

1,1-Dimethylhydrazin

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

1,1-Dimethylhydrazin;
Kanzergenität; Keimzell-
mutagenität; Toxizität;
DNA-Methylierung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,1-dimethylhydrazine [51-14-7] considering all toxicological end points. The acute toxicity of 1,1-dimethylhydrazine is caused by depletion of gamma-aminobutyric acid leading to the effects on the central nervous system. After chronic and subchronic exposure, target organs were blood, liver, nervous system, colon and spleen in dogs and liver and colon in rats. In mice, the substance caused lesions in the nose, lungs and gall bladder. In carcinogenicity studies, inhaled 1,1-dimethylhydrazine lead to tumours in the lungs, pituitary gland and pancreas in rats and to thyroid carcinomas, haemangiosarcomas and Kupffer cell sarcomas in mice. Ultra-pure 1,1-dimethylhydrazine induced tumours in the lungs, liver, blood vessels and the nasal mucosa of mice. Orally applied, it caused tumours in the liver and pituitary gland of rats, in the blood vessels, lungs and kidneys of mice and in the blood vessels and colon of hamsters. Therefore 1,1-dimethylhydrazine remains classified in Carcinogen Category 2. No maximum concentration at the workplace (MAK value) can be derived. The substance is clastogenic and mutagenic in bacteria and soma cells in vitro and clastogenic in several organs after exposure in vivo. On the basis of these effects and its ability to inhibit DNA synthesis in mouse testes after oral application, 1,1-dimethylhydrazine has been classified in Germ Cell Category 3 A. 1,1-Dimethylhydrazine is irritating to the skin of dogs, guinea pigs and rabbits and to the eyes of rabbits. Due to the low LD₅₀ values determined in animals after dermal application and potential genotoxic effects after dermal application, the "H" designation (for substances for which skin contact contributes to systemic toxicity) has been retained. Although no studies considering the sensitizing potential are available, the "Sh" (for substances which cause sensitization of the skin) has been retained due to its structural similarity to the known contact allergen hydrazine.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
1,1-Dimethylhydrazin.
MAK-Begründung, Nachtrag.
MAK Collect Occup Health Saf.
2021 Dez;6(4):Doc076.
DOI: https://doi.org/10.34865/mb5714d6_4ad

Manuskript abgeschlossen:
14 Apr 2020

Publikationsdatum:
30 Dez 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative
Commons Namensnennung 4.0
International Lizenz](#).



MAK-Wert	–
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption (1973)	H
Sensibilisierende Wirkung (1973)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (1980)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2020)	Kategorie 3 A
BAT-Wert	–
Synonyma	Dimazin N,N-Dimethylhydrazin unsymmetrisches Dimethylhydrazin
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1,1-Dimethylhydrazin
CAS-Nr.	57-14-7
Formel	$H_2N-N(CH_3)_2$ $C_2H_8N_2$
Molmasse	60,10 g/mol
Schmelzpunkt	–58 °C (IFA 2019)
Siedepunkt bei 1013 hPa	63 °C (IFA 2019)
Dichte bei 20 °C	0,78 g/cm ³ (IFA 2019)
Dampfdruck bei 20 °C	164 hPa (IFA 2019)
log K _{OW}	–1,19 (ber.; NCBI 2019)
Löslichkeit	mischbar mit Wasser (NCBI 2019)
pK _s -Wert bei 25 °C	7,21 (NCBI 2019)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 2,494 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,401 ml/m³ (ppm)
Hydrolysestabilität	k. A.
Herstellung	Reaktion von Monochloramin und Dimethylamin (NCBI 2019)
Verwendung	Lösungsmittel, Intermediat und Raketentreibstoff (NCBI 2019)

Zu 1,1-Dimethylhydrazin liegt eine Begründung aus dem Jahr 1973 vor (Henschler 1973). Eine Neubewertung des Stoffes, insbesondere seiner kanzerogenen Wirkung und der breiteren Datenlage aus den seit 1972 erfolgten Studien, liegt diesem Nachtrag zu Grunde.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,1-Dimethylhydrazin wirkt an der Haut von Hunden sowie am Auge von Kaninchen reizend.

Nach sechsmonatiger Inhalation treten bei Ratten bei 5 ml/m³ Lungenadenome, Hypophysenadenome und Inselzelladenome und bei Mäusen bei 0,5 ml/m³ Schilddrüsenkarzinome sowie bei 5 ml/m³ Hämangiosarkome und Kupferzellsarkome auf. Mit reinem 1,1-Dimethylhydrazin entwickeln sich bei Mäusen nach zwölfmonatiger Exposition gegen 5 ml/m³ Lungenadenome, Leberadenome, Lymphome, Nasenschleimhautadenome, Osteome sowie Hämangiome in erhöhter Inzidenz. Bei zweijähriger oraler Aufnahme von 7,9 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag treten bei Ratten Hypophysenadenome und hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf. Bei Mäusen entwickeln sich bei ähnlicher Dosis Hämangiome, Hämangiosarkome sowie Nierenadenome und ab 2 mg/kg KG und Tag Lungentumoren. Bei Hamstern führt die Applikation von etwa 130 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag mit dem Trinkwasser zu Angiomen und Angiosarkomen, Dickdarntumoren, Nebennierenadenomen und subkutane Gaben zu malignen Nervenentumoren.

Nach chronischer und subchronischer Exposition sind die Zielorgane bei Hunden Blut, Leber, Darm, Nervensystem und Milz, bei Ratten Darm und Leber, bei Mäusen Nase, Lunge, Gallenblase und Endometrium.

Valide Studien zur Entwicklungstoxizität liegen nicht vor.

Ein hautsensibilisierendes Potential erscheint für 1,1-Dimethylhydrazin wahrscheinlich, da Hydrazin ein starkes Kontaktallergen ist und Kreuzreaktionen zwischen Hydrazinderivaten bekannt sind (Greim 1997). Spezifische Untersuchungen für 1,1-Dimethylhydrazin liegen jedoch nicht vor.

Obwohl viele ältere und nicht aktuellen Prüfrichtlinien entsprechende Studien zur Bewertung vorliegen kann folgende Aussage zur Genotoxizität getroffen werden:

In vitro wirkt 1,1-Dimethylhydrazin in Bakterien und Säugerzellen mutagen und klastogen. Mehrere In-vivo-Untersuchungen bestätigen eine DNA-schädigende Wirkung inklusive DNA-Adduktbildung in Säugerzellen. Zudem lassen die Ergebnisse aus In-vivo-Studien und die Gesamtbetrachtung aller Daten zur Genotoxizität den Schluss zu, dass die Substanz in Somazellen klastogen ist. Des Weiteren liegen Nachweise dafür vor, dass 1,1-Dimethylhydrazin die Keimzellen erreicht und dort klastogen wirkt.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Neurotoxizität

1,1-Dimethylhydrazin kann mit Derivaten von Vitamin B6 Hydrazone bilden, was zu einer Beeinträchtigung von Prozessen führt, welche Vitamin B6 als Kofaktor benötigen. Eine Funktionsänderung des Gamma-Aminobuttersäure-Rezeptors wurde als Erklärung für die aufgetretenen zentralnervösen Effekte vermutet. Dementsprechend treten bei Verabreichung von letalen oder nahezu letalen Dosen Zittern, Erbrechen und Krämpfe auf (ATSDR 1997; Kennedy 2012).

2.2 Genotoxische Wirkung und Kanzerogenität

Im Metabolismus der Substanz können hochreaktive Zwischenprodukte wie Methylradikale entstehen, welche DNA, RNA oder andere Zellkomponenten schädigen können (ATSDR 1997). So wurde eine Methylierung von DNA-Basen mit Bildung von N7-Methylguanin in vivo (Sagelsdorff et al. 1988) und N3-Methyladenin, O6- und N7-Methylguanin in vitro (Kumari et al. 1985) nachgewiesen. In verschiedenen Tests sind DNA-schädigende, mutagene und klastogene

Wirkungen aufgetreten ([Abschnitt 5.5](#)). Diese werden als ursächlich für die krebserzeugende Wirkung der Substanz angesehen.

2.3 Lokale Reizwirkung

Aufgrund seiner alkalischen Eigenschaften in wässriger Lösung wirkt 1,1-Dimethylhydrazin an den Augen, der Haut und den Schleimhäuten stark irritierend (ECHA 2019; Kennedy 2012). Konkrete Belege für diese Aussagen fehlen.

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Daten aus Humanstudien liegen nicht vor.

Affen, Hunden, Katzen und Ratten wurde ^{14}C -1,1-Dimethylhydrazin oder nicht radioaktiv markiertes 1,1-Dimethylhydrazin intraperitoneal verabreicht. Hierbei erhielten die Ratten 10, 20, 30, 40 oder 50 mg/kg KG. Zusätzlich erhielten je zwei Kaninchen eine einmalige intravenöse Dosis von 50 mg/kg KG. Zwei weiblichen Katzen wurden 10 mg/kg KG verabreicht und vier weiblichen Katzen 50 mg/kg KG. Sieben männliche und elf weibliche Hunde erhielten 100 mg/kg KG. Affen erhielten Dosen von 1, 5, 10, 20, 30, 40 oder 100 mg/kg KG. Bei den Dosen 1–30 mg/kg KG wurde ein Tier, und bei 40 und 100 mg/kg KG drei bzw. 15 Tiere eingesetzt. Es wurde eine schnelle Resorption der Substanz in das Blut nach intraperitonealer Injektion festgestellt. Da bei Ratten im Blutplasma zwei bis 24 Stunden nach der Dosisgabe keine Radioaktivität mehr detektiert wurde, ist von einer raschen Verteilung der Substanz im Gewebe und einer schnellen Exkretion auszugehen. Dementsprechend fiel auch die Menge an Radioaktivität im Blutplasma der Affen eine Stunde nach der Dosisgabe ab und es wurde dort nach 24 Stunden keine Radioaktivität mehr detektiert. Von Katzen und Hunden wurde ähnlich viel radioaktiv markierte Substanz (30–50 %) mit dem Urin ausgeschieden, bestehend aus der Muttersubstanz. Bei Kaninchen fanden sich vergleichsweise höhere Anteile an Radioaktivität in Leber und Dickdarm (8,9 % in der Leber, 11,6 % im Dickdarm zwei Stunden nach Dosisgabe). Dies wurde jedoch nicht bei den anderen Spezies untersucht, da keine Akkumulation der Substanz in spezifischen Organen oder Geweben vermutet wurde (Back et al. 1963).

Je zwei Sprague-Dawley-Ratten pro Dosis wurde einmalig ^{14}C -1,1-Dimethylhydrazin intraperitoneal injiziert. Die Dosierungen betragen 20, 60 und 80 mg/kg KG. Nach 53 Stunden waren 21 %, 12 % bzw. 19 % der injizierten Radioaktivität als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet worden. Mit dem Urin wurden 56 %, 53 % bzw. 70 % der applizierten Radioaktivität ausgeschieden und in den Geweben verblieben 24 %, 35 % bzw. 11 % (Dost et al. 1966).

Sechs weiblichen Sprague-Dawley-Ratten wurde 40 mg ^{14}C -1,1-Dimethylhydrazin/kg KG intraperitoneal injiziert. Nach 30 Minuten und nach vier Stunden wurde die Verteilung der Radioaktivität in den Geweben und den Ausscheidungsprodukten von jeweils drei Versuchstieren untersucht. Weniger als 2 % der Dosis wurden abgeatmet. Etwa 19 % der injizierten Radioaktivität wurden vier Stunden nach der Injektion im Urin detektiert. Im Urin fanden sich der Metabolit Glucosdimethylhydrazon (3–10 % der ausgeschiedenen Radioaktivität) und die Muttersubstanz 1,1-Dimethylhydrazin (50–60 % der ausgeschiedenen Radioaktivität). Zudem wurden 20 bis 25 % der ausgeschiedenen Radioaktivität auf einen nicht identifizierten Metaboliten zurückgeführt. Leber und Blut enthielten vier Stunden nach Dosisgabe 3,7 % bzw. 2,7 % der applizierten Radioaktivität. In der Karkasse verblieben 51,2 % und somit lag die gesamte Wiederfindung bei 77,7 %. Bei den Tieren, welche 30 Minuten nach der Dosisgabe untersucht wurden, betragen die Radioaktivitätsanteile in Urin und Karkasse 5,7 % bzw. 75,8 % (Mitz et al. 1962).

Ratten wurde ^{14}C -1,1-Dimethylhydrazin in Dosen von 20, 40 oder 60 mg/kg KG intraperitoneal injiziert. Sieben Stunden nach der Dosisgabe wurden 23 %, 19 % bzw. 12 % der Radioaktivität als $^{14}\text{CO}_2$ abgeatmet. Zudem wurde bei Ratten, die eine Dosis von 11 mg/kg KG erhielten, 12 % als $^{14}\text{CO}_2$ vier Stunden nach Dosisgabe detektiert. Bei dieser Dosis waren zusätzlich 25 % der applizierten Radioaktivität im Tierkörper verteilt und 43 % davon wurden mit dem Urin ausgeschieden. Es wurde keine Akkumulation der Substanz in spezifischen Organen oder Geweben vermutet. Der höhere

Anteil an detektiertem $^{14}\text{CO}_2$ im Vergleich zur Studie von Mitz et al. (1962) bei gleicher Dosis von 40 mg/kg KG lässt sich durch ein spezifischeres Messverfahren und eine höhere Versuchstieranzahl erklären (NIOSH 1978).

