

TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN

ISBN 0937-4248

3,5-Xylenol

Nr. 139

CAS-Nr. 108-68-9



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
Internet: www.bgchemie.de/toxikologischebewertungen

3,5-Xylenol

3,5-Dimethylphenol

Neben dieser TOXIKOLOGISCHEN BEWERTUNG existieren auch zu den isomeren Stoffen 2,4-Xylenol (Nr. 137) und 2,6-Xylenol (Nr. 138) TOXIKOLOGISCHE BEWERTUNGEN, die zum Vergleich herangezogen werden können.

1 Zusammenfassung und Bewertung

Nach den Ergebnissen von Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wird 3,5-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren vom Körper aufgenommen. Die Ausscheidung erfolgt fast ausschließlich als Konjugat der Glukuronsäure oder der Schwefelsäure mit dem Urin. Unter Heranziehung aller tierexperimentellen Befunde des Stoffes und seiner Isomeren 2,4- und 2,6-Xylenol kann die Annahme abgeleitet werden, dass 3,5-Xylenol vom Körper schnell aufgenommen und schnell wieder ausgeschieden und nicht in nennenswerten Mengen im Körper gespeichert wird.

Die zum Teil nur schlecht dokumentierten und lückenhaften Befunde zur akuten Toxizität von 3,5-Xylenol zeigen, dass der Stoff als gesundheitsschädlich anzusehen ist. Für die orale LD₅₀ bei Ratten werden Werte zwischen 1915 und 3620 mg/kg Körpergewicht und ein Wert von 608 mg/kg Körpergewicht angegeben. Für Mäuse liegen die oralen LD₅₀-Werte zwischen 477 und 620 mg/kg Körpergewicht. Für Kaninchen wird ein Wert von 1313 mg/kg Körpergewicht als orale LD₅₀ angegeben. Für die akute Toxizität nach dermalen Applikation liegt nur ein Befund an Ratten und ein Befund an Kaninchen vor. In beiden Fällen werden hohe Dosierungen von 2400 bzw. 2000 mg/kg Körpergewicht nach einmaliger Applikation ohne Todesfälle oder systemisch-toxische Wirkungen vertragen. Ein Inhalations-Risiko-Test an Ratten mit bei 24 °C mit 3,5-Xylenol angereicherter Luft erbringt keine Behandlungseffekte und mit 4 mg 3,5-Xylenol/m³ Luft behandelte Mäuse zeigen außer Schleimhautreizungen keine deutlichen toxischen Effekte. Eine nach intraperitonealer Applikation an Mäusen bestimmte LD₅₀ beträgt 156 mg/kg Körpergewicht. Klinische Symptome nach oraler

Verabreichung sind zunächst Beeinträchtigung des ZNS und Reizerscheinungen. Der Tod tritt durch Atemstillstand ein. Auch nach wiederholter oraler Verabreichung 7 Tage lang an Ratten erweist sich 3,5-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 ohne makroskopische oder mikroskopische Befunde an den Organen. Bei 4-wöchiger oraler Gabe von 3,5-Xylenol an Ratten in einer subakuten Studie gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407 in täglichen Dosen von 0 (Kontrollen), 30, 100 bzw. 300 mg/kg Körpergewicht kommt es ab 100 mg/kg Körpergewicht lediglich zu einer Körpergewichtsretardierung bei reduziertem Futterverbrauch und zu Salivation ohne weitere relevante toxische Effekte. Der no effect level beträgt 30 mg/kg Körpergewicht.

Die Wirkung von 3,5-Xylenol an der Haut von Kaninchen wird in älteren, nicht den heute gültigen Richtlinien genügenden Studien als stark reizend beschrieben. Modernere Untersuchungen kommen zu dem Schluss, dass 3,5-Xylenol an der Kaninchenhaut nicht reizend bzw. in einer 1-prozentigen Lösung in Lutrol E 400 reizend wirkt. Am Kaninchenauge ist 3,5-Xylenol stark reizend und führt zu Hornhauttrübungen sowie zu Irritationen der Konjunktiven mit Rötung, Chemosis und Sekretabsonderung.

Die hautsensibilisierende Wirkung von 3,5-Xylenol ist in einem Maximierungstest nach Magnusson und Kligman gemäß OECD-Richtlinie Nr. 406 am Meerschweinchen geprüft worden. Nach einer ersten Auslösung mit einer 0,5-prozentigen 3,5-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 zeigen bis zu 6/20 Tieren eine Hautreaktion. Eine zweite Auslösung in gleicher Weise führt aber nur bei 1/20 Tieren zu einer Hautreaktion. Zudem werden die gleichen Hautreaktionen bei einigen Tieren auch durch das Lösemittel Lutrol E 400 hervorgerufen, sodass aus dem Ergebnis der Untersuchung kein hautsensibilisierendes Potenzial für 3,5-Xylenol abgeleitet werden kann.

Weder in vitro noch in vivo kann in den vorliegenden Untersuchungen eine gentoxische Wirkung von 3,5-Xylenol nachgewiesen werden. Verschiedene Salmonella/Mikrosomen-Teste zeigen mit und ohne metabolische Aktivierung ein negatives Ergebnis wie auch je ein Test mit Escherichia coli und Saccharomyces cerevisiae und eine Untersuchung auf Chromosomenaberrationen an Rattenleberzellen. Auch ein Mikrokerntest an Mäusen mit oraler Applikation gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 474 ist negativ verlaufen. Danach ist 3,5-Xylenol als nicht mutagen anzusehen.

