

Xylol (alle Isomere)

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

¹ Vorsitzende der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe, Deutschland

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

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

Keywords

Xylol; Fertilität;
Entwicklungstoxizität;
Entwicklungsneurotoxizität

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the developmental toxicity of xylene [1330-20-7]. In 2019, the maximum concentration at the workplace (MAK value) of xylene was lowered to 50 ml/m³ after taking into account the increased respiratory volume at the workplace (see List of MAK and BAT Values, Section Ib and Ic). The critical effect of xylene is acute neurotoxicity.

Due to mixed exposure and the limited validity of epidemiologic studies, no conclusions can be drawn with respect to developmental toxicity in humans. In animal studies, xylene did not demonstrate a teratogenic potential. Significant decreases in foetal body weights were observed in rats in prenatal toxicity studies after inhalation exposure to the o-isomer or the technical mixture at a concentration of 500 ml/m³ and above; the NOAEC was 100 ml/m³. This effect was observed with the m- and p-isomers only at higher concentrations. Maternal toxicity in the form of reduced maternal body weight gains was observed at 1000 ml/m³ and 2000 ml/m³ after exposure to all isomers and the mixture, respectively.

The littermates of pregnant rats exposed to p-xylene at concentrations up to 1589 ml/m³ from days 7 to 16 of gestation did not show treatment-related effects on acoustic startle response or figure-8 maze activity. As the o-isomer proved to be more potent in lowering foetal body weights, but was not examined in the aforementioned study, and as comprehensive data are not available for the developmental toxicity of the isomers and the mixture, the classification of xylene in Pregnancy Risk Group D has been retained.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
Xylol (alle Isomere).
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health
Saf. 2021 Mrz;6(1):Doc004.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb133020d6_1ad

Manuskript abgeschlossen:
14 Apr 2020

Publikationsdatum:
31 Mrz 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert (2019)	50 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 220 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1998)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1988)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert (1984)	2000 mg Methylhippursäure/l Urin
Dampfdruck	<p>Xylol (CAS-Nr.: 1330-20-7) 8,2 hPa bei 20 °C (ber.) (ECHA 2020 d)</p> <p>o-Xylol (CAS-Nr.: 95-47-6) 7 hPa bei 20 °C (exp.) (NCBI 2020 b) 13,4 hPa bei 32,2 °C (exp.) (ECHA 2020 b; NCBI 2020 b)</p> <p>m-Xylol (CAS-Nr.: 108-38-3) 8 hPa bei 20 °C (exp.) (NCBI 2020 a) 11,1 hPa bei 25 °C (exp.) (ECHA 2020 a; NCBI 2020 a)</p> <p>p-Xylol (CAS-Nr.: 106-42-3) 9 hPa bei 20 °C (exp.) (NCBI 2020 c) 11,7 hPa bei 25 °C (exp.) (ECHA 2020 c) 13,1 hPa bei 25 °C (exp.) (NCBI 2020 c)</p>
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 4,41 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,227 ml/m³ (ppm)

Im Jahr 2019 wurde der MAK-Wert aufgrund der Berücksichtigung des erhöhten Atemvolumens des Menschen am Arbeitsplatz von 100 ml/m³ auf 50 ml/m³ verringert (Hartwig und MAK Commission 2020). In diesem Nachtrag wird die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe aus dem gleichen Grund überprüft. Die meisten Daten zur Entwicklungstoxizität sind in der Begründung von 1983 (Henschler 1983), im Nachtrag von 1998 (Greim 1998) und im Nachtrag von 2004 (Greim 2004) bereits vorhanden.

Erfahrungen beim Menschen

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In einer Querschnittsstudie an 1408 Beschäftigten in Petrochemie-Betrieben in China wurde der Einfluss der Exposition gegen organische Lösungsmittel wie Benzol, Styrol, Toluol oder Xylol auf den Menstruationszyklus untersucht. Von den Beschäftigten waren 440 gegen Lösungsmittel exponiert. Die mittlere Expositionshöhe für Toluol, Styrol und Xylol war niedriger als 1 ml/m³. Es gab keine Beschäftigten, die nur gegen Xylol exponiert waren. Nach Adjustierung für Störfaktoren wurde eine 53%ige Erhöhung des Auftretens von Oligomenorrhoe (Odds-Ratio (OR) 1,53; 95%-Konfidenzintervall (KI): 1,00–2,34) nach dreijähriger oder längerer Exposition gegen das Gemisch von Lösungsmitteln fest-

gestellt (Cho et al. 2001; Hartwig und MAK Commission 2020). Wegen der Mischexposition sind die Ergebnisse dieser Studie hinsichtlich Xylol nicht bewertbar.

Von in einer Stadt in der Provinz Zhejiang in China lebenden 24 verheirateten männlichen Beschäftigten, die beruflich mindestens ein Jahr gegen Benzol, Toluol und Xylol exponiert waren, wurden zwischen Juni 1994 und Juli 1996 Samenflüssigkeit und Blut untersucht. Als Kontrollen wurden altersstandardisierte nicht gegen die Substanzen exponierte Beschäftigte eingesetzt. Bei den exponierten Beschäftigten waren im Vergleich zu den Kontrollen die Spermiovitalität und -beweglichkeit reduziert, in den Spermien die mittlere Acrosinaktivität, die γ -GT-Aktivität und die relative LDH-C4-Aktivität erniedrigt sowie die Fructosekonzentration erhöht. Die mittleren Konzentrationen am Arbeitsplatz lagen bei 103,34 mg Benzol/m³ (0–7070,3 mg/m³); 42,73 mg Toluol/m³ (0–435,8 mg/m³) und 8,21 mg Xylol/m³ (0–133,1 mg/m³) (Xiao et al. 2001). Aufgrund der Mischexposition kann die Studie ebenfalls nicht zur Bewertung herangezogen werden.