Nach offener dermaler Applikation (Auftragen mit dem Glasstab) von 0,3; 0,6; 1,2 oder 1,8 g 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG auf die Brusthaut von narkotisierten Hunden (3–4 Mischlinge) wurde nach 30 Sekunden 1,1-Dimethylhydrazin im arteriellen Blut nachgewiesen. Die höchste Konzentration betrug 125 mg/l und wurde 120 bis 180 Minuten nach Beginn der Applikation von 1,2 g/kg KG gemessen. Dagegen resultierten die geringeren Dosen immer in Blutspiegeln unter 5 mg/l. Die maximale Konzentration im Urin betrug 600 mg/l und wurde nach 300 Minuten bei der Dosis von 1,2 g/kg KG gemessen. Die Dosis von 1,8 g/kg KG führte nur zu 200 mg/l Urin. Es wurde versucht, eine zusätzliche Aufnahme der Substanz über die Lunge zu verhindern, indem sich die Tiere in einem Abzug befanden (Smith und Clark 1971). Ob dadurch jedoch tatsächlich eine inhalative Aufnahme verhindert wurde, ist unklar. Deshalb und aufgrund der unplausiblen berichteten toxikokinetischen Daten bestehen Zweifel an der Validität der Studie.

3.2 Metabolismus

Als Metaboliten von 1,1-Dimethylhydrazin in vivo wurden Kohlendioxid (Dost et al. 1966; Mitz et al. 1962) und Glucosdimethylhydrazon nachgewiesen (Mitz et al. 1962).

In In-vitro-Untersuchungen wurde die Bildung von Formaldehyd und Monomethylhydrazin beobachtet (Prough et al. 1981). Mikrosomen aus Ratten- und Hamsterleberzellen benötigten für die N-Demethylierung der Substanz NADPH und Sauerstoff, und die Reaktion wurde durch Zugabe von Flavin-Monooxygenaseinhibitoren, jedoch nicht durch Cytochrom-P450-Inhibitoren gehemmt (Prough et al. 1981). Die Rattenleberschnitte wurden mit der Substanz inkubiert, was zu einem Abbau zu Kohlendioxid führte. Mit Rattenlebermikrosomen und S9-Fraktion wurde Formaldehyd gebildet (Godoy et al. 1983).

In Gegenwart von Rattenlebermikrosomen und -hepatozyten wurden aus 1,1-Dimethylhydrazin Methylradikale gebildet, was durch Inhibition von Cytochrom-P450 und der flavinhaltigen Monooxygenasen verhindert werden konnte. Die Autoren vermuten, dass die Methylradikale aus dem gebildeten Monomethylhydrazin entstehen (Albano et al. 1993; Tomasi et al. 1987).

In der DNA von Leberzellen von Sprague-Dawley-Ratten ließ sich eine Methylierung an der N7-Position des Guanins feststellen (Sagelsdorff et al. 1988). Aus dieser Methylierung kann auf ein intermediär gebildetes Methylazoniumion als alkylierende Spezies geschlossen werden (Augusto et al. 1990).

In In-vitro-Versuchen mit humanen Fibroblasten wurden N7- und O6-Methylguanin sowie N3-Methyladenin nach der Exposition gegen 1,1-Dimethylhydrazin detektiert (Kumari et al. 1985).

Insgesamt ist eine Flavinmonooxygenase-katalysierte N-Demethylierung zu Monomethylhydrazin anzunehmen, aus dem durch Flavinmonooxygenase oder Cytochrom-P450 Methylradikale entstehen. Durch Oxidation der Methylgruppen entsteht Formaldehyd, daraus Kohlendioxid. Im Verlauf der Metabolisierung entsteht vermutlich das Methylazoniumion.

Abbildung 1 zeigt die verschiedenen Abbauege im Metabolismus von 1,1-Dimethylhydrazin.

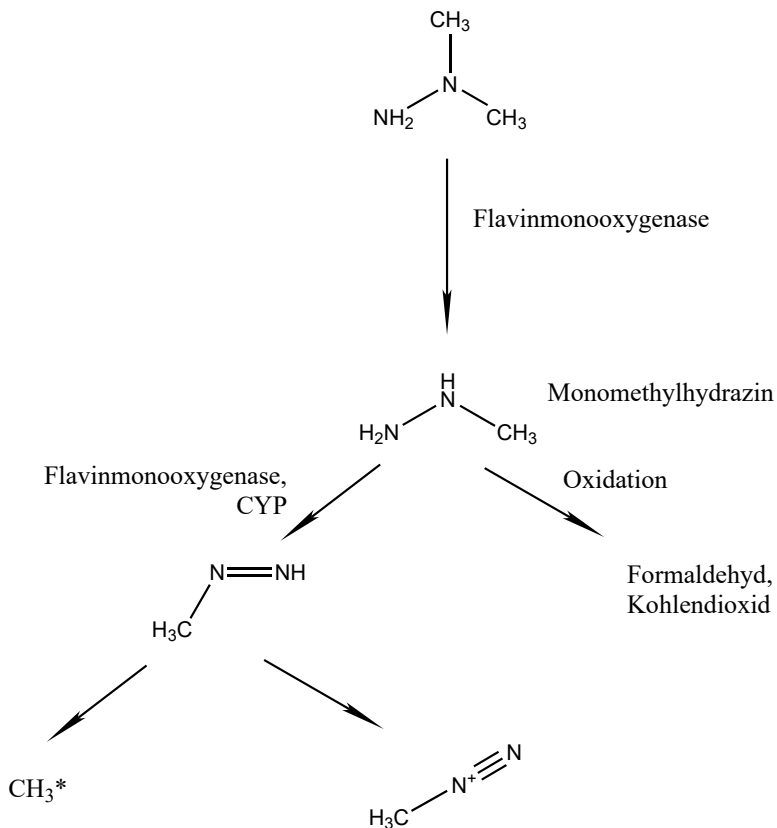


Abb. 1 Metabolismus von 1,1-Dimethylhydrazin; CYP: Cytochrom-P450

3.2.1 Fazit

Es ist von einer schnellen Aufnahme von 1,1-Dimethylhydrazin in das Blut und einer systemischen Verteilung der Substanz im Körper auszugehen. Unter Wirkung von Cytochrom-P450 und flavinhaltigen Monooxygenasen kann 1,1-Dimethylhydrazin demethyliert und in Methylradikale und andere hochreaktive Intermediate (möglicherweise Methyl diazoniumionen) umgewandelt werden. 1,1-Dimethylhydrazin wird als Kohlendioxid abgeatmet und unverändert oder als Glucosdimethylhydrazon mit dem Urin ausgeschieden.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Ein Fallbericht beschreibt die medizinische Behandlung eines 31-jährigen Mannes, der bei einem Explosionsunfall gegen 1,1-Dimethylhydrazin exponiert war (Konzentration nicht angegeben). Neben schweren Verbrennungen erlitt der Patient Atemnot und neurologische Schäden, die sich in Verwirrung und Unruhe sowie Krämpfen äußerten. Auch waren die Leberenzymwerte im Blut deutlich erhöht. Die Symptome konnten erfolgreich mit einer Pyridoxingabe behandelt werden. Später entwickelten sich jedoch Zeichen einer Polyneuritis (Dhennin et al. 1988).

4.2 Wiederholte Exposition

In einem Fallbericht wird die Exposition von fünf Laborarbeitern gegen 1,1-Dimethylhydrazin über einen Zeitraum von sechs Monaten in geringer, aber nicht spezifizierter Konzentration beschrieben. In den ersten drei Monaten fand die Exposition an sechs Tagen pro Woche und zehn Stunden je Tag statt, danach folgten sechs bis acht zusätzliche vierstündige Expositionen. Anhand des Cephalin-Cholesterin-Flockungstests wurden hepatotoxische Wirkungen festgestellt (US EPA 2009).

In einer Studie wurde die Auswirkung einer Exposition gegen eine unbekannte Konzentration von 1,1-Dimethylhydrazin durch Befragung von 1193 Arbeitern der dänischen Luftwaffe untersucht. Blut und Urin der Arbeiter wurden von 1961 bis 1964 alle drei oder vier Monate untersucht. Es ließen sich bei 47 Arbeitern erhöhte Alaninaminotransferase-Konzentrationen im Blut an mindestens einem Untersuchungszeitpunkt nachweisen, was auf eine Schädigung der Leber durch die Substanz hindeutet (US EPA 2009).

Beide Studien sind schon in der Begründung zu den Methylhydrazinen aus dem Jahr 1973 beschrieben (Henschler 1973).

Epidemiologische Kanzerogenitätsstudien mit Beschäftigten an Raketenteststationen sind unter [Abschnitt 4.7](#) aufgeführt.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.4 Allergene Wirkung

Ein hautsensibilisierendes Potential erscheint für 1,1-Dimethylhydrazin plausibel, da Hydrazin ein starkes Kontaktallergen ist und Kreuzreaktionen zwischen Hydrazinderivaten bekannt sind (Greim 1997). Spezifische Untersuchungen für 1,1-Dimethylhydrazin liegen jedoch nicht vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.7 Kanzerogenität

Bei Hydrazin-exponierten Arbeitern einer Raketenteststation in den USA wurde eine erhöhte Inzidenz an Lungenkrebs und kolorektalen Tumoren beobachtet. Die Beschäftigten (6044 in der hinsichtlich Mortalität beobachteten Kohorte mit 600 Krebsfällen, 5049 in der Krebsinzidenzkohorte mit 691 Krebsfällen) waren durch den Umgang mit Raketentreibstoffen in den Jahren 1950 bis 1993 neben Hydrazin auch gegen Monomethylhydrazin und 1,1-Dimethylhydrazin exponiert. Auf Basis einer Job-Exposure-Matrix wurden die Arbeiter als niedrig (Kontrolle, n=3401 und 2800 Beschäftigte in Mortalitäts- bzw. Krebsinzidenzkohorte), mittel (n=1593 und 1394 Beschäftigte in Mortalitäts- bzw. Krebsinzidenzkohorte) und hoch (n=1050 und 850 Beschäftigte in Mortalitäts- bzw. Krebsinzidenzkohorte) exponiert eingeschätzt. Bei Berücksichtigung einer Lag-Phase von 20 Jahren ergaben sich für die mittlere und hohe Expositionsgruppe bezüglich der Inzidenz relative Lungenkrebsrisiken von 1,18 (95%-Konfidenzintervall (KI): 0,62–2,24) bzw. 2,49 (95%-KI: 1,28–4,86) im Vergleich zu niedrig Exponierten. Der Dosis-Wirkungs-Trend war statistisch signifikant. Der Raucherstatus konnte nur für einen Teil der Beschäftigten ermittelt werden. Rauchen stellt nach Ansicht der Autoren keinen Störfaktor dar, da sie in den untersuchten Gruppen keinen unterschiedlichen Raucherstatus postulierten und die Risiken für die mit Rauchen assoziierten anderen Krebslokalisationen nicht erhöht waren. Für Colon- und Rektumtumoren wurden in beiden Expositionsgruppen relative Risiken von 1,75 (95%-KI: 0,93–3,30) bzw. 2,16 (95%-KI:

1,02–4,59) erhalten, für die ebenfalls ein statistisch signifikanter Dosis-Wirkungs-Trend festgestellt wurde. Auch ohne Berücksichtigung einer Lag-Phase waren die Risiken für diese Lokalisationen ähnlich und in der höchsten Expositionsgruppe statistisch signifikant (Ritz et al. 2006).

In einer weiteren Untersuchung dieser Kohorte wurde in der Gesamtkohorte insgesamt kein erhöhtes Mortalitätsrisiko bezüglich Lungenkrebs (0,89 (95%-KI: 0,78–1,02)) oder kolorektalen Karzinomen (0,97 (95%-KI: 0,75–1,22)) festgestellt. Relative Risiken für die 315 Prüfstandmechaniker, die als wahrscheinlich gegen Hydrazine exponiert eingeschätzt wurden, waren 1,67 (95%-KI: 0,54–3,89) für kolorektale Karzinome und 1,45 (95%-KI: 0,81–2,39) für Lungenkrebs (Boice et al. 2006).

Die beiden Untersuchungen unterscheiden sich bei der Auswertung der Daten zur Kohorte bezüglich der Expositionsabschätzung. Während Ritz et al. (2006) 2643 von 6044 Personen als mittel oder hoch gegenüber Hydrazin exponiert einstufte, gehen Boice et al. (2006), basierend auf 8372 Personen, deren Mortalität untersucht wurde, bei lediglich 315 der insgesamt 1642 Prüfstandmechaniker von einer möglichen Hydrazin-Exposition aus. Boice et al. (2006) beschreiben eine Exposition, die vorwiegend gegen Monomethylhydrazin stattfand. Generell ist aber von einer Mischexposition gegen Hydrazin, 1,1-Dimethylhydrazin und Monomethylhydrazin auszugehen bzw. ist diese nicht auszuschließen. Somit stützen die Ergebnisse den Verdacht auf eine humankanzerogene Wirkung der Substanz, jedoch ist die Datenlage für einen konkreten Nachweis hierfür nicht belastbar genug.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die akute Toxizität von 1,1-Dimethylhydrazin wurde an Hunden (Beagle) nach vierstündiger inhalativer Exposition gegen Konzentrationen von 24, 52 oder 111 ml/m³ untersucht. Die Mortalität betrug 0/3, 1/3 und 3/3 Tieren in den jeweiligen Konzentrationsgruppen. Es traten Krämpfe, Erbrechen und Atembeschwerden auf (ATSDR 1997). Für Hunde wurden LC₅₀-Werte von 22 300, 3580 und 981 ml/m³ für 5, 15 bzw. 60 Minuten abgeleitet. Auch in diesen Studien wurden Krämpfe und Erbrechen beobachtet (Weeks et al. 1963).

LC₅₀-Werte von 24 500, 8230, 4010, 1410 und 252 ml/m³ wurden für männliche Ratten bei Expositionszeiten von 5, 15, 30, 60 bzw. 240 Minuten abgeleitet. Die Symptome nach der Exposition waren Unruhe der Tiere bis zu auftretenden Krämpfen vor der Letalität (Weeks et al. 1963).

Für Mäuse wurde eine LC₅₀ von 172 ml/m³ nach 4-stündiger Exposition angegeben. Es zeigten sich Unruhe, Atemnot, Exophthalmus und Krämpfe (ATSDR 1997).

Die LC₅₀ für Hamster nach 4-stündiger Inhalation lag bei 392 ml/m³ (ATSDR 1997).

