

Anilin¹⁾

[Anilin]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig¹⁾, MAK Commission²⁾*

DOI: 10.1002/3527600418.mb5263d0064

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated the maximum concentration at the workplace (MAK value) for aniline [62-53-3]. Available publications and unpublished study reports are described in detail. Healthy male and female volunteers showed increased methemoglobin values in a 6-hour-inhalation-study with exposure to 2 ml aniline/m³. The median methemoglobin augmentation was 0.5 % from the base level of 0.7 % to 1.2 % methemoglobin. Even taking into account the highest observed increase of methemoglobin, 8 hour-exposure time and the increased respiratory volume at the workplace, a methemoglobin value of more than 5 % would not be expected. Based on this, the MAK value for aniline of 2 ml/m³ (7.7 mg/m³) is confirmed. Aniline is still assigned to Peak Limitation Category II, because systemic effects are critical and the excursion factor of 2 is confirmed. Skin contact is expected to contribute significantly to the systemic toxicity. Therefore, the designation with an "H" is confirmed. Aniline continues to be designated with "Sh" and assigned to Carcinogenicity Category 4.

Keywords

Anilin; Aminobenzol; Phenylamin; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Fertilität; Entwicklungstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende Wirkung; krebserzeugende Wirkung; keimzellmutagene Wirkung; Hautresorption; sensibilisierende Wirkung; Arbeitsstoff; maximale Arbeitsplatzkonzentration; MAK-Wert; Toxizität; Gefahrstoff

Author Information

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

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

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

1) The substance can occur simultaneously as vapour and aerosol.

Anilin¹⁾

[62-53-3]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (1983)	2 ml/m³ (ppm) \triangleq 7,7 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2002)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 2
Hautresorption (1981)	H
Sensibilisierende Wirkung (2006)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (2006)	Kategorie 4
Fruchtschädigende Wirkung (2006)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	-
BAT-Wert (2015)	500 μg Anilin (nach Hydrolyse)/l Urin
BLW (2015)	100 μg Anilin (aus Hämoglobin-Konjugat freigesetzt)/l Blut
Dampfdruck	0,68 hPa (IFA 2016)
log K _{ow}	0,9 (IFA 2016)
Löslichkeit	36 g/l Wasser (IFA 2016)
1 ml/m³ (ppm) \triangleq 3,864 mg/m³	1 mg/m³ \triangleq 0,259 ml/m³ (ppm)

Zu Anilin liegen eine Begründung von 1992 und Nachträge zur Spitzenbegrenzung 2002, zur Neubewertung 2007 und zur fruchtschädigenden Wirkung 2012 vor.

Seit dem Jahr 2016 berücksichtigt die Kommission bei Stoffen, deren MAK-Wert auf systemischen Effekten basiert und aus inhalativen Tierversuchen oder aus Probandenstudien in Ruhe abgeleitet wurde, dass das Atemvolumen am Arbeitsplatz höher ist als unter diesen experimentellen Bedingungen. Dies gilt jedoch nicht für Gase und Dämpfe, wenn deren Blut:Luft-Verteilungskoeffizient < 5 ist (siehe MAK- und BAT-Werte-Liste, Abschnitt I b und I c). Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Anilin ist mit einem Dampfdruck von 0,68 hPa nach der Formel

1) Der Stoff kann gleichzeitig als Dampf und Aerosol vorliegen.

von Buist et al. (2012) berechnet 13000. Mit diesem Nachtrag wird überprüft, ob aufgrund des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz der MAK-Wert von Anilin geändert werden muss.

Es liegt zudem eine neue Probandenstudie mit inhalativer Exposition gegen 2 ml Anilin/m³ vor.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Anilin führt zur Methämoglobinbildung beim Menschen und im Tierversuch.

In einer Probandenstudie erreicht die Methämoglobinkonzentration im Blut nach sechsständiger inhalativer Exposition gegen 2 ml Anilin/m³ einen mittleren Wert von 1,2 % Methämoglobin (MetHb) und steigt im Vergleich zur Kontrolle gemittelt um 0,5 % und maximal um 1,35 % an.

Bei Rattenfeten werden in einer Entwicklungstoxizität-Studie erhöhte Lebergewichte und veränderte hämatologische Parameter nach zweiwöchiger Schlundsondengabe von 100 mg/kg KG und Tag beobachtet.

Anilin kann beim Menschen kontaktallergische Reaktionen auslösen. Die Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen und aus experimentellen Untersuchungen am Tier deuten auf ein gering ausgeprägtes kontaktsensibilisierendes Potenzial hin. Zur Atemwegssensibilisierung liegen keine Befunde vor.

Anilin induziert Milztumoren in der Ratte und zeigt ein mutagenes Potenzial bei Ratten und Mäusen, jedoch keine keimzellmutagene Wirkung.

2 Wirkungsmechanismus

Ausführliche Darstellungen der Anilinwirkungen finden sich in der Begründung von 1992 und dem Nachtrag von 2007.

Die Wirkung des Anilins zeigt sich primär in den Erythrozyten als dosisabhängige, reversible Bildung von Methämoglobin (MetHb). Aus MetHb können irreversible Hämichrome entstehen, die als Heinz-Körper präzipitieren. Sekundäreffekte der Erythrozytenschädigungen sind bei der Ratte in der Milz zu beobachten. Es kommt zu Schwellungen, Entzündungen, hyperplastischen und fibrotischen Veränderungen des Milzstromas, extramedullärer Erythropoese, oxidativem Stress und Milztumoren. Aufgrund physiologischer Unterschiede zeigt der Mensch deutlich weniger Milzeffekte.

Neben dem Prozess der MetHb-Bildung ist der Anilin-Metabolit Nitrosobenzol durch kovalente Bindung an SH-Gruppen des Globins verantwortlich für die Entstehung des Hämoglobin-Adduktes (Hb-Adduktes).

Etwa 50 % der Europäer weisen eine niedrige Aktivität der N-Acetyltransferase Typ 2 auf („langsame Acetylierer“), so dass bei ihnen die Hauptroute der Detoxifikation, die N-Acetylierung der Aminogruppe des Anilins, nur mit einer geringen Effizienz abläuft. Das führt zu einer erhöhten Hb-Addukt-Bildung mit einer Variabilität

zwischen langsamen und schnellen Acetylierern um den Faktor 9. Die Bedeutung der Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz zeigte dagegen in einer Studie mit neun Beschäftigten, von denen zwei eine Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase-Defizienz aufwiesen, keinen Einfluss auf die Anilin-Hb-Addukt-Bildung. Aufgrund der geringen Anzahl an Beschäftigten lässt sich hier keine eindeutige Aussage treffen (Lewalter und Korallus 1985; Nebert et al. 2013; Nachtrag 2007).

Nach vierwöchiger inhalativer Exposition gegen 0, 15 oder 45 ml Anilin/m³ oder oraler Gabe von 0, 10 oder 100 mg/kg KG an je fünf weibliche und männliche Wistar-(Cr:WI(Han))-Ratten pro Gruppe zeigten sich schwache Änderungen im Metabolom des Plasmas, die nach oraler Gabe deutlicher ausgeprägt waren. Leber und Testis wurden als Zielorgane identifiziert (Fabian et al. 2016). Effekte des Plasma-Metaboloms werden der systemischen Toxizität zugeordnet.