Die vorliegenden Versuchsergebnisse zur kanzerogenen Wirkung von 3,5-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 Potentials von 3,5-Xylenol nur ganz bedingt zu verwenden, obgleich unter der 3,5-Xylenol-Behandlung die Häufigkeit der Papillome und Karzinome der Haut ansteigt. Das Gleiche gilt für einen dermalen Promotionsversuch an Mäusen mit DMBA als Initiator, in dem die Inzidenz an Papillomen erhöht ist. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen gestatten weder den Schluss, dass 3,5-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 3,5-Xylenol eine deutliche Zytotoxizität. In einer Prüfanordnung mit 4 Kurzzeittesten (Zellwachstum, oxidativer Zellstoffwechsel, Zellmembranschädigung, Zilientoxizität an isolierten Trachealringen von Hühnerembryonen) erweist sich 3,5-Xylenol im Vergleich zu 304 mitgeprüften Stoffen als deutlich zytotoxisch, jedoch als weniger wirksam als die ebenfalls geprüften Isomere 2,4- und 2,6-Xylenol.

Die Geruchsschwelle von in Wasser gelöstem 3,5-Xylenol beträgt bei 20 bis 22 °C 5 ppm (entsprechend 5 mg/l).

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 3,5-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

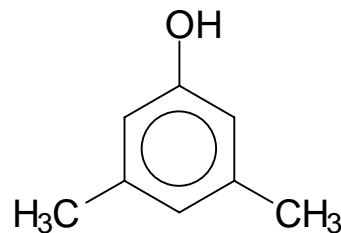
2.1	Gebrauchsname	3,5-Xylenol
2.2	IUPAC-Name	3,5-Dimethylphenol
2.3	CAS-Nr.	108-68-9
2.4	EINECS-Nr.	203-606-5

3 Synonyme, Trivial- und Handelsnamen

Benzene, 1,3-dimethyl-5-hydroxy-
3,5-Dimethylphenol
3,5-DMP
1-Hydroxy-3,5-dimethylbenzene
1-Hydroxy-3,5-dimethylbenzol
5-Hydroxy-1,3-dimethylbenzol
5-Hydroxy-m-xylene
5-Hydroxy-m-xylol
5-Oxy-1,3-dimethylbenzol
5-Oxy-m-xylenol
Phenol, 3,5-dimethyl-
sym.-m-Xylenol
1,3,5-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	63,27	(Fiege, 2001)
		63,6	(Lide und Frederikse, 1997)
		64	(Falbe und Regitz, 1997)
5.3	Siedepunkt, °C	147,88 (bei 100 hPa)	(Fiege, 2001)
		220	(Falbe und Regitz, 1997)
		221,69 (bei 1013 hPa)	(Fiege, 2001)
		221,7 (bei 1013 hPa)	(Lide und Frederikse, 1997)

5.4	Dampfdruck, hPa	0,29 (bei 25 °C) 333,92 (bei 182,4 °C) (Synthetic Chemicals, 1988)
5.5	Dichte, g/cm ³	0,968 (bei 20 °C) (Lide und Frederikse, 1997) 1,115 (bei 25 °C) (Fiege, 2001)
5.6	Löslichkeit in Wasser	0,49 % (bei 25 °C) (Fiege, 2001)
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	keine Information vorhanden
5.10	Umrechnungsfaktor	1 ml/m ³ (ppm) \triangleq 4,99 mg/m ³ 1 mg/m ³ \triangleq 0,20 ml/m ³ (ppm) (bei 1013 hPa und 25 °C)

6 Herstellung, Produktionsmenge und Verwendung

6.1 Herstellung

3,5-Xylenol ist ein Inhaltsstoff des Steinkohlenteers. Es kann durch Methylierung von Phenol hergestellt werden (Falbe und Regitz, 1997).

Aus thermischen Crack-Prozessen; katalytische Gasphasen-Demethanisierung von Isophoron; Oxidation von 3,5-Dimethylcumol; alkalische Hydrolyse von 3,5-Dimethylchlorbenzol (Fiege, 2001).

6.2 Hergestellte oder eingeführte Menge

> 1000 t/Jahr (VCI, 1988).

6.3 Verwendung

Zur Herstellung von Xylenol-Formaldehyd-Harzen, Weichmachern, Trixylenolphosphaten als hitzebeständige Hydraulikflüssigkeiten, Insektiziden,

Acariziden, Mollusciziden; Zwischenprodukt zur Herstellung von Farbstoffen und Pharmazeutika; Verwendung als Desinfektionsmittel und industrielles Konservierungsmittel (Fiege, 2001).

7 Experimentelle Befunde

7.1 Toxikokinetik und Metabolismus

Nach den Ergebnissen von Studien mit einmaliger und wiederholter Verabreichung wird 3,5-Xylenol nach Applikation auf die Haut oder in den Magen von Versuchstieren vom Körper aufgenommen. Quantitative Untersuchungen zur Geschwindigkeit der Aufnahme und Ausscheidung sowie zur Verteilung im Organismus sind nicht durchgeführt worden. Man kann jedoch aus den gesamten tierexperimentellen Daten, die für diesen Stoff und seine Isomeren 2,4-Xylenol und 2,6-Xylenol vorliegen, die Annahme ableiten, dass 3,5-Xylenol schnell aufgenommen und schnell wieder ausgeschieden und nicht in nennenswerten Mengen im Körper gespeichert wird.

