

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Ethylenglykoldinitrat

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: Ethylenglykoldinitrat; MAK-Wert; maximale Arbeitsplatzkonzentration; Spitzenbegrenzung; Entwicklungstoxizität; Hautresorption; Toxizität

Citation Note: Hartwig A, MAK Commission. Ethylenglykoldinitrat. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Mai;2(2):562-576]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/mb62896d0063_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb62896d0063>

Addendum abgeschlossen: 24 Feb 2016

Erstveröffentlichung (Online): 31 Mai 2017

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



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

Ethylene glycol dinitrate^{1)2)/} 2-nitrooxyethyl nitrate [Ethylenglykoldinitrat]

MAK Value Documentation in German language

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

DOI: 10.1002/3527600418.mb62896d0063

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) of ethylene glycol dinitrate [628-96-6] of 0.05 ml/m³, considering all toxicity endpoints. A detailed description of the underlying studies is given. The critical effect in volunteers after a 25-minute exposure to 0.05 ml/m³ of a mixture of ethylene glycol dinitrate and nitroglycerin was vasodilation, as indicated by the development of headaches or decreases in blood pressure. The effects were very slight. In occupational situations it is very difficult to assess the levels of exposure to ethylene glycol dinitrate that induce symptoms and effects, not only because exposure is usually to mixtures of organic nitrate esters, but also because of both respiratory tract and skin absorption of ethylene glycol dinitrate vapours. In workers, headaches were reported at nitroglycerin concentrations of 0.03 to 0.11 ml/m³ with a NOAEC below 0.01 ml/m³ nitroglycerin. Based on this data, the MAK value for nitroglycerin was established at 0.01 ml/m³. Because of the same mode of action and the similar LOAEC of the two substances, the MAK value for ethylene glycol dinitrate has been lowered to 0.01 ml/m³. The MAK value also applies to the sum of the concentrations of the two substances in the air. As systemic effects are critical, the assignment to Peak Limitation Category I and the excursion factor of 1, due to the short half-life, are retained. Although there are no studies on developmental toxicity, ethylene glycol dinitrate is assigned to Pregnancy Risk Group C in analogy to nitroglycerin. No data are available for genotoxicity or carcinogenicity. Skin contact may contribute significantly to systemic toxicity and ethylene glycol dinitrate continues to be designated with an "H". Sensitization is not expected from the limited data.

Keywords

Ethylenglykoldinitrat; EGDN; Dinitroglykol; Glykoldinitrat; Nitroglykol; 2-Nitrooxyethylnitrat; 2-nitrooxyethyl nitrate; Ethan-1,2-diylidinitrat; Wirkungsmechanismus; Toxikokinetik; Metabolismus; (sub)akute Toxizität; (sub)chronische Toxizität; Reizwirkung; allergene Wirkung; Reproduktionstoxizität; 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), 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.

2) MAK value applies for the sum of the concentrations of ethylene glycol dinitrate and nitroglycerin in the air.

Ethylenglykoldinitrat¹⁾²⁾

[628-96-6]

Nachtrag 2017

MAK-Wert (2016)	0,01 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 0,063 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2001)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 1

Hautresorption (1980)	H
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2016)	Gruppe C
Keimzellmutagene Wirkung	–

BAT-Wert (1996)	0,3 µg/l Blut
------------------------	----------------------

Synonyma	Dinitroglykol Glykoldinitrat Nitroglykol 2-Nitrooxyethylnitrat
Chemische Bezeichnung	Ethan-1,2-diyldinitrat
Formel	O ₂ N–O–(CH ₂) ₂ –O–NO ₂ C ₂ H ₄ N ₂ O ₆
Molmasse	152,06 g/mol
Schmelzpunkt	–22,3°C (ECHA 2016)
Siedepunkt bei 1013 hPa	197,5°C (ECHA 2016)
Dampfdruck bei 25°C	0,096 hPa (SRC 2016)
log K _{ow}	1,16 (ECHA 2016)
Löslichkeit bei 20°C	6800 mg/l Wasser (SRC 2016)
1 ml/m³ (ppm) $\triangleq$ 6,31 mg/m³	1 mg/m³ $\triangleq$ 0,158 ml/m³ (ppm)

1) MAK-Wert für die Summe der Luftkonzentrationen von Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat

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

Ethylenglykoldinitrat wird gewerblich als Sprengstoff in unterschiedlichen Zubereitungen verwendet, in der Regel als ein Gemisch aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat (davon mindestens 50%).

Es liegt eine MAK-Wert-Begründung aus dem Jahr 1982 und eine BAT-Wert-Begründung aus dem Jahr 1996 vor. Aufgrund der Absenkung des MAK-Wertes für Glycerintrinitrat im Jahr 2011 ist eine Überprüfung des MAK-Wertes von Ethylenglykoldinitrat erforderlich.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Ethylenglykoldinitrat bewirkt akut vor allem eine Senkung des Tonus der glatten Muskulatur in Arterien und Arteriolen und verursacht dadurch eine Erweiterung der Gefäße mit Absinken des Blutdruckes und vermindertem venösem Rückfluss zum Herzen sowie Tachykardie. Kopfschmerz und orthostatische Hypotension sind bekanntermaßen die ersten auftretenden Anzeichen der akuten Einwirkung. Trotz gleicher akuter Wirksamkeit von Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat scheint dem Ethylenglykoldinitrat eine stärkere kumulative und chronische Wirkung zuzukommen. Die chronische Wirkung besteht in einer kompensatorischen Reaktion in Form von Vasokonstriktion, die sehr wahrscheinlich im Laufe der Intoxikation zunimmt. Sie führt allmählich zur Erhöhung des diastolischen Blutdruckes, ohne dass eine entsprechende Erhöhung des systolischen Druckes eintritt, also zu einer kleineren Blutdruckamplitude (Pulsdruck), erhöhter Pulsfrequenz und gleichzeitig geringeren Kopfschmerzen und Nachlassen anderer Symptome der akuten Aufnahme. Der diastolische Druck steigt bis 90 mm Hg und höher und bleibt noch nach Expositionsende einige Zeit erhöht. Die Pulsfrequenz steigt bis zu 90 Schlägen pro Minute und mehr, während gleichzeitig der Pulsdruck unter 30 mm Hg sinken kann. Daneben werden aber auch Bradykardie, Durchblutungsstörungen in Form von Blutleere des Herzens (Coronarischämie) und der Finger (Morbus Raynaud) ohne arteriosklerotische Veränderungen sowie ohne zerebrovaskuläre Krankheiten beobachtet. Die chronische Ethylenglykoldinitrat-Wirkung wird oft durch die gleichzeitig bestehenden akuten Symptome – Senkung des systolischen und des diastolischen Blutdruckes – überdeckt. Bei längerwährender Aufnahme bedarf es kräftigerer akuter „Nitrowirkungen“, um den durch chronische Ethylenglykoldinitrat-Einwirkung erhöhten diastolischen Druck zu kompensieren. Nach einigen Tagen unterbrochener Exposition (Arbeitspause) schwindet der akute Effekt, und die chronische Wirkung tritt deutlich hervor (Begründung 1982).