Entwicklungstoxizität

In einer Fall-Kontroll-Studie in Finnland wurde der Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Spontanaborten und der Exposition gegen Lösungsmittel am Arbeitsplatz untersucht. Die Studienpopulation wurde anhand von drei Quellen identifiziert: 1. Das Register über weibliche Beschäftigte, die von 1965–1983 vom Institute of Occupational Health aufgrund der Lösungsmittlexposition biologisch überwacht wurden. 2. Die nationale Schwangerschaftsdatenbank in Finnland. 3. Das finnische Register über angeborene Fehlbildungen. Der Anteil von Spontanaborten an allen Schwangerschaften in den Jahren 1973–1983 lag bei 8,9%. Als „Fälle“ wurden die gegen organische Lösungsmittel exponierten Beschäftigten bezeichnet, die einen Spontanabort hatten (n = 120). Als Kontrollen galten gegen organische Lösungsmittel exponierte Beschäftigte ohne Spontanabort und ohne Kinder mit angeborenen Fehlbildungen (n = 336). Die Einteilung der Expositionshöhe erfolgte auf Basis der Beschäftigung, der Arbeitsbeschreibung und der Verwendung von Lösungsmitteln, berichtet durch die Schwangeren und durch biologische Messdaten, falls verfügbar. Bei 21 schwangeren Beschäftigten, die während ihrer Schwangerschaft die gleiche Arbeitsstelle besetzten und bei denen eine Messung vorgenommen wurde, wurde als Maß für die Xylolexposition eine Methylhippursäurekonzentration von $0,7 \pm 0,4$ mmol/l Urin bestimmt. Für Xylol gab es fünf exponierte Fälle und sieben exponierte Kontrollen. Es ergab sich für Spontanaborte ein Odds-Ratio von 1,3 (95%-KI: 0,4–4,5). Berücksichtigt wurden bei dem logistischen Regressionsmodell auch vorangegangene Spontanaborte, Parität, Rauchen, Alkoholkonsum und Exposition gegen andere Lösungsmittel (Lindbohm et al. 1990). Die Fallzahl ist zu gering, um das entwicklungstoxische Potenzial von Xylol beurteilen zu können.

In einer weiteren Veröffentlichung der gleichen Arbeitsgruppe wurde der Zusammenhang zwischen Laborarbeit weiblicher Beschäftigter und Spontanaborten, angeborenen Fehlbildungen sowie von Körpergewichten der Nachkommen untersucht. Die Studienteilnehmerinnen wurden aus drei Quellen herangezogen. 1. Die Liste des staatlich angestellten Laborpersonals in Finnland. 2. Die Finnish Union of Laboratory Assistants. 3. Das Register der Angestellten, die gegen Kanzerogene exponiert sind. Die Studie zu Spontanaborten umfasste 535 Frauen (n = 206, Kontrollen: 329) und die zu Fehlbildungen 141 Frauen (n = 36, Kontrollen: 105). Die Analyse der Geburtsgewichte betraf die Nachkommen von 500 Frauen. Die Exposition wurde anhand von Fragebögen erfasst, und ein Expositionsindex errechnet. Für die Confounder Rauchen, Alkoholkonsum, Medikation, fieberhafte Erkrankungen und Angestelltenstatus wurde adjustiert. Für Xylol ergab sich eine statistisch signifikante Assoziation für Spontanaborte bei Beschäftigung für mindestens drei Tage pro Woche mit einem Odds-Ratio von 3,1 (95%-KI: 1,3–7,5; 16 Fälle, 12 Kontrollen). Eine Assoziation zu angeborenen Fehlbildungen wurde nicht festgestellt. Statistisch signifikante Veränderungen bei den Geburtsgewichten wurden ebenfalls nicht beobachtet (Taskinen et al. 1994). Für einen Rückschluss auf das entwicklungstoxische Potenzial von Xylol ist die Fallzahl ebenfalls zu klein.

In einer Fall-Kontroll-Studie in Texas wurde der Zusammenhang zwischen der geschätzten maternalen Exposition gegen Benzol, Toluol, Ethylbenzol und Xylol am Wohnort und dem Risiko von orofazialen Spalten bei den Nachkommen untersucht. Die Daten zu 6045 Nachkommen mit nicht-syndromalen isolierten orofazialen Spalten (3915 Lippenspalten mit oder ohne Gaumenspalte und 2130 Gaumenspalten), die zwischen 1999 und 2008 geboren wurden, wurden aus dem

Geburtsregister von Texas bezogen. Die Kontrollgruppe bestand aus einer Gruppe unauffälliger Lebendgeburten. Aus dem US Environmental Protection Agency Hazardous Air Pollutant Exposure Model aus dem Jahre 2005 (HAPEM5) wurden geschätzte jährliche durchschnittliche Expositionen für jede Substanz erhalten und für jede Person auf Basis des maternalen Wohnortes während der Schwangerschaft übertragen. Um die Beziehung zwischen der geschätzten maternalen Exposition gegen jede einzelne Substanz und dem Risiko von orofazialen Spalten bei den Nachkommen zu untersuchen, wurde ein logistisches Regressionsmodell eingesetzt. Die Odds-Ratios wurden hinsichtlich Geburtsjahr, Geschlecht, maternale Ethnie, Bildungsgrad, Alter und Rauchen adjustiert. Für die mittels des Modells geschätzte hohe Xylolkonzentration von mindestens $1,28 \mu\text{g}/\text{m}^3$ ergab sich für Lippenspalten mit oder ohne Gaumenspalte ein adjustiertes Odds-Ratio von 0,93 (95%-KI: 0,80–1,10) und für Gaumenspalten von 0,85 (95%-KI: 0,66–1,08). Weder für Xylol noch für die anderen Substanzen ließen sich damit Assoziationen zwischen der Exposition und dem Auftreten dieser Fehlbildung feststellen (Ramakrishnan et al. 2013).

