

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

2,6-Xylenol

Nr. 138

CAS-Nr. 576-26-1



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
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

2,6-Xylenol

2,6-Dimethylphenol

Neben dieser TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNG existieren auch zu den isomeren Stoffen 2,4-Xylenol (Nr. 137) und 3,5-Xylenol (Nr. 139) TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN, die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Zur Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von 2,6-Xylenol liegen spezielle tierexperimentelle Studien nicht vor. Es kann jedoch aus den Untersuchungsergebnissen zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität und aus den mit dem Isomer 2,4-Xylenol erhobenen Befunden geschlossen werden, dass 2,6-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren schnell aufgenommen und ohne sich anzureichern auch rasch wieder ausgeschieden wird. Nach oraler Verabreichung an Kaninchen wird 2,6-Xylenol zu 77 % als Glukuronsäurekonjugat und zu 16 % als Schwefelsäurekonjugat im Urin ausgeschieden. Unverändertes 2,6-Xylenol erscheint zu 1 % neben sehr kleinen Mengen von phenolischen und anderen Metaboliten im Urin, deren Konstitution größtenteils nicht aufgeklärt worden ist.

Die nur schlecht dokumentierten und uneinheitlichen Befunde zur akuten Toxizität von 2,6-Xylenol zeigen, dass der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen ist. Für die Ratte werden, abhängig vom für den Stoff verwendeten Lösemittel, orale LD₅₀-Werte von 296 bis 1750 mg/kg Körpergewicht und für die Maus von 450 bis 980 mg/kg Körpergewicht angegeben. Für Kaninchen ist eine orale LD₅₀ von 700 mg/kg Körpergewicht bekannt und für Meerschweinchen eine solche von 2115 mg/kg Körpergewicht. Als dermale LD₅₀ für die Ratte werden 2325 mg/kg Körpergewicht, für die Maus 920 mg/kg Körpergewicht und für das Kaninchen 1000 mg/kg Körpergewicht angegeben. Die intraperitoneale LD₅₀ liegt bei der Maus bei 150 mg/kg Körpergewicht. Klinische Intoxikationssymptome sind zunächst Beeinträchtigungen des ZNS und massive Reizerscheinungen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. Nach intravenöser Injektion einer Lösung in wäss-

rigem Cremophor wirkt 2,6-Xylenol bei Mäusen anästhetisch. Die LD₅₀ beträgt hier 80 mg/kg Körpergewicht. Nach einmaliger inhalativer Verabreichung von 2,6-Xylenol an Ratten in Konzentrationen von 0,2 oder ca. 25 mg/m³ soll es bei der niedrigen Konzentration zu einer Erhöhung der osmotischen Stabilität der Erythrozyten und bei der hohen Konzentration zu einer Erniedrigung dieser Stabilität kommen. Eine LC₅₀ nach inhalativer Behandlung ist nicht bekannt. Auch nach wiederholter Verabreichung von 2,6-Xylenol an Ratten erweist sich der Stoff als nur gering toxisch. Die tägliche orale Gabe von 300 mg/kg Körpergewicht an 5 aufeinander folgenden Tagen führt zu einer leichten Erhöhung des Lebergewichtes und einer Verminderung der Blutharnstoffwerte. In einer subakuten Studie gemäß OECD-Richtlinie Nr. 407 kommt es nach 4-wöchiger oraler Gabe von 2,6-Xylenol per Schlundsonde bei der Ratte ab einer täglichen Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht zu einer Lebergewichtserhöhung ohne histopathologisches Korrelat. Ab 400 mg/kg Körpergewicht werden hämatologische Veränderungen in Form einer reduzierten Erythrozytenzahl, eines verminderten Hämoglobingehaltes und eines erniedrigten Hämatokritwertes sowie einer vermehrten extramedullären Erythropoese als Ausdruck einer Anämie festgestellt. In der obersten geprüften Dosis von 800 mg/kg Körpergewicht treten außerdem Erosionen und Ulzerationen des Drüsenmagens auf. Die klinische Symptomatik ist unspezifisch. Als no observed adverse effect level ist die Dosis von 100 mg/kg Körpergewicht bewertet worden. Der no effect level beträgt 20 mg/kg Körpergewicht. Die 10-mal 6-stündige Inhalation von 670 mg 2,6-Xylenol/m³ führt bei Ratten im oberen Respirationstrakt zu Schädigungen des olfaktorischen Epithels. Der no observed adverse effect level liegt bei 200 mg/m³.

Aus den sehr lückenhaften Befunden zur hautreizenden Wirkung von 2,6-Xylenol geht hervor, dass der Stoff an der Haut von Ratten und Meerschweinchen stark reizend bis ätzend wirkt. Die maximale nicht reizende Konzentration an der Meerschweinchenhaut hat 0,5 % in Lutrol E 400 betragen. Am Kaninchenauge wirkt 2,6-Xylenol reizend.

Die hautsensibilisierende Wirkung von 2,6-Xylenol ist in einem Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 406 an Meerschweinchen geprüft worden. Nach einer intradermalen Induktion mit einer 1-prozentigen Lösung von 2,6-Xylenol in physiologischer Kochsalzlösung und einer perkutanen Induktion mit einer 5-prozentigen Lösung von 2,6-Xylenol in Lutrol 400 hat die Auslösung mit einer 0,5-prozen-

tigen 2,6-Xylenol-Lösung in Lutrol 400 zu keinerlei Reaktion bei den 20 behandelten Tieren geführt. Unter den eingesetzten Versuchsbedingungen besitzt 2,6-Xylenol kein hautsensibilisierendes Potenzial.

Die in der Literatur beschriebenen subchronischen Studien sind aufgrund der ungenügenden Dokumentation von Versuchsaufbau und Versuchsergebnissen zur Abschätzung der systemischen Wirkung von 2,6-Xylenol bei wiederholter Applikation nicht geeignet.