Ab einer Konzentration von 0,05 ml/m³ sind an Probanden leichte Absenkung des Blutdruckes und Kopfschmerzen beobachtet worden.

Zur kontaktallergenischen Wirkung des Ethylenglykoldinitrats liegt nur ein Fallbericht vor, tierexperimentelle Untersuchungen fehlen.

Informationen zur Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

Vasodilatorische Wirkung

Kopfschmerzen und Blutdrucksenkung beruhen vermutlich auf einer gefäßdilatierenden Wirkung durch freigesetztes Stickstoffmonoxid. Der Wirkungsmechanismus ist dem von Glycerintrinitrat ähnlich.

Die bisher bekannte Metabolisierung von Ethylenglykoldinitrat (Abschnitt 3.2) erklärt nicht die Entstehung von Stickstoffmonoxid, das eine erhebliche Bedeutung für die physiologische Gefäßregulation besitzt. Freigesetztes Stickstoffmonoxid aktiviert konzentrationsabhängig die lösliche Guanylat-Cyclase in den Zellen der glatten Gefäßmuskulatur. Dieses bewirkt eine erhöhte Bildung von c-GMP, was eine Vasodilatation, insbesondere der Koronargefäße und des venösen Gefäßsystems, auslöst. Die Freisetzung von Stickstoffmonoxid in vivo ist in Analogie zu anderen organischen Nitraten über verschiedene Stoffwechselwege denkbar:

- enzymatische Denitrierung durch die zytosolische Glutathion-S-Transferase, wobei vor allem anorganisches Nitrit entsteht
- enzymatische Reduktion zu Thionitrit-Estern über ein Nitrosothiol-Intermediat, katalysiert durch NADPH-abhängige mikrosomale Monooxygenasen
- reduktive Denitrierung über NADPH in Anwesenheit von Cytochrom P450
- nicht-enzymatische Umsetzung in Gegenwart von Cystein.

(siehe BAT-Wert-Begründung 1996).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Von intubierten tracheotomierten Ratten wird 20% des radioaktiv markierten Ethylenglykoldinitrats inhalativ bei Konzentrationen von 133 bis 428 mg/m³ aufgenommen (Begründung 1982).

Ethylenglykoldinitrat wird von Ratten aus einer Sprengstoffgelatine (93% Ethylenglykoldinitrat) und aus einem Sprengstoffgemisch (22% Ethylenglykoldinitrat) durch die seitliche Bauchhaut mit einer Geschwindigkeit von 10 bzw. 6,5 mg/cm² und Stunde resorbiert (Gross et al. 1960). Etwa 100 mg eines simulierten Sprengstoffs, der Ethylenglykoldinitrat in einer Konzentration von 22% enthielt, wird 7 Stunden lang okklusiv auf je ein cm² der Unterarmhaut von 6 Personen appliziert und über die Messung der verbleibenden Menge Ethylenglykoldinitrat die Resorption bestimmt. Im Mittel werden ca. 13% und somit 3 mg Ethylenglykoldinitrat/cm² Haut in dieser Zeit resorbiert. Die kutane Resorption von Ethylenglykoldinitrat beim Menschen beträgt damit ca. 0,4 mg pro cm² und Stunde (Gross et al. 1960).

Aus dem Vergleich der Aufnahme über die Haut und über die Lunge wird geschlossen, dass Exponierte durch die Verunreinigung der Haut viel stärker der Einwirkung von Ethylenglykoldinitrat ausgesetzt sind als durch Einatmung aus der Luft (Begründung 1982). Mit abgeatmeter Luft wird der Stoff nicht (unverändert) ausgeschieden. Sowohl In-vitro-Versuche in Erythrozyten und in Vollblut als auch In-vivo-Versuche

zeigen, dass der erste Schritt zu Ethylenglykolmononitrat relativ schnell (Maximalkonzentration nach 3 Stunden) erfolgt, während der zweite Metabolismusschritt zu Ethylenglykol viel langsamer (4% innerhalb von 4 Stunden) vorankommt. Das intermediär anfallende anorganische Nitrit wird überwiegend zu Nitrat oxidiert und als solches unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Bei Ratten werden innerhalb von 24 Stunden bis zu ca. 60% der Nitratanteile einer Ethylenglykoldinitrat-Dosis (subkutane Injektion) als anorganisches Nitrat im Urin wieder gefunden. Nur ein geringer Prozentsatz von Ethylenglykolmononitrat wird unverändert ausgeschieden: Ca. 1,5% einer subkutanen Dosis wird als Ethylenglykolmononitrat im Harn von Ratten wiedergefunden. Nach subkutaner Gabe an Ratten ist bereits nach 8 Stunden kein Ethylenglykoldinitrat mehr im Blut zu finden, nach 12 Stunden auch keines der drei Hauptabbauprodukte mehr. Anorganisches Nitrat, das sowohl aus Ethylenglykoldinitrat als auch aus Ethylenglykolmononitrat entsteht, wird innerhalb von 24 Stunden vollkommen mit dem Harn ausgeschieden (Begründung 1982; BAT-Wert-Begründung 1996).

