

Die BG RCI ist seit 2010 Rechtsnachfolger der BG Chemie

# TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

**ISBN 0937-4248**

# 2,4-Xylenol

**Nr. 137**

CAS-Nr. 105-67-9



**BG Chemie**  
Berufsgenossenschaft der  
chemischen Industrie

ISSN 0937-4248

Die Erstellung der TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNGEN ist nach bestmöglicher Sorgfalt erfolgt, jedoch ist eine Haftung bei fehlerhaften Angaben oder Bewertungen ausgeschlossen.

© Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie, Heidelberg

Alle Rechte, insbesondere die der Übersetzung, vorbehalten. Nachdrucke - auch auszugsweise - nur mit ausdrücklicher Genehmigung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie.

Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie  
Postfach 10 14 80, 69004 Heidelberg  
Telefon: 06221 523 (0) 400  
E-Mail: [ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de](mailto:ToxikologischeBewertungen@bgchemie.de)  
Internet: [www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen](http://www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen)

# 2,4-Xylenol

## 2,4-Dimethylphenol

Neben dieser TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNG existieren auch zu den isomeren Stoffen 2,6-Xylenol (Nr. 138) und 3,5-Xylenol (Nr. 139) TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN, die zum Vergleich herangezogen werden können.

### 1 Zusammenfassung und Bewertung

Nach den Ergebnissen von Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wird 2,4-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren vom Körper aufgenommen. An der Bauchhaut von Mäusen erfolgt der in einer 2-Kammer-Diffusionszelle in vitro gemessene Durchtritt von 2,4-Xylenol relativ rasch nach 10 Minuten und mit einer Permeabilitätskonstanten von  $110 \times 10^3$  cm/Stunde. Einmal in den Körper gelangt, wird 2,4-Xylenol sehr schnell in den Geweben und Organen verteilt und danach schnell und fast vollständig zu Konjugaten der Glukuronsäure und der Schwefelsäure metabolisiert. Bei Ratten wird 2,4-Xylenol unmittelbar nach intravenöser Applikation in Leber, Fettgewebe und Gehirn in höheren Konzentrationen nachgewiesen als im Blut. Die höchste Konzentration zeigt sich im Gehirn. Nach 30 Minuten sind nur noch geringe 2,4-Xylenol-Konzentrationen vorhanden und nach einer Stunde ist der Stoff im Blutplasma, Leber- und Fettgewebe nicht mehr nachweisbar. Im Gehirn befinden sich noch 10 % der 5 Minuten nach Applikation gemessenen 2,4-Xylenol-Konzentration. Bereits 30 Minuten nach Applikation ist 2,4-Xylenol fast vollständig in wasserlösliche und nierengängige Konjugate (Glukuronid und Sulfat) metabolisch umgewandelt und wird als solche sehr schnell ausgeschieden. Mit einer Anreicherung von 2,4-Xylenol im Organismus ist nicht zu rechnen. Dass 2,4-Xylenol im Wesentlichen als Konjugate der Glukuronsäure und der Schwefelsäure mit dem Urin ausgeschieden wird, zeigt auch eine Untersuchung an Kaninchen. Nach oraler Verabreichung wird nur 1 % der Dosis als unverändertes 2,4-Xylenol ausgeschieden, dagegen 64 % als Glukuronsäurekonjugat und 13 % als Schwefelsäurekonjugat. Die weitere Aufarbeitung des Urins ergibt Hinweise auf kleinere Mengen an phenolischen und anderen Metaboliten, deren Konstitution nicht aufgeklärt ist.

Die nur schlecht dokumentierten und lückenhaften Befunde zur akuten Toxizität von 2,4-Xylenol zeigen, dass der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen ist. Für die Ratte wird eine orale LD<sub>50</sub> von 3200 mg/kg Körpergewicht angegeben und für die Maus von 809 mg/kg Körpergewicht. Die dermale LD<sub>50</sub> für Ratten soll bei 1040 mg/kg Körpergewicht liegen, die intraperitoneale LD<sub>50</sub> für Mäuse zwischen 100 und 182 mg/kg Körpergewicht. Eine LC<sub>50</sub> nach inhalativer Behandlung ist nicht bekannt. Klinische Intoxikations-symptome sind zunächst Beeinträchtigungen des ZNS und massive Reiz-erscheinungen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. Nach intravenöser Injektion einer Lösung in wässrigem Cremophor wirkt 2,4-Xylenol bei Mäusen anästhetisch. Die LD<sub>50</sub> hat 100 bis 120 mg/kg Körpergewicht betragen. Auch nach wiederholter oraler Verabreichung an Ratten erweist sich 2,4-Xylenol als nur gering toxisch. Eine Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht führt zu leichter bis mäßiger Salivation, struppigem Fell und Lethargie ab dem 4. Behandlungstag. 10 Tage mit Dosierungen von 60, 120, 600 oder 1200 mg/kg Körpergewicht behandelte Ratten zeigen dosisabhängig Schädigungen der Magenschleimhaut in allen Dosisgruppen. Die Tiere der höchsten Dosisgruppe verenden. Weitere relevante Effekte der 2,4-Xylenol-Behandlung werden nicht beobachtet. In einer subakuten Studie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 407 kommt es nach 4-wöchiger oraler Gabe von 2,4-Xylenol an Ratten in täglichen Dosen von 30, 100 oder 300 mg/kg Körpergewicht bei männlichen Ratten in der höchsten Dosisgruppe zu signifikant erhöhten Kreatinin-Spiegeln und zu einer Erhöhung der absoluten und relativen Gewichte von Hoden und Nebenhoden ohne histopathologisches Korrelat. Bei den weiblichen Tieren wird in der höchsten Dosis eine Erhöhung der absoluten Lebergewichte mit Kongestion und Dilatation der Sinus und ab 100 mg/kg Körpergewicht eine Erhöhung der absoluten Nierengewichte ohne histopathologisches Korrelat festgestellt. Der no effect level beträgt 30 mg/kg Körpergewicht.

Aus den sehr lückenhaften Befunden zur hautreizenden Wirkung von 2,4-Xylenol geht hervor, dass der Stoff an der Haut von Ratte und Maus ätzend wirkt. An der Meerschweinchenhaut ist eine maximal nicht reizende Konzentration in Lutrol E 400 von 5 % festgestellt worden.

Eine eindeutige hautsensibilisierende Wirkung von 2,4-Xylenol ist in einem Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß OECD-Richtlinie Nr. 406 am Meerschweinchen festgestellt worden. Nach einer intradermalen Induktion mit einer 0,5-prozentigen 2,4-Xylenol-Lösung in physiologi-

scher Kochsalzlösung und perkutaner Induktion mit einer 25-prozentigen Lösung von 2,4-Xylenol in Lutrol 400 hat die erste Auslösung mit einer 5-prozentigen 2,4-Xylenol-Lösung in Lutrol 400 bei 11/20 Versuchstieren zu einer allergischen Reaktion geführt. Nach einer zweiten Auslösung mit der gleichen 2,4-Xylenol-Lösung nach einer Woche haben 8/20 Tieren eine positive Reaktion gezeigt. Aus einer weiteren Untersuchung kann vermutet werden, dass 2,4-Xylenol auch die Fähigkeit zu allergischen Kreuzreaktionen mit 2-Methylolphenol besitzt.

Bei subchronischer oraler Verabreichung über 3 Monate an Ratten wird der no observed adverse effect level mit 60 mg/kg Körpergewicht angegeben. Dosen ab 180 mg/kg Körpergewicht haben vor allem zu entzündlichen Veränderungen im Vormagen geführt, die dosis- bzw. konzentrationsabhängig gewesen sind. Auch hier sind bei den verabreichten 2,4-Xylenol-Dosierungen von 60, 180 bzw. 540 mg/kg Körpergewicht keine weiteren deutlichen systemisch toxischen Effekte zu beobachten gewesen, obgleich in der höchsten Dosisgruppe, abhängig von der Verdünnung der verabreichten 2,4-Xylenol-Suspension, Tiere verendet sind, sodass diese Konzentration auf die Hälfte verdünnt werden musste. Die wiederholte Verabreichung von 2,4-Xylenol-Dämpfen in einer Konzentration von 23 mg/m<sup>3</sup> an 2 Stunden/Tag einen Monat lang hat an Mäusen nur eine leichte Hemmung der Körpergewichtsentwicklung und sonst keine funktionellen oder morphologischen Effekte bewirkt. In einer 90-Tage-Studie an Mäusen mit Schlundsondenapplikation von 5, 50 oder 250 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht/Tag hat lediglich die oberste Dosis zu substanzbedingten, statistisch signifikanten, hämatologischen Veränderungen bei den Weibchen (Reduzierung des mittleren Erythrozytenvolumens und der mittleren Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten) und bei beiden Geschlechtern zu klinischen Symptomen (Lethargie, Erschöpfung, Koordinationsstörungen), die aber erst nach einer 6-wöchigen Behandlung aufgetreten sind, geführt. Die Behandlung mit bis zu 250 mg/kg Körpergewicht/Tag hat keinen Effekt auf Körpergewichtsentwicklung, Futterverbrauch oder Organengewichte gehabt. Auch die ophthalmologischen, makroskopischen und histopathologischen Untersuchungen sind ohne Befund geblieben. Der no observed adverse effect level hat 50 mg/kg Körpergewicht, der low observed adverse effect level 250 mg/kg Körpergewicht betragen.

