

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Maleinsäureanhydrid

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords: Maleinsäureanhydrid; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Momentanwert; Entwicklungstoxizität; Atemwegssensibilisierung; Hautsensibilisierung; Reizwirkung

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Maleinsäureanhydrid. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):730-752]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. https://doi.org/10.34865/mb10831d0065_w

Neuveröffentlichung (Online): 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10831d0065>

Addendum abgeschlossen: 21 Jul 2016

Erstveröffentlichung (Online): 24 Apr 2018

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission Regelungen und Maßnahmen etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Maleic anhydride¹⁾ / Furan-2,5-dione

[Maleinsäureanhydrid]

MAK Value Documentation in German language

A. Hartwig^{1,*}, MAK Commission^{2,*}

DOI: 10.1002/3527600418.mb10831d0065

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated maleic anhydride [108-31-6], considering all toxicological endpoints. Available publications and unpublished study reports are described in detail.

Maleic anhydride is an irritant to the upper respiratory tract. A LOAEC of 0.27 ml/m³ for nasal and ocular irritation was obtained from a 6-month inhalation study in rats, hamsters and monkeys. Since 2014 the Commission uses an empirical approach to set the maximum concentration at the workplace (MAK value) for substances with critical effects on the upper respiratory tract or the eyes. Based on this, the MAK value for maleic anhydride is set at 0.02 ml/m³ (0.081 mg/m³). Since the critical effect of maleic anhydride is local, Peak Limitation Category I with an excursion factor of 1 is confirmed and a momentary value of 0.05 ml/m³ is set. Damage to the embryo or foetus is unlikely when the MAK value is not exceeded and maleic anhydride remains assigned to Pregnancy Risk Group C. Maleic anhydride is not genotoxic in vitro and in vivo. No increased tumour incidence was observed in a chronic feeding study in rats. Skin contact is not expected to contribute significantly to systemic toxicity. In humans airway sensitization is observed. There are positive results of contact sensitization in mice and guinea pigs. Maleic anhydride continues to be designated with "Sah".

Keywords

Maleinsäureanhydrid; cis-Butensäureanhydrid; Dihydro-2,5-dioxofuran; 2,5-Furandion; Furan-2,5-dion; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; Genotoxizität; Kanzerogenität; Spitzenbegrenzung; fruchtschädigende 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), Adenauerring 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.

Maleinsäureanhydrid¹⁾

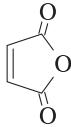
[108-31-6]

Nachtrag 2018

MAK-Wert (2017)	0,02 ml/m³ (ppm) \triangleq 0,081 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2017)	Kategorie I, Überschreitungsfaktor 1, Momentanwert 0,05 ml/m³

Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung (1991)	Sah
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (1991)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert	–
-----------------	---

Synonyma	cis-Butensäureanhydrid Dihydro-2,5-dioxofuran 2,5-Furandion
Chemische Bezeichnung	Furan-2,5-dion
CAS-Nr.	108-31-6
Formel	 $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}_3$
Molmasse	98,06 g/mol
Schmelzpunkt	53–58 °C (ECHA 2015)
Siedepunkt	200,1 °C (ECHA 2015)

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

Dampfdruck bei 22 °C	0,151 hPa (ECHA 2015)
$\log K_{ow}$	-2,36 (ECHA 2015), Stoff hydrolysiert
Löslichkeit	400 g/l Wasser (ECHA 2015), Stoff hydrolysiert

1 ml/m³ (ppm) \triangleq 4,069 mg/m³

1 mg/m³ \triangleq 0,246 ml/m³ (ppm)

Zu Maleinsäureanhydrid liegen eine Begründung von 1991 und Nachträge zur Atemwegssensibilisierung 1995 und zur Spitzenbegrenzung 2000 vor.

Neue Studien mit wiederholter Applikation gibt es nicht.

Maleinsäureanhydrid wird schnell zu Maleinsäure hydrolysiert (siehe auch Abschnitt 5.6.2; Monsanto Co 1983).

Es existiert eine Vielzahl von Übersichtsarbeiten zum toxikologischen Wirkprofil von Maleinsäureanhydrid: ein Bericht der ACGIH (2014 a), eine Bewertung der Danish Environmental Protection Agency (2013), ein Bericht des NL Health Council (2010), eine Dokumentation der Nordic Expert Group (Keskinen 2004) und eine Zusammenstellung der OECD (2005).

Maleinsäureanhydrid ist ein Bestandteil bei der Herstellung von Kunststoffharz (Venables 1989).

Die Expositionskonzentrationen von Maleinsäureanhydrid am Arbeitsplatz wurden in einigen Studien angegeben.

Personenbezogene Expositionen während einer Schicht betrugen in zwei Betrieben 0,0004–0,0024 mg Maleinsäureanhydrid/m³ mit einer 13-minütigen Spitze von 0,0172 mg/m³. In einer weiteren Studie wurde von Kurzzeitexpositionen gegen 5,35 mg Maleinsäureanhydrid/m³ (bis zu 22 mg/m³) beim Umfüllen von Maleinsäureanhydridpulver berichtet. In einem weiteren Betrieb ergaben Messungen eine mittlere Expositionskonzentration von 0,1278 mg/m³ mit Höchstwerten von 0,78 mg/m³. Es gibt keine Angaben, bei welchen Tätigkeiten gemessen wurde (OECD 2005). Maleinsäureanhydridstaub-Konzentrationen von 0,83 mg/m³ der einatembaren Partikelmasse („inspirable particulate mass“) und 0,17 mg/m³ der alveolengängigen Partikelmasse („respirable particulate mass“) wurden beim Befüllen eines Reaktors in einem Kunstharsz-herstellenden Betrieb gemessen (Lee et al. 1991).

In einer Kohortenstudie mit drei Betrieben lag die mittlere aktuelle Expositionskonzentration bei 0,0018–0,0028 mg/m³ und die geschätzte Exposition in den zurückliegenden Jahren bei 0–0,054 mg/m³ (Barker et al. 1998).

Aufgrund des Dampfdrucks von 0,15 hPa beträgt die Dampfsättigungskonzentration ca. 150 ml/m³.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Maleinsäureanhydrid wirkt beim Menschen atemwegssensibilisierend, und in experimentellen Untersuchungen am Tier wurde eine ausgeprägte kontaktsensibilisierende Wirkung nachgewiesen.

Nach inhalativer Exposition gegen Maleinsäureanhydrid steht beim Menschen und beim Tier die Reizwirkung im Vordergrund. Maleinsäureanhydrid wirkt reizend an der Haut und ätzend am Auge.

In einer sechs-monatigen Inhalationsstudie treten bei Ratten, Hamstern und Affen bereits bei der niedrigsten Konzentration von 0,27 ml/m³ Reizwirkungen in der Nasenhöhle auf, deutliche histopathologische Veränderungen jedoch nur bei Ratten.

Für Maleinsäureanhydrid gibt es keinen Verdacht auf eine genotoxische Wirkung. Es zeigt keine fruchtschädigenden oder kanzerogenen Effekte.

2 Wirkungsmechanismus

Die lokale Wirkung von Maleinsäureanhydrid an den Schleimhäuten beruht vermutlich auf einer Reaktion des Anhydrids mit zellulären Nukleophilen oder auf der Hydrolyse zu Maleinsäure.

Die Sensibilisierungsreaktionen an den Atemwegen werden durch eine Induktion einer IgE-vermittelten spezifischen Immunantwort hervorgerufen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

Berechnungen der Aufnahme über die Haut mit Rechenmodellen sind hypothetisch, da Maleinsäureanhydrid rasch hydrolysiert (vgl. Abschnitt 5.2).

3.2 Metabolismus

Hierzu liegen keine Daten vor.

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten Reproduktionstoxizität, Genotoxizität sowie Kanzerogenität liegen keine Daten vor.

Einmalige Exposition

Die niedrigste Reizschwelle wird beim Menschen mit 1,0 mg Maleinsäureanhydrid/m³ angegeben. Die Exposition gegen 20 ml/m³ (ca. 80 mg/m³) führte nach fünf Minuten zu Augenreizungen, Reizungen der Nasenschleimhäute und des Respirationstraktes. Bei einer vierstündigen Exposition gegen 5 ml/m³ (ca. 20 mg/m³) traten nur vereinzelt Beschwerden auf (Nachtrag 2000; Chevron Corp. 1984 a). Als weitere Angaben finden sich Werte zur Geruchsschwelle von 1,8 mg/m³ und zur Irritationsschwelle von 5,5 mg/m³ (Ruth 1986).

