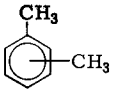
Xylol (alle Isomeren)* H

MAK	**100 ml/m³ (ppm)** **440 mg/m³**	
Datum der letzten Festsetzung:	**1983**	
Synonyma:	Dimethylbenzol	
Chemische Bezeichnung:	Dimethylbenzol	
Formel:	$C_6H_4(CH_3)_2$	
		
Molekulargewicht:	106,2	
Schmelzpunkt:	–25 °C (o-Xylol) –48 °C (m-Xylol) 13 °C (p-Xylol)	keine Angabe (tech. Xylol)
Siedepunkt:	144 °C (o-Xylol) 139 °C (m-Xylol) 138 °C (p-Xylol)	137 °C–140 °C (tech. Xylol)
Dampfdruck bei 20 °C:	6,7 mbar (o-Xylol) 8 mbar (m-Xylol) 8,2 mbar (p-Xylol)	7–9 mbar (tech. Xylol)
1 ml/m³ (ppm) = 4,406 mg/m³	**1 mg/m³ = 0,226 ml/m³ (ppm)**	

Allgemeiner Wirkungscharakter

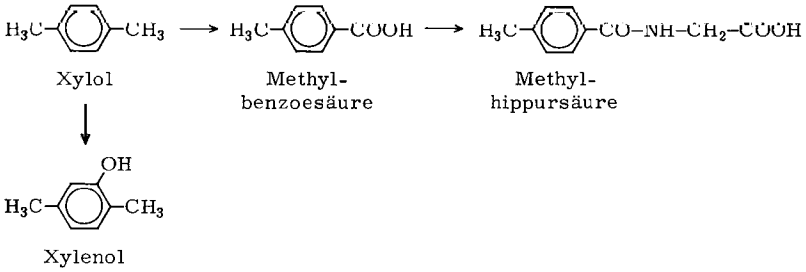
Akut wirkt Xylol pränarkotisch und narkotisch. Chronische Xylol-Aufnahme verursacht uncharakteristische zentralnervöse Störungen (Kopfschmerzen, Schlafstörungen u. a.), Dyspepsie, vegetative Dystonie. Xylol-Dampf reizt das äußere Auge, wobei eine geringe Gewöhnung an die Affektion eintreten kann. Xylol reizt die Atemwege, wobei ein

* Technisches Xylol ist eine Mischung der 3 Isomeren. Von Petroleum hergestelltes Rohxylol enthält 20% o-Xylol, 44% m-Xylol, 20% p-Xylol und 15% Ethylbenzol. Von Steinkohlenteer hergestelltes Rohxylol enthält 10–15% o-Xylol, 45–70% m-Xylol, etwa 23% p-Xylol und 6–10% Ethylbenzol. In geringer Konzentration können Toluol, Trimethylbenzol, Phenol, Thiophene, Pyridin oder andere nicht-aromatische Kohlenwasserstoffe beigemischt sein, eventuell auch Benzol (von Burg 1982).

akutes Lungenödem ausgelöst werden kann. Nach wiederholtem Xylol-Kontakt kann eine Dermatitis entstehen. Flüssiges Xylol bewirkt nach wiederholter Benetzung der äußeren Haut Blasenbildung. Schädigung der Leber (Urobilinogenurie, Serumtransaminasen-Anstieg), der Nieren (Proteinurie), des Myokards oder der Blutbildung (Anämie, Leukopenie) wurden nach längerfristiger Xylol-Aufnahme beobachtet.
Die depressorischen Wirkungen des m-Xylols auf nervöse Funktionen werden durch Alkohol teilweise verstärkt [1–5].

Pharmakokinetik und Metabolismus

Die Resorption der einzelnen Xylol-Isomere ist nicht verschieden. 60–70% des über die Lungen in den Organismus gelangten Xylols werden retiniert [6–9]; diese Rate bleibt während der gesamten Expositionsperiode relativ konstant [8]. Das Verhältnis zwischen der Konzentration des Xylols in der Alveolarluft (mg/m^3) und der im Blut (mg/kg) ändert sich bei körperlicher Betätigung: Es beträgt in Ruhe etwa 15 : 1 und unter Arbeitsbelastung 30–40 : 1 [10].
Flüssiges Xylol wird über die intakte äußere Haut resorbiert: 2,5 (0,7–4,3) mg/cm^2 pro Minute (m-Xylol) [11]. Dies bedeutet, daß bei Eintauchen von zwei Händen in flüssiges Xylol ebensoviel Xylol in den Organismus aufgenommen wird, wie während einer Exposition in 100 ppm [11]. Die perkutane Resorption von m-Xylol-Dampf beträgt weniger als 0,6 mg/cm^2 pro Stunde, sie ist folglich verglichen mit der von m-Xylol-Flüssigkeit unbedeutend [12].
Xylol wird schnell im Körperfett abgelagert (etwa 5%) und verbleibt dort nach der Exposition über Stunden; die Halbwertzeit im Fettdepot beträgt 0,5–1,0 Stunden [10]. Nach Studien mit ^{14}C-markiertem p-Xylol reichert sich der Stoff bei Ratten bereits in der ersten Hälfte einer 8-Stunden-Exposition im Fettgewebe stark an [13]. Während der Inhalation und danach erreicht die p-Xylol-Konzentration im Gehirn und im quergestreiften Muskel bis 40% der Konzentration des arteriellen Blutes [13]. Da die Elimination relativ langsam erfolgt, besteht bei rasch aufeinander stattfindenden Inhalationen Tendenz zur Akkumulation [10].
Die einzelnen Xylol-Isomere werden nach gleicher Gesetzmäßigkeit metabolisiert. Hauptweg der Biotransformation aller Xylol-Isomere ist die Bildung von Methylbenzoesäure durch Oxidation einer der Methylgruppen und nachfolgender Konjugation mit Glycin, wobei die korrespondierende Methylhippursäure entsteht [7, 14–18].
Die Ausscheidung von Methylhippursäure im Harn gilt als gewerbehygienischer Index für eine berufliche Xylol-Exposition [18].



