

Ethylenglykoldinitrat

H

MAK 0,25 ml/m³ (ppm)
1,6 mg/m³

Datum der letzten Festsetzung: 1958

Synonyma: Äthylenglykoldinitrat
Nitroglykol
Nitroglycol
Glykoldinitrat
EGDN

Chemische Bezeichnung: Ethylenglykoldinitrat

Formel: O₂NO—CH₂—CH₂—ONO₂

Molekulargewicht: 152,1
Schmelzpunkt: -22,3 °C
Siedepunkt: 197,5 °C
Dampfdruck bei 20 °C: ca. 0,065 mbar*

1 ml/m³ (ppm) = 6,321 mg/m³ 1 mg/m³ = 0,158 ml/m³ (ppm)

Allgemeiner Wirkungscharakter

Ethylenglykoldinitrat (Nitroglykol, EGDN) kommt an Arbeitsplätzen häufig mit Glycerintrinitrat (Nitroglycerin, NG) vergesellschaftet vor. Der Dampfdruck von EGDN liegt aber ca. 100fach höher als der von NG (Literaturangaben zum Dampfdruck beider Stoffe schwanken erheblich; eine Zusammenfassung dazu und Beschreibung der methodischen Schwierigkeiten gibt Brandner [1]), so daß in der Regel ganz überwiegend EGDN über die Atemwege einwirkt, während beim Hautkontakt auch NG maßgeblich beteiligt sein kann. Da sich die Wirkungsbilder beider Verbindungen weitgehend ähneln, ist der chemisch-analytisch leicht zu ermittelnde Unterschied in der Raumluft von untergeordnetem Interesse für die Beurteilung der Wirkung.

* Wert errechnet nach Angaben von Brandner [1].

2 Ethylenglykoldinitrat

EGDN 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 die ersten und üblichen Anzeichen der akuten Einwirkung. Trotz gleicher akuter Wirksamkeit von EGDN und NG scheint dem EGDN eine stärkere kumulative und chronische Wirkung zuzukommen. (Manche Autoren sprechen dem NG diese kumulative chronische Wirkung ganz ab [McGee 1958]). Die chronische Wirkung besteht in einer kompensatorischen Reaktion in Form von Vasokonstriktion, sehr wahrscheinlich mit der Zeitdauer der Intoxikation zunehmend. 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 pflegt bis 90 mm Hg und höher zu steigen und noch nach Expositionsende einige Zeit erhöht zu bleiben. Die Pulsfrequenz steigt bis 90 Schläge pro Minute und mehr, während gleichzeitig der Pulsdruck unter 30 mm Hg sinken kann [2]. Daneben werden aber auch Bradykardie, Durchblutungsstörungen in Form von Blutleere des Herzens (Coronarischämie) und der Finger (Morbus Raynaud) ohne arteriosklerotische Veränderungen und neuerdings zerebrovaskuläre Krankheiten beobachtet [3–5]. Die chronische EGDN-Wirkung wird oft durch die gleichzeitig bestehenden akuten Symptome – Senkung des systolischen und des diastolischen Druckes – überdeckt. Bei längerwährender Aufnahme bedarf es kräftigerer akuter „Nitrowirkungen“, um den durch chronische EGDN-Einwirkung erhöhten diastolischen Druck zu kompensieren. Nach einigen Tagen unterbrochener Exposition (Arbeitspause) schwindet der akute Effekt, und die chronische Wirkung tritt deutlich hervor.

Es ist lange bekannt, daß Exponierte nach einiger Zeit gegenüber den pharmakologischen Wirkungen der Nitratester eine Toleranz ausbilden, die an expositionsfreien Tagen leicht wieder abgebaut wird. Bei plötzlicher Unterbrechung der Exposition setzen nach ca. 48–72 Stunden Entzugserscheinungen ein, und es kann bei kleinerer Blutdruckamplitude, erhöhtem diastolischem Druck und hoher Pulsfrequenz zu akutem lokalem Blutmangel in der Herzmuskulatur kommen. Die ständige Gefäßerweiterung ruft eine gegenregulatorische Gefäßverengung hervor, die, mehr und mehr an Herzarterien und Haut manifestiert, zu Blutleere in Herz und Händen und vorübergehend zu typischen Schmerzen in Brust und Herzregion führt [2, 3]. Weitere Entzugserscheinungen sind Übelkeit und erhöhte Schweißsekretion. Diese Periode der Vasokonstriktion dauert 96–120 Stunden an. In dieser Zeit können zusätzliche Zweitbelastungen durch körperliche Überanstrengung, erhöhten Alkohol- oder Nikotinverbrauch und/oder klimatische Einflüsse zu ersten Folgen führen wie Kreislaufversagen, z.T. mit Todesfolge. „Plötzlicher Tod“, ohne offensichtliche Ursache, als Folge des „Entzugseffektes“ ereignete sich bezeichnenderweise meist Montag- resp. Dienstag früh nach 30–60stündiger expositionsfreier Zeit (s. Tab. 1, S. 6).

Die Entzugserscheinungen und daraus resultierende Folgen wurden anfangs der alleinigen EGDN- oder kombinierten EGDN-NG-Einwirkung zugeschrieben [6–9], später aber auch nach reiner NG-Einwirkung beobachtet [10].

An subjektiven Beschwerden nach EGDN-Exposition werden vor allem „Nitrat-Kopfschmerzen“ beobachtet, eine Form, die an Stirn und Frontalseite beginnend, über die Kopfdecke hinweg nach hinten und zum Nacken hinunter ziehend, sich rasch zu rasenden, dann an Schläfen und Hinterkopf pochenden Schmerzen steigern kann. Daneben werden beschrieben: Gefühl der Trunkenheit, Schwindel, Benommenheit, Übelkeit, Blähungen, Appetitlosigkeit, Alkoholunverträglichkeit, Wärmegefühl im Körper, Nervosität, unangenehme Herzsensationen, Herzklopfen und Schmerzen in der Brustgegend, die oft in den linken Arm, aber auch zur Kehle und den Kiefern ausstrahlen können und oft von schweren Angstgefühlen begleitet sind.

Es besteht eine ausgesprochene gleichzeitige Alkoholintoleranz, die keine Parallelen zur Antabus- oder Calciumcyanamidwirkung aufweist; sie wurde anfangs auf die gefäßerweiternde Wirkung, die vor allem die oberen Körperregionen, besonders aber die Meningealgefäße erfaßt, zurückgeführt.

Heute weiß man, daß EGDN und verwandte Verbindungen sowohl die Alkoholdehydrogenase- als auch die Acetaldehyddehydrogenase-Aktivität der Leber hemmen. Dies wurde an Maus und Ratte gezeigt. Die verminderten Enzymaktivitäten korrelierten bei den Tieren negativ mit ihrer Abneigung gegen Alkoholgenuß.

Im Tierversuch (Katze, Kaninchen, Meerschweinchen, Ratte, Maus) ist EGDN ein starker Methämoglobinbildner [11], indes ist diese Eigenschaft für die Toxizität beim Menschen von untergeordneter Bedeutung [siehe: 12, 13].

Resorption, Verteilung, Metabolismus

EGDN wird rasch und komplett über die Schleimhäute des Verdauungs- und Atemtraktes resorbiert. Auch über die äußere Haut können toxikologisch bedeutende Mengen der Flüssigkeit aufgenommen werden.