Verschiedene Salmonella/Mikrosomen-Teste haben mit und ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis gezeigt, ein Test auf Schwester-Chromatid-Austausch an menschlichen Lymphozyten ist ebenfalls negativ verlaufen. In einem Test auf Chromosomenaberrationen an V79-Zellen des Hamsters gemäß OECD-Richtlinie Nr. 473 hat sich in Gegenwart von S9-Mix als metabolischem Aktivierungssystem eine signifikante und in einem unabhängigen zweiten Versuch reproduzierbare Erhöhung der Chromosomenaberrationen gezeigt. Ohne S9-Mix ist das Ergebnis negativ gewesen. In einem Mikrokerntest an Mäusen gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 sind keinerlei klastogener Effekt oder eine Spindelgiftwirkung beobachtet worden. Danach ist 2,6-Xylenol als nicht mutagen anzusehen.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse zur kanzerogenen Wirkung von 2,6-Xylenol nach dermalen Applikation von 2,5 mg/Tier über 20 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 Potenzials von 2,6-Xylenol nur ganz bedingt zu verwenden. Das Gleiche gilt für einen dermalen Promotionsversuch an Mäusen mit DMBA als Initiator, obgleich hier im Gegensatz zu der Kanzerogenitätsstudie unter der 2,6-Xylenol-Behandlung ein deutliches Ansteigen der Häufigkeit des Auftretens von Papillomen und Karzinomen der Haut beobachtet wurde. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gestatten weder den Schluss, dass 2,6-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 Befunden in verschiedenen in vitro-Systemen besitzt 2,6-Xylenol eine deutliche Zytotoxizität. In einer Prüfanordnung mit 4 Kurzzeittesten (Zell-

wachstum, oxidativer Zellstoffwechsel, Zellmembranschädigung, Zilientoxizität an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen) erweist sich 2,6-Xylenol im Vergleich zu 304 mitgeprüften Stoffen als hoch aktiv. In Untersuchungen an Erythrozyten der Ratte zeigt 2,6-Xylenol einen antihämolytischen Effekt.

Untersuchungen an gegenüber Methylphenolen kontaktallergisch reagierenden Patienten geben einen schwachen Hinweis auf eine kontaktallergische Kreuzreaktivität von 2,6-Xylenol mit Methylphenolen. Für in Wasser gelöstes 2,6-Xylenol sind Geruchsschwellenkonzentrationen von 400 und 500 ppb (400 und 500 µg/l) sowie eine Geschmackskonzentrationsschwelle in Wasser von 120 ppb (120 µg/l) an Probanden ermittelt worden.

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2,6-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	2,6-Xylenol
2.2	IUPAC-Name	2,6-Dimethylphenol
2.3	CAS-Nr.	576-26-1
2.4	EINECS-Nr.	209-400-1

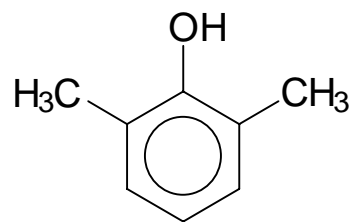
3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

1,3-Dimethyl-2-hydroxybenzene
2,6-Dimethylphenol
2,6-DMP
2,6-Hydroxydimethylbenzene
1-Hydroxy-2,6-dimethylbenzene
2-Hydroxy-1,3-dimethylbenzene
2-Hydroxy-1,3-dimethylbenzol

2-Hydroxy-m-xylene
 1-Hydroxy-m-xylenol
 2-Hydroxy-m-xylenol
 2-Hydroxy-m-xylool
 Phenol, 2,6-dimethyl-
 Xylenol 235
 1,3,2-Xylenol
 vic.-m-Xylenol

4 Struktur- und Summenformel

4.1 Strukturformel



4.2 Summenformel $C_8H_{10}O$

5 Physikalisch-chemische Eigenschaften

5.1	Molekularmasse, g/mol	122,17	
5.2	Schmelzpunkt, °C	45,62 45,7 49	(Fiege, 2001) (Lide und Frederikse, 1997) (Falbe und Regitz, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	125,48 (bei 100 hPa) 201,0 (bei 1013 hPa)	(Fiege, 2001) (Lide und Frederikse, 1997)
		201,03 (bei 1013 hPa) 203	(Fiege, 2001) (Falbe und Regitz, 1997)
5.4	Dampfdruck, hPa	0,24 (bei 25 °C)	(Synthetic Chemicals, 1988)
5.5	Dichte, g/cm ³	1,132 (bei 25 °C)	(Fiege, 2001)
5.6	Löslichkeit in Wasser	0,64 % (bei 25 °C) 0,80 % (bei 20 °C)	(Fiege, 2001) (Merck, 1999)

5.7	Löslichkeit in organischen Lösemitteln	löslich in Ethanol, Aceton und anderen organischen Lösemitteln (Fiege, 2001) löslich in Alkohol (Falbe und Regitz, 1997)
5.8	Löslichkeit in Fett	keine Information vorhanden
5.9	pH-Wert	6 - 7 (bei 8 g/l Wasser und 20 °C) (Merck, 1999)
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 5,069 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,197 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

2,6-Xylenol ist ein Inhaltsstoff des Steinkohlenteers. Es kann durch Methylierung von Phenol hergestellt werden (Falbe und Regitz, 1997).

Katalytische Gasphasenmethylierung von Phenol mit Methanol (Fiege, 2001).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

Keine Information vorhanden.

6.3 Verwendung

Zur Herstellung von Polyphenylenoxid-Harzen, Tetramethylbisphenol A, 2,6-Dimethylanilin; Zwischenprodukt zur Herstellung von Pestiziden, Desinfektionsmitteln, Antioxidantien, Farbstoffen und Arzneimitteln (Fiege, 2001).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Quantitative Befunde aus tierexperimentellen Untersuchungen zur Aufnahme, Verteilung und Ausscheidung von 2,6-Xylenol im Säugetierorganismus

liegen nicht vor. Es kann jedoch aus den Untersuchungsergebnissen zur akuten, subakuten und chronischen Toxizität und aus den mit dem Isomer 2,4-Xylenol (vergleiche TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 137 2,4-Xylenol; BG Chemie, 2004) erhobenen Daten geschlossen werden, dass 2,6-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren schnell aufgenommen und ohne zu akkumulieren rasch wieder ausgeschieden wird.