Weder in vitro noch in vivo kann in den vorliegenden Untersuchungen eine gentoxische Wirkung von 2,4-Xylenol nachgewiesen werden. Verschiedene

Salmonella/Mikrosomen-Teste zeigen mit und ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis, ein Test auf Schwester-Chromatid-Austausch an menschlichen Lymphozyten verläuft negativ und in einem Mikrokerntest an Mäusen gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 wird keinerlei klastogener Effekt und keine Spindelgiftwirkung beobachtet. Danach ist 2,4-Xylenol als nicht mutagen anzusehen.

Die vorliegenden Versuche zur kanzerogenen Wirkung von 2,4-Xylenol nach dermalen Applikation von 2,5 bzw. 5 mg/Tier über 28 bzw. 39 Wochen an Mäusen weisen Mängel auf (unzureichende Tierzahl, keine Angaben zu historischen Kontrollen des sehr empfindlichen Mäusestammes, zu kurze Versuchsdauer, vornehmlich nur makroskopische Diagnosen, Lösemittel Benzol) und sind zur Abschätzung eines möglichen kanzerogenen Potentials von 2,4-Xylenol nur bedingt zu verwenden, obgleich unter der 2,4-Xylenol-Behandlung die Häufigkeit der Papillome und Karzinome der Haut dosisabhängig ansteigt. Das Gleiche gilt für einen dermalen Promotionsversuch an Mäusen mit DMBA als Initiator. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gestatten weder den Schluss, dass 2,4-Xylenol kanzerogen wirkt, noch dass es nicht kanzerogen wirkt. Sie geben aber einen Hinweis auf eine mögliche kanzerogene bzw. promovierende Wirkung bei dermalen Einwirkung.

Nach den Befunden in verschiedenen in vitro-Systemen besitzt 2,4-Xylenol eine deutliche Zytotoxizität. In einer Prüfanordnung mit 4 Kurzzeittesten (Zellwachstum, oxidativer Zellstoffwechsel, Zellmembranschädigung, Zili-toxizität an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen) erweist sich 2,4-Xylenol im Vergleich zu 304 mitgeprüften Stoffen als hochaktiv. In einer Reihe von Säugerzellkulturen, in der die Wirkung auf die Überlebensfähigkeit der Zellen, ihren Adenosintriphosphat-Gehalt sowie die Hemmung der Protein- und DNA-Synthese nach Zugabe von 2,4-Xylenol gemessen wird, erweist sich der Stoff als mäßig zytotoxisch.

Untersuchungen an gegenüber Methylolphenolen kontaktallergisch reagierenden Patienten weisen auf eine kontaktallergische Kreuzreaktivität von 2,4-Xylenol mit Methylolphenolen hin. Für in Wasser gelöstes 2,4-Xylenol sind eine Geruchsschwellenkonzentration von 400 ppb (400 µg/l) und eine Geschmackskonzentrationsschwelle von 500 ppb (500 µg/l) an Probanden ermittelt worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2,4-Xylenol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung eines MAK-Wertes und zur Überprüfung der sensibilisierenden Wirkung aufgeführt.

## 2 Stoffname

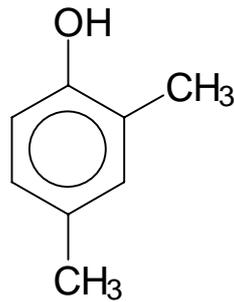
2.1	Gebrauchsname	2,4-Xylenol
2.2	IUPAC-Name	2,4-Dimethylphenol
2.3	CAS-Nr.	105-67-9
2.4	EINECS-Nr.	203-321-6

## 3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

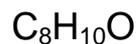
Benzene, 2,4-dimethyl-1-hydroxy-  
2,4-Dimethyl-1-hydroxybenzene  
2,4-Dimethylphenol  
4,6-Dimethylphenol  
2,4-DMP  
1-Hydroxy-2,4-dimethylbenzene  
1-Hydroxy-2,4-dimethylbenzol  
4-Hydroxy-1,3-dimethylbenzol  
4-Hydroxy-m-xylene  
2,4-Hydroxyxylo  
4-Hydroxy-m-xylo  
Phenol, 2,4-dimethyl-  
asym.-m-Xylenol  
m-Xylenol  
1,3,4-Xylenol

## 4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel



## 5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	122,17	
5.2	Schmelzpunkt, °C	24,5 24,54 26	(Lide und Frederikse, 1997) (Fiege, 2001) (Falbe und Regitz, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	137,12 (bei 100 hPa) 210,9 210,93 (bei 1013 hPa) 211	(Fiege, 2001) (Lide und Frederikse, 1997) (Fiege, 2001) (Falbe und Regitz, 1997)
5.4	Dampfdruck, hPa	< 0,1 (bei 20 °C)	(UK, 1984)
5.5	Dichte, g/cm <sup>3</sup>	0,9650 (bei 20 °C) 1,0160 (bei 25 °C)	(Lide und Frederikse, 1997) (Fiege, 2001)
5.6	Löslichkeit in Wasser	0,61 % (bei 25 °C)	(Fiege, 2001)
5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Aceton und anderen Lösemitteln löslich in Alkohol	(Fiege, 2001) (Falbe und Regitz, 1997)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden	
5.9	pH-Wert	keine Information vorhanden	
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m <sup>3</sup> (ppm) $\triangleq$ 4,99 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> $\triangleq$ 0,20 ml/m <sup>3</sup> (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)	

## **6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung**

### **6.1 Herstellung**

2,4-Xylenol ist ein Inhaltsstoff des Steinkohlenteers. Es kann durch Methylierung von Phenol hergestellt werden (Falbe und Regitz, 1997).

Aus thermischen Crack-Prozessen; Gasphasenmethylierung von p-Kresol mit Methanol (Fiege, 2001).

### **6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge**

Keine Information vorhanden.

### **6.3 Verwendung**

Als Lösemittel für Elektrodrahtlacke und als Desinfektionsmittel; zur Herstellung von Trixylenylphosphaten für hitzebeständige Hydraulikflüssigkeiten, von Xylenol-Formaldehydharzen und von Textilhilfsmitteln; Zwischenprodukt für Antioxidantien und chemische Synthesen (Fiege, 2001).

## **7 Experimentelle Befunde**

### **7.1 Toxikokinetik und Metabolismus**

Nach den Ergebnissen von Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wird 2,4-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren vom Körper aufgenommen.

Die Penetration durch die Haut wurde an der Bauchhaut von 60 bis 100 Tage alten haarlosen Mäusen (Stamm SKH-hr-1) mit Hilfe einer 2-Kammer-Diffusionszelle in vitro gemessen. Die Hautpräparate wurden in der Diffusionszelle so eingespannt, dass sie sich in der Mitte zwischen den beiden mit Puffer (hautoberseitig pH 6,31, hautunterseitig pH 6,2) gefüllten Kammern befanden und diese gegen einander abschlossen. Nach Zugabe von 2,4-Xylenol in einer Konzentration von 500 µg/ml in die der Hautoberseite zugewandten Kammer konnte der Durchtritt des Stoffes durch die Haut als Konzentration, die in Zeitabständen spektrophotometrisch gemes-

sen wurde, in der zweiten Kammer bestimmt werden. Für 2,4-Xylenol wurde eine Permeabilitätskonstante während eines gleichmäßigen Durchtritts von  $110 \times 10^3$  cm/Stunde berechnet. Die durchschnittliche Verzögerung für den Durchtritt durch die Haut („lag time“) betrug 10,1 Minuten, d. h. der Durchtritt erfolgte relativ rasch (Huq et al., 1986).

An männlichen Sprague-Dawley-Ratten (150 bis 200 g schwer) wurde eine Reihe von Untersuchungen zum Metabolismus und zur Verteilung im Gewebe nach Gabe von 2,4-Xylenol durchgeführt. Zunächst wurde der Stoff einer Gruppe von 3 Ratten mittels einer Infusionspumpe 6 Stunden lang mit einer Geschwindigkeit von 17 mg/Stunde in die Schwanzvene infundiert (keine Angabe des Infusionsmediums). Unmittelbar danach wurden Blut durch Herzpunktion gewonnen, die Tiere anschließend getötet und Gehirn, Leber und Fettgewebe entnommen. Im Blutplasma und den drei entnommenen Geweben wurde die Konzentration an 2,4-Xylenol gaschromatographisch bestimmt. Die Untersuchung wurde dreimal wiederholt. Die Mittelwerte der 2,4-Xylenol-Konzentrationen von den insgesamt 9 eingesetzten Tieren betragen im Plasma 2,14 µg/g, im Gehirn 6,45 µg/g, in der Leber 2,66 µg/g und im Fettgewebe 4,46 µg/g. Die Daten zeigten, dass 2,4-Xylenol im Organismus weit verbreitet wurde und bei 6-stündiger Infusion in den untersuchten Geweben, insbesondere im Gehirn, in höherer Konzentration vorlag als im Blut. In weiteren Untersuchungen wurden Gruppen von je 3 Ratten einmalig 30 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht intravenös in die Schwanzvene injiziert. Je einer Gruppe wurden nach 5, 10, 20 oder 30 Minuten durch Herzpunktion Blut entnommen, die Tiere anschließend getötet und Gehirn, Leber und Fettgewebe zur Analyse entnommen. Im Blutplasma und in den drei Geweben wurden neben der Konzentration an nicht metabolisiertem 2,4-Xylenol auch die Konjugate mit Glukuronsäure und die gesamten Konjugate des Stoffes nach Hydrolyse gaschromatographisch bestimmt. Es zeigte sich, dass die 2,4-Xylenol-Konzentration im Plasma nach einer nach 5 Minuten erreichten Maximalkonzentration innerhalb von 30 Minuten sehr schnell absank und nach einer Stunde unterhalb der Nachweisgrenze von 0,1 µg/ml Extraktlösung lag. Ein ähnlicher Verlauf wurde im Leber- und Fettgewebe beobachtet. Im Gehirn sank die 2,4-Xylenol-Konzentration deutlich langsamer ab, sodass nach einer Stunde noch etwa 10 % der Anfangskonzentration gefunden wurden. 30 Minuten nach Applikation wurden an gesamten Konjugaten des 2,4-Xylenols etwa 70-mal mehr gefunden als an nicht metabolisiertem Stoff. Davon waren etwa die