Subkutane Injektionen von Ethylenglykoldinitrat an Kaninchen führen nach 1 bis 2 Stunden zur maximalen Konzentration im Blut, während für Nitrat der maximale Blutspiegel nach 4 bis 5 Stunden erreicht ist (Hasegawa und Sato 1963).

Beim Menschen scheint der Abbau ähnlich schnell vor sich zu gehen. Bei fünf Arbeitern mit Blutkonzentrationen von 0,01 bis 0,07 ppm Ethylenglykoldinitrat (0,01–0,07 µg/ml) und korrespondierenden Harnwerten von 0,02 bis 0,08 ppm Ethylenglykoldinitrat (0,02–0,08 µg/ml) ist 16 Stunden nach Expositionsende in beiden Medien kein Ethylenglykoldinitrat mehr zu finden. Die biologische Halbwertszeit beträgt für Ethylenglykoldinitrat in Erythrozyten (in vitro 37°C) aus Blutproben weiblicher Exponierter (>2 Jahre Expositionsdauer) 0,4 bis 1,3 Stunden, aus Blutproben männlicher Exponierter (>2 Jahre Expositionsdauer) 0,4 bis 1,4 Stunden (Begründung 1982; BAT-Wert-Begründung 1996).

3.2 Metabolismus

Während und nach der Verteilung wird Ethylenglykoldinitrat, vorwiegend in der Leber, aber auch in anderen Organen sowie in Erythrozyten, schnell metabolisiert. In zwei Stufen wird Ethylenglykoldinitrat denitriert, sehr wahrscheinlich durch reduziertes Glutathion. Intermediär entsteht Ethylenglykolmononitrat und Nitrit. Ethylenglykolmononitrat wird über reduktive Hydrolyse zu Ethylenglykol metabolisiert. In geringerem Ausmaß wird Ethylenglykolmononitrat auch direkt zu Ethylenglykol hydrolysiert, und es entsteht Nitrat. Ethylenglykol wird hauptsächlich zu Glykolsäure und Oxalat umgesetzt. Außerdem werden Glykolaldehyd, Glyoxylsäure, Glycin, Glyoxal und Kohlendioxid gebildet. Der Abbau von Ethylenglykolmononitrat im Blut von Ratten ist deutlich langsamer (4% innerhalb von 4 Stunden) als der von Ethylenglykoldinitrat. Glykolsäure kann entweder mit dem Harn ausgeschieden oder weiter zu CO₂ abgebaut werden. Der geschilderte Stoffwechselweg erklärt nicht die Entstehung von Stickstoffmonoxid, das eine erhebliche Bedeutung für die physiologische Gefäßregulation besitzt (BAT-Wert-Begründung 1996).

4 Erfahrungen beim Menschen

Zu den Endpunkten Genotoxizität, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität liegen keine Angaben vor.

Ethylenglykoldinitrat wird vorwiegend als Gemisch mit Glycerintrinitrat oder anderen Nitratestern in der Sprengstoff- und Pulverindustrie verwendet. Auf die bis zum Jahr 1981 verwendeten Mischungsverhältnisse wird ausführlich in der Begründung von 1982 eingegangen. Zum jetzigen Zeitpunkt werden hauptsächlich Gemische mit mindestens 50% Ethylenglykoldinitrat verwendet (ACGIH 2001). Expositionen gegen reines Ethylenglykoldinitrat sind nicht dokumentiert.

Nach Exposition gegen Gemische aus Ethylenglykoldinitrat und Glycerintrinitrat sind die Erfahrungen am Arbeitsplatz über Todesfälle, Alkoholintoleranz, niedrigen Blutdruck, Bradykardie und Kopfschmerzen beschrieben. Die Wirkungsschwelle für diese Effekte ist bisher nicht eindeutig ermittelt worden. Sie liegt deutlich unterhalb von 0,08 ml Ethylenglykoldinitrat/m³. Schon früh ist beobachtet worden, dass Arbeiter gegenüber den pharmakologischen Wirkungen der Nitratesster nach einer gewissen Expositionsdauer Toleranz erwerben, die jedoch schnell, d.h. nach 36 bis 48-stündiger Abwesenheit vom Arbeitsplatz, wieder verloren geht und dann zu einem „Entzugssyndrom“ führen kann, das von vielen Autoren ausführlich beschrieben worden ist. Die Entzugserscheinungen gehen meist nicht mit Veränderungen der Routinelaborwerte und des EKG der Ethylenglykoldinitrat/Glycerintrinitrat-Exponierten einher (Begründung 1982).

4.1 Einmalige Exposition

Hierzu liegen keine neuen Daten vor.