An Kaninchen (2 bis 3 kg schwer) wurde untersucht, in welcher Form 2,6-Xylenol von den Tieren mit dem Urin ausgeschieden wurde, wenn es ihnen oral mit der Schlundsonde verabreicht worden war. Es wurde eine Dosis von 1000 mg/kg Körpergewicht eingesetzt. Weitere Angaben zur Häufigkeit und zu den Zeitpunkten der Behandlung sowie zum Zeitraum der Urinsammlung fehlen. Es wurde lediglich von einer mittleren täglichen und wöchentlichen Exkretion gesprochen. Gemessen wurde die ausgeschiedene Menge an nicht metabolisiertem 2,6-Xylenol sowie an Konjugat mit Glukuronsäure und Schwefelsäure. Während nur sehr wenig 2,6-Xylenol, im Mittel 1 % der applizierten Menge, als nicht metabolisiert im Urin ausgeschieden wurde, konnten im Mittel 77 % des 2,6-Xylenols als Glukuronsäurekonjugat und 16 % als Schwefelsäurekonjugat im Urin nachgewiesen werden. Wurde der Urin weiter aufgearbeitet und der Extrakt papierchromatographisch aufgetrennt, so ergab sich der Hinweis auf kleine Mengen an phenolischen und anderen Metaboliten des 2,6-Xylenols, von denen einer als 2,5-Dihydroxy-1,3-dimethylbenzol identifiziert wurde. Die Daten zeigten, dass der wesentliche Abbauweg des 2,6-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 2,6-Xylenol sind in Tabelle 1 zusammengestellt. Danach ist der Stoff als gesundheitsschädlich, aber nicht als giftig anzusehen.

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von 2,6-Xylenol					
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekte	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Ratte	oral	296 als wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Störung der motorischen Koordination, klonische Krämpfe, verkrampfte Körperhaltung	15 Tage	Maazik, 1968
Ratte	oral	1750	LD ₅₀ ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974
Ratte	oral	406 als „Stärkemehllösung“	LD ₅₀ ; Atemnot, Krämpfe, Seitenlage, Atemstillstand	14 Tage	Larionov, 1976
Maus	oral	479 als wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Störung der motorischen Koordination, klonische Krämpfe, verkrampfte Körperhaltung	15 Tage	Maazik, 1968
Maus	oral	980	LD ₅₀ ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974
Maus	oral	450 als „Stärkemehllösung“	LD ₅₀ ; Atemnot, Krämpfe, Seitenlage, Atemstillstand	14 Tage	Larionov, 1976
Kaninchen	oral	700 als wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Störung der motorischen Koordination, klonische Krämpfe, verkrampfte Körperhaltung	15 Tage	Maazik, 1968
Meerschweinchen	oral	2115 als wässrige Suspension	keine Todesfälle; nach der Applikation 10 Minuten lang Krämpfe	15 Tage	Maazik, 1968
Ratte	dermal	2325	LD ₅₀ ; toxische lokale Wirkung	keine Angaben	Larionov, 1976
Maus	dermal	920 gelöst in Ethanol	LD ₅₀ ; Hautnekrosen	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974
Kaninchen	dermal	1000	LD ₅₀	keine Angaben	Nishimura et al., 1994
Ratte	inhalativ	270 mg/m ³	keine Todesfälle; Erhöhung der motorischen Aktivität, Unruhe, erschwerte flache Atmung, Krämpfe	keine Angaben	Larionov, 1976
Maus	intraperitoneal	150	LD ₅₀	7 Tage	Pizak und Doull, 1969
Maus, Alderley Park	intravenös innerhalb von 10 Sekunden	80 als 10-prozentige wässrige Cre-mophor-Lösung	LD ₅₀ ; mittlere anästhetische Wirkung bei 20 bis 30 mg/kg Körpergewicht	10 Tage	James und Glen, 1980

¹ falls angegeben

Klinische Intoxikationssymptome waren zunächst Beeinträchtigung der Funktion des ZNS, Krämpfe und massive Reizerscheinungen. Der Tod trat durch Atemstillstand ein. Für die toxische Wirkung von 2,6-Xylenol nach oraler oder dermaler Verabreichung war es von Bedeutung, wie der Stoff verabreicht (unverdünnt, in Lösung oder Suspension) und welches Lösemittel 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 sind die vorliegenden Befunde uneinheitlich und schlecht dokumentiert, ergeben aber ein verwertbares Bild der Größenordnung der akuten Toxizität von 2,6-Xylenol.

An männlichen Ratten (150 bis 180 g schwer) wurde die osmotische Resistenz ihrer Erythrozyten nach Ganzkörperinhalation von 2,6-Xylenol in Konzentrationen von 0,2 oder 21,5 bis 25 mg/m³ bestimmt. Die Bestimmung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten wurde mit einer nicht näher beschriebenen Methode durchgeführt. Die niedrige Konzentration von 0,2 mg/m³ verursachte eine Erhöhung der osmotischen Stabilität der Erythrozyten um 7 bis 10 % im Vergleich zur Kontrolle. Bei Exposition gegenüber der hohen Konzentration wurde ein Tag nach Verabreichung eine Verminderung der osmotischen Resistenz der Erythrozyten von 15 bis 20 % festgestellt. Außerdem wurde eine Erhöhung der Menge an Erythrozyten und des Hämoglobingehaltes im Blut der Versuchstiere beobachtet. Die Autoren führten die Effekte auf eine Wechselwirkung des 2,6-Xylenols mit den Erythrozytenmembranen zurück (siehe auch die in vitro-Untersuchungen in Kapitel 7.11; keine weiteren Angaben; Konstantinov et al., 1982).

In einer Dosisfindungsstudie zu dem nachfolgend beschriebenen 28-Tage-Versuch (BASF, 1993) wurde Gruppen von je 3 männlichen und 3 weiblichen Ratten (Wistar, Chbb=THOM, SPF, 42 Tage alt) 2,6-Xylenol (99,9 % rein) in Dosierungen von 0 (Kontrollen), 30, 150 oder 300 mg/kg Körpergewicht, gelöst in Olivenöl, an 5 aufeinander folgenden Tagen täglich oral mit der Schlundsonde verabreicht. Die Kontrollen erhielten reines Olivenöl. Neben klinischen Beobachtungen der Tiere und der Messung des Futtermittelsverbrauches und der Körpergewichtsentwicklung wurden umfangreiche Untersuchungen zur Hämatologie inklusive Gerinnungsstatus, zur klinischen Chemie und zur Pathologie (ohne Histopathologie) durchgeführt. Nur bei der höchsten Dosisgruppe wurden eine leichte Erhöhung des Lebergewichtes und eine Erniedrigung der Blutharnstoffwerte bei den Tieren im Vergleich zu den Kontrollen beobachtet. Alle anderen untersuchten Parameter zeigten keine behandlungsbedingten Abweichungen (BASF, 1991).