Mechanismus der Entstehung von Milztumoren bei der Ratte

Erythrotoxische Anilin-Dosierungen verursachen in der Milz der Ratte u. a. Freisetzung von Eisen, wobei DNA-Schäden durch oxidativen Stress auftreten können, die wiederum für die Tumorentstehung mitverantwortlich sind (Nachtrag 2007).

Studien an jeweils sechs männlichen Ratten mit Anilingabe im Trinkwasser zeigten, dass die induzierten oxidativen DNA-Schäden in der Milz von einer gesteigerten Basenexzisionsreparatur (BER) begleitet waren (siehe Abschnitt 5.6.2; Ma et al. 2008, 2011, 2013).

Zudem führte die Verabreichung von 0,5 mmol Anilin/kg KG und Tag (ca. 46,57 mg/kg KG) im Trinkwasser in der Milz zu einer Aktivierung des Transkriptionsfaktors Ap-1 und zu einer Verstärkung der Phosphorylierung verschiedener mitogen-aktivierter Proteinkinasen (MAPK) in nukleären Extrakten der Milz (Khan et al. 2006).

Des Weiteren wurde nach Anilingabe im Trinkwasser eine erhöhte Expression von Cyclinen und der Cyclinkinase 1 (CDK1) sowie eine Abnahme der CDK1-Inhibitoren beobachtet. Die Autoren schließen auf einen beschleunigten G2/M-Phasenübergang, der zur Tumorentstehung in der Milz beitragen kann (Wang et al. 2015).

Je sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten erhielten einen, vier oder sieben Tage lang mit dem Trinkwasser 0 oder 1 mmol Anilin/kg KG und Tag (ca. 93,13 mg/kg KG) per Schlundsonde. Nach vier und sieben Tagen war sowohl die mRNA- als auch die Proteinexpression des Enzyms Hämoxigenase-1 hauptsächlich in der roten Pulpa der Milz signifikant erhöht. Dies wurde begleitet von einem Anstieg des Eisengehaltes (frei und total) und der Ferritinkonzentration, was auf einen pro-oxidativen Mechanismus hinweist (Wang et al. 2010).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Anilin wird inhalativ, oral und auch aus der Flüssigkeits- und Gasphase durch die Haut gut aufgenommen, schnell resorbiert und metabolisiert.

Von unbedeckten Versuchspersonen wurde dampfförmiges Anilin über die Haut mit gleicher Geschwindigkeit aufgenommen wie bei ausschließlicher inhalativer Exposition bei einem Ruheatemvolumen von 418 l/h. Das übliche Atemvolumen beträgt 10 m³/8 Stunden (1250 l/h). Wird dies berücksichtigt, liegt die inhalative Aufnahme an Anilin etwa um das Dreifache höher als die dermale Aufnahme. Das Tragen von Arbeitsbekleidung senkte die Aufnahme über die Haut um 42 %. Damit werden unter Arbeitsbedingungen (erhöhtes Atemvolumen, Schutzkleidung) etwa 19 % ($418/1250 \times (100\% - 42\%)$) über die Haut aufgenommen. Bei höherer Luftfeuchtigkeit und Temperatur ist die dermale Aufnahme ca. 20 % höher, somit werden etwa 25 % der Gesamtaufnahme über die Haut aufgenommen (Begründung 1992; Nachtrag 2007).

Messungen von Anilin im Urin und von Anilin-Hämoglobinaddukten ergaben bei Beschäftigten in der Gummiindustrie eine höhere Aufnahme des Anilins über die Haut für Betroffene mit Erythemen an Hand und Unterarm (siehe Abschnitt 4.2; Korinth et al. 2007).

Ein Vergleich mathematisch abgeleiteter Vorhersagen der Anilinaufnahme durch die Haut mit experimentell ermittelten In-vitro-Daten an Humanhaut ergab Fluxe von $725,2 \pm 213,5 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde (in vitro; Wellner et al. 2008); $677,9 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde (Fiserova-Bergerova et al. 1990); $76,6 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde (Guy und Potts 1993) sowie $112,8 \mu\text{g}/\text{cm}^2$ und Stunde (Wilschut et al. 1995). Die Autoren der vergleichenden Studie geben zu bedenken, dass die mathematischen Modelle die Aufnahme in In-vitro-Experimenten sowohl über- als auch unterschätzen können, wobei sie im Fall von Anilin eher zu einer Unterschätzung kommen (Korinth et al. 2012). Aus dem experimentell bestimmten Wert berechnet sich eine Aufnahme von 1450 mg bei einer Exposition von 2000 cm² Hautfläche und einer Stunde Expositionszeit.

3.2 Metabolismus

In der Begründung 1992 und im Nachtrag 2007 wurde bereits ausführlich dargestellt, dass Anilin durch Ring- und N-Hydroxylierung sowie N-Acetylierung metabolisiert wird.

Mensch

Bei Urinuntersuchungen von 31 Personen, die nicht beruflich gegen Anilin exponiert waren, wurden die Metaboliten N-Acetyl-4-aminophenol (Median 80 $\mu\text{g}/\text{l}$) und N-Acetyl-2-aminophenol (Median 2071 $\mu\text{g}/\text{l}$) nachgewiesen, jedoch nicht der Metabolit Acetanilid. Bei sechs beruflich gegen Anilin exponierten Beschäftigten wurden im Urin alle drei Metaboliten mit Medianwerten von 5720 μg N-Acetyl-4-aminophenol/l, 918 μg N-Acetyl-2-aminophenol/l und 78,7 μg Acetanilid/l gefunden. Die berufliche Expositionskonzentration lag bei diesen sechs Personen unterhalb des MAK-Wertes von 2 ml/m³ (k.w.A.). Die Autoren schließen aus diesen Daten, dass der Nachweis von N-Acetyl-4-aminophenol und N-Acetyl-2-aminophenol im Urin nicht auf eine Anilinbelastung hinweisen muss (Dierkes et al. 2014).

Nach Aufnahme einer unbekanntem Menge Anilin wurden im Plasma einer Patientin 11 Stunden später 0,13 mg Anilin/l und die Anilin-Metaboliten Acetanilid und Acetaminophen mit Konzentrationen von 0,79 mg/l bzw. 2,3 mg/l gefunden. Im Urin konnten Gehalte von 3,2 mg/l Anilin; 4,3 mg/l Acetanilid; 106 mg/l Acetaminophen und 315 mg/l Acetaminophen-Konjugate nachgewiesen werden (Iwersen-Bergmann und Schmoldt 2000).

Ratte

Bei primären Leberzellen weiblicher SD-Ratten führte die halbstündige Inkubation mit 1 mM Anilin zu 300 nM p-Aminophenol/10⁶ Zellen sowie zwei- bis zehnmal so hohen Konzentrationen der Metaboliten N-Acetyl-4-aminophenol, Acetanilid, 4-Aminophenolglucuronid und Phenylhydroxylaminsulfat. Der Metabolit N-Acetyl-4-aminophenolglucuronid war nur in Spuren vorhanden (Noguchi et al. 1996). Genaue Angaben der Inkubationsbedingungen, die zum Quantifizieren der Metabolitenkonzentrationen benötigt würden, fehlen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Eine Querschnittsstudie mit 1004 Freiwilligen, die von Gesundheitsämtern in Bayern zur Teilnahme aufgefordert wurden, ergab eine mittlere Urinkonzentration von 5,44 µg Anilin/l (Bereich 0,1–384,04 µg/l; Median 3,05 µg/l; 95. Perzentil 14,5 µg/l). Es ergaben sich Unterschiede in den Anilinkonzentrationen im Urin zwischen Frauen (4,22 µg/l) und Männern (6,4 µg/l), jedoch kaum zwischen Rauchern (4,76 µg/l) und Nichtrauchern (5,16 µg/l). Anilin wurde in 93,9 % der Urinproben gefunden. Die Detektionsgrenze lag bei 0,1 µg/l (Kütting et al. 2009). Aus dieser Studie wurde ein Referenzwert von 14,5 µg Anilin/l Urin für nichtrauchende Erwachsene abgeleitet (k. w. A.; Umweltbundesamt 2011).