Wiederholte Exposition

Aus einer Kohorte von 506 Beschäftigten aus vier Betrieben in Großbritannien, die gegen die Dicarbonsäureanhydride Maleinsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid und Trimellitsäureanhydrid exponiert waren, konnten Informationen von 401 (79 %) Personen zu respiratorischen Symptomen mit Hilfe eines Fragebogens ermittelt werden. Die Symptome Engegefühle in der Brust, mühsames Atmen und keuchende oder pfeifende Atemgeräusche wurden als respiratorische Symptome gewertet. Es wurden sowohl die aktuell vorliegenden Expositionskonzentrationen („current“) bestimmt als auch die früheren Konzentrationen („past range“) der drei verwendeten Anhydride aus den Daten vorliegender Messungen und der Belastungen in einzelnen Arbeitsbereichen abgeschätzt. Phthalsäureanhydrid lag in den drei Betrieben mit Mischexposition in der höchsten Konzentration vor (Barker et al. 1998; van Tongeren et al. 1995, 1998).

In der Tabelle 1 sind die arithmetischen Mittelwerte der Expositionskonzentrationen dargestellt.

Tab. 1 Expositionskonzentrationen der verwendeten Anhydride (Barker et al. 1998)

Exposition	aktuell	früher
Maleinsäureanhydrid	1,8–2,8 µg/m ³	0–54 µg/m ³
Phthalsäureanhydrid	8,9–61,9 µg/m ³	0,4–2500 µg/m ³
Trimellitsäureanhydrid	0,5–0,9 µg/m ³	0–554,4 µg/m ³

Das Auftreten von respiratorischen Symptomen nach Beginn der Dicarbonsäureanhydrid-Exposition wurde von 34 (8,8 %) der Beschäftigten angegeben. Davon sind bei sechs Beschäftigten Symptome bei den aktuell vorliegenden Konzentrationen aufgetreten, und 28 Fälle wurden bei früher Beschäftigten mit den damals vorliegenden Expositionen, die teilweise deutlich höher lagen, festgestellt. Zu beachten ist, dass in einem Betrieb mit 13 Fällen (11,3 %) von respiratorischen Symptomen nur Trimellitsäureanhydrid eingesetzt wurde. Es fehlen Angaben, ob diese 13 Fälle den aktuell vorliegenden oder den früheren Belastungen zuzuordnen sind. Die Autoren gaben weiterhin drei Expositionsbereiche für die Gesamt-Belastung durch Dicarbonsäureanhydride (<10; 10–<100 und ≥100 µg/m³) an, denen sie die respiratori-

schen Symptome summarisch zuordneten. Beschäftigte mit/ohne Symptomatik verteilten sich wie folgt auf die drei Expositionsbereiche: 12/80, 11/21 sowie 4/7. Es wurden hierbei nur die Vollzeit-Exponierten berücksichtigt. Atopie und Rauchverhalten zeigten keinen signifikanten Einfluss. Die Daten zur sensibilisierenden Wirkung sind in Abschnitt 4.4 beschrieben (Barker et al. 1998).

Die Untersuchung von Beschäftigten (n = 92) zweier Chemiefirmen, die gegen Maleinsäureanhydrid sowie weitere Anhydride exponiert waren (Mischexposition), ergab arbeitsbezogene Symptome bei 56 Beschäftigten. Es traten Rhinitis, Husten, Bindegautenzündungen, Dyspnoe, hämorrhagische Rhinitis und Schleimbildung auf. Expositionskonzentrationen wurden nicht bestimmt (Baur et al. 1995).

Reihenuntersuchungen von Beschäftigten, die gegen Maleinsäureanhydrid und gegen weitere Kohlefeuer-Verarbeitungsprodukte (Mischexposition) exponiert waren, ergaben einen Verdacht auf einen Zusammenhang zwischen Maleinsäureanhydrid-Exposition und Eosinophilie (Begründung 1991).

Fazit

Da in allen Studien Mischexpositionen vorlagen, kann eine Beteiligung von Maleinsäureanhydrid an den beobachteten Atemwegseffekten bei Beschäftigten nur vermutet werden. Während Phthalsäureanhydrid eine deutliche Reizwirkung am oberen Atemtrakt von Beschäftigten erst bei hohen Expositionen aufweist (Reizwirkung bei 4 ml/m³), zeigt Trimellitsäureanhydrid in Inhalationsstudien mit Ratten bereits bei im Vergleich zu Maleinsäureanhydrid deutlich niedrigeren Konzentrationen von 0,00025 ml/m³ Reizwirkungen an der Lunge (ACGIH 2014 b, c; Begründung „Phthalsäureanhydrid“ 2001; Begründung „Trimellitsäureanhydrid“ 2000). Daraus lässt sich schließen, dass Trimellitsäureanhydrid hauptverantwortlich für die aufgetretenen Symptome sein dürfte. Aus den vorliegenden Studien kann keine spezifische Exposition-Wirkungs-Beziehung für Maleinsäureanhydrid abgeleitet werden.

Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Bei einem Arbeiter, der mit heißem (60–100 °C) Maleinsäureanhydrid übergossen wurde, traten Hautverätzungen ersten bis zweiten Grades und Augenreizungen mit punktförmigen Hornhautverätzungen sowie Reizungen der Atemwege mit leichten asthmatischen Geräuschen über allen Lungenfeldern auf. Augenbrennen, Lichtempfindlichkeit, Reizhusten und Abgeschlagenheit hielten ca. zehn Tage an. Die Hautverätzungen waren nach 14 Tagen abgeheilt. Bei Einwirkung auf die Haut über benetzte Arbeitskleidung kam es bei zwei Beschäftigten zu Hautverätzungen ersten bis zweiten Grades. Die Hauterscheinungen waren nach neun Tagen abgeheilt (Begründung 1991).

In Berichten aus den Jahren 1938, 1946 und 1956 wurden Schleimhautreizungen, Hautausschläge, Augenschmerzen, Tränenfluss und unscharfes Sehen bei beruflich Exponierten beschrieben. Angaben zur Höhe der Expositionen lagen nicht vor (Venables 1989; Begründung 1991).

Allergene Wirkung

Seit dem Nachtrag von 1995 ist eine Reihe von weiteren Befunden zur haut- und atemwegsensibilisierenden Wirkung des Maleinsäureanhydrids hinzugekommen (Nachtrag 1995).

Hautsensibilisierende Wirkung

Trotz der hohen Reaktivität des Maleinsäureanhydrids liegen nur wenige Befunde zur hautsensibilisierenden Wirkung beim Menschen vor. Dies ist möglicherweise zum einen in einer nur sehr geringen Exposition der Haut bedingt, zum anderen sind in einigen Epikutantest-Untersuchungen aber auch Vehikel verwendet worden, die gegenüber dem Maleinsäureanhydrid nicht indifferent sind (s.u.).

Ein Kollektiv von 190 Beschäftigten (126 Glasierer und 64 Dekorationsmaler) aus fünf Keramik-Betrieben wurde dermatologisch und allergologisch untersucht. Bei 48 der Beschäftigten wurde eine Sensibilisierung festgestellt, in 28 Fällen gegen Nickel(II)-Salze. Auf das ebenfalls getestete Maleinsäureanhydrid zeigten sich zwei positive Reaktionen, die jedoch wegen des als Vehikel genutzten Ethanols nicht bewertbar sind. Außerdem fehlen Angaben, inwiefern in den Betrieben eine Exposition gegen Maleinsäureanhydrid gegeben war (Motolese et al. 1993). Das gleiche gilt für die zwei Epikutantestreaktionen in einem Kollektiv von 50 Glasierern, die vor allem manuell Glasuren fertigten oder dekorierten (Gaddoni et al. 1993). In beiden Untersuchungen fand sich keine positive Reaktion auf das ebenfalls 1%ig getestete Phthalsäureanhydrid, für das jedoch Vaseline als geeignetes Vehikel verwendet wurde. In einer älteren Untersuchung reagierte einer von 139 Beschäftigten aus drei Keramik-Betrieben auf die Phthalsäureanhydrid-Zubereitung. Drei der Beschäftigten reagierten auf eine Zubereitung von 1 % Maleinsäureanhydrid in Ethanol (Seidenari et al. 1990).

Ein Beschäftigter, der seit 30 Jahren in einem Betrieb zur Herstellung von glasfaserverstärkten Kunststoffen beschäftigt war, zeigte seit Beschäftigungsbeginn vor allem im Sommer ein rezidivierendes Ekzem. Er reagierte im Epikutantest positiv auf Cobalt sowie auf ein im Betrieb eingesetztes Kunststoff-Harz. Dieses Harz enthielt neben Maleinsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid und Dicyclopentadien u.a. auch Cobalt-Naphthenat. Das im Epikutantest untersuchte Maleinsäureanhydrid wurde 1 % in Wasser getestet und verursachte nach 72 Stunden eine fragile Reaktion, ebenso wie auch die 1%ig in Wasser getestete Maleinsäure. Phthalsäureanhydrid und Phthalsäure (beide 1%ig in 70%igem Ethanol getestet) führten zu keiner Reaktion, während sich auf eine 1%ige alkoholische Zubereitung von Fumarsäure eine zweifach positive Reaktion zeigte (Minamoto et al. 2002).