Hälfte Glukuronsäurekonjugate, die andere Hälfte vermutlich Sulfate. Eine zusätzliche Untersuchung, bei der die Ratten 2,4-Xylenol in gleicher Dosis intraperitoneal appliziert erhielten und sonst ganz identisch wie bei der intravenösen Applikation gearbeitet wurde, aber nur Blutplasma 30 Minuten nach der Applikation untersucht wurde, ergab ein vergleichbares Resultat. 2,4-Xylenol wurde somit, wenn es ins Blut gelangt war, sehr schnell im Körper verteilt und sehr rasch und vollständig metabolisiert, wobei die Konjugation mit Glukuronsäure und Schwefelsäure ganz im Vordergrund stand. Die Autoren gingen davon aus, dass aufgrund dieser Befunde eine Anreicherung von 2,4-Xylenol im Gewebe äußerst unwahrscheinlich ist (Kaka et al., 1982).

An Kaninchen (2 bis 3 kg schwer) wurde untersucht, in welcher Form 2,4-Xylenol von den Tieren mit dem Urin ausgeschieden wurde, wenn es ihnen oral mit der Schlundsonde verabreicht worden war. Es wurde eine Dosis von 850 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Weitere Angaben zur Häufigkeit und zu den Zeitpunkten der Behandlung sowie zum Zeitpunkt der Urinsammlung fehlen. Es wurde lediglich von einer mittleren täglichen und wöchentlichen Exkretion gesprochen. Gemessen wurde die ausgeschiedene Menge an nicht metabolisiertem 2,4-Xylenol sowie an Konjugat mit Glukuronsäure und Schwefelsäure. Während nur sehr wenig 2,4-Xylenol, im Mittel 1 % der applizierten Menge, als nicht metabolisiert im Urin wieder ausgeschieden wurde, konnten im Mittel 64 % des 2,4-Xylenols als Glukuronsäurekonjugat und 13 % als Schwefelsäurekonjugat im Urin nachgewiesen werden. Wurde der Urin weiter aufgearbeitet und der Extrakt papierchromatographisch aufgetrennt, ergab sich der Hinweis auf kleine Mengen an phenolischen und anderen Metaboliten des 2,4-Xylenols, die jedoch nicht weiter untersucht wurden. Die Daten zeigten, dass der wesentliche Abbauweg des 2,4-Xylenols im Körper die Konjugation mit Glukuronsäure oder Schwefelsäure war, wodurch die Ausscheidung mit dem Urin ermöglicht wurde (Bray et al., 1950).

## **7.2 Akute und subakute Toxizität**

Die Daten zur akuten Toxizität von 2,4-Xylenol sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Danach ist der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen.

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von 2,4-Xylenol					
Spezies, Stamm, Geschlecht <sup>1</sup>	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekte	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Ratte	oral	3200	LD <sub>50</sub> ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand (keine weiteren Angaben)	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974, 1979
Maus	oral	809	LD <sub>50</sub> ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974, 1979
Maus, NMRI, männlich und weiblich	oral	1000 und 1250	keine Todesfälle; gekrümmte Körperhaltung und Taumeln bei 1000 mg/kg Körpergewicht; Todesfälle bei 1250 mg/kg Körpergewicht	keine Angaben	BASF, 1998 b
Ratte	dermal	1040	LD <sub>50</sub>	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974, 1979
Ratte	dermal	2000	alle Tiere starben; wurde der Stoff 5 Minuten nach Applikation 10 Minuten lang mit Ethylspiritus abgewaschen, starb kein Tier, nach Abwaschen mit Glycerin und Sonnenblumenöl starb jeweils 1/5 Tieren	keine Angaben	Uschdavini et al., 1979
Ratte	inhalativ	30 mg/m <sup>3</sup>	keine Todesfälle; Reizung der Schleimhäute, Schwellenkonzentration für Veränderungen der Funktionen des ZNS (Fertigkeit im Labyrinthtest)	keine Angaben	Uschdavini et al., 1979
Ratte	inhalativ	Dämpfe und Aerosole durch Erhitzen	letal Ausgang bei Aufnahme auch über die Haut	keine Angaben	Uschdavini et al., 1979
Maus	intraperitoneal	182 in Dimethylsulfoxid	LD <sub>50</sub>	24 Stunden	Biagi et al., 1975
Maus, Stamm Alderley Park	intravenös innerhalb von 20 Sekunden	100 - 120 (als 10-prozentige wässrige Cremophor-Lösung)	LD <sub>50</sub> ; mittlere anästhetische Wirkung 30 bis 40 mg/kg Körpergewicht	10 Tage	James und Glen, 1980
<sup>1</sup> falls angegeben					

Klinische Intoxikationssymptome waren zunächst Beeinflussungen der Funktion des ZNS und massive Reizerscheinungen. Der Tod trat durch Atemstillstand ein. Für die toxische Wirkung von 2,4-Xylenol nach oraler oder dermaler Verabreichung war es von Bedeutung, ob der Stoff unverdünnt oder in Lösung oder Suspension verabreicht und welches Löse- oder Suspensionsmittel verwendet wurde (Uschdavini et al., 1974). Soweit bekannt sind daher in Tabelle 1 auch die Darreichungsformen des Stoffes mit der Dosis angegeben. Insgesamt entsteht aus den nur schlecht dokumentierten und lückenhaften Befunden aber doch ein verwertbares Bild der

Größenordnung der akuten Toxizität von 2,4-Xylenol, wonach der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen ist.

Je 10 männliche und 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Ausgangsalter 80 Tage) erhielten an 10 aufeinander folgenden Tagen täglich 0 (Kontrollen), 60, 120, 600 oder 1200 mg 2,4-Xylenol (99,2-prozentig)/kg Körpergewicht als Zubereitung in Maiskeimöl mittels Schlundsonde. Nach 1200 mg/kg Körpergewicht verendeten alle Tiere mit starken Reizungen der Magenschleimhaut. In den anderen Dosisgruppen traten keine Todesfälle auf. Futter- und Wasserverbrauch waren nicht signifikant verändert. Die weiblichen Ratten der 600 mg/kg Körpergewicht-Gruppe wiesen erhöhte Leukozytenzahlen und Hämoglobinwerte auf. Klinisch-chemisch ergaben sich bei den weiblichen Ratten der 600 mg/kg Körpergewicht-Gruppe erhöhte Serum-Glukose-Werte und Cholesteringehalte, während die Aspartataminotransferase-Aktivität bei den Tieren der 600 und der 60 mg/kg Körpergewicht-Gruppe erniedrigt war. Bei den männlichen Tieren der 120 und der 600 mg/kg Körpergewicht-Gruppe war das Serum-Kalzium erniedrigt, in der 600 mg/kg Körpergewicht-Gruppe waren die Aspartataminotransferase-Aktivität erniedrigt und die Cholesterinwerte leicht erhöht. Die Sektion und die histopathologische Untersuchung ergaben bei den weiblichen Ratten in der 600 mg/kg Körpergewicht-Gruppe eine Erhöhung der relativen Lebergewichte ohne histopathologisches Korrelat und bei beiden Geschlechtern in allen Dosisgruppen dosisabhängig Veränderungen der Vormagenschleimhaut, wie epitheliale Hypertrophie, Hyperkeratose und vakuolige Degeneration. Die Befunde wurden mit der lokaler Reizwirkung von 2,4-Xylenol in Zusammenhang gebracht (Daniel et al., 1993).

In einer Dosisfindungsstudie wurden Gruppen von je 3 männlichen und 3 weiblichen Sprague-Dawley-Ratten an 7 Tagen täglich mit einer Dosis von 0 (Kontrollen), 250, 500 oder 1000 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht, suspendiert in Maiskeimöl, mit der Schlundsonde behandelt. In der höchsten Dosisgruppe traten von Tag 4 an Salivation, struppiges Fell und Lethargie auf. Die Effekte waren im Allgemeinen nur leicht bis mäßig. In der mittleren Dosisgruppe wurde von Tag 4 an leichte Salivation beobachtet. Die untere Dosisgruppe zeigte keine Effekte der Behandlung. Bei keinem der behandelten Tiere konnte eine Veränderung der Körpergewichtsentwicklung und Futteraufnahme beobachtet werden. Makroskopisch wurden keine Veränderungen an den Organen der behandelten Ratten gesehen und die Organengewichte entsprachen denen der Kontrollen (HRC, 1993).