In älteren Bevölkerungsstudien lag der Medianwert zwischen 0,8 und 3,7 µg Anilin/l Urin. Ein Hauptanteil von 75–86 % des oral aufgenommenen Anilins wird als Acetoaminophen im Urin ausgeschieden (Modick et al. 2014).

4.1 Einmalige Exposition

In der Begründung 1992 wurden bereits akute Vergiftungsfälle beschrieben, bei denen die aufgetretenen Symptome auf Methämoglobinämie zurückgeführt werden konnten.

Nach einer Vergiftung durch eine unbekanntem Menge Anilin (höchstens 4 ml im Softdrink, von zwei Personen gemeinsam konsumiert) erlitt eine Person 15 Minuten nach der Aufnahme einen Kollaps; der später gemessene MetHb-Gehalt betrug 66,7 %. Bei der anderen Person ergab sich 45 Minuten nach Aufnahme von Anilin ein MetHb-Gehalt von 49,5 % (k. w. A.; Kusin et al. 2012).

In einem Vergiftungsfall nach Aufnahme einer unbekanntem Menge Anilin wurden 3,5 Stunden später bei der Patientin ein MetHb-Gehalt von 35 % gemessen sowie Heinz-Körper (2 pro 1000 Erythrozyten) gefunden. Die Patientin zeigte als Symp-

tome Kollaps, Kopfschmerzen und Zyanose. Der Plasma-Anilingehalt betrug 11 Stunden nach der Aufnahme 0,13 mg/l und die Konzentrationen der Anilin-Metaboliten Acetanilid und Acetaminophen 0,79 mg/l bzw. 2,3 mg/l. Im Urin wurden Gehalte von 3,2 mg/l Anilin; 4,3 mg/l Acetanilid, 106 mg/l Acetaminophen und 315 mg/l Acetaminophen-Konjugaten gefunden. Der für die MetHb-Bildung verantwortliche Metabolit Phenylhydroxylamin konnte nicht detektiert werden (Iwersen-Bergmann und Schmoldt 2000).

Die Aufnahme einer unbekanntenen Menge Anilin aus einem Schuhputzmittel führte bei einer 69-jährigen Frau zu Anzeichen von Zyanose, jedoch nicht zu Atemnot. Der MetHb-Gehalt im Blut betrug 33,5 % und sank auch nach wiederholter Methylenblau-Gabe nur leicht auf 21,7 %. Die MetHb-Reduktase zeigte eine Aktivität von 3,3 IU/g Hb (Hintergrundsbereich: 2,5–5,3 IU/g Hb) und die Glucose-6-Phosphat-Dehydrogenase von 12,6 U/g Hb (maximal 10 U/g Hb) (ECHA 2016).

Nach inhalativer Aufnahme von Anilin zeigten sich bei einer Studentin mit MetHb-Gehalten von 38,3 % Zyanose, Kopfschmerzen, Schwindel und Herzrasen („Sinustachykardie“). Einen Tag später, nach der Gabe von 1,7 mg Methylenblau/kg KG, betrug der MetHb-Gehalt nur noch 0,5 %. Der p-Aminophenolgehalt im Urin betrug 2,16 mg/l und ging innerhalb von drei Tagen auf 0,77 mg/l zurück (ECHA 2016).

In einer Probandenstudie wurden 19 Freiwillige insgesamt sechs Stunden lang in Intervallen von zwei Stunden mit 15-minütigen Pausen gegen 2 ml Anilin/m³ exponiert. Die Probanden betätigten sich während der Exposition dreimal je 20 Minuten auf einem Fahrradergometer mit einem Atemvolumen von 30 l/min (Median 33 l/min, 22–39 l/min). Die Anilinkonzentration in den Expositions-kammern wurde in Zwei-Sekunden-Intervallen mithilfe eines Massenspektrometers kontrolliert. Der Methämoglobinspiegel im Blut wurde während der Exposition zweistündlich und in der Nachbeobachtungszeit 2, 4, 6, 18 und 42 Stunden nach Expositionsende bestimmt. Im Urin wurde die Anilinkonzentration während der Exposition ebenfalls zweistündlich und in der Nachbeobachtungszeit 2, 4, 6, 14, 18, 42 und 66 Stunden nach Expositionsende gemessen. Die Gruppe der Freiwilligen bestand aus zehn männlichen (Alter: 26–59 Jahre) und neun weiblichen (Alter: 23–53 Jahre) Probanden. Unter den 19 Probanden waren 15 langsame und 4 schnelle Acetylierer. Als Kontrollen dienten MetHb-Werte, die bei je vier männlichen und weiblichen Nicht-Exponierten an fünf Zeitpunkten innerhalb von fünf Tagen bestimmt wurden. Die MetHb-Gehalte und Anilin-Urin-Konzentrationen sind in Tabelle 1 wiedergegeben. In der Hauptstudie führte die Anilinexposition zu einer mittleren Zunahme des MetHb-Gehaltes im Blut von $0,72 \pm 0,19$ % auf $1,21 \pm 0,29$ %. Der individuelle Höchstwert betrug 2,07 % MetHb. Nach der Exposition nahm der MetHb-Gehalt im Blut mit einer Halbwertszeit (vermutlich terminal) von ca. 18 Stunden ab. Keine Unterschiede der MetHb-Bildung wurden zwischen männlichen und weiblichen Probanden sowie zwischen schnellen und langsamen Acetylierern beobachtet. Die Halbwertszeit der Anilin-Ausscheidung im Urin betrug 5 Stunden. In der Tabelle 1 sind ebenfalls die Daten einer Vorstudie aufgeführt, bei der zwei männliche und zwei weibliche Probanden (langsame Acetylierer) acht Stunden in Intervallen von zwei Stunden mit 15-minütigen Pausen gegen 2 ml Anilin/m³ exponiert wurden. Die Nachbeobachtungszeit betrug in der Vorstudie 24 Stunden. Die Vorstudie ergab, dass nach sechsstündiger Exposition ein Plateau erreicht wurde und keine weitere

34 MAK Value Documentations

Tab. 1 MetHb-Gehalte im Blut und Anilingehalte im Urin von Probanden nach Anilin-Exposition gegen 2 ml/m³ (Käfferlein et al. 2014 a)

	Expo- sition	Nachbeob- achtungszeit	MetHb	Bereich	Anilin/Urin	Bereich
Kontrollen	–		0,58±0,15 %	0,2–1,0 %	n. a.	
Vorstudie, n = 4	0 h		0,21±0,09 %	n. a.	n. a.	ca. 0–10 µg/l
	6 h		1,21±0,29 %	0,9–1,57 %	n. a.	ca. 80–120 µg/l
	8 h		1,15±0,21 %	n. a.	n. a.	
	8 h	0–2 h ^a	n. a.	n. a.	168,9±80,2 µg/l	138,9–305,6 µg/l
Hauptstudie, n = 19	0 h		0,72±0,19 %	n. a.	5,7±3,8 µg/l	n. a.
	6 h		1,21±0,29 %	0,8–2,07 %	168±51,8 µg/l	79,5–418,3 µg/l
	6 h	18 h	0,65±0,18 %	<0,8–1,1 %	17±17,1 µg/l	n. a.
	6 h	42 h	n. a.	<0,8–0,83 %	10,2±12,4 µg/l	n. a.