In einer weiteren Studie wurde das Risiko für Autismus bei Kindern nach In-utero-Exposition gegen messtechnisch erfasste städtische Umgebungsemissionen errechnet. In die Kohorte wurden Kinder ($n = 148\,722$) des Bezirks Los Angeles in Kalifornien zwischen 1995 und 2006, deren Mütter während der Schwangerschaft in einem 5 km Umkreis von Luftschadstoffmessstationen wohnten, einbezogen. Diese Geburtsaufzeichnungen wurden mit den Aufzeichnungen des California Department of Developmental Services, in denen die diagnostizierten primären autistischen Störungen zwischen 1998 und 2009 ($n = 768$) verzeichnet sind, verknüpft. Für 24 Luftschadstoffe, für die ein Verdacht oder eine bekannte Neurotoxizität oder Entwicklungsneurotoxizität besteht, wurden monatliche Durchschnittsexpositionen während der Schwangerschaft errechnet. Anhand einer Faktorenanalyse wurden unter den Luftschadstoffen korrelierende Strukturen identifiziert. Mittels einer logistischen Regression wurden Odds-Ratios errechnet. Es ergab sich ein erhöhtes Risiko für Autismus bei Zunahme des Interquartilabstands der durchschnittlichen Konzentrationen während der Schwangerschaft für mehrere korrelierte Substanzen, die meist auf einem Luftschadstoff beruhten. Für m-/p-Xylol lag das Odds-Ratio bei 1,51 (95%-KI: 1,26–1,82). Es erfolgte eine Adjustierung für maternales Alter, Ethnie, Bildung, Versicherungstyp, maternaler Geburtsort, Parität, Geschlecht des Kindes und Geburtsjahr. Die Autoren benennen selbst mehrere Limitierungen der Studie wie die nicht-differentielle Fehlklassifikation der Exposition und ungeklärte Unterschiede bei der Diagnostik verschiedener regionaler Zentren. Zudem fehlen Informationen zum Raucherstatus der Mütter (von Ehrenstein et al. 2014).

In einer Studie wurde der Zusammenhang zwischen der perinatalen Exposition gegen Luftschadstoffe und der Bildung von Retinoblastomen untersucht. Aus dem California Cancer Registry wurden die zwischen 1990 und 2007 diagnostizierten Fälle ermittelt und den kalifornischen Geburtsurkunden zugeordnet. Die Kontrollen wurden aus dem staatlichen Geburtsregister des gleichen Zeitraums zufällig ausgewählt. In die Studie wurden 103 Fälle (30 601 Kontrollen), die in einem 5 km Umkreis um eine Luftschadstoffmessstelle herum lebten, eingeschlossen. Es wurden 27 Luftschadstoffe für die Studie ausgesucht, die bei IARC als mögliche, wahrscheinliche oder bekannte Humankarzinogene gelistet waren. Mittels logistischer Regressionsanalysen wurde das Risiko für Retinoblastome aufgrund von Luftschadstoffen für die Exposition während der Schwangerschaft und für das erste Lebensjahr separat errechnet. Mit der Zunahme des Interquartilabstands der Luftschadstoffexposition wurde für sechs Luftschadstoffe ein erhöhtes Risiko für die Bildung von Retinoblastomen errechnet, darunter o-Xylol und m-/p-Xylol. Das Odds-Ratio für Exposition während der Schwangerschaft lag für diese Stoffe bei 1,44 (95%-KI: 1,06–1,96; Fälle: 81, Kontrollen: 22 247) bzw. 1,37 (95%-KI: 1,02–1,83; Fälle: 56, Kontrollen: 15 718). Die durchschnittlichen Konzentrationen und Standardabweichungen betragen $0,50 \pm 0,33$ bzw. $1,05 \pm 0,59$ ppbV (parts per billion by volume, 10^{-7} Vol%). Eine Adjustierung erfolgte für Ethnie, Geburtsland, Alter des Vaters, Geburtsjahr und den sozioökonomischen Status. Eine Adjustierung für Rauchen war nicht möglich, da der Raucherstatus im nationalen Geburtsregister erst ab 2007 erfasst wurde (Heck et al. 2015). Die Validität der Studie wird durch die fehlenden Angaben zum Arzneimittelgebrauch, Alkohol- und Drogenkonsum während der Schwangerschaft zusätzlich erheblich beeinträchtigt. Von diesen ist bekannt, dass bei pränataler Einnahme Schäden an der Retina oder anderen Teilen des Auges induziert werden können (Peragallo et al. 2013).

Eine Untersuchung in Mexiko hatte die Assoziation zwischen den Luftschadstoffen von Außen- und Innenluft während der Schwangerschaft und der kognitiven Entwicklungskurve der ersten sieben Lebensjahre als Ziel. Es wurden 718 Mutter-Kind-Paare untersucht, die aus dem Programm der pränatalen Omega-3-Supplementierung, über die diese

Arbeitsgruppe im Jahre 2010 berichtet hatte, stammten. Über die pränatale Exposition gegen Schadstoffe im Haus (Schimmel, Belüftung, Pestizide, Rauchen und der Gebrauch handgefertigter Tontöpfe) wurde von den Müttern selbst berichtet und in einen Index umgerechnet oder im Falle der Außenluft objektiv gemessen, u. a. Xylol, Stickstoffoxide, Benzol und Toluol. Die kognitive Entwicklung der Kinder wurde im Alter von 12, 18, 60 und 84 Monaten mittels der Latent Class Growth Analysis bestimmt und drei verschiedene Entwicklungsverläufe identifiziert (positiv = 108, durchschnittlich = 362, niedrig = 248). Anhand eines multinominalen logistischen Modells wurden Assoziationen zwischen dem Environmental Pollutant Score (EPS) oder den Luftschadstoffen der Außenluft und den kognitiven Entwicklungsverläufen errechnet. Nach der Adjustierung für soziodemographische Kovariaten (Informationen zur Geburtshilfe, anthropometrische Messungen, Ernährung, Schul- und Ausbildung, maternale Intelligenz, Stillen, Stimulierung und Lernumgebung, Schulbesuch) ließ sich eine Assoziation für EPS mit dem durchschnittlichen (OR = 1,26; 95%-KI: 1,01–1,55) und dem niedrigen (OR = 1,41; 95%-KI: 1,11–1,79) kognitiven Entwicklungsverlauf errechnen; wobei die Erhöhung des EPS um eine Einheit eine zusätzliche pränatale Exposition gegen einen Schadstoff bedeutet. Zwischen den Luftschadstoffen der Außenluft und den kognitiven Entwicklungsverläufen ergab sich keine Korrelation. Die Autoren schlussfolgerten, dass die Kinder von Müttern, die während der Schwangerschaft gegen Umweltschadstoffe im Haus exponiert waren, eine höhere Wahrscheinlichkeit aufwiesen, während der ersten sieben Lebensjahre einem schlechteren kognitiven Entwicklungsverlauf zu folgen. Die mittlere Konzentration in der Außenluft lag bei $3,5 \pm 5,2 \mu\text{g Xylol/m}^3$ (Gonzalez-Casanova et al. 2018). Die Entwicklung der kognitiven Fähigkeiten ist ein komplexes Geschehen, das von vielen Faktoren, genetischen wie auch äußeren Faktoren, beeinflusst wird. Äußere Faktoren, die in der Studie nicht erwähnt werden, sind beispielsweise Alkohol, Medikamenteneinnahme und Virusinfektionen während der Schwangerschaft.