Die Prüfung der subakuten oralen Toxizität von 2,4-Xylenol erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407. Je 5 männliche und 5 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Stamm Charles River Crl:CD SD BR VAF Plus, mittleres Ausgangsgewicht 149,5 bzw. 138,3 g) erhielten 4 Wochen lang täglich 0 (Kontrollen), 30, 100 oder 300 mg 2,4-Xylenol (99,6-prozentig)/kg Körpergewicht als Suspension in Maiskeimöl mittels Schlundsonde. Es traten keine Todesfälle auf. Körpergewichtsentwicklung, Futter- und Wasserverbrauch unterschieden sich nicht signifikant von den Kontrollen. Die Ratten der oberen Dosisgruppe zeigten verstärkte Salivation und feuchtes Fell. 100 mg/kg Körpergewicht bewirkten die gleichen Symptome, doch in geringerem Ausmaß und weniger häufig. Hämatologisch bestanden in allen Gruppen keine substanzbedingten Veränderungen. Bei der klinisch-chemischen Untersuchung fielen bei den männlichen Ratten der 300 mg/kg Körpergewicht-Gruppe ein signifikant erhöhter Kreatinin-Spiegel und ein nicht signifikanter Anstieg der Aktivität der alkalischen Phosphatase auf. Alle anderen Parameter lagen im Bereich der Norm. Bei der Autopsie ergaben sich bei den männlichen Tieren der oberen Dosisgruppe (300 mg/kg Körpergewicht) signifikant erhöhte absolute und relative Gesamtgewichte von Hoden und Nebenhoden. Bei den weiblichen Ratten dieser Gruppe waren die relativen Lebergewichte signifikant erhöht und bei den weiblichen Tieren der höchsten und der mittleren Dosisgruppe (300 und 100 mg/kg Körpergewicht) die relativen Nierengewichte. Makroskopische Veränderungen fehlten. Mikroskopisch fanden sich bei den Ratten der 300 mg/kg Körpergewicht-Gruppe in der Leber Blutfülle sowie Dilatation der Sinus. Die Hoden und Nebenhoden der männlichen Ratten waren in allen drei Dosisgruppen histopathologisch ohne Befund. Die Nieren der weiblichen Ratten der 300 und 100 mg/kg Körpergewicht-Gruppen waren histopathologisch ebenfalls ohne substanzbedingte Befunde. Alle anderen Organe wiesen keine behandlungsbedingten histopathologischen Veränderungen auf. Die Autoren sahen alle beobachteten Effekte der Behandlung mit 2,4-Xylenol als toxikologisch nicht von Bedeutung an. Der no effect level betrug somit 30 mg/kg Körpergewicht/Tag (HRC, 1993).

Die wiederholte inhalative Verabreichung von 2,4-Xylenol-Dämpfen in einer Konzentration von 23 mg/m<sup>3</sup> an 2 Stunden/Tag einen Monat lang an Mäuse verursachte eine leichte Hemmung der Körpergewichtsentwicklung. Funktionelle und morphologische Parameter, Stoffwechsel und Körpertemperatur, spontane Bewegungsaktivität, peripheres Blut und auch das Ge-

wicht der inneren Organe blieben unverändert (keine weiteren Angaben; Uschdavini et al., 1979).

### **7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit**

Unverdünntes 2,4-Xylenol verursachte nach Auftragen auf die Haut von Ratten Nekrosen (keine weiteren Angaben; Uschdavini et al., 1974).

Als Vortest zu einer Untersuchung auf hautsensibilisierende Eigenschaften wurden Gruppen von je 4 Meerschweinchen (Pirbright White Dunkin Hartley Crl:(HA)BR[SPF]) verschiedene Konzentrationen von 2,4-Xylenol-Lösungen in Lutrol E 400 auf die geschorene Rückenhaut appliziert, um eine nicht reizende Konzentration zu ermitteln. Die 2,4-Xylenol-Lösungen wurden auf ein 2 cm x 2 cm großes Filterpapier aufgetragen und okklusiv für 24 Stunden auf der Haut belassen. Diese Behandlung wurde nach 2 Tagen noch einmal wiederholt. Die maximale nicht reizende Konzentration betrug 5 %, die minimal reizende Konzentration betrug 10 % und 25 % führten zu leichten bis ausgeprägten Hautreaktionen (BASF, 1998 a).

### **7.4 Sensibilisierende Wirkung**

Die hautsensibilisierende Wirkung von 2,4-Xylenol wurde an Meerschweinchen im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 untersucht. Es wurden 20 Meerschweinchen (Stamm Pirbright White Dunkin Hartley Crl:(HA)BR[SPF], 322 bis 399 g schwer) in der Testgruppe und jeweils 10 Tiere in den beiden Kontrollgruppen eingesetzt. Die intradermale Induktion erfolgte mit einer Lösung von Freund's Adjuvans in physiologischer Kochsalzlösung, die 0,5 % 2,4-Xylenol (99,5 % rein) enthielt und zu Schwellungen und mäßigen Erythemen am Applikationsort führte. Beide Kontrollgruppen erhielten die Lösung von Freund's Adjuvans ohne 2,4-Xylenol. Die eine Woche später erfolgende perkutane Induktion wurde mit einer 25-prozentigen 2,4-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 durchgeführt. Beide Kontrollgruppen erhielten nur Lutrol. 2,4-Xylenol führte bei dieser Induktion zu Schwellungen und nekrotischen Veränderungen der Haut. 14 Tage später wurde den Tieren der Testgruppe und einer Kontrollgruppe eine 5-prozentige 2,4-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 zur Auslösung hautsensibilisierender Effekte auf die Haut gebracht. Die zweite Kontrollgruppe erhielt nur Lutrol. In der Testgruppe

zeigten 11/20 Tieren eine allergische Reaktion. Bei einer zweiten Auslösung eine Woche später, bei der allen Tieren einschließlich beider Kontrollen eine 5 % 2,4-Xylenol-Lösung in Lutrol verabreicht wurde, waren 8/20 Tieren positiv. In keinem Fall konnte bei den Kontrolltieren eine allergische Reaktion beobachtet werden. Die 5-prozentige 2,4-Xylenol-Lösung wurde symptomlos vertragen. Damit zeigte 2,4-Xylenol in dem durchgeführten Test eindeutig hautsensibilisierende Eigenschaften (BASF, 1998 a).

Im Rahmen einer Untersuchung zu hautsensibilisierenden Eigenschaften von 2-Methylolphenol (o-Hydroxybenzylalkohol), 4-Methylolphenol (p-Hydroxybenzylalkohol) und 2,4,6-Trimethylolphenol wurden auch einige strukturell verwandte Stoffe - u. a. auch 2,4-Xylenol - auf ihre Fähigkeit zu Kreuzreaktionen mit den drei hauptsächlich untersuchten Stoffen geprüft. Eingesetzt wurden Gruppen von je 24 Meerschweinchen (Stamm Dunkin Hartley, 300 bis 400 g schwer) im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman. Für die intradermale Induktion wurde eine 5-prozentige Lösung von 2- bzw. 4-Methylolphenol oder eine 7,4-prozentige Lösung von 2,4,6-Trimethylolphenol verwendet. Die perkutane Induktion wurde mit einer 25-prozentigen Lösung von 2- bzw. 4-Methylolphenol oder mit einer 37,1-prozentigen 2,4,6-Trimethylolphenol-Lösung ausgeführt. Die erste Auslösung 14 Tage später mit einer 15-prozentigen 2- bzw. 4-Methylolphenol-Lösung oder einer 22,3-prozentigen 2,4,6-Trimethylolphenol-Lösung erbrachte bei 20/24 Tieren der 2-Methylolphenol-Gruppe und bei 19/24 Tieren der 4-Methylolphenol-Gruppe eine deutliche allergische Hautreaktion. Auch 9/24 Tieren der mit 2,4,6-Trimethylolphenol behandelten Gruppe reagierten positiv. Bei der zweiten, eine Woche später durchgeführten Auslösung wurden alle 24 Tiere noch einmal mit dem entsprechenden, hauptsächlich getesteten Stoff und jeweils 4 Tiere auf der unbehandelten Seite mit einem der auf Kreuzreaktionen zu prüfenden Stoffe appliziert. 2,4-Xylenol wurde als 14,8-prozentige Lösung in absolutem Alkohol (99,5 %) verabreicht. 2-Methylolphenol ergab eine positive Reaktion bei 13/24 Tieren. Wurde zusätzlich 2,4-Xylenol verabreicht, so zeigten sich bei 12 der 24 Tiere positive allergische Reaktionen am Applikationsort. Allerdings reagierten auch 4 der 12 Kontrolltiere sowohl auf 2-Methylolphenol als auch auf 2,4-Xylenol positiv, sodass das Ergebnis nicht signifikant war. Die Autoren werteten das Ergebnis als eine mögliche Kreuzreaktion zwischen 2-Methylolphenol und 2,4-Xylenol. Ein solcher Effekt war mit 4-Methylolphenol oder 2,4,6-Trimethylolphenol nicht nachweisbar (Bruze, 1986).