4.2 Wiederholte Exposition

Es liegen keine neuen Studien nach wiederholter Exposition gegen Ethylenglykoldinitrat beim Menschen vor. Bei Arbeitern, die in der Sprengstoffindustrie mit dem Gemisch aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat (Mischungsverhältnis 2:8 oder 1:9) umgingen, traten nach Exposition gegen die bisher niedrigsten gemessenen Konzentrationen am Arbeitsplatz im Bereich von 0,1 bis 0,5 mg/m³ (Mittelwert 0,36 mg/m³) Kopfschmerzen auf (Trainor und Jones 1966). Die Angaben der Luftkonzentrationen stellen einen Summenwert aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat dar. Da aber Ethylenglykoldinitrat einen höheren Dampfdruck als Glycerintrinitrat besitzt, war die Exposition wohl überwiegend gegen Ethylenglykoldinitrat. In Ergänzung zum Bericht von Trainor und Jones (1966) beschreiben Hanlon und Fredrick (1966) in einem Brief an die Herausgeber der Zeitschrift, dass bei Arbeitern in der Herstellung von Glycerintrinitrat-Tabletten bei Exposition gegen 0,03 bis 0,11 ml/m³ (0,3 bis 1,04 mg/m³) Kopfschmerzen auftraten, unterhalb von 0,01 ml/m³ jedoch nicht mehr. Sie berufen sich auf eine umfangreiche Untersuchung des Detroit Bureau of Industrial Hygiene aus dem Jahr 1961. Der Brief enthält aber

keine weiteren Informationen, z. B. zur Zahl der befragten Arbeiter, zum Zeitraum der Exposition sowie zur Art und zum Zeitpunkt der Befragung.

Sieben Probanden wurden in Sprengstoffmagazinen gegen $0,5 \text{ mg/m}^3$ eines Gemischs aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat/ m^3 ($0,4\text{--}0,67 \text{ mg/m}^3$) 25 Minuten lang exponiert. Die Angaben der Luftkonzentrationen stellen einen Summenwert aus Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat, ausgedrückt als Glycerintrinitrat dar. Bei allen Probanden waren der systolische oder der diastolische Blutdruck oder beide verringert. Drei Probanden gaben sehr leichte bis mäßige Kopfschmerzen an, drei Probanden sehr leichte bis leichte Mattheit. Bei Exposition gegen $0,7 \text{ mg/m}^3$ ($0,65\text{--}0,74 \text{ mg/m}^3$) waren die Symptome deutlicher. Die Angaben bezüglich des Endpunktes Kopfschmerzen sind nur schwer zu quantifizieren (Trainor und Jones 1966). In folgender Tabelle 1 sind die Einzelbefunde aufgeführt (Begründung 1982).

Tab. 1 Symptome nach Exposition gegenüber unterschiedlichen Ethylenglykoldinitrat/Glycerintrinitrat-Luftkonzentrationen (Trainor und Jones 1966)

Personen	EGDN/ GTN- Konz. ¹⁾ [mg/m^3]	Expositions- dauer [min]	Blutdruck vor Expositi- on [mm Hg]	Blutdruck nach Exposition [mm Hg]	Symptome ²⁾
1.	2,0	k. A.	105/70	90/60	Kopfschmerz nach 2 min
2.	2,0	k. A.	100/68	90/60	Kopfschmerz nach 2 min
3.	2,0	k. A.	120/80	120/90	kein Kopfschmerz
4.	2,0	k. A.	150/90	120/70	Kopfschmerz nach 3 min
5.	2,0	k. A.	130/55	120/75	Kopfschmerz nach 1 min
6.	2,0	k. A.	120/70	110/70	Kopfschmerz nach 2 min
1.	0,7	25	105/72	80/60	Kopfschmerz
2.	0,7	25	125/100	100/85	leichter Kopfschmerz
3.	0,7	25	120/90	120/90	leichter Kopfschmerz
4.	0,7	25	130/90	120/90	Benommenheit
5.	0,7	25	120/75	90/70	klopfendes Gefühl im Kopf
6.	0,7	25	120/85	120/82	leichte Benommenheit
7.	0,7	25	120/75	105/75	Kopfschmerz
8.	0,7	25	125/90	100/80	Benommenheit
9.	0,7	25	130/100	100/75	Benommenheit
10.	0,7	25	115/85	95/65	Benommenheit

Tab. 1 (Fortsetzung)

Personen	EGDN/ GTN- Konz. ¹⁾ [mg/m ³]	Expositions- dauer [min]	Blutdruck vor Expositi- on [mm Hg]	Blutdruck nach Exposition [mm Hg]	Symptome ²⁾
1.	0,5	25	105/70	90/55	leichte Benommenheit
2.	0,5	25	135/100	115/85	Kopfschmerz
3.	0,5	25	125/90	120/90	leichte Benommenheit
4.	0,5	25	120/70	110/70	sehr leichte Benommenheit
5.	0,5	25	160/100	150/90	kein Kopfschmerz
6.	0,5	25	130/80	105/80	vorübergehender Kopf- schmerz
7.	0,5	25	100/75	108/70	sehr leichter Kopfschmerz

¹⁾ Die Luftmessungen wurden in 6 Magazinen vorgenommen, die Konzentrationen schienen in Relation zu der Menge der gelagerten Explosivstoffe und der Zeit der Lüftung der Räume zu stehen.

²⁾ Unter Kopfschmerz sind die typischen pochenden „Nitratkopfschmerzen“ zu verstehen.

Die Konzentrationsangabe von 0,5 mg Glycerintrinitrat/m³ entspricht 0,35 mg Ethylenglykoldinitrat/m³ bzw. 0,05 ml/m³ (der überwiegend vorliegenden Komponente).

