K, Ramirez T, Honarvar N, Kolle S, Landsiedel R, Jaworska J, Kern PS, Gerberick F, Natsch A, Emter R, Ashikaga T, Miyazawa M, Sakaguchi H (2015) Assessing skin sensitization hazard in mice and men using non-animal test methods. *Regul Toxicol Pharmacol* 71: 337–351. DOI: [10.1016/j.yrtph.2014.12.008](https://doi.org/10.1016/j.yrtph.2014.12.008)
- Vaidyanathan A, Foy JW-D, Schatz AR (2003) Inhibition of rat respiratory-tract cytochrome P-450 isozymes following inhalation of m-xylene. Possible role of metabolites. *J Toxicol Environ Health A* 66: 1133–1143. DOI: [10.1080/15287390306359](https://doi.org/10.1080/15287390306359)
- Wareing B, Urbisch D, Kolle SN, Honarvar N, Sauer UG, Mehling A, Landsiedel R (2017) Prediction of skin sensitization potency sub-categories using peptide reactivity data. *Toxicol In Vitro* 45: 134–145. DOI: [10.1016/j.tiv.2017.08.015](https://doi.org/10.1016/j.tiv.2017.08.015)
- Zeller KS, Forreryd A, Lindberg T, Gradin R, Chawade A, Lindstedt M (2017) The GARD platform for potency assessment of skin sensitizing chemicals. *ALTEX* 34: 539–559. DOI: [10.14573/altex.1701101](https://doi.org/10.14573/altex.1701101)
- Zhang H, Shi Y, Wang C, Zhao K, Zhang S, Wei L, Dong L, Gu W, XU Y, Ruan H, Zhi H, Yang X (2017) An improvement of LLNA:DA to assess the skin sensitization potential of chemicals. *J Toxicol Sci* 42: 129–136. DOI: [10.2131/jts.42.129](https://doi.org/10.2131/jts.42.129)