Die Prüfung der subakuten oralen Toxizität von 2,6-Xylenol erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407. Je 5 männliche und 5 weibliche Wistar-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 183 bzw. 154 g) erhielten 5-mal wöchentlich 0 (Kontrollen), 20, 100, 400 bzw. 800 mg 2,6-Xylenol (Reinheitsgrad > 99,9 %)/kg Körpergewicht als Lösung in Olivenöl mittels Schlundsonde über einen Zeitraum von 4 Wochen. Eine Ratte der oberen Dosisgruppe (800 mg/kg Körpergewicht) verendete nach der dritten Applikation. Die Autopsie ergab eine Perforation der Vormagenwand mit entzündlichem Ödem

der Submucosa und eitriger Perihepatitis. Bei den anderen Ratten der oberen Dosisgruppe wurden erhöhter Trinkwasserverbrauch, verringerte Körpergewichtszunahme (um ca. 8 %, nur weibliche Tiere), Hypothermie, Ataxie, Salivation und reduzierter Allgemeinzustand beobachtet. Hämatologisch fanden sich bei den weiblichen Tieren Zeichen einer Anämie (reduzierte Erythrozytenzahl, verminderter Hämoglobingehalt und erniedrigter Hämatokritwert). Die klinisch-chemischen Parameter zeigten keine substanzbedingten Veränderungen. Die Sektion ergab signifikant erhöhte absolute (weibliche Ratten) und relative (beide Geschlechter) Lebergewichte, die ohne histopathologisches Korrelat waren, sowie bei der Hälfte der Tiere Erosionen und Ulzerationen des Drüsenmagens. Histologisch wurde bei 8 von 10 Ratten eine gesteigerte extramedulläre Erythropoese in der Milz festgestellt. 400 mg/kg Körpergewicht bewirkten ebenfalls einen erhöhten Trinkwasserverbrauch, klinische Symptome, wie Ataxie, Salivation und reduzierten Allgemeinzustand sowie bei den weiblichen Tieren Zeichen einer Anämie (reduzierte Erythrozytenzahl, verminderter Hämoglobingehalt und erniedrigter Hämatokritwert). Bei der Sektion ergaben sich signifikant erhöhte absolute und relative Lebergewichte bei beiden Geschlechtern. Auch hier fand sich bei 6 Ratten eine gesteigerte extramedulläre Erythropoese in der Milz. 100 mg/kg Körpergewicht bewirkten bei den weiblichen Tieren eine signifikante Erhöhung der absoluten und relativen Lebergewichte, die jedoch ebenso wie bei den höheren Dosen ohne histopathologisches Korrelat war. 20 mg/kg Körpergewicht verursachten keine substanzbedingten Veränderungen. Aufgrund dieser Ergebnisse wurde der no observed adverse effect level mit 100 mg/kg Körpergewicht und der no observed effect level bei männlichen Tieren mit 100 mg/kg Körpergewicht und bei weiblichen Tieren mit 20 mg/kg Körpergewicht angegeben (BASF, 1993).

Zur Prüfung der subakuten inhalativen Toxizität wurden je 10 männliche und 10 weibliche Fischer-344-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 134,4 bis 160,5 g bzw. 109,0 bis 122,8 g) gegenüber 0 (Kontrollen), 67, 200 bzw. 670 mg 2,6-Xylenol (ca. 100-prozentig)/m³ Luft 10-mal (5-mal wöchentlich) jeweils 6 Stunden lang über einen Zeitraum von 14 Tagen exponiert. Die Ganzkörperinhalationsbehandlung wurde in einer Kammer mit einem durchströmenden Gemisch aus Dampf und Festaerosol von 2,6-Xylenol durchgeführt. Toxische Effekte waren generell auf die obere Konzentrationsgruppe beschränkt. Sie äußerten sich in vermindertem Körpergewichtszuwachs (um ca. 10 %) und Reizungen des oberen Respirationstrak-

tes. Die histopathologische Untersuchung ergab degenerative Veränderungen und Nekrosen, Entzündung und squamöse Metaplasie des olfaktorischen Epithels sowie Adhäsionen des Nasenseptums. Im unteren Respirationstrakt wurden keine substanzbedingten histopathologischen Veränderungen gefunden. Die Ratten der mittleren und der unteren Konzentrationsgruppe zeigten weder klinische Symptome noch substanzbedingte histopathologische Veränderungen. Der no observed adverse effect level wurde mit 200 mg/m³ angegeben (Battelle, 1991).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Unverdünntes 2,6-Xylenol in kristalliner Form oder als Schmelze verursachte nach Auftragen auf die Haut von Ratten Nekrosen (keine weiteren Angaben; Uschdavini et al., 1974).

Nach Auftragen von 2,6-Xylenol auf die intakte Haut von Ratten und Meerschweinchen zeigte sich eine lokale Wirkung. Bei den Meerschweinchen kam es am Applikationsort zu deutlichen entzündlichen Reaktionen und nach 15 bis 20 Tagen zur Narbenbildung. Nach einmaliger Applikation höherer Dosen von 2,6-Xylenol in konzentrierter Lösung zur Bestimmung der dermalen LD₅₀ an Ratten zeigten sich keine lokalen Veränderungen der Haut, jedoch nach mehrmaligem Auftragen niedriger Dosen der gleichen Lösung in einem Volumen von 0,2 ml entwickelte sich eine ausgeprägte Dermatitis (keine weiteren Angaben; Larionov, 1976).

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 2,6-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 auf die geschorene Rückenhaut appliziert, um eine nicht reizende Konzentration zu ermitteln. Die 2,6-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 minimale noch reizende Konzentration von 2,6-Xylenol betrug 1 %, die maximale nicht reizende Konzentration 0,5 % (BASF, 1998 a).