## 7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Je 10 männliche und 10 weibliche Sprague-Dawley-Ratten (Ausgangsalter 80 Tage) erhielten an 90 aufeinander folgenden Tagen täglich 0 (Kontrollen), 60, 180 oder 540 mg 2,4-Xylenol (99,2-prozentig)/kg Körpergewicht als Zubereitung in Maiskeimöl mittels Schlundsonde. In der höchsten Dosisgruppe verendeten 6 von 10 männlichen und alle weiblichen Ratten nach 5 Tagen mit Verätzungen in der Speiseröhre und im Magen. In dieser Gruppe wurden daher je 6 männliche und 6 weibliche Ersatzratten eingesetzt und die 2,4-Xylenol-Konzentration durch Erhöhung des Applikationsvolumens auf die Hälfte reduziert. Bis zum Versuchsende starben in der hohen Dosisgruppe einige der zusätzlich eingesetzten Tiere, sodass nur 3 weibliche und 7 männliche Ratten überlebten. Die Tiere der anderen Dosisgruppen zeigten keine signifikanten klinischen Symptome. Bei Versuchsende war die Körpergewichtszunahme der männlichen Ratten der oberen Dosisgruppe und die der weiblichen Ratten der mittleren Dosisgruppe signifikant vermindert. Hämatologisch kam es zu keinen biologisch relevanten Veränderungen. Die klinisch-chemische Untersuchung ergab bei beiden Geschlechtern der oberen Dosisgruppe signifikant verminderte Kreatinin- und erhöhte Cholesterinwerte sowie bei den männlichen Ratten erhöhte Triglyzeridwerte und herabgesetzte Aspartataminotransferase-Aktivitäten. Bei der Sektion waren einige Organgewichte verändert, ließen aber keine einheitliche Richtung und keine Dosisabhängigkeit erkennen. Histopathologisch wurden bei allen überlebenden männlichen Ratten der 540 und der 180 mg/kg Körpergewicht-Gruppe Hyperplasie und Hyperkeratose im Vormagen gesehen. Die gleichen Befunde ergaben sich bei den überlebenden weiblichen Ratten der 540 mg/kg Körpergewicht-Gruppe, während 6 von 10 Tieren der 180 mg/kg Körpergewicht-Gruppe eine epitheliale Hyperplasie aufwiesen. Verschiedene Veränderungen in Leber, Herz und Nieren in der hohen Dosisgruppe entsprachen denen der Kontrollen und wurden daher als nicht behandlungsbedingt erachtet. Über histologische Befunde an den Fortpflanzungsorganen wurde nichts mitgeteilt. Als no observed adverse effect level (NOAEL) wurden 60 mg/kg Körpergewicht/Tag angegeben (Daniel et al., 1993).

Gruppen von je 30 männlichen und 30 weiblichen Albino-Mäusen erhielten 90 Tage lang 2,4-Xylenol gelöst in Maiskeimöl in Dosierungen von 5, 50 oder 250 mg/kg Körpergewicht täglich mit der Schlundsonde verabreicht. Eine Kontrollgruppe verblieb unbehandelt und eine weitere Kontrollgruppe erhielt reines Maiskeimöl. Bestimmt wurden die Mortalität, klinische Zeichen

von Toxizität, das Körpergewicht, der Futterverbrauch, die Gewichte verschiedener Organe einschließlich histopathologischer Befundung und hämatologische und klinisch-chemische Parameter. Außerdem wurden die Augen untersucht. Obgleich 15 Tiere während der Studie starben (meistens wegen Fehlern bei der Applikation), wurde nur von einem Tier, das 5 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht erhalten hatte und während der ersten 30 Tage der Behandlung starb, von den Autoren angenommen, dass dieser Tod möglicherweise behandlungsbedingt durch den Stoff hervorgerufen wurde. Beim Körpergewicht, der Körpergewichtsentwicklung, dem Futterverbrauch und bei den Augenuntersuchungen wurden bei allen behandelten Tieren keine signifikanten Differenzen gegenüber den Kontrollen gefunden. Klinische Zeichen von Toxizität (Lethargie, Erschöpfung und Koordinationsstörungen sowie Blinzeln) wurden bei beiden Geschlechtern nur in der höchsten Dosisgruppe und nur nach der 6. Behandlungswoche beobachtet. Statistisch signifikante hämatologische Veränderungen beinhalteten niedrigere mittlere Erythrozytenvolumen und mittlere Hämoglobinkonzentration der Erythrozyten bei den Weibchen am Ende der Behandlung. Bei einer Zwischentötung war bei den Weibchen der mittleren und der hohen Dosisgruppe der Harnstoffgehalt im Blut signifikant gegenüber den Werten der Kontrollen erniedrigt, während dieser Gehalt am Ende der Behandlung in der mittleren Dosisgruppe signifikant erhöht war. Die Männchen der niedrigsten Dosisgruppe hatten bei der Zwischensektion signifikant erhöhte Cholesterinspiegel im Blut. Signifikante Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren konnten weder bei der Sektion noch bei der Messung von Organengewichten und den histopathologischen Befundungen festgestellt werden mit der Ausnahme, dass die Weibchen der niedrigsten Dosisgruppe ein erhöhtes Gewicht der Nebennieren aufwiesen. Der no observed adverse effect level (NOAEL) für die beschriebene Studie wurde von den Autoren mit 50 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht und die höchste Dosis von 250 mg/kg Körpergewicht als low observed adverse effect level (LOAEL) angegeben (keine weiteren Angaben; Dynamac Corporation, 1989).

## **7.6 Gentoxizität**

### **7.6.1 In vitro**

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von 2,4-Xylenol an Bakterien in vitro sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die aufgeführten Sal-

monella/Mikrosomen-Teste verliefen alle negativ und ergaben keinen Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial von 2,4-Xylenol. Auch ein Test zur Bildung von Schwester-Chromatid-Austauschen (SCEs), der mit Suspensionen von menschlichen Lymphozyten durchgeführt wurde, die 0,1 mM 2,4-Xylenol (entsprechend 12,2 µg/ml, 98,6 % rein) zugesetzt erhielten, verlief negativ (Jansson et al., 1986).

<b>Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit 2,4-Xylenol an Bakterien</b>					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich (µg/Platte) <sup>1</sup>	metabolisches Aktivierungssystem	Ergebnis		Literatur
			mit metabolischer Aktivierung	ohne metabolische Aktivierung	
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, Standard-Platteninkorporationstest	keine Angaben	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Epler et al., 1979
Salmonella typhimurium TA 100, Standard-Platteninkorporationstest	3,67 - 3665, toxisch bei der höchsten Konzentration	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Florin et al., 1980
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, TA 1538, Standard-Platteninkorporationstest	0,5 - 5000, toxisch bei der höchsten Konzentration, 90 % rein mit 5 - 7 % Dimethylkresol	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Pool und Lin, 1982
Salmonella typhimurium TA 98, TA 100, TA 1535, TA 1537, Präinkubationstest	0,33 - 33, 99 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Ratten- und Hamsterleber	negativ	negativ	Mortelmans et al., 1986
<sup>1</sup> sofern nicht angegeben, finden sich in den Publikationen keine Angaben zu zytotoxischen Wirkungen sowie zur Reinheit und/oder zu eventuellen Verunreinigungen des verwendeten 2,4-Xylenols					

## 7.6.2 In vivo

Zur Prüfung der klastogenen Wirkung (Induktion von Chromosomenmutationen) sowie der Spindelgiftwirkung von 2,4-Xylenol wurde ein Mikrokern-test gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 durchgeführt. Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen (Stamm NMRI, mittleres Gewicht 26,8 g) wurden mit 2,4-Xylenol (99,5 % rein), gelöst in Olivenöl, in den Dosierungen 0 (Kontrollen), 250, 500 oder 1000 mg/kg Körpergewicht einmalig oral mit der Schlundsonde behandelt. Als Positivkontrolle für die klastogene Wirkung erhielt eine zusätzliche Gruppe 20 mg Cyclophosphamid/kg Körpergewicht als wässrige Lösung oral verabreicht und als Positivkontrolle für die Spindelgiftwirkung erhielt eine weitere zusätzliche Gruppe 0,15 mg Vin-

cristin/kg Körpergewicht in wässriger Lösung intraperitoneal verabreicht. Mit Ausnahme der Tiere der höchsten Dosisgruppe zeigten die Mäuse keine relevanten klinischen Zeichen von Toxizität. Die mit 1000 mg 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht behandelten Tiere waren nach der Applikation in sehr schlechtem Allgemeinzustand mit gekrümmter Körperhaltung, geschlossenen Augenlidern und struppigem Fell. Ein männliches Tier aus einer zusätzlichen Gruppe, die mit einer weiteren Kontrollgruppe für einen Tötungstermin 48 Stunden nach Applikation vorgesehen war, starb 2 Tage nach der Behandlung. Nach 24 Stunden wurden alle anderen Tiere getötet und Knochenmark aus dem Oberschenkel entnommen, Ausstriche angefertigt und angefärbt. Mit den zusätzlichen Gruppen wurde nach 48 Stunden in gleicher Weise verfahren. Von jedem Tier wurden 2000 polychromatische Erythrozyten ausgewertet und die Zahl der vorhandenen Mikrokerne bestimmt. Gemessen wurde auch, ob es sich um kleine oder große Mikrokerne handelte und es wurde die Zahl der normochromatischen Erythrozyten bestimmt. Während die Gruppen mit den Positivkontrollstoffen die erwarteten positiven Ergebnisse erbrachten, zeigte 2,4-Xylenol keinerlei Wirkung auf die untersuchten Parameter und hatte daher unter den eingesetzten Versuchsbedingungen keinerlei klastogenen Effekt und keine Spindelgiftwirkung (BASF, 1998 b).