In einer Studie mit Schwangeren wurde im Rahmen der National Children's Study in den USA eine Untersuchung der Exposition gegen volatile organische Verbindungen durchgeführt. Es wurde ein Biomonitoring, u. a. mit den Metaboliten von Xylol im Urin, vorgenommen, jedoch keine Informationen zum Verlauf/Ausgang der Schwangerschaft gegeben (Boyle et al. 2016).

Fazit: Die Studien sind aufgrund der Mischexpositionen und der eingeschränkten Validität nicht zur Bewertung der entwicklungsschädigenden Wirkung von Xylol beim Menschen geeignet.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Reproduktionstoxizität

Fertilität

In einer Ein-Generationen-Studie an männlichen und weiblichen CD-Ratten wurden die Tiere inhalativ gegen 0, 60, 250 oder 500 ml technisches Xylol/m³ (technisches Xylol: 2,4 % Toluol; 12,8 % Ethylbenzol; 20,3 % p-Xylol; 44,2 % m-Xylol; 20,4 % o-Xylol) für 6 Stunden pro Tag, 5 Tage pro Woche, 131 Tage vor der Verpaarung, während der Gestation und während der Laktation vom 5. bis zum 20. Tag exponiert. Zwei weitere Gruppen umfassten jeweils nur Tiere eines Geschlechts, die gegen 500 ml/m³ exponiert wurden. Die F0-Adulten zeigten keine Auffälligkeiten. Auch die Gewichte der Hoden und die histologische Untersuchung der Reproduktionsorgane verblieben unauffällig. Obwohl der weibliche Verpaarungsindex bei 250 ml/m³ (beide Geschlechter exponiert) und 500 ml/m³ (nur weibliche Tiere exponiert) im Vergleich zur Kontrolle (100 %) statistisch signifikant erniedrigt war (in beiden Gruppen 85 %), wurde dies nicht als substanzbedingt gewertet, da bei Exposition beider Geschlechter bei 500 ml/m³ kein Effekt beobachtet wurde, und die Kontrolltiere eine ungewöhnlich hohe Paarungsleistung aufwiesen. Der männliche Verpaarungsindex, die Trächtigkeitsrate und der Fertilitätsindex waren ähnlich hoch wie die Kontrollwerte. Die NOAEC für Parentaltoxizität und Fertilität lag bei der höchsten Konzentration von 500 ml/m³ (siehe auch [Abschnitt „Entwicklungstoxizität“](#)) (US EPA 2003).

Entwicklungstoxizität

In der Begründung von 1983 (Henschler 1983) wird darauf hingewiesen, dass in vier tierexperimentellen Studien teratogene Störungen durch Xylol aufgefallen sind (Hudák und Ungváry 1978; Krotov und Chebotar' 1972; Ungváry et al. 1980, 1981). Die betreffenden Studien berichten über zusätzliche Rippen und fusionierte Sternebrae bei inhalativ gegen Xylol exponierten CFY-Ratten (Hudák und Ungváry 1978; Ungváry et al. 1980). Beide Veränderungen sind laut Devtox-Datenbank („ribs, supernumerary site“, „sternebrae, fused“; BfR 2020) im Graubereich zwischen Variationen und Fehlbildungen zu sehen. Bei den beiden anderen Studien werden in der Tabelle der Begründung von 1983 keine Fehlbildungen genannt, was durch erneute Prüfung dieser Studien (Krotov und Chebotar' 1972; Ungváry et al. 1981) bestätigt wurde. Insgesamt ist mit diesen Studien kein Beleg für eine teratogene Wirkung von Xylol bei Ratten gegeben.

Im Nachtrag von 1998 (Greim 1998) wird eine weitere Studie an Mäusen erwähnt, bei der die Anzahl von Feten mit Fehlbildungen erhöht war. Je 15 bis 28 CD-1-Mäusen (Kontrollgruppe: 66 Tiere) wurde vom 6. bis zum 15. Gestationstag per Gavage bei dreimaliger Verabreichung pro Tag (Vehikel: Baumwollsaamenöl) insgesamt 0; 0,6; 1,2; 2,4; 3,0; 3,6 oder 4,8 ml technisches Xylol/kg KG und Tag verabreicht. Dies entsprach bei einer Dichte von 0,86 g/ml und der Korrektur der in der Studie falsch angegebenen Einheit 0, 520, 1030, 2060, 2560, 3100 oder 4130 mg/kg KG und Tag. Das technische Xylol setzte sich aus 60,2% m-, 9,1% o-, 13,6% p-Xylol und 17,0% Ethylbenzol zusammen. Bei 3100 mg/kg KG und Tag lebten am 18. Gestationstag von 38 Tieren nur noch 26, bei 4130 mg/kg KG und Tag starben alle 15 Muttertiere und in den anderen Dosisgruppen starb keines der Tiere. Bei 3100 mg/kg KG und Tag war die maternale Körpergewichtszunahme verringert. Ab 2060 mg/kg KG und Tag kam es bei den Muttertieren zu marginal erhöhtem Lebergewicht. Bei den Feten wurde ab dieser Dosis eine erhöhte Anzahl mit externen Fehlbildungen festgestellt, wobei Gaumenspalten am häufigsten auftraten. Gleichzeitig waren auch die Körpergewichte der Feten verringert. Zudem traten wellige Rippen bei 2560 und 3100 mg/kg KG und Tag auf. Die ab 2060 mg/kg KG und Tag aufgetretenen Gaumenspalten (0, 520, 1030, 2060, 2560, 3100 mg/kg KG und Tag: 0/658, 0/208, 1/232, 6/227, 11/224, 7/79) und offenen Augen (bilateral, 0/658, 0/208, 0/232, 1/227, 0/224, 0/79) wurden als Fehlbildungen beurteilt, da sie nicht auf die statistisch signifikante Abnahme der durchschnittlichen maternalen Körpergewichte zurückzuführen waren. Die Anzahl der Implantationen war in keiner Dosis statistisch signifikant verändert (Marks et al. 1982). Aus dieser Studie kann ein NOAEL für Entwicklungstoxizität von 1030 mg/kg KG und Tag abgeleitet werden (Greim 1998). Die eingesetzten Dosierungen sind extrem hoch und liegen bereits ab der zweitniedrigsten Dosis von 1030 mg/kg KG und Tag über der Limit-Dosis in den Prüfrichtlinien von 1000 mg/kg KG und Tag. Die Induktion von Gaumenspalten bei Mäusen ist sehr kritisch zu sehen, es könnte hier ein Stressmechanismus greifen, insbesondere bei derartig hohen Dosierungen. Derartige Fehlbildungen sind auch bei keiner zweiten Spezies beobachtet worden.