Die einmalige Instillation einer konzentrierten öligen 2,6-Xylenol-Lösung (keine weiteren Angaben) in den Konjunktivalsack des Kaninchenauges verursachte eine akute Hyperämie, gesteigerten Tränenfluss, Anschwellen

des Augenlides und Trübung der Hornhaut. Nach 5 bis 8 Tagen war die Konjunktivitis abgeklungen (keine weiteren Angaben; Larionov, 1976).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von 2,6-Xylenol wurde an Meerschweinchen im Maximierungstest nach Magnusson und Kligman entsprechend der OECD-Prüfrichtlinie Nr. 406 untersucht. Es wurden 20 Meerschweinchen (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 1 % 2,6-Xylenol (99,5 % rein) enthielt und zu nekrotischen Veränderungen der Haut und Schwellungen oder zu mäßigen Erythemen und Schwellungen am Applikationsort führte. Beide Kontrollgruppen erhielten die Lösung von Freund's Adjuvans ohne 2,6-Xylenol. Die eine Woche später erfolgende perkutane Induktion wurde mit einer 5-prozentigen 2,6-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 durchgeführt. Beide Kontrollgruppen erhielten nur Lutrol E 400. 2,6-Xylenol führte bei dieser Induktion zu teilweise offenen Nekrosen der Haut mit Schwellungen bei allen behandelten Tieren. 14 Tage später wurde den Tieren der Testgruppen und einer Kontrollgruppe eine 0,5-prozentige 2,6-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 zur Auslösung hautsensibilisierender Effekte auf die Haut appliziert. Keines der Tiere zeigte eine Hautreaktion, sodass von einer zweiten Auslösung abgesehen wurde. 2,6-Xylenol zeigte damit in der durchgeführten Untersuchung keinerlei sensibilisierende Wirkung (BASF, 1998 a).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

10 männliche Ratten erhielten 29,5 mg 2,6-Xylenol/kg Körpergewicht täglich über 10 Wochen mittels Magensonde verabreicht. 10 weitere Tiere dienten als Kontrolle. Die Körpergewichtsentwicklung war gehemmt und das relative Leber- und Milzgewicht erhöht (keine weiteren Angaben). Bei der histopathologischen Untersuchung der Leber fanden sich eine ausgeprägte Atrophie und Dystrophie der Hepatozyten. Weitere Organe wurden histopathologisch nicht untersucht. Blutbild, Proteinspektrum im Serum und

die Phenol-Konzentration im Harn blieben unbeeinflusst (keine weiteren Angaben; Maazik, 1968).

2,6-Xylenol wurde Gruppen von je 10 männlichen Ratten in Dosierungen von 0,06 oder 6 mg/kg Körpergewicht/Tag über 8 Monate per Magensonde verabreicht. Außerdem wurde eine Kontrollgruppe eingesetzt. In der hohen Dosierung war die Körpergewichtsentwicklung nicht gehemmt, die relativen Organgewichte blieben unbeeinflusst. Der Sulfhydrylgruppengehalt war am Ende der Behandlung im Serum vermindert, in Leber, Milz und Gehirn erhöht. Der Blutdruck war erniedrigt. Das Verhalten der Tiere, das Blutbild, der Blutdruck nach Adrenalingabe, das Proteinspektrum im Serum sowie der Vitamin C-Gehalt in der Nebenniere zeigten keine Veränderungen. Bei den Tieren der niedrigen Dosierung waren bei den zuvor beschriebenen Parametern keine substanzbedingten Veränderungen zu beobachten. 2,6-Xylenol hatte keinen Einfluss auf die Ausscheidung von freiem und konjugiertem Phenol im Harn. Histopathologisch zeigten sich bei den Tieren der hohen Dosisgruppe degenerative Veränderungen in Leber, Nieren und Herz sowie eine Atrophie von Lymphfolikeln in der Milz. Angaben zur Zahl der betroffenen Tiere lagen nicht vor. Bei den Tieren der niedrigen Dosierung wurden keine substanzbedingten Veränderungen gesehen (keine weiteren Angaben; Maazik, 1968).

Die tägliche orale Verabreichung von 2,6-Xylenol in Dosierungen von $\frac{1}{20}$, $\frac{1}{10}$ oder $\frac{1}{5}$ der LD_{50} (entsprechend 22,5, 45 oder 90 mg/kg Körpergewicht) über einen Zeitraum von 1,5 Monaten bewirkte keine deutlichen Veränderungen der Körpergewichtsentwicklung oder der Schwimmfähigkeit von Mäusen verglichen mit unbehandelten Kontrollen (keine weiteren Angaben; Larionov, 1976).

Jeweils 18 Ratten wurden gegenüber 0 (Kontrollen), 1,8, 6,1 oder 22,0 mg 2,6-Xylenol/m³ Luft für 4 Stunden/Tag an 5 Tagen/Woche über 4,5 Monate inhalativ in einer 300 l-Kammer ganzkörperexponiert. Verhalten und Allgemeinzustand blieben unbeeinflusst. In der hohen Konzentrationsgruppe waren die Hexobarbitalschlafzeit signifikant verlängert und die Schwimmleistung verringert. Darüber hinaus war der Sulfhydrylgruppengehalt im Blut zu Beginn des zweiten Monats signifikant vermindert. Zum gleichen Zeitpunkt war auch die Katalase-Aktivität im Blut signifikant verringert. Am Ende des Versuches lag die Leukozytenzahl über derjenigen der Kontrollgruppe, die Cholinesterase-Aktivität im Blut war signifikant herabgesetzt.