Die Bildung von Methylbenzoesäure geschieht über drei Reaktionsschritte: Xylol wird zuerst zum Methylbenzylalkohol hydroxyliert, der dann in Methylbenzaldehyd übergeführt wird, woraus anschließend Methylbenzoesäure entsteht [19]. Ein weniger bevorzugter biotransformatorischer Schritt ist die Hydroxylierung des Xylols am aromatischen Ring, wobei Xylenole entstehen, die mit Glucuronsäure oder Sulfat konjugiert werden [15, 20, 21]. Nach oraler oder inhalatorischer o-Xylol-Aufnahme wird im Harn metabolisch entstandenes o-Tolursäure-Glucuronid in geringer Konzentration gefunden [18]. Annähernd 95% der retinierten Xylol-Isomere werden in die jeweilige Methylhippursäure und weniger als 2% in Xylenol-Konjugate umgewandelt, der Rest (etwa 5%) wird unverändert exhaliert [6]. Die Umwandlungsraten von m-Xylol zu m-Methylbenzoesäure [8] bzw. der Konjugation der m-Methylbenzoesäure mit Glycin [22] betragen jeweils ungefähr 200 µmol pro Minute. Mit einer Limitierung der metabolischen Prozesse ist erst unter Expositionen ab etwa 800 ppm Xylol zu rechnen [22]. Innerhalb von 40 Stunden werden im Harn 78% einer (Ratten oral verabreichten) Dosis von m-Xylol als m-Methylhippursäure und 7% von o-Xylol als o-Methylhippursäure ausgeschieden [23]. Ratten scheiden 0,6; 1,3 bzw. 10–21% des aufgenommenen p-, m- bzw. o-Xylols als entsprechende Methylbenzyl-Mercaptursäuren mit dem Harn aus [24].
Mikrosomale Enzyme oxidieren Xylol zu Arenoxiden [25, 26] oder Methylbenzaldehyd [27]; diesen Produkten wird die Auslösung toxischer, bei der Xylolaufnahme vorkommender Reaktionen zugeschrieben.
Weniger als 5% des in den Organismus gelangten Xylols werden unverändert abgeatmet [6, 7]. Die Exhalation verläuft während der ersten 3 Stunden rasch, wobei der Hauptanteil abgeatmet wird, die Halbwertzeit für unverändertes Xylol beträgt 0,5 bis 1 Stunde. In einer anschließenden langsameren Phase wird der Rest des unveränderten Xylols bis zu 16 Stunden lang abgeatmet [8].
Die renale Ausscheidung der aus Xylol gebildeten Methylhippursäure beginnt innerhalb der ersten Expositionsstunde. Die höchste Abgabe wird in dem unmittelbar nach der Exposition gesammelten Harn gefunden. Nach der Exposition ist die Ausscheidung durch zwei Phasen mit exponentiellem Verlauf gekennzeichnet: Die erstere verläuft mit einer Halbwertzeit von ungefähr 1 bis 2 Stunden schnell, die zweite mit einer Halbwertzeit von ungefähr 10 Stunden wesentlich langsamer [8]. Die insgesamt infolge einer 8-Stunden-Xylol-Exposition gebildete Methylhippursäure wird innerhalb von etwa 24 Stunden (die Expositionszeit eingerechnet) in den Harn abgegeben, hiervon 24% in den letzten beiden Expositionsstunden bzw. 71% während der 8 Stunden der Exposition [6]. Alle Xylol-Isomere induzieren mikrosomale Enzyme [28–30].

Erfahrungen beim Menschen

Felduntersuchungen

Gut dokumentierte epidemiologische Studien fehlen.

Folgende Beobachtungen mit begrenztem Aussagewert liegen vor:

1. 206 Arbeiter waren Xylol-Konzentrationen bis zu 105 ppm exponiert. In 18% der Fälle wurden Neurasthenie und vegetative Dystonie, in 14% der Fälle eine vaskulär-vegetative Dysfunktion festgestellt. Diese Befunde waren 2–4mal häufiger bei 5 Jahre

lang exponierten Arbeitern als bei weniger als 5 Jahre exponierten. Ein reduzierter Leukozytenbestand unter 4500/mm^3 wurde bei knapp 9% der Arbeiter gefunden, die weniger als 5 Jahre und bei knapp 13% der Beschäftigten, die mehr als 5 Jahre exponiert waren. Mehr als 8500 Leukozyten/mm^3 wurden in knapp 9% (Umgang mit Xylol weniger als 5 Jahre) bzw. 10% (Kontakt mehr als 5 Jahre) der Exponierten gefunden. Kontrolluntersuchungen oder Angabe über die Versuchsanordnung fehlen [31].

2. 45 männliche Arbeiter, die zwischen 6 Monate und 5 Jahre lang 17–46 ppm Xylol exponiert waren, wurden untersucht. Daneben enthielt die Inhalationsluft andere Kohlenwasserstoffe (20–60 mg/m^3); bei Auftreten von Phenol im Harn wurde eine Benzolexposition angenommen. Ein Drittel der Untersuchten klagte über Kopfschmerzen, Schlaflosigkeit, Reizbarkeit, Herzklopfen oder Verdauungsstörungen. Bei 9 von 45 Probanden fand sich eine Neurasthenie oder vegetative Dystonie, bei 6 der Untersuchten eine vaskulär-vegetative Dysfunktion. 3 Personen hatten weniger als 4500 Leukozyten/mm^3. Bei Personen mit mehr als einem Jahr Xylol-Exposition fand sich eine signifikante Verminderung des Glykogens und der Peroxidase-Aktivität in den peripheren neutrophilen Blutkörperchen. Eine simultane Prüfung an adäquaten Kontrollen fehlt [32].
3. Bei 60 Arbeitern, die im Mittel 14,5 Jahre lang Xylol-Konzentrationen zwischen 2,3 und 460 ppm ausgesetzt waren, fand sich ein Anstieg der Alanin-Aminotransferase-Aktivität und ein Abfall der Cholinesterase-Aktivität im Serum [33].
4. Bei Arbeitern, die einer Konzentration unter 11,5 ppm Xylol ausgesetzt waren, fanden sich vegetative Dystonie, verminderte Fähigkeit der Leber zur Proteinsynthese, Abfall der Leukozytenzahl im peripheren Blut und Verminderung der immunbiologischen Reaktivität (keine weiteren qualitativen oder quantitativen Angaben) [34].
5. Bei 16 Arbeitern, die beruflichen Kontakt mit hauptsächlich Xylol enthaltenden Farblösungen hatten, wurden beim Vergleich mit 16 nicht exponierten Kontrollpersonen keine gentoxischen Wirkungen (Test: Chromosomenaberration bzw. Schwesterchromatidaustausch in peripheren Lymphozyten) festgestellt. Die Xylolkonzentration betrug im Atembereich (Mund/Nase) im Schnitt 26 ppm. Die Farblösungen enthielten geringe Beimengungen von Toluol, Isobutanol, Ethylacetat, n-Butylacetat, Ethanol, n-Butanol, Methylacetat, Methylenchlorid, („white") Spiritus oder Isopropanol in wechselnden Anteilen [35].
6. Es wurde in einem Aromate verarbeitenden Betrieb die Belegschaft untersucht, die ständig 4,5–9 ppm (Gruppe A), kurzfristig 9–18 ppm (Gruppe B) o-Xylol oder überhaupt nicht (Gruppe C) exponiert war. Bei der Personengruppe A fand sich gehäuft ein Vitamin B_1-Defizit im Serum. Andere klinisch-chemische Serum- oder Harnparameter waren nicht auffällig verändert (die Versuchsanordnung und die Anzahl der geprüften Probanden ist unklar, eine biometrische Auswertung der analytischen Daten fehlt, die Kontrollen sind nicht adäquat) [36].

Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen und Kasuistiken

Am Menschen liegen Untersuchungen unter kontrollierten Bedingungen bei Angebot von Konzentrationen zwischen 90 und 460 ppm Xylol vor (s. Tab. 1). Hierbei wurden insbesondere Störungen im zentralen Nervensystem und lokale Reizung beobachtet.

Tab. 1. Beobachtungen beim Menschen nach Xylol-Expositionen. Kontrollierte Studien.

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Probanden-anzahl (Geschlecht)	Beobachtung	Lit.
1,0		6	Geruchsschwelle	[44]
m-Xylol 90, letzte 3 h des 5. d 200	6 d, 6 h/d 5 d/Wo	8 (männl.)	Gleichgewichtsstörung (signifikant stärkere Ausschläge der elektronisch registrierten Körperschwankung nach anterio-posterior und lateral beim Stehen und mit offenen Augen im Vergleich zu den Kontrollmessungen) und Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test am 1., 3., 5. und 6. Expositionstag (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle)	[43]
m-Xylol 90, 6 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 200; letzte 3 h des 5. d 3 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 400	6 d, 6 h/d 5 d/Wo	8 (männl.)	Störung der Gleichgewichtshaltung und Reaktionszeit-Verlangsamung am 3. und 5. Expositionstag (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle)	[43]
100	70 min	15 (männl.)	subjektive Symptome: bei 2 Probanden Übelkeit (auch bei 1 Kontrolle), bei 5 Probanden Kopfschmerz (auch bei 4 Kontrollen)	[45]
m-Xylol a) vormittags 100 3 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 200	1 d, 3 h/½ d	6 (männl.)	keine Störung der Gleichgewichtshaltung bei offenen oder geschlossenen Augen (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle)	[41]
b) nachmittags 200 3 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 400			Störung der elektronisch registrierten Gleichgewichtshaltung als verbreiterte Ausschläge in lateraler oder anterio-posteriorer Richtung bei offenen oder geschlossenen Augen am Ende der Exposition (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle)	

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Tab. 1. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Probanden-anzahl (Geschlecht)	Beobachtung	Lit.
m-Xylol a) 100 letzte 3 h des 5. d 200 b) folgende Wo: 64 letzter d: 6 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 200 letzte 3 h: 3 × im h-Abstand 10-min-Spitzen von 400	8 d, 6 h/d 5 d/Wo	22 (männl.)	keine signifikante Änderung der elektronisch registrierten lateralen oder anterio-posterioren Körperschwankungen (Gleichgewichtshaltung bei offenen und geschlossenen Augen) (Messungen an jedem 2. d; jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[39]
m-Xylol a) 100 letzte 3 h des 5. d 200 b) folgende Wo: 100 + 6 ×/d im h-Abstand 10-min-Spitzen von 200; letzter d, letzte 3 h: 200 + 3 ×/h im h-Abstand 400	8 d, 6 h/d 5 d/Wo	6 (männl.)	Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test am 1., 3. und 5. Expositionstag (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle) Störung der elektronisch registrierten Gleichgewichtshaltung bei offenen und geschlossenen Augen am 3. d; Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test am 1. und 3. Expositionstag (Mittelwertangaben; jeder Proband war seine eigene Kontrolle)	[42]
106	15 min	6	bei 1 Person Rachenschleimhaut-Reizung	[44]
m-Xylol 145	4 h	10 (männl.)	keine signifikante Änderung der elektronisch registrierten anterio-posterioren Körperschwankungen (Gleichgewichtshaltung bei offenen und geschlossenen Augen) (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[40]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Tab. 1. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Probanden-anzahl (Geschlecht)	Beobachtung	Lit.
m-Xylol 146; 280	4 h	10 (männl.)	Störung der elektronisch registrierten anterio-posterioren Körperschwankungen (Gleichgewichtshaltung) bei offenen und geschlossenen Augen im Stand sowie Auftreten von leichtem Nystagmus (Prüfparameter der Vestibularfunktion) nach 146 ml/m³; Abweichung beim optischen Flimmerfusions-Test (Prüfparameter der Sehfunktion) nach 280 ml/m³ (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben); Effekt auf die Gleichgewichtshaltung bei 146 ml/m³ durch gleichzeitige orale Gabe von 0,8 g Alkohol/kg Körpergewicht zusätzlich vermehrt	[1]
m-Xylol 146; 280	4 h	10 (männl.)	Keine Störung des Körpergleichgewichts; keine Änderung der Reaktionszeit (Messung der Zeit zwischen einer manuellen Reaktion auf ein visuell erfaßbares Zeichen) (jeder Proband war seine eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[3]
m-Xylol 161; 276	4 h	8 (männl.)	Senkung der Amplitude im Bereich N 60–P 115 der visuell provozierten EEG-Ableitung nach Exposition in 276 ml/m³ und Einnahme von 0,8 g Alkohol/kg Körpergewicht zu Expositionsbeginn; dieser Effekt trat nach 161 ml/m³ und zusätzlich Alkohol (0,8 g/kg p.o.) bzw. 276 ml/m³ Xylol alleine nur angedeutet auf (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[2]
200	3 h	5	bei 1 Person Abfall der Herzfrequenz und Verlängerung der Reaktionszeit in psychophysiologischen Tests	[46]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Tab. 1. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Probanden-anzahl (Geschlecht)	Beobachtung	Lit.
m-Xylol 200	4 h	9 (männl.)	Verminderung der elektronisch registrierten anterio-posterioren Körperschwankungen (Gleichgewichtshaltung bei offenen und geschlossenen Augen) (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[38]
m-Xylol 200	4 h	9 (männl.)	Verminderung der elektronisch registrierten anterio-posterioren Körperschwankungen bei geschlossenen Augen und im Stand (Prüfparameter der Vestibularfunktion) und Abweichung beim optischen Flimmerfusions-Test (Prüfparameter der Sehfunktion) (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[37]
230	15 min	6	bei 1 Person Augenschleimhaut-Reizung bzw. bei 1 Person leichte Benommenheit	[44]
m-Xylol 290	4 h	10 (männl.)	Vermehrung der elektronisch registrierten anterio-posterioren Körperschwankungen (Gleichgewichtshaltung bei offenen und geschlossenen Augen) nach zusätzlichem Alkoholgenuß (0,8 g/kg p.o.) (Xylol-Ethanol-Kombinationswirkung); Xylol alleine war ohne signifikante Wirkung auf das Gleichgewichtsorgan (jede Person war ihre eigene Kontrolle; Mittelwertangaben)	[40]
299	70 min	15 (männl.)	subjektive Symptome: bei 8 Personen Kopfschmerzen, bei 5 Personen Übelkeit	[45]
460	15 min	6	bei 4 Personen Augenschleimhaut-Reizung, bei 1 Person Rachenschleimhaut-Reizung	[44]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Außerdem werden kasuistische Einzelbeobachtungen über Xylol-Vergiftungen, insbesondere im Beruf, wiedergegeben (s. Tab. 2). Zentralnervöse Veränderungen kennzeichnen das Erscheinungsbild.

