

Anilin

Synonyma:

Amidobenzol, Aminobenzol, Anilinöl, Benzidam, Kyanol, Krystallin, Phenylamin

Chemische Formel:



Vorkommen:

Im Steinkohlenteer, Zigarettenrauch, in den Abwässern und der Abluft von anilinverarbeitenden Betrieben. Anilin wird in großen Mengen synthetisch hergestellt (IARC). Anilinvergiftungen kommen seit dem Beginn der technischen Herstellung vor über 100 Jahren bis heute vor allem beim gewerblichen Umgang vor. Anilin kann dabei durch Inhalation, Ingestion, aber auch durch Resorption über die Haut aufgenommen werden. Die Hautresorption spielt bei Vergiftungen durch frisch gefärbte Lederwaren oder frisch gestempelte Wäsche (Säuglinge) eine Rolle, wenn Anilin als Lösungsmittel für die Anilinfarben verwendet wurde. In der Vergangenheit kamen Vergiftungen auch bei der Verwendung von Anilin in der Therapie von Tuberkulose, Epilepsie und Psoriasis vor (Kiese).

Verwendung:

In großem Ausmaß als Zwischenprodukt bei der Herstellung von Chemikalien für die Gummiindustrie, von Kunststoffen (Isocyanate), Farbstoffen, Fotochemikalien, Pestiziden und Arzneimitteln. In der Forschung als Muttersubstanz der aromatischen Amine.

Beschaffenheit:

In reinem Zustand farblose, ölige Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch, die sich an der Luft und im Licht braun färbt. Molekulargewicht 93,13, Schmelzpunkt-6,5° C, Siedepunkt 184 bis 186° C, Dampfdruck (20° C) 40 Pa, pK_b 9,3. Löslich in den meisten organischen Lösungsmitteln, 1 g löst sich in 28,6 ml Wasser (IARC).

Wirkungscharakter:

Akute Erscheinungen werden vor allem in den Erythrozyten beobachtet. Dort kommt es zur Bildung von Methämoglobin, von Heinz-Körpern und zur Hämolyse. Daneben müssen auch andere Wirkungen, insbesondere am Zentralnervensystem und am Herzen, angenommen werden. Das zweiwertige Eisen im Hämoglobin wird auch normalerweise durch Sauerstoff oxidiert. Das dreiwertige Eisen enthaltende Methämoglobin wird jedoch durch eine NADH-abhängige Diaphorase ständig wieder reduziert, wahrscheinlich über die Reduktion von Cytochrom B₅, so daß der Methämoglobinspiegel im Blut ohne äußere Belastung bei 1 bis 2 % gehalten wird. Durch Methämoglobinbildner wird er erhöht. Im Falle des Anilins erzeugt ganz überwiegend in der Leber gebildetes Phenylhydroxylamin im Zuge einer Kooxidationsreaktion Methämoglobin und wird dabei selbst zu Nitrosobenzol oxidiert. Dieses kann durch eine NADPH-abhängige Diaphorase wieder reduziert werden. Auf diese Weise kann 1 mol Phenylhydroxylamin mehrere mol Methämoglobin erzeugen. Nitrosobenzol reagiert zu einem Teil aber auch mit der SH-Gruppe von Glutathion und wird über dieses Addukt zu Anilin reduziert (Eyer), zu einem anderen Teil reagiert es mit den SH-Gruppen im Hämoglobin und liefert ein beständiges Addukt in Form eines Sulfinsäureamids (Albrecht). Die Höhe des Methämoglobinspiegels resultiert danach im wesentlichen aus der Anflutungsgeschwindigkeit des Phenylhydroxylamins, dem Reduktionsvermögen der Erythrozyten und der Weiterreaktion von Nitrosobenzol.

Das dreiwertige Eisen im Methämoglobin vermag den Sauerstoff nicht mehr zu binden, dadurch kommt es zu einer Minderversorgung der Gewebe mit Sauerstoff. Damit lassen sich die meisten Vergiftungserscheinungen erklären. Die Aktivität der Diaphorase-NAD ist bei Säuglingen vorübergehend, bei bestimmten Erwachsenen kongenital erniedrigt. Beide sind deshalb besonders empfindlich. Ein weiterer vererbbarer Enzymmangel betrifft die Glucose-6-phosphat-dehydrogenase. Sie stellt die Reduktionsäquivalente für die Diaphorase-NADP im Erythrozyten zur Verfügung. Diese reduziert zwar Methämoglobin praktisch nicht, dafür aber oxidiertes Glutathion, und spielt deshalb als Schutz gegen oxidative Hämolyse eine besondere Rolle. Sie reduziert auch das bei der Therapie verwendete Methylenblau, das dann nichtenzymatisch Methämoglobin reduziert. Die Träger dieses Enzymmangels sind gegenüber der durch Anilin ausgelösten Hämolyse besonders empfindlich und können bei Vergiftungen nicht mit Methylenblau behandelt werden (Kiese, Doull). Bei den im Mikroskop als dunkle und mit der Zellmembran verbundene Ausfällungen erkennbaren Heinz-Körpern handelt es sich wahrscheinlich um denaturiertes Hämoglobin. Ihre Bildung beeinträchtigt Membranfunktionen und führt zum vorzeitigen Abbau der Erythrozyten.

Anilin wird nach oraler Aufnahme, aber auch über die Haut rasch resorbiert. Seine Metaboliten werden innerhalb von 24 bis 48 Stunden vorwiegend über die Nieren und fast vollständig ausgeschieden. Sie werden lediglich in der Bindung an Hämoglobin und infolge des Erythrozytenabbaus in der Milz festgehalten. Anilin unterliegt einem enterohepatischen Kreislauf (Irons). Der Hauptstoffwechselweg verläuft über Acetanilid zum N-Acetylaminophenol. Dieses wird bei Schaf und Schwein vor allem als Glucuronid (60 bzw. 66 % der Dosis), bei der Ratte als Sulfat (56 % der Dosis) ausgeschieden. Außerdem werden O-Konjugate von o- und p-Aminophenol (20 %), Acetanilid (3 %) und N-Acetylaminophenol (10 %) im Harn gefunden. Phenylhydroxylamin und Nitrosobenzol entstehen nur in geringer Menge und werden nicht ausgeschieden (Kao). Besonders deutliche Unterschiede im Metabolitenmuster werden beim Menschen zwischen starken und schwachen Acetylierern beobachtet. Bei letzteren soll sogar freies Anilin im Harn nachweisbar sein. Schwache Acetylierer sind besonders empfindlich.

Die bei Anilinarbeitern beobachteten Blasen Tumoren wurden früher als Anilinkrebs bezeichnet. Dieser wurde später mit dem Gehalt an anderen aromatischen Aminen erklärt. Die Frage nach der krebserzeugenden Wirkung von Anilin ist jedoch durch neuere Untersuchungen wieder aufgeworfen worden. Nach Verabfolgung von Anilinhydrochlorid an Ratten, die in einem Versuch als höchste Dosis 1600 ppm, in einem anderen Versuch 3000 und 6000 ppm im Futter über zwei Jahre erhalten haben, entstanden ganz überwiegend bei den männlichen Tieren Tumoren, vor allem Hämangiosarkome und Fibrosarkome in der Milz. Zusammen mit Befunden, wonach Anilin in Mäuse-, Ratten- und menschlichen Fibroblasten Sisterchromatid exchange verursacht (Parodi, Wilmer, Cunningham) und unter bestimmten Bedingungen bei Bakterien mutagen wirkt (Nagao), muß daraus auf ein kanzerogenes Potential der Verbindung geschlossen werden. Gleichartige hypoxische Erscheinungen treten auch bei der Kohlenmonoxidvergiftung auf (s. dort) und werden bei vielen anderen Methämoglobinbildnern beobachtet. Darunter sind direkt wirkende Substanzen, wie Nitrit und Chlorate, und indirekt wirkende, vor allem aromatische Amine und Nitroverbindungen. Der Mangel an Diaphorase-NAD und Glucose-6-phosphat-dehydrogenase verstärkt die Anilinwirkung, ebenso die Einnahme methämoglobinbildender Arzneimittel, wie Phenacetin und Sulfonamide. Bei leichten Vergiftungen reicht die körpereigene Reduktionskapazität aus. Methämoglobin wird mit 10%/Stunde reduziert. Bei oralen Vergiftungen ist jedoch mit Nachresorption zu rechnen. Nach Injektion von Redoxfarbstoffen meist dramatische Besserung der Methämoglobinspiegel und der Symptome.

Toxizität:

Kennzeichnend für die akute Toxizität ist die Bildung von Methämoglobin. Da es sich dabei um einen stoffwechselbedingten, reversiblen Vorgang handelt, ist die Höhe der Methämoglobinspiegel im Blut stark speziesabhängig und zeigt große individuelle Schwankungen. Bei Katzen erzeugen 24 mg/kg oral über 50 % Methämoglobin, bei Ratten sind 20 mg/kg praktisch unwirksam. Nach oraler Aufnahme von etwa 1 mg/kg werden beim Menschen 10 bis 15 % Methämoglobin beobachtet (Kiese, Jenkins). Gramm-Mengen sind letal. Der MAK-Wert liegt bei 8 mg/m³. Bei dieser Konzentration wird eine stündliche Aufnahme von 11 mg Anilin geschätzt, die beim Gesunden den Methämoglobinspiegel nicht erhöhen soll (Henschler).

Nachweis:

Dünnschichtchromatographisch, photometrisch, gaschromatographisch, hochdruckflüssigchromatogra-

phisch (IARC, Zozyla, Guenther). Die vom Menschen aufgenommene und metabolisierte Menge kann über die kovalente Bindung eines Metaboliten an Hämoglobin ermittelt werden (Albrecht).

Symptome:

Bei der akuten Vergiftung aufgrund der Methämoglobinbildung werden Lippen, Nase, Ohren, und Nägel blau (Blausucht). Nach zentraler Erregung (Anilinpips) bei stärkerer Vergiftung Übelkeit, Erbrechen, Kopfschmerzen und Schwindel (10-20 % Methämoglobin), Bewußtseinseinschränkung (20-30 %), Beschleunigung von Atem und Puls, Bewußtseinsschwund (30-40 %), Bewußtlosigkeit (40-60 %), Koma und innere Erstickung (>60 %). Bei Methämoglobinspiegeln von 5 bis 10 % ist der Visus gerade meßbar eingeschränkt. Bei der chronischen Anilinvergiftung werden häufig zunächst nur subjektive Beschwerden angegeben: Müdigkeit, Appetitmangel, allgemeine Magenbeschwerden, Schwäche, Schwindelgefühl, depressive Verstimmung. Erst im weiteren Verlauf kommt es dann zu hämolytischer Anämie, werden Heinz Körper beobachtet. Dabei muß der Methämoglobinspiegel nicht erhöht sein. Die anderen Schädigungen können davon unabhängig kumulieren (Henschler, Doull).

Therapie:

A 2 Seitenlage - Guedel-Tubus

Bewußtlose werden in *stabile Seitenlage* gebracht, wobei der Kopf tiefer als der Oberkörper liegen und dabei überstreckt werden sollte, damit nicht Erbrochenes oder der Zungengrund die Atemwege verlegen kann.

Bewußtlosen sollte möglichst ein (angefeuchteter) Guedel-Tubus in die Mundhöhle eingelegt werden, damit der zurückfallende Zungengrund *die* Atemwege nicht verlegen und zur Erstickung führen kann. Beim Einlegen zeigt der Bogen des Tubus zunächst (konkav) auf den oberen Gaumenbogen und wird bei Erreichen des Zäpfchens gedreht, so daß er sich der Zunge anlegt.

A 3 Rettung aus Gasmilieus

Zur Rettung von bewußtlosen Vergifteten aus *gasverseuchten* oder verrauchten Räumen möglichst vorher Brandschutzkleidung (Wolle statt Kunststoff) und Atemschutzmaske anlegen und anseilen, die Sicherungen herausdrehen (Explosionsgefahr), sofort Fenster aufreißen oder einschlagen, kein Licht machen und den Vergifteten rasch aus dem Raum entfernen. Bei Bränden zum Schutz vor giftigem Rauch und zur besseren Orientierung mit dem Kopf nahe am Boden (30 cm) kriechen.

Bei Bergung aus *Gruben und Silos* unbedingt vorheriges Anlegen von schwerem Atemschutz beim Retter und anseilen.

Kontaminierte Kleidung sofort entfernen, Haut mit warmem Wasser duschen oder PEG 400 auftragen, Augen spülen.

B 1 Frischluft

Sofort Frischluft, besser mit Sauerstoff angereicherte Luft, zuführen.

B 2 Künstliche Beatmung

Bei Patienten mit blauen Lippen sofort mit der künstlichen Beatmung beginnen, am besten mit einem Beatmungsbeutel; nur im Notfall durch Mund-zu-Mund- oder Mund- zu-Nase-Beatmung. Der Retter vermeidet einen Kontakt mit der Ausatemluft des Vergifteten.

Die Beatmungsfrequenz beträgt bei Erwachsenen 15-10 mal pro Minute, bei Kindern 30mal pro Minute. Am Ende des Beutels kann eine Sauerstoffleitung angeschlossen werden, falls mit sauerstoff-angereicherter Luft beatmet werden soll. Richtige Maskengröße wählen!

Der Arzt wird Bewußtlose *intubieren* und bei geblockter Manschette mit dem Atembeutel beatmen.

In der Klinik wird die Beatmung maschinell, z. B. mit PEEP durchgeführt.

C 1 Herz-Lungen-Wiederbelebung

Sowohl toxisch als auch anoxisch können Herzrhythmusstörungen auftreten. Bradykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Atropin (G 6) oder Orciprenalin (G 2), tachykarde Herzrhythmusstörungen werden mit Lidocain (G 61) oder Phenytoin (G 71) therapiert.

Ein Herzstillstand liegt vor bei:

- plötzlicher Bewußtlosigkeit
- weiten, lichtstarrten Pupillen
- Fehlen des Pulses (am Hals oder in der Schenkelbeuge)
- Schnappatmung, dann Atemstillstand

Herzmassage und Beatmung werden von einem oder von zwei Helfern durchgeführt.
Den Erfolg der Herzdruckmassage stellt man durch folgendes fest:

- tastbarer Puls
- Reagieren der Pupillen auf Licht
- Wiederauftreten spontaner Atembewegungen

Intratracheal oder i.v. Injektion von Adrenalin (G 56) bis 0,5 mg.

C 5 Hirnödemtherapie (anoxisch)

HES 10 % (G 70) „Trockenlegen“ bei der Infusionstherapie (niedriger ZVD),
zusätzlich Triamcinolonacetonid (G 53) gegen das zytotoxische Hirnödem.

E 1 Haut

Bei *Verätzungen* sofort unter die lauwarme Dusche gehen oder ein Vollbad nehmen, in jedem Fall benetzte Kleider entfernen, sofort Wasser trinken. Benetzte Haut mit Wasser und Seife reinigen. Möglichst sollte Polyethylenglykol 400 (G 33) verwandt werden. **In keinem Fall** Benzin oder andere Lösungsmittel, die die Resorption des Giftes fördern könnten, verwenden! Das volle Ausmaß der Hautschäden kann erst nach Stunden sichtbar werden.

Nach Verätzungen Grad I und II Flumetason Schaum auftragen (G 31). Bei Verbrennungen ebenfalls sofort mit Kleidern in kaltes Wasser springen bzw. Extremitäten unter fließendes kaltes Wasser mindestens 15 (!) Minuten halten; dabei Kleider entfernen. Dann in Rettungsdecke (Aluminiumfolie, s. H 14) einwickeln und wie unter C 2 (Schocktherapie) angegebene verfahren. Viel trinken lassen; Volumina notieren, keine Hautcremes, -puder oder -salben auftragen, steril verbinden. Als Schmerzmittel kann Metamizol G 42 oder, nur durch den Arzt, Morphin (G 18) gegeben werden.

E 2 Augen

Mit beiden Händen das Auge weit aufhalten und ca. 10 Min. unter fließendem Wasser oder mit der Augenspülflasche oder mit einer Plastikspritze, die mit Leitungswasser oder physiologischer Kochsalzlösung gefüllt ist oder mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) spülen.

Bei Schmerzen in das betroffene Auge zur Schmerzlinderung Chibro-Kerakain (G13) tropfen und anschließend zur Pufferung bei Säuren und Laugen mit Isogutt-Augenspülflasche (G 23) beide Augen spülen. Anschließend wird ein Deckverband (Taschentuch oder Halstuch) über das vergiftete Auge gelegt und der Verletzte möglichst bald zum Augenarzt geführt.

E 3 Erbrechen, **provoziertes**

Alternative für jegliche Art von Erbrechen ist die Gabe von Medizinalkohle, Kohle-Pulvis (G 25), die die Gifte im Magen sofort bindet (E 4).

Ein Erbrechen ist nicht angezeigt bei:

- Bewußtseinstrübung
- Atem- oder Kreislaufschwäche (vor Behandlung)
- bei Krampfenden oder fehlenden Würgereflexen (Bewußtlose)
- Ätzmitteln

Bei verschluckten Giften wird zunächst viel Flüssigkeit (jede Flüssigkeit außer Alkohol und Milch!) zu trinken gegeben (Kindern Himbeersaftwasser) und dann durch Reizung der Rachenhinterwand ein Erbrechen herbeigeführt. Keinesfalls sollte im Sitzen, sondern in Kopftieflage erbrochen werden.

Das Erbrechen wird so lange wiederholt (ca. 4-10 mal), bis das Erbrochene frei von Giftbeimengungen ist (d. h. kein Unterschied zwischen erbrochener und getrunkenen Flüssigkeit mehr feststellbar).

Das Erbrochene mit in die Klinik bringen.

E 4 Entgiftung verschluckter Gifte durch Kohle

Bei jeder Vergiftung durch geschluckte Gifte sollte - auch im Anschluß an ein Erbrechen oder eine Magenspülung - ein Fertigbecher Kohle-Pulvis (G 25) in Wasser aufgelöst getrunken werden. Kohle bindet das Gift, und es kann dann evtl. nach Gabe eines Abführmittels (Natriumsulfat; G 27) den Darm verlassen.

E 8 Magenspülung (Arzt)

Die sicherste und schonendste Art der Giftentfernung ist die Magenspülung. Da ein Arzt nur mit Unterstützung von 1-2 Helfern eine Magenspülung durchführen kann, ist wichtig, daß diese vorher wissen, wie diese durchgeführt wird.

Angezeigt ist die Magenspülung bei allen lebensgefährlichen Giftmengen, auch nach vorausgegangenem Erbrechen sowie bei allen Bewußtlosen (nach Intubation) ohne Zeitgrenze.

Bei *Krämpfen* sollte vorher als krampflösendes Medikament 1 Amp. Diazepam i.v. (s. G 60) injiziert werden. Bewußtlose können vorher intubiert werden. Eine Atem- und Kreislaufinsuffizienz sollte vorher behandelt werden (C 1,3).

Vor jeder Magenspülung unbedingt Atropin (0,001 g i.v. oder i.m., s. G 6) injizieren zur Vermeidung eines vagalen Reflexes (Herz-, Atemstillstand). Bei Hypotonie vorherige Infusion eines Plasma(ersatz)präparates (G 39), bei Azidose Infusion von Natriumbikarbonat (G 35). Asservierung der ersten Spülportion. Ca. 30 Liter Leitungswasser als Spülmittel. Instillation von Medizinalkohle (G 25) und Abführmittel (G 37).

E 12 Peritonealdialyse*Indikation*

- Forcierte Diurese zur Giftelimination nicht ausreichend oder zunehmende Verschlechterung des Krankheitsbildes trotz intensiver Therapie (wie forcierter Diurese).
- Undurchführbarkeit einer forcierter Diurese (z. B. bei Niereninsuffizienz).
- Undurchführbarkeit einer Hämodialyse-Hämoperfusion wegen eines Schocks, schlechter Gefäßverhältnisse, technischer-organisatorischer Schwierigkeiten oder Unmöglichkeit einer Heparinisierung.
- Massenvergiftungen , da auch unter primitiven Voraussetzungen möglich.

Kontraindikationen

- Verwachsungen nach Bauchoperationen
- Entzündliche Vorgänge im Bereich der Bauchorgane
- Schwerste Blutgerinnungsstörungen

Vorteile

1. Gerade zur Behandlung eines Schockzustandes geeignet (forcierte Diurese unmöglich, Dialyse beschränkt möglich), so daß nach Normalisierung des Kreislaufs eine Dialyse angeschlossen werden kann.
2. Geeignet zur Behandlung im Säuglingsalter.
3. Geringer technischer und personeller Aufwand.
4. Möglichkeit des Ausgleichs einer Hypothermie (z. B. bei Schlafmittelvergiftungen) und Störungen des Elektrolyt- und Säuren-Basen- Haushalts.
5. Schonende Giftelimination.

Nachteile

1. Langsame Giftelimination im Vergleich zur Dialyse.
2. Lange Behandlungsdauer (mindestens 4mal so lang wie mit der Dialyse).

E 13-E 14 Hämoperfusion - Hämodialyse

Bei Vergiftungen hat sich zur Giftelimination die Kombination von Hämodialyse und Hämoperfusion oft bewährt, da einerseits mit alleiniger Hämoperfusion kein genügender Elektrolyt-, Säuren-Basen-Haushalt-Ausgleich oder Volumenauffüllung zur Therapie eines Schocks möglich ist und andererseits die Hämoperfusion die Entgiftung bei vielen Giften sehr beschleunigt.

Indikation

- 1. Potentiell letale aufgenommene Giftmenge eines dialysablen Giftes
- 2. Bei gefährlichen Giftkonzentrationen Ineffizienz anderer Gifteliminationsmaßnahmen (z. B. forcierter Diurese) oder Auftreten schwerer Begleiterkrankungen (wie Pneumonie).
- 3. Wenn durch nephrotoxische Substanzen ein Nierenversagen eingetreten ist.

Voraussetzungen

1. Das Gift muß bekannt sein.
2. Das Gift muß dialysabel sein.
3. Zu Beginn der Dialyse soll eine gefährliche Blutkonzentration vorliegen, bei der durch die Dialyse ein signifikanter Abfall zu erwarten ist.
4. Es müssen geeignete Gefäßverhältnisse für eine Punktion bzw. einen Shunt vorliegen.
5. Es dürfen keine erheblichen Blutgerinnungsstörungen (Thrombozytopenie, Verbrauchskoagulopathie) vorliegen.

Bevorzugung der Hämodialyse bei:

1. Elektrolytungleichung
2. Ausgeprägter Azidose
3. Hypothermie
4. Gerinnungsstörungen
5. Akutem Nierenversagen

F 5 Spätschäden

Nachkontrolle der Leberwerte (Cholinesterase, Gamma GT, GPT, Quickwert, Blutgerinnungsfaktoren), der Nierenwerte (Kreatinin, Harnstoff, Kalium, Natrium, Phosphor), des Blutbildes, der Lungenfunktion des Röntgenbildes und des EEG's bei ZNS-Schäden drei bzw. 10 Tage nach einer Vergiftung, die zu möglichen Spätschäden führen kann.

Medikament

Dosierung

G 57	Toluidinblau (Köhler) Amp.10ml3%ig	2 mg/kg KG z. B. 5 ml i.v. (Seit 1.11.83 3%ig, vorher 4%ig!)
------	--	---

Literatur:

- ALBRECHT, W., NEUMANN, H.-G.: **Biomonitoring of aniline and nitrobenzene. Hemoglobin binding in rats and analysis of adducts**, Arch. Toxicol., im Druck.
- CASCIANO, A. D.: Acute methemoglobinemia due to aniline, J. med. Soc. New Jersey 49,141 (1952).
- Chemical Industry Institute of Toxicology: Final Report. 104-Week Chronic Toxicity Study in Rats, Aniline Chloride, Research Triangle Park, N.G./USA, 1982.
- UNNINGHAM, M. L., RINGROSE, P. S.: Benzo(a)-pyrene and aniline increase sister chromatid exchanges in cultured rat liver fibroblasts without addition of activating enzymes, Toxicol. Lett. 16, 235-239 (1983).
- DOULL, J., KLAASEN, C. D., AMDUR, M. D. (Hrsg.): Toxicology, the basic science of poisons. 2. Aufl., Macmillan, New York 1980.
- EYER, P., LIERHEIMER, E.: Biotransformation of nitrosobenzene in the red cell and the role of glutathione. Xenobiotica, 10, 517-526 (1980).
- GIULIANO, H.: Intoxicacao aguda por anilina tratada exsanguineo-transfusao e dialise peritoneal. Hospital 68, 1377 (1965)
- GUENTHNER, T. M., NEGISHI, M., NEBERT, N. W.: Separation of acetanilide and its hydroxylated metabolites and quantitative determination of acetanilide 4-hydroxylase activity by high-pressure liquid chromatography. Anal. Biochem. 96, 201 (1979).
- HENSCHLER, D. (Hrsg.): Anilin. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten, Verlag Chemie, Weinheim 1983.
- IARC-Monographs Vol. 4, Some aromatic amines, hydrazine and related substances, N-nitroso Compounds and miscellaneous alkylating agents. International Agency for Research on Cancer, Lyon 1974.
- IRONS, R. D., GROSS, E. A., WHITE, E. L.: Aniline: Evidence for an enterogastric cycle in the rat, Food Cosmet. Toxicol. 18, 393-397 (1980).
- JENKINS, F. P., ROBINSON, J. A., GELLATLY, J. B. M., SALMOND, G. W. A.: The no-effect dose of aniline in human subjects and a comparison of aniline toxicity in man and the rat, Food Cosmet. Toxicol. 10, 671-679 (1972).
- KAO, J., FAÜLKNER, J., BRIDGES, J. W.: Metabolism of aniline in rats, pigs and sheep, Drug Metab. Dispos. 6, 549-555 (1978).
- KIESE, M.: Methemoglobinemia: a comprehensive treatise. CRC-Press Inc., Cleveland 1974.
- LUBASH, G. D., PHILLIPS, R. E., SHIELDS, J. D., BONSNES, R. W.: Acute aniline poisoning treated by hemodialysis. Arch. intern. Med. 114, 530 (1964)

- NAGAO, M., YANAGI, T., HONDA, M., SEINO, Y., MATSUSHIMA, T., SUGIMURA, T.: Demonstration of mutagenicity of aniline and o-toluidine by norharman. Proc. Jpn. Acad., Ser. B, 53, 34-37 (1977).
- National Cancer Institute: Bioassay of aniline hydrochloride for possible carcinogenicity. NCI-Bioassay Report No 130, US DHEW, Bethesda, Md/USA, 1978.
- NEUMANN, H.-G.: Anilin. Dtsch. Apoth. Zeitg. 125/16, 807-808 (1985).
- PARODI, S., PALA, M., RUSSO, P., ZUNINO, A., BALBI, C., ALBINI, A., VALERIO, F., QMBERLE, M., SANTI, L.: DNA damage in liver, kidney, bone marrow and spleen of rats and mice treated with commercial and purified aniline as determined by alkaline elution assay and sisterchromatid exchange induction. Cancer Res. 42, 2277-2283 (1982).
- WILMER, J. L., KLIGERMAN, A.D., EREXSON, G. L.: Sisterchromatid exchange induction and cell cycle inhibition by aniline and its metabolites in human fibroblasts, Environm. Mutagen. 3, 627-638 (1981).
- ZOZULYA, A. P., MIKHAILOVA, L. I.: Photometric determination of aniline and m-chloraniline in waste waters of m-chloraniline production, Khim. Promst. 43, 511 (1967).