## **7.7 Kanzerogenität**

Die möglichen hautkanzerogenen Eigenschaften von 2,4-Xylenol wurden an 2 bis 3 Monate alten weiblichen Albino-Mäusen (Sutter, besonders tumorempfindlicher Stamm) überprüft. 29 Mäuse erhielten 2,5 mg 2,4-Xylenol gelöst in Benzol (25 µl einer 10-prozentigen Lösung) bzw. 24 Mäuse 5 mg (25 µl einer 20-prozentigen Lösung) zweimal wöchentlich auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Die Versuchsdauer betrug 28 bzw. 39 Wochen. Eine Lösemittelkontrollgruppe wurde 24 Wochen mit Benzol behandelt. Die Papillome und Karzinome wurden vornehmlich makroskopisch diagnostiziert. Die Tumorinzidenzen sind in Tabelle 3 dargestellt. Eine histopathologische Untersuchung erfolgte nur in einigen Fällen. 2,4-Xylenol führte zu einer ausgeprägten Schädigung der Haut bzw. zu Haarausfall (keine weiteren Angaben).

<b>Tabelle 3. Hauttumorinzidenzen nach dermalen Applikation von 2,4-Xylenol bei Mäusen</b>			
	2,4-Xylenol		Kontrollen (Benzol) Befundung nach 24 Versuchswochen
	2,5 mg/Tier Befundung nach 20 Versuchswochen	5 mg/Tier Befundung nach 24 Versuchswochen	
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	26/29	19/24	27/32
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,66	1,42	0,15
% der überlebenden Tiere mit Papillomen <sup>1</sup>	31	63	11
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen <sup>1</sup>	0	5	0
	nach 28 Versuchswochen	nach 39 Versuchswochen	
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen <sup>1</sup>	12	42	
<sup>1</sup> keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit			

2,4-Xylenol führte also in diesen Versuchen zu einem dosisabhängigen Anstieg der Papillom- und Karzinominzidenz an der Haut (Boutwell und Bosch, 1959).

Weiterhin wurde an dem gleichen Mäusestamm die Aktivität von 2,4-Xylenol als Tumorpromotor geprüft. 2 bis 3 Monate alten weiblichen Tieren wurde zunächst 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (DMBA) in einer Dosis von 75 µg/Tier, gelöst in Benzol (25 µl einer 0,3-prozentigen Lösung), einmalig auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Diese Dosis führte zu keiner Erhöhung der Tumorinzidenz im Vergleich zu den historischen Kontrollen, zu denen allerdings keine Angaben gemacht wurden. Nach einer Pause von 7 Tagen erfolgte bei 30 der behandelten Tiere zweimal wöchentlich 15 Wochen lang die Applikation von 5 µg 2,4-Xylenol/Tier (25 µl einer 20-prozentigen Lösung in Benzol) auf die geschorene Rückenhaut. Weitere 20 mit DMBA vorbehandelte Tiere erhielten keine weiteren Applikationen von 2,4-Xylenol und dienten als Kontrollen. 2,4-Xylenol führte zu einer ausgeprägten Schädigung der Haut bzw. zu Haarausfall (keine weiteren Angaben). Die Ergebnisse nach 15 Behandlungswochen sind in Tabelle 4 zusammengestellt. Insgesamt wurden die Kontrollen 53 Wochen und die mit 2,4-Xylenol behandelten Tiere 23 Wochen im Versuch belassen.

<b>Tabelle 4. Promotorwirkung von 2,4-Xylenol an der Haut von Mäusen nach Initiationsbehandlung mit DMBA</b>		
	Kontrollen	2,4-Xylenol
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	16/20	28/30
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,13	1,21
% der überlebenden Tiere mit Papillomen <sup>1</sup>	13	50
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen <sup>1</sup>	0	11
	nach 53 Versuchswochen	nach 23 Versuchswochen
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen <sup>1</sup>	6	18
<sup>1</sup> keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit		

Die Tabelle 4 zeigt die deutlich erhöhten Inzidenzen von Papillomen und Karzinomen an der Haut nach zusätzlicher Applikation von 2,4-Xylenol im Vergleich zur nur mit DMBA behandelten Kontrolle. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 2,4-Xylenol deutliche tumorpromovierende Eigenschaften besaß, die denen des parallel geprüften Phenols gleich kamen (Boutwell und Bosch, 1959).

Sowohl die Kanzerogenitätsstudie als auch die Studie zur tumorpromovierenden Eigenschaft von 2,4-Xylenol lassen eine schlüssige Bewertung des kanzerogenen Potenzials aus folgenden Gründen nicht zu:

- Die geringe Tierzahl schränkt eine Bewertung der Ergebnisse ein.
- Angaben zur Tumorinzidenz bei historischen Kontrollen des gewählten Tierstammes fehlen. Es wird lediglich angegeben, dass dieser Stamm für Tumoren besonders empfindlich sei (EPA, 1980).
- Die eingesetzten Dosierungen bzw. Konzentrationen hatten offenbar eine korrosive Wirkung, sodass zu vermuten ist, dass sie über den für Kanzerogenitätsstudien maximal verträglichen lagen.
- Als Lösemittel diente Benzol, dessen Verwendung wegen seiner kanzerogenen und reizenden Wirkung problematisch sein dürfte. Von Bedeutung könnte ein möglicher Kombinationseffekt von Benzol, 2,4-Xylenol und/oder der während der Versuchsdurchführung aufgetretenen korrosiven Wirkung von 2,4-Xylenol sein.
- Eine konsequente histopathologische Untersuchung der Tumoren erfolgte nicht.

Die amerikanische Environmental Protection Agency vertritt die Auffassung, dass die Ergebnisse für eine kanzerogene Wirkung von 2,4-Xylenol nicht schlüssig sind. Sie geben dennoch einen Hinweis auf eine mögliche kanzerogene Wirkung bei dermalen Einwirkung, besonders auf einen promovierenden Effekt von 2,4-Xylenol (EPA, 1980).

## **7.8 Reproduktionstoxizität**

Keine Information vorhanden.

## **7.9 Wirkungen auf das Immunsystem**

Keine Information vorhanden.

## **7.10 Neurotoxizität**

Keine Information vorhanden.

## **7.11 Sonstige Wirkungen**

Die Verabreichung von 1,5 mmol 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht/Tag p.o. (entsprechend 183 mg/kg Körpergewicht/Tag) über 6 Tage an säugende weibliche Ratten führte in der Leber zu einer Induktion der Hexobarbitaloxi-dase sowie der Aminopyrindemethylase. Der Grad der Induktion entsprach bei gleicher Dosierung demjenigen von BHT (2,6-Di-tert-butyl-p-kresol; keine weiteren Angaben; Gilbert et al., 1967).

An Ratten wurde mit einer Reihe von Phenolderivaten, darunter auch 2,4-Xylenol, die Bildung der durch Hyalintropfen (Anstau von  $\alpha_2$ -Mikroglobulin) bedingten Nephropathie untersucht. 5 Männliche, 10 bis 12 Wochen alte Wistar-Ratten (Stamm Bor:WISW(Spf,Cpb), Harlan-Winkelmann) erhielten 1 mmol (entsprechend 122 mg) 2,4-Xylenol/kg Körpergewicht (formuliert in Polyethylenglykol 400, 200 mmol/l) mit der Schlundsonde verabreicht. Am Tag 7 wurden die Nieren entnommen, fixiert und mittels einer Azanfärbung die Hyalintropfen in 5  $\mu$ m dicken Gewebeschnitten sichtbar gemacht. 2,4-Xylenol bewirkte im semiquantitativen Vergleich keine Anhäufung von Hyalintropfen gegenüber der Kontrolle (Hildebrand et al., 1997).

Am isolierten Herz-Lungen-Präparat von Sprague-Dawley-Ratten wurde der Einfluss von 2,4-Xylenol auf die durch Hypoxie oder Gabe von Adenosintriphosphat ausgelöste Vasokonstriktion bestimmt. 2,4-Xylenol-Mengen von 1 bis 10 mg zu 35 ml Rattenblut als Perfusionsmedium zugesetzt hatten keinen Einfluss auf die durch Hypoxie (Ventilation mit nur 2 % O<sub>2</sub>) erzeugte Vasokonstriktion. Die durch Adenosintriphosphat ausgelöste Vasokonstriktion konnte durch die gleiche 2,4-Xylenol-Menge um 10 bis 70 % verringert werden (keine weiteren Angaben; Hauge, 1968).

Am perfundierten und ventilierten Herz-Lungen-Präparat eines weiblichen, 2,9 kg schweren Kaninchens wurde die durch wiederholte Gabe von 50 µg Adenosintriphosphat erzeugte Vasokonstriktion durch die einmalige Zugabe von 1 mg 2,4-Xylenol zum Perfusionsmedium (Kaninchenblut, 264 ml/Minute) fast vollständig aufgehoben (Lunde et al., 1968).

2,4-Xylenol wurde auf seine hämolytische Wirkung an Rattenerthrozyten *in vitro* geprüft. 1 bis 10 µl 2,4-Xylenol wurden als ethanolische Lösung zu einer Suspension von 0,2 ml Erythrozytensuspension + 3,8 ml phosphatgepufferter Kochsalzlösung gegeben und 3 Stunden bei 37 °C inkubiert. Die Bestimmung des freigesetzten Hämoglobins erfolgte kolorimetrisch bei 540 nm. Die ED<sub>50</sub> für die Hämolyse betrug 2,7 mM oder 270 µg/ml (Biagi et al., 1975).