^a Messungen fanden zu verschiedenen Zeitpunkten statt.

Met Hb: Methämoglobin; n. a.: nicht angegeben

Steigerung der MetHb-Bildung zu beobachten war. Die Autoren interpretieren dies als Gleichgewicht zwischen der MetHb-Bildung und dem Abbau von MetHb durch die in Erythrozyten vorkommende MetHb-Reduktase. Alle Probanden waren Nicht-raucher. Negative gesundheitliche Auswirkungen wie Reizwirkungen auf Haut, Augen und Atemwege oder Zyanose wurden bei keinem der Probanden beobachtet (Käfferlein et al. 2014 a, b).

In der Hauptstudie betrug unter Berücksichtigung des mittleren Basiswertes von 0,72 % MetHb der Höchstwert des durch Anilin induzierten MetHb-Inkrementes 1,35 % (2,07 % – 0,72 % = 1,35 %). Die höchste aufgetretene Anilinkonzentration im Urin von 418,3 µg Anilin/l lag unter dem BAT-Wert von 500 µg/l Urin (Drexler und Hartwig 2016; Käfferlein et al. 2014 b).

Im Gegensatz zu der Vorstudie war in der Hauptstudie kein Plateau des durch die Exposition erreichten MetHb-Gehaltes ersichtlich, so dass eine lineare Extrapolation von der experimentellen sechsstündigen auf eine einem Arbeitstag entsprechende 8-stündige Exposition erforderlich ist. Die auf acht Stunden extrapolierten MetHb-Gehalte liegen bei ca. 1,4 % (mittlerer Wert) und ca. 2,52 % (Höchstwert). Der so nach acht Stunden zu erwartende Höchstwert des durch Anilin induzierten MetHb-Inkrementes beträgt daher $1,35 \% \times 8/6 = 1,80 \%$.

4.2 Wiederholte Exposition

In einer Kohorte von 51 Beschäftigten in drei Zulieferbetrieben der Automobilindustrie, die gegen Anilin und o-Toluidin exponiert waren, wurde untersucht, ob Hautläsionen verantwortlich für eine erhöhte Aufnahme an aromatischen Ami-

nen sein können. Von den Beschäftigten zeigten 41 (82 %) sichtbare Erytheme und Entzündungen/Verschorfungen an beiden Händen und Unterarmen. Die Expositionsbestimmungen aus personenbezogenen Messungen nach der Methode von NIOSH Nr. 2017 ergaben Mittelwerte bei den Nichtrauchern von $6,6 \mu\text{g Anilin}/\text{m}^3$ (Bereich $1,0\text{--}37,4 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Median $2,5 \mu\text{g}/\text{m}^3$) und bei Rauchern von $6,7 \mu\text{g Anilin}/\text{m}^3$ (Bereich $0,3\text{--}48,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$, Median $3,3 \mu\text{g}/\text{m}^3$). Die Anilinwerte lagen im Mittel bei 12,7 bzw. 11,8 $\mu\text{g}/\text{l}$ Urin. Die Hb-Addukt-Gehalte betragen bei Nichtrauchern im Mittel 1213 ng/l Blut (Bereich 367–2662 ng/l, Median 1112 ng/l) und bei Rauchern 1042 ng/l Blut (Bereich 351–2584 ng/l, Median 933 ng/l). Beschäftigte mit Hauterythemen (keine Unterscheidung in Nichtraucher und Raucher) zeigten mit 1150,4 ng/l höhere Gehalte an Hb-Addukten als Beschäftigte mit gesunder Haut, die Gehalte von 951,7 ng/l Blut aufwiesen ($p = 0,035$). Entzündungen der Haut zeigten keinen Einfluss auf die Aufnahme rate (Korinth et al. 2007).

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen nach wie vor keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

Anilin zeigt eine gering ausgeprägte Hautsensibilisierung (Nachtrag 2007).

Es liegen nur wenige neue, seit dem Nachtrag von 2007 veröffentlichte klinische Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung von Anilin vor. In einer Untersuchung in Polen wurden im Zeitraum von Januar 2000 bis Dezember 2006 insgesamt 7125 Patienten mit Verdacht auf allergisches Kontaktekzem getestet. Bei 253 von ihnen (99 von 2071 Männern: 4,8 %; 154 von 5054 Frauen, 3,1 %) war der Epikutantest mit p-Phenylendiamin (PPD) positiv. Koreaktivität bestand vor allem mit Benzocain (bei 16,9 % der Frauen und 11,1 % der Männer) und N-Isopropyl-N'-phenyl-p-phenylendiamin (IPPD; 3,9 % der Frauen und 37,4 % der Männer), jedoch ohne gleichzeitige Reaktivität gegen beide Substanzen. Von den 7125 konsekutiv getesteten Patienten wurden 110 auch mit 1 % Anilin getestet, in 16 Fällen mit positivem Ergebnis und davon nur in einem Fall ohne positive Reaktion auf PPD. Von den 15 Patienten mit simultaner Reaktion auf Anilin und PPD reagierten sechs auch auf IPPD und fünf auf Benzocain, jedoch wiederum keiner auf beide Substanzen. Die Autoren berichten über zwei Fälle von PPD-Sensibilisierung durch PPD-haltige Tattoos bei zwei 13- und 15-jährigen Jugendlichen (mit 3+- bzw. 1+-Reaktion auf PPD). Beide reagierten auch einfach positiv auf Anilin, und bei der jüngeren Patientin mit der ausgeprägteren Reaktion auf PPD bestand die Reaktion auf Anilin auch noch bei der Ablesung am siebten Tag (Rudzki und Rebandel 2007).

Daten zur Atemwegsensibilisierung liegen nach wie vor nicht vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen nach wie vor keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen nach wie vor keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Aus Tierversuchen resultierte ein Verdacht auf durch Anilin ausgelöste Milztumoren. Bisher sind keine Auffälligkeiten an der Milz des Menschen beschrieben worden. Systematische epidemiologische Studien liegen hierzu nicht vor (Nachtrag 2007).

Der häufig zitierte Verdacht auf Blasenkrebs durch Anilinexposition konnte in älteren Kohortenstudien nicht bestätigt werden bzw. nicht eindeutig dem Anilin zugeordnet werden, da ausschließlich Mischexpositionen vorlagen (SCOEL 2010).