Körper- und Lebergewichte waren signifikant erniedrigt (keine weiteren Angaben). Der Phenol-Gehalt im Harn lag in dieser Konzentrationsgruppe von der 13. Woche an um das 4- bis 5fache über den Kontrollwerten. Die höchsten Werte wurden in der 15. Versuchswoche mit 0,66 mg Phenol/ml Harn (Kontrolle 0,055 mg Phenol/ml Harn) gemessen. Bei den Tieren der mittleren Konzentration zeigte sich nur eine geringfügige Erhöhung. In dieser Gruppe war jedoch der Sulfhydrylgruppengehalt im Blut ebenfalls signifikant verringert. Bei der histopathologischen Untersuchung der Tiere der hohen Konzentration ergaben sich leichte peribronchiale und perivaskuläre lymphozytäre Infiltrationen, degenerative Veränderungen der Trachealschleimhaut sowie der großen Bronchien, Blutungen in den Alveolen und Schädigung der Alveolarwand. In der Leber fanden sich eine große Anzahl von Rundzellinfiltraten, ein verminderter Glykogen-Gehalt und Lipideinlagerung in den Hepatozyten. Die Nieren zeigten degenerative Veränderungen, die Milzepithelien eine Vermehrung der weißen Pulpa sowie Blutfülle in der roten Pulpa und die Kapillaren der Harnblase waren verdickt. Angaben zur Zahl der betroffenen Tiere lagen nicht vor. Die Tiere der niedrigen Konzentration waren ohne Befund und es traten histopathologisch keine substanzbedingten Veränderungen auf (keine weiteren Angaben; Larionov, 1976).

Aufgrund der ungenügenden Dokumentation von Versuchsaufbau und Versuchsergebnissen sind die oben beschriebenen Studien zur Abschätzung der systemischen Wirkung von 2,6-Xylenol bei wiederholter Applikation nur bedingt geeignet.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von 2,6-Xylenol in vitro sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die aufgeführten Salmonella/Mikrosomen-Teste sowie ein Test zur Bildung von Schwester-Chromatid-Austauschen (SCEs) an menschlichen Lymphozyten verliefen alle negativ und ergaben keinen Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial von 2,6-Xylenol.

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit 2,6-Xylenol

Testsystem	geprüfter Konzentrationbereich (µg/Platte) ¹	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	367	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	50 - 5000, toxisch bei der höchsten Konzentration; 99 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Microbiological Associates, 1980
menschliche Lymphozyten, Test auf Schwester-Chromatid-Austausch	12,2 µg/ml	-	-	negativ	Jansson et al., 1986
V79-Zellen des chinesischen Hamsters, Test auf Chromosomenaberration gemäß OECD-Richtlinie Nr. 473	10 - 100 µg/ml (- S9-Mix), 30 - 600 µg/ml (+ S9-Mix), höchste Konzentration jeweils toxisch; 99,8 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	positiv in zwei unabhängigen Testen	negativ	RCC, 1994

¹ sofern nicht angegeben, finden sich in den Publikationen keine Angaben zu zytotoxischen Wirkungen sowie zur Reinheit und/oder zu eventuellen Verunreinigungen des verwendeten 2,6-Xylenols

In einem Test auf Chromosomenaberrationen an V79-Zellen des chinesischen Hamsters gemäß OECD-Richtlinie Nr. 473 wurde allerdings gefunden, dass 2,6-Xylenol in Gegenwart von S9-Mix die Häufigkeit von Chromosomenaberrationen erhöhte. Dieses Ergebnis war signifikant und in einem zweiten unabhängigen Test reproduzierbar. Ohne S9-Mix trat kein positiver Effekt auf. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 2,6-Xylenol nach dem vorliegenden Testergebnis als mutagen im Chromosomenaberrationstest anzusehen ist (RCC, 1994).

7.6.2 In vivo

Zur Prüfung der klastogenen Wirkung (Induktion von Chromosomenmutationen) sowie der Spindelgiftwirkung von 2,6-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 2,6-Xylenol (99,5 % rein), gelöst in Olivenöl, in den Dosierun-

gen 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 und als Positivkontrolle für die Spindelgiftwirkung eine weitere zusätzliche Gruppe 0,15 mg Vincristin/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 2,6-Xylenol behandelten Tiere waren nach der Applikation in sehr schlechtem Allgemeinzustand mit gekrümmter Körperhaltung, geschlossenen Augenlidern und struppigem Fell. Ein männliches Tier aus einer weiteren Gruppe, die mit einer zusätzlichen 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 vorhandenen polychromatischen Erythrozyten im Verhältnis zur Zahl der normochromatischen Erythrozyten bestimmt. Während die Gruppen mit den Positivkontrollstoffen die erwarteten positiven Ergebnisse erbrachten, zeigte 2,6-Xylenol keinerlei Wirkung auf die untersuchten Parameter und hatte daher unter den eingesetzten Versuchsbedingungen weder klastogene Effekte noch eine Spindelgiftwirkung (BASF, 1998 b).

7.7 Kanzerogenität

Die möglichen hautkanzerogenen Eigenschaften von 2,6-Xylenol wurden an 2 bis 3 Monate alten weiblichen Albino-Mäusen (Sutter, besonders tumorempfindlicher Stamm) überprüft. 30 Mäuse erhielten 2,5 mg 2,6-Xylenol, gelöst in Benzol (25 µl einer 10-prozentigen Lösung), zweimal wöchentlich auf die geschorene Rückenhaut appliziert. Die Versuchsdauer belief sich auf 20 Wochen. Eine Lösemittelkontrollgruppe wurde 24 Wochen nur mit Benzol behandelt. Papillome und Karzinome wurden vornehmlich makroskopisch diagnostiziert. Eine umfassende histopathologische Untersuchung erfolgte nicht. 2,6-Xylenol führte zu einer geringfügigen

Schädigung der Haut bzw. zu Haarausfall. Die beobachteten Tumorinzidenzen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Hauttumorinzidenzen nach dermalen Applikation von 2,6-Xylenol bei Mäusen		
	2,5 mg 2,6-Xylenol/Tier Befundung nach 20 Versuchswochen	Kontrollen (Benzol) Befundung nach 24 Versuchswochen
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	26/30	27/32
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,15	0,15
% der überlebenden Tiere mit Papillomen ¹	8	11
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	0	0
¹ keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit		

2,6-Xylenol führte also in diesem Versuch zu keiner Erhöhung der Anzahl von Papillomen an der Haut. Karzinome an der Haut traten weder bei den Kontrollen noch bei den behandelten Tieren auf (Boutwell und Bosch, 1959).

Weiterhin wurde an dem gleichen Mäusestamm die Aktivität von 2,6-Xylenol als Tumorpromotor geprüft. 2 bis 3 Monate alten weiblichen Tieren wurde zunächst 9,10-Dimethyl-1,2-benzanthracen (DMBA) in einer Dosierung 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 2,6-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 2,6-Xylenol und dienten als Kontrollen. 2,6-Xylenol führte zu einer geringfügigen Schädigung der Haut bzw. zu Haarausfall (keine weiteren Angaben). Die Ergebnisse nach 15 Behandlungswochen sind in der Tabelle 4 zusammengestellt. Insgesamt wurden die Kontrollen 53 Wochen und die mit 2,6-Xylenol behandelten Tiere 23 Wochen im Versuch belassen.