An isolierten Trachealringen von 16 bis 17 Tage alten Hühnerembryonen verursachte 2,4-Xylenol *in vitro* in einer Konzentration von 5 mM (entsprechend 611 µg/ml) im Kulturmedium nach 7 Minuten eine Ziliostase. Die Autoren betrachteten diesen Zeitpunkt als Maß für die Zilientoxizität und bewerteten 2,4-Xylenol in einer Skala von 0 bis 9 mit 8 (Pettersson et al., 1982; Curvall et al., 1984).

Als Maß für die Zytotoxizität von chemischen Stoffen wurden die Ergebnisse aus 4 *in vitro*-Kurzzeittesten herangezogen, in denen auch 2,4-Xylenol getestet worden war. Gemessen wurde die Hemmung des Zellwachstums in einer permanenten Kultur von Aszites-Sarkom-Zellen (BP8) nach 48 Stunden Inkubation von 3 ml Zellsuspension (4000 Zellen/ml), der 1 mM 2,4-Xylenol (entsprechend 122 µg/ml) zugesetzt worden war, sowie die Wirkung der gleichen 2,4-Xylenol-Konzentration auf den oxidativen Stoffwechsel von frisch isolierten braunen Fettzellen von erwachsenen Hamstern in Suspension (10000 Zellen/ml) innerhalb von 5 Minuten, wenn dieser

Stoffwechsel durch die Zugabe von Noradrenalin (0,6 mM) stimuliert worden war. Gemessen wurde polarographisch die Sauerstoffaufnahme der Zellsuspension. Weiterhin wurde an einer 20 bis 35 Generationen alten Kultur menschlicher embryonaler Lungenfibroblasten die Membranschädigung durch 2,4-Xylenol bestimmt. Die Zellen wurden durch Inkubation mit  $^3\text{H}$ -Uridin an den zytoplasmatischen Uridinnukleotiden markiert. Der Zellrasen mit einer Dichte von 10000 Zellen/cm<sup>2</sup> wurde 30 Minuten bei 37 °C mit einem Medium inkubiert, dem 25 mM 2,4-Xylenol (entsprechend 3050 µg/ml) zugesetzt worden waren. Die nach Zentrifugation dieses Mediums im Überstand nachgewiesene Radioaktivität wurde als Maß für die Membranschädigung gewertet. Als 4. Kurzzeittest wurde die bereits vorstehend beschriebene Zilientoxizität, gemessen an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen, herangezogen (siehe oben; Pettersson et al., 1982). 2,4-Xylenol hemmte das Zellwachstum zu 90 bis 99 %, den oxidativen Stoffwechsel zu 70 bis 79 % und schädigte die Membranen der Lungenfibroblasten zu 80 bis 89 %. Die Ziliostase trat nach 7 Minuten ein, was ebenfalls als 80 bis 89 % Zilientoxizität gewertet wurde. Die Autoren bewerteten 2,4-Xylenol im Vergleich mit 304 weiteren untersuchten Stoffen als zytotoxisch hoch aktiv (Curvall et al., 1984).

Die in vitro-Toxizität von 2,4-Xylenol wurde weiterhin an Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) geprüft. 1 ml Zellsuspension (1 bis  $2 \times 10^6$  Zellen) wurde jeweils mit 1 ml Suspensionsmedium vermischt, dem unterschiedliche Konzentrationen von 2,4-Xylenol zugesetzt worden waren. Diese Zellsuspension wurde dann 20 Stunden bei 37 °C inkubiert. Für jede 2,4-Xylenol-Konzentration wurden 3 Proben und 5 Kontrollproben ohne 2,4-Xylenol verwendet. Nach der Inkubation wurden die Zahl der lebensfähigen Zellen mit Trypanblau (tote Zellen werden angefärbt, lebende nicht) und der Gehalt von Adenosintriphosphat in den Zellen unter Verwendung des Luciferin-Luciferase-Testes bestimmt. Außerdem wurden in einer zweiten Versuchsreihe den Zellsuspensionen vor der Inkubation noch 1 µCi  $^3\text{H}$ -Leucin und 0,5 µCi  $^{14}\text{C}$ -Thymidin zugesetzt, um die Protein- und DNA-Synthese zu messen. Als Maß wurde die gemessene Radioaktivität nach Aufschluss der isolierten Zellen mit Trichloressigsäure auf Glasfaserfiltern verwendet. Die Konzentration von 500 µg 2,4-Xylenol/ml führte zu einer über 90-prozentigen Abtötung der Zellen. Adenosintriphosphat sowie DNA-Synthese waren in den abgestorbenen Zellen nicht mehr vorhanden. Auch die Proteinsynthese war zu über 90 % gehemmt. Wurde 2,4-Xylenol in Kon-

zentrationen von 10, 50, 100 oder 250 µg/ml der Zellsuspension zugesetzt, so ergaben sich als Konzentrationen mit 50-prozentiger Wirksamkeit für die Lebensfähigkeit der Zellen 176 µg/ml, für den Adenosintriphosphat-Gehalt 68 µg/ml, für die DNA-Synthese 34 µg/ml und für die Proteinsynthese 94 µg/ml. Die Autoren werteten dieses Ergebnis als mäßige Zelltoxizität (Garrett und Lewtas, 1983).

In einer weiterführenden Untersuchung wurden mit exakt der gleichen, wie vorstehend beschriebenen Methodik (siehe Garrett und Lewtas, 1983) neben den Ovarialzellen des chinesischen Hamsters (CHO-Zellen) noch 4 andere Zellkulturen untersucht. Es handelte sich um alveolare Makrophagen des Kaninchens (RAM-Zellen), Embryonalzellen des syrischen Hamsters (SHE-Zellen), embryonale Fibroblasten der Maus (BALB-3T3-Zellen) sowie neonatale Humanfibroblasten (HNF-Zellen). 2,4-Xylenol wurde den verschiedenen Zellkulturen in einer Konzentration von 40 µg/ml zugesetzt. Bei dieser Konzentration war die DNA-Synthese von CHO-Zellen und HNF-Zellen zu 49,5 bzw. 60,8 % gehemmt (kein signifikanter Unterschied zwischen beiden Zelltypen) und von SHE-Zellen und von BALB-Zellen zu 98,6 bzw. 97,6 %. Die Proteinsynthese von CHO-Zellen und von RAM-Zellen sowie von HNF-Zellen war zu 11,2, 11,3 bzw. 2,2 % statistisch nicht unterschiedlich gehemmt. An BALB-Zellen betrug die Hemmung 35,2 % und an SHE-Zellen 82,3 %. Daten zur Hemmung der Lebensfähigkeit der Zellen und zum Adenosintriphosphat-Gehalt nach Inkubation mit 2,4-Xylenol wurden nicht angegeben (Garrett et al., 1983).

## **8 Erfahrungen beim Menschen**

Es wurde eine Untersuchung durchgeführt, ob 2,4-Xylenol mit Methylolphenolen kontaktallergische Kreuzreaktionen am Menschen auslösen konnte. 10 Patienten, die alle unter allergischer Dermatitis der Hände litten und gegen mindestens eines der 6 eingesetzten Methylolphenole sensibilisiert waren, erhielten diese Stoffe in äquimolaren Konzentrationen ( $81 \times 10^{-3}$  mmol/ml) im Patch-Test für 2 Tage auf den Rücken appliziert. Bei positivem Ausgang wurden die Teste mit  $\frac{1}{10}$  der Konzentration wiederholt, bis eine Konzentration erreicht war, bei der keine allergische Reaktion mehr auftrat. Zusätzlich wurden alle Patienten auch mit  $81 \times 10^{-3}$  mmol/ml 2,4-Xylenol (entsprechend 9,90 mg/ml) sowie mit entsprechenden Verdünnungen getestet. 3 der Patienten zeigten mit der höchsten Konzentration

an 2,4-Xylenol eine positive Reaktion; einer dieser Patienten reagierte auch mit  $\frac{1}{10}$  dieser Konzentration noch positiv. Alle 3 Patienten waren gegen die gleichen 4 Methylolphenole von 6 eingesetzten sensibilisiert, einer davon noch gegen ein fünftes. In einer Kontrollgruppe von 20 Personen konnte weder durch Methylolphenole noch durch 2,4-Xylenol eine allergische Reaktion ausgelöst werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 2,4-Xylenol wahrscheinlich mit Methylolphenolen Kreuzreaktionen auslöst (Bruze und Zimerson, 1997).

Zur Geruchsschwellenprüfung wurden aus einer ethanolischen Lösung von 2,4-Xylenol Verdünnungen in geruchs- und geschmacksfreiem Talsperrenwasser hergestellt. Sie betragen 0,1, 1,0 bzw. 10 mg/l und wurden erforderlichenfalls auf unter 0,1 mg/l weiter verdünnt. Diese Lösungen wurden in Weithalsflaschen abgefüllt, etwa 5 Sekunden geschüttelt und den Probanden (9 bis 12 Personen) zum „Schnüffeln“ übergeben. Als Vergleich diente zusatzfreies Wasser. Die Versuche erfolgten bei 20 bis 22 °C. Die unter diesen Bedingungen ermittelte Geruchsschwellenkonzentration betrug 400 µg/l, entsprechend 400 ppb (Dietz und Traud, 1978).