An Kaninchen (2 bis 3 kg schwer) wurde untersucht, in welcher Form 3,5-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 Zeitraum der Urinsammlung fehlen. Es wurde lediglich von einer mittleren täglichen und wöchentlichen Exkretion gesprochen. Gemessen wurde die ausgeschiedene Menge an nicht metabolisiertem 3,5-Xylenol sowie an Konjugat mit Glukuronsäure und Schwefelsäure. Während nur sehr wenig 3,5-Xylenol, im Mittel 1 % der applizierten Menge, als nicht metabolisiert im Urin wieder ausgeschieden wurde, konnten im Mittel 83 % des 3,5-Xylenols als Glukuronsäurekonjugat und 10 % 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 3,5-Xylenols, von denen jedoch nur 2,5-Dihydroxy-1,3-dimethylbenzol identifiziert wurde. Die Daten zeigten, dass der wesentliche Abbauweg des 3,5-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 3,5-Xylenol sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Danach ist der Stoff nach oraler Verabreichung an Mäuse und Ratten als gesundheitsschädlich anzusehen. Die nach dermalen und inhalativen Verabreichung erhobenen Befunde lassen den Schluss zu, dass der Stoff bei diesen Expositionswegen nur eine sehr geringe akute toxische Wirkung besitzt.

Anfang Tabelle 1

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von 3,5-Xylenol					
Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekte	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Ratte	oral	1000 oder 2000, 10-prozentige Lösung in Maiskeimöl	1/2 eingesetzten Tieren bei 2000 mg/kg Körpergewicht verendet; keine Todesfälle bei 1000 mg/kg Körpergewicht (2 Tiere); bei allen behandelten Tieren Nierenschäden	keine Angaben	Dow, 1962
Ratte	oral	608, wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Krämpfe, Bewegungsstörungen	15 Tage	Maazik, 1968
Ratte	oral	1915, in öliger Lösung	LD ₅₀	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974
Ratte	oral	2250, in öliger Lösung	LD ₅₀ ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand	keine Angaben	Uschdavini et al., 1979
Ratte, männlich, weiblich, Sprague-Dawley, SPF	oral	3620, in Polyethylenglykol 300	LD ₅₀ ; Sedation, Reizung der Magenschleimhaut	14 Tage	Reprotox, 1981 a
Maus	oral	477, wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Krämpfe, Bewegungsstörungen	15 Tage	Maazik, 1968
Maus	oral	836, in öliger Lösung	LD ₅₀ ; Apathie, Seitenlage, Atemstillstand	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974, 1979
Maus, männlich	oral	620, in Baumwollsaamenöl	LD ₅₀ ; Ödeme und Blutfülle in der Lunge, Blutungen im Dünndarm	10 Tage	McOmie et al., 1949
Kaninchen	oral	1313, wässrige Suspension	LD ₅₀ ; Atemnot, Krämpfe, Bewegungsstörungen	15 Tage	Maazik, 1968
Ratte, männlich, weiblich, Sprague-Dawley, SPF	dermal	> 2400, in Polyethylenglykol 300	LD ₅₀ ; keine Reaktion bei den behandelten Tieren	14 Tage	Reprotox, 1981 b
Kaninchen	dermal	> 2000, wässrige Suspension	LD ₅₀ ; keines der 2 eingesetzten Tiere bei 2000 mg/kg Körpergewicht verendet; mäßige Nekrosen, Ödeme und Hyperämie am Applikationsort	keine Angaben	Dow, 1962
Ratte, männlich, weiblich	inhalativ	bei 24 °C mit den flüchtigen Anteilen angeereicherte Luft für 7 Stunden	keinerlei Behandlungseffekte	14 Tage	Reprotox, 1981 c

Tabelle 1. Daten zur akuten Toxizität von 3,5-Xylenol

Spezies, Stamm, Geschlecht ¹	Zufuhrweg	Dosis (mg/kg Körpergewicht)	Effekte	Nachbeobachtungszeitraum	Literatur
Maus	inhalativ	4 mg/m ³	keine Todesfälle; Schleimhautreizungen, Erhöhung der spontanen Bewegungsaktivität	keine Angaben	Uschdavini et al., 1974
Maus	intraperitoneal	156, in Dimethylsulfoxid	LD ₅₀	24 Stunden	Biagi et al., 1975

¹ falls angegeben

Ende Tabelle 1

Klinische Symptome nach oraler Verabreichung waren Beeinträchtigung des ZNS und Reizerscheinungen. Für die toxische Wirkung von 3,5-Xylenol war es von Bedeutung, ob der Stoff unverdünnt oder in Lösung oder als 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.

In einem Vorversuch zu einer 4-Wochen-Studie wurden Gruppen von je 3 männlichen und 3 weiblichen Ratten (Charles River) an 7 Tagen täglich mit einer Dosis von 0 (Kontrollen), 250, 500 oder 1000 mg 3,5-Xylenol/kg Körpergewicht, suspendiert in Weizenkeimöl, 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 wurden diese Effekte in abgeschwächter Form beobachtet. Die untere Dosisgruppe zeigte keine Zeichen von Toxizität. Eine leichte Tendenz zur Verringerung des Körpergewichtes und der Futteraufnahme im Vergleich zu den Kontrollen wurde bei allen mit 3,5-Xylenol behandelten Tieren beobachtet. Makroskopisch wurden keine Veränderungen an den Organen beobachtet und die Organgewichte entsprachen denen der Kontrollen (HRC, 1993).