In einer Kohorte von 2160 männlichen Beschäftigten in der Produktion einer chemischen Fabrik (Gummiindustrie) in Wales wurden die Mortalität (1955–2005) und die Erkrankungsrate an Blasenkrebs (1971–2005) untersucht. Die Beschäftigten in der Produktion waren gegen Anilin, 4-Mercaptobenzothiazol, Phenyl- β -naphthylamin und o-Toluidin exponiert. In einer Subkohorte von 422 Beschäftigten, an deren Arbeitsplätzen nur Anilin eingesetzt wurde, traten in 15 Fällen Blasenkrebserkrankungen auf. Dies ist signifikant erhöht, verglichen mit der Anzahl erwarteter Fälle von 6,11 ($p < 0,01$; „standardized registration ratio“ (SRR): 245; 95 %-CI: 137–405). Die erwarteten Fälle wurden aus den Erkrankungsraten der Bevölkerung von England und Wales kalkuliert. Das relative Risiko (RR) stieg mit längerer Beschäftigungsdauer an. Eine Verweildauer an Anilin-exponierten Arbeitsplätzen von über fünf Jahren führte zu einem signifikant erhöhten RR von 2,22 (95 %-CI: 1,13–4,36). In dieser Subkohorte war auch die Mortalität mit 8 anstatt der erwarteten 2,89 Todesfällen signifikant erhöht ($p < 0,05$; standardisiertes Mortalitätsverhältnis (SMR): 277; 95 %-CI: 119–545). Die Expositionskonzentrationen wurden nicht bestimmt (Sorahan 2008). Mögliche zusätzliche Expositionen, die z. B. durch Anilinverunreinigungen oder weitere Zusätze im Produktionsprozess vorliegen könnten, wurden nicht bestimmt. Daher ist auch aus dieser Studie ein Zusammenhang zwischen Anilin und Blasenkrebs nicht eindeutig abzuleiten.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Einmalige Dosen im LD₅₀/LC₅₀-Bereich führten nach inhalativer, oraler oder dermaler Aufnahme bei verschiedenen Spezies zu Zyanose durch Methämoglobinämie sowie den dazugehörigen Symptomen. Eine ausführliche Darstellung findet sich in den vorhergehenden Begründungen (Begründung 1992; Nachtrag 2007).

Eine vergleichende Inhalationsstudie an Hunden mit Ganzkörper-Exposition und Kopf-Exposition zeigte, dass die dermale Aufnahme einen deutlichen Beitrag zur Stärke und zum Verlauf der inhalativen Anilin-Intoxikation leistet. Die durch Anilin

induzierten MetHb-Werte im Blut der Hunde waren nach Ganzkörper-Exposition mit 35 % 3,5-mal höher und hielten länger an als nach Exposition über den Kopf (Pauluhn 2005; Nachtrag 2007).

Eine schwammartige Veränderung der weißen Substanz des Rückenmarks durch Splitten der Myelinhülle konnte nach einmaliger Gabe von 1000 mg Anilin/kg KG in Olivenöl per Schlundsonde bei vier Wochen alten Crl:CD(SD)IGS-Ratten beobachtet werden. Der Effekt wird mit der Abnahme der Anti-20, 30-zyklischen Nucleotid-30-phosphodiesterase oder 2'3'-zyklischen Nucleotid-3'-Phosphohydrolase (CNPase) in Verbindung gebracht. Alle Tiere zeigten zudem zwei bis fünf Tage nach der Gabe Zyanose, die Symptome waren nach dem 5. Tag verschwunden (Kanno et al. 2010; Okazaki et al. 2001).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Die vorliegenden Studien zur wiederholten inhalativen Aufnahme sind in der Begründung 1992 dargestellt. In diesen Studien mit Ratten zeigte sich nach vier- bzw. fünftägiger und nach zweiwöchiger Exposition eine NOAEC von 10 ml Anilin/m³.

In einer weiteren Studie mit Ratten wird nach zweiwöchiger Exposition gegen Anilin bereits bei 8,5 ml/m³ eine Hämosiderose und eine beginnende, jedoch signifikant erhöhte, extramedulläre Hämatopoese beobachtet (Nachtrag 2007; Pauluhn 2004).

Es liegen keine neuen Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die bisher vorliegenden Studien zur wiederholten oralen Aufnahme sind in dem Nachtrag 2007 ausführlich dargestellt.

In einer Zwei-Jahre-Fütterungsstudie mit Ratten lag der LOAEL bei ca. 7 mg Anilin/kg KG und Tag, basierend auf Hämosiderose und Hämatopoese in der Milz der Tiere sowie hämatologischen Veränderungen (erniedrigt: Erythrozytenzahl, Hämoglobingehalt und Hämatokrit; gestiegen: MetHb-Werte, mittleres korpuskuläres Volumen und Retikulozytenzahl) (Nachtrag 2007; CIIT 1982).

In einer 28-Tage-Studie mit Ratten basierte der LOEL von 4 mg Anilin/kg KG und Tag auf einem dosisabhängigen und linearen Anstieg von Hb-Addukten im Blut der Tiere, dem Auftreten von Heinz-Körpern und vaskulärer Blutfülle in der Milz (Nachtrag 2007; Mellert et al. 2004; Zwirner-Baier et al. 2003).

In allen weiteren Studien mit Ratten wurden höhere Dosen eingesetzt, und es traten jeweils bereits bei der niedrigsten eingesetzten Dosis Milzeffekte auf. Mäuse zeigten sich deutlich unempfindlicher in den Fütterungsstudien als Ratten (Nachtrag 2007).

Nach 30-tägiger Gabe von 100 mg Anilin/l im Trinkwasser traten bei männlichen und weiblichen Wistar-Ratten (je 3 Tiere pro Gruppe) signifikant erhöhte Milz- und

38 MAK Value Documentations

Lebergewichte auf (Khan et al. 2014). Aufgrund der unvollständigen Angaben bei weiteren Parametern wird diese Studie als nicht valide eingestuft.

Es liegen keine weiteren neuen Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen nach wie vor keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Anilin wirkte reizend an der Kaninchenhaut und führte zu Schädigungen am Auge von Kaninchen mit Trübung der Hornhaut (Nachtrag 2007).

5.4 Allergene Wirkung

Angaben zu neueren experimentellen Untersuchungen am Tier liegen nicht vor. Im Rahmen der Validierung einiger In-vitro-Methoden wurden jedoch auch Befunde mit Anilin erhoben:

Im Myeloid U937 Skin Sensitisation Test (MUSST) mit U937-Zellen wurde für die auf das 1,5-Fache gesteigerte CD86-Expression (EC150) ein Wert von etwa 333 μM ermittelt (Natsch et al. 2013).

Auch für den human Cell Line Activation Test (hCLAT) wurde ein positives Ergebnis berichtet. Der EC150-Wert für die CD86-Expression betrug in diesem Test etwa 551 μM . Als Konzentration, die zu einer Verdoppelung der CD54-Expression (EC200) führt, wird ein Wert von etwa 928 μM angegeben. Dieser Wert liegt aber bereits im (Grenz-) Bereich zytotoxischer Konzentrationen, da als CV75-Wert, also die Konzentration, bei der 75 % der Zellen lebensfähig sind, eine Konzentration von 930 μM ermittelt wurde (Takenouchi et al. 2013).

Hingegen lieferte der KeratinoSens-Assay bis zu einer Konzentration von 2000 μM ein negatives Ergebnis (Natsch et al. 2013).

Im Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) wurde mit Anilin keine Reaktivität gegen das verwendete Cystein-haltige Modellpeptid ermittelt. Für das Lysin-haltige Peptid wurde eine Depletion von etwas weniger als 10 % ermittelt (Natsch et al. 2013). Einer anderen Untersuchung zufolge zeigte sich eine Abnahme des Lysin-Peptids um 48,4 %, jedoch war die HPLC-Bestimmung durch Ko-Elution mit der Testsubstanz gestört. 4-Chloranilin und N,N-Dibutylanilin zeigten in dieser Untersuchung gegen beide Peptide keine Reaktivität (Takenouchi et al. 2013).