5.1.2 Orale Aufnahme

Der LD₅₀-Wert nach oraler Aufnahme liegt bei 360 mg/kg KG für Ratten (US EPA 2009). Ein weiterer Wert für Ratten von 122 mg/kg KG wurde berichtet (IFA 2019).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Nach dermalen offener Applikation (Auftragen mit dem Glasstab) von 0,3; 0,6; 1,2 oder 1,8 g 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG auf die Brusthaut von narkotisierten Hunden (3–4 Mischlinge) lag die Mortalität sechs Stunden nach der Applikation bei 1/4, 0/3, 1/3 bzw. 3/3 Hunden. Vor dem Eintritt des Todes wurden Krämpfe und Erbrechen beobachtet. Hierbei wurde versucht, eine zusätzliche Aufnahme der Substanz über die Lunge zu verhindern, indem die Tiere in einen

Abzug gesetzt wurden (Smith und Clark 1971). Ob dadurch jedoch tatsächlich eine inhalative Aufnahme verhindert wurde, ist unklar.

Bei dermalen Applikation wurden an Ratten, Kaninchen und Meerschweinchen LD₅₀-Werte von 770 bis 1329 mg/kg KG bestimmt (IFA 2019).

5.1.4 Fazit

Die akute Toxizität von 1,1-Dimethylhydrazin ist primär sowohl durch Schädigungen des zentralen Nervensystems in Form von auftretenden Muskelkrämpfen und Konvulsionen als auch durch eine Schädigung der Atemwege bis hin zum Lungenkollaps sowie Erbrechen und Verhaltensänderungen in Tierstudien charakterisiert (US EPA 2009).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Eine Zusammenfassung der Experimente mit wiederholter inhalativer Gabe ist in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

In mehreren Studien wurden Nerven-, Blut-, Leber- und Milzschäden sowie Verluste an Körpergewicht bei Hunden festgestellt. Bei Mäusen und Ratten wurden Atemnot, Krämpfe und Lethargie beobachtet und es kam zu erhöhten Fettablagerungen in den Rattenlebern. Zudem wurden in Mäusen ab einer Exposition von 0,05 ml/m³ hyaline Degenerationen in der Gallenblase und Zysten im Endometrium als nicht kanzerogene Endpunkte nachgewiesen. In den Tiergruppen, die gegen 0,5 und 5 ml/m³ exponiert waren, wurden Schädigungen der Leber (Kongestionen, Angiektasien) und der Lunge (Kongestionen, lymphoide Hyperplasien) diagnostiziert. Die festgestellten Zysten im Endometrium der Mäuse waren konzentrationsabhängig und können als sensitivste, nicht krebserzeugende Wirkung der Substanz angesehen werden. Bei Mäusen wurden zudem Schädigungen der Nasenschleimhäute beobachtet. Goldhamster waren die am wenigsten empfindliche Spezies. In dieser Tiergruppe konnten keine substanzbasierten Schädigungen nachgewiesen werden (Haun et al. 1984). Da Nagetiere und Hunde erst 18 Monate bzw. fünf Jahre nach Expositionsende histopathologisch untersucht wurden, ist die Ableitung einer NOAEC nicht möglich.

Tab. 1 Wirkungen von 1,1-Dimethylhydrazin nach wiederholter inhalativer Exposition

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, 3 ♂	13 Wochen 0, 25 ml/m ³ , 26 Wochen 0, 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit k. A.	5 ml/m³: Körpergewichtsverlust, RBC, Hb, Hct ↓, indirektes Bilirubin ↑, Hämosiderose Milz; 25 ml/m³: Körpergewichtsverlust, Mortalität 1/3, Krämpfe, Salivation, Diarrhoe, Erbrechen, Fieber, Schwäche, Atembeschwerden, Bewegungskordinationsstörungen, Hb, Hct ↓, Hämosiderose Milz u. Leber	Rinehart et al. 1960
Ratte, Wistar, 20 ♂	6 Wochen 0, 140 ml/m ³ , 7 Wochen 0, 75 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit k. A.	75 ml/m³: Atemnot, Lethargie; 140 ml/m³: Tremor, Körpergewichtszunahme ↓, Mortalität 1/20	
Maus, CF-1, 30 ♀	6 Wochen 0, 140 ml/m ³ , 7 Wochen 0, 75 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, Reinheit k. A.	75 ml/m³: Konvulsionen, Mortalität 8/20; 140 ml/m³: Mortalität 29/30, Körpergewichtszunahme ↓, Tremor	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Hund, Beagle, je 4 ♂, ♀, 16 ♀ Kontrollen	6 Monate 0; 0,05; 0,5; 5 ml/m ³ (mit 0,12 % DMNA), 6 h/d, 5 d/w, 5 Jahre Nachbeobachtung, Reinheit k. A	5 ml/m³: während der Exposition: ALT ↑, BSP-Retention ↑	Haun et al. 1984
Hamster, Syrischer Goldhamster, 200 ♂, 400 Kontrollen	6 Monate 0; 0,05; 0,5; 5 ml/m ³ (mit 0,12 % DMNA), 6 h/d, 5 d/w, 18 Monate Nachbeobachtung, Reinheit k. A	bis 5 ml/m³: keine auf 1,1-Dimethylhydrazin beruhenden Effekte	
Ratte, F344, 200 ♂	6 Monate 0; 0,05; 0,5; 5 ml/m ³ (mit 0,12 % Nitrosamine), 6 h/d, 5 d/w, 18 Monate Nachbeobachtung, Reinheit k. A	ab 0,05 ml/m³: Leber: Fetteinlagerungen	
Maus, C57BL/6, 400 ♀, 800 Kontrollen	6 Monate 0; 0,05; 0,5; 5 ml/m ³ (mit 0,12 % DMNA), 6 h/d, 5 d/w, 18 Monate Nachbeobachtung, Reinheit k. A	ab 0,05 ml/m³: hyaline Degeneration in Gallenblase, Zysten d. Endometriums; ab 0,5 ml/m³: Lungenschäden; 5 ml/m³: Leber: Angiektasie	
Maus, C57BL/6, 200 ♀	12 Monate 0, 5 ml/m ³ (mit <35 µg DMNA/l), 6 h/d, 5 d/w, 12 Monate Nachbeobachtung, Reinheit k. A	5 ml/m³: Körpergewicht ↓, Nase: Entzündung, Hyperplasie, Dysplasie, Plattenepithelmetaplasie; Anus: Erosion, Prolaps; Gefäßsystemschäden, hyaline Degeneration der Gallenblase (nicht stat. sign.), Zysten des Endometriums u. der Ovarien (nicht stat. sign.)	

ALT: Alaninaminotransferase; BSP: Bromsulphthalein; DMNA: Dimethylnitrosamin; Hb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; k. A.: keine Angabe; RBC: Erythrozyten

5.2.2 Orale Aufnahme

In einer unveröffentlichten Studie wurde F344-Ratten (70 Tiere je Geschlecht und Gruppe) 0, 1, 50 oder 100 mg 1,1-Dimethylhydrazin/l Trinkwasser für 24 Monate zugeführt. Die durchschnittliche Aufnahme betrug 0; 0,07; 3,2 oder 6,2 mg/kg KG und Tag für männliche Ratten bzw. 0; 0,1; 4,5 oder 7,9 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten. Es traten statistisch signifikante Reduktionen der Körpergewichte bei den weiblichen Ratten der mittleren und hohen Dosisgruppe auf. Bei den männlichen Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe wurde eine reduzierte Trinkwasseraufnahme beobachtet. Die Mortalität betrug in den beschriebenen Dosisgruppen 36 %, 36 %, 28 % und 18 % und bei den weiblichen Tieren 32 %, 24 %, 28 % und 10 %. Hämatologische Untersuchungen ergaben keine Befunde. Bei den weiblichen Tieren wurde ab 4,5 mg/kg KG und Tag eine Hornhauttrübung festgestellt. Ein NOAEL von 0,1 mg/kg KG und Tag und ein LOAEL von 4,5 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten wurde angegeben (US EPA 2009). Die Studie lag auch der US EPA nicht im Original vor.

CD-1-Mäuse (90 Tiere je Geschlecht und Gruppe) erhielten 24 Monate lang 0, 40 oder 80 mg 1,1-Dimethylhydrazin/l Trinkwasser. Die durchschnittliche Aufnahme lag bei 0; 7,34 oder 13,71 mg/kg KG und Tag bei den männlichen Mäusen und bei 0; 11,59 oder 21,77 mg/kg KG und Tag bei den weiblichen Mäusen. Die Mortalität der Tiere betrug 70 %, 76 % und 98 % bei den männlichen sowie 58 %, 92 % und 92 % bei den weiblichen Mäusen. Bei den exponierten Tieren beider Geschlechter war der Trinkwasserverbrauch reduziert und die Nahrungsaufnahme sporadisch vermindert. Das Körpergewicht der weiblichen Tiere war in der höchsten Dosisgruppe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch

signifikant reduziert (10 %). Es traten statistisch signifikante Veränderungen der hämatologischen Parameter bei den männlichen Tieren auf, die nicht näher spezifiziert wurden. Diese Veränderungen setzten nach sechs Monaten in der höchsten Dosisgruppe und nach zwölf Monaten in der niedrigen Dosisgruppe ein. Alaninaminotransaminase- und Sorbitdehydrogenase-Konzentrationen im Blut nahmen bei den exponierten weiblichen und männlichen Tieren zu. Es zeigten sich bei den männlichen Tieren verstärkte Ausprägungen der Leberläppchen sowie eine Entwicklung von Lungen- und Leberknoten. Diese setzte bei männlichen Tieren nach acht Monaten und bei weiblichen Tieren nach zwölf Monaten ein. Bei männlichen Tieren wurden multifokale, chronische Entzündungen (im Zeitraum von 12–24 Monaten) sowie Hypertrophien und Nekrosen diagnostiziert. Es entwickelten sich bei den exponierten weiblichen und männlichen Mäusen beider Dosisgruppen Hämosiderose und Hämatopoese in der Milz (US EPA 2009). Ein NOAEL wurde nicht erhalten. Die Studie lag auch der US EPA nicht im Original vor.

In einer weiteren unveröffentlichten Studie erhielten CD-1-Mäuse (90 Tiere je Gruppe und Geschlecht) 24 Monate lang 0, 1, 5 oder 10/20 (♂/♀) mg 1,1-Dimethylhydrazin/l Trinkwasser. Die durchschnittliche Aufnahme betrug 0; 0,19; 0,97 oder 1,9 mg/kg KG und Tag für männliche Mäuse und 0; 0,27; 1,4 oder 2,7 mg/kg KG und Tag für weibliche Mäuse. Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden je Geschlecht und Gruppe zehn Mäuse untersucht. Eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität trat nur in der höchsten Dosisgruppe der männlichen Tiere auf (60 %, 50 %, 64 % und 76 %). Es wurden keine dosisabhängigen Körpergewichtsveränderungen, aber Lungenknoten bei den männlichen Tieren in der mittleren Dosisgruppe (47 %) beobachtet. Dies wurde nur bei 21 % der Tiere in der Kontrollgruppe und 26 % der Tiere in der hohen Dosisgruppe festgestellt (US EPA 2009). Die Studie lag auch der US EPA nicht im Original vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

Die intraperitoneale Applikation von 10 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag an fünf Tagen der Woche, vier Wochen lang resultierte bei Rhesusaffen in Anstiegen der Glucosekonzentration im Blutplasma und Fettablagerungen in der Leber (Patrick und Back 1964).

In einer weiteren Studie wurde weiblichen Sprague-Dawley-Ratten 21 Tage lang 10, 30, 50 oder 70 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag intraperitoneal verabreicht. Ab 30 mg/kg KG und Tag trat Mortalität auf. Hämatologische Untersuchungen ergaben keine Befunde. Bei den überlebenden Tieren der 50- und 70-mg/kg-Gruppen kam es zu Fettablagerungen und Schwellungen der Nierentubulusepithelzellen. Diese Effekte waren in der Dosisgruppe mit 50 mg/kg KG und Tag weniger ausgeprägt als bei 70 mg/kg KG und Tag. Bei allen exponierten Gruppen waren erhöhte Alaninaminotransferase-Aktivitäten im Blut zu beobachten (Cornish und Hartung 1969).

5.2.5 Fazit

Die Schädigungen nach wiederholter Exposition betreffen das Nervensystem, die Leber, das Blut und die Lunge. Bei Mäusen wurden ab einer vergleichsweise geringen Konzentration an 1,1-Dimethylhydrazin (0,05 ml/m³) Zysten im Endometrium, hyaline Degenerationen in der Gallenblase und bei 5 ml/m³ Nasenschleimhautschädigungen festgestellt. Bei höheren Konzentrationen war die Mortalität erhöht. Goldhamster können als am wenigsten empfindlichste Spezies und Mäuse als die anfälligste Spezies für Schädigungen durch 1,1-Dimethylhydrazin angesehen werden. Eine NOAEC kann nicht angegeben werden.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie zur akuten Toxizität von Kaninchen und Meerschweinchen wurde 1,1-Dimethylhydrazin einmalig okklusiv 24 Stunden lang auf die Rückenhaut aufgetragen. Es wurde keine Schädigung der Haut beobachtet (Rothberg und Cope 1956). Nach offener Applikation von 0,3; 0,6; 1,2 oder 1,8 g 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG auf die Brusthaut von Hunden (Mischlinge) trat eine deutliche Hautrötung auf, welche 10 bis 15 Minuten nach dem Auftragen der Substanz wieder verblasste (Smith und Clark 1971).

1,1-Dimethylhydrazin ist gemäß Selbsteinstufung des REACH-Registranten wegen des hohen pH-Wertes als ätzend an der Haut (Skin Corr. 1B (H314)) eingestuft (ECHA 2019), obwohl in den vorliegenden Studien keine derartige Wirkung beobachtet wurde und auch der pKs-Wert nicht auf starke Basizität hinweist.