Während und nach der Verteilung erfolgt eine lebhaftete Metabolisierung, vorwiegend in der Leber, aber auch in anderen Organen, sowie in Erythrozyten. In zwei Stufen wird EGDN, sehr wahrscheinlich durch reduziertes Glutathion, denitriert. Mit abgeatmeter Luft wird es nicht (unverändert) ausgeschieden [14].

Sowohl in vitro-Versuche in Erythrozyten und Vollblut als auch in vivo-Versuche zeigen, daß der erste Schritt zu Ethylenglykolmononitrat (EGMN) sehr schnell (3 Stunden) erfolgt, während der zweite viel langsamer (4% innerhalb von 4 Stunden) vorankommt. Das intermediär anfallende anorganische Nitrit wird überwiegend zu Nitrat aufoxidiert (siehe Abb. 1) und als solches unverändert mit dem Harn ausgeschieden. Man fand bei Ratten innerhalb von 24 Stunden bis zu ca. 60% der Nitratanteile einer EGDN-Dosis (subkutane Injektion) als anorganisches Nitrat wieder [15–17].

Nur ein geringer Prozentsatz des teilweise denitrierten Metaboliten wird unverändert ausgeschieden: Ca. 1,5% einer subkutanen Dosis wurde als Ethylenglykolmononitrat im Harn von Ratten wiedergefunden [15].

4 Ethylenglykoldinitrat

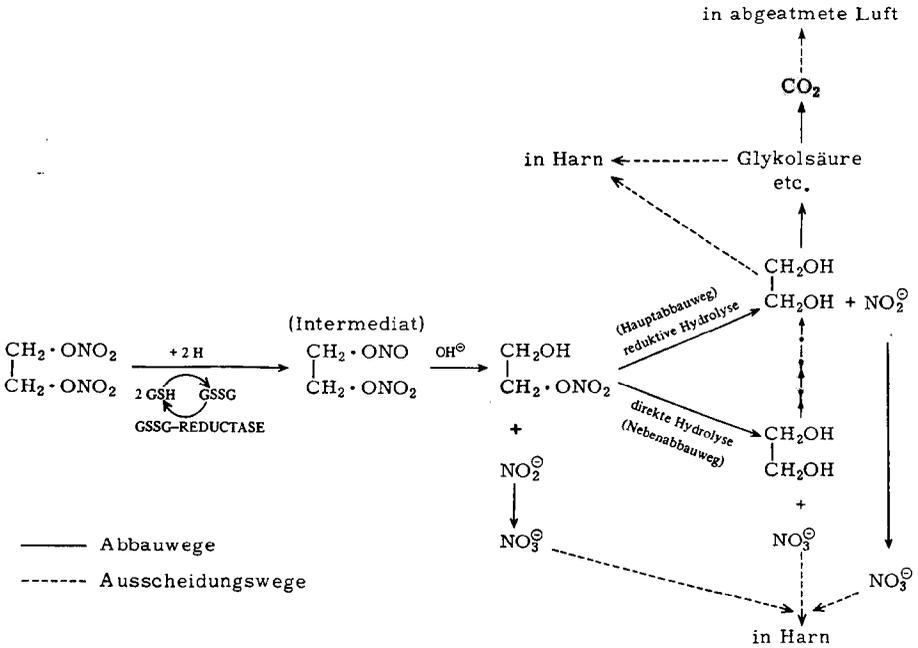


Abb. 1. Metabolische Denitrierungsmechanismen von Ethylenglykoldinitrat in der Ratte [17].

Als Endprodukt der stufenweisen Denitrierung von Nitratesterne entsteht der entsprechende Alkohol, der unverändert ausgeschieden werden kann, im Falle von Ethylenglykol (EG) jedoch größtenteils aufoxidiert wird. Nur $\frac{1}{3}$ – $\frac{1}{4}$ einer eingenommenen EG-Dosis wird unverändert ausgeschieden [17–19]. Von einer EGDN-Injektion (subkutan?) wurden ca. 10% als Ethylenglykol im Harn von Ratten wiedergefunden [15].

Spezifische Enzyme wie die Alkoholdehydrogenase und die Glykolsäuredehydrogenase katalysieren die Umsetzung von Ethylenglykol, bei der eine Anzahl verschiedener Verbindungen entstehen: Glykolaldehyd, Glykolsäure, Glyoxylsäure, Oxalsäure, Kohlendioxid, Glycin und wahrscheinlich auch Glyoxal, wobei Glykolsäure und Oxalsäure als Hauptmetaboliten gefunden werden [18, 20–23].

Für die Beurteilung der EGDN-Toxizität sind das anfallende Ethylenglykol und seine Metaboliten nicht von Bedeutung.

Ausscheidung

Injektionen (Art nicht angegeben) von EGDN (Kaninchen) führen nach 1–2 Stunden zur maximalen Konzentration im Blut, während für Nitrat der maximale Blutspiegel nach 4–5 Stunden erreicht ist [24].

Nach subkutaner Zufuhr an Ratten war bereits nach 8 Stunden kein EGDN, nach 12 Stunden keines der drei Hauptbauprodukte mehr im Blut zu finden. Anorganisches Nitrat, das sowohl aus EGDN als auch aus EGMN entsteht, wird innerhalb von 24 Stunden vollkommen mit dem Harn ausgeschieden.

Beim Menschen scheint der Abbau ähnlich schnell vor sich zu gehen; bei 5 Arbeitern mit Blutkonzentrationen von 0,01–0,07 ppm und korrespondierenden Harnwerten von 0,02–0,08 ppm war 16 Stunden nach Expositionsende in beiden Medien kein EGDN mehr zu finden [25].

Die biologische Halbwertszeit betrug für EGDN in Erythrozyten (in vitro 37 °C) aus Blutproben weiblicher Exponierter (> 2 Jahre) 0,4–1,3 Stunden, aus Blutproben männlicher Exponierter (> 2 Jahre) 0,4–1,4 Stunden [26, 27].

Erfahrungen beim Menschen

EGDN wird vorwiegend als Gemisch mit Nitroglycerin (NG) und/oder anderen Nitratestern in der Sprengstoff- und Pulverindustrie verwendet. Dort sind auch die meisten Felderfahrungen gesammelt worden, und dementsprechend liegen vor allem für dieses EGDN: NG-Gemisch toxikologische und epidemiologische Befunde vor.

EGDN: NG-Mischungsverhältnisse und deren Veränderungen im Laufe der Jahre

Ende der 20er Jahre eingeführt, wurde EGDN anfangs zur Herabsetzung des Gefrierpunktes den Dynamitmischungen, später auch aus ökonomischen Gründen in kleinen Mengen zugesetzt. Der prozentuale Anteil änderte sich bald zugunsten von EGDN und soll, von anfangs 1 : 1, noch in den 70er Jahren vielfach 8 : 2 resp. 9 : 1 betragen haben [28, 29]. Nach Erkennen der höheren Toxizität von EGDN wurde sein Anteil in Sprengstoffgemischen wieder unterschiedlich in einzelnen Ländern sukzessive verringert. Vor allem in Ländern mit wärmerem Sommerklima gab es für Winter- und Sommermonate große Unterschiede im Mischungsverhältnis [7, 8, 30–33].