Bereits ein 4-Stunden-Aufenthalt in 200 ppm m-Xylol rief eine signifikante Störung des Gleichgewichtsinns und der Sehfähigkeit hervor [37, 38]. Bei Verminderung der m-Xylol-Konzentration auf 146 ppm und Beibehaltung der Expositionsdauer von 4 Stunden wurde die Sehfähigkeit nicht beeinträchtigt [1]. Bei gleicher m-Xylol-Behandlung (146 ppm/4 Std.) trat die Störung im Vestibularorgan bei einer Versuchsreihe auf [1], bei einer weiteren Versuchsserie blieb sie aus [3]. Während Expositionen von 6 Stunden in 100 ppm [39] oder von 4 Stunden in 145 ppm [40] wurde die Vestibularfunktion nicht gestört. Unter einer 3-Stunden-Einwirkung (vormittags) von 100 ppm m-Xylol mit drei 10-Minuten-Spitzen von 200 ppm in Stundenabständen blieb die Gleichgewichtsfunktion normal [41]. Sie war jedoch bei den gleichen Probanden gestört, wenn diese sich anschließend am selben Tag (nachmittags) 3 Stunden in 200 ppm m-Xylol mit drei 10-Minuten-Spitzen von 400 ppm in Stundenabständen aufhielten [41]. Wirkten 100 ppm m-Xylol an 5 aufeinanderfolgenden Tagen (6 Std./Tag) ein, so kam es am 1., 3. und 5. Tag zur Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test [42]. Wurden die gleichen Probanden in der darauffolgenden Woche 3 Tage 6 Stunden pro Tag 100 ppm m-Xylol mit sechs 10-Minuten-Spitzen von 200 ppm in Stundenabständen exponiert, so trat am 3. Tag eine Störung im Gleichgewichtsorgan und am 1. und 3. Tag eine Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test auf [42]. Eine Störung der Gleichgewichtshaltung und eine Verlangsamung der Reaktionszeit im psychophysiologischen Test traten am 1., 3. und 5. Tag einer 90 ppm m-Xylol-Exposition (6 Std./Tag) an aufeinanderfolgenden Tagen auf [43], auch wenn zusätzlich in Stundenabständen sechs 10-Minuten-Konzentrationsspitzen von 200 ppm bestanden [43]. Neurophysiologische und psychophysiologische Parameter haben sich somit als empfindlich auf die Einwirkung von Xylol – insbesondere bei mehrtägigen Expositionen – erwiesen.

Tab. 2. Beobachtungen beim Menschen nach Xylol-Exposition. Kasuistische Beobachtungen im Beruf.

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Anzahl der Exponierten	Beobachtung	Lit.
im Gemisch mit Methyl-, Trimethyl- und Ethyl-Xylol 60–345	30 min	1	Schwindel, Erbrechen, schwankender Gang	[47]
im Gemisch mit Butylacetat 4000	20 min	1	Benommenheit, Reizung der Konjunktiven und des oberen Respirationstraktes	[48]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Tab. 2. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Anzahl der Exponenten	Beobachtung	Lit.
Gemisch n.a. etwa 10000	mehrere h (keine genauen Angaben)	3	1 Todesfall (Autopsie: Blutstauung und Ödem in den Lungen, intraalveoläre Hämorrhagie, petechiale Blutungen, Anoxie-bedingte neuronale Schäden); kurzzeitige Bewußtlosigkeit bei 2 Personen mit anschließend retrograder Amnesie, leichte Nieren- und Leberfunktionsstörungen, vollständige Erholung nach 48 h	[49]
Xylol-halt. Klebstoff n.a.	mehrere min (keine genauen Angaben)	1	epileptische Anfälle jeweils einige Stunden nach Umgang mit Xylol-haltigem Klebstoff	[50]
n.a.	etwa 45 min bis 1 3/4 h (keine genauen Angaben)	15	Kopfschmerz, Übelkeit, Erbrechen, Benommenheit, Schwindel, Irritation des äußeren Auges und der Atemweg-Schleimhäute; Dauer der Symptome: 2 bis 48 h (im Mittel 36 h)	[51]
80% Xylol u. 20% Methylglykolacetat n.a.	n.a.	8	Kopfschmerz, Schwindel, Magenbeschwerden, trockener Rachen, leichte Trunkenheit; ein 18 Jahre alter Mann (Arbeiter) erlitt einen epileptiformen Krampfanfall, später im Krankenhaus fanden sich jedoch keine EEG-Veränderungen und ein normaler Reflexstatus	[52]
n.a. („chronische Exposition")	n.a.	6	Leukopenie	[53]
n.a.	1,5–18 a	4	Kopfschmerz, EKG-Veränderungen, Fieber, Leukopenie, Unpaßlichkeit, Dyspnoe, Lungenfunktionseinschränkung, Cyanose der Hände, Abnahme der Arbeitsfähigkeit, geistige Verwirrung, Invalidität	[54]
Xylol-enthalt. Fettlösemittel n.a.	n.a.	1	Sakralagenesie (Zusammenhang angenommen, nicht bewiesen!)	[55]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.
n.a. = nicht angegeben.

Tab. 2. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Anzahl der Exponierten	Beobachtung	Lit.
n.a.	n.a.	n.a.	Irritation des äußeren Auges; nach Langzeitaufnahme: Abgeschlagenheit, Kopfschmerzen, Schlafstörungen, Dyspepsie: Übelkeit, Anorexie, Flatulenz	[56, 57]
n.a.	n.a.	n.a.	Hemmung der elektrischen Aktivität in der Hirnrinde	[58]
n.a.	n.a.	n.a.	reversible Vakuolenbildung in der Cornea; Photophobie	[59, 60]
n.a.	n.a.	n.a.	bei lokalem Kontakt: Dermatitis	[56, 57]
n.a.	n.a.	n.a.	bei wiederholter lokaler Benetzung der äußeren Haut mit flüssigem Xylol: Blasenbildung	[57]
n.a.	n.a.	n.a.	Myokardschädigung	[61]
n.a.	n.a.	n.a.	Anämie, Leukozytose oder Leukopenie, Urobilinogenurie, Proteinurie	[62]
n.a.	n.a.	n.a.	Leber- u. Nierenstörung, mehrere Tage nach Expositionsende voll reversibel	[63]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.
n.a. = nicht angegeben.

Tierexperimentelle Befunde

Lokale Applikation

Xylol-Dampf reizt das äußere Auge sowie die Schleimhäute von Nase und Rachen, während flüssiges Xylol (2 Tropfen in den Konjunktivalsack) Entzündung des Auges in Form von Konjunktivitis und vorübergehender geringgradiger Cornealäsion beim Kaninchen verursacht [64]. Bei Katzen treten nach Exposition in konzentriertem Xylol-Dampf Vakuolen in der Cornea auf, die innerhalb von 24 Stunden wieder verschwinden [59].