Auch in einem quantenmechanischen Modell zu Struktur-Wirkungs-Beziehungen der hautsensibilisierenden Wirkung von Anilin- und Phenol-Derivaten wurde für Anilin, ähnlich wie für 4-Chloranilin, ein hautsensibilisierendes Potenzial abgeschätzt. Beide Substanzen waren jedoch bereits im Trainingsset des Modells enthalten. Mechanistisch diskutieren die Autoren einen direkten oder erst nach Oxidation erfolgenden radikalischen Mechanismus sowie eine nach Oxidation erfolgende, der Michael-Addition analoge Addition von Nukleophilen (Ouyang et al. 2014).

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Im Maximierungstest und im Single-Injection-Adjuvant-Test (SIAT) zeigte Anilin eine hautsensibilisierende Wirkung, jedoch wurden im Local-Lymph-Node-Assay (LLNA) negative oder nur schwach positive Befunde und im poplitealen Lymphknotentest negative Befunde beschrieben (Nachtrag 2007).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Hierzu liegen nach wie vor keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In Langzeitfütterungsstudien wurden keine Effekte auf die Reproduktionsorgane von Nagern festgestellt. Es liegen jedoch keine Mehrgenerationenstudien zur Bestimmung der Wirkung von Anilin auf die Fertilität vor (Nachtrag 2007).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Studie zur prä- und postnatalen Toxizität an F344-Ratten mit zweiwöchiger Gabe von 0, 10, 30 oder 100 mg Anilin-HCl/kg KG und Tag per Schlundsonde betrug der NOAEL für Entwicklungstoxizität 10 mg/kg KG und Tag. Bei 100 mg/kg KG und Tag wurden bei den Feten erhöhte relative Lebergewichte und erhöhtes mittleres Erythrozyteneinzelvolumen (MCV) sowie erniedrigte Erythrozytenverteilungsbreite (RDW)-Werte festgestellt, wobei die hämatologischen Parameter nur bei dieser Dosis gemessen wurden. Teratogene Effekte wurden bis zur höchsten Dosis von 100 mg/kg KG und Tag nicht beobachtet. Der NOAEL von 10 mg/kg KG und Tag kann jedoch als „Worst Case“ interpretiert werden. Maternale Toxizität zeigte sich ab 10 mg/kg KG und Tag mit erhöhten relativen Milzgewichten (Nachtrag 2012; Price et al. 1985).

Im Embryotoxizitätstest („Chicken Embryo Test“) mit Hühnerembryos von Weissen-Leghorn-Hennen, denen 0; 1,1; 2,2; 4,3; 8,6 oder 17,0 μmol Anilin/Ei in Aceton (Gesamtvolumen von 5 μl) injiziert wurden, zeigte sich ab 2,2 μmol Anilin erhöhte Teratogenität bei 17 % der eingesetzten Embryonen. Die Effekte verstärkten sich dosisabhängig (Korhonen et al. 1983). Das Testsystem ist jedoch noch nicht validiert.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In bakteriellen Mutagenitätstests induzierte Anilin keine Genmutationen. In Säuerzellen zeigten sich Chromosomenaberrationen und positive Effekte im HPRT-

Test. Die vorliegenden positiven Ergebnisse der TK^{+/-}-Tests waren nicht eindeutig Genmutationen zuzuordnen (Nachtrag 2007).

5.6.2 In vivo

In In-vivo-Studien zeigte Anilin ein genotoxisches Potential bei Ratten und Mäusen in Chromosomenaberrations- und Mikronukleitesten. Es gibt Hinweise, dass die klastogenen Effekte in ursächlichem Zusammenhang mit der bei Anilin nachgewiesenen Erythrozytentoxizität stehen. Eine ausführliche Darstellung der In-vivo Studien zur Genotoxizität findet sich im Nachtrag 2007.

Die 30-tägige Gabe von 0,5 mmol Anilin/kg KG und Tag (ca. 46,57 mg/kg KG) im Trinkwasser an sechs männliche Sprague-Dawley-Ratten führte in der Milz im Vergleich zur Kontrolle (nur Trinkwasser, n=6) zu signifikant erhöhten oxidativen DNA-Schäden, nachgewiesen als 8-Hydroxy-2'-deoxyguanosin (8-OHdG). Die durch OGG1-Basenexzisionsreparatur (BER) nachgewiesene DNA-Reparatur-Aktivität war in den nukleären Proteinextrakten der Milz um das 1,3-Fache und in den mitochondrialen Proteinextrakten um das 1,2-Fache gesteigert. Einen 1,25-fachen Anstieg der durch Nei-like DNA Glycosylasen (NEIL1/2) assoziierten BER-Aktivität zeigten die nukleären Extrakte der Milz von behandelten Ratten. Die durch Endonuklease III Homolog 1 (NTH1) und Apurin/Pyrimidin Endonuklease 1 (APE1) vermittelte BER-Aktivität war in den nukleären Extrakten der Milz behandelter Ratten ebenfalls signifikant erhöht (Ma et al. 2008, 2011, 2013).

Eine vier- oder siebentägige Gabe von 1 mmol Anilin/kg KG und Tag (ca. 93,13 mg/kg KG) im Trinkwasser führte bei Ratten zu einem erhöhten Hämoxigenase-1-Gehalt in der Milz, begleitet von einer Zunahme an Eisen und Ferritin. Dies deutet auf einen pro-oxidativen Mechanismus der DNA-Schädigungen in der Milz durch Anilin hin (siehe Abschnitt 3.2; Wang et al. 2010).

Nach zweimaliger intraperitonealer Gabe von 300 mg/kg KG an weibliche und männliche Crl-CD-1(ICR)BR-Mäuse zeigten sich in Knochenmarkszellen vermehrt Mikronuklei. Die zweimalige Gabe von 0, 30 oder 100 mg/kg KG zeigte keine Effekte (ECHA 2016).

Es liegt ein Augenmosaiktest vor, der erst bei toxischen Dosierungen positiv ausfiel. Daher ist das Ergebnis nicht als reine genotoxische Wirkung zu interpretieren und damit von eingeschränkter Aussagekraft (Vogel und Nivard 1993).

5.7 Kanzerogenität

Es liegen keine neuen Daten vor.

In der Begründung 1992 und im Nachtrag 2007 wurde bereits ausführlich dargestellt, dass Anilin bei der Ratte, nicht jedoch bei der Maus kanzerogen wirkt, obwohl in der Langzeitfütterungsstudie an der Maus in Bezug auf das Körpergewicht 5-mal höhere Dosierungen als in der Rattenstudie eingesetzt wurden. Die Ursachen dieser Speziespezifität können in der deutlich höheren erythrozytären Met-Hb-Reduktase-Aktivität sowie der effektiveren Ausscheidungskapazität von Anilin bei der Maus im Vergleich zur Ratte vermutet werden.

6 Bewertung

Kritische Effekte sind die MetHb-Bildung beim Menschen und die Erythrozytentoxizität mit begleitenden Effekten auf die Milz bei der Ratte.

MAK-Wert. Die Erhöhung des MetHb-Gehaltes beim Menschen über den Wert von 1,5 % hinaus ist als Expositionsmarker anzusehen; sie zeigt eine Exposition gegen MetHb-Bildner an. Gesundheitsschädliche Effekte durch MetHb sind bis zu einem MetHb-Gehalt von 5 % nicht zu erwarten (Drexler und Greim 2008).