Die Prüfung der subakuten oralen Toxizität erfolgte gemäß der OECD-Richtlinie Nr. 407. Je 5 männliche und 5 weibliche Charles-River-Ratten (mittleres Ausgangsgewicht 158,25 bzw. 138,5 g) erhielten täglich 7-mal pro Woche 0 (Kontrollen), 30, 100 bzw. 300 mg 3,5-Xylenol (99,7-prozentig)/kg Körpergewicht als Suspension in Maiskeimöl mittels Schlundsonde über einen Zeitraum von 28 Tagen. 300 mg/kg Körpergewicht bewirkten verstärkte Salivation und feuchtes Fell, was sporadisch auch bei den Ratten der 100 mg/kg Körpergewicht-Gruppe beobachtet wurde. In den beiden oberen Dosierungen kam es außerdem bei den männlichen Tieren zu ge-

ringerem Futtermittelverbrauch und leicht verzögertem Körpergewichtszuwachs. In der zweiten Woche war bei den männlichen Ratten der 300 mg/kg Körpergewicht-Gruppe und bei den weiblichen Ratten der 100 und 300 mg/kg Körpergewicht-Gruppen der Trinkwasserverbrauch erhöht. Hämatologisch und klinisch-chemisch ergaben sich keine substanzbedingten Veränderungen, desgleichen hinsichtlich der Organengewichte und der histopathologischen Befunde. Aufgrund der klinischen Symptomatik (Salivation, feuchtes Fell) und der in den beiden oberen Dosisgruppen auftretenden Körpergewichtsretardierung wurde ein no observed effect level von 30 mg/kg Körpergewicht abgeleitet (HRC, 1993).

7.3 Haut- und Schleimhautverträglichkeit

Festes 3,5-Xylenol verursachte nach Auftragen auf die Haut von Ratten Nekrosen (keine weiteren Angaben; Uschdavini et al., 1974).

2600 mg 3,5-Xylenol/kg Körpergewicht wurden als fester Stoff auf die geschorene Rückenhaut von einem Kaninchen aufgetragen und dort für 24 Stunden fixiert (okklusive Behandlung). Das Tier überlebte die Behandlung. An der Applikationsstelle entstanden Erytheme, Nekrosen mit Schorfbildung und Vernarbungen. Wurde 3,5-Xylenol als Lösung in Ether in einer Dosis von 420 mg/kg Körpergewicht auf die Kaninchenhaut aufgestrichen (offene Behandlung), so wurde die Haut innerhalb von 24 Stunden pergamentartig und nach 10 Tagen waren oberflächliche Nekrosen ausgebildet. Resorptive Vergiftungserscheinungen traten nicht auf. Die Autoren bezeichneten den Stoff als stark reizend (McOmie et al., 1949).

Kaninchen erhielten 3,5-Xylenol in fester Form oder als 10-prozentige Lösung in „Dowanol“ auf die Bauchhaut appliziert, die entweder intakt oder skarifiziert war. Über die verwendeten Dosierungen und die Einwirkungszeiten wurden keine Angaben gemacht. Nach einmaliger Applikation des Feststoffes entstanden an der intakten wie an der skarifizierten Haut leichte Hyperämie, Ödeme und mäßige Nekrosen, die mit mäßiger Vernarbung innerhalb von 21 Tagen abheilten. Wurde die intakte Bauchhaut 10-mal mit der Lösung von 3,5-Xylenol behandelt, so kam es zur Bildung leichter Hyperämie und Reizerscheinungen. An der Haut des Ohres wurde nach 10 Behandlungen mit der 3,5-Xylenol-Lösung keine Reizung beobachtet und an der skarifizierten Bauchhaut nach 3-maliger Behandlung nur sehr leicht-

te Effekte. Im Patch-Test an Kaninchen bewirkte 3,5-Xylenol in fester Form nach einer halben Minute keine Reizung, nach einer Minute leichte Hyperämie, nach 5 Minuten leichte Hyperämie mit mäßiger Verätzung und nach 10 Minuten mäßige Hyperämie mit mäßiger Verätzung (keine weiteren Angaben; Dow, 1962). 3,5-Xylenol ist danach als stark reizend anzusehen.

Die primäre Hautreizwirkung von 3,5-Xylenol (keine Angaben zum Reinheitsgrad) wurde weiterhin an der intakten und der skarifizierten Haut von 6 weißen Neuseeland-Kaninchen nach der Methode der Consumer Product Safety Commission der USA (Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.41) untersucht. Die Dosierung betrug zweimal 500 mg/Tier (je 500 mg auf der intakten und der skarifizierten Haut jedes Tieres, angefeuchtet mit je 0,5 ml Polyethylenglykol 400), die Einwirkungszeit 24 Stunden okklusiv. Nach 24 und 72 Stunden wurden die Befunde gemäß der ETAD-Empfehlungen bewertet. Zum Befundungszeitpunkt 24 Stunden zeigten 3 von 6 Kaninchen sowohl an der intakten als auch an der skarifizierten Haut ein sehr leichtes Ödem, das nach 72 Stunden reversibel war. Der primäre Reizindex betrug 0,25, wonach der Stoff gemäß der ETAD-Vorschläge als nicht reizend bewertet wurde (Reprotox, 1981 d).

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 3,5-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 auf die geschorene Rückenhaut appliziert, um eine nicht reizende Konzentration zu ermitteln. Die 3,5-Xylenol-Lösungen wurden auf ein 2 cm x 2 cm großes Filterpapier aufgetragen und okklusiv für 24 Stunden auf der Haut belassen. Die Behandlung wurde nach 2 Tagen noch einmal wiederholt. Die minimale, noch reizende Konzentration betrug 1 %, die nicht reizende maximale Konzentration 0,5 % (BASF, 1999).