Bei einem 32-jährigen Beschäftigten eines Polyesterharz herstellenden Betriebes stellten sich nach drei Jahren zunächst Rhinitis, Atemnot, Konjunktivitis und später urtikarielle Hautsymptome am gesamten Körper einschließlich des Kopfes ein. Der Beschäftigte befüllte Reaktionskessel mit Maleinsäureanhydrid-Granulat und verwendete dabei einen Schutzhelm mit Frischluftzufuhr. Außerdem bestand eine potenzielle Exposition gegen Phthalsäureanhydrid. Epikutantests mit 0,1 % und 1 % Maleinsäure- und Phthalsäureanhydrid in Vaseline lieferten ein negatives Ergebnis. Im Pricktest mit einem Maleinsäureanhydrid-Serumalbumin-Konjugat trat eine

Quaddel mit einem Durchmesser von 14 mm auf. Auf intakter Haut zeigte sich bei der offenen Applikation dieses Konjugats nach 20 Minuten keine Reaktion, nach 40 Minuten zeigten sich jedoch Quaddeln. Ein offener Epikutantest mit 1 % Maleinsäureanhydrid in Wasser (!) verlief negativ und bei Testung mit der unverdünnten Substanz traten nach 20 Minuten Rhinitis sowie Quaddeln im Testareal und darüber hinaus auf. Im Radio-Allergo-Sorbent-Test (RAST) gelang der Nachweis von spezifischem IgE gegen das Konjugat (9,4 kU/l; RAST-Klasse 3) (Kanerva und Alanko 2000). In einer retrospektiven Auswertung der von 1990 bis 2006 erhobenen Befunde bei 21 Patienten mit beruflich bedingter Kontakturtikaria wurden außer dem bereits beschriebenen Patienten nur weitere Fälle von Kontakturtikaria durch Phthalsäureanhydrid (zwei Fälle) und Chlorendinsäure (ein Fall) sowie Methylhexahydro- und Methyltetrahydrophthalsäureanhydrid (insgesamt 17 Fälle) aufgeführt (Helaskoski et al. 2009).

Insgesamt ist anhand der vorliegenden Befunde keine Beurteilung der kontaktallergenen Wirkung von Maleinsäureanhydrid beim Menschen möglich.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

In zwei Betrieben waren 92 Beschäftigte (mit Tätigkeit im Labor, in der Herstellung oder beim Verpacken bzw. Transportieren) unterschiedlich lange (0,6 bis 41 Jahre) gegen mindestens ein Dicarbonsäureanhydrid, vor allem Pyromellitsäuredianhydrid, Phthalsäureanhydrid und Maleinsäureanhydrid, exponiert. Symptome an den oberen oder unteren Atemwegen wurden von 56 der Beschäftigten angegeben. Hierbei wurde in abfallender Häufigkeit von Rhinitis (44×), Husten (24×), Konjunktivitis (22×), Dyspnoe (18×), hämorrhagischer Rhinitis (11×) und Bildung von Bronchialschleim (9×) berichtet. Im Enzyme-Allergo-Sorbent-Test (EAST) fand sich bei sechs der Beschäftigten mit Symptomatik und bei einem asymptotischen Beschäftigten spezifisches IgE gegen das Maleinsäureanhydrid-HSA-Konjugat. Bei vier der sechs symptomatischen Beschäftigten wurde spezifisches IgE gegen drei weitere und bei je einem der übrigen zwei symptomatischen Beschäftigten wurde IgE gegen zwei bzw. ein weiteres Dicarbonsäureanhydrid nachgewiesen. In einer zehn Monate später durchgeführten Follow-up-Untersuchung war das spezifische IgE gegen das Maleinsäureanhydrid-HSA-Konjugat bei zwei von drei Beschäftigten, die keine weitere Exposition gegen Dicarbonsäureanhydride hatten, nach wie vor nachweisbar (Baur et al. 1995).

In einer Untersuchung aus dem Jahre 1992 wurde von 401 Beschäftigten, aus einem Kollektiv von 506 aktuell oder früher mindestens einen Monat in einem von vier Betrieben Beschäftigten, ein Fragebogen zur Beschäftigung und zu dabei aufgetretenen Symptomen beantwortet. Von diesen waren 173 aktuell in einem Bereich mit möglicher Dicarbonsäureanhydrid-Exposition tätig, 76 hatten den Arbeitsplatz innerbetrieblich gewechselt und 152 waren aus der Tätigkeit ausgeschieden. Bei 378 der 401 Personen wurden Pricktests mit HSA-Konjugaten von Maleinsäureanhydrid, Phthalsäureanhydrid und Trimellitsäureanhydrid durchgeführt. Die Beschäftigten von drei Betrieben waren vor allem gegen Phthalsäureanhydrid exponiert, daneben aber auch gegen Trimellitsäureanhydrid und Maleinsäureanhydrid, während in einem Betrieb ausschließlich Trimellitsäureanhydrid verwendet wurde. Arbeitsplatzbezogene Symptome wurden von 33 der 378 Untersuchten angegeben.

Positive Pricktests fanden sich bei zwölf Untersuchten, davon zeigten zwei Personen keine Symptomatik. Nur in einem Fall stand die Sensibilisierung im Zusammenhang mit der aktuellen niedrigen Exposition. Bei acht der zwölf Personen bestand ausschließlich eine Trimellitsäureanhydrid-Exposition. In zwei Betrieben wurde bei 14 und 25 Messungen eine (aktuelle) mittlere Belastung mit Maleinsäureanhydrid in Höhe von 2,8 bzw. 1,8 µg/m³ ermittelt. Als mittlere zurückliegende Belastungen wurden für die drei Betriebe Werte von 0–5,4; 0–4,9 und 0–54 µg/m³ angegeben. Für vier spezifische Tätigkeiten wurden mittlere Expositionen gegen 5,5 µg/m³ (Probennahme/Testung); 6,9 µg/m³ (Handhabung der Säcke); 10,8 µg/m³ (Endfertigung der Harze) und 17,3 µg/m³ (Befüllung) (Bereich 1,4–28,6 µg/m³) aufgeführt. Es ist aus der Publikation nicht ersichtlich, wie viele der positiven Pricktestreaktionen auf ein Maleinsäureanhydrid-HSA-Konjugat zurückzuführen sind. Die Autoren gaben drei Expositionsbereiche für „Dicarbonsäureanhydride“ (<10; 10–<100 und ≥100 µg/m³) an, denen sie die Pricktestergebnisse mit den Dicarbonsäureanhydriden summarisch zuordneten: Bei den Beschäftigten mit der niedrigsten Exposition fanden sich drei positive und 199 negative Reaktionen, bei den Beschäftigten mit der mittleren Exposition traten sieben positive und 117 negative Reaktionen auf, und für die höchste Exposition wurden zwei positive und 50 negative Reaktionen aufgeführt. Patienten mit/ohne Symptomatik verteilten sich wie folgt auf die drei Expositionsbereiche: 12/80, 11/21 sowie 4/7. Lediglich für die gegen Trimellitsäureanhydrid sensibilisierten Beschäftigten führten die Autoren eine gesonderte Expositionsmatrix auf. Danach waren sechs der acht Sensibilisierten im Mittel gegen maximal 40 µg/m³ exponiert (Barker et al. 1998). Die für Trimellitsäureanhydrid ermittelten Korrelationen lassen sich jedoch nicht auf Maleinsäureanhydrid übertragen.

Außerdem wurde über beruflich bedingtes Asthma durch die 8-jährige intermittierende Exposition gegen Maleinsäureanhydrid bei einem 60-jährigen Beschäftigten aus der Insektizid-Produktion berichtet. Die Befunde wurden durch Messungen des exspiratorischen Spitzenflusses am Arbeitsplatz und den Nachweis von spezifischem IgE objektiviert (Hansen et al. 2014; dänisch, nur Abstract vorliegend).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Eine einstündige Exposition gegen Maleinsäureanhydrid führte bei Ratten zu einer LC₅₀ >4350 mg/m³ (ECHA 2015).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀ lag bei Ratten nach oraler Aufnahme zwischen 235 und 1100 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG. Bei Mäusen, Meerschweinchen und Kaninchen wurden LD₅₀-Werte von 465 mg/kg KG, 390–700 mg/kg KG bzw. 875 mg/kg KG ange-

geben. Effekte traten im Gastro-Intestinal-Trakt, in der Leber, der Niere und der Lunge auf (Begründung 1991).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Das okklusive Auftragen führte bei Kaninchen zu LD₅₀-Werten von 400–1000 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG. Als Effekt wurden auch hier Entzündungen des Gastro-Intestinal-Traktes beobachtet (Begründung 1991).