Die Prüfung der Geschmacksschwelle von 2,4-Xylenol erfolgte an jeweils 4 Testpersonen, wobei die Probenzubereitung wie bei den Geruchsschwellenprüfungen vorgenommen wurde. Es wurde eine Geschmacksschwellenkonzentration von 500 µg/l, entsprechend 500 ppb, ermittelt (Dietz und Traud, 1978).

In anderen Untersuchungen mit je 2 bis 4 Probanden erfolgte die Geruchsschwellenprüfung bei 30 und 60 °C. Die Geruchsschwellen betragen bei 30 °C 55,5 ppb und bei 60 °C 100 ppb (Hoak, 1957).

## **9 Einstufungen und Grenzwerte**

In der ehemaligen UDSSR wurde für 2,4-Xylenol ein TLV-Wert von 2 mg/m<sup>3</sup> angegeben (Sidorov und Golubovich, 1991).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2,4-Xylenol in der MAK- und BAT-Werte-Liste 2004 auf Anregung der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie in den „Gelben Seiten“ zur Aufstellung

eines MAK-Wertes und zur Überprüfung der sensibilisierenden Wirkung aufgeführt (DFG, 2004).

## **10 Arbeitsmedizinische Empfehlungen**

Allgemeine arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen in Anlehnung an die BG-Vorschrift „Arbeitsmedizinische Vorsorge“ (BGV A4, bisherige VBG 100) unter Beachtung von G 24 (Hauterkrankungen) der berufsgenossenschaftlichen Grundsätze für arbeitsmedizinische Vorsorgeuntersuchungen. Beachtung einer möglichen narkotischen Wirkung.

## Literatur

- BASF AG, Abteilung Toxikologie  
2,4-Xylenol - Maximization test in guinea pigs  
unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 30H0611/962325 (1998 a)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- BASF AG, Abteilung Toxikologie  
Cytogenetic study in vivo with 2,4-Xylenol in the mouse micronucleus test, single oral administration  
unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 26M0611/964403 (1998 b)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Biagi, G.L., Gandolfi, O., Guerra, M.C., Barbaro, A.M., Cantelli-Forti, G.  
 $R_m$  values of phenols. Their relationship with Log P values and activity  
J. Med. Chem., 18, 868 - 873 (1975)
- Boutwell, R.K., Bosch, D.K.  
The tumor-promoting action of phenol and related compounds for mouse skin  
Cancer Res., 19, 413 - 427 (1959)
- Bray, H.G., Humphris, B.G., Thorpe, W.V.  
Metabolism of derivatives of toluene. 5. The fate of the xylenols in the rabbit, with further observations on the metabolism of the xylenes  
Biochem. J., 47, 395 - 399 (1950)
- Bruze, M.  
Sensitizing capacity of 2-methylol phenol, 4-methylol phenol and 2,4,6-trimethylol phenol in the guinea pig  
Contact Dermatitis, 14, 32 - 38 (1986)
- Bruze, M., Zimerson, E.  
Cross-reaction patterns in patients with contact allergy to simple methylol phenols  
Contact Dermatitis, 37, 82 - 86 (1997)
- Curvall, M., Enzell, C.R., Pettersson, B.  
An evaluation of the utility of four in vitro short term tests for predicting the cytotoxicity of individual compounds derived from tobacco smoke  
Cell Biol. Toxicol., 1, 173 - 193 (1984)
- Daniel, F.B., Robinson, M., Olson, G.R., York, R.G., Condie, L.W.  
Ten and ninety-day toxicity studies of 2,4-dimethylphenol in Sprague-Dawley rats  
Drug Chem. Toxicol., 16 (4), 351 - 368 (1993)
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe)  
MAK- und BAT-Werte Liste 2004  
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2004)
- Dietz, F., Traud, J.  
Geruchs- und Geschmacks-Schwellen-Konzentrationen von Phenolkörpern  
Gas- und Wasserfach - Wasser/Abwasser, 119, 318 - 325 (1978)

- Dynamac Corporation, Rockville, MD  
Ninety-day gavage study in Albino mice using 2,4-dimethylphenol  
Bericht, Study No. 410-2831 (1989)
- EPA (U.S. Environmental Protection Agency)  
Ambient water quality criteria for 2,4-dimethylphenol  
Report EPA 440/5-80-044 (1980)
- Epler, J.L., Rao, T.K., Guerin, M.R.  
Evaluation of feasibility of mutagenic testing of shale oil products and effluents  
Environ. Health Perspect., 30, 179 - 184 (1979)
- Falbe, J., Regitz, M. (Hrsg.)  
Römpp-Lexikon Chemie  
10. Aufl., Bd. 2, S. 990  
Georg Thieme Verlag (1997)
- Fiege, H.  
Cresols and xlenols  
in: Ullmann's encyclopedia of industrial chemistry  
6th ed.  
Wiley-VCH Verlag GmbH, Weinheim (2001)
- Florin, I., Rutberg, L., Curvall, M., Enzell, C.R.  
Screening of tobacco smoke constituents for mutagenicity using the Ames' test  
Toxicology, 18, 219 - 232 (1980)
- Garrett, N.E., Lewtas, J.  
Cellular toxicity in Chinese hamster ovary cells cultures. I. Analysis of cytotoxicity end-points for twenty-nine priority pollutants  
Environ. Res., 32, 455 - 465 (1983)
- Garrett, N.E., Campbell, J.A., Stack, H.F., Jackson, M.A., Lewtas, J.  
Cellular toxicity in Chinese hamster ovary cell cultures. II. A statistical appraisal of sensitivity with the rabbit alveolar macrophage, Syrian hamster embryo, BALB 3T3 mouse, and human neonatal fibroblast cell systems  
Environ. Res., 32, 466 - 473 (1983)
- Gilbert, D., Golberg, L., Gangolli, S.D.  
Induction of liver microsomal processing enzymes by substituted phenols  
Biochem. J., 103, 11P - 12P (1967)
- Hauge, A.  
Role of histamine in hypoxic pulmonary hypertension in the rat. I. Blockade or potentiation of endogenous amines, kinins, and ATP  
Circ. Res., 22, 371 - 383 (1968)
- Hildebrand, H., Hartmann, E., Popp, A., Bomhard, E.  
Quantitation of  $\alpha_2$ -microglobulin after administration of structurally divergent chemical compounds  
Arch. Toxicol., 71, 351 - 359 (1997)

Hoak, R.D.

The causes of tastes and odors in drinking water  
Proc. 11th Ind. Waste Conf. Purdue Univ.  
Eng. Bull., 41, 229 (1957)  
zitiert in: EPA (1980)

HRC (Huntingdon Research Centre, Huntingdon, England)

2,4-Dimethylphenol (BG catalogue No.: 137) - twenty-eight day oral toxicity study in the rat  
unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 37/911209 (1993)  
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

Huq, A.S., Ho, N.F.H., Husari, N., Flynn, G.L., Jetzer, W.E., Condie, L., jr.  
Permeation of water contaminative phenols through hairless mouse skin  
Arch. Environ. Contam. Toxicol., 15, 557 - 566 (1986)

James, R., Glen, J.B.

Synthesis, biological evaluation, and preliminary structure-activity considerations of a series of alkylphenols as intravenous anesthetic agents  
J. Med. Chem., 23, 1350 - 1357 (1980)

Jansson, T., Curvall, M., Hedin, A., Enzell, C.R.

In vitro studies of the biological effects of cigarette smoke condensate. II. Induction of sister-chromatid exchanges in human lymphocytes by weakly acidic, semivolatile constituents  
Mutat. Res., 169, 129 - 139 (1986)

Kaka, J.S., Somani, S.M., Schaeffer, D.J.

Metabolism and distribution of 2,4-dimethylphenol in rat  
Ecotoxicol. Environ. Safety, 6, 35 - 40 (1982)

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

CRC handbook of chemistry and physics  
77<sup>th</sup> ed., p. 3-255  
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)

Lunde, P.K.M., Waaler, B.A., Walløe, L.

The inhibitory effect of various phenols upon ATP-induced vasoconstriction in isolated perfused rabbit lungs  
Acta Physiol. Scand., 72, 331 - 337 (1968)

Mortelmans, K., Haworth, S., Lawlor, T., Speck, W., Tainer, B., Zeiger, E.

Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals  
Environ. Mutagen., 8, Suppl. 7, 1 - 119 (1986)

Pettersson, B., Curvall, M., Enzell, C.R.

Effects of tobacco smoke compounds on the ciliary activity of the embryo chicken trachea in vitro  
Toxicology, 23, 41 - 55 (1982)

Pool, B.L., Lin, P.Z.

Mutagenicity testing in the Salmonella typhimurium assay of phenolic compounds and phenolic fractions obtained from smokehouse smoke condensates  
Food Chem. Toxicol., 20, 383 - 391 (1982)

Sidorov, K.K., Golubovich, E.Y.

Maximum permissible concentrations of harmful substances in the air of a work approved by the Ministry of Public Health of the USSR in 1990

Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 8, 39 - 43 (1991)

UK (Union Rheinische Braunkohlen Kraftstoff AG, Wesseling)

Sicherheitsdatenblatt 2,4-Dimethylphenol (1984)

Uschdavini, E.R., Astafeva, I.K., Mamaeva, A.A.

Akute Toxizität von niedrigen Phenolen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Gig. Tr. Prof. Zabol., 18 (2), 58 - 59 (1974)

Uschdavini, E.R., Mamaeva, A.A., Gilev, V.G.

Die toxischen Eigenschaften von 2,4- und 3,5-Dimethylphenol (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)

Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 10, 52 - 53 (1979)