5.3.2 Auge

In einer Studie mit Kaninchen wurden 3 µl 1,1-Dimethylhydrazin jeweils in das linke Auge der Tiere appliziert (zehn Tiere insgesamt). Es wurden 48 Stunden nach Applikation Konjunktivitis und Erytheme der Augenlider festgestellt, die sich innerhalb von fünf Tagen zurückbildeten (k. w. A.; Rothberg und Cope 1956).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Generationenstudien liegen nicht vor.

In einer Studie erhielten Gruppen von zwei bis drei BC3F1/CUM-Mäusen (C57BL φ ×C3Hf σ , 11–18 Wochen alt) an fünf Tagen intraperitoneale Dosen von 1,1-Dimethylhydrazin in wässriger Lösung injiziert (12,5; 31,25; 50; 69; 87,5 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag, entspricht 10, 25, 40, 55 oder 70 % der LD₅₀ von 125 mg/kg KG). Spermienmorphologie und Anzahl der Spermien wurden 0,8 und drei Wochen nach Ende der Exposition untersucht. Eine dosisabhängige, vermehrte Anzahl von abnormalen Spermienformen und eine Reduktion der Spermienanzahl nach der Exposition wurden im Vergleich zu Kontrolltieren festgestellt. Weitere 50 männliche BC3F1/CUM-Mäuse bekamen 12,5 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag fünf Tage lang intraperitoneal injiziert. Jede Woche wurden fünf Mäuse getötet und untersucht. Es konnte eine vermehrte Anzahl an morphologisch abnormalen Spermien (amorph, subnormal, doppel-schwänzig und gefaltet) beobachtet werden, die nach der vierten Woche wieder auf die Werte der Kontrollgruppe abfiel (Wyrobeck und London 1973).

In einer Studie wurde elf bis 14 Wochen alten, männlichen ((C57BL/6×C3H/He) F1)-Mäusen 1,1-Dimethylhydrazin in wässriger Lösung per intraperitonealer Injektion an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Die Dosierungen lagen im Bereich von 10 bis 100 mg/kg KG und Tag. Vier Dosisgruppen mit je vier Mäusen wurden untersucht. Die Mäuse wurden zwecks Untersuchung der Spermienmorphologie nach einer, vier und zehn Wochen getötet. Es wurden keine abnormalen Verformungen der Spermien festgestellt (Wyrobek und Bruce 1975).

In einer weiteren Studie wurden mögliche Veränderungen der Spermienmorphologie von ((C57BL/6×C3H/He) F1)-Mäusen untersucht, denen 1,1-Dimethylhydrazin in Dosen von 0; 62,5; 125; 250; 375 oder 500 mg/kg KG (vermutlich kumulative Dosen) intraperitoneal in wässriger Lösung an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht wurde. Am 35. Tag nach finaler Dosisgabe wurden die Mäuse getötet und untersucht. Es wurden keine Schädigungen an Spermien festgestellt (Bruce und Heddle 1979).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die mögliche Entwicklungstoxizität von 1,1-Dimethylhydrazin wurde an F344-Ratten untersucht. In dieser Studie bekamen je 14 bis 18 trächtige Ratten 1,1-Dimethylhydrazin in Kochsalzlösung intraperitoneal vom 6. bis zum 15. Gestationstag verabreicht, in Dosierungen von 0, 10, 30 oder 60 mg/kg KG und Tag. Am 20. Gestationstag wurden die Versuchstiere getötet und folgende Parameter untersucht: Anzahl und Positionen der Implantationen, die Anzahl der toten und lebenden Feten sowie der Resorptionen. Fehlbildungen der Feten (externe, viszerale und skelettale) wurden zusätzlich untersucht. Im Vergleich zur Vehikelkontrollgruppe konnte bei den Muttertieren eine dosisabhängig geringere Gewichtszunahme beobachtet werden. In der höchsten Dosisgruppe waren die Gewichte der Feten reduziert, die Anzahl an Resorptionen war erhöht und es wurden viszerale und skelettale Fehlbildungen festgestellt. 1,1-Dimethylhydrazin wurde gemäß dieser Studie keine teratogene, aber eine embryotoxische Wirkung zugeschrieben (Keller et al. 1984). Aufgrund der intraperitonealen Verabreichung ist ein direkter Effekt der Substanz auf den Fetus nicht auszuschließen. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

5.5.3 Fazit

Es liegen keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität von 1,1-Dimethylhydrazin nach inhalativer Aufnahme vor. Nach intraperitonealer Gabe erweist sich die Substanz als embryotoxisch. Aufgrund der intraperitonealen Verabreichung ist ein direkter Effekt der Substanz auf den Fetus aber nicht auszuschließen. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Bakterien und Hefen

In Indikatortests auf differentielle Abtötung zeigten sich Hinweise auf eine genotoxische Wirkung in DNA-Reparaturdefizienten Mutanten von *B. subtilis* (Suter und Jaeger 1982) und *E. coli* (De Flora et al. 1984; Poso et al. 1995; Suter und Jaeger 1982) ohne Zugabe eines metabolischen Aktivierungssystems.

In der OECD-Prüfrichtlinie 471 (OECD 2020) wird darauf hingewiesen, dass die *Salmonella-typhimurium*-Stämme TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537 und TA3538 die mutagene Wirkung von Hydrazinen nicht sicher zeigen können und es werden der *Salmonella-typhimurium*-Stamm TA102 sowie *E. coli* WP2 für den Nachweis einer mutagenen Wirkung dieser Substanzgruppe empfohlen. Die vorliegenden Mutagenitätstests mit 1,1-Dimethylhydrazin bestätigen diese Aussage: Mit wenigen Ausnahmen verliefen die Studien mit den *Salmonella*-Stämmen TA100, TA1535, TA1537 und TA1538 negativ. In jeweils einer Untersuchung zeigten die Stämme G46, TA2638 und TA97 eine mutagene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin an. Mit dem Stamm TA1530 wurden zwei positive und ein negatives Resultat erhalten. Die mutagene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin ließ sich mit den Stämmen TA102 und TA98 nachweisen. In *E. coli* WP2 (*uvrA*⁻) zeigte sich in einer Studie keine (Brusick und Matheson 1976), in zwei Tests mit und ohne Plasmid pKM101 eine mutagene Wirkung (Hemminki et al. 1980; Watanabe et al. 1996). Ebenso war 1,1-Dimethylhydrazin in *E. coli* *ada*-Mutanten nach Aktivierung durch chemische Oxidation positiv (Sedgwick 1992).

Die mutagene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin zeigte sich im Ascomyceten *Aspergillus nidulans* mit Aktivierung in einem Wachstums-vermittelten Ansatz (growth mediated assay), während der Platteninkorporationstest negativ verlief (Bignami et al. 1981). In Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*, D4) wurde keine mutagene Wirkung induziert (Brusick und Matheson 1976).

Säugerzellen

Indikatortests

In Studien mit humanen dermalen Fibroblasten wurden mit 1,1-Dimethylhydrazin keine DNA-Einzelstrangbrüche festgestellt. Es wurde aber eine Bindung von Methylgruppen an Basen der DNA in Form von N7- und O6-Methylguanin sowie N3-Methyladenin detektiert, welche jedoch sehr gering war. Weniger als 1% der eingesetzten Radioaktivität wurde als Methyladdukte detektiert, der Hauptanteil des ^{14}C wurde in neu synthetisierte DNA eingebaut (Kumari et al. 1985). 1,1-Dimethylhydrazin verursachte in Rattenhepatozyten DNA-Einzelstrangbrüche (Sina et al. 1983). Die Validität der Studie ist jedoch fraglich, da die Bewertung der Zytotoxizität nicht eindeutig ist. In einem Alternativverfahren zur Detektion von DNA-Schäden und Reparatur, der „Nick Translation“, wurde bei 300 μM eine Induktion in humanen dermalen Fibroblasten beobachtet. Gleichzeitige Inkubation mit dem DNA-Reparatur-Inhibitor Cytarabin (ara-C) hatte keine Auswirkung auf die induzierten Schäden bzw. deren Reparatur (Snyder und Matheson 1985). In humanen WI38-Lungenzellen verlief ein Test auf Induktion von DNA-Reparatursynthese (UDS) mit metabolischer Aktivierung positiv. Die induzierte UDS-Rate war bei der höchsten eingesetzten Konzentration rückläufig, eventuell bedingt durch zeitgleiche Zytotoxizität (Brusick und Matheson 1976). Weitere UDS-Tests mit kultivierten primären Hepatozyten aus ACI/N-Ratten und C3H/HeN-Mäusen ergaben ein negatives (Ratte) bzw. ein positives Resultat (Maus) nach Exposition gegen 1,1-Dimethylhydrazin (Mori et al. 1988).

Klastogenitäts- und Mutagenitätstests

In einem Chromosomenaberrationstest wurde eine klastogene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin in Hamstero-varzellen nachgewiesen (IARC 1999).

In einem $\text{TK}^{+/-}$ -Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen ohne metabolische Aktivierung unter Verwendung eines Thymidinüberschusses als Selektionsmittel kam es zur Induktion kleiner, aber nicht großer Kolonien, was auf eine klastogene Wirkung hinweist. Die Testungen auf Mutation zur Ouabain-, Thioguanin- oder Cytosin-Arabinosid-Resistenz verliefen negativ (Rogers und Back 1981). In einem weiteren $\text{TK}^{+/-}$ -Genmutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen zeigte sich mit und ohne Zusatz metabolischer Aktivierung eine deutliche, dosisabhängige Zunahme an resistenten Zellkolonien mit dem Selektionsmittel Bromdesoxyuridin. Hier wurde allerdings nicht zwischen großen und kleinen Kolonien unterschieden (Brusick und Matheson 1976).

Eine Induktion von Genmutationen am *hprt*-Locus von V79-Zellen zeigte sich nach Behandlung der Zellen mit Ratten-Leberperfusat oder Gallenflüssigkeit, wenn der Perfusionsflüssigkeit zuvor 1,1-Dimethylhydrazin zugesetzt worden war. Ohne diese Aktivierung war 1,1-Dimethylhydrazin nicht mutagen (Beije et al. 1984). Die Daten aus In-vitro-Ver-suchen sind in [Tabelle 2](#) ausführlich dargestellt.