Es wurde versucht, die Befunde von Trainor und Jones (1966) an beruflich Exponierten zu verifizieren. Innerhalb von drei Monaten wurden 72 Kurzzeitmessungen in der Atemzone von beruflich gegen Ethylenglykoldinitrat Exponierten durchgeführt. Die Konzentrationen von Ethylenglykoldinitrat lagen dabei im Bereich von 0,06 bis 1,64 mg/m³ (0,009 bis 0,26 ml/m³). Von den Arbeitern waren 78% (n=63) vor Beginn der Messung Kopfschmerz-frei. 35 dieser Arbeiter waren gegen weniger als 0,4 mg/m³ (0,063 ml/m³), 17 von ihnen waren gegen Konzentrationen im Bereich von 0,4 bis 0,74 mg/m³ (0,063 bis 0,12 ml/m³) und 11 waren gegen 0,75 bis 1,64 mg/m³ (0,12 bis 0,26 ml/m³) exponiert. Bei einem der Arbeiter, der gegen weniger als 0,4 mg/m³ exponiert war, trat während der Messung Kopfschmerz auf, die anderen Exponierten hatten keine Kopfschmerzen. Die Autoren geben an, dass aufgrund der Ergebnisse von Trainor und Jones (1966) bei der Gruppe von Arbeitern, die gegen Ethylenglykoldinitrat im Bereich von 0,4 und 0,74 mg/m³ exponiert waren, mit 5 Kopfschmerzfällen zu rechnen gewesen wäre, es trat jedoch keiner auf. Die Autoren schlossen daraus, dass Kopfschmerzen bei Arbeitern nicht mit der von Trainor und Jones (1966) bestimmten Inzidenz auftreten. Die Befunde wurden nur als Abstract publiziert (Lamm et al. 1993). Da nicht angegeben ist, an welchem Wochentag die Messungen stattfanden, könnte das Fehlen von Kopfschmerzen bei den Exponierten auf die bekannte Toleranzentwicklung während der Arbeitswoche zurückzuführen sein.

Bei den Studien an beruflich Exponierten (siehe Tabelle 1 in BAT-Wert-Begründung 1996) ist zu berücksichtigen, dass sehr wahrscheinlich die dermale Belastung

zu einer zusätzlichen Exposition beigetragen hat, somit ist die Zuordnung von Effekten zu Luft-Konzentrationen schwierig.

In einer Kohorte von 4061 männlichen Arbeitern, die am 1.1.1965 unter 65 Jahre und in einer Sprengstofffabrik tätig waren, wurde die Mortalität 16 Jahre lang aufgezeichnet. Da nur sehr wenige Frauen exponiert waren, wurden sie für die Kohorte nicht berücksichtigt. Als externe Kontrollgruppe diente die Bevölkerung in der direkten Umgebung der Sprengstofffabrik. Die Beschäftigten wurden in Expositionskategorien eingeteilt: Sprengstoffarbeiter niedrig oder hoch gegen Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat (Mischungsverhältnis 4:1) exponiert, Treibstoffarbeiter nur gegen Glycerintrinitrat niedrig oder hoch exponiert. Nicht Exponierte dienten als interne Kontrollgruppe. Zusätzlich erfolgte eine Einteilung in zwei Altersgruppen zum Zeitpunkt 1.1.1965, die eine von 15 bis 49 Jahre und eine zweite von 50 bis 64 Jahre. Angaben zur Expositionsdauer und -höhe wurden nicht gemacht. Eine statistisch signifikant erhöhte Sterblichkeit an akutem Herzinfarkt wurde bei den Sprengstoffarbeitern in der jüngeren Altersgruppe im Vergleich zur internen und externen Kontrollgruppe und in der Altersgruppe 50 bis 64 Jahre nur in der niedrigen Expositionsgruppe im Vergleich zur internen Kontrollgruppe festgestellt, nicht im Vergleich zur externen Kontrollgruppe. Die Inzidenz an ischämischer Herzerkrankung zu versterben, war in den Gruppen der Treibstoffarbeiter nicht erhöht. Bei den hoch exponierten älteren Treibstoffarbeitern war die Sterblichkeit an zerebrovaskulären Erkrankungen doppelt so hoch wie bei der externen Kontrollgruppe, im Vergleich zur internen Kontrollgruppe nicht (Craig et al. 1985).

Bewertung pharmakologischer Daten nach Glycerintrinitrat-Gabe

Ethylenglykoldinitrat wird nicht als Arzneimittel eingesetzt. Im Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2011 wurden Studien zur therapeutischen Wirkschwelle nach dermalen, sublingualen, intravenösen und oraler Applikation von Glycerintrinitrat dargestellt, in denen Effekte bei Probanden untersucht und beschrieben wurden. Anhand dieser Angaben wurde versucht, auf die niedrigste inhalative Effektkonzentration von Glycerintrinitrat zu schließen. Insgesamt lassen die Studien keine Aussage darüber zu, bei welcher Glycerintrinitratkonzentration im Blut keine messbaren Effekte mehr zu beobachten sind. Weiterhin muss bei chronischer Applikation der Effekt der Gewöhnung berücksichtigt werden. Da die pharmakokinetischen und pharmakodynamischen Effekte insgesamt individuell sehr stark schwanken, sind deshalb die Angaben zur therapeutischen Wirkschwelle für eine Grenzwertableitung nicht geeignet.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

4.4 Allergene Wirkung

Seit der Begründung 1982 ist aus der Literatur nur ein Fall einer vermutlich allergischen Reaktion auf Ethylenglykoldinitrat bei beruflicher Exposition gegen Sprengstoff verfügbar. Epikutantests mit 0,1% bis 2% Ethylenglykoldinitrat in Wasser ergaben bei ei-

ner von zwei getesteten Personen jeweils 2-fach positive Reaktionen. Auch auf eine 0,01%ige Zubereitung zeigte sich noch eine einfach positive Reaktion. Der Beschäftigte reagierte auch 2-fach positiv auf 0,02% bis 2% Glycerintrinitrat sowie auf 0,1% bis 2% Dinitrotoluol. Es ist unklar, ob der Beschäftigte auch gegen Ethylenglykoldinitrat und Dinitrotoluol exponiert war. Bei 20 Kontrollpersonen führten die Testzubereitungen zu keiner Reaktion (Kanerva et al. 1991).