Die Probandenstudie zeigt, dass nach sechsständiger Exposition gegen 2 ml/m^3 der MetHb-Gehalt im Blut von 0,72 % auf einen mittleren MetHb-Wert von 1,2 % ansteigt. Der Höchstwert des durch Anilin induzierten Inkrementes betrug 1,35 % ($2,07 \% - 0,72 \% = 1,35 \%$). In der Vorstudie war nach sechs Stunden ein maximaler MetHb-Wert beobachtet worden (Käfferlein et al. 2014 a). In der Hauptstudie ist jedoch kein Plateau ersichtlich, so dass hier eine lineare Extrapolation auf acht Stunden erfolgen kann (Käfferlein et al. 2014 b). Das Inkrement des Höchstwertes beträgt damit nach acht Stunden 1,8 % ($1,35 \% \times 8/6$). Da die Probanden während eines Sechstels der Expositionszeit mit einem Atemvolumen von 30 l/min auf einem Fahrradergometer belastet wurden, entspricht dies einem durchschnittlichen Atemvolumen von $12,5 \text{ l/min}$, wenn ein Ruheatemvolumen von 9 l/min zu Grunde gelegt wird. Bei linearer Umrechnung wäre das MetHb-Inkrement durch Anilin bei einem Atemminutenvolumen von 21 l/min ($= 10 \text{ m}^3/8 \text{ Stunden}$): $1,8 \% \times 21/12,5 = 3 \%$. Auch bei Berücksichtigung des höheren Atemvolumens am Arbeitsplatz bleibt eine Anilinboxposition gegen 2 ml/m^3 unterhalb des kritischen Wertes von 5 % MetHb im Blut. Die Aufnahme von dampfförmigem Anilin durch die Haut ist dabei ebenfalls berücksichtigt. Aufgrund des geringen MetHb-Anstiegs bei Probanden wird der MAK-Wert von 2 ml/m^3 beibehalten.

Spitzenbegrenzung. Da bei der Ableitung des MAK-Wertes systemische Effekte im Vordergrund stehen, bleibt die Zuordnung zur Kurzzeitwert-Kategorie II mit einem Überschreitungsfaktor von 2 bestehen (siehe Nachtrag Spitzenbegrenzung 2002).

Fruchtschädigende Wirkung. Da der MAK-Wert von 2 ml/m^3 beibehalten wird, wird die Zuordnung zu Schwangerschaftsgruppe C bestätigt.

Krebserzeugende Wirkung. Anilin ist in Kategorie 4 für Kanzerogene eingestuft (Nachtrag 2007). Eine durch Anilin erzeugte Methämoglobinämie führt zu einem gesteigerten Erythrozytenabbau in der Milz, verbunden mit einer erhöhten Ansammlung von Eisen. Der hierdurch ausgelöste oxidative Stress hat eine sekundär genotoxische Wirkung zur Folge, welche die bei hohen Dosen ausgelöste Tumorbildung erklärt. Dies bedeutet aber auch, dass eine solche Tumorbildung nicht zu befürchten ist, wenn die Methämoglobinkonzentration noch nicht als advers zu beurteilen ist. Bei Methämoglobinspiegeln von 4–5 % ist daher auch beim Menschen keine Tumorbildung zu erwarten (Drexler und Hartwig 2016).

Keimzellmutagene Wirkung. Anilin wird weiterhin nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft, da in einem Dominant-Letal-Test keine keimzellmutagene Wirkung gefunden wurde (Nachtrag 2007).

Hautresorption. Eine In-vitro-Studie mit flüssigem Anilin ergibt unter Standardbedingungen (eine Stunde Exposition von 2000 cm² Hautoberfläche) eine deutlich höhere Aufnahme über die Haut als die inhalative Aufnahme bei Exposition in Höhe des MAK-Wertes und bestätigt damit die relevante Hautresorption von Anilin. Die „H“-Markierung wird daher beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. Auch eine nach der Begründung von 2006 veröffentlichte klinische Untersuchung zeigt, dass bei Patienten mit bestehender Sensibilisierung gegen (disubstituierte) aromatische Aminoverbindungen Kreuzreaktionen auf Anilin auftreten können, so dass eine hautsensibilisierende Wirkung beim Menschen weiterhin plausibel erscheint. Da auch in dieser Untersuchung Angaben zu einer vorangehenden Exposition fehlen, ist nach wie vor eine eigenständige kontaktsensibilisierende Wirkung des Anilins beim Menschen nicht zweifelsfrei nachgewiesen. Die in der Begründung von 2006 aufgeführten Ergebnisse aus experimentellen Untersuchungen am Tier deuten auf ein gering ausgeprägtes kontaktsensibilisierendes Potenzial hin. Die neueren Ergebnisse aus In-vitro-Untersuchungen sind nicht einheitlich. Positive Befunde wurden im sensitiven MUSST, aber auch im hCLAT ermittelt. Da der Hautkontakt mit Anilin zumindest bei Personen mit einer bestehenden Sensibilisierung gegen einige disubstituierte aromatische Amine eine allergische Reaktion auslösen kann, wird Anilin weiterhin mit „Sh“ markiert. Untersuchungen zur Atemwegssensibilisierung liegen nach wie vor nicht vor. Eine Markierung mit „Sa“ erfolgt daher weiterhin nicht.

7 Literatur

- CIIT (Chemical Industry Institute of Technology) (1982) 104-week chronic toxicity study in rats. Aniline hydrochloride. Final report, Project No 2010-101. Hazleton Laboratories America, Vienna, VA, USA, CIIT, Research Triangle Park, NC, USA
- Dierkes G, Weiss T, Modick H, Kafferlein HU, Brüning T, Koch HM (2014) N-Acetyl-4-aminophenol (paracetamol), N-acetyl-2-aminophenol and acetanilide in urine samples from the general population, individuals exposed to aniline and paracetamol users. *Int J Hyg Environ Health* 217: 592–599
- Drexler H, Greim H (Hrsg) (2008) Methämoglobin-Bildner, Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA) und Biologische Leitwerte (BLW), 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg) (2016) Addendum zu Anilin, Biologische Arbeitsstoff-Toleranzwerte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), Vol 1, No 3, 22. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on aniline (CAS Number 62-53-3), joint submission, first publication 04.03.2011, last modifica-