Die Applikation von 30 µl einer 40-prozentigen 3,5-Xylenol-Lösung (entsprechend 12 mg; gelöst in Ethylenglykol) auf die Cornea von Kaninchen bewirkte nach 24 und 72 Stunden eine schwere Reizung (maximale Schädigung nach Draize). Die Instillation von Fluorescein 24 Stunden nach der 3,5-Xylenol-Applikation ließ eine 90-prozentige Schädigung der Cornea erkennen (McOmie et al., 1949).

Die Instillation von 5 µl einer 5-prozentigen 3,5-Xylenol-Lösung (entsprechend 0,25 mg; gelöst in Ethylenglykol) in den Konjunktivalsack von Kanin-

chen verursachte innerhalb von 24 Stunden nach der Applikation eine ausgeprägte Reizung der Schleimhaut und Nekrosen; eine 1-prozentige Lösung (entsprechend 0,05 mg) führte zu einer leichten bis mittelstarken Reizung der Schleimhäute (keine weiteren Angaben; Carpenter und Smyth, 1946).

2 Kaninchen wurde 3,5-Xylenol in den Konjunktivalsack eines Auges instilliert. Bei einem Kaninchen wurde das Auge nach der Instillation mit Wasser gespült. Am nicht gespülten Auge entwickelten sich starke Konjunktivitis mit mäßiger Corneaschädigung und Iritis, die sich innerhalb von einer Woche nicht zurückbildeten. Es wurde vermutet, dass diese Schädigung zum teilweisen Verlust der Sehkraft führte. Wurde das Auge mit Wasser gespült, waren die Veränderungen ähnlich, bildeten sich aber innerhalb einer Woche vollständig zurück. Wurde die Untersuchung mit einer 10-prozentigen 3,5-Xylenol-Lösung wiederholt, so war die Spülung mit Wasser unwirksam und die Befunde waren nicht reversibel (keine weiteren Angaben; Dow, 1962).

Die Augenreizwirkung von 3,5-Xylenol wurde weiterhin an 6 weißen Neuseeland-Kaninchen nach den Angaben der Consumer Product Safety Commission der USA (Code of Federal Regulations, Title 16, Section 1500.42) untersucht. Die Tiere erhielten einmal 100 mg in den Konjunktivalsack eines Auges instilliert und die Befunde wurden 24, 48 und 72 Stunden nach der Instillation beurteilt. Die Bewertung erfolgte gemäß den Empfehlungen der ETAD nach Draize. Alle Kaninchen zeigten zu allen Befundungszeitpunkten Irritationen der Konjunktiven mit Rötung, Chemosis und Sekretabsonderung sowie Hornhauttrübungen, die während der Beobachtungsdauer von 3 Tagen nur wenig reversibel waren. Die Iris zeigte Gefäßinjektionen. Als mittlerer Reizwert ergab sich 58,4, wonach der Stoff nach den Vorgaben der ETAD als stark reizend bewertet wurde (Reprotox, 1981 e).

7.4 Sensibilisierende Wirkung

Die hautsensibilisierende Wirkung von 3,5-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 1 % 3,5-Xylenol (99,3 % rein) enthielt und nekrotische Hautveränderungen und Schwellungen bei allen behandelten Tieren hervorrief. Beide Kontrollen erhielten die Lösung mit Freund's Adjuvans ohne 3,5-Xylenol. Die eine Woche später erfolgende perkutane Induktion wurde mit einer 5-prozentigen 3,5-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 durchgeführt. Beide Kontrollgruppen erhielten nur Lutrol E 400. 3,5-Xylenol führte bei dieser Induktion zu Schwellungen und teilweise offenen Nekrosen an der Haut. 14 Tage später wurde den Tieren der Testgruppe und einer Kontrollgruppe eine 0,5-prozentige 3,5-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 zur Auslösung hautsensibilisierender Effekte auf die Haut gebracht. Die zweite Kontrollgruppe erhielt nur Lutrol E 400. In der Testgruppe zeigten 24 Stunden nach Entfernung des Patches 4/20 Tieren mäßige Erytheme und ein Tier schwache Erytheme, während bei den Kontrollen keine Hautanomalien auftraten. Nach weiteren 24 Stunden wurden bei 6/20 Tieren der Testgruppe schwache Erytheme beobachtet und bei einem Tier ein mäßiges Erythem, während auch hier die Kontrollen ohne Befund waren. Bei einer zweiten Auslösung eine Woche später, bei der allen Tieren einschließlich beider Kontrollen eine 0,95-prozentige 3,5-Xylenol-Lösung in Lutrol E 400 verabreicht wurde, konnte das Ergebnis der ersten Auslösung nicht bestätigt werden. Nur 1/20 Tieren zeigte ein schwaches Erythem nach 24 und 48 Stunden. Die Kontrollen waren ohne Befund. Das Lösemittel Lutrol E 400, das allen Tieren der Testgruppe an einer Extrastelle der Haut als Kontrolle appliziert worden war, führte bei der ersten Auslösung nach 24 Stunden bei 2/20 Tieren und nach 48 Stunden noch bei 1/20 Tieren, die gegen 3,5-Xylenol reagierten, zu gleichen Effekten wie für dieses beschrieben. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 3,5-Xylenol auf der Basis der erhobenen Befunde (positives Ergebnis bei der ersten Auslösung, das bei der zweiten Auslösung nicht bestätigt werden konnte, sowie positive Hautreaktionen auf das Vehikel selbst bei einigen Tieren, die bei der ersten Auslösung auf 3,5-Xylenol positiv reagiert hatten) unter Berücksichtigung der Bewertungskriterien der entsprechenden EG-Richtlinie bei den gegebenen Versuchsbedingungen nicht hautsensibilisierend wirkt (BASF, 1999).