In einem Artikel über die Auswirkungen von inhalativ oder perkutan aufgenommenem Ethylenglykoldinitrat (und Glycerintrinitrat) bei Beschäftigten eines Betriebes zur Herstellung von Explosivstoffen (Einert et al. 1963) finden sich keine Angaben zur irritativen oder sensibilisierenden Wirkung des Ethylenglykoldinitrats.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.2 Orale Aufnahme

Orale LD₅₀-Werte von 540 mg/kg KG für Mäuse und 460 bis 616 mg/kg KG für Ratten wurden berichtet (ECHA 2016).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hautresorption kann auch im Tierversuch leicht zu Ethylenglykoldinitrat-Vergiftung führen. Ethylenglykoldinitrat wird sehr viel schneller als Glycerintrinitrat durch die Haut von Versuchstieren aufgenommen und erreicht leicht tödliche Dosen. Die Tiere verenden meist nach wenigen Tagen. Katzen, denen die unverdünnte Substanz Ethylenglykoldinitrat unter Okklusionsverband (4 × 6 cm²) auf die rasierte Rückenhaut aufgetragen wurde, zeigten nach den sehr unterschiedlichen Expositionszeiten schwere Methämoglobinämie, die nur einige Tiere überlebten. Ein Tier verendete bereits nach 4 Stunden und 20 Minuten, ein anderes erst 7 Tage nach Beendigung des 7-stündigen Versuches. Bei Kaninchen blieb die Auflage des Okklusionsverbandes ohne tödliche Folge (Begründung 1982).

5.1.4 Subkutane Aufnahme

Das Vergiftungsbild bei Katzen ist weniger ausgeprägt als bei Kaninchen und wird vor allem durch die Veränderungen im Blut bestimmt, wie Heinz-Körper- und Methämoglobinbildung sowie hämolytische Anämie. Die Tiere starben in erster Linie an den Folgen der durch Methämoglobinbildung beeinträchtigten Atmungs-funktion, z. T. auch durch die Blutdrucksenkung. Schwäche, Atemnot, Erbrechen, Speichelfluss und Verfärbung durch Methämoglobin, nicht jedoch Krämpfe wurden

als auffallendste Vergiftungssymptome beschrieben. Tiere, die nach mittleren Dosen ab 40 mg/kg KG nach Tagen oder nach einigen Wochen starben, zeigten mehr oder weniger starke Organverfettung (Leber, Niere, Herz), Blutungen der inneren Organe (Leber, Milz), deutliche Pigmentablagerungen (Milz, Leber, Niere), z. T. auch Hyperplasie des Knochenmarks oder Ulzerationen der Magenschleimhaut. Elektrokardiographische Veränderungen wurden nach subkutaner Injektion am Kaninchenherzen festgestellt; sie waren selbst nach dem Verschwinden von Ethylenglykoldinitrat aus dem Kaninchenblut noch nachzuweisen. Die subkutane LD₁₀₀ beträgt bei Kaninchen 400 mg/kg KG und bei Katzen 100 mg/kg KG (Begründung 1982).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Bei der inhalativen Exposition (8 Stunden/Tag, 5 Tage/Woche) von Katzen gegen 2 bis 26 ml/m³ über einen Zeitraum von 97 bis 1000 Tagen, kam es zu Verfettung in Herzmuskel, Leber und Niere, Pigmentablagerungen, Hämosiderose in Leber und Milz, Methämoglobinämie und deren sekundären Folgen. Bei 2 ml/m³ wurden keine adversen Wirkungen beobachtet. Bei ähnlichen Versuchen mit bis zu 3-monatiger Exposition gegen 47 bis 79 ml/m³ zeigten sich Heinz-Körper im Blut von Mäusen, Ratten und Meerschweinchen sowie Schläfrigkeit, zum Teil Krämpfe. Eine NOAEC wurde nicht erhalten (Begründung 1982).

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Subkutane Aufnahme

Neunzehn männlichen Wistar-Ratten wurde neun Wochen lang einmal täglich 0,5 ml einer 10%igen Ethylenglykoldinitrat-Olivenöl-Lösung subkutan appliziert. Eine Kontrollgruppe erhielt nur Olivenöl (14 Tiere) und eine weitere Kontrollgruppe (15 Tiere) blieb unbehandelt. Die Körpergewichtszunahme war innerhalb der 9 Wochen sehr unregelmäßig und betrug am Ende der Exposition 20 bis 30 g und lag damit unterhalb der Kontrollwerte von 40 bis 50 g. Die relativen Organgewichte von Herz, Lunge, Leber, Niere und Milz nahmen im Vergleich zu beiden Kontrollgruppen zu. Eine Zunahme der Methämoglobin-Konzentration wurde nicht beobachtet. Die Aktivitäten von Aspartataminotransferase und Acetylcholinesterase waren im Vergleich zu den Kontrollgruppen leicht erhöht. In den Nieren war der Gehalt an Oxalat unverändert. Weitere Parameter wurden nicht untersucht, auch eine Histopathologie wurde nicht durchgeführt (Furuno und Sugawara 1976).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Angaben zur Reizwirkung an der Haut und am Auge liegen zu Ethylenglykoldinitrat nicht vor. Glycerintrinitrat erwies sich im Draize-Test als leicht irritativ an der Haut und nicht reizend am Auge von Kaninchen (Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2006).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Es liegen keine Daten zur Entwicklungstoxizität von Ethylenglykoldinitrat vor.

Im Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2011 ist folgende Entwicklungstoxizitätsstudie berichtet worden.

Anschliessend an eine Drei-Generationen-Studie wurde mit vermutlich in dieser Studie bereits verpaarten Tieren (älter als 5 Monate, 230 bis 300 g Körpergewicht) eine pränatale Entwicklungstoxizitätsstudie durchgeführt. Gruppen von 9 bis 19 trächtigen Tieren wurde vom 6. bis zum 15. Trächtigkeitstag Futter mit 0; 0,01; 0,1 oder 1% Glycerintrinitrat verabreicht (ca. 0, 9, 86, 792 mg Glycerintrinitrat/kg KG und Tag; errechnet aus der Gesamtmenge an Futter während der Trächtigkeit aus der Generationenstudie, 22 bis 23 Trächtigkeitstage, Körpergewicht der Ratten 300 g bei 0; 0,01; 0,1% Futter bzw. 230 g bei 1% Futter). Bei den Muttertieren der höchsten Dosisgruppe war die adjustierte Körpergewichtszunahme verringert und das absolute und relative Lebergewicht erhöht. Bei den Feten dieser Dosisgruppe waren die Inzidenzen an verzögerter oder fehlender Ossifikation des Zungenbeins und an Zwerchfellhernien erhöht. Für maternale Toxizität und Entwicklungstoxizität lässt sich somit ein NOAEL von 86 mg/kg KG und Tag ableiten (U.S. Army Medical Bioengineering Research and Command 1978).