Tab. 2 In-vitro-Studien zur Genotoxizität von 1,1-Dimethylhydrazin

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	wirksame Konz. [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	Zytotoxizität [$\mu\text{g}/\text{Platte}$] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Indikatortests	B. subtilis H17/M45,	serielle	n. a.		+	n. g.	Suter und Jaeger 1982
Differentielle Abtötung Bakterien	B. subtilis HLL3g/HJ-15 (Spottest und Agarinkorporationstest)	Verdünnungen bis Löslichkeitsgrenze, k. w. A.					
	E. coli AB1157, E. coli JC5547, E. coli JC2921, E. coli JC2926 (Spottest und Agarinkorporationstest)		n. a.		+	n. g.	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	E. coli AB1157, E. coli JC5519 (nur Agarinkorporations- test)		-		-	n. g.	
	E. coli WP2 trpE56, E. coli CM871 trpE65 uvrA155 recA56 lexA (modifizierter Spotttest)	WP2: 1202–12020 CM871: 60,1–601	n. a.		+	n. g.	Poso et al. 1995
Genmutation Bakterien E. coli	E. coli WP2, E. coli WP67 uvrA ⁻ polA ⁻ , E. coli CM871 uvrA ⁻ recA ⁻ lexA ⁻ (Flüssigkeits- Mikromethode)	4–8 serielle Verdünnungen bis Löslichkeitsgrenze, k. w. A.	n. a.	Toxizitätslimit bei Konzentra- tion berück- sichtigt, serielle Verdünnungen bis Löslichkeitsgrenze, k. w. A	+	+	De Flora et al. 1984
	E. coli WP2 uvrA ⁻ (Spotttest)	0; 5,0 µl/Platte	-	n. a.	-	-	Brusick und Matheson 1976
	E. coli WP2 uvrA (Präinkubationstest)	20–10 000 µM	n. a.	+	+	n. g.	Hemminki et al. 1980
	E. coli ada-Mutanten chemische Oxidation als Aktivierungsmechanismus	2 mM	2 mM	+	-	+	Sedgwick 1992
	E. coli WP2/pKM101, E. coli WP2uvrA/pKM101 (Platteninkorporationstest)	0, 63, 125, 250, 313, 500, 625, 1000, 1250, 2500, 5000	ab 1000	+	+	n. g.	Watanabe et al. 1996
Genmutation S. typhimurium	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest und Spotttest)	0; 0,01; 0,1; 1; 5 µl/ Platte	-	5 µl/Platte	-	-	Brusick und Matheson 1976
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest und Spotttest)		-	5 µl/Platte	-	-	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest und Spotttest)		-	5 µl/Platte	-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest und Spotttest)		-	5 µl/Platte	-	-	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest und Spotttest)		-	5 µl/Platte	-	-	
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)	0; 0,05; 0,5; 5; 50; 500	500	n. a.	-	+	Bruce und Heddle 1979
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)		n. a.	n. a.	-	+	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	S. typhimurium TA98 (Präinkubationstest)	< 250 µmol/Platte	-	n. a.	-	-	Bartsch et al. 1980
	S. typhimurium TA100 (Präinkubationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1530 (Präinkubationstest)		n. a.	n. a.	+	+	
	S. typhimurium TA1535 (Präinkubationstest)		n. a.	n. a.	+	+	
	S. typhimurium TA1538 (Präinkubationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium G46 (Präinkubationstest)		n. a.	n. a.	+	+	
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Toxizitäts- limit	ab 1202		+	+	De Flora 1981; De Flora et al. 1984
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)		-		-	-	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)		-		-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)		-		-	-	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest)		-		-	-	
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)	0, 21, 42, 83, 167, 333 µmol/Platte	ab 42 µmol/ Platte	167 µmol/Platte (-S9) 333 µmol/Platte (+S9)	+	+	Parodi et al. 1981
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA100 (Präinkubationstest)	0–451 Wachstumsdauer vor Behandlung 11 h	n. a.	n. a.	+	-	Matsushita et al. 1993
	S. typhimurium TA102 (Präinkubationstest)	0–601 Wachstumsdauer vor Behandlung 5, 7 oder 11 h	n. a. maximale Revertanten- zahl nach 5 h Wachstums- dauer	n. a.	+	-	
	S. typhimurium TA97 (Platteninkorporationstest)	0, 1,62, 8,0, 40, 200, 1000, 5000	n. a.	n. a.	+	-	Nielsen et al. 1992
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)		n. a.	n. a.	+	-	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)		40	+ ab 1000	+	+	
	S. typhimurium TA102 (Platteninkorporationstest)		200	+ 5000	+	+	
	S. typhimurium TA1530 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)		-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA102 (Präinkubationstest)	0, 75, 150, 300	300	n. a.	+	n. g.	Poso et al. 1995
	S. typhimurium TA1535 (Präinkubationstest)	0, 100, 200, 500, 1000 µg/Platte	100	1000	+	(+)	Rogan et al. 1982
	S. typhimurium TA1537 (Präinkubationstest)		100	1000	+	+	
	S. typhimurium TA1530 (Platteninkorporationstest)	0, 10, 20, 50 mg/ Platte	20 mg/Platte	50 mg/Platte	(+)	n. g.	Tosk et al. 1979
	S. typhimurium TA102 (Platteninkorporationstest)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000	ab 625	n. a.	+	n. g.	Watanabe et al. 1996
	S. typhimurium TA2638 (Platteninkorporationstest)	0, 78, 156, 313, 625, 1250, 2500, 5000	ab 625	n. a.	+	n. g.	
Genmutation Pilze	Aspergillus nidulans 35, Induktion von Methionin- Suppressoren u. 8-Azagua- nin-Resistenz (Platteninkorporationstest), Wachstums-vermittelter Ansatz zur m. A.	0; 0,1; 0,25; 0,5 µl/Platte	0,1 µl/Platte	n. a.	-	+	Bignami et al. 1981
	Saccharomyces cerevisiae D4 (Spot- und Platten- inkorporationstest)	0; 0,01; 0,1; 1; 5 µl/ Platte, Spotttest: 5 µl/Platte	-	5 µl/Platte	-	-	Brusick und Matheson 1976
Indikatortests Säugerzellen	DNA-Einzelstrangbrüche (alkalilabile Läsionen), humane Vorhautfibroblasten	bis 6,83 mM	-	ED ₅₀ 6,83 mM	-	n. g.	Kumari et al. 1985
	DNA-Einzelstrangbrüche, alkalische Elution, Ratten- hepatozyten	0; 0,03–3 mM	0,03 mM	Zytotoxizitätsbestim- mung nicht valide	+	n. g.	Sina et al. 1983
	Kovalente DNA- Bindung, humane Vorhautfibroblasten	0,5 mM			(+) ^{b)}	n. g.	Kumari et al. 1985
	DNA-Reparatur, Nick- translation-assay, humane Fibroblasten	0; 0,3 mM	0,3 mM	+ (DNA-Schäden) nach 2 h	+	n. g.	Snyder und Matheson 1985
	UDS, Rattenhepatozyten (ACI)	0; 0,01–1 mM	-	nicht zytotoxisch im getesteten Bereich	-	n. g.	Mori et al. 1988
	UDS, Maushepatozyten (C3H/HeN)	0; 0,01–1 mM	ab 0,1 mM	nicht zytotoxisch im getesteten Bereich	+	n. g.	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	UDS, humane embryonale Lungenzellen (WI-38)	0; 0,1; 0,5; 1,0 µg/ml	ab 0,1 µl/ml	>1,0 µg/ml	-	+	Brusick und Matheson 1976
Chromosomenaberrationen Säugerzellen	Hamsterovarzellen (CHO)	0, 20 µg/ml	20 µg/ml	n. a.	+	+	IARC 1999
Genmutation Säugerzellen	TK [±] -Test, Mauslymphomzellen (L5178Y), Selektionsmittel: Bromdesoxyuridin	0; 0,01; 0,05; 0,1; 0,25 µl/ml (-m. A.) 0; 0,005; 0,01; 0,05; 0,1 µl/ml (+m. A.)	-m. A.: 0,1 µl/ml; +m. A.: 0,01 µl/ml	+	+	+	Brusick und Matheson 1976
	TK [±] -Test, Mauslymphomzellen (L5178Y), Selektionsmittel: Thymidinüberschuss	0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM	0,1 mM	bei 1 mM ca. 30% Toxizität	+	n. g.	Rogers und Back 1981
	Mutation zur Ouabain-, Thioguanin- oder Cytosin-Arabinosid-Resistenz, Mauslymphomzellen (L5178Y)	0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM	-	n. a.	-	n. g.	
	<i>hprt</i> -Test, Hamsterlungenfibroblasten (V79) m. A.: Leberperfusat oder Gallenflüssigkeit (Selen-defiziente und Selen-supplementierte Ratten)	0, 5 mM	5 mM		-	+ ^{c)}	Beije et al. 1984

a) wenn nicht anders angegeben

b) <1% der Radioaktivität als methylierte Basen N7-, O6-Methylguanin, N3-Methyladenin

c) positiv mit Leberperfusat von Selen-defizienten und Selen-supplementierten Ratten und mit Gallenflüssigkeit von Selen-supplementierten Ratten

-: negatives Resultat; +: positives Resultat; (+): nur geringe positive Wirkung; k. w. A.: keine weiteren Angaben; m. A.: metabolische Aktivierung; n. a.: nicht angegeben; n. g.: nicht getestet; UDS: DNA-Reparatursynthese

5.6.2 In vivo

Die Daten aus den In-vivo-Versuchen zur Genotoxizität sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Drosophila

Im somatischen Augen-Mosaik-Test wurden Larven von *Drosophila melanogaster* auf mögliche interchromosomale, mitotische Rekombinationen untersucht. Die Expositionskonzentrationen betragen 2,5 und 5 mM 1,1-Dimethylhydrazin in physiologischer Kochsalzlösung. Es wurde eine mutagene Wirkung nachgewiesen. Die höchste Konzentration führte zu einer reduzierten Überlebensrate (Vogel und Nivard 1993).

Im SLRL-Test (X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen) – einem Keimzelltest mit *Drosophila melanogaster* – wurde den Fliegen die Substanz mit und ohne Zusatz von Inhibitoren verschiedener Enzyme des Metabolismus (1-Phenylimidazol, Iproniazid, N,N-Dimethylbenzylamin) zugeführt. Nach Futtergabe war 1,1-Dimethylhydrazin nicht mutagen; die gleichzeitige Behandlung bzw. Vorbehandlung mit Phenobarbital führte zu einem schwachen Anstieg der Mutationsrate (Zijlstra und Vogel 1988).

Bakterien in-vivo-ex-vivo

In einem Host-mediated-Assay unter Nutzung von NMRI-Mäusen und dem Salmonella-typhimurium-Stamm TA1950 war 1,1-Dimethylhydrazin nicht mutagen (von Wright und Tikkanen 1980).

Säugetiere

Indikatortests

Mittels alkalischer Elution wurde die Induktion von DNA-Strangbrüchen durch intraperitoneal verabreichtes 1,1-Dimethylhydrazin nach einmaliger Gabe von 250 mg/kg KG oder nach fünftägiger Gabe von 42 mg/kg KG und Tag in der Leber und der Lunge von Mäusen untersucht. In der Leber wurde keine Induktion von DNA-Strangbrüchen festgestellt. Die einmalige Gabe führte in der Lunge zu keinem Anstieg der DNA-Schäden, nach fünftägiger Gabe war das Ergebnis positiv (Parodi et al. 1981).

Für einen Comet-Assay wurden männliche CD1-Mäuse mit 50 mg/kg KG intraperitoneal oder mit 50 bzw. 100 mg/kg KG per Schlundsonde behandelt. Drei Stunden nach der intraperitonealen Gabe wurde eine Induktion von DNA-Strangbrüchen in der Leber und der Lunge festgestellt. Nach oraler Dosisgabe wurden ab 50 mg/kg KG DNA-Schäden in Leber, Magen und Dickdarm sowie in der Lunge (nur in der höchsten Dosisgruppe) festgestellt; 24 Stunden nach der Behandlung waren die Ergebnisse wieder negativ (Sasaki et al. 1998).

Sprague-Dawley-Ratten erhielten via Schlundsonde 15 oder 23 mg [¹⁴C]-markiertes 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG oder 0,2; 2 oder 20 mg [³H]-markiertes 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG. Es ließ sich eine dosisabhängige Bindung von Methylgruppen an die DNA-Basen in Leberzellen feststellen. Etwa 3 bis 4% der Radioaktivität in den DNA-Basen wurde in Form von N7-Methylguanin detektiert, der weit überwiegende Teil wird demnach über die Biosynthese in die DNA-Basen eingebaut. Dimethylnitrosamin war 100- bis 700-fach wirksamer (Sagelsdorff et al. 1988).

Ein UDS-Test (Autoradiographie) in Nierenzellen von männlichen F344-Ratten verlief nach einmaliger intraperitonealer Gabe von 50 mg/kg KG negativ. Die Autoren erwähnen, dass es sich dabei um eine zytotoxische Dosis handelt (Tyson und Mirsalis 1985).

In einer, nur als Zusammenfassung beschriebenen Studie mit Ratten, die gegen 200 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG einmalig via Schlundsonde exponiert wurden, verlief der UDS-Test in Hepatozyten negativ (k. w. A.; Beije und Olsson 1990).

Klastogenitätstests

Somazellen

Es konnte keine klastogene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin in einem Test auf Kernanomalien (Mikronuklei, pyknotische oder fragmentierte Zellkerne) mit Dickdarmzellen von männlichen und weiblichen Mäusen (C57BL/6J) nachgewiesen werden. Die Tiere erhielten 0, 25, 50 oder 100 mg/kg KG via Schlundsonde (Wargovich et al. 1983).

In einem Chromosomenaberrationstest wurden je fünf männliche Ratten („breedless“) gegen 0, 205, 410 oder 1028 mg/m³ entweder einmalig oder an zehn aufeinanderfolgenden Tagen für jeweils eine Stunde exponiert. Jeweils fünf Ratten erhielten 0; 5,4; 10,8 oder 26,8 mg/kg KG ein- oder zehnmal per Schlundsonde. Die Analyse der Chromosomenaberrationen im Knochenmark erfolgte 24 Stunden nach der (letzten) Behandlung. Es zeigte sich ein klastogener Effekt von 1,1-Dimethylhydrazin. Dieser war nach oraler Exposition deutlicher als nach inhalativer sowie durch wiederholte Gabe auch stärker ausgeprägt (Carlsen et al. 2009). Die Studie ist nur eingeschränkt valide, da die Methodenbeschreibung unzureichend ist, der genutzte Rattenstamm nicht definiert ist und die Resultate nicht als Einzelergebnisse dargestellt wurden. Zudem erfolgte keine gleichzeitige Bestimmung der Zytotoxizität. Ferner ist unklar, ob Lücken (Gaps) bei der Auswertung berücksichtigt worden sind.

Ein Mikronukleustest mit Knochenmarkszellen von männlichen Mäusen ist wegen des Fehlens einer Negativkontrolle nicht verwertbar (Suzuki et al. 1994).

In einem weiteren Mikronukleustest wurde nach intraperitonealen Dosen von 13,8 bis 55 mg/kg KG eine klastogene Wirkung in der Milz von 1,1-Dimethylhydrazin-behandelten männlichen Mäusen festgestellt. Die Auswertung 14 Tage nach der Behandlung ergab eine stärkere Induktion mikronukleushaltiger Splenozyten im Vergleich zu der Auswertung zwei Tage nach der Behandlung. Bereits die niedrigste Dosis (13,8 mg/KG) führte zu einer Verdoppelung der mikronukleushaltigen Zellen; die Anzahl stieg jedoch bei höheren Dosierungen nicht mehr dosisabhängig an (Benning et al. 1994).

Weiblichen Mäusen ((C57BL/6×C3H/He) F1) wurden Dosen von 0; 62,5; 125; 250; 375 oder 500 mg/kg KG (vermutlich kumulative Dosen) intraperitoneal an fünf aufeinanderfolgenden Tagen verabreicht. Vier Stunden nach der letzten Dosisgabe wurden die Tiere getötet. Es wurde keine klastogene Wirkung im Knochenmark beobachtet (Bruce und Heddle 1979). Die Autoren geben an, dass pro Dosisgruppe etwa 1000 Retikulozyten analysiert wurden. Laut OECD-Prüfrichtlinie 474 (OECD 2016 a) sollten pro Tier etwa 4000 Retikulozyten ausgezählt werden.

In einem Mikronukleustest mit Hepatozyten von Mäusen (CD1/CR) wurde nach zweimaligen intraperitonealen Dosisgaben von 14, 28 oder 56 mg/kg KG im Abstand von 24 Stunden und anschließender partieller Hepatektomie bereits ab 14 mg/kg KG eine klastogene Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin nachgewiesen (Cliet et al. 1989).

In Mikronukleustests mit Knochenmarkszellen von Mäusen (CD1) wurde nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 28, 56 oder 83 mg/kg KG keine klastogene Wirkung beobachtet (Cliet et al. 1993).

Keimzellen

Die Studien zu Spermienanomalien (Bruce und Heddle 1979; Wyrobek und Bruce 1975; Wyrobeck und London 1973) sind unter dem [Abschnitt 5.5.1](#) näher beschrieben. Generell sind diese Studien kritisch zu bewerten, da Veränderungen der Spermienmorphologie keine zuverlässigen Indikatoren für tatsächliche Mutationen sind und die Relevanz der Effekte bezüglich der Keimzellmutagenität zweifelhaft ist (ICPEMC 1983; Salamone 1988; Wild 1984). Die beschriebenen Ergebnisse beider Studien lassen sich somit nur als zytotoxische Wirkung interpretieren und können nicht zur Bewertung einer möglichen Keimzellmutagenität genutzt werden.