5.1.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die intraperitoneale LD₅₀ für Ratten lag bei 97 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG (Begründung 1991).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

Maleinsäureanhydrid wird unter wässrigen Bedingungen schnell zu Maleinsäure hydrolysiert mit einer Halbwertszeit von 22 Sekunden bei 25 °C in Wasser. Es ist davon auszugehen, dass bei den Toxizitätstests Maleinsäureanhydrid und Maleinsäure gleichzeitig vorgelegen haben (OECD 2005). Maleinsäure wirkt auch reizend an der Haut und stark reizend am Auge (ECB 2000).

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Bei Katzen, Kaninchen und Meerschweinchen wurde nach drei- bis fünfmaliger Inhalation (1–6 Stunden) gegen 10 mg/l (10 000 mg/m³) von Todesfällen berichtet, die auf eitrige Bronchopneumonien und Lungenödeme zurückgeführt werden konnten (k. w. A., Begründung 1991).

In einer 4-Wochen-Inhalationsstudie wurden Gruppen von je zehn weiblichen und männlichen CD-Ratten an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche gegen 0; 0,012; 0,032 oder 0,086 mg Maleinsäureanhydrid/l (0; 12; 32; 86 mg/m³, bzw. 0; 2,9; 7,8 oder 21 ml/m³) Ganzkörper-exponiert. Es kam zu Reizerscheinungen, Entzündungen, Blutungen und Hyperplasien im Atemtrakt. Der Schweregrad dieser Befunde war konzentrationsabhängig. Die in der höchsten Konzentrationsgruppe aufgetretenen Effekte am Auge wurden in den anderen Konzentrationsgruppen nicht untersucht. Die genauen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt (Monsanto Co 1984 a; Begründung 1991).

In einer Inhalationsstudie wurden Ratten, Hamster und Rhesusaffen sechs Monate lang, an fünf Tagen pro Woche je sechs Stunden gegen Maleinsäureanhydrid-Dampf in Konzentrationen von 0; 1,1; 3,3 oder 9,8 mg/m³ (Summe von Maleinsäureanhydrid und Maleinsäure; ca. 0; 0,27; 0,81; 2,4 ml/m³) Ganzkörper-exponiert. Alle exponierten Tiere zeigten Reizwirkungen an Nase und Augen, die konzentrationsabhängig zunahmen. In der histopathologischen Untersuchung wurden bei den Affen keine epithelialen Hyperplasien und keine Plattenepithelmetaplasien im Nasengewebe beobachtet. Ophthalmologische, hämatologische und klinisch-chemische

Untersuchungen sowie die Urinanalyse ergaben keine behandlungsbedingten Befunde. Leichte Reizwirkungen an der Lunge wurden bei der nächsten Konzentration gefunden. Die nur bei Affen durchgeföhrten Lungenfunktionstests vor Behandlungsbeginn und nach drei bzw. sechs Monaten Exposition zeigten keine signifikanten Effekte. Die genauen Daten sind in Tabelle 2 dargestellt (Monsanto Co 1984 b; Short et al. 1988; Begründung 1991). Im Originalbericht des 1981 durchgeföhrten Versuches werden histologische Daten nur für die Kontrollgruppe und die höchste Konzentrationsgruppe angeführt. Eine spätere Publikation dieser Studie enthält Daten zur Histopathologie aller Gruppen, die in dieser Form im Originalbericht nicht präsentiert und diskutiert wurden.

Fazit:

Bei allen drei Spezies traten nach sechsmonatiger Inhalation bereits in der niedrigsten Konzentrationsgruppe von 1,1 mg/m³ (ca. 0,27 ml/m³) Reizwirkungen in der Nasenhöhle auf. Die LOAEC liegt damit bei 1,1 mg/m³ (ca. 0,27 ml/m³). Eine NOAEC ist aus diesen Studien nicht ableitbar.

5.2.2 Orale Aufnahme

Die hohe Reaktivität und Hydrolyseneigung von Maleinsäureanhydrid bedingt eine Unsicherheit im Hinblick auf Stabilität und tatsächliche Dosierung der Substanz im Futter.

Die Aufnahme von Kapseln mit Maleinsäureanhydrid in Dosen von 0, 60, 120 oder 180 mg/kg KG und Tag führte bei Hunden nach 14 Tagen ab 120 mg/kg KG zu schweren Effekten im Gastro-Intestinal-Trakt mit Todesfolge bei einigen Tieren. In einer 90-Tage-Studie bewirkte die Verfütterung von 100 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG und Tag Nierenschäden bei Ratten und die Gabe von 60 mg/kg KG und Tag hämatologische Effekte bei männlichen Hunden. In dieser Studie betrug der NOAEL für Ratten und männliche Hunde 40 mg/kg KG und Tag sowie für weibliche Hunde 60 mg/kg KG und Tag. In einer Sechs-Monate-Fütterungsstudie traten ab der niedrigsten eingesetzten Dosis von 250 mg/kg KG und Tag starke Nieren- und Leberschäden bei Ratten auf (Begründung 1991).

In einer Mehr-Generationen-Studie mit 80-tägiger oraler Gabe per Schlundsonde von 0, 20, 55 oder 150 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG und Tag in Maiskeimöl traten bei CD-Ratten (10 männliche und 20 weibliche Tiere pro Dosisgruppe) in der F0- und F1-Generation rasselnde Atemgeräusche auf, die sich dosisabhängig verstärkten. In der Hochdosisgruppe war erhöhte Mortalität zu verzeichnen. Die erhöhte Mortalität in der Niedrigdosisgruppe der F1-Generation wird auf Verletzungen durch die Schlundsondengabe zurückgeführt. Bei einem Tier war die Todesursache eine interstitielle Lungenentzündung. Die F0-Ratten der Hochdosisgruppe zeigten Niereneffekte (Nekrosen der Nierenrinde) bei 60 % der männlichen und 15 % der weiblichen Tiere. Bei der niedrigen und der mittleren Dosisgruppe war das absolute Nierengewicht bei den weiblichen Ratten mit 108 % bzw. 111 % signifikant erhöht (Monsanto Co 1982; Short et al. 1986; Begründung 1991). Ein NOAEL ist aus dieser Studie nicht ableitbar.

Tab. 2 Wirkung von Maleinsäureanhydrid nach wiederholter inhalativer Verabreichung

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, je 10 ♂, ♀	4 Wochen. 6 h/d, 5 d/w, 0, 12, 32, 86 mg/m ³ (0; 2,9; 7,8; 21 ml/m ³) Ganzkörper-Exposition	ab 12 mg/m³: oberer Atemtrakt: Plattenepithelmetaplasien, Trachea: inflammatorische Infiltrate in der Mucosa, <u>Turbinalien:</u> inflammatorische Infiltrate in der Mucosa und epitheliale Hyperplasien, Lunge: intraalveolare Blutungen, schaumige Makrophagen in den Alveolen; ab 32 mg/m³: KG ↓, Futterverbrauch ↓ (nur ♀), Lunge: hämorrhagische Foci, dunkelrote Foci, Adhäsion, Kongestion, Blutungen, Atelektase, bronchiale epithelia Hyperplasien, Plattenepithel- metaplasien, <u>Trachea:</u> epithelia Hyperplasien; 86 mg/m³: rötlicher Augenausfluss, Nasenausfluss mit periodisch wieder- kehrendem Nasenbluten, verstärkter Speichelfluss, Effekte reversibel außer Nasenausfluss, oberer Atemtrakt und Lunge: alle Wirkungen verstärkt, Augen: Keratitis, korneale Vaskularisation	Monsanto Co 1984 a