- tion 30.05.2016,
<http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Fabian E, Bordag N, Herold M, Kamp H, Krennrich G, Looser R, Ma-Hock L, Mellert W, Montoya G, Peter E, Prokudin A, Spitzer M, Strauss V, Walk T, Zbranek R, van Ravenzwaay B (2016) Metabolite profiles of rats in repeated dose toxicological studies after oral and inhalative exposure. *Toxicol Lett* 255: 11–23
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17: 617–635
- Guy RH, Potts RO (1993) Penetration of industrial chemicals across the skin: a predictive model. *Am J Ind Med* 23: 711–719
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2016) Anilin, GESTIS-Stoffdatenbank,
<http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>
- Iwersen-Bergmann I, Schmoldt A (2000) Acute intoxication with aniline: detection of acetaminophen as aniline metabolite. *Int J Legal Med* 113: 171–174
- Kanno T, Kurotaki T, Yamada N, Yamashita K, Wako Y, Tsuchita M (2010) Activity of 20, 30-cyclic nucleotide 30-phosphodiesterase (CNPase) in spinal cord with spongy change induced by a single oral dose of aniline in rats. *Toxicol Pathol* 38: 359–365
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Blaszkewicz M, Monsé C, Weiss T, Brüning T (2014 a) Human exposure to airborne aniline and formation of methemoglobin: a contribution to occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1419–1426
- Käfferlein HU, Broding HC, Bünger J, Jettkant B, Koslitz S, Lehnert M, Marek EM, Monsé C, Weiß T, Brüning T (2014 b) Bildung von Methämoglobin durch Anilin. *IPA-Journal* 01/2014: 26–29
- Khan ME, Kannan S, Wang J (2006) Activation of transcription factor AP-1 and mitogen-activated protein kinases in aniline-induced splenic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 210: 86–93
- Khan R, Upaganlawar AB, Upasani C (2014) Protective effects of *Dioscorea Alata* L. in aniline exposure-induced spleen toxicity in rats: A biochemical study. *Toxicol Int* 21: 294–299
- Korhonen A, Hemminki K, Vainio H (1983) Embryotoxicity of sixteen industrial amines to the chicken embryo. *J Appl Toxicol* 3: 112–117
- Korinith G, Weiss T, Penkert S, Schaller KH, Angerer J, Drexler H (2007) Percutaneous absorption of aromatic amines in rubber industry workers: impact of impaired skin and skin barrier creams. *Occup Environ Med* 64: 366–372
- Korinith G, Schaller KH, Bader M, Bartsch R, Göen T, Rossbach B, Hans Drexler H (2012) Comparison of experimentally determined and mathematically predicted percutaneous penetration rates of chemicals. *Arch Toxicol* 86: 423–430
- Kusin S, Tesar J, Hatten B, Horowitz Z, Hendrickson R, Leman R, Buser G (2012) Severe methemoglobinemia and hemolytic anemia from aniline purchased as 2 C-E(4-ethyl-2,5-dimethoxyphenethylamine), a recreational drug, on the internet – Oregon, 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 61: 85–87
- Kütting B, Göen T, Schwegler U, Fromme H, Uter W, Angerer J, Drexler H (2009) Monoarylamines in the general population – A cross-sectional population-based study including 1004 bavarian subjects. *Int J Hyg Environ Health* 212: 298–309
- Lewalter J, Korallus U (1985) Blood protein conjugates and acetylation of aromatic amines. *Int Arch Occup Environ Health* 56: 179–196

44 MAK Value Documentations

- Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, Boor PJ, Khan MF (2008) Oxidative DNA damage and its repair in rat spleen following subchronic exposure to aniline. *Toxicol Appl Pharmacol* 233: 247–253
- Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, Hazra TK, Boor PJ, Khan MF (2011) Induction of NEIL1 and NEIL2 DNA glycosylases in aniline-induced splenic toxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 251: 1–7
- Ma H, Wang J, Abdel-Rahman SZ, Boor PJ, Khan MF (2013) Induction of base excision repair enzymes NTH1 and APE1 in rat spleen following aniline exposure. *Toxicol Appl Pharmacol* 267: 276–283
- Mellert W, Deckardt K, Gembardt C, Zwirner-Baier I, Jäckh R, van Ravenzwaay B (2004) Aniline: early indicators of toxicity in male rats and their relevance to spleen carcinogenicity. *Hum Exp Toxicol* 23: 379–389
- Modick H, Weiss T, Dierkes G, Brüning T, Koch HM (2014) Ubiquitous presence of paracetamol in human urine: sources and implications. *Reproduction* 147: R105–R117
- Natsch A, Ryan CA, Foertsch L, Emter R, Jaworska J, Gerberick F, Kern P (2013) A dataset on 145 chemicals tested in alternative assays for skin sensitization undergoing prevalidation. *J Appl Toxicol* 33: 1337–1352
- Nebert DW, Zhang G, Vesell ES (2013) Genetic risk prediction: individualized variability in susceptibility to toxicants. *Annu Rev Pharmacol Toxicol* 53: 355–375
- Noguchi M, Nitoh S, Mabuchi M, Kawai Y (1996) Effects of phenobarbital on aniline metabolism in primary liver cell culture of rats with ethionine-induced liver disorder. *Exp Anim* 45: 161–170
- Okazaki Y, Yamashita K, Sudo M, Tsuchitani M, Namara I, Yamaguchi R, Tateyama S (2001) The progression and recovery of neurotoxicity induced by a single oral dose of aniline in rats. *J Toxicol Pathol* 14: 19–28
- Ouyang Q, Wang L, Mu Y, Xie XQ (2014) Modeling skin sensitization potential of mechanistically hard-to-be-classified aniline and phenol compounds with quantum mechanistic properties. *BMC Pharmacol Toxicol* 15: 76–86
- Pauluhn J (2004) Subacute inhalation toxicity of aniline in rats: analysis of time-dependence and concentration-dependence of hematotoxic and splenic effects. *Toxicol Sci* 81: 198–215
- Pauluhn J (2005) Concentration-dependence of aniline-induced methemoglobinemia in dogs: a derivation of an acute reference concentration. *Toxicology* 214: 140–150
- Price CJ, Tyl W, Marks TA, Paschke LL, Ledoux TA, Reel JR (1985) Teratologic and postnatal evaluation of aniline hydrochloride in the Fischer 344 rat. *Toxicol Appl Pharmacol* 77: 465–478
- Rudzki E, Rebandel P (2007) Sensitivity to paraphenylenediamine in Warsaw (Poland). *Contact Dermatitis* 57: 347–348
- SCOEL (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) (2010) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for aniline, SCOEL/SUM/153, August 2010
ec.europa.eu/social/BlobServlet?docId=6512&langId=en
- SCOEL (2015) Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for aniline, SCOEL/SUM/153, August 2010 with addendum December 2014
<https://circabc.europa.eu/d/a/workspace/SpacesStore/4aea598d-8fda-4d58-bf2a-6a02226c92e7/REC-15320Aniline.pdf>
- Sorahan T (2008) Bladder cancer risks in workers manufacturing chemicals for the rubber industry. *Occup Med* 58: 496–501

- Takenouchi O, Miyazawa M, Saito K, Ashikaga T, Sakaguchi H (2013) Predictive performance of the human Cell Line Activation Test (h-CLAT) for lipophilic chemicals with high octanol-water partition coefficients. *J Toxicol Sci* 38: 599–609
- Umweltbundesamt (2011) Stoffmonographie und Referenzwerte für monocyclische Aminoaromaten im Urin - Stellungnahme der Kommission Human-Biomonitoring des Umweltbundesamtes. *Bundesgesundheitsblatt* 54: 650–663
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a drosophila assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8: 57–81
- Wang J, Ma H, Boor PJ, Ramanujam VMS, Ansari GAS, Khan MF (2010) Up-regulation of heme oxygenase-1 in rat spleen after aniline exposure. *Free Radical Biol Med* 48: 513–518
- Wang J, Wang G, Khan MF (2015) Disorder of G2-M checkpoint control in aniline induced cell proliferation in rat spleen. *PLoS ONE* 10: e0131457
<https://doi.org/10.1371/journal.pone.0131457>
- Wellner T, Luersen Schaller KH, Angerer J, Drexler JH, Korinth G (2008) Percutaneous absorption of aromatic amines – A contribution for human health risk assessment. *Food Chem Toxicol* 46: 1960–1968
- Wilschut A, ten Berge WF, Robinson PJ, McKone TE (1995) Estimating skin permeation. The validation of five mathematical skin permeation models. *Chemosphere* 30: 1275–1296
- Zwirner-Baier I, Deckart K, Jäckh R, Neumann H-G (2003) Biomonitoring of aromatic amines VI: determination of hemoglobin adducts after feeding aniline hydrochloride in the diet of rats for 4 weeks. *Arch Toxicol* 77: 672–677

abgeschlossen am 7.12.2016