Durch die in der Literatur unterschiedlich angegebenen Dampfdruckwerte – bei 20 °C für EGDN von ca. 0,048–0,067 mbar und für NG von 0,00016–0,015 mbar reichend [1, 28] – ergeben sich beim Beurteilen und Errechnen der Konzentrationsverhältnisse in der Luft große Unterschiede. Nach Einert et al. [34] soll bei einem EGDN : NG-Mischverhältnis von 8 : 2 der relative Dampfdruck der beiden Stoffe einem Verhältnis von 720 : 1 in der Luft entsprechen, womit NG praktisch zu vernachlässigen wäre. Aus diesen Überlegungen und Berechnungen heraus schrieben viele Autoren die toxischen Wirkungen, vor allem die Todesfälle nach inhalativer und kutaner Einwirkung und nach Entzug des Gemisches ausschließlich oder größtenteils der Wirkung des EGDN zu (s. Tab. 1) [6, 7, 34, 35]. Z.B. soll ab den 30er Jahren, nach Einführung von EGDN in die Dynamitmischungen „plötzlicher Tod“ bei Sprengstoffarbeitern um fast das 10fache angestiegen sein [35].

In Schweden, wo EGDN erst ab 1943 höherprozentig eingesetzt wurde, wird es für die danach beobachtete erhöhte Todesrate unter den Sprengstoffarbeitern verantwortlich gemacht [5].

Tab. 1. Literaturangaben über plötzliche Todesfälle in der Sprengstoffindustrie.

Ort	Zeitspanne	Zahl der Risikopopulation*	Todesfälle	Alter	Anzahl d. Pers. mit † nach 30–48 h Abwesenh. v. Arb.-platz	Lit.
USA, 3 Sprengstoff herstellende Betriebe	1926–1936	nicht bek.	32** 5**	27–46 nicht bek.	>25	[6] ^o
BRD, Dynamit- fabrik	Nov.–Jun. 1950	nicht bek.	3**	42, 50, 50	3	[6] ^o
BRD, (Kompen- sation)	nicht bek.	nicht bek.	1**	nicht bek.		[6] ^o
Schottland	nicht bek.	nicht bek.	6–8**	nicht bek.		[6] ^o
Italien	nicht bek.	nicht bek.	2	39, 40	2	[38, 39]
Schweiz	1950–1960?	nicht bek.	3**	21, 41, 49	2	[40]
Norwegen, Dynamitfabrik	1959	nicht bek.	1	34	1	[31]
USA, Dynamitfabrik	1957–1960	75	6	32–50	5	[35]
USA, Dynamit- fabrik	nicht bek. (Zeitspanne 5 a)	<25	4	34–43	3	[35]
USA, Dynamit- fabrik	nicht bek. (Zeitspanne 12 a)	nicht bek.	4	32–58	4	[35]
Italien	1957	nicht bek.	1	47	1	[41]
CSSR, Dynamit- fabrik	1958–1961	37	4***	29–47	4	[42]
Japan, Dynamit- fabrik	nicht bek.	nicht bek.	8	35–51	6	[43]
Schweden, Sprengstoff- fabrik	nicht bek.	nicht bek.	1****	35	1	[10]
Frankreich, Dynamit- fabrik	1947–1964	nicht bek.	4	41–54	4	[44]
USA, Armee- munitions- fabrik	1967–1971	200	2****	40, 54	1	[3, 45]

* Risikopopulation: Arbeiter beim Nitrieren, in den Mischhäusern und Dynamitpacker, resp. Patronenmacher

** Todesfälle werden der Exposition gegenüber EGDN zugeschrieben

*** Tod nach Exposition gegenüber NG und Diethylenglykoldinitrat

**** Tod nach Exposition gegenüber reinem NG (nicht gemischt)

^o Zahlen übernommen von [35]

Verwertbare Erfahrungen am Menschen im Umgang mit reinem EGDN liegen nicht vor.

Erfahrungen am Arbeitsplatz

In Deutschland berichtete Symanski [6] erstmals über 3 Todesfälle in einer Sprengstofffabrik, die er der EGDN-Einwirkung (Mischverhältnis EGDN : NG nicht angegeben) zuschrieb. Er weist auf Parallelfälle – ungefähr 47–49 Todesfälle (s. Tab. 1) – in USA und England hin, die zuvor noch nicht veröffentlicht waren [36]. Die von ihm befragten und untersuchten Arbeiter klagten übereinstimmend vor allem über Kopfschmerz, aber auch über Trunkenheitsgefühle, „Schleier über dem Kopf“, Appetitlosigkeit, Wärmegefühl im Körper, unangenehme Herzsensationen und Alkoholintoleranz, die sich bereits nach 1–2 Glas Bier in Kopfschmerzen, Reizung der Augen und unbestimmten Herzsensationen äußere. Man fand bei der Durchuntersuchung der Arbeiter eine Mehrzahl mit auffallend niedrigen Blutdruckwerten und gehäuft Bradykardie. Blutuntersuchungen ergaben aber keine Anzeichen von Methämoglobin- oder Heinz-Körper-Bildung. Über das Ausmaß der EGDN-Exposition wurden keine Angaben gemacht [6].

Spätere Untersuchungen [37] an 47 EGDN-Exponierten einer Sprengstofffabrik (EGDN : NG-Prozentverhältnis nicht angegeben) zeigten, daß auch beim Menschen geringe Methämoglobinbildung, jedoch keine Heinz-Körper-Bildung nachzuweisen ist. Die Luftkonzentration der am meisten gefährdeten Arbeitsstelle dieser Fabrik wurde mit 0,02 mg/l = 3 ppm EGDN in der sog. Knete (= Raum, in dem die Sprengstoffmasse mechanisch sorgfältig durchmischt wird) angegeben. Die Anamnesen der Arbeitnehmer ergaben das übliche Bild, wobei die Stärke der angegebenen Beschwerden im wesentlichen vom Konstitutionstyp abzuhängen schien, d.h. bei Personen mit Zeichen erhöhter vegetativer Erregbarkeit größer war. Im EKG zeigte diese Gruppe zwar Abweichungen von der Norm, jedoch keine pathologischen Zeichen. Vermehrte Hypotonien wurden nicht festgestellt, jedoch mehrfach hohe diastolische Blutdruck-Werte um 100 mm Hg. Eine Ruhetachykardie und mehrere leicht bradykarde Fälle wurden beobachtet. Bei einer zusätzlichen Untersuchung montags früh, vor Arbeitsbeginn, fand man keine verwertbaren Abweichungen von den Untersuchungsergebnissen unter der Woche [37].

Die Alkoholunverträglichkeit nach EGDN-Exposition wurde von den Betroffenen nach eingehender Befragung als eine Verstärkung aller subjektiven Krankheits-symptome, vor allem der Kopfschmerzen, einem verstärkten Blutandrang zum Kopf, schnellerem Eintritt der Alkoholwirkung, beschrieben. Man erklärte dieses Phänomen mit der blutgefäßerweiternden, besonders an den oberen Körperregionen, an Kopf und Hirngefäßen ansetzenden Wirkung der Nitratester, die durch verstärkten Blutandrang im Kopf dort zu erhöhter Alkoholresorption führe [37, 46].