U·Z

Einmalige Exposition

Hohe Xylol-Konzentrationen bewirken insbesondere Störungen im zentralen Nervensystem (s. Tab. 3). Eine anfängliche Phase der Erregung ist gefolgt von ZNS-depressorischen Symptomen, der Tod tritt als Folge einer Paralyse des Atemzentrums ein [65]. Niedere Expositionskonzentrationen verursachen eine nach der Exposition verschwindende Körpererschlaffung und Ataxie [44]. Anhalt für eine Leberfunktionsstörung nach einer 4-Stunden-Exposition ergibt sich bei der Ratte, da die Aktivitäten von Serumenzymen erhöht sind [66] (s. Tab. 3).

Einmalige nicht-inhalatorische Applikation

Eine einmalige Gabe von 1 bzw. 2 g Xylol/kg i.p. verursacht bei Kaninchen einen Anstieg der Aktivität der Carbamyltransferase im Blutserum, was auf eine akute Leberschädigung hinweist [67]. Nach einmalig 0,5 ml Xylol/kg s.c. ist die Laufdauer (Laufrad) der Ratten vermehrt und die Lernfähigkeit vermindert [68].

Wiederholte nicht-inhalatorische Applikation

Die Xylol-Isomere, jeweils 10 mmol/kg/Tag an drei aufeinanderfolgenden Tagen oral verabreicht, induzieren mikrosomale Enzyme der Ratte. o-Xylol steigert in Lebermikrosomen die Aminopyrin-N-Demethylase-Aktivität und den Cytochrom-b_5-Gehalt, m-Xylol zusätzlich die Arylhydrocarbonhydrolase-, Anilinhydrolase- bzw. NADPH-Cytochrom-c-Reduktase-Aktivität und den Cytochrom-P-450-Gehalt. Alle Isomere steigern in Nierenmikrosomen die Anilinhydrolase-Aktivität, m-Xylol die Konzentration von Cytochrom-P-450- und -b_5 sowie die NADPH-Cytochrom-c-Reduktase, p-Xylol die Cytochrom-P-450-Konzentration [28]. Erhalten Ratten zweimal täglich jeweils 0,05 ml/100 g Körpergewicht per os über drei Monate, so treten kardiotoxische Effekte in Form von leichten Repolarisationsstörungen und Vorhofflimmern auf. Die eingesetzte Dosis ist hoch und die dabei in den Organismus gelangte Xylol-Konzentration kann mit einer solchen verglichen werden, wie sie während einer 8-Stunden-Inhalation aus etwa 1609 ppm aufgenommen wird [69]. Hieraus ist zu folgern, daß dem Xylol eine relativ geringe kardiotoxische Potenz zukommt.

Letal-Dosen

Die LD_{100} nach i.p.-Applikation beträgt für Meerschweinchen 1,2 g/kg (p-Xylol), 1,45 g/kg (m-Xylol), 1,98 g/kg (o-Xylol) [70] bzw. für die Ratte 2,0–2,5 ml/kg (Xylol) [71]. 0,75 ml/kg Xylol i.p. rufen bei Ratten einen Zustand der Apathie hervor [71]. Die LC_{100} (Xyloldampf) beträgt für weiße Mäuse 6900 ppm (o-Xylol), 11 500 ppm (m-Xylol), 3450–8050 ppm (p-Xylol) mit narkotischen Wirkungen ab 3450–4600 ppm (o-Xylol), 2300–3450 ppm (m-Xylol), 2300 ppm (p-Xylol) [72] bzw. für Ratten 9900 ppm (Xylol), wobei der Tod innerhalb von 2,25 Stunden eintrat [44]. Nach subkutaner Injektion beträgt die letale Dosis für Ratte und Maus 5–10 ml/kg (p- oder m-Xylol) und 2,5–5 ml/kg (o-Xylol) [73]. Für Xylol beträgt die LD_{50} nach oraler Zufuhr bei Ratten 4,3 g/kg [64] bzw. 10 ml/kg [65] und die LC_{50} nach 4-Stunden-Inhalation 6350 (6336–6667) ppm [65] bzw. 6700 (5100–8500) ppm [44].

Tab. 3. Tierexperimentelle Untersuchungen nach einmaliger Inhalationsexposition.

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Tierart	Beobachtung	Lit.
m-Xylol 92 184 460 920	6 h	Ratte	Phenobarbital (50 mg/kg/d i.p.), an 3 aufeinanderfolgenden Tagen vor der m-Xylol-Inhalation verabreicht, beeinflußt die metabolische Bildung von konjugierter m-Methylbenzoesäure bei der Exposition in 92 oder 184 ml/m³ nicht, steigert jedoch ihre renale Konzentration auf das Vierfache nach 460 bzw. 920 ml/m³	[80]
460	1 min	Maus	keine Veränderung der Atmung	[44]
580	4 h	Ratte	keine Zeichen zentralnervöser Störung	[44]
p-Xylol 995	4 h	Ratte	Erhöhung der Aktivitäten der Glutamat-Pyruvat-(SGPT)- und Glutamat-Oxalacetat-(SGOT)- Transaminase, Glucose-6-phosphat-Dehydrogenase, Glutathionreduktase im Blutserum als Indiz einer Leberschädigung	[66]
1300	2 h	Ratte	Verminderung der spontanen Bewegung und Koordinationsstörung	[44]
m-Xylol 2010	24 h	Maus	Tod	[73]
2800	3,5 h	Ratte	Ataxie, Seitenlage (Symptome etwa 1 h nach der Exposition reversibel)	[44]
o-Xylol 3062	24 h	Maus	Tod	[73]
p-Xylol 4912	24 h	Maus	Tod	[73]
6000	30 min	Ratte	Seitenlage	[44]
6667	4 h	Ratte, Maus	ZNS-Depression, Tremor, Atmungsstörung, Lähmung des Respirationszentrums, Tod	[65]
9500	2 h	Katze	Tod	[44]
9900	2,25 h	Ratte	Tod; pathologischer Befund: Atelektasen, Blutungen und interlobuläres Ödem der Lungen	[44]
11000	92 min	Ratte	mittlere Letalzeit (Lt_{50})	[44]
12000	1 min	Maus	Abnahme der Atmung um etwa 50%	[44]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Versuche zur Embryotoxizität

Wiederholte niedere Xylol-Konzentrationen bewirken, trächtigen Muttertieren inhalatorisch längerfristig angeboten, geringe Veränderungen an Feten (s. Tab. 4).