In Mikronukleustests mit Spermatischen von Mäusen (CD1) wurde nach einmaliger intraperitonealer Applikation von 28, 56 oder 83 mg/kg KG nach sechsmaliger Dosisgabe eine klastogene Wirkung in Spermatischen belegt (Cliet et al. 1993).

In einem Dominant-Letal-Test mit ICR-Mäusen, denen 1,1-Dimethylhydrazin (0; 1,25; 4,2; 12,5 mg/kg KG und Tag) intraperitoneal an fünf Tagen injiziert wurde, ergab sich keine klastogene oder aneugene Wirkung (Brusick und Matheson 1976). Abweichend von der OECD-Prüfrichtlinie 478 (OECD 2016 b) waren die Anzahl und die Verpaarungszeit der Tiere (sieben Wochen anstatt zehn Wochen) zu gering. Zudem wurde aufgrund der Toxizität als höchste Dosis 1/10 der LD₅₀ eingesetzt. Diese könnte für den Nachweis einer klastogenen oder aneugenischen Wirkung zu gering gewesen sein. Aus den genannten Gründen wird der Dominant-Letal-Test nicht zur Bewertung der Keimzellmutagenität herangezogen.

Ein weiterer Dominant-Letal-Test mit ICR/Ha-Mäusen mit höheren einmaligen intraperitonealen Dosierungen (25 oder 63 mg/kg KG) verlief ebenfalls negativ (Epstein et al. 1972). Auch dieser Test wurde zu dieser Zeit noch nicht so durchgeführt wie es die später erschienene OECD-Prüfrichtlinie (OECD 2016 b) vorgibt, da eine zu geringe Tierzahl eingesetzt und die Resultate nicht im Detail berichtet wurden.

Tab. 3 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 1,1-Dimethylhydrazin

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur	
Drosophila melanogaster					
SMART Somatische Mutationen und reziproke Rekombinationen	Augen-Mosaik-Test, <i>Drosophila melanogaster</i> (<i>white/white⁺</i>)	0; 2,5; 5 mM	+	5 mM: Abnahme der Überlebensrate	Vogel und Nivard 1993
SLRL X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen	<i>Drosophila melanogaster</i>	0; 6; 7,5 mM, im Futter oder 20 mM injiziert	– (ohne Inhibitor)	Futter: schwach sign. erhöht nach Co-/Vor-Behandlung mit 4 mM Phenylimidazol (Enzyminhibitor) oder 12 mM Phenobarbital (zur Vorbehandlung)	Zijlstra und Vogel 1988
In-vivo-ex-vivo					
Host-mediated-Assay	Maus (NMRI), je 4 ♂, (S. typhimurium TA1950)	0, 140 mg/kg KG, Schlundsonde	–		von Wright und Tikkanen 1980
Säugetiere					
Indikatortests	DNA-Strangbrüche, Maus (Albino Swiss), je 6 ♂, Lunge, Leber, alkalische Elution	0, 250 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	–		Parodi et al. 1981
	DNA-Strangbrüche, Maus (Albino Swiss), je 6 ♂, Lunge, Leber, alkalische Elution	0, 42 mg/kg KG und Tag, intraperitoneal, 5 d	+	Lunge: + Leber: –	
	DNA-Schäden, Comet-Assay, Maus (CD1), je 4 ♂, Leber, Lunge, Niere, Gehirn, Knochenmark, Blase, Dickdarm, Magenschleimhaut, Gewebeentnahme nach 3 und 24 h	0, 50 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	+	Leber und Lunge: + nach 3 h übrige Organe: –	Sasaki et al. 1998
	DNA-Schäden, Comet-Assay, Maus (CD1), je 4 ♂, untersuchte Gewebe s. o.	0, 50, 100 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig	+	ab 50 mg/kg KG: Leber, Magen und Dickdarm + nach 3 h 100 mg/kg KG: Lunge + nach 3 h übrige Organe: –	
	kovalente DNA-Bindung, Ratte (SD), je 1 ♂, Leber, Gewebeentnahme nach 24 h	0,2; 2; 20 mg [Methyl- ³ H]-1,1-DMH/kg KG; 15, 23 mg [¹⁴ C]-1,1-DMH/kg KG, Schlundsonde, einmalig	+	N7-Methylguanin, dosisabhängig (ca. 3–4% der Radioaktivität in den DNA-Basen)	Sagelsdorff et al. 1988
	UDS-Test, Ratte (F344), je 3 ♂, Niere, Gewebeentnahme nach 2 und 12 h	0, 50 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	–	zytotoxisch (k. w. A.)	Tyson und Mirsalis 1985
	UDS-Test, Ratte, Leber, k. w. A.	0, 200 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig	–	Selensupplementierung im Futter: keine Auswirkungen auf UDS-Induktion	Beije und Olsson 1990
Somazellen					
Kernanomalien (Mikronuklei, pyknotische Zellkerne, fragmentierte Zellkerne)	Maus (C57BL/6J), je 3 ♂, ♀ pro Dosis, Dickdarm, Gewebeentnahme nach 24 h	0, 25, 50, 100 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig	–		Wargovich et al. 1983

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem		Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
Chromosomen-aberrationen	Ratte („breedless“, k. w. A.), 5 ♂ pro Konzentration, Knochenmark	0, 205, 410, 1028 mg/m ³ , Inhalation, 1 h/d, einmalig	+	Zunahme ab 205 mg/m ³ , bei 1028 mg/m ³ statistisch signifikant, fragliche Validität (siehe Text)	Carlsen et al. 2009
	Ratte („breedless“, k. w. A.), 5 ♂ pro Konzentration, Knochenmark	0, 205, 410, 1028 mg/m ³ , Inhalation, 1 h/d, 10 d	+	ab 205 mg/m ³ , fragliche Validität (siehe Text)	
	Ratte („breedless“, k. w. A.), 5 ♂ pro Dosis, Knochenmark	0; 5,4; 10,8; 26,8 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig	+	ab 5,4 mg/kg KG, fragliche Validität (siehe Text)	
	Ratte („breedless“, k. w. A.), 5 ♂ pro Dosis, Knochenmark	0; 5,4; 10,8; 26,8 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 10 d	+	ab 5,4 mg/kg KG fragliche Validität (siehe Text)	
Mikronukleustest	Maus (CD1/CR), 5 ♂ pro Dosis, Milz, Gewebeentnahme nach 2 und 14 d	0; 13,8; 27,7; 55,5 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	+	ab 13,8 mg/kg KG, 14 Tage nach Behandlung stärkere Induktion im Vgl. zu 2 Tage danach, 1000 binukleare Zellen ausgezählt, Zytotox. nicht untersucht	Benning et al. 1994
	Maus (BALB/c AnNCrj), 5 ♂ pro Dosis, Knochenmark, Gewebeentnahme 54 h nach PGE2-Gabe	20 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig, ± 3, 10, 30 mg PGE2/kg KG	-	negativ ohne Vorbehandlung bzw. mit 3, 10 mg PGE2/kg KG, positiv mit 30 mg PGE2/kg KG, nicht valide da eine Negativkontrolle fehlt	Suzuki et al. 1994
	Maus (CD1/CR), 5 ♂ pro Dosis, Knochenmark, Gewebeentnahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0, 28, 56, 83 mg/kg KG und Tag, intraperitoneal, 1× täglich, 2 d	-	PCE/NCE nicht verändert, keine Zytotoxizität	Cliet et al. 1993
	Maus (CD1/CR), 5 ♂ pro Dosis, Leber	0, 14, 28, 56 mg/kg KG und Tag, intraperitoneal, 1× täglich, 2 d, 24 h danach partielle Hepatektomie, 96 h danach Auswertung	+	positiv ab 14 mg/kg KG, stärkster Effekt bei 28 mg/kg KG (56 mg/kg KG = 50 % der LD ₅₀), keine Bestimmung der Zytotoxizität	Cliet et al. 1989
	Maus (C57BL/6×C3H/He), 4 ♀ pro Dosis, Knochenmark	0; 62,5; 125; 250; 375; 500 mg/kg KG (vermutl. kumulativ), intraperitoneal, 1× täglich, 5 d	-	pro Dosisgruppe nur ca. 1000 Retikulozyten analysiert, keine Bestimmung der Zytotoxizität	Bruce und Heddle 1979
Keimzellen					
Mikronukleustest	Maus (CD1/CR), 5 ♂ pro Dosis, Spermatoziden	0, 28, 56, 83 mg/kg KG, intraperitoneal, 2× täglich, 3 d	+	Erhöhung der Mikronukleusrate bei 83 mg/kg KG stat. signifikant, PCE/NCE nicht verändert, keine Zytotoxizität	Cliet et al. 1993
Dominant-Letal-Test	Maus (ICR/Ha), je 7–9 ♂ pro Dosis, jedes männliche Tier mit 3 weiblichen Tieren zur Verpaarung für 8 aufeinanderfolgende Wochen, jede Woche 3 andere weibliche Tiere eingesetzt	0, 25, 63 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig	-	LD ₅₀ 126 mg/kg KG, bei 63 mg/kg KG 3 Tiere verendet; fragliche Validität (siehe Text)	Epstein et al. 1972

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
Maus (ICR), je 10 ♂ pro Dosis, jedes männliche Tier mit 2 weiblichen Tieren zur Verpaarung für 5 Tage in 7 aufeinanderfolgenden Wochen, jede Woche 3 andere weibliche Tiere eingesetzt	0; 1,25; 4,2; 12,5 mg/kg KG und Tag, intraperitoneal, 5 d	–	LD ₅₀ 125 mg/kg KG, fragliche Validität (siehe Text)	Brusick und Matheson 1976

–: negatives Resultat; +: positives Resultat; DMH: Dimethylhydrazin; k. w. A.: keine weiteren Angaben; NCE: normochromatische Erythrozyten; PCE: polychromatische Erythrozyten; PGE2: Prostaglandin E2; UDS: DNA-Reparatursynthese

5.6.3 Erreichbarkeit der Keimzellen

In Mikronukleustests mit Spermatischen von Mäusen (CD1) wurde nach intraperitonealer Applikation eine klastogene Wirkung in den Spermatischen belegt (Cllet et al. 1993). Dieser Expositionspfad ermöglicht jedoch keinen Rückschluss auf eine Erreichbarkeit der Keimzellen über die systemische Verteilung.

Es wurde jedoch eine mögliche Inhibition der DNA-Synthese in den Hoden von männlichen Mäusen nach Einwirkung von 1,1-Dimethylhydrazin untersucht. Hierzu erhielten drei bis vier männliche Mäuse die Substanz oral in einer Dosierung von 200 mg/kg KG. Anschließend wurde die mögliche Inhibition der DNA-Synthese gemäß der Friedman-Staub-Methode unter Nutzung von ³H-Thymidin analysiert. Es zeigte sich eine Reduktion des Thymidineinbaus in die DNA der Mäusehoden auf 40,8% des Kontrollwerts und somit ist die Erreichbarkeit der Keimzellen nach oraler Dosisgabe nachgewiesen (Seiler 1977).

5.6.4 Fazit

Obwohl viele ältere und den aktuellen Prüfrichtlinien nicht entsprechende Studien zur Bewertung vorliegen, kann folgende Aussage zur Genotoxizität getroffen werden:

1,1-Dimethylhydrazin induzierte Genmutationen in E.-coli-Stämmen. Im Salmonella-Mutagenitätstest wirkte die Substanz in den Stämmen TA102 und TA98 eindeutig mutagen und es liegen Belege für eine Mutagenität in Säugerzellen in vitro vor. In vitro wurden Chromosomenaberrationen in CHO-Zellen von Hamstern festgestellt und somit eine klastogene Wirkung belegt. Eine DNA-schädigende Wirkung, inklusive DNA-Adduktbildung konnte mit Indikator-tests in vitro und in vivo gezeigt werden. In *Drosophila melanogaster* erwies sich 1,1-Dimethylhydrazin als mutagen und klastogen (SMART). Ein nur als eingeschränkt valide bewerteter Chromosomenaberrationstest erbrachte ein positives Resultat für das Knochenmark oral behandelte Ratten. Mikronukleustests mit intraperitonealer Gabe ergaben positive Resultate für die Milz, die Leber und die Spermatischen der Maus; die Mikronukleustests mit Knochenmark verliefen negativ. Die Dominant-Letal-Tests werden aufgrund der gemäß aktueller OECD-Testkriterien vorliegenden methodischen Mängel nicht zur Bewertung herangezogen.

Obwohl keiner der Mikronukleustests eine Unterscheidung zwischen aneugener und klastogener Wirkung ermöglicht und der In-vivo-Chromosomenaberrationstest als fraglich valide angesehen wird, ist aus der Gesamtbetrachtung aller vorliegenden Daten eine klastogene Wirkung anzunehmen. Die widersprüchlichen Ergebnisse zur Genotoxizität in Bakterien und Säugetieren lassen sich vermutlich mit der hohen Toxizität der Substanz erklären. Ferner lassen sich negative Resultate zur Wirkung in Soma- und Keimzellen in vivo vermutlich darauf zurückführen, dass die aus 1,1-Dimethylhydrazin im Metabolismus gebildeten Zwischenprodukte so hochreaktiv sind, dass sie lokal schnell interagieren und somit unter Umständen das untersuchte Zielgewebe im Körper nicht erreichen. Diese Erklärung für widersprüchliche Resultate in Genotoxizitäts-Tests wurde beispielsweise auch für Dimethylnitrosamin angenommen (Bruce und Heddle 1979) und auch für 1,2-Dimethylhydrazin diskutiert (Vanhouwaert et al. 2001). Die Erreichbarkeit von männlichen Keimzellen über die systemische Verteilung wurde nachgewiesen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

In In-vitro-Experimenten mit humanen Fibroblasten wurde bei Konzentrationen von 30 bis 500 μM 1,1-Dimethylhydrazin und während einer Inkubationszeit von sechs Stunden eine Zelltransformation festgestellt (Kumari et al. 1985).