Schon früh wurde beobachtet, daß Arbeiter gegenüber den pharmakologischen Wirkungen der Nitratester nach einer gewissen Expositionsdauer Toleranz erwerben [30, 46, 47], die jedoch leicht, d.h. nach 36–48-stündiger Abwesenheit vom Arbeitsplatz, wieder verloren geht und dann zu einem „Entzugssyndrom“ (siehe:

Allgemeiner Wirkungscharakter) führen kann, das von vielen Autoren ausführlich beschrieben wurde [3, 7, 10, 30, 46, 48]. Die Entzugerscheinungen gingen meist nicht mit Veränderungen der Routinelaborwerte und des EKG der EGDN: NG-Exponierten einher [3, 48]. So blieb z.B. das EKG normal, obwohl Spasmen der rechten Herzarterie nachweisbar waren [48].

Zur Vermeidung dieser „Entzugssyndrome“ nahmen Sprengstoffarbeiter in früheren Jahren ihre kontaminierte Arbeitskleidung mit nach Hause, um durch öfteres Riechen den „Gewöhnungseffekt“ übers Wochenende beizubehalten. Es wurde beschrieben, daß die Ausdünstung der Arbeitskleidung genügte, um bei nichtbelasteten Personen Kopfschmerzen auszulösen [6]. Später versuchte man offiziell, durch Vergabe von Nitropräparaten den „Gewöhnungseffekt“ über die Freizeit hinweg aufrechtzuerhalten [7].

Nach der Publikation von Symanski [6] wurde vor allem versucht, die Todesfälle und Begleitumstände sowie die ursächlichen Zusammenhänge zu klären. Gestützt auf eine Auswahl von 30 Sprengstoffarbeitern, die ohne subjektive Symptome an den unterschiedlichsten Arbeitsplätzen einer Dynamitfabrik tätig und EGDN-Luftkonzentrationen (Hautkontaktmöglichkeiten nicht erwähnt) ausgesetzt waren, die dem noch gültigen MAK-Wert (s. Tab. 2) nahezu entsprechen, bringen Hasegawa und Mitarbeiter [12] eine zusammenfassende Darstellung ihrer Ergebnisse:

- Der Nitratgehalt im Blut liegt höher als bei Kontrollpersonen und ist bereits nach zweistündiger Exposition gegenüber EGDN erhöht;
- das über Atemtrakt und Haut einwirkende EGDN kann und sollte durch Nitratbestimmung im Blut überwacht werden;
- die erhöhten Nitratwerte sinken innerhalb zweier expositionsfreier Tage (Wochenende) auf Normalwerte ab;
- bei 3 Fällen hatte unverändertes EGDN von 1,0; 1,1 und 1,3 $\mu\text{g/ml}$ Blut noch Effekte auf den Muskel, d.h. auf die Interaktion zwischen Actomyosin und Adenosinriphosphat;
- die Sauerstoffaffinität des Hämoglobins war gestört, in den meisten Fällen lag sie höher als normal;
- die Katalaseaktivität im Blut war niedriger als normal und normalisierte sich nicht innerhalb zweier expositionsfreier Tage;
- der systolische Blutdruck der Exponierten war niedriger als der Durchschnittsblutdruckwert von Japanern;
- Erythrozytenzahl und Methämoglobingehalt im Blut waren nicht signifikant verändert.

Tab. 2. EGDN-Luftkonzentrationen an verschiedenen Arbeitsplätzen einer Dynamitfabrik [12].

Arbeitsplatz / Haus	EGDN-Konzentration (ppm)
Packhaus für Dynamitpulver	0,23 ~ 0,25
Haus mit Preßanlage	0,22 ~ 0,24
Packhaus für Dynamitgelatine	0,24 ~ 0,27
Patronierhaus	0,25 ~ 0,39

Auch andere Autoren schlugen vor, die Gesamteinwirkung des EGDN : NG-Gemisches am Arbeitsplatz auf Dynamitarbeiter durch ein Biomonitoring zu überwachen. Gemessene Blut- und Harn-Konzentrationen bei Exponierten zeigten jedoch keine Übereinstimmung [25, 26]. Die Konzentrationen von EGDN in Luft und Blut scheinen bei völligem Ausschluß von Hautkontakt gut zu korrelieren [26, 27]. Dagegen werden Blutproben aus der Kubitalvene als für eine biologische Überwachung nicht geeignet bezeichnet, da sie wegen der dermalen Aufnahme über die distal von der Blutentnahmestelle nicht für die EGDN-Konzentrationen des zentralen Blutsystems, d.h. nicht für Herz und Gehirn repräsentativ seien [14]; eine Annahme, die die üblichen Regeln der Pharmakokinetik durchbricht.

In einem australischen Sprengstoffmagazin, das nur kurzfristig zum Aus- und Einladen der verpackten Explosivstoffe (EGDN : NG enthaltend; Mischverhältnis nicht angegeben) betreten wurde, klagten die Beschäftigten über verstärkt auftretende Kopfschmerzen und lasteten dies der neueren Verpackungsart (Kartonpackungen mit Polyethylen-Verkleidung, vorher Holzkisten) an. Die Arbeitsbedingungen schlossen Hautkontakt aus, so daß die beobachteten Effekte allein auf die Luftkonzentrationen bezogen werden konnten. Dabei ergab sich folgendes Bild (s. Tab. 3).

Bei der Luftkonzentration von $2,0 \text{ mg/m}^3$ EGDN : NG und einer Raumtemperatur von ca. 26°C entwickelten 5 von 6 Personen nach spätestens 3 Minuten Kopfschmerzen und zeigten Blutdruckabfall. Lediglich ein Exponierter blieb symptomfrei.

Bei Luftkonzentrationen von $0,65\text{--}0,74 \text{ mg/m}^3$ EGDN : NG (Mittel $0,7 \text{ mg/m}^3$) und einer Raumtemperatur von ca. 23°C zeigten alle 10 Personen nach 25 minütigem Aufenthalt im Raum Symptome von leichter Benommenheit bis Kopfschmerz und 8/10 erniedrigte Blutdruckwerte.

Bei Luftkonzentrationen von $0,40\text{--}0,67 \text{ mg/m}^3$ EGDN : NG (Mittel $0,5 \text{ mg/m}^3$) und einer Raumtemperatur von ca. 19°C entwickelten sich nach 25 minütiger Exposition bei 6 von 7 Personen noch Symptome von leichter Benommenheit bis Kopfschmerz und bei allen mehr oder weniger starker Blutdruckabfall.

Die Autoren kamen zu dem Schluß, daß die Konzentration, bei der toxische Wirkungen gegenüber EGDN : NG einsetzen, weit unter dem bisher gültigen MAK-Wert von $2,0 \text{ mg/m}^3$ liegen müsse [49].

In einer italienischen Studie hat man die Auswirkungen der NG : EGDN-Expositionen des Jahres 1955 mit denen von 1965, nach Installation technischer Verbesserungen, verglichen (s. Tab. 4), und fand noch bei einer mittleren Luftkonzentration von $1,2 \text{ mg/m}^3$ EGDN einen hohen Prozentsatz von Arbeitern mit subjektiven und objektiven Beschwerden. Zwar traten Angina pectoris-Attacken nach der Einführung betrieblicher Schutzvorrichtungen nicht mehr auf, doch zeigte sich noch bei 10% der Arbeiter, vorwiegend bei Frauen, ein Raynaudsches Phänomen, und die subjektiven Beschwerden waren nicht wesentlich zurückgegangen [32].