Carcinogenität

Es ist möglich, daß Xylol als Tumorpromoter bei der Hauttumorgenese mitwirkt. Dies wird aus Studien an Mäusen gefolgert, wobei nach Xylol-Applikation auf die Haut und anschließender subkutaner Injektion von Urethan die Hauttumorfrequenz anstieg [74]. Lokal durch Xylol verursachte dermale Entzündung und Hyperplasie fördert die Entstehung von Hauttumoren durch UV-Licht [75, 76]. In einer anderen experimentellen Studie mit Xylol werden keine Anhalte für eine carcinogene oder cocarcinogene Potenz gefunden [77].

Mutagenität

Alle drei Xylol-Isomere sind im Ames-Test (Salmonella typhimurium TA 1535, TA 1537, TA 1538, TA 98, TA 100 mit und ohne metabolische Aktivierung durch S 9-mix aus Lebern von unbehandelten oder mit Aroclor 1254 stimulierten Ratten) negativ [78]. Im Rezessiv-Letal-Test an der Drosophila wird eine leichte Mutagenität nachgewiesen [79].

Begründung des MAK-Wertes

Es liegen weniger gut dokumentierte Untersuchungen an beruflich über längere Perioden (Jahre) Xylol exponierten Arbeitnehmern vor [31–36]. Die zur Einwirkung gelangten Xylol-Konzentrationen wurden im einzelnen nicht präzise angegeben, sie reichten von 2,3 bis 460 ppm. Hauptsächlich leichtere vegetativ-nervöse Störungen sowie Veränderungen des weißen Blutbildes wurden gefunden, vornehmlich nach Inhalation in Konzentrationen unter 100 ppm. Diese Beobachtungen sind wenig brauchbar, da Kontrollen fehlen und zum größten Teil die Versuchsanordnungen nicht eindeutig beschrieben wurden. Daneben wurden Kasuistiken über Einzelvergiftungen im Beruf bekannt [47–52], die jedoch keine ausreichende quantitative Information über den Zusammenhang zwischen eingewirkter Xylol-Konzentration und aufgetretener Symptomatik liefern. Der MAK-Wert für Xylol kann aus diesen Beobachtungen epidemiologischer oder kasuistischer Art nicht abgeleitet werden. Hierzu müssen z. Z. Ergebnisse aus kontrollierten Studien am Menschen herangezogen werden [1, 3, 37–43].
Veränderungen psychophysiologischer Parameter wurden bereits bei Exposition in 90 ppm Xylol (m-Xylol) gefunden. Vor allem fanden sich Störungen des Vestibularorgans in mehreren kontrollierten Untersuchungsreihen bei Inhalation aus 90; 100; 146; 200 bzw. 280 ppm Xylol (m-Xylol). Die Relevanz der genannten Untersuchungen ist wegen der Inkonstanz der dabei erlangten Befunde, wegen des bisher wenig charakterisierten Stellenwertes der Versuchsanordnung (Funktionstest des Vestibularapparates), wegen der geringen Probandenzahl und wegen des ausschließlichen Modellcharakters der Prüfanordnung ohne ausreichende Simulation der Arbeitsplatzbedingungen schwer zu beurteilen. Dies außerdem, da die angesprochenen neurologischen Prüfungen bisher erst von

Tab. 4. Tierexperimentelle Untersuchungen nach wiederholter Inhalationsexposition.

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Tierart	Beobachtung	Lit.
o-, m-, p-Xylol 34,5; 345; 690	24 h/d 7.–14. Schwangerschaftstag	Ratte	Verminderung des Gewichts der Feten durch die höchste Konzentration jeder der drei Xylol-Isomere, Retardierung der Skelettentwicklung, Abfall der Aktivität der Succindehydrogenase, alkalischen sowie sauren Phosphatase, Glukose-6-phosphatase in der Niere; Erhöhung der Inzidenzrate von zusätzlichen Rippen und Implantationsstörungen durch die höchste Konzentration von m- oder p-Xylol	[81]
m-Xylol 49; 393; 739	6 h/d 5 d/Wo 2 Wo lang	Ratte	Anstieg der Xylol-Konzentration im Gehirn und Vermehrung des perirenalen Fettdepots während der 1. und 2. Expositionswoche; Anstieg der NADPH-Diaphorase- und Azoreduktase-Aktivität bzw. Abfall der Superoxid-Dismutase-Aktivität im Gehirn am Ende der 2. Wo nach Exposition in den beiden höheren Konzentrationen	[82]
o-Xylol 77	8 h/d 5 d/Wo 6 Wo lang	Ratte, Meerschweinchen, Hund, Affe	keine Blutbildveränderung	**[83]**
115	20 d während Schwangerschaft	Ratte	vermehrte Mortalität bei Embryonen infolge Implantationsstörungen	[84]
180; 460; 810	6 h/d 5 d/Wo 13 Wo lang	Ratte, Hund	keine Veränderungen hämatologischer oder biochemischer Blutparameter	[44]
230	24 h/d 9.–14. Schwangerschaftstag	Ratte	Anstieg der Häufigkeit von Skelettanomalien: zusätzliche Rippenbildung, Brustbeinverwachsung	[85]
techn. Xylol 300	6 h/d 5 d/Wo 18 Wo lang	Ratte	ab der 12. Expositionswoche Verhaltensstörungen: z. B. Abnahme der Putzhäufigkeit; Anstieg der mikrosomalen Superoxid-Dismutase-Aktivität im Gehirn nach Behandlungsende	[86]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

U.Z

Tab. 4. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Tierart	Beobachtung	Lit.
techn. Xylol 300	6 h/d 5 d/Wo 18 Wo lang	Ratte	Anstieg der 7-Ethoxycumarin-O-Deethylase-, 2,5-Diphenyloxazolhydroxylase- und UDP-Glucuronyl-Transferase-Aktivität in Lebermikrosomen sowie d. 7-Ethoxycumarin-O-Deethylase-Aktivität in der Niere; Verabreichung von Ethanol (15–20%) im Trinkwasser während der Xylol-Behandlung verstärkt die Xylol-Effekte	[29]
550; 800	4 h/d 5 d/Wo 3 Wo lang	Ratte	keine Änderung der bedingten Reflexe	[87]
p-Xylol 690	24 h/d 9. u./od. 10. Schwangerschaftstag	Ratte	Verminderung des Gewichts der Feten sowie Abfall des Progesteron- und 17-β-Östradiol-Gehalts im Blut am 11. Gestationstag	[88]
690	8 h/d 6 d/Wo 18 Wo lang	Kaninchen	Nierenschädigung: Glomerulonephritis mit Tubulusnekrose, Entzündung, Harnstauung	[89]
690	8 h/d 6 d/Wo 18 Wo lang	Ratte	keine Blutbildveränderungen	[89]
o-Xylol 1035	8 h/d 1 Wo lang	Ratte	Anstieg des relativen Lebergewichts, Verkürzung der Hexobarbital-Schlafzeit, Anstieg der Konzentration von Cytochrom-P-450 in der Leber	[30]
o-Xylol 1035	8 h/d 5 d/Wo 6 Wo lang	Ratte	Anstieg des relativen Lebergewichts, der Konzentrationen von Cytochrom-P-450- und -b_5 sowie vitäten von Anilinhydroxylase und Aminopyrin-N-Demethylase in Lebermikrosomen; Verkürzung der Hexobarbital-Schlafzeit	[30]
1149	8 h/d 6 d/Wo 7 Wo lang	Kaninchen	Nierenschädigung, geringe Veränderung hämatologischer Blutparameter	[89]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