7.5 Subchronische und chronische Toxizität

Keine Information vorhanden.

7.6 Gentoxizität

7.6.1 In vitro

Die vorliegenden Befunde zur gentoxischen Wirkung von 3,5-Xylenol in vitro sind in Tabelle 2 zusammengestellt. Die aufgeführten Teste an Bakterien, Hefe und zwei Leberzellkulturen verliefen alle negativ und ergaben keinen Hinweis auf ein gentoxisches Potenzial von 3,5-Xylenol.

Tabelle 2. In vitro-Gentoxizitätsteste mit 3,5-Xylenol					
Testsystem	geprüfter Konzentrationsbereich (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 98, 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	keine Angaben, 99 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Dean et al., 1985
Salmonella typhimurium TA 98, Präinkubationstest	1 - 544, nicht toxisch	S9-Mix aus Phenobarbital-induzierter Rattenleber	negativ, verstärkte aber die Wirkung von Benzo[a]pyren	nicht durchgeführt	Abe und Urano, 1994
Escherichia coli WP2, WP2uvrA	keine Angaben, 99 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Dean et al., 1985
Saccharomyces cerevisiae JD1, Test auf mitochondriale Genkonversion	keine Angaben, 99 % rein	S9-Mix aus Aroclor-induzierter Rattenleber	negativ	negativ	Dean et al., 1985
Rattenleberzellen RL1 und RL4, Chromosomenaberrationstest	0,125 - 0,5 der Konzentration, die 50 % Zellwachstumshemmung erzeugte	-	-	negativ	Dean et al., 1985

¹ sofern nicht angegeben, finden sich in den Publikationen keine Angaben zu zytotoxischen Wirkungen sowie zur Reinheit und/oder zu eventuellen Verunreinigungen des verwendeten 3,5-Xylenols

In einem Salmonella/Mikrosomen-Test wurde beobachtet, dass die zusätzliche Beigabe von 3,5-Xylenol im Präinkubationstest an Salmonella typhimurium TA 98 die mutagene Wirkung von Benzo[a]pyren und Trp-P-2 verstärkte. Die mutagene Wirkung von 2-Nitrofluoren, Trp-P-1 oder 2-Amino-

fluoren wurde im gleichen Test durch 3,5-Xylenol-Zugabe nicht beeinflusst. Die Autoren sahen diesen Befund nicht als Hinweis auf eine gentoxische Wirkung von 3,5-Xylenol an (Abe und Urano, 1994).

7.6.2 In vivo

Zur Prüfung der klastogenen Wirkung (Induktion von Chromosomenmutationen) sowie der Spindelgiftwirkung von 3,5-Xylenol wurde ein Mikrokern-test gemäß OECD-Richtlinie Nr. 474 durchgeführt. Gruppen von je 5 männlichen und 5 weiblichen Mäusen (Stamm NMRI, mittleres Gewicht 26,6 g) wurden mit 3,5-Xylenol (99,3 % rein), gelöst in Olivenöl, in den Dosierungen 0 (Kontrollen), 375, 750 oder 1500 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 1500 mg 3,5-Xylenol/kg Körpergewicht behandelten Tiere waren nach der Applikation in sehr schlechtem Allgemeinzustand mit gekrümmter Körperhaltung und struppigem Fell. Je ein männliches und ein weibliches Tier verendete. In einer zusätzlichen Gruppe mit der höchsten Dosierung, die mit einer zusätzlichen Kontrollgruppe für einen Tötungstermin 48 Stunden nach Applikation vorgesehen war, verstarben alle Tiere vor diesem Tötungstermin. Alle anderen Tiere wurden nach 24 Stunden getötet und Knochenmark aus dem Oberschenkel entnommen, ein Ausstrich angefertigt und angefärbt. 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 polychromatischen Erythrozyten im Verhältnis zur Zahl der normochromatischen Erythrozyten bestimmt. Während die Gruppen mit den Positivkontrollstoffen die erwarteten positiven Ergebnisse erbrachten, zeigte 3,5-Xylenol keinerlei Wirkung auf die untersuchten Parameter und hatte daher unter den eingesetzten Versuchsbedingungen weder einen klastogenen Effekt noch eine Spindelgiftwirkung (BASF, 1998).

7.7 Kanzerogenität

Die möglichen hautkanzerogenen Eigenschaften von 3,5-Xylenol wurden an 2 bis 3 Monate alten weiblichen Albino-Mäusen (Sutter, besonders tumorempfindlicher Stamm) überprüft. 30 Mäuse erhielten 2,5 mg 3,5-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 mit Benzol behandelt. Die Papillome und Karzinome wurden vornehmlich makroskopisch diagnostiziert. Eine umfassende histopathologische Untersuchung erfolgte nicht. 3,5-Xylenol führte zu einer ausgeprägten Schädigung der Haut bzw. zu Haarausfall (keine weiteren Angaben). Die Tumorinzidenzen sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tabelle 3. Hauttumorinzidenzen nach dermalen Applikation von 3,5-Xylenol bei Mäusen		
	2,5 mg 3,5-Xylenol/Tier Befundung nach 20 Versuchswochen	Kontrollen (Benzol) Befundung nach 24 Versuchswochen
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	22/30	27/32
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,91	0,15
% der überlebenden Tiere mit Papillomen ¹	55	11
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	5	0
	nach 28 Versuchswochen	
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	14	
¹ keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit		

3,5-Xylenol führte also in diesen Untersuchungen zu einem Anstieg der Papillom- und Karzinominzidenz an der Haut (Boutwell und Bosch, 1959).