Tabelle 4. Promotorwirkung von 2,6-Xylenol an der Haut von Mäusen nach Initiationsbehandlung mit DMBA		
	Kontrollen	2,6-Xylenol
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	16/20	27/30
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,13	0,44
% der überlebenden Tiere mit Papillomen ¹	13	30
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	0	4
	nach 53 Versuchswochen	nach 23 Versuchswochen
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	6	11
¹ keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit		

Die Tabelle 4 zeigt die erhöhten Inzidenzen von Papillomen und Karzinomen an der Haut nach zusätzlicher Applikation von 2,6-Xylenol im Vergleich zur nur mit DMBA behandelten Kontrolle. Der Effekt war allerdings nicht so deutlich wie bei den parallel geprüften Stoffen 2,4-Xylenol, 3,5-Xylenol und Phenol. Die Autoren kamen zu dem Schluss, das 2,6-Xylenol eine fragliche tumorpromovierende Eigenschaft besitzt (Boutwell und Bosch, 1959).

Sowohl die Kanzerogenitätsstudie als auch die Studie zur tumorpromovierenden Eigenschaft von 2,6-Xylenol lassen eine schlüssige Bewertung des kanzerogenen Potenzials aus folgenden Gründen nicht zu:

- Die geringe Tierzahl schränkt eine Bewertung der Ergebnisse ein.
- Angaben zur Tumorzinzidenz 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 geringfügige korrosive Wirkung, sodass zu vermuten ist, dass sie über der für Kanzerogenitätsstudien maximal verträglichen Dosis lagen.
- Als Lösemittel diente Benzol, dessen Verwendung problematisch sein dürfte. Von Bedeutung könnte ein möglicher Kombinationseffekt von Benzol, 2,6-Xylenol und/oder der während der Versuchsdurchführung aufgetretenen Hautreizungen von 2,6-Xylenol sein.
- Eine konsequente histopathologische Untersuchung der Tumoren erfolgte nicht.

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

Am perfundierten und ventilierten Herz-Lungen-Präparat eines weiblichen Kaninchens (2,9 kg schwer) wurde die durch wiederholte Gabe von 50 µg Adenosintriphosphat erzeugte Vasokonstriktion durch eine einmalige Zugabe von 1 mg 2,6-Xylenol zum Perfusionsmedium (Kaninchenblut, 264 ml/Minute) fast vollständig aufgehoben (Lunde et al., 1968).

An isolierten Trachealringen von 16 bis 17 Tage alten Hühnerembryonen verursachte 2,6-Xylenol in vitro in einer Konzentration von 5 mM (entsprechend 611 µg/ml) im Kulturmedium nach 12 Minuten Ziliostase. Die Autoren betrachteten diesen Zeitpunkt als Maß für die Zilientoxizität und bewerteten 2,6-Xylenol in einer Skala von 0 bis 9 mit 8 (Pettersson et al., 1982; Curvall et al., 1984).

2,6-Xylenol hemmte bei 3T3-Mäusefibroblasten die Prostaglandin-E₂-Synthese. Die ID₅₀ betrug 0,1 µM, entsprechend 0,012 µg/ml (Lindgren et al., 1977).

Als Maß für die Zytotoxizität von chemischen Stoffen wurden die Ergebnisse aus 4 in vitro-Kurzzeittesten herangezogen, in denen 2,6-Xylenol getestet worden war. Gemessen wurde die Hemmung des Zellwachstums in einer permanenten Kultur von Ascites-Sarkom-Zellen (BP8) nach 48 Stunden Inkubation von 3 ml Zellsuspension (4000 Zellen/ml), der 1 mM 2,6-Xylenol (entsprechend 122 µg/ml) zugesetzt worden war, sowie die Wirkung der gleichen 2,6-Xylenol-Konzentration auf den oxidativen Stoffwechsel von frisch isolierten braunen Fettzellen von erwachsenen Hamstern in Sus-

pension (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 2,6-Xylenol bestimmt. Die Zellen wurden durch Inkubation mit ^3H -Uridin an den zytoplasmatischen Uridinnukleotiden markiert. Der Zellrasen mit einer Dichte von 10000 Zellen/cm² wurde 30 Minuten bei 37 °C mit einem Medium inkubiert, dem 25 mM 2,6-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 vierter Kurzzeittest wurde die bereits vorstehend beschriebene Zilientoxizität, gemessen an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen, herangezogen (siehe Pettersson et al., 1982; vorstehend). 2,6-Xylenol hemmte das Zellwachstum zu 70 bis 79 %, den oxidativen Stoffwechsel zu 60 bis 69 % und schädigte die Membranen der Lungenfibroblasten zu 70 bis 79 %. Die Ziliostase trat nach 12 Minuten ein, was als 80 bis 89 % Zilientoxizität gewertet wurde. Die Autoren bewerteten 2,6-Xylenol im Vergleich mit 304 weiteren untersuchten Stoffen als zytotoxisch hoch aktiv (Curvall et al., 1984).

Die Veränderungen der osmotischen Eigenschaften von Erythrozyten durch 2,6-Xylenol wurde in vitro untersucht. Suspensionen von Rattenerythrozyten wurde 2,6-Xylenol in Konzentrationen von 0,005 bis 0,1 % zugesetzt und die Hämolyse beobachtet. Bei diesen Konzentrationen trat ein antihämolytischer Effekt auf, der bei 0,05 und 0,075 % am deutlichsten ausgeprägt war (Konstantinov et al., 1982).