Tab. 4. (Fortsetzung)

Xylol*) Konzentration ml/m³	Dauer	Tierart	Beobachtung	Lit.
o-, m-, p-Xylol 2000	6 h/d 3 d lang	Ratte	Anstieg der Dopamin- und Noradrenalin-Konzentration im Hypothalamus 16 h nach der letzten Exposition; Anstieg der Konzentration von Dopamin und seines Umsatzes im Striatum und subcorticalen limbischen Hirnbereich	[90]
o-Xylol 3500	8 h/d 5 d/Wo 6 Wo lang	Ratte	langsamerer Anstieg des Körpergewichts als bei den Kontrollen trotz erhöhter Nahrungs- u. Trinkwasseraufnahme sowie Ausbildung einer Lebervergrößerung (zelluläre Hypertrophie); Vermehrung des glatten und rauhen endoplasmatischen Leberreticulums	[91]

*) Xylol; andernfalls gesonderte Deklaration.

einer Arbeitsgruppe ausgeführt wurden und somit Vergleichsbetrachtungen nicht möglich sind.

Aus der Kenntnis der Störung des Vestibularapparates unter Expositionen in Xylolkonzentrationen zwischen 90 und 280 ppm wird der dringende Verdacht abgeleitet, daß die bisherige MAK mit 200 ppm zu hoch angesetzt ist. Sie wird deshalb auf 100 ppm abgesenkt. Dieser Wert ist nicht befriedigend begründbar, er ist als vorläufig zu betrachten. Zu seiner weiteren Substantiierung sind eingehende Prüfungen am Menschen, insbesondere adäquate Felduntersuchungen dringend notwendig.

Im Tierexperiment sind teratogene Störungen durch Xylol aufgefallen [81, 84, 85, 88]. Um verbindlich über ein mögliches Risiko der Exposition Schwangerer bei Einhaltung des MAK-Wertes urteilen zu können, sind weitere Inhalationsversuche mit niedrigeren Konzentrationen erforderlich.

Xylol wird in beträchtlichem Umfang über die äußere Haut aufgenommen [11], es erhält daher den Zusatz „H".

Literatur

1. Savolainen, K., V. Riihimäki, E. Vaheri, M. Linnoila: Scand. J. Work Environm. Hlth *6,* 94 (1980)
2. Seppäläinen, A. M., K. Savolainen, T. Kovala: Electroenceph. clin. Neurophysiol. *51,* 148 (1981)
3. Savolainen, K.: Acta pharmacol. (Kbh.) *46,* 366 (1980)
4. Seppäläinen, A. M., K. Savolainen, T. Konvala: in Holmstedt, B., R. Lauwerys, M. Mercier, M. Roberfroid (Eds.): „Mechanisms of Toxicity and Hazard Evaluation", p. 83, Elsevier/North-Holland Biomedical Press, 1980

5. Riihimäki, V., K. Savolainen: Ann. occup. Hyg. *23,* 411 (1980)
6. Sedivec, V., J. Flek: Int. Arch. occup. environm. Hlth *37,* 205 (1976)
7. Astrand, I., I. Engström, P. Övrum: Scand. J. Work Environm. Hlth *4,* 185 (1978)
8. Riihimäki, V., P. Pfäffli, K. Savolainen, K. Pekari: Scand. J. Work Environm. Hlth *5,* 217 (1979)
9. Senczuk, W., J. Orlowski: Brit. J. industr. Med. *35,* 50 (1978)
10. Engström, I., R. Bjurström: Scand. J. Work Environm. Hlth *4,* 195 (1978)
11. Engström, K., K. Husman, V. Riihimäki: Int. Arch. occup. environm. Hlth *39,* 181 (1977)
12. Riihimäki, V., P. Pfäffli: Scand. J. Work Environm. Hlth *4,* 73 (1978)
13. Carlsson, A.: Scand. J. Work Environm. Hlth *7,* 51 (1981)
14. Bray, H., B. Humphris, W. Thorpe: Biochem. J. *85,* 241 (1949)
15. Bray, H., B. Humphris, W. Thorpe: Biochem. J. *87,* 395 (1950)
16. Bieniek, G., T. Wilczok: Brit. J. industr. Med. *38,* 304 (1981)
17. Morin, M., P. Chambon, R. Chambon, N. Bichet: J. Chromat. *210,* 346 (1981)
18. Ogata, M., Y. Yamazaki, R. Sugihara, Y. Shimada, T. Meguro: Int. Arch. occup. environm. Hlth *46,* 127 (1980)
19. Carlone, M., I. Fouts: Xenobiotica *4,* 705 (1974)
20. Bakke, O., R. Scheline: Toxicol. appl. Pharmacol. *16,* 691 (1970)
21. Fabre, R., R. Truhaut, S. Laham: Arch. Mal. prof. *21,* 314 (1960)
22. Riihimäki, V.: Scand. J. Work Environm. Hlth *5,* 135 (1979)
23. Mikulski, P., R. Wiglusz, E. Galuszko, G. Delag: Bulletin of the Institute of Maritime and Tropical Medicine in Gdynia *30,* 77 (1979)
24. van Doorn, R., R. P. Bos, R. M. E. Brouns, C. M. Leijdekkers, P. T. Henderson: Arch. Toxicol. *43,* 293 (1980)
25. Kaubisch, N., J. W. Daly, D. M. Jerina: Biochemistry *11,* 3080 (1972)
26. Bruice, P. Y., S. C. Wilson, T. C. Bruice: Biochemistry *17,* 1662 (1978)
27. Patel, J. M., C. Harper, R. T. Drew: Drug Metab. Dispos. *6,* 368 (1978)
28. Pyykkö, K.: Biochim. biophys. Acta (Amst.) *633,* 1 (1980)
29. Elovaara, E., Y. Collan, P. Pfäffli, H. Vainio: Xenobiotica *10,* 435 (1980)
30. Ungvary, G., J. Cseh, S. Mantyai, A. Molnar, S. Szeberenyi, E. Tatrai: Acta med. Acad. Sci. hung. *37,* 115 (1980)
31. Boiko, V. I.: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 6, 23 (1970)
32. Sikhanova, V., L. Makareva, V. Boiko: Hyg. Sanit. *34,* 448 (1969)
33. Winnicka, A., J. Chmielewski, T. Mardkowicz: Pol. Tyg. lek. *32,* 1149 (1977)
34. Stolbova, A. I.: Sborn. Trud. Kuybishevskoyo NII Gigieny, M. *7,* 200 (1972)
35. Haglund, U., I. Lundberg, L. Zech: Scand. J. Work Environm. Hlth *6,* 291 (1980)
36. Washüttl, J., N. Winkler: sicher ist sicher *1,* 39 (1980)
37. Savolainen, K., V. Riihimäki, A. Laine, J. Kekoni: Int. Arch. occup. environm. Hlth *49,* 89 (1981)
38. Savolainen, K., V. Riihimäki, A. Laine: Acta pharmacol. (Kbh.) *51,* 237 (1982)
39. Savolainen, K., V. Riihimäki: Acta pharmacol. (Kbh.) *48,* 279 (1981)
40. Savolainen, K., V. Riihimäki: Acta pharmacol. (Kbh.) *49,* 447 (1981)
41. Savolainen, K., M. Linnavuo: Acta pharmacol. (Kbh.) *44,* 315 (1979)
42. Savolainen, K., V. Riihimäki, V. Linnoila: Int. Arch. occup. environm. Hlth *44,* 201 (1979)
43. Savolainen, K., V. Riihimäki, A. M. Seppäläinen, M. Linnoila: Int. Arch. occup. environm. Hlth *45,* 105 (1980)
44. Carpenter, C. P., E. R. Kinkead, D. L. Geary, L. J. Sullivan, J. M. King: Toxicol. appl. Pharmacol. *33,* 543 (1975)
45. Gamberale, F., G. Annwall, M. Hultengren: Scand. J. Work Environm. Hlth *4,* 204 (1978)
46. Ogata, M., I. Nagao: Jap. J. industr. Hlth *10,* 75 (1968)
47. Glass, W. I.: N. Z. med. J. *60,* 113 (1961)
48. Merluzzi, F., G. P. Barbiano Di Belgiojoso, G. Locati: Med. d. Lavoro *60,* 602 (1969)
49. Morley, R., D. W. Eccleston, C. P. Douglas, W. E. J. Greville, D. J. Scott, J. Anderson: Brit. med. J. *III,* 442 (1970)