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Ratte, CD, je 15 ♂, ♀	6 Monate, 6 h/d, 5 d/w, 0; 1/1; 3/3; 9,8 mg/m ³ (0; 0,27; 0,81; 2,4 ml/m ³) Ganzkörper-Exposition	1,1 mg/m³: LOAEC, Reizwirkungen an Nase und Augen (k. w. A.), KG-Entwicklung: ♀ ↓ (nicht signifikant), Nasenhöhle: epitheliale Hyperplasien der Mucosa von Septum und Turbinalien (♂: 8/15, ♀: 11/15, minimal-leicht), Plattenepithelmetaplasien (♂: 2/15), Entzündung (fokale bis multifokale Infiltration mit neutrophilen Granulozyten und Eosinophilen im Epithel, minimal-leicht); 3,3 mg/m³: verstärkte Reizwirkungen an Nase und Augen (k. w. A.), KG-Entwicklung ↓ (signifikant nur nach 92 Tagen bei ♀), Nasenhöhle: epitheliale Hyperplasien der Mucosa von Septum und Turbinalien (♂: 15/15, ♀: 14/15, minimal-leicht), Plattenepithelmetaplasien (♂: 2/15, ♀: 2/15), Exsudat (1/15); 9,8 mg/m³: rötlicher Nasenausfluss, Augenausfluss, Niesen, KG-Entwicklung ↓ **, Nasenhöhle: epitheliale Hyperplasien der Mucosa von Septum und Turbinalien (♂: 12/15, ♀: 14/15, leicht), Plattenepithelmetaplasien (♂: 11/15, ♀: 13/15), Exsudat (3/15), <u>Milz:</u> ♀: Hämosiderin in roter Pulpa * (7/15, leicht), <u>Prostata:</u> ♂: interstitielle lymphoide Infiltrate (3/15, leicht), akute Prostatitis (1/15, leicht)	Monsanto Co 1984, b Short et al. 1988

Tab. 2 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hamster, Engle, je 15 ♂, ♀	6 Monate, 6 h/d, 5 d/w, 0; 1,1; 3,3; 9,8 mg/m ³ (0; 0,27; 0,81; 2,4 ml/m ³) Ganzkörper-Exposition	ab 1,1 mg/m³: LOAEC, Reizwirkungen an Nase und Augen (k. w. A.), <u>Nasenhöhle</u> : Plattenepithelmetaplasien (♂: 2/15, ♀: 2/15); Entzündung (fokale bis multifokale oder diffuse Infiltration mit neutrophilen Granulozy- ten und Exsudat, minimal–leicht); 3,3 mg/m³ : verstärkte Reizwirkungen an Nase und Augen (k. w. A.), <u>Nasenhöhle</u> : epitheliale Hyperplasien der Mucosa von Septum und Turbinallien (♂: 5/15, ♀: 8/15, minimal–leicht), Plattenepithelmetaplasien (♂: 1/15, ♀: 1/15); 9,8 mg/m³ : Nasenausfluss, Dyspnoe (stark), Schnappatmung, <u>Nasenhöhle</u> : epitheliale Hyperplasien der Mucosa von Septum und Turbinallien (♂: 8/15, ♀: 5/15, leicht), Plattenepithelmetaplasien (♂: 8/15, ♀: 9/15)	Monsanto Co 1984 b Short et al. 1988
Affe, Rhesus, je 3 ♂, ♀	6 Monate, 6 h/d, 5 d/w, 0; 1,1; 3,3; 9,8 mg/m ³ (0; 0,27; 0,81; 2,4 ml/m ³) Ganzkörper-Exposition	Kontrolle: Lunge: Fibrose mit mononukleären Zellinfiltrationen (♂: 1/3, minimal); 1,1 mg/m³: LOAEC, KG-Entwicklung ↓ (♂ signifikant, nicht konzentrationsabhängig), Reiz- wirkungen an Nase und Augen (k. w. A.), <u>Nasenhöhle</u> : Entzündung (fokale–multifokale Infiltration mit neutrophilen Granulozyten in der Mucosa und Submucosa, minimal); 3,3 mg/m³ : KG-Entwicklung ↓ (♂ signifikant, nicht konzentrationsabhängig), ♂: Gehirngewicht ↓ ** (nicht konzentrationsabhängig), <u>Nasenhöhle</u> : Entzündung; 9,8 mg/m³ : KG-Entwicklung ↓ (♀ signifikant, konzentrationsabhängig), Nasenausfluss, Augeneinreizungen, Dyspnoe (leicht) mit Husten und Niesen, <u>Nasenhöhle</u> : Entzündung. <u>Lunge</u> : Fibrose mit mononukleären Zellinfiltrationen (♂: 1/3, leicht, ♀: 2/3, minimal–leicht), interstitielle Entzündung (♀: 1/3, leicht)	Monsanto Co 1984 b Short et al. 1988

*p<0,05;

**p<0,01

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In feuchtem Zustand wirkt Maleinsäureanhydrid reizend auf die Haut (Begründung 1991).

Je sechs Neuseeländer-Kaninchen erhielten semiokklusiv vier Stunden lang 500 mg Maleinsäureanhydrid (fein gemahlen) auf die rasierte Haut. Die Beurteilungen erfolgten 4, 24, 48 und 72 Stunden und sieben Tage nach der Entfernung der Substanz. Schwere Erythem- und Schorfbildungen (Index 4 von 4) sowie leichte bis schwere Ödembildungen (Index 2–4 von 4) wurden auch sieben Tage nach der Behandlung noch beobachtet (Chevron Corp. 1984 b).

5.3.2 Auge

Maleinsäureanhydrid wirkte ätzend am Kaninchenauge und erzeugte irreversible Schäden (Begründung 1991). In einer Studie zur Reizwirkung am Auge bei Neuseeländer-Kaninchen erwies sich Maleinsäureanhydrid (0,1 mg, unverdünnt) mit einem Irritationsindex von 107 von 110 als ätzend am Auge (ACGIH 2014 a; OECD 2005).

5.4 Allergene Wirkung

5.4.1 Hautsensibilisierende Wirkung

Ein Local Lymph Node Assay (LLNA) mit Abweichungen gegenüber der OECD-Prüfrichtlinie 429 an weiblichen BALB/c-Mäusen (statt CBA/Ca-Mäusen) mit Zubereitungen von Maleinsäureanhydrid in Aceton/Olivenöl (4:1) lieferte ein positives Ergebnis. Die Injektion des Tritium-markierten Methylthymidins wurde statt am 6. Tag am 5. Tag vorgenommen. Die Applikation von 0,1%; 0,25%; 0,5%; 1% oder 2%igen Testzubereitungen führte zu Stimulationsindices von etwa 1,9; 4,9; 6,3; 14,0 bzw. 15,9 und für die Testkonzentration, die zu einer Verdreifachung der Lymphozytenproliferation führt (EC3-Wert), wurde ein Wert von 0,16 % errechnet. Vier weitere Dicarbonsäureanhydride lieferten ebenfalls ein positives Ergebnis mit weitgehend ähnlichen EC3-Werten (Dearman et al. 2000).

Maleinsäureanhydrid führte in einem Bühler-Test mit 20 Crl:(HA)BR-Meerschweinchen zu einem eindeutig positiven Ergebnis. Die okklusive Induktionsbehandlung erfolgte mit 5 % Maleinsäureanhydrid in Paraffinum liquidum und die Auslösebehandlung mit einer 0,5%igen Zubereitung im gleichen Vehikel. Acht der Tiere zeigten bei der Auslösebehandlung eine (sehr) schwache Reaktion (Grad 0,5) und zwölf Tiere eine deutliche Reaktion (Grad 1–2) (OECD 2005).

In einem weiteren Bühler-Test wurden Gruppen zu fünf Hartley-Meerschweinchen zur Induktion mit 0,1 % (A); 1 % (B) und 5 % (C) Maleinsäureanhydrid in Aceton behandelt. Bei der Auslösung mit 10 % und 1 % Maleinsäureanhydrid zeigte sich bei keinem der Tiere (Gruppen A und B) sowie bei drei bzw. keinem der Tiere (Gruppe C) eine Reaktion. Bei einer erneut in den Gruppen B und C mit beiden Konzentrationen durchgeführten Auslösebehandlung fanden sich nur bei zwei Tieren in Gruppe C Reaktionen auf die höhere Testkonzentration. Fünf Kontrolltiere reagierten auf keine der beiden Zubereitungen (Nakamura et al. 1999).

Gruppen zu fünf Hartley-Meerschweinchen erhielten in einem Maximierungstest eine intradermale und topische Induktionsbehandlung mit 0,0001 % (A); 0,001 % (B); 0,01 % (C); 0,1 % (D) oder 1 % Maleinsäureanhydrid (E) in Aceton. Vor der topischen Induktionsbehandlung erfolgte eine offene Behandlung mit 10 % Natrium-dodecylsulfat in Vaseline. Für die Auslösebehandlung wurden wiederum 10%ige und 1%ige Zubereitungen von Maleinsäureanhydrid in Aceton verwendet. Hierbei zeigten sich Reaktionen bei drei bzw. keinem der Tiere (Gruppe A), bei jeweils fünf bzw. drei Tieren (Gruppen B und C) sowie bei jeweils allen fünf Tieren (Gruppen D und E). Fünf Kontrolltiere reagierten auf keine der beiden Zubereitungen (Nakamura et al. 1999).