5.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Der empfindlichste Endpunkt von Ethylenglykoldinitrat beim Menschen ist die blutdrucksenkende Wirkung und die Entwicklung von Kopfschmerzen, die wahrscheinlich mit einer zerebralen Gefäßdilatation zusammenhängen.

MAK-Wert. In einem Versuch mit 25-minütiger Exposition gegen 0,05 ml Glycerintrinitrat und Ethylenglykoldinitrat/ m^3 wurden bei Probanden leichte Blutdrucksenkung und Kopfschmerzen beobachtet, die von allen bis auf einen Probanden als sehr gering bis gering beschrieben wurden (Trainor und Jones 1966). Die Exposition fand aber vermutlich überwiegend gegen Ethylenglykoldinitrat statt. Aufgrund der nur leichten Wirkung bei 0,05 ml/ m^3 dürfte eine Konzentration von 0,01 ml/ m^3 nicht mehr zu Effekten führen. Dies stimmt mit Angaben von Hanlon und Fredrick (1966) überein, die bei nur gegen Glycerintrinitrat exponierten Arbeitern über Kopfschmerzen bei Konzentrationen im Bereich von 0,03 bis 0,11 ml/ m^3 berichteten. Bei Exposition von unter 0,01 ml/ m^3 wurden diese Symptome nicht mehr beschrieben.

Für Glycerintrinitrat wurde aufgrund dieser Befunde an Probanden und Arbeitern ein MAK-Wert von 0,01 ml/ m^3 festgesetzt. Aufgrund des gleichen Wirkmechanismus von Ethylenglykoldinitrat und da beide Stoffe eine sehr ähnliche Wirkstärke besitzen, wird für Ethylenglykoldinitrat ebenfalls ein MAK-Wert von 0,01 ml/ m^3 festgesetzt. Da der MAK-Wert auch auf Erfahrungen am Arbeitsplatz beruht, ist das erhöhte Atemvolumen am Arbeitsplatz bereits berücksichtigt. Bei gleichzeitiger Exposition gegen beide Stoffe gilt ein Summenwert von 0,01 ml/ m^3 . In diesem Konzentrationsbereich liegen beide Stoffe als Dampf vor, so dass eine Angabe in ml/ m^3 erfolgt. Beide Stoffe können getrennt in der Luft per HPLC-Analytik quantifiziert werden (Kettrup et al. 2000).

Spitzenbegrenzung. Eine Reizwirkung an Haut und Schleimhäuten ist nicht beschrieben. Im Vordergrund stehen die für Nitratester bekannten Stickstoffmonoxid-vermittelten, akut einsetzenden pharmakologischen Wirkungen, wie Blutdruckabfall und damit einhergehend Kopfschmerzen (empfindlichster Parameter), Unwohlsein und Benommenheit. Ethylenglykoldinitrat wird deshalb der Spitzenbegrenzungs-Kategorie II zugeordnet. Die Wirkungsschwelle liegt bei 25-minütiger Exposition unterhalb von 0,08 ml/ m^3 . Eine Exposition gegen 0,05 ml/ m^3 liegt im Bereich objektiv feststellbarer Blutdruckänderungen. Bei Personen, die länger als 2 Jahre exponiert waren, ergab sich eine Halbwertszeit in den Erythrozyten von 0,4 bis 1,4 Stunden (Götell 1976; Sundell et al. 1975). Da die Wirkungsschwelle nahe beim MAK-Wert liegt, die Wirkung rasch eintritt und die Halbwertszeit sehr kurz ist, wird ein Überschreitungsfaktor von 1 festgelegt.

Fruchtschädigende Wirkung. Zur Entwicklungstoxizität liegen keine Daten für Ethylenglykoldinitrat vor. Für Ethylenglykoldinitrat ist der erwachsene Mensch hinsichtlich der Blutdrucksenkung und der Kopfschmerzen empfindlicher als die Ratte. Diese Wirkungen werden sehr wahrscheinlich über denselben Mechanismus vermittelt wie bei Glycerintrinitrat. Weitere systemische Effekte treten nicht auf. Deswegen können die Daten zur Entwicklungstoxizität von Glycerintrinitrat zur Bewertung herangezogen werden (siehe Nachtrag „Glycerintrinitrat“ 2011).

In einer pränatalen Entwicklungstoxizitätsstudie an der Ratte traten nur in der höchsten maternaltoxischen Dosis von 792 mg/kg KG und Tag verzögerte oder fehlende Ossifikationen des Zungenbeins sowie Zwerchfellhernien auf. Für Entwicklungstoxizität und maternale Toxizität lässt sich aus der Studie ein NOAEL von 86 mg/kg KG und Tag ableiten. Zur toxikokinetischen Übertragung des NOAEL für Entwicklungstoxizität in eine Konzentration in der Luft am Arbeitsplatz wird berücksichtigt: der dem toxikokinetischen Unterschied zwischen der Ratte und dem Menschen entsprechende