Weiterhin wurde an dem gleichen Mäusestamm die Aktivität von 3,5-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 Kontroll-

len, 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 3,5-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 3,5-Xylenol und dienten als Kontrollen. 3,5-Xylenol führte zu einer ausgeprägten 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 3,5-Xylenol behandelten Tiere 23 Wochen im Versuch belassen.

Tabelle 4. Promotorwirkung von 3,5-Xylenol an der Haut von Mäusen nach Initiationsbehandlung mit DMBA		
	Kontrollen	3,5-Xylenol
Überlebensrate (Anzahl der überlebenden/eingesetzten Tiere)	16/20	20/30
Durchschnittliche Anzahl der Papillome/überlebendem Tier	0,13	0,90
% der überlebenden Tiere mit Papillomen ¹	13	40
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	0	0
	nach 53 Versuchswochen	nach 23 Versuchswochen
% der überlebenden Tiere mit Karzinomen ¹	6	5
¹ keine Angaben der Tierzahlen in der Originalarbeit		

Wie aus Tabelle 4 ersichtlich war die Papillominzidenz der Haut im Vergleich zu den Kontrollen auch bei dieser Versuchsanordnung erhöht. Karzinome an der Haut traten nicht vermehrt auf. Die Autoren kamen zu dem Schluss, dass 3,5-Xylenol deutliche tumorpromovierende Eigenschaft besaß, die denen des parallel geprüften Phenols gleich kamen (Boutwell und Bosch, 1959).

Sowohl die Kanzerogenitätsstudie als auch die Studie zur tumorpromovierenden Eigenschaft von 3,5-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 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 Lösemittel, 3,5-Xylenol und/oder der während der Versuchsdurchführung aufgetretenen korrosiven Wirkung von 3,5-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

An Ratten wurde mit einer Reihe von Phenolderivaten, darunter auch 3,5-Xylenol, die Bildung der durch Hyalintropfen (Anstau von α_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) 3,5-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 μ m dicken Gewebeschnitten sichtbar gemacht. 3,5-Xylenol bewirkte im semiquantitativen Vergleich keine Anhäufung von Hyalintropfen verglichen mit den Kontrollen (Hildebrand et al., 1997).

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 3,5-Xylenol zum Perfusionsmedium (Kaninchenblut, 264 ml/Minute) nicht beeinflusst. Das stand in deutlichem Gegensatz zu den Befunden der parallel geprüften Isomere 2,4- und 2,6-Xylenol, die unter gleichen Bedingungen die Vasokonstriktion fast vollständig aufhoben (Lunde et al., 1968).

3,5-Xylenol wurde auf seine hämolytische Wirkung an Rattenerthrozyten *in vitro* geprüft. 1 bis 10 µl 3,5-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 ED₅₀ für die Hämolyse betrug 2 mM oder 244 µg/ml (Biagi et al., 1975).

An isolierten Trachealringen von 16 bis 17 Tage alten Hühnerembryonen verursachte 3,5-Xylenol *in vitro* in einer Konzentration von 5 mM (entsprechend 611 µg/ml) im Kulturmedium nach 15 Minuten eine Ziliostase. Die Autoren betrachteten diesen Zeitpunkt als Maß für die Zilientoxizität und bewerteten 3,5-Xylenol in einer Skala von 0 bis 9 mit 7 (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 3,5-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 3,5-Xylenol (entsprechend 122 µg/ml) zugesetzt worden war, sowie die Wirkung der gleichen 3,5-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. Die Sauerstoffaufnahme der Zellsuspension wurde polarographisch gemessen. Weiterhin wurde an einer 20 bis 35 Generationen alten Kultur menschlicher embryonaler Lungenfibroblasten die Membranschädigung durch 3,5-Xylenol bestimmt. Die Zellen wurden durch Inkubation mit ³H-Uridin an den zytoplasmatischen Uridinnukleotiden markiert. Der Zellra-

sen mit einer Dichte von 10000 Zellen/cm² wurde 30 Minuten bei 37 °C mit einem Medium inkubiert, dem 25 mM 3,5-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). 3,5-Xylenol hemmte das Zellwachstum zu 40 bis 49 %, den oxidativen Stoffwechsel zu 80 bis 89 % und schädigte die Membranen der Lungenfibroblasten zu 60 bis 70 %. Die Ziliostase trat nach 15 Minuten ein, was als 70 bis 79 % Zilientoxizität gewertet wurde. Die Autoren bewerteten 3,5-Xylenol im Vergleich mit 304 weiteren untersuchten Stoffen als deutlich zytotoxisch wirksam, jedoch weniger wirksam als die auch geprüften Isomeren 2,4- und 2,6-Xylenol (Curvall et al., 1984).

3,5-Xylenol hemmte in 3T3-Mäusefibroblastenkulturen die Prostaglandin-E₂-Synthese. Die ID₅₀ betrug 15 µM, entsprechend 1,83 µg/ml. 3,5-Xylenol wirkte damit schwächer als das Isomer 2,6-Xylenol mit einer ID₅₀ von 0,1 µM, entsprechend 0,012 µg/ml (Lindgren et al., 1977).