Auch ein Adjuvant-Patch-Test mit Gruppen zu fünf Hartley-Meerschweinchen führte zu einem positiven Ergebnis. In dieser Untersuchung erhielten die Tiere zunächst eine intradermale Injektion von Freund-Adjuvans und 24 Stunden später im Bereich dieser Injektionen auf zuvor abradierter Haut eine okklusive Applikation von 0,1 ml Maleinsäureanhydrid-Zubereitung in Aceton in Konzentrationen von 0,01 % (A); 0,1 % (B); 1 % (C) oder 10 % (D) Maleinsäureanhydrid. Bei der 14 Tage später erfolgenden Auslösung mit 10- und 1%igem Maleinsäureanhydrid zeigten sich bei keinem der Tiere (Gruppe A), bei einem bzw. keinem der Tiere (Gruppe B), bei jeweils allen fünf Tieren (Gruppe C) sowie bei fünf bzw. drei Tieren (Gruppe D) eine Reaktion. Bei einer erneut in den Gruppen B – D mit beiden Konzentrationen durchgeführten Auslösebehandlung fanden sich Reaktionen bei jeweils zwei Tieren (Gruppe B), bei fünf bzw. einem Tier (Gruppe C) sowie bei fünf bzw. drei Tieren (Gruppe D). Fünf Kontrolltiere reagierten auf keine der beiden Zubereitungen (Nakamura et al. 1999).

Für eine In-vitro-Untersuchung, den „Human Cell Line Activating Test“ (h-CLAT) mit monocyttischen THP-1-Leukämiezellen, wurde ebenfalls ein positives Ergebnis mit Maleinsäureanhydrid berichtet, jedoch nur hinsichtlich der CD54-Exprimierung, nicht aber hinsichtlich der CD86-Exprimierung (k. w. A., Nukada et al. 2011).

Hingegen lieferte ein In-vitro-Test mit dem humanen epithelialen Hautzellstamm NCTC 2544 mit Maleinsäureanhydrid sowie u. a. auch mit Trimellitsäureanhydrid, Hexamethylendiisocyanat und Glutardialdehyd ein negatives Ergebnis (Corsini et al. 2013).

Maleinsäureanhydrid wurde auch in Publikationen über QSAR-Betrachtungen als potenziell hautsensibilisierend aufgeführt (Li et al. 2007). Es wurde darauf hingewiesen, dass Maleinsäureanhydrid im Unterschied zu Trimellitsäureanhydrid, Phthal-säureanhydrid und Hexahydrophthalsäureanhydrid auch Reaktionen vom Typ der Michael-Addition mit SH-Gruppen eingehen kann und daher eine ausgeprägte kontaktallergene Wirkung zu erwarten ist (Roberts und Patlewicz 2014).

Im Direct Peptide Reactivity Assay (DPRA) reagieren Dicarbonsäureanhydride vor allem mit den Lysin-Gruppen der eingesetzten Peptide, Maleinsäureanhydrid aber auch zu einem relativ großen Anteil mit den Thiol-Resten der Cystein-Gruppen (Lalko et al. 2012).

5.4.2 Atemwegssensibilisierende Wirkung

Im Vergleich zu dem Kontaktallergen 2,4-Dinitrochlorbenzol (DNCB) induzierte Maleinsäureanhydrid, wie auch Trimellitsäureanhydrid, in einem modifizierten LLNA (s. o.) weniger γ -Interferon und Interleukin-12, aber mehr der TH2-Cytokine Interleukin-10 und Interleukin-4 (Dearman et al. 2000). In einer weiteren Untersuchung führte die Behandlung von BALB/c-Mäusen mit Maleinsäureanhydrid (wiederum) im Vergleich zu DNCB zu einem geringeren Anstieg der γ -Interferon und Interleukin-12-Sekretion und, im Unterschied zum Trimellitsäureanhydrid, zu einer nur etwas gesteigerten Interleukin-4-Sekretion, jedoch zu einer deutlich höheren Sekretion an Interleukin-5, Interleukin-10 und Interleukin-13 (Dearman et al. 2002).

BALB/c-Mäuse erhielten Applikationen von 2,5%igen Dicarbonsäureanhydrid-Zubereitungen am ersten und sechsten Tag sowie Applikationen auf die Ohren am 10., 11. und 12. Tag. Am 14. Tag erfolgten die Entnahme der aurikulären Lymphknoten und die Bestimmung der mRNA für mehrere Cytokine. Maleinsäureanhydrid und wesentlich weniger ausgeprägt Phthalsäureanhydrid sowie Trimellitsäureanhydrid, nicht aber Hexahydrophthalsäureanhydrid, induzierten eine (geringe) Exprimierung von Interleukin-4. Die Exprimierung von Interleukin-10 und Interleukin-13 war hingegen nach Behandlung mit allen Anhydriden etwas verringert. Keine Änderungen zeigten sich hinsichtlich Interleukin-2, Interleukin-3, Interleukin-5, Interleukin-9, Interleukin-15 und γ -Interferon (Plitnick et al. 2003).

Im LLNA, mit Entnahme der aurikulären Lymphknoten am 6. Tag, wurde für die Applikation von 2,5 %; 5 % und 10 % Maleinsäureanhydrid an CBA/JHsd-Mäuse ein Stimulationsindex von etwa 38, 54 bzw. 49 ermittelt. Die Applikation von 10 % Maleinsäureanhydrid oder Trimellitsäureanhydrid sowie von 15 % Phthalsäureanhydrid oder Hexahydrophthalsäureanhydrid führte jeweils zu einem deutlichen Anstieg der Sekretion von Interleukin-4, Interleukin-10 und Interleukin-13, im Falle des Maleinsäureanhydrids aber etwas geringer ausgeprägt als bei den übrigen Anhydriden (Plitnick et al. 2003).

5.5 Reproduktionstoxizität

In einer kombinierten Teratogenese- und Zwei-Generationenstudie an Ratten mit Schlundsondengabe traten in der Entwicklungstoxizitätsstudie ähnlich der OECD-Prüfrichtlinie 414 bis zur höchsten Dosis von 140 mg/kg KG und Tag keine Entwicklungstoxischen oder maternaltoxischen Effekte auf. In der Zwei-Generationenstudie mit Dosierungen von 0, 20, 55 oder 150 mg/kg KG und Tag zeigte sich in der F1-Generation ein reduziertes Körpergewicht bei 150 mg/kg KG und Tag. Der NOAEL für Fetotoxizität betrug 55 mg/kg KG und Tag (siehe Abschnitt 5.2.2; Monsanto Co

1982; Begründung 1991). In Studien an Mäusen mit intraperitonealer Applikation wurde keine fruchtschädigende Wirkung beobachtet (siehe Abschnitt 5.2.2; Monsanto Co 1982; Begründung 1991).

Nach intraperitonealer Gabe von Maleinsäureanhydrid (keine Mengenangabe) an trächtige CD-1-Mäuse am 8.–10. oder 11.–13. Gestationstag wurde keine teratogene Wirkung beobachtet, während äquimolare Mengen an Bernsteinsäureanhydrid und Phthalsäureanhydrid teratogene Wirkungen zeigten (signifikant erhöhte Rate an abnormalen Rippen und Wirbeln sowie Gaumenspalten) (Begründung 1991; Dixon et al. 1978). Die Daten dieser Studie sind nur in einem Abstract dargestellt.

Dazu widersprüchlich ist die in einem weiteren Abstract der gleichen Arbeitsgruppe beschriebene niedrigste Dosis von 0,375 mmol Maleinsäureanhydrid/kg KG, bei der eine teratogene Wirkung in Form fötaler Abnormalitäten nach i.p. Gabe bei CD-1 Mäusen auftrat (k.w.A., ACGIH 2014 a; Brown et al. 1978).

Hierbei ist jedoch zu beachten, dass Entwicklungstoxizitätsstudien mit intraperitonealer Gabe generell nur sehr eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen sind.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

In vitro zeigte Maleinsäureanhydrid kein genotoxisches Potenzial in den Bakterienstämmen TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 (Begründung 1991). Nur beim Stamm TA102 wurde ein leichter, nicht signifikanter Anstieg an Revertanten beobachtet (Aeschbacher et al. 1989; Monsanto Co 1984 c). Die in einer Hamsterfibroblasten-Zelllinie durch Maleinsäureanhydrid erzeugten Chromosomenaberrationen können als unspezifische Effekte gewertet werden, da eine Säurewirkung durch Maleinsäure unter den unzureichend dokumentierten Versuchsbedingungen nicht ausgeschlossen werden kann (OECD 2005; Begründung 1991).

Im HPRT-Genmutationstest mit V79-Zellen nach OECD-Prüfrichtlinie 476 zeigte Maleinsäureanhydrid keine Induktion von Genmutationen mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung (S9-Mix). Die in zwei Experimenten eingesetzten Konzentrationen betrugen 0; 37,5; 75; 150; 300; 600 oder 1200 µg Maleinsäureanhydrid/ml bzw. 0; 75; 150; 300; 600; 900 oder 1200 µg/ml (ECHA 2015).