10 Ethylenglykoldinitrat

Tab. 3. Symptome nach Exposition gegenüber unterschiedlicher EGDN: NG*-Luftkonzentration bei unterschiedlicher Raumtemperatur [49].

Person	EGDN: NG-Konz.* d. Raumluft in mg/m ³	Temperatur d. Raumluft in °C	Expositions-dauer	Blutdruck vor Exposition (mm Hg)	Blutdruck nach Exposition (mm Hg)	Symptome**
1.	2,0	26°	–	105/70	90/60	Kopfschmerz nach 2 min
2.	2,0	26°	–	100/68	90/60	Kopfschmerz nach 2 min
3.	2,0	26°	–	120/80	120/90	kein Kopfschmerz
4.	2,0	26°	–	150/90	120/70	Kopfschmerz nach 3 min
5.	2,0	26°	–	130/55	120/75	Kopfschmerz nach 1 min
6.	2,0	26°	–	120/70	110/70	Kopfschmerz nach 2 min
1.	0,7	23°	25 min	105/72	80/60	Kopfschmerz
2.	0,7	23°	25 min	125/100	100/85	leichter Kopfschmerz
3.	0,7	23°	25 min	120/90	120/90	leichter Kopfschmerz
4.	0,7	23°	25 min	130/90	120/90	Benommenheit
5.	0,7	23°	25 min	120/75	90/70	klopfendes Gefühl i. Kopf
6.	0,7	23°	25 min	120/85	120/82	leichte Benommenheit
7.	0,7	23°	25 min	120/75	105/75	Kopfschmerz
8.	0,7	23°	25 min	125/90	100/80	Benommenheit
9.	0,7	23°	25 min	130/100	100/75	Benommenheit
10.	0,7	23°	25 min	115/85	95/65	Benommenheit
1.	0,5	19°	25 min	105/70	90/55	leichte Benommenheit
2.	0,5	19°	25 min	135/100	115/85	Kopfschmerz
3.	0,5	19°	25 min	125/90	120/90	leichte Benommenheit
4.	0,5	19°	25 min	120/70	110/70	sehr leichte Benommenheit
5.	0,5	19°	25 min	160/100	150/90	kein Kopfschmerz
6.	0,5	19°	25 min	130/80	105/80	vorübergehender Kopfschmerz
7.	0,5	19°	25 min	100/75	108/70	sehr leichter Kopfschmerz

* 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.

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

Dermale Toxizität

Seit ungefähr 100 Jahren weiß man, daß Nitratester durch die Haut resorbiert werden [50].

Tab. 4. Beschwerden nach NG: EGDN-Einwirkungen [32].

	1955	1965
NG: EGDN Mischverhältnis in %	33:67	50:50
mittlere EGDN-Konzentration in der Luft (mg/m ³)	1,7	1,2
Anzahl der Arbeiter	36 (5 ♂ + 31 ♀)	65 (43 ♂ + 22 ♀)
Alter (Mittel)	38	44
Expositionsjahre (Mittel)	9	5
Arbeiter mit Angina pectoris-Attacken	3 (8%)	0
Arbeiter mit tauben oder weißen Fingern (Raynaudsches Phänomen)	12 (33%)	7 (10%)
Arbeiter mit akuten Symptomen, besonders am Montag	31 (86%)	50 (76%)
Fälle mit akuten Symptomen:		
Kopfschmerz	77%	69%
Übelkeit, Erbrechen	11%	4%
Schwindel	7%	1%
Herzklopfen	5%	0

EGDN-Hautresorption wird in der Regel als Hauptaufnahmeweg bei im Sprengstoffgewerbe Beschäftigten angesehen und auf > 90% geschätzt. Diese Auffassung wird durch Vergleiche der Blutkonzentrationen exponierter Arbeiter der verschiedenen Abteilungen einer Dynamitfabrik gestützt. Danach korreliert die Höhe der EGDN-Luftkonzentrationen nicht mit denen im Blut. Dagegen ergaben Inhalationsversuche mit Probanden – bei vollständiger Vermeidung von Hautkontakt – korrespondierende Werte für EGDN-Luftkonzentrationen und -Blutspiegel [27]. An 6 Probanden wurde die Hautresorption eines EGDN-haltigen Sprengstoffgemisches überprüft. 100 mg Sprengstoff (22% EGDN-Gehalt) wurden auf die Außenseite des linken Unterarms appliziert; die Einwirkzeit betrug 7 Stunden. Im Mittel wurden 3 mg EGDN/cm² Haut oder 13,5% der EGDN-Menge in dieser Zeit resorbiert [51]. Diese Rate ist geringer als die im Tierversuch ermittelte (s. tierexperimentelle Befunde: dermale Toxizität). Doch scheint die Aufnahme über die Haut von der Trägersubstanz abhängig stärker oder schwächer zu sein [52]. Die von Gross et al. [51] gefundene Resorptionsquote bestätigte sich an zwei Probanden, bei denen sowohl EGDN-Dämpfe als auch direkter EGDN-Hautkontakt an ungeschützten und mit verschiedenen Materialien geschützten Armen getestet wurden. Dabei stellte sich heraus, daß selbst ohne direkten Hautkontakt EGDN-Dampf in erheblichem Maße durch die Haut aufgenommen wird [14]. Zum Problem der starken Hautgängigkeit kommt erschwerend hinzu, daß kontaminierte Haut nur schlecht durch übliche Reinigungsmethoden von EGDN befreit werden kann [25]; daß alle bisher benutzten Materialien keinen sicheren Schutz vor Hautresorption geben; im Gegenteil kann in den bisher benutzten Gummi- oder Plastikhandschuhen sich derart viel EGDN ansammeln, daß eine verstärkte Aufnahme resultiert. Lediglich bei ständiger Erneuerung und in Kombination mit Baumwollhandschuhen gewährleisteten sie Hautschutz [14].

Tierexperimentelle Befunde

Akute Toxizität

Frühe Angaben zur akuten Toxizität von Gross et al. [11] an Katzen und Kaninchen ergaben niedrigere Werte als LD₅₀-Bestimmungen an Maus und Ratte (s. Tab. 5).

Tab. 5. Angaben zur akuten Toxizität von Ethylenglykoldinitrat.

Tierart	Appl.-Art	Dosis in mg/kg	tödliche Grenzdosis	Lit.
Katze	subkutan	50	(= LD ₁₀)* unsicher	[11]
Katze	subkutan	75	unsicher	[11]
Katze	subkutan	100	sicher	[11]
Kaninchen	subkutan	300	(= LD ₁₀)* unsicher	[11]
Kaninchen	subkutan	400	sicher	[11]
Maus ♀	i. p.	800 (661–964)	LD ₅₀	[53]
Ratte	oral	616	LD ₅₀	[54]

* LD₁₀ = niedrigste (lowest) letale Dosis

Das Vergiftungsbild bei Katzen, weniger ausgeprägt bei Kaninchen, wird vor allem durch die Veränderungen im Blut bestimmt: Heinz-Körper- und Methämoglobinbildung, hämolytische Anämie. Die Tiere starben in erster Linie an den Folgen der durch Methämoglobinbildung zusammenbrechenden Atmungsfunktion, z.T. auch durch die Blutdrucksenkung. Schwäche, Atemnot, Erbrechen, Speichelfluß und Verfärbung durch Methämoglobin, nicht jedoch Krämpfe werden als auffallendste Vergiftungssymptome beschrieben.