50. Arthur, L. J. H., D. A. Curnock: Brit. med. J. *284,* 1787 (1982)
51. Klaucke, D. N., M. Johansen, R. L. Vogt: Amer. J. industr. Med. *3,* 173 (1982)
52. Goldie, I.: Industr. Med. Surg. *29,* 33 (1960)
53. Swanson, M., R. Cook: „Drugs, Chemicals and Blood Dyscrasias", p. 1111, Drug Intelligence Publications, Hamilton, Ill., USA, 1977
54. Hipolito, R. N.: Lab. Med. *11,* 593 (1980)
55. Kucera, J.: Ann. pediat. (Basel) *72,* 857 (1968)
56. Browning, E.: „Toxicity and Metabolism of Industrial Solvents", Elsevier Publ. Co. Amsterdam, London, New York, 1965
57. Gerade, H. W.: „Toxicology and Biochemistry of Aromatic Hydrocarbons", Elsevier Publ. Co. Amsterdam, London, New York, 1960
58. Gusev, I. S.: Hyg. Sanit. *30,* 331 (1965)
59. Schmid, E.: Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg. *15,* 37 (1956)
60. Matthaus, W.: Klin. Mbl. Augenheilk. *144,* 713 (1964)
61. Sikora, H., J. Gala: Med. Pracy *18,* 75 (1967)
62. Lazarev, N., E. Levina: „Hazardous Substances in the Industry", Khimiya, Leningrad, UdSSR, 1976
63. Ghislandi, E., A. Fabiani: Med. d. lavoro *48,* 577 (1957)
64. Wolf, M.: Arch. industr. Hlth *14,* 387 (1956)
65. Hine, C., H. Zuidema: Industr. Med. Surg. *39,* 215 (1970)
66. Patel, J. M., C. Harper, B. N. Gupta, R. I. Drew: Bull. environm. Contam. Toxicol. *21,* 17 (1979)
67. Di Vicenzo, G., W. Krasavage: Amer. industr. Hyg. Ass. J. *35,* 21 (1974)
68. Desi, I., F. Kovacs, Z. Zahumensky, A. Balogh: Psychopharmacologia (Berl.) *11,* 224 (1967)
69. Morvai, V., A. Hudak, G. Ungvary, B. Varga: Acta med. Acad. Sci. hung. *33,* 275 (1976)
70. Chassevant, A., M. Garnier: C. R. Soc. Biol. (Paris) *55,* 1255 (1903)
71. Batchelor, J.: Amer. J. Hyg. *7,* 276 (1927)
72. Lazarev, N.: Arch. exp. Path. Pharmakol. *143,* 223 (1929)
73. Cameron, G.: J. Path. Bact. *46,* 65 (1938)
74. Pound, A. W., H. R. Withers: Brit. J. Cancer *17,* 460 (1963)
75. Pound, A.: New Engl. J. Med. *67,* 88 (1968)
76. Pound, A.: Pathology *2,* 269 (1970)
77. Berenblum, I.: Cancer Res. *1,* 44 (1941)
78. Bos, R. P., R. M. E. Brouns, R. van Doorn, J. L. G. Theuws, P. T. Henderson: Mutat. Res. *88,* 273 (1981)
79. Donner, M.: Mutat. Res. *74,* 171 (1980)
80. David, A., J. Flek, E. Frantik, I. Gut, V. Sedivec: Int. Arch. occup. environm. Hlth *44,* 117 (1979)
81. Ungvary, G., E. Tatrai, A. Hudak, G. Barcza, M. Lorincz: Toxicology *18,* 61 (1980)
82. Savolainen, K., P. Pfäffli: Arch. Toxicol. *45,* 117 (1980)
83. Jenkins, L. J., R. A. Jones, J. Siegel: Toxicol. appl. Pharmacol. *16,* 818 (1970)
84. Krotov, I., N. Chebotar: Gig. Tr. prof. Zabol. No. 16, 40 (1972)
85. Hudak, A., G. Ungvary: Toxicology *11,* 55 (1978)
86. Savolainen, K., P. Pfäffli, M. Helojoki, M. Tengen: Acta pharmacol. (Kbh.) *44,* 200 (1979)
87. Battig, K., E. Grandjean: Arch. environm. Hlth *9,* 745 (1964)
88. Ungvary, G., B. Varga, E. Horvath, E. Tatrai, G. Folly: Toxicology *19,* 263 (1981)
89. Fabre, R., R. Truhaut, S. Laham: Arch. Mal. prof. *21,* 301 (1960)
90. Andersson, K., K. Fuxe, O. G. Nilsen, R. Toftgard, P. Eneroth, J.-A. Gustafsson: Toxicol. appl. Pharmacol. *60,* 535 (1981)
91. Tatrai, E., G. Ungvary: Acta med. Acad. Sci. hung. *37,* 211 (1980)

abgeschlossen am 20. 5. 1983

U·Z