Sieben bis acht Wochen alte CDF1-Mäuse erhielten einmal pro Woche, acht Wochen lang 1,1-Dimethylhydrazin in wässriger Lösung entweder per Schlundsonde (weibliche Tiere 0,6–2,4 mg in 0,2 ml) oder per intraperitonealer Injektion (männliche Tiere 0,3–1,2 mg in 0,1 ml). Die Dosen wurden aufgrund der Toxizität in der zweiten und dritten Woche reduziert. Die Gesamtmenge lag bei 7,2 mg/Maus (weiblich) und 3,6 mg/Maus (männlich). Bei einem Körpergewicht von 28 g entsprach dies Dosen von ca. 32 bzw. 16 mg/kg KG und Woche (4,6 bzw. 2,3 mg/kg KG und Tag). Kontrollgruppen erhielten Kochsalzlösung. Für die Kontrollgruppen wurden je zehn männliche bzw. weibliche Tiere eingesetzt, für die Dosisgruppen je 30 männliche bzw. weibliche Tiere. Von den weiblichen exponierten Tieren starben bis zum Ende der Studie 17 %, von den männlichen keines. Die Mortalität in den Kontrollgruppen lag bei 0 % und 10 % nach oraler bzw. intraperitonealer Aufnahme von Kochsalzlösung. Nach bis zu 32 Wochen war die Lungentumorinzidenz bei den exponierten Mäusen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant erhöht (Kelly et al. 1969). Aufgrund der zu kurzen Applikationszeit und Studiendauer ist die Studie nicht für die Bewertung einer kanzerogenen Wirkung heranziehbar.

Neun Tage alten ICR-Mäusen wurde entweder eine Pufferlösung oder 20 mg 1-Methylnitrosaharnstoff/kg KG als Tumorinitiator einmalig intraperitoneal verabreicht. Danach erhielt eine Gruppe wöchentlich einmalige subkutane Injektionen mit Kochsalzlösung und eine weitere Gruppe Injektionen mit 20 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG. Nach 30 Wochen wurden die überlebenden Mäuse untersucht. Es wurde festgestellt, dass 1,1-Dimethylhydrazin tendenziell die Häufigkeit der Anzahl von Lungenadenomen bei weiblichen Mäusen erhöhte, und der Substanz wurde eine tumorpromovierende Wirkung zugeschrieben (Tamura et al. 1999).

5.7.2 Langzeitstudien

5.7.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Daten aus Versuchen zur kanzerogenen Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin nach inhalativer Aufnahme sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

In einer Inhalationsstudie wurden Gruppen von 400 weiblichen Mäusen (C57BL/6), 200 männlichen Ratten (F344) und 200 männlichen Syrischen Goldhamstern sowie je vier männlichen und weiblichen Hunden (Beagle) gegen 1,1-Dimethylhydrazin exponiert, welches mit 0,12 % Dimethylnitrosamin verunreinigt war. Die Konzentrationen betragen 0; 0,05; 0,5 und 5 ml 1,1-Dimethylhydrazin/ m^3 (0; 0,13; 1,3 und 13 mg/m^3). Die Exposition erfolgte an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, sechs Monate lang. Die Nagetiere wurden 18 Monate und die Hunde fünf Jahre lang nachbeobachtet. Die nicht-neoplastischen Wirkungen sind in [Abschnitt 5.2.1](#) beschrieben. Als Kontrolle dienten jeweils zwei Gruppen zu je acht weiblichen Hunden, je 400 weiblichen Mäusen und je 200 männlichen Hamstern. Es wurde nur eine Kontrollgruppe mit 200 männlichen Ratten eingesetzt. Bei den Mäusen zeigte sich bei 0,5 und 5 ml 1,1-Dimethylhydrazin/ m^3 ein statistisch signifikanter Anstieg der Anzahl an Karzinomen der Schilddrüsen-Follikelzellen. Statistisch signifikante Anstiege der Anzahl an Hämangiosarkomen und Kupferzellsarkomen wurden bei 0,05 und 5 ml/m^3 beobachtet. Bei Ratten entwickelten sich ab 0,05 ml 1,1-Dimethylhydrazin/ m^3 Adenome der Bauchspeicheldrüse und der Hypophyse sowie bei 5 ml/m^3 bronchiale Adenome (Haun et al. 1984).

Um zu untersuchen, ob Dimethylnitrosamin für die Tumoren in den oben beschriebenen Studien verantwortlich ist, wurden Mäuse (C57BL/6, 200 weibliche Tiere je Gruppe) gegen gereinigtes 1,1-Dimethylhydrazin (<35 μg Dimethylnitrosamin/l) in Konzentrationen von 0 oder 5 ml/m^3 exponiert. Die Exposition erfolgte an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche über einen Zeitraum von insgesamt zwölf Monaten mit einer Nachbeobachtungszeit von zwölf Monaten. Bei den exponierten Tieren wurden Tumoren in Lunge, Leber, Nasennebenhöhle, Knochen sowie im

kardiovaskulären und im lymphatischen System festgestellt. Die höchsten Tumorinzidenzen traten in Lunge, Leber und Nasenschleimhaut auf. Dimethylnitrosamin war somit nicht für die Tumoren, die in den anderen Studien festgestellt worden waren, verantwortlich (Haun et al. 1984). Allerdings können diese Studien nur eingeschränkt interpretiert werden, weil in dieser Studie nur eine Expositionskonzentration gewählt wurde und nur ein Geschlecht einer Spezies exponiert wurde. Ebenso ist die Expositionsdauer relativ kurz und die nicht kanzerogenen Endpunkte wurden unzureichend untersucht.

Tab. 4 Studien zur Kanzerogenität von 1,1-Dimethylhydrazin (inhalative Aufnahme)

Autor:	Haun et al. 1984				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin (0,12 % DMNA als Verunreinigung)				
Spezies:	Ratte , F344/N, je 200 ♂ pro Gruppe Maus , C57BL/6J, je 400 ♀ pro Gruppe, 800 Kontrollen Hamster , Syrischer Goldhamster, je 200 ♂ pro Gruppe, 400 Kontrollen Hund , Beagle, je 4 ♂, ♀ pro Gruppe, 16 ♀ Kontrollen				
Applikation:	Inhalation				
Konzentration:	0; 0,05; 0,5; 5 ml/m ³				
Dauer:	6 Monate, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Nachbeobachtungszeit 18 Monate Nager, 5 Jahre Hunde				
Toxizität:	nicht-neoplastische Effekte siehe Abschnitt 5.2.1				
Ratten	Expositionskonzentration (ml/m ³)				
		0	0,05	0,5	5
Überlebende ^{a)}	♂	200/200	196/200	200/200	199/200
Tumoren					
bronchiale Adenome	♂	5/189 (3%)	0/192	2/182 (1%)	10/191 (5%)**
Bauchspeicheldrüse (Inselzelladenome)	♂	0/170	3/174 (2%)**	12/169 (7%)**	6/158 (4%)**
Hypophyse (chromophobe Adenome)	♂	60/171 (35%)	76/182 (42%)**	75/169 (44%)**	90/174 (52%)**
Mäuse		Expositionskonzentration (ml/m ³)			
		0	0,05	0,5	5
Überlebende ^{a)}	♀	769/800	377/400	387/400	391/400
Tumoren					
Schilddrüsen-Follikelzellkarzinome	♀	2/551 (0,4%)	1/311 (0,3%)	8/278 (3%)**	5/286 (2%)**
Hämangiosarkome	♀	5/701 (0,7%)	9/374 (2%)**	3/368 (0,8%)	17/360 (5%)**
Kupferzellsarkome	♀	1/701 (0,1%)	4/374 (1%)**	0/368	8/360 (2%)**
keine Neoplasien bei exponierten Hunden und Hamstern gefunden					
Autor:	Haun et al. 1984				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin (< 35 µg DMNA/l als Verunreinigung)				
Spezies:	Maus , C57BL/6J, je 200 ♀ pro Gruppe				
Applikation:	Inhalation				
Konzentration:	0, 5 ml/m ³				
Dauer:	12 Monate, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Nachbeobachtungszeit 12 Monate				
Toxizität:	nicht-neoplastische Effekte siehe Abschnitt 5.2.1				

Tab. 4 (Fortsetzung)

		Expositionskonzentration (ml/m ³)	
		0	5
Überlebende ^{b)}	♀	etwa 90 %	etwa 90 %
Tumoren			
Lunge (alveoläre, bronchiale Adenome)	♀	4/187 (2,1 %)	20/186 (10,7 %)**
Leber (hepatozelluläre Adenome)	♀	4/187 (2,1 %)	20/188 (10,6 %)*
lymphatisches System (maligne Lymphome)	♀	64/191 (33,5 %)	84/190 (44,2 %)*
Nasenschleimhaut Papillome	♀	0/183	5/179 (2,8 %)**
adenomische Polypen	♀	0/183	17/179 (9,5 %)**
Knochen (Osteome)	♀	0/183	5/179 (2,8 %)*
kardiovaskuläres System (Hämangiome)	♀	6/191 (3,1 %)	19/190 (10,0 %)*

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

DMNA: Dimethylnitrosamin

a) nach 6 Monaten

b) nach 12 Monaten, auch am Studienende kein signifikanter Unterschied (ca. 40 % Überlebende in beiden Gruppen)

5.7.2.2 Orale Aufnahme

Die Daten aus Versuchen zur kanzerogenen Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin nach oraler Aufnahme sind in [Tabelle 5](#) aufgeführt.

Je 70 F344-Ratten pro Geschlecht und Gruppe erhielten 24 Monate lang 1,1-Dimethylhydrazin in Konzentrationen von 0, 1, 50 oder 100 mg/l im Trinkwasser (0; 0,07; 3,2 oder 6,2 mg/kg KG und Tag für männliche und 0; 0,1; 4,5 oder 7,9 mg/kg KG und Tag für weibliche Ratten). Die Mortalität der männlichen Tiere betrug 36 %, 36 %, 28 % und 18 % und die der weiblichen Tieren 32 %, 24 %, 28 % und 10 %. Die Anzahl von Adenomen der Hypophyse war in der hohen Dosisgruppe der weiblichen Tiere statistisch signifikant erhöht und die Summe der hepatozellulären Adenome und Karzinome war bei den weiblichen Tieren der mittleren und hohen Dosisgruppe statistisch signifikant erhöht. Bei den männlichen Tieren wurden keine neoplastischen Effekte festgestellt (US EPA 2009). Alle Tumorinzidenzen sind in der Ergebnisbeschreibung nur in Prozentzahlen angegeben, und die Studie liegt nicht im Original vor.

Gruppen von 85 und 25 weiblichen Swiss-Mäusen wurde 40 Wochen lang an fünf Tagen pro Woche 0 bzw. 5 mg 1,1-Dimethylhydrazin (Reinheit unbekannt) via Schlundsonde verabreicht. Die 1,1-Dimethylhydrazin-Dosis betrug 142 mg/kg KG und Tag. Nach 40 bis 50 bzw. 50 bis 60 Wochen wurden Adenome der Lunge bei 1/8 und 4/9 der überlebenden Tiere festgestellt. Lungenadenome traten ebenfalls bei 2/37 und 6/42 der Kontrolltiere auf, und somit war die Anzahl der Tumoren in exponierten Tieren statistisch nicht signifikant erhöht (Roe et al. 1967). Aufgrund der zu kurzen Versuchsdauer kann das Ergebnis nicht zur Bewertung der kanzerogenen Wirkung herangezogen werden.

CD-1-Mäusen (90 Tiere je Geschlecht und Gruppe) wurde 24 Monate lang 1,1-Dimethylhydrazin (100 % Reinheit) in Konzentrationen von 0, 40 oder 80 mg/l Trinkwasser zugeführt. Die durchschnittliche Aufnahme betrug 0; 7,34 oder 13,01 mg/kg KG und Tag für die männlichen und 0; 11,59 oder 21,77 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Mäuse. Die Mortalität der Tiere lag bei 70 %, 76 % und 98 % bei den männlichen sowie 58 %, 92 % und 92 % bei den weiblichen Mäusen. Lungen- und Lebertumoren entwickelten sich konzentrationsabhängig bei beiden Geschlechtern. Hämangiome und Hämangiosarkome wurden als sensitivster neoplastischer Effekt beschrieben. Ebenso traten bei den männlichen und weiblichen Tieren der exponierten Gruppen alveoläre und bronchiale Tumoren auf, jedoch nicht in so starkem Maß wie bei den beobachteten Neoplasien der Leber (US EPA 2009). Die hohe Mortalität der Kontrolltiere und die ein-

gesetzte hohe Dosis erschweren die Interpretation der Ergebnisse dieser Studien. Alle Tumorinzidenzen sind zudem nur in Prozentzahlen angegeben, und die Studie liegt nicht im Original vor.

In einer weiteren Studie wurde CD-1-Mäusen (90 Tiere je Gruppe und Geschlecht) 1,1-Dimethylhydrazin im Trinkwasser zugeführt. Die durchschnittliche Aufnahme betrug 0; 0,19; 0,97 oder 1,9 mg/kg KG und Tag für die männlichen und 0; 0,27; 1,4 oder 2,7 mg/kg KG und Tag für die weiblichen Mäuse. Nach 6, 12, 18 und 24 Monaten wurden je Geschlecht und Gruppe zehn Mäuse untersucht. Eine statistisch signifikant erhöhte Mortalität wurde nur bei den männlichen Tieren der hohen Dosisgruppe festgestellt. Statistisch signifikant erhöhte Inzidenzen von alveolären und bronchialen Adenomen (41 %) sowie von Karzinomen (14 %) wurden nur bei den weiblichen Tieren der höchsten Dosisgruppe festgestellt (US EPA 2009). Alle Tumorinzidenzen sind in der Ergebnisbeschreibung nur in Prozentzahlen angegeben, und die Studie liegt nicht im Original vor.