5.6.2 In vivo

Nach 6-stündiger Inhalation gegen 0, 1, 10 oder 100 mg Maleinsäureanhydrid/m³ trat im Knochenmark von SD-Ratten keine erhöhte Anzahl von Chromosomenaberrationen auf. Der Mitoseindex zeigte keine Unterschiede zwischen behandelten Tieren und Kontrolltieren. Damit lag keine Zytotoxizität vor. In der Expositionskammer betrug die Temperatur 23–25 °C und die Luftfeuchtigkeit 36–45 %. Unter diesen Bedingungen waren >50 % des Maleinsäureanhydrids zu Maleinsäure hydrolysiert (Monsanto Co 1983; Begründung 1991).

5.7 Kanzerogenität

In einer Zwei-Jahre-Kanzerogenitätsstudie mit F344-Ratten traten nach Gabe von 10–100 mg Maleinsäureanhydrid/kg KG und Tag mit dem Futter keine erhöhten Tumorinzidenzen auf (Begründung 1991).

6 Bewertung

Kritische Effekte von Maleinsäureanhydrid nach Inhalation sind Reizwirkungen im Atemtrakt von Menschen und Tieren sowie sensibilisierende Wirkungen an den Atemwegen und an der Haut.

MAK-Wert. Es liegen keine ausreichenden Daten mit Maleinsäureanhydrid beim Menschen vor. Eine Studie mit Beschäftigten in der Kunstharzproduktion mit Mischexposition gegen Maleinsäureanhydrid und zwei weiteren Anhydriden lässt keine Rückschlüsse auf ausschließlich durch Maleinsäureanhydrid bedingte Effekte zu (Barker et al. 1998). Für die Ableitung eines MAK-Wertes werden daher tierexperimentelle Studien herangezogen.

In einer 6-Monate-Inhalationsstudie an Ratten, Hamstern und Affen treten bereits bei der niedrigsten eingesetzten Konzentration von ca. 0,27 ml Maleinsäureanhydrid/m³ (1,1 mg Maleinsäureanhydrid/m³) bei allen drei Spezies Reizwirkungen an Nase und Augen auf. Die Befunde bei den Affen legen bei 0,27 ml Maleinsäureanhydrid/m³ (1,1 mg Maleinsäureanhydrid/m³) Reizeffekte nahe, die über sensorische Irritationen hinausgehen. Es werden manifeste Entzündungsindikatoren beschrieben, die einschränkend als minimal bewertet werden (siehe Abschnitt 5.2.1; Tabelle 2), aber schon auf Prozesse hinweisen, die über eine neurogene Inflammation hinausgehen. Sie können also nicht direkt mit den Effekten verglichen werden, die in experimentellen Probandenstudien erfasst und als advers angesehen würden.

Es gibt keine neuen Daten, aber nach dem Verfahren nach Brüning et al. (2014), durch das diese Unsicherheiten berücksichtigt werden, resultiert ein deutlich niedrigerer MAK-Wert. Aus der LOAEC von ca. 0,27 ml/m³ (1,1 mg/m³) kann eine NAEC von 0,09 ml/m³ extrapoliert werden (1:3). Folgt man dem Vorschlag von Brüning et al. (2014) für die Übertragung der lokalen Reizwirkungen auf den Menschen (1:3), ergibt sich, da keine Wirkungsverstärkung bei chronischer Exposition zu erwarten ist, unter Berücksichtigung des Preferred Value Approach ein MAK-Wert von 0,02 ml/m³ (von 0,081 mg/m³).

Spitzenbegrenzung. Da bei der Ableitung des MAK-Wertes die Reizwirkung im Vordergrund steht, bleibt die Zuordnung zur Kurzzeitwert-Kategorie I mit einem Überschreitungsfaktor von 1 bestehen (siehe Nachtrag 2000).

Beim Menschen werden in veralteten und mit Unsicherheiten behafteten Studien Reizschwellen zwischen 1–20 mg Maleinsäureanhydrid/m³ (ca. 0,25–5 ml/m³) angegeben. Die Erfahrungen am Menschen werden jedoch als sehr eingeschränkt bewertbar angesehen. Maleinsäureanhydrid wirkt atemtraksensibilisierend. Es liegen

allerdings keine quantitativen Angaben zur sensibilisierenden Konzentration vor. In Analogie zu den Momentanwerten der atemwegssensibilisierenden Isocyanate (2-facher MAK-Wert) wird der Momentanwert auf 0,05 ml Maleinsäureanhydrid/m³ festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. In der Entwicklungstoxizitätsstudie an Ratten treten bei bis zu 140 mg/kg KG und Tag, der höchsten Dosis, keine Effekte auf. In der Generationenstudie an Ratten ist das Fetengewicht in der F1-Generation bei 150 mg/kg KG und Tag reduziert. Der NOAEL für Fetotoxizität liegt bei 55 mg/kg KG und Tag.

Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität von 140 mg/kg KG und Tag bzw. des NOAEL für Fetotoxizität von 55 mg/kg KG und Tag bei Ratten in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz werden berücksichtigt: der den toxikokinetischen Unterschieden zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die angenommene orale Resorption von 100 %, das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m³) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnen sich entsprechende Konzentrationen von 245 bzw. 96,3 mg/m³. Daraus ergeben sich 2988- bzw. 1174-fache Abstände zum MAK-Wert von 0,02 ml/m³ (0,081 mg/m³), und für Maleinsäureanhydrid wird die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe C beibehalten.

Keimzellmutagene Wirkung. In vitro ergibt sich bei *Salmonella typhimurium* und in V79-Zellen kein mutagenes Potenzial. In vivo werden keine Chromosomenaberrationen induziert. Damit resultiert kein Verdacht auf ein genotoxisches Potenzial, und es erfolgt keine Einstufung in eine Keimzellmutagenitäts-Kategorie.

Hautresorption. Die dermale LD₅₀ liegt unter 1000 mg/kg KG, jedoch ist der Stoff stark hautreizend, so dass bei dem Versuch eventuell die Hautbarriere zerstört werden ist. Wegen der Hydrolyse ist eine Berechnung der dermal aufgenommenen Menge mit den Modellen nicht sinnvoll. Wegen der Gefahr der starken Hautreizwirkung sollte ein unbemerkt langerfristiger Hautkontakt unwahrscheinlich sein. Daher wird Maleinsäureanhydrid nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Maleinsäureanhydrid wirkt beim Menschen atemwegssensibilisierend. Valide klinische Befunde einer Kontaktensibilisierung liegen hingegen nicht vor. Aus den eindeutig positiven Ergebnissen der experimentellen Untersuchungen am Meerschweinchen und an der Maus kann jedoch eine ausgeprägte kontaktensibilisierende Wirkung abgeleitet werden. Maleinsäureanhydrid wird daher weiterhin sowohl mit „Sa“ als auch mit „Sh“ markiert. Auch eine neu verfügbare Untersuchung liefert keine hinreichende Korrelation von Exposition und Erkrankungshäufigkeit, so dass nach wie vor keine Aussage darüber möglich ist, ab welcher Konzentration eine Atemwegssensibilisierung auftreten kann oder unterhalb welcher Konzentration die Auslösung einer allergischen Atemwegsreaktion ausbleibt.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2014 a) Maleic anhydride. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- ACGIH (2014 b) Phthalic anhydride. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- ACGIH (2014 c) Trimellitic anhydride. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Aeschbacher HU, Woller U, Spadone JC, Liadon R (1989) Contribution of coffee aroma constituents to the mutagenicity of coffee. *Food Chem Toxicol* 23: 227–232
- Barker RD, van Tongeren MJ, Harris JM, Gardiner K, Venables KM, Newman Taylor AJ (1998) Risk factors for sensitisation and respiratory symptoms among workers exposed to acid anhydrides: a cohort study. *Occup Environ Med* 55: 684–691
- Baur X, Czuppon AB, Rauluk I, Zimmermann FB, Schmitt B, Egen-Korthaus M, Tenkhoff N, Degens PO (1995) A clinical and immunological study on 92 workers occupationally exposed to anhydrides. *Int Arch Occup Environ Health* 67: 395–403
- Brown NA, Shull GE, Dixon RL, Fabro SE (1978) The relationship between acylating ability and teratogenicity of selected anhydrides and imides (Abstract). *Toxicol Appl Pharmacol* 45: 361
- Brüning T, Bartsch R, Bolt HM, Desel H, Drexler H, Gundert-Remy U, Hartwig A, Jäckh R, Leibold E, Pallapies D, Rettenmeier AW, Schlüter G, Stropp G, Sucker K, Triebig G, Westphal G, van Thriel C (2014) Sensory irritation as a basis for setting occupational exposure limits. *Arch Toxicol* 88: 1855–1879
- Chevron Corp. (1984 a) Sensory threshold studies on maleic anhydride, NTIS/OTS 0206657, EPA/OTS Doc ID 878214794, 8.11.1984, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Chevron Corp. (1984 b) The skin corrosion potential of maleic anhydride, NTIS/OTS 0206657, EPA/OTS Doc ID 878214793, 8.11.1984, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Corsini E, Galbiati V, Mitjans M, Galli CL, Marinovich M (2013) NCTC 2544 and IL-18 production: a tool for the identification of contact allergens. *Toxicol In Vitro* 27: 1127–1134
- Danish Environmental Protection Agency (2013) Evaluation of health hazards by exposure to maleic anhydride and proposal of a health-based quality criterion for ambient air. Copenhagen, Denmark
- Dearman RJ, Filby A, Humphreys IR, Kimber I (2002) Interleukins 5 and 13 characterize immune responses to respiratory sensitizing acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 22: 317–325
- Dearman RJ, Warbrick EV, Humphreys IR, Kimber I (2000) Characterization in mice of the immunological properties of five allergenic acid anhydrides. *J Appl Toxicol* 20: 221–230
- Dixon RL, Shull GE, Fabro S (1978) Relative teratogenicity of selected anhydrides (Abstract). *Arch Toxicol* 1: 327
- ECB (European Chemicals Bureau) (2000) Maleic acid. IUCLID dataset, 18–FEB–2000, ECB, Ispra, Italien
- ECHA (European Chemicals Agency) (2015) Information on registered substances. Dataset on maleic anhydride (CAS Number 108-31-6), joint submission, first publication 03.03.2011, last modification 10.09.2015, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Forrerryd A, Johansson H, Albrekt AS, Borrebaeck CA, Lindstedt M (2015) Prediction of chemical respiratory sensitizers using GARD, a novel in vitro assay based on a genomic biomarker signature. *PLoS One* 10: e0118808