Tiere, die nach mittleren Dosen (ab 40 mg/kg) nach Tagen oder nach einigen Wochen verstarben, 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 und/oder Ulcerationen der Magenschleimhaut [11].

An 75 Ratten, die 65 mg/kg KG EGDN subkutan appliziert bekamen, wurde eine bemerkenswerte Übereinstimmung zwischen EGDN-, Mytabolitenblutspiegel und Blutdrucksenkung festgestellt (s. Abb. 2).

Freies EGDN erreicht 30 Minuten nach Injektion höchste Blutspiegelwerte und sinkt 8 Stunden danach auf Nullwerte ab.

Anorganisches Nitrit kumuliert 1–2 Stunden nach Injektion im Blut und sinkt nach 12 Stunden auf Normalwerte ab. Nitrat dagegen steigt langsam an, erreicht 3–5 Stunden nach Verabreichung den höchsten Blutspiegel und ist nach 12 Stunden nicht mehr zu finden.

Der Blutdruckabfall korreliert absolut mit dem EGDN-Blutspiegel. Ähnliche Korrelationen fanden die Autoren auch nach Injektion von EGMN. Danach scheint der blutdrucksenkende Effekt des intakten EGDN-Moleküls weitaus am stärksten, gefolgt von Nitrit und Nitrat; den schwächsten Ausschlag bewirkte das EGMN-Molekül [15].

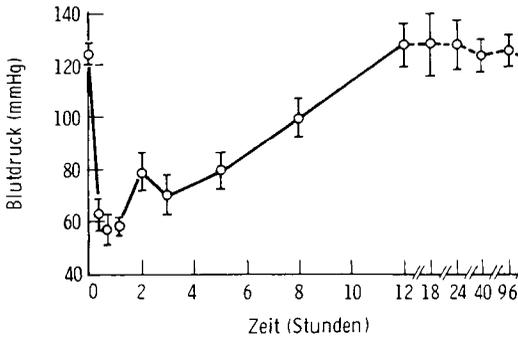
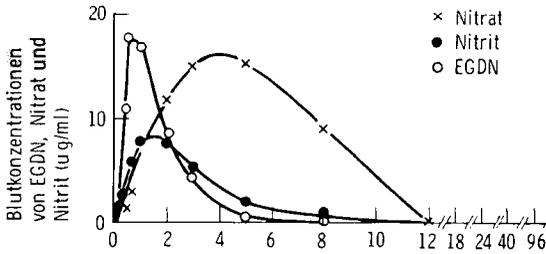


Abb. 2. Blutspiegeländerungen von EGDN, anorganischem Nitrat und Nitrit und simultane Blutdruckänderungen bei 5 Ratten nach subkutaner Injektion von 65 mg/kg KG EGDN [15].

Elektrokardiographische Veränderungen wurden nach subkutaner Injektion am Kaninchenherzen festgestellt: sie waren selbst nach Verschwinden von EGDN aus dem Kaninchenblut noch nachzuweisen [55].

EGDN-Alkoholunverträglichkeit

Die Auswirkungen von EGDN und verwandter Verbindungen auf Alkoholaufnahme und -metabolismus wurde an Maus und Ratte getestet.

Nach i. p.-Verabreichung von EGDN zeigten beide Tierarten verminderte Neigung, Alkohol aufzunehmen.

Blutalkohol und -Acetaldehyd wurden weniger schnell abgebaut, die Alkoholdehydrogenase-Aktivität der Leber sank bei Mäusen (200 mg EGDN/kg KG) um 56%, bei Ratten (150 mg Nitrate/kg KG) um 21–46% und die Acetaldehyddehydrogenase-Aktivität bei der Ratte um 32–60%. Die Autoren [56, 57] schlossen daraus, daß die Abneigung gegen Alkohol mit den verminderten Leberenzymaktivitäten und dem daraus resultierenden erhöhten Acetaldehydspiegel in Zusammenhang stehe.

Dermale Toxizität

Hautresorption kann auch im Tierversuch leicht zu EGDN-Vergiftung führen. EGDN wird sehr viel schneller als NG durch die Haut von Versuchstieren aufgenommen und anders als dieses, leicht in tödlichen Dosen [51, 58]. Die Tiere verenden meist nach wenigen Tagen.

Katzen, denen die unverdünnte Substanz EGDN unter Okklusionsverband (4×6 cm) auf die abraasierte Rückenhaut aufgetragen wurde, zeigten nach den sehr unterschiedlichen Expositionszeiten schwere Methämoglobinämie, die nur einige Tiere überlebten. Ein Tier verendete bereits nach 4 Stunden 20 Minuten, ein anderes erst 7 Tage nach Beendigung des 7 stündigen Versuches. Bei Kaninchen blieb die Auflage des Okklusionsverbandes ohne tödliche Folge [11].

Die Geschwindigkeit, mit der EGDN aus einer Sprengstoffgelatine (93% EGDN) und aus einem Sprengstoffgemisch (22% EGDN) durch die seitliche Bauchhaut der Ratte resorbiert wird, beträgt für die Gelatine $10 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{h}^{-1}$, für das Gemisch $6,5 \text{ mg} \times \text{cm}^{-2} \times \text{h}^{-1}$ [51].

Zur Abschätzung der EGDN-Aufnahme über Haut und Lunge wurden Inhalationsversuche mit radioaktiv markiertem EGDN an der Ratte durchgeführt [59]. Bei Konzentrationen von $133\text{--}428 \text{ mg/m}^3$ Luft wurden im Mittel 20% in der Lunge resorbiert. Daraus schloß man [51, 59], daß Exponierte durch die Verunreinigung der Haut viel stärker der Einwirkung von EGDN ausgesetzt sind als durch Einatmung aus der Luft.

Chronische Toxizität

Manche Versuchstiere (Meerschweinchen, Ratte, Maus) sind nach den Resultaten chronischer Inhalationsversuche weitaus unempfindlicher als der Mensch und vertragen bis zu 30 mal höhere Konzentrationen an EGDN, ohne die beim Menschen charakteristischen Symptome zu zeigen. Der Tod tritt auch nach chronischer Einwirkung erst nach schwerer Schädigung des Blutes ein: Anämie, Methämoglobinämie mit Heinz-Körper-Bildung (s. Tab. 6) [11].

Carcinogenität

Es liegen keine Tierversuche mit EGDN vor. Versuchsergebnisse mit NG an Ratte und Maus waren negativ [60, 61], bis auf eine erhöhte Rate an Adenomen der Hypophyse weiblicher Mäuse [61].

Begründung des MAK-Wertes

Über Ethylenglykoldinitrat (EGDN) liegt eine ungewöhnlich umfangreiche Erfahrung über die Wirkung analytisch-chemisch gut definierter Konzentrationen bei kurzfristiger und Langzeit-Einwirkung beim Menschen am Arbeitsplatz vor. Sie gestatten die Bewertung sowohl der inhalatorischen wie auch der nicht-inhalatorischen und der kombinierten Aufnahme. Die kombinierte Aufnahme über Lunge

Tab. 6. Angaben zur chronischen Inhalationstoxizität von EGDN.