Swiss-Mäuse (50 Tiere je Geschlecht, 110 Kontrolltiere je Geschlecht) erhielten 0 oder 0,01 % 1,1-Dimethylhydrazin im Trinkwasser (0 bzw. 100 mg/l) kontinuierlich für 120 Wochen. Da die Autoren keine Körpergewichte der Tiere berichteten, wurde basierend auf den Referenzkörpergewichten der männlichen und weiblichen Mäuse eine durchschnittliche Aufnahme von 19 bzw. 20 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag berechnet (US EPA 2009). Die Überlebensrate exponierter Mäuse war statistisch signifikant geringer als die der Kontrolltiere. Alle männlichen exponierten Mäuse starben nach 65 bis 75 Wochen und alle exponierten weiblichen Tiere nach 55 bis 65 Wochen. Es wurden statistisch signifikante Erhöhungen der Anzahl folgender Tumortypen beobachtet: Angiosarkome, Summe von Lungenadenomen und -karzinomen, Nierenadenome sowie gutartige Hepatome. Angiosarkome wurden vorwiegend in der Leber detektiert und als sensitivster Endpunkt für Neoplasien beschrieben. Die Inzidenzen für Tumoren von Blutgefäßen, Lungen, Nieren und Leber betrugen für die exponierten männlichen und weiblichen Tiere zusammen 79 %, 71 %, 10 % bzw. 6 % (Toth 1973). Limitierungen dieser Studie sind eine nicht angegebene Reinheit der Substanz und die Nutzung von nur einer Dosis, die über der maximalen tolerablen Dosis liegt.

In einer weiteren Studie wurde 1,1-Dimethylhydrazin Syrischen Goldhamstern mit dem Trinkwasser gegeben. Je 100 männliche und weibliche Tiere dienten als Kontrolltiere und 50 Tiere je Geschlecht erhielten 0,1 % (1000 mg/l) der Substanz mit dem Trinkwasser bis zum Lebensende. Basierend auf Referenzkörpergewichten für männliche und weibliche Hamster wurde eine durchschnittliche tägliche Aufnahme von 134 bzw. 131 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag berechnet (US EPA 2009). Die Überlebensrate exponierter Hamster war statistisch signifikant geringer als die der Kontrollen. Alle männlichen exponierten Hamster starben nach 84 bis 94 Wochen und alle exponierten weiblichen Tiere nach 74 bis 84 Wochen. Blinddarmadenome und Adenokarzinome wurden bei 14 bzw. 2 der 50 exponierten männlichen und weiblichen Tiere beobachtet. Angiome und Angiosarkome, hauptsächlich in der Leber, wurden bei 15 bzw. 10 der 50 exponierten Tieren beiderlei Geschlechts festgestellt. Exponierte weibliche Tiere wiesen eine erhöhte Anzahl von Nebennierenadenomen auf (4 von 50 Tieren) (Toth 1977). Limitierungen dieser Studie sind eine nicht angegebene Reinheit der Substanz und die Nutzung nur einer Dosis, die über der maximalen tolerablen Dosis liegt.

In einer Studie erhielten Hamster (MHH:EPH) einmal wöchentlich 1,1-Dimethylhydrazin via subkutaner Injektion einer Dosis von 3,73 mg/kg KG und Tag (männliche Tiere) und 3,25 mg/kg KG und Tag (weibliche Tiere) für die Dauer ihrer Lebenszeit. Es wurden insgesamt jeweils 15 männliche und weibliche Tiere exponiert. Die Kontrollgruppe bestand aus acht Tieren jeden Geschlechts, die nur Kochsalzlösung erhielten. Eine substanzabhängige Bildung von bösartigen peripheren Nervenscheidentumoren (Neurofibrosarkome, Schwanzzellenmelanome) wurde diagnostiziert (Ernst et al. 1987).

Tab. 5 Studien zur Kanzerogenität von 1,1-Dimethylhydrazin (orale Aufnahme)

Autor:	US EPA 2009				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin				
Spezies:	Ratte , F344, je 70 ♂, ♀				
Applikation:	Trinkwasser				
Konzentration:	0, 1, 50, 100 mg/l (♂/♀: 0,07/0,1; 3,2/4,5; 6,2/7,9 mg/kg KG und Tag)				
Dauer:	2 Jahre				
Toxizität:	keine				
Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀					
		0	0,07/0,1	3,2/4,5	6,2/7,9
Überlebende	♂	64 %	64 %	72 %	82 %
	♀	68 %	76 %	72 %	90 %
Tumoren					
Hypophysenadenome	♀	32 %	n. a.	n. a.	56 %**
hepatozelluläre Adenome	♀	0 %	2 %	4 %	2 %
hepatozelluläre Karzinome	♀	0 %	0 %	6 %	8 %
Lebertumoren (Summe)	♀	0 %	n. a.	10 %**	10 %**
Autor:	US EPA 2009				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin				
Spezies:	Maus , CD-1, je 90 ♂, ♀				
Applikation:	Trinkwasser				
Konzentration:	0, 40, 80 mg/l (♂/♀: 7,34/11,59; 13,71/21,77 mg/kg KG und Tag)				
Dauer:	2 Jahre				
Toxizität:	Mortalität ↑				
Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀					
		0	7,34/11,59	13,71/21,77	
Überlebende	♂	27/90	22/90	2/90	
	♀	38/90	7/90	7/90	
Tumoren					
hepatische Hämangiome und Hämangiosarkome	♂	9 %	67 %	81 %	
	♀	4 %	26 %	82 %	
alveoläre und bronchiale Tumoren	♂	18 %	45 %	55 %	
	♀	14 %	50 %	48 %	
keine Angaben zur Signifikanz in US EPA (2009)					
Autor:	US EPA 2009				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin				
Spezies:	Maus , CD-1, je 90 ♂, ♀				
Applikation:	Trinkwasser				
Konzentration:	0, 1, 5, 10 mg/l (♂) und 0, 1, 5, 20 mg/l (♀) (♂/♀: 0,19/0,27; 0,97/1,4; 1,9/2,7 mg/kg KG und Tag)				
Dauer:	2 Jahre				
Toxizität:	Mortalität ↑				

Tab. 5 (Fortsetzung)

		Dosis (mg/kg KG/Tag) ♂/♀			
		0	0,19/0,27	0,97/1,4	1,9/2,7
Überlebende	♂	52 %	46 %	48 %	32 %
	♀	40 %	50 %	46 %	24 %
Tumoren					
alveoläre und bronchiale Adenome	♀	5/49 (10,2 %)	n. a.	n. a.	20/49 (40,8 %)**
alveoläre und bronchiale Karzinome	♀	1/49 (2 %)	n. a.	n. a.	7/49 (14,3 %)**
Autor:	Toth 1973				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin				
Spezies:	Maus , Swiss Albino, je 50 ♂, ♀, je 100 ♂, ♀ als Kontrolle				
Applikation:	Trinkwasser				
Konzentration:	0, 100 mg/l (♂/♀: 19/20 mg/kg KG und Tag)				
Dauer:	120 Wochen				
Toxizität	Mortalität ↑				
		Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀			
		0	19/20		
Überlebende	♂	0 nach 115.–125. Woche	0 nach 65.–75. Woche		
	♀	0 nach 105.–115. Woche	0 nach 55.–65. Woche		
Tumoren					
Angiosarkome	♂	2/110 (1,8 %)	42/50 (84 %)*		
	♀	4/110 (3,6 %)	37/50 (74 %)*		
Lungenadenome und -karzinome	♂	11/110 (10 %)	39/50 (78 %)*		
	♀	14/110 (12,7 %)	32/50 (64 %)*		
Nierenadenome	♂	0/110	1/50 (2 %)		
	♀	0/110	9/50 (18 %)*		
gutartige Hepatome	♂	0/110	6/50 (12 %)*		
	♀	0/110	0/50		
Autor:	Toth 1977				
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin				
Spezies:	Hamster , Syrischer Goldhamster, je 50 ♂, ♀, je 100 ♂, ♀ als Kontrolle				
Applikation:	Trinkwasser				
Konzentration:	0, 1000 mg/l (♂/♀: 134/131 mg/kg KG und Tag)				
Dauer:	Lebenszeit				
Toxizität:	Mortalität ↑				
		Dosis (mg/kg KG und Tag) ♂/♀			
		0	134/131		
Überlebende	♂	0 nach 104.–114. Woche	0 nach 84.–91. Woche		
	♀	0 nach 84.–94. Woche	0 nach 74.–84. Woche		
Tumoren					
Angiome und Angiosarkome	♂	0/100	15/50 (30 %)*		
	♀	1/100 (1 %)	10/50 (20 %)*		
Blinddarmadenome und -adenokarzinome	♂	0/100	14/50 (28 %)*		
	♀	0/100	2/50 (4 %)		
Nebennierenadenome	♂	4/100 (4 %)	0/50		
	♀	1/100 (1 %)	4/50 (8 %)*		

Tab. 5 (Fortsetzung)

Autor:	Ernst et al. 1987		
Stoff:	1,1-Dimethylhydrazin		
Spezies:	Hamster , MHH:EPH, je 15 ♂, ♀, je 8 ♂, ♀ als Kontrolle		
Applikation:	wöchentlich subkutane Injektion		
Dosis:	0, ♂/♀: 3,73/3,25 mg/kg KG		
Dauer:	Lebenszeit		
Toxizität:	Mortalität ↑		
		Dosis (mg/kg KG und Woche) ♂/♀	
		0	3,73/3,25
Überlebende ^{a)}	♂	105 Wochen	72 Wochen
	♀	101 Wochen	85 Wochen
Tumoren			
Tiere mit Tumor	♂	3/8	10/14
	♀	5/8	9/15
maligne Nerventumoren (%)	♂	0	43
	♀	0	40
sonstige Tumoren ^{b)}	♂	3	6
	♀	5	14

*p < 0,05, Fisher-exact-Test (US EPA 2009), **statistisch signifikant, p-Wert nicht angegeben

n. a.: nicht angegeben

^{a)} durchschnittliche Überlebenszeit

^{b)} männliche Tiere exponiert: hepatozelluläre Adenome (1), Nierenadenome (1), Nebennierenadenome (1), Phäochromozytome (1), Leukämien (1), Prostataadenokarzinome (1); weibliche Tiere exponiert: Granulosazelltumoren (5), dermale Melanome (2), hepatozelluläre Karzinome (2), Magenadenokarzinome (2), Nierenadenokarzinome (2), Speicheldrüsenadenokarzinome (1), Retikulumzellsarkome in Milz (1); männliche Tiere in Kontrolle: Vormagenpapillome (1), Phäochromozytome (1), maligne Lymphome (1); weibliche Tiere in Kontrolle: Granulosazelltumoren (1), Nebennierenadenome (1), Cholangioadenome (1), maligne Lymphome (1)

5.7.3 Fazit

Obwohl alle vorliegenden Studien nur eingeschränkt zur Bewertung herangezogen werden können, zeigt sich in der Gesamtbetrachtung der Datenlage, dass 1,1-Dimethylhydrazin eine kanzerogene Wirkung besitzt: In Inhalationsstudien mit Ratten traten Inselzelladenome, bei Mäusen Schilddrüsenkarzinome, Hämangiosarkome und Kupfferzell-sarkome auf. In einer Studie mit reinem 1,1-Dimethylhydrazin entwickelten sich Lungen- und Leberadenome, Lymphome, Nasenschleimhautadenome, Osteome sowie Hämangiome in erhöhter Inzidenz.

Bei oraler Aufnahme der Substanz traten bei Ratten Hypophysenadenome und hepatozelluläre Adenome und Karzinome auf. Bei Mäusen wurden Hämangiome, Hämangiosarkome, Nierenadenome und Lungentumoren beobachtet. Bei Hamstern entwickelten sich Angiome und Angiosarkome, Blinddarmtumoren, Nebennierenadenome und bei subkutaner Applikation maligne Nerventumoren.

5.8 Sonstige Wirkungen

Weibliche und männliche BALB/c-Mäuse, die dreimal pro Woche, 14 Wochen lang 10 oder 50 mg 1,1-Dimethylhydrazin/kg KG intraperitoneal erhielten, zeigten eine Erhöhung der Produktion von Antikörpern auf Schafserythrozyten. Bei 50, 100 und 150 mg/kg KG wurde eine verringerte T-Zell-Induktion durch Concanavalin A beobachtet (Tarr et al. 1982). Bei Mäusen kam es nach der Behandlung mit 1,1-Dimethylhydrazin zu erhöhter „one-way mixed lymphocyte response“ und bei Makrophagen zur verringerter mikrobizider Aktivität, Chemotaxis und der Produktion von Prostaglandin E2 in vitro (Tarr 1989; Tarr et al. 1988).

6 Bewertung

Der kritische Effekt ist die krebserzeugende Wirkung aufgrund der Genotoxizität.

Krebserzeugende Wirkung. Bei Beschäftigten einer Raketenteststation, die unter anderem gegen 1,1-Dimethylhydrazin exponiert waren, kann ein Beitrag zu einem erhöhten Krebsrisiko aufgrund der Exposition nicht ausgeschlossen werden. Diese Daten unterstützen den Verdacht einer humankanzerogenen Wirkung der Substanz, jedoch ist die Datenlage für einen konkreten Nachweis nicht belastbar genug. In Inhalationsstudien wurden bei Mäusen und Ratten in zahlreichen Organen benigne und maligne Tumoren festgestellt. Tumoren traten ebenfalls nach oraler Applikation, auch bei Hamstern auf. Die inhalative oder orale Gabe von reinem 1,1-Dimethylhydrazin verursachte eine deutliche Tumorentwicklung bei Mäusen (Nasenschleimhaut, Lunge, Leber, lymphatisches System, Knochen und Blutgefäße), so dass die im kommerziellen 1,1-Dimethylhydrazin vorhandene Verunreinigung mit Dimethylnitrosamin nicht für die kanzerogene Wirkung verantwortlich ist. Der Stoff ist mutagen und klastogen. 1,1-Dimethylhydrazin bleibt daher weiterhin in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft.

MAK Wert. Bei sechsmonatiger Exposition gegen die niedrigste Konzentration von 0,05 ml/m³ wurden Zysten im Endometrium und hyaline Degenerationen in der Gallenblase von Mäusen festgestellt (Haun et al. 1984). Da die histopathologische Untersuchung erst 