In einer weiteren, bisher nicht erwähnten Studie an CFY-Ratten, CFLP-Mäusen und NZ-Kaninchen wurde technisches Xylol (k. w. A. zur Zusammensetzung) und die Isomere o-, m- und p-Xylol untersucht. Je 19 bis 23 Ratten wurden gegen 0, 250, 1200 oder 3400 mg technisches Xylol/m³ (24 Stunden pro Tag, 7. bis 15. Gestationstag oder 2 bis 4 Stunden pro Tag, 18. oder 20. Gestationstag), je 15 bis 18 Mäuse gegen 0 oder 500 mg o-, m- oder p-Xylol/m³ oder 0, 500 oder 1000 mg technisches Xylol/m³ (24 Stunden pro Tag, 6. bis 15. Gestationstag) und je 9 bis 10 Kaninchen gegen 0, 500 oder 1000 mg o-, m-, p-Xylol oder technisches Xylol/m³ (24 Stunden pro Tag, 6. bis 15. Gestationstag) ganzkörperexponiert. Die Kontrolltiere waren gegen Luft exponiert. Die maternale Toxizität wird als mäßig und konzentrationsabhängig ohne nähere Angaben beschrieben. Bei Ratten traten skelettale Retardierungen ab 250 mg technisches Xylol/m³ auf. Bei 3400 mg technischem Xylol/m³ war die Anzahl toter oder resorbierter Feten sowie von Feten mit zusätzlichen Rippen erhöht. Mäuse wiesen bei allen Testsubstanzen skelettale Retardierungen und verzögerte Körpergewichtszunahmen auf. Bei Kaninchen kam es bei 500 mg m-Xylol/m³ zu einer erhöhten Anzahl von toten oder resorbierten Feten. Alle Substanzen führten bei Kaninchen bei 1000 mg/m³ zu Aborten. Teratogene Effekte wurden bei keiner der getesteten Spezies festgestellt (Ungváry und Tátrai 1985). Da die Ergebnisdarstellung und -beschreibung mangelhaft ist, wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

In einem Übersichtsartikel wurde gefolgert, dass das o- und p-Isomer eine stärkere Gefährdung für die Frucht darstellen als das m-Isomer (Hood und Ottley 1985).

In der oben beschriebenen Ein-Generationen-Studie wurde auch eine Untersuchung der externen, viszeralen und skelettalen Fehlbildungen/Variationen der Feten am 21. Gestationstag vorgenommen. Es wurden keine Auffälligkeiten festgestellt, und eine NOAEC für Maternal- und Entwicklungstoxizität von 500 ml/m³ abgeleitet (siehe auch [Abschnitt „Fertilität“](#)) (US EPA 2003).

Studien mit Verhaltensexperimenten an Nachkommen von während der Gestation behandelten Muttertieren (Hass et al. 1995, 1997; Hass und Jakobsen 1993) sind bisher noch nicht bewertet worden. Eine detaillierte Übersicht zu diesen Studien ist in [Tabelle 1](#) zu finden.

In einer Studie an Mol:WIST-Ratten wurden nach täglich sechsstündiger Ganzkörperexposition vom 4. bis zum 20. Gestationstag sowohl die Entwicklungstoxizität untersucht als auch postnatale Verhaltensexperimente durchgeführt. Bei den Feten traten bei der einzigen getesteten Konzentration von 200 ml technischem Xylol/m³ verzögerte Ossifikationen des Os maxillare auf. Maternale Toxizität wurde nicht festgestellt. Bei den Nachkommen wurde eine frühere Ohrentfaltung und Augenöffnung beobachtet, was möglicherweise auf das höhere Körpergewicht zurückzuführen ist. Die Leistung im Rotarod-Test war bei 200 ml technischem Xylol/m³ an einzelnen Tagen vermindert. Allerdings wurde das Experiment nicht verblindet durchgeführt (Hass und Jakobsen 1993). Der Einsatz des Rotarod-Tests bei Ratten wird als problematisch angesehen, da deren „Motivation“ zu laufen häufig beeinträchtigt ist. Das zeigt sich in gelegentlichen anomalen Stürzen, einem irregulären Verhalten und einer geringen Overall-Rotarod-Performance (Deacon 2013; Rozas et al. 1997). Daher liefert der Rotarod-Test bei Ratten keine eindeutigen Aussagen. Hinzu kommt, dass das Verhaltensexperiment nicht verblindet durchgeführt wurde, und daher als nicht valide anzusehen ist.

Diese Arbeitsgruppe führte weitere Verhaltenstests an derselben Spezies mit inhalativer Ganzkörperexposition vom 7. bis zum 20. Gestationstag durch, diese jedoch als verblindete Experimente. Maternaltoxizität wurde in keiner der beiden Untersuchungen beobachtet (Hass et al. 1995, 1997). Bei der einzigen eingesetzten Konzentration von 500 ml technischem Xylol/m³ wurde bei den Nachkommen eine verringerte Leistung im Rotarod-Test festgestellt, die jedoch im paarweisen Vergleich keine statistische Signifikanz zur Kontrolle aufwies. Im Morris-Water-Maze-Test kam es nur bei weiblichen Tieren in einer Untergruppe bei Verlagerung der Plattform im Vergleich zur Kontrolle zu einer erhöhten Zeitspanne beim Auffinden der Plattform sowie einer erhöhten Schwimmlänge. Die Untergruppe bestand aus den Tieren, deren Aufzucht in einer Standardumgebung stattgefunden hatte (Hass et al. 1995). Der Effekt beim Morris-Water-Maze-Test wird als marginal angesehen, da er nur bei Verlagerung der Plattform und auch nur in einer Untergruppe und einem Geschlecht auftrat. Das nachfolgende Experiment beschreibt weitere Zeitpunkte mit dem Morris-Water-Maze-Test an den identischen weiblichen Tieren. Bei Verlagerung der Plattform wurde im Alter von 28 Wochen, nicht jedoch nach 55 Wochen, ein Effekt beobachtet (Hass et al. 1997). Es ist nicht ersichtlich, wann welche Tiere getestet wurden. Zudem sind die Effekte nur an einzelnen Tagen positiv und auch nur für ein Geschlecht. Die Untergruppen mit der Aufzucht in Standardumgebung bzw. angereicherter Umgebung aus der Studie von 1995 werden in der Nachfolgestudie nicht erwähnt.