Tierart	Anzahl	Konz. in mg/l \approx ppm	Dauer	äußerliche Befunde	Blutbildbefunde	Sektionsbefunde	Lit.
Katze	1	0,013 \approx 2	8 h/d 5 x/Wo, insg. 1000 d	keine abnormalen Anzeichen	vorübergehende zwischenzeitliche leichte Veränderungen	o. B.	[11]
Katze	1	0,134 \approx 21	8 h/d 5 x/Wo, insg. 1000 d	taumelnder Gang, anfangs Gewichtsverlust, später: o. B.	besonders anfängl., später in wechselndem Maße, Anämie; wechselnde, mäßig hohe Methämoglobinwerte; zeitweilig Leukozytose	(2 Mo nach Versuchsende) Verfettung i. Herzmuskel, Leber, Niere; Pigmentablagerung in Milz u. Leber	[11]
Katze	1	0,14 \approx 22	8 h/d 5 x/Wo, insg. 273 d	anfangs o. B., später Erbrechen, ab 271 d Futterverweigerung, † am 273. d. nach tonisch-klon. Krämpfen	Anämie, Reticulozytose, wechselnde Methämoglobinämie	Hämosiderose i. Leber u. Milz; Milz stark vergrößert; Blutungen i. Leber u. Nieren; hyaline Veränderungen i. d. Glomeruli; Hyperplasie d. Knochenmarks	[11]
Katze	1	0,17 \approx 26	8 h/d 5 x/Wo, insg. 102 d	Erbrechen ab 36. d; Kümern, Gewichtsabnahme; Methämoglobinämie; † am 102. d	starke Anämie u. Methämoglobinämie; später Auftreten v. basophilen Tüpfelzellen u. Normoblasten	Vermehrung d. interlobulären Gewebes d. Leber; Pigmentanhäuf. i. Leber u. Milz; Milzvergrößer. (5,7 g); degenerative Veränd. a. tubul. Apparat d. Niere; Hyperplasie d. Knochenmarks	[11]
Katze	1	0,17 \approx 26	8 h/d 5 x/Wo, insg. 97 d	ab 61. d Appetitlosigkeit; starke Gewichtsabnahme; ab 95. d im Harn: Eiweiß, Erythrozyten, Porphyrin; † am 97. d nach Krämpfen	ab 60. d zunehmende Anämie, später Polychromasie, Anisozytose, mäßige Leukozytose, basophile Tüpfelzellen u. Normoblasten, Methämoglobinämie bis 1 g/100 ml Blut	interstitielle Zellvermehr. i. d. Leber, Pigmentablagerungen i. Milz u. Leber; Milzvergrößer. (10 g); Zellinfiltrate i. Herzmuskel; Hyperplasie d. Knochenmarks	[11]

Tab. 6. (Fortsetzung)

Tierart	Anz zahl	Konz. in mg/l \approx ppm	Dauer	äußerlich Befunde	Blutbildbefunde	Sektionsbefunde	Lit.
Maus	n. a.	0,3 \approx 47	6–8 h/d 6 x/Wo, insg. 14 d	o. B.	o. B.	–	[11]
Maus	n. a.	0,5 \approx 79	6–8 h/d 6 x/Wo, insg. n. a.	Symptome wie bei Ratten (s. u.) zusätzlich tonisch-klon. Krämpfe d. Extremitäten	ab 5. d Heinz-Körper ab 8. d Reticulozytenver- mehr.	–	[11]
Ratte	n. a.	0,5 \approx 79	6–8 h/d 6 x/Wo, insg. 3 Mo	Trägheit, Schläfrigkeit, häufige gesenkte Kopf- haltung; zeitweise krampfartige Atmung	nach 3 Wo Auftreten von Heinz-Körpern	–	[37]
Meer- schweinchen	n. a.	0,5 \approx 79	6–8 h/d 6 x/Wo, insg. 2 Mo	leichte Schläfrigkeit, sonst o. B.	Heinz-Körper, Reticulo- zytenvermehrung	–	[37]

n. a. = nicht angegeben

und Haut, die überwiegend angetroffen wird, sowie die alleinige dermale Aufnahme können nur über ein systematisches Biomonitoring erfaßt werden, wobei die Konzentrationen der unveränderten Verbindung(en) die größte Aussagekraft haben. Befunde an Arbeitern, die nur der Einatmung von EGDN ausgesetzt waren, erlauben aber auch die Ableitung eines MAK-Wertes. Er hat – aus den oben geschilderten Gründen – nur Gültigkeit für diesen Fall der Exposition. Bei dem lange Zeit akzeptierten MAK-Wert von 0,25 ppm treten übereinstimmend nach mehreren Berichten [12, 32, 49] noch in hoher Inzidenz Blutdruckabfall und Kopfschmerz sowie subjektives Unwohlsein und Benommenheit auf. Diese Effekte sind als pharmakologische Wirkungen der auch als Medikamente eingesetzten organischen Nitroverbindungen gut bekannt. Für die Bewertung am Arbeitsplatz müssen sie als unerwünschte toxische Effekte angesehen werden, da sie die Arbeitsfähigkeit beeinträchtigen. Die Wirkungsschwelle für diese Effekte ist bisher nicht eindeutig ermittelt worden. Sie liegt deutlich unterhalb von 0,08 ppm. Der bisher gültige MAK-Wert von 0,25 ml/m³ (ppm) ist daher eindeutig zu hoch angesetzt und bedarf der Revision.

Bei der Aufstellung des MAK-Wertes wird die bekannte Gewöhnung nicht in dem Sinne berücksichtigt, daß damit eine größere Sicherheit verbunden sein könnte. Für die regelhafte Berücksichtigung einer Toleranzentwicklung mangelt es noch an einschlägigen Untersuchungen. Sie müßten insbesondere über die im Zustand der Toleranz veränderte Reaktionsbereitschaft des kardiovaskulären Systems Auskunft geben.

EGDN wird bei den meisten Arbeitsprozessen in hohem Maße über die Haut resorbiert. Hautaufnahme stellt in diesen Fällen das überwiegende Gefahrenmoment dar. Der MAK-Wert erhielt daher den Zusatz „H“.