8 Erfahrungen beim Menschen

Der Geruch von 3,5-Xylenol wurde als phenolartig beschrieben und die Geruchsschwelle mit 10 ppm angegeben (gelöst in Wasser; keine weiteren Angaben). Hohe Konzentrationen in Wasser hatten einen bitteren, adstringierenden Geschmack, geringere einen süßlichen Geschmack. Die Geschmacksschwelle betrug ebenfalls 10 mg/l, entsprechend 10 ppm (Maazik, 1968).

In einer anderen Untersuchung zur Geruchsschwellenprüfung wurden aus einer ethanolischen 3,5-Xylenol-Lösung Verdünnungen mit geruchs- und geschmacksfreiem Talsperrenwasser hergestellt. Sie betrug 0,1, 1,0 oder 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 lag bei 5 mg/l, entsprechend 5 ppm (Dietz und Traud, 1978).

Weiterhin wurde die Geruchsschwellenkonzentration von 3,5-Xylenol in Wasser durch 2 bis 4 Probanden bei 30 °C mit 333 µg/l, entsprechend 333 ppb, und bei 60 °C mit 714 µg/l, entsprechend 714 ppb, bestimmt (Hoak, 1957).

9 Einstufungen und Grenzwerte

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft (MAK-Kommission) hat 3,5-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).

Für die ehemalige UDSSR wurde für 3,5-Xylenol ein TLV-Wert von 2 mg/m³ angegeben (Sidorov und Golubovich, 1991).

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

Abe, A., Urano, K.

Influence of chemicals commonly found in a water environment on the Salmonella mutagenicity test

Science Total Environ., 153, 169 - 175 (1994)

BASF AG, Abteilung Toxikologie

Cytogenetic study in vivo with 3,5-Xylenol in the mouse micronucleus test, single oral administration

unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 26M0613/964405 (1998)

im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

BASF AG, Abteilung Toxikologie

3,5-Xylenol - Maximization test in guinea pigs

unveröffentlichter Bericht, Projekt No. 30H0613/962327 (1999)

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)

Carpenter, C.P., Smyth, H.F., jr.

Chemical burns of the rabbit cornea

Am. J. Ophthalmol., 29, 1363 - 1372 (1946)

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)

Dean, B.J., Brooks, T.M., Hodson-Walker, G., Hutson, D.H.

Genetic toxicology testing of 41 industrial chemicals

Mutat. Res., 153, 57 - 77 (1985)

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)

Dow (The Dow Chemical Company, Biochemical Research Laboratory)
Results of range finding toxicological tests on 3,5-xylenol
Bericht (1962)
NTIS/OTS 0517019

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 xylenols
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)

Hildebrand, H., Hartmann, E., Popp, A., Bomhard, E.
Quantitation of α_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 Ltd., England)
3,5-Dimethylphenol (BG catalogue No.: 139) - twenty-eight day oral toxicity study in the rat
unveröffentlichter Bericht Nr. BGH 39/911210 (1993)
im Auftrag der Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie

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)

McOmie, W.A., Anderson, H.H., Estess, F.M.
Comparative toxicity of certain t-butyl substituted cresols and xylenols
J. Am. Pharm. Assoc., 39, 366 - 369 (1949)

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)

Reprotox (Reproduktionstoxikologische Auftragsforschung GmbH, Münster)
Akute Toxizität von Produkt-Nr. 111.184 an männlichen und weiblichen Ratten nach oraler Applikation
unveröffentlichter Bericht, Reprotox-Auftragsnummer 834/3/81 (1981 a)
im Auftrag der Rütgerswerke AG, Duisburg

Reprotox (Reproduktionstoxikologische Auftragsforschung GmbH, Münster)
Akute Toxizität von Produkt-Nr. 111.184 an männlichen und weiblichen Ratten nach dermalen Applikation
unveröffentlichter Bericht, Reprotox-Auftragsnummer 837/S (1981 b)
im Auftrag der Rütgerswerke AG, Duisburg

Reprotox (Reproduktionstoxikologische Auftragsforschung GmbH, Münster)
Systemische Verträglichkeitsprüfung an Ratten bei einmaliger Verabreichung per Inhalation über 7 Stunden mit Produkt-Nr. 111.184
unveröffentlichter Bericht, Reprotox-Auftragsnummer 838/3/81 (1981 c)
im Auftrag der Rütgerswerke AG, Duisburg

Reprotox (Reproduktionstoxikologische Auftragsforschung GmbH, Münster)
Untersuchung zur dermalen Verträglichkeit von Produkt-Nr. 111.184 nach einmaliger Verabreichung auf die intakte und skarifizierte Haut von Kaninchen
unveröffentlichter Bericht, Reprotox-Auftragsnummer 835/3/81 (1981 d)
im Auftrag der Rütgerswerke AG, Duisburg

Reprotox (Reproduktionstoxikologische Auftragsforschung GmbH, Münster)
Prüfung von Produkt-Nr. 111.184 auf Reizwirkung am Kaninchenauge
unveröffentlichter Bericht, Reprotox-Auftragsnummer 836/3/81 (1981 e)
im Auftrag der Rütgerswerke AG, Duisburg

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)

Synthetic Chemicals Ltd.
Data sheet 3,5-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 (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)

VCI (Verband der chemischen Industrie)
VCI-Altstoffliste
Chemische Industrie, Sonderdruck aus Heft 4 (1988)