In allen drei Studien wurde nur jeweils eine Konzentration getestet. Damit ist die Analyse einer Konzentrations-Wirkungs-Beziehung nicht möglich. Die Verhaltenstests sind nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführt worden. Daher werden die Verhaltenstests der drei Studien (Hass et al. 1995, 1997; Hass und Jakobsen 1993) nicht zur Bewertung herangezogen.

Tab. 1 Entwicklungstoxizitätsstudien mit Xylol aus der Arbeitsgruppe Hass

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, Mol:WIST, 22 ♀ Kontrollen, 25 ♀	GD 4–20, 0, 200 ml/m ³ , Inhalation, Ganzkörper, 6 h/Tag, Reinheit: technisches Xylol (k. w. A.), Untersuchung: GD 22, Untersuchte Parameter ähnlich OECD-Prüfrichtlinie 414	200 ml/m³: <u>Feten</u> : verzögerte Ossifikation des Os maxillare (18/26 Würfen, Kontrolle: 2/22); keine Maternaltoxizität	Hass und Jakobsen 1993
Ratte, Mol:WIST, 10 ♀ Kontrollen, 9 ♀	GD 4–20, 0, 200 ml/m ³ , Inhalation, Ganzkörper, 6 h/Tag, Reinheit: technisches Xylol (k. w. A.), Würfe nach Geburt auf Wurfgröße von 8 Nachkommen reduziert (falls möglich je 4 pro Geschlecht),	200 ml/m³: <u>Nachkommen</u> : KG ↑ (PND 0: ♂: 6,6 ± 0,4 g; Kontrolle 6,1 ± 0,4 g; PND 28: ♂: 82 ± 4 g; Kontrolle: 73 ± 6 g; ♀: 76 ± 2 g; Kontrolle: 71 ± 4 g); frühere Ohrentfaltung u. Augenöffnung (möglicherweise auf höheres KG zurückzuführen), Ausföhrung Rotarod-Test ↓ (alle Nachkommen der betreffenden Würfe getestet; ♂: PND 23, ♀: PND 22, PND 23, PND 24); keine Maternaltoxizität	Hass und Jakobsen 1993
Untersuchung der postnatalen Entwicklung (Nachkommen von 1/3 der Muttertiere): Ohrentfaltung (ab PND 3), Surface Righting Reflex (ab PND 3), Cliff Avoidance Reflex (PND 7), Schneidezahndurchbruch (PND 9), Augenöffnung (ab PND 13), Auditory Startle Reflex (PND 13) u. Rotarod-Test (PND 22, 23, 24), nicht verblindet durchgeführt			
Ratte, Mol:WIST, 13 ♀ Kontrollen, 15 ♀	GD 7–20, 0, 500 ml/m ³ , Inhalation, Ganzkörper, 6 h/Tag, Reinheit: technisches Xylol (19 % o-, 45 % m-, 20 % p-Xylol, 15 % Ethylbenzol), Würfe mit weniger als 6 Nachkommen nicht in Untersuchung der postnatalen Entwicklung einbezogen,	500 ml/m³: <u>Nachkommen</u> : verzögerter Aufstellreflex (PND 15, PND 16; nur ♀, 4 betroffene Nachkommen am PND 17 nochmals getestet: Effekt reversibel), abs. Gehirngew. ↓ (PND 28 ± 2; ♂, ♀; rel. Gehirngew. nicht verändert), Ausführung Rotarod ↓ (2 Testkriterien: Prozentsatz der Tiere, die nicht 30 sec auf der Stange bleiben konnten; durchschnittliche Zeit auf der Stange; keine statistische Signifikanz im paarweisen Vergleich zur Kontrolle), Morris Water Maze ↓ (♀: Verlagerung der Plattform: im Vgl. zur Kontrolle Zeitspanne zum Auffinden der Plattform u. Schwimmlänge ↑, nur bei Tieren mit Aufzucht in Standardumgebung statistisch signifikant, nicht statistisch signifikant bei Tieren mit Aufzucht in angereicherter Umgebung), ♀ empfindlicher; keine Maternaltoxizität; marginaler Effekt im Morris-Water-Maze-Test u. nur in einer Untergruppe	Hass et al. 1995
Untersuchung der postnatalen Entwicklung: vor dem Absetzen (alle Nachkommen): Ohrentfaltung (ab PND 2), Surface Righting (ab PND 2), Homing Response (PND 6 u. 7), Schneidezahndurchbruch (ab PND 10), Auditory Startle (ab PND 12), Augenöffnung (ab PND 13), Air Righting (ab PND 15); <u>nach dem Absetzen</u> : Rotarod (PND 24–26, je 1 Tier pro Geschlecht u. Wurf), Open Field (PND 27, PND 32 ± 2, je 1 Tier pro Geschlecht u. Wurf), sexuelle Reife (ab PND 30, je 1 Tier pro Geschlecht u. Wurf), Morris Water Maze (3–4 Monate, je 2 Tiere pro Geschlecht u. Wurf), Verhaltensexperimente verblindet durchgeführt			
Ratte, Mol:WIST, 13 ♀ Kontrollen, 15 ♀, identische Tiere wie in der Studie von 1995, Tiere bis zur 55. Lebenswoche nachbeobachtet	GD 7–20, 0, 500 ml/m ³ , Inhalation, Ganzkörper, 6 h/Tag, Reinheit: technisches Xylol (19 % o-, 45 % m-, 20 % p-Xylol, 15 % Ethylbenzol), Untersuchung der postnatalen Entwicklung: Morris Water Maze (12–16, 28 u. 55 Wochen, je 1 ♀ mit durchschnittlichem KG pro Wurf getestet), Verhaltensexperiment verblindet durchgeführt	500 ml/m³: <u>Nachkommen</u> : Morris Water Maze ↓ (♀: 12–16 u. 28 Wochen: Verlagerung der Plattform: im Vgl. zur Kontrolle Zeitspanne zum Auffinden der Plattform u. Schwimmlänge ↑, nicht statistisch signifikant bei 55 Wochen); keine Maternaltoxizität; unklar, wann welche Tiere getestet wurden	Hass et al. 1997