8 Erfahrungen beim Menschen

Es wurde eine Untersuchung durchgeführt, ob 2,6-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 (81×10^{-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 81×10^{-3} mmol/ml 2,6-Xylenol (entsprechend 9,90 mg/ml) sowie mit entsprechenden Verdünnungen getestet. Nur ein Patient zeigte mit der höchsten Konzentration an 2,6-Xylenol eine positive Reaktion. Dieser Patient reagierte auch gegen 5 der 6 eingesetzten Methylphenole allergisch. In einer Kontrollgruppe von 20 Personen konnte weder durch Methylphenole noch durch 2,6-Xylenol eine allergische Reaktion ausgelöst werden. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 2,6-Xylenol möglicherweise mit Methylphenolen Kreuzreaktionen auslöst (Bruze und Zimerson, 1997).

Der Geruch von 2,6-Xylenol wurde als phenolartig beschrieben und die Geruchsschwelle mit 500 ppb angegeben (gelöst in Wasser, keine weiteren Angaben). Hohe Konzentrationen in Wasser hatten einen adstringierenden, bitteren Geschmack, geringere einen süßlichen Geschmack. Die Geschmacksschwelle betrug 120 µg/l, entsprechend 120 ppb (Maazik, 1968).

In einer anderen Untersuchung zur Geruchsschwellenprüfung wurden aus einer ethanolischen 2,6-Xylenol-Lösung Verdünnungen mit geruchs- und geschmacksfreiem Talsperrenwasser hergestellt. Sie betragen 0,1, 1,0 und 10 mg/l und wurden erforderlichenfalls auf unter 0,1 mg/l weiter verdünnt. Diese Verdünnungen 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).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 2,6-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).

Aufgrund der in Kapitel 7.2 beschriebenen Versuche und der Geruchsschwellenprüfung ($EC_{16} = 0,085$ mg/m³) wurde in der ehemaligen UDSSR

für 2,6-Xylenol eine Außenluftkonzentration von 0,01 mg/m³ mit einer Spitzenbegrenzung von 0,02 mg/m³ empfohlen (Larionov et al., 1983).

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
Test study on the toxicity of 2,6-dimethylphenol (2,6-Xylenol), 5 administrations by gavage in olive oil
unveröffentlichter Bericht, Project No. 11C0774/90090 (1991)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- BASF AG, Abteilung Toxikologie
Report on the study of the oral toxicity of 2,6-dimethylphenol (2,6-Xylenol, BG No.: 138) in rats after administration by gavage in olive oil for 4 weeks
unveröffentlichter Bericht, Project No. 21C0774/90124 (1993)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- BASF AG, Abteilung Toxikologie
2,6-Xylenol - Maximization test in guinea pigs
unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 30H0612/962326 (1998 a)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- BASF AG, Abteilung Toxikologie
Cytogenetic study in vivo with 2,6-Xylenol in the mouse micronucleus test, single oral administration
unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 26M0612/964404 (1998 b)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- Battelle (Battelle Memorial Institute, Columbus, Ohio, USA)
10-Day repeated-exposure inhalation toxicity study of 2,6-xylenol in rats
Bericht, Project No. N4886-2000 (1991)
im Auftrag der General Electric Company
NTIS/OTS 0527745-1
- BG Chemie (Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie)
TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNG Nr. 137 2,4-Xylenol (2004)
- 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., 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)

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft, Senatskommission zur Prüfung gesundheits-schädlicher 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)

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.)
Römpf-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)

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)

Konstantinov, J.M., Larionov, A.G., Mdjeleskaja, O.G., Tschernozova, G.L., Botschkina, L.I.
Veränderungen der osmotischen Resistenz der Erythrozyten von Ratten nach Exposition von 2,6-Dimethylphenol in vivo und in vitro (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., Heft 12, 64 (1982)

Larionov, A.G.
Experimentelle Materialien für die Beurteilung der Toxizität von 2,6-Dimethylphenol (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., Heft 4, 43 - 46 (1976)

Larionov, A.G., Konstantinov, J.M., Tscherezova, G.L., Botchkina, L.I., Kosiborod, N.R.
Zur Begründung der Grenze für die zugelassene Konzentration von 2,6-Xylenol in Luft
(Atmosphäre) (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Sanit., Heft 1, 78 - 79 (1983)

Lide, D.R., Frederikse, H.P.R. (eds.)
CRC handbook of chemistry and physics
77th ed., p. 3-255
CRC Press, Boca Raton, New York, London, Tokyo (1997)

Lindgren, J.A., Claesson, H.E., Hammarström, S.
Inhibition of prostaglandin synthesis in mouse 3T3 fibroblasts and human platelets by
substituted phenols
Prostaglandins, 13, 1093 - 1102 (1977)

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)

Maazik, I.K.
Standards for dimethylphenol isomers in water bodies (englische Übersetzung aus dem
Russischen)
Gig. Sanit., 33, 329 - 334 (1968)

Merck KGaA
Sicherheitsdatenblatt gemäß EG-Richtlinie 91/155/EWG 2,6-Dimethylphenol (1999)

Microbiological Associates, Bethesda, Maryland, USA
Activity of T1570 in the Salmonella/microsomal assay for bacterial mutagenicity
Bericht, MA-Project No. T1570 (1980)
im Auftrag der Ethyl Corporation, Louisiana, USA
NTIS/OTS 0534388

Nishimura, H., Saito, S., Kishida, F., Matsuo, M.
Analysis of acute toxicity (LD₅₀-value) of organic chemicals to mammals by solubility pa-
rameter (δ). (3) Acute dermal toxicity to rabbits
Jpn. J., Ind. Health, 36, 428 - 434 (1994)

Pettersson, B., Curvall, M., Enzell, C.R.
Effects of tobacco smoke compounds on the ciliary activity of the embryo chicken tra-
chea in vitro
Toxicology, 23, 41 - 55 (1982)

Plzak, V., Doull, J.
A further survey of compounds for radiation protection
USAF Radiation Laboratory of the University of Chicago, Report AD 691 490 (1969)

RCC (Registration and Consulting Company Ltd.)
Chromosome aberration assay in Chinese hamster V79 cells in vitro with 2,6-
dimethylphenol
Bericht, CCR Project 441803 (1994)
im Auftrag der GE Plastics, USA

Synthetic Chemicals Ltd.
Data sheet 2,6-xylenol (1988)

Uschdavini, E.R., Astafeva, I.K., Mamaeva, A.A.
Akute Toxizität von niedrigen Phenolen (deutsche Übersetzung aus dem Russischen)
Gig. Tr. Prof. Zabol., 18, 58 - 59 (1974)