Literatur

1. Brandner, J. D.: *Industr. engng. Chem.* 30, 681 (1938)
2. McGee, L. C.: *Persönl. Mitteilung* 25. 11. 1959, Hercules Powder Comp., Wilington, Del., USA, zit. in: *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 16, 157 (1958)
3. Lange, R. L., M. S. Reid, D. D. Tresch, M. H. Keelan, V. M. Bernhard, B. S. Coolidge: *Circulation* 46, 666 (1972)
4. Hogstedt, Ch., O. Axelson: *J. occup. Med.* 19, 675 (1977)
5. Hogstedt, Ch., K. Andersson: *J. occup. Med.* 21, 553 (1979)
6. Symanski, H.: *Arch. Hyg. (Berl.)* 136, 139 (1952)
7. Barsotti, M.: *Med. d. Lavoro* 45, 544 (1954)
8. Yamaguchi, M., H. Sakabe, A. Kajita, H. Yoshikawa, M. Hashizume, H. Matsushita, Y. Matsumera: *Bull. nat. Inst. industr. Hlth* 4, 54 (1960)
9. Sakoda, A.: *Jap. J. industr. Hlth* 4, 583 (1962)
10. Lund, R. P., J. Häggendal, G. Johnsson: *Brit. J. industr. Med.* 25, 136 (1968)
11. Gross, E., M. Bock, F. Hellrung: *Naunyn-Schmiedeberg's Arch. exp. Path. Pharmak.* 200, 271 (1942)
12. Hasegawa, H., M. Sato, H. Yoshikawa, H. Sakabe, M. Yamaguchi, K. Hotta: *Bull. nat. Inst. industr. Hlth* 8, 10 (1962)
13. Maccherini, I., E. Camarri: *Med. d. Lavoro* 50, 193 (1959)
14. Hogstedt, Ch., R. Stahl: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 41, 367 (1980)
15. Clark, D. G., M. H. Litchfield: *Brit. J. industr. Med.* 24, 320 (1967)
16. Litchfield, M. H.: *J. pharm. Sci.* 60, 1599 (1971)

18 Ethylenglykoldinitrat

17. Litchfield, M.H.: in F.J. DiCarlo: "Drug Metabolism Reviews", Vol. 2, p. 239, Marcel Dekker, Inc., New York, USA, 1974
18. McChesney, E.W., L. Golberg, C.K. Parekh, J.C. Russell, B.H. Min: *Food Cosmet. Toxicol.* 9, 21 (1971)
19. Reif, G.: *Pharmazie* 5, 276 (1950)
20. Gessner, P.K., D.V. Parke, R.T. Williams: *Biochem. J.* 79, 482 (1961)
21. Smith, L.H., Jr., T.D.R. Hockaday, M.L. Efron, J.E. Clayton: *Trans. Ass. Amer. Phycns* - 77, 317 (1964)
22. Liang, C.C., L.C. Ou: *Biochem. J.* 121, 447 (1971)
23. Winek, C.L., D.P. Shingleton, S.P. Shanor: *Clin. Toxicol.* 13, 297 (1978)
24. Hasegawa, H., M. Sato: *Industr. Hlth* 1, 20 (1963)
25. Williams, A.F., W.J. Murray, B.H. Gibb: *Nature (Lond.)* 210, 816 (1966)
26. Sundell, L., P. Götell, O. Axelson: in Zens, C.: "Occupational Medicine. - Principles and Practical Applications", p. 826, Chicago Year Book Medical Publisher, Inc., Chicago, USA, 1975
27. Götell, P.: *Occup. Hlth Safety* 45, 50 (1976)
28. "Criteria for a recommended standard ... occupational exposure to Nitroglycerin and Ethylene glycol dinitrate", National Institute for Occupational Safety and Health, U.S. Department of Health, Education and Welfare, HEW Publ. No. (NIOSH) 78-167, Washington, USA, 1978
29. Hogstedt, Ch., B. Davidsson: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 41, 373 (1980)
30. Forssman, S., N. Masreliez, G. Johansson, G. Sundell, O. Wilander, G. Boström: *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 16, 157 (1958)
31. Bille, S., E. Sivertssen: *Nord. Med.* 70, 842 (1963)
32. Bartalini, E., G. Cavagna, V. Foa: *Med. d. Lavoro* 58, 618 (1967)
33. Morikawa, Y., K. Muraki, Y. Ikoma, T. Honda, H. Takamatsu: *Arch. environm. Hlth* 14, 614 (1967)
34. Einert, C., W. Adams, R. Crothers, H. Moore, F. Ottoboni: *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 24, 435 (1963)
35. Carmichael, P., J. Lieben: *Arch. environm. Hlth* 7, 424 (1963)
36. Foulger, J.H.: *J. occup. Med.* 20, 789 (1978)
37. Stein, W.: *Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 15, 19 (1956)
38. Barni, M.: *G. Med. leg.* 1, 67 (1955)
39. Barni, M.: *Atti Accad. Fisiocr. Siena Sez. med.-fis.* 4, 221 (1957)
40. Lob, M.: *Rev. méd. Suisse rom.* 85, 489 (1965)
41. Barni, M., P. Martini: *Med. d. Lavoro* 55, 326 (1964)
42. Pferovská, I., J. Teisinger: *Pracov. Lék.* 17, 41 (1965)
43. Yamagawá, M.: *Kogyo Kayakne Kyokaishi* 26, 236 (1965)
44. Lanfranchi, A., P. Beraud: *Presse méd.* 77, 795 (1969)
45. AEHA, U.S. Army Environm. Hyg. Agency, Aberdeen Proving Ground, Md., USA: "Unpublished Report", p. 47, submitted to NIOSH, Aug. 1977 and U.S. Army Environm. Hyg. Agency, Badger Army Ammunition Plant, "Occupational Hlth and Industr. Hyg. Evaluation - Nitroglycerin", p. 62, Special Study No. 99-005-72 (1971), zit. in NIOSH 1978 Ref. 35 and 36
46. Ebright, G.E.: *J. Amer. med. Ass.* 62, 201 (1914)
47. Laws, G.C.: *J. Amer. med. Ass.* 31, 793 (1898)
48. Klock, J.C.: *Amer. Heart J.* 89, 510 (1975)
49. Trainor, D.C., R.C. Jones: *Arch. environm. Hlth* 12, 231 (1966)
50. Munch, J.C., B. Friedland, M. Shepard: *Industr. Med. Surg.* 34, 940 (1965)
51. Gross, E., M. Kiese, K. Resag: *Arch. Toxikol.* 18, 194 (1960)
52. Horhota, S.T., H.L. Fung: *J. pharm. Sci.* 68, 608 (1979)
53. Kylin, B., A. Englund, H. Ehrner-Samuel, S. Yllner: *Proc. 15th Intern. Congr. Occupat. Hlth, Vienna, Vol. 3*, 191 (1966)
54. Marhold, J.V.: "Sbornik Vysledku Toxilogickeho Vystreni Latek A Pripravku", Institut Pro Vychovu Ved. Prac. Chem. Prüm., Prag, CSSR, 1972, zit. in "NIOSH, 1978

Registry of Toxic Effects of Chemical Substances", U.S. Dept. of Hlth, Educ. and Welfare, Cincinnati, Ohio, USA, 1979

55. Suwa, K., M. Sato, H. Hasegawa: *Industr. Hlth* 2, 80 (1964)
56. Komura, S., Y. Yoshitake: *Jap. J. Stud. Alcohol* 6, 85 (1971)
57. Komura, S.: *Acta pharmacol. (Kbh)* 35, 145 (1974)
58. Gross, E., M. Kiese, K. Resag: *Arch. Toxikol.* 18, 331 (1960)
59. Frimmer, M., E. Gross, M. Kiese, K. Absag: *Arch. Toxikol.* 18, 200 (1960)
60. Takayama, S.: *Pharmacometrics* 9, 217 (1975)
61. Suzuki, K., K. Sudo, T. Yamamoto, K. Hashimoto: *Pharmacometrics* 9, 229 (1975)

abgeschlossen am 4.5.1981

E
H