GD: Gestationstag; PND: Postnataltag

In einer weiteren, bereits beschriebenen Studie, die ein Verhaltensexperiment beinhaltet, wurden je 25 Sprague-Dawley-Ratten vom 7. bis zum 16. Gestationstag 6 Stunden pro Tag gegen 0, 3500 oder 7000 mg p-Xylol/m³ (795 bzw. 1589 ml/m³) (Reinheit: mindestens 99 %) ganzkörperexponiert. Bei 1589 ml p-Xylol/m³ war die maternale Körpergewichtszunahme verringert. Am 4. Postnataltag wurden die Würfe auf je acht Nachkommen (vier pro Geschlecht) reduziert. Für die Verhaltenstests wurden zehn Würfe pro Konzentrationsgruppe eingesetzt. Die Wurfgröße, das Geburtsgewicht, die akustische Schreckreaktion gemessen am 13., 17., 21. und 63. Postnataltag und die lokomotorische Aktivität bestimmt mit dem Figure-8-Maze-Test am 22. und 65. Postnataltag waren im Vergleich zur Kontrolle unverändert (Greim 1998; Rosen et al. 1986). Die NOAEC für Maternaltoxizität liegt bei 795 ml p-Xylol/m³ und die NOAEC für Effekte auf die akustische Schreckreaktion und die lokomotorische Aktivität bei 1589 ml/m³, der höchsten Konzentration.

Bewertung

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

Fruchtschädigende Wirkung. Die Humanstudien sind aufgrund der Mischexpositionen und der eingeschränkten Validität nicht zur Bewertung der entwicklungsschädigenden Wirkung von Xylol geeignet.

Xylol hat sich im Tierversuch als nicht teratogen erwiesen. In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an Sprague-Dawley-Ratten führen o-Xylol und technisches Xylol ab 500 ml/m³ zu erniedrigten fetalen Körpergewichten. Die NOAEC für diesen Effekt liegt bei 100 ml/m³. Die anderen Isomere haben erst bei höheren Konzentrationen diesen Effekt zur Folge. Zudem kommt es vermehrt zu skelettalen Variationen mit o-Xylol ab 1000 ml/m³ sowie mit m- und p-Xylol bei 2000 ml/m³. Die NOAEC für Maternaltoxizität in Form einer verzögerten Körpergewichtsentwicklung und reduzierter Futteraufnahme beträgt für alle Isomere 100 ml/m³ und für das technische Xylol 500 ml/m³ (Greim 2004; Saillenfait et al. 2003).

Da der MAK-Wert ausgehend von einem neurotoxischen Effekt abgeleitet worden ist, ist eine Aussage zur Entwicklungsneurotoxizität zu treffen. Es liegt jedoch nur eine Studie vor, die zur Bewertung herangezogen werden kann. In dieser Studie an pränatal exponierten Sprague-Dawley-Ratten wurden bis zur höchsten Konzentration von 1589 ml p-Xylol/m³ keine Effekte bei der Testung der akustischen Schreckreaktion und der lokomotorischen Aktivität in der Postnatalzeit gefunden (Greim 1998; Rosen et al. 1986). Da sich jedoch das o-Isomer hinsichtlich der erniedrigten Körpergewichte potenter als das p-Isomer gezeigt hat (Saillenfait et al. 2003), das o-Isomer in der Studie von Rosen et al. (1986) nicht untersucht worden ist und für die verschiedenen Isomere keine umfassenden Studien zur Entwicklungsneurotoxizität vorliegen, wird die Zuordnung von Xylol zu Schwangerschaftsgruppe D bestätigt.

Literatur

- BfR (Bundesinstitut für Risikobewertung) (2020) DevTox: a resource for developmental toxicology. BfR, Berlin. https://www.devtox.org/nomenclature/ml_organ.php?lan=en, abgerufen am 16 Sep 2020
- Boyle EB, Viet SM, Wright DJ, Merrill LS, Alwis KU, Blount BC, Mortensen ME, Moye J, Dellarco M (2016) Assessment of exposure to VOCs among pregnant women in the national children's study. *Int J Environ Res Public Health* 13(4): 376. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph13040376>
- Cho SI, Damokosh AI, Ryan LM, Chen D, Hu YA, Smith TJ, Christiani DC, Xu X (2001) Effects of exposure to organic solvents on menstrual cycle length. *J Occup Environ Med* 43(6): 567–575. DOI: <https://doi.org/10.1097/00043764-200106000-00012>
- Deacon RMJ (2013) Measuring motor coordination in mice. *J Vis Exp* (75): e2609. DOI: <https://doi.org/10.3791/2609>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 a) m-Xylene (CAS Number 108-38-3). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Feb 2011, last modification 28 Apr 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/14230>, abgerufen am 04 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 b) o-Xylene (CAS Number 95-47-6). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 18 Sep 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15482>, abgerufen am 04 Mai 2020
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 c) p-Xylene (CAS Number 106-42-3). Registration dossier. Joint submission, first publication 03 Mar 2011, last modification 28 Apr 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15791>, abgerufen am 04 Mai 2020