speziesspezifische Korrekturwert (1:4), die Bioverfügbarkeit von 1,6% (Worst Case für First-Pass-Effekt: 1,6% bei 3,5 mg/kg KG bzw. 20% bei 50 mg/kg KG, nach Schlundsondengabe ermittelt; Fung et al. 1984), das Körpergewicht (70 kg) und das Atemvolumen (10 m^3) des Menschen sowie die angenommene 100%ige inhalative Resorption. Damit errechnet sich eine Konzentration von 2,4 mg Glycerintrinitrat/ m^3 ($0,24 \text{ ml/m}^3$), was einen 24-fachen Abstand zum MAK-Wert von $0,01 \text{ ml/m}^3$ für Glycerintrinitrat ergibt. Da ein Mol Ethylenglykoldinitrat einem Mol Glycerintrinitrat entspricht, ist auch für Ethylenglykoldinitrat der Abstand zum MAK-Wert von $0,01 \text{ ml/m}^3$ 24-fach und damit ausreichend groß. Daher wird Ethylenglykoldinitrat ebenso wie Glycerintrinitrat der Schwangerschaftsgruppe C zugeordnet.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Da zur genotoxischen und krebserzeugenden Wirkung keine Daten vorliegen, erfolgt keine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene und Kanzerogene.

Hautresorption. Für den Menschen lässt sich aus einer In-vivo-Studie (Abschnitt 3.1) eine dermale Aufnahme von 800 mg bei Exposition gegen Ethylenglykoldinitrat unter der Annahme einer einstündigen Exposition von 2000 cm^2 Hautoberfläche abschätzen. Die systemisch tolerable Menge berechnet aus dem MAK-Wert bei 10 m^3 Atemvolumen beträgt 0,6 mg. Damit liegt die Aufnahme über die Haut deutlich höher als die systemisch tolerable Menge, und der Stoff bleibt mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Zur kontaktallergen Wirkung des Ethylenglykoldinitrats liegt nur ein Fallbericht vor. Auf das strukturell eng verwandte Glycerintrinitrat treten vermutlich allergische Reaktionen zumeist erst nach einer längerfristigen und regelmäßigen okklusiven Applikation auf, die nicht auf die Expositionsbedingungen am Arbeitsplatz übertragbar ist. Tierexperimentelle Untersuchungen, aus denen eine kontaktallergene Wirkung des Ethylenglykoldinitrats abgeleitet werden könnte, liegen nicht vor. Zur atemwegssensibilisierenden Wirkung liegen ebenfalls keine Angaben vor. Ethylenglykoldinitrat wird daher weder mit „Sh“ noch mit „Sa“ markiert.

7 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2001) Ethylene glycol dinitrate. In: Documentation of TLVs and BEIs, ACGIH, Cincinnati, OH, USA
- Craig R, Gillis CR, Hole DJ, Paddle GM (1985) Sixteen year follow up of workers in an explosives factory. *J Soc Occup Med* 35: 107–110
- ECHA (European Chemicals Agency) (2016) Information on registered substances. Dataset on ethylene dinitrate (CAS Number 628-96-6), joint submission, first publication 20.12.2010, last modification 03.02.2016, <http://echa.europa.eu/web/guest/information-on-chemicals>
- Einert C, Adams W, Crothers R, Moore H, Ottoboni F (1963) Exposure to mixtures of nitroglycerin and ethylene glycol dinitrate. *Am Ind Hyg Assoc J* 24: 435–447
- Fung H-L, Ogata H, Kamiya, Maier GA (1984) Pharmacokinetics of nitroglycerin after parenteral and oral dosing in the rat. *J Pharm Sci* 73: 873–879

- Furuno J, Sugawara N (1976) Experimental studies on the subacute poisoning by nitroglycol. *Acta Criminol Med Leg Jpn* 4: 37–45
- Götell P (1976) Environmental and clinical aspects of nitroglycol and nitroglycerin exposure. *Occup Health Saf* 45: 50–51
- Gross E, Kiese M, Resag K (1960) Resorption von Äthylenglykoldinitrat durch die Haut. *Arch Toxikol* 18: 194–199
- Hanlon JJ, Fredrick WG (1966) Great lead controversy. *Arch Environ Health* 12: 676
- Hasegawa H, Sato M (1963) Experimental studies on the nitroglycol poisoning. *Ind Health* 1: 20–27
- Kanerva L, Laine R, Jolanki R, Tarvainen K, Estlander T, Helander I (1991) Occupational allergic contact dermatitis caused by nitroglycerin. *Contact Dermatitis* 24: 356–362
- Kettrup A, Angerer J, Greim H (Hrsg) (2000) Gelatinöse Sprengstoffe (Ethylenglykoldinitrat, Diethylenglykoldinitrat, Glycerintrinitrat), Analytische Methoden zur Prüfung gesundheits-schädlicher Arbeitsstoffe, Band 1, Luftanalysen, 11–13. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim, DOI:10.1002/3527600418.am62896d0012
- Lamm SH, Grumski KS, Fethers RF (1993) Short-term exposures to ethylene glycol dinitrate greater than 0,4 mg/m³ show no evidence of nitrate-induced headaches (Abstract). *Am J Epidemiol* 138: 587
- SRC (Syracuse Research Corporation) (2016) Ethylene glycol dinitrate, PhysProp database, <http://esc.srcinc.com/fatepointer/search.asp>
- Sundell L, Götell P, Axelson O (1975) In: Zenz C, Dickerson OB, Horvath EP (Hrsg) Occupational medicine – principles and practical applications, Chicago Year Book Medical Publisher, Chicago, IL, USA, 826
- Trainor DC, Jones RC (1966) Headaches in explosive magazine workers. *Arch Environ Health* 12: 231–234
- U.S. Army Medical Bioengineering Research and Command (1978) Mammalian toxicity of munitions compounds. Phase III: effects of life-time exposure: Part II Trinitroglycerin. Environmental Protection Research Division, U.S. Army Medical Bioengineering Research and Development Laboratory, Fort Detrick, Frederick, MD, USA, Progress Report No. 8, Nov. 1978, <http://www.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a078746.pdf>

abgeschlossen am 24.02.2016