- Gaddoni G, Baldassari L, Francesconi E, Motolese A (1993) Contact dermatitis among decorators and enamellers in hand-made ceramic decorations. *Contact Dermatitis* 28: 127–128
- Hansen MR, Lander F, Skjold T, Kolstad HA, Hoffmann HJ, Schluesssen V (2014) Occupational asthma caused by maleic anhydride (Abstract). *Ugeskr Laeger* 176: 37
- Helaskoski E, Kuuliala O, Aalto-Korte K (2009) Occupational contact urticaria caused by cyclic acid anhydrides. *Contact Dermatitis* 60: 214–221
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2015) Maleinsäureanhydrid, GESTIS-Stoffdatenbank, <http://www.dguv.de/ifa/gestis/gestis-stoffdatenbank/index.jsp>
- Kanerva L, Alanko K (2000) Occupational allergic contact urticaria from maleic anhydride. *Contact Dermatitis* 42: 170–172
- Keskinen H (2004) Cyclic acid anhydrides, The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals and the Dutch Expert Committee on Occupational Standards, Arbete och Hälsa, 136, Gothenburg, Schweden, Nr 15, http://www.inchem.org/documents/kemi/kemi/ah2004_15.pdf
- Lalko JF, Kimber I, Gerberick GF, Foertsch LM, Api AM, Dearman RJ (2012) The direct peptide reactivity assay: selectivity of chemical respiratory allergens. *Toxicol Sci* 129: 421–431
- Lee HS, Wang YT, Cheong TH, Tan KT, Chee BE, Narendran K (1991) Occupational asthma due to maleic anhydride. *Br J Ind Med* 48: 283–285
- Li Y, Pan D, Liu J, Kern PS, Gerberick GF, Hopfinger AJ, Tseng YJ (2007) Categorical QSAR models for skin sensitization based upon local lymph node assay classification measures part 2: 4D-fingerprint three-state and two-2-state logistic regression models. *Toxicol Sci* 99: 532–544
- Minamoto K, Nagano M, Yonemitsu K, Futatsuka M (2002) Allergic contact dermatitis from unsaturated polyester resin consisting of maleic anhydride, phthalic anhydride, ethylene glycol and dicyclopentadiene. *Contact Dermatitis* 46: 62–63
- Monsanto Co (1982) Multigeneration reproduction study in rats with maleic anhydride (IR-79-358), with cover letter dated 11/5/1984, NTIS/OTS 0206655, EPA/OTS Doc ID 878214777, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Monsanto Co (1983) In vivo bone marrow chromosome study in rats exposed to maleic anhydride by the inhalation route (HL-82-251), with cover letter dated 11/5/1984, NTIS/OTS 0206655, EPA/OTS Doc ID 878214783, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Monsanto Co (1984 a) Four-week inhalation study in rats (IRD-77-108), with cover letter dated 11/5/1984, NTIS/OTS 0206655, EPA/OTS Doc ID 878214771, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Monsanto Co (1984 b) 6-month multispecies inhalation toxicity study (IRD-77-109), with cover letter dated 11/5/1984, NTIS/OTS 0206655, EPA/OTS Doc ID 878214772, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Monsanto Co (1984 c) Mutagenicity plate assay: maleic anhydride (LF-76-272), with cover memo/letter dated 11/5/1984, NTIS/OTS 0206655, EPA/OTS Doc ID 878214770, NTIS, Alexandria, VA, USA
- Motolese A, Truzzi M, Giannini A, Seidenari S (1993) Contact dermatitis and contact sensitization among enamellers and decorators in the ceramics industry. *Contact Dermatitis* 28: 59–62
- Nakamura Y, Higaki T, Kato H, Kishida F, Kogiso S, Isobe N, Kaneko H (1999) A quantitative comparison of induction and challenge concentrations inducing a 50 % positive response in three skin sensitization tests; the guinea pig maximization test, adjuvant and patch test and Buehler test. *J Toxicol Sci* 24: 123–131
- NL Health Council (2010) Cyclic acid anhydrides. Health-based reassessment of administrative occupational exposure limits, No. 2010/02OSH, Health Council of the Netherlands, Den Haag

- Nukada Y, Ashikaga T, Sakaguchi H, Sono S, Mugita N, Hirota M, Miyazawa M, Ito Y, Sasa H, Nishiyama N (2011) Predictive performance for human skin sensitizing potential of the human cell line activation test (h-CLAT). *Contact Dermatitis* 65: 343–353
- OECD (Organisation of Economic Co-operation and Development) (2005) Maleic anhydride, CAS Nr. 108-31-6, OECD SIDS Initial Assessment Report, UNEP (United Nations Environment Programme), Genf, <http://webnet.oecd.org/hpv/ui/handler.axd?id=c04a2699-8426-405f-8543-8b94ce2c5827>
- Plitnick LM, Loveless SE, Ladics GS, Holsapple MP, Smialowicz RJ, Woolhiser MR, Anderson PK, Smith C, Selgrade MJ (2003) Identifying airway sensitizers: cytokine mRNA profiles induced by various anhydrides. *Toxicology* 193: 191–201
- Roberts DW, Patlewicz GY (2014) Integrated testing and assessment approaches for skin sensitization: a commentary. *J Appl Toxicol* 34: 436–440
- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47: A142–A151
- Schöneich R, Wallenstein G (1990) Carbonsäureanhydride als Ursache arbeitsbedingter allergischer Atemwegserkrankungen beim Umgang mit Epoxidharz. *Z Gesamte Hyg Ihre Grenzgeb* 36: 164–166
- Seidenari S, Danese P, di Nardo A, Manzini BM, Motolese A (1990) Contact sensitization among ceramics workers. *Contact Dermatitis* 22: 45–49
- Short RD, Johannsen FR, Levinskas GJ, Rockwell RD, Schardein JL (1986) Teratology and multi-generation reproduction studies with maleic anhydride in rats. *Fundam Appl Toxicol* 7: 359–366
- Short RD, Johannsen FR, Ulrich CE (1988) A 6-month multispecies inhalation study with maleic anhydride. *Fundam Appl Toxicol* 10: 517–524
- van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, Harris JM, Venables KM, Newman Taylor AJ, Harrington JM (1995) Exposure to acid anhydrides in three resin and one cushioned flooring manufacturing plants. *Ann Occup Hyg* 39: 559–571
- van Tongeren MJ, Barker RD, Gardiner K, Harris JM, Venables KM, Harrington JM, Newman Taylor AJ (1998) Retrospective exposure assessment for a cohort study into respiratory effects of acids anhydrides. *Ann Occup Hyg* 55: 692–696
- Venables KM (1989) Low molecular weight chemicals, hypersensitivity, and direct toxicity: the acid anhydrides. *Br J Ind Med* 46: 222–232

abgeschlossen am 21.07.2016