- ECHA (European Chemicals Agency) (2020 d) Xylene (CAS Number 1330-20-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 Mar 2011, last modification 28 Apr 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15448/1>, abgerufen am 04 Mai 2020
- von Ehrenstein OS, Aralis H, Cockburn M, Ritz B (2014) In utero exposure to toxic air pollutants and risk of childhood autism. *Epidemiology* 25(6): 851–858. DOI: <https://doi.org/10.1097/EDE.0000000000000150>
- Gonzalez-Casanova I, Stein AD, Barraza-Villarreal A, Feregrino RG, DiGirolamo A, Hernandez-Cadena L, Rivera JA, Romieu I, Ramakrishnan U (2018) Prenatal exposure to environmental pollutants and child development trajectories through 7 years. *Int J Hyg Environ Health* 221(4): 616–622. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2018.04.004>
- Greim H (Hrsg) (1998) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 27. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0027>
- Greim H (Hrsg) (2004) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 38. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0038>
- Hartwig A, MAK Commission (2020) Xylol (alle Isomere). MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 5(2): Doc032. DOI: https://doi.org/10.34865/mb133020d5_2ad
- Hass U, Jakobsen BM (1993) Prenatal toxicity of xylene inhalation in the rat: a teratogenicity and postnatal study. *Pharmacol Toxicol* 73(1): 20–23. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1993.tb01951.x>
- Hass U, Lund SP, Simonsen L, Fries AS (1995) Effects of prenatal exposure to xylene on postnatal development and behavior in rats. *Neurotoxicol Teratol* 17(3): 341–349. DOI: [https://doi.org/10.1016/0892-0362\(94\)00093-s](https://doi.org/10.1016/0892-0362(94)00093-s)
- Hass U, Lund SP, Simonsen L (1997) Long-lasting neurobehavioral effects of prenatal exposure to xylene in rats. *Neurotoxicology* 18(2): 547–551
- Heck JE, Park AS, Qiu J, Cockburn M, Ritz B (2015) Retinoblastoma and ambient exposure to air toxics in the perinatal period. *J Expo Sci Environ Epidemiol* 25(2): 182–186. DOI: <https://doi.org/10.1038/jes.2013.84>
- Henschler D (Hrsg) (1983) Xylol (alle Isomeren). In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 9. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0009>
- Hood RD, Ottley MS (1985) Developmental effects associated with exposure to xylene: a review. *Drug Chem Toxicol* 8(4): 281–297. DOI: <https://doi.org/10.3109/01480548509038651>
- Hudák A, Ungváry G (1978) Embryotoxic effects of benzene and its methyl derivatives: toluene, xylene. *Toxicology* 11(1): 55–63. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0300-483x\(78\)90439-0](https://doi.org/10.1016/s0300-483x(78)90439-0)
- Krotov IA, Chebotar' NA (1972) [Study of the embryotoxic and teratogenic effect of several industrial substances formed during the production of dimethylterephthalate]. *Gig Tr Prof Zabol* 16(6): 40–43
- Lindbohm ML, Taskinen H, Sallmén M, Hemminki K (1990) Spontaneous abortions among women exposed to organic solvents. *Am J Ind Med* 17(4): 449–463. DOI: <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170404>
- Marks TA, Ledoux TA, Moore JA (1982) Teratogenicity of a commercial xylene mixture in the mouse. *J Toxicol Environ Health* 9(1): 97–105. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287398209530145>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020 a) m-Xylene. PubChem compound summary for CID 7929. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7929>, abgerufen am 16 Sep 2020
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020 b) o-Xylene. PubChem compound summary for CID 7237. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7237>, abgerufen am 16 Sep 2020
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020 c) p-Xylene. PubChem compound summary for CID 7809. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/7809>, abgerufen am 16 Sep 2020
- Peragallo J, Biousse V, Newman NJ (2013) Ocular manifestations of drug and alcohol abuse. *Curr Opin Ophthalmol* 24(6): 566–573. DOI: <https://doi.org/10.1097/ICU.0b013e3283654db2>
- Ramakrishnan A, Lupo PJ, Agopian AJ, Linder SH, Stock TH, Langlois PH, Craft E (2013) Evaluating the effects of maternal exposure to benzene, toluene, ethyl benzene, and xylene on oral clefts among offspring in Texas: 1999–2008. *Birth Defects Res Part A Clin Mol Teratol* 97(8): 532–537. DOI: <https://doi.org/10.1002/bdra.23139>
- Rosen MB, Crofton KM, Chernoff N (1986) Postnatal evaluation of prenatal exposure to p-xylene in the rat. *Toxicol Lett* 34(2–3): 223–229. DOI: [https://doi.org/10.1016/0378-4274\(86\)90214-6](https://doi.org/10.1016/0378-4274(86)90214-6)
- Rozas G, Guerra MJ, Labandeira-García JL (1997) An automated rotarod method for quantitative drug-free evaluation of overall motor deficits in rat models of parkinsonism. *Brain Res Brain Res Protoc* 2(1): 75–84. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1385-299x\(97\)00034-2](https://doi.org/10.1016/s1385-299x(97)00034-2)
- Saillenfait AM, Gallissot F, Morel G, Bonnet P (2003) Developmental toxicities of ethylbenzene, ortho-, meta-, para-xylene and technical xylene in rats following inhalation exposure. *Food Chem Toxicol* 41(3): 415–429. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0278-6915\(02\)00231-4](https://doi.org/10.1016/s0278-6915(02)00231-4)
- Taskinen H, Kyryönen P, Hemminki K, Hoikkala M, Lajunen K, Lindbohm ML (1994) Laboratory work and pregnancy outcome. *J Occup Med* 36(3): 311–319. DOI: <https://doi.org/10.1097/00043764-199403000-00008>

- Ungváry G, Tátrai E (1985) On the embryotoxic effects of benzene and its alkyl derivatives in mice, rats and rabbits. Arch Toxicol Suppl 8: 425–430. DOI: https://doi.org/10.1007/978-3-642-69928-3_95
- Ungváry G, Tátrai E, Hudák A, Barcza G, Lőrincz M (1980) Studies on the embryotoxic effects of ortho-, meta- and para-xylene. Toxicology 18(1): 61–74. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(80\)90038-4](https://doi.org/10.1016/0300-483x(80)90038-4)
- Ungváry G, Varga B, Horváth E, Tátrai E, Folly G (1981) Study on the role of maternal sex steroid production and metabolism in the embryotoxicity of para-xylene. Toxicology 19(3): 263–268. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483x\(81\)90136-0](https://doi.org/10.1016/0300-483x(81)90136-0)
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2003) Toxicological review of xylenes. EPA/635/R03/001. US EPA, Washington, DC. https://cfpub.epa.gov/ncea/iris/iris_documents/documents/toxreviews/0270tr.pdf, abgerufen am 24 Jun 2020
- Xiao G, Pan C, Cai Y, Lin H, Fu Z (2001) Effect of benzene, toluene, xylene on the semen quality and the function of accessory gonad of exposed workers. Ind Health 39(2): 206–210. DOI: <https://doi.org/10.2486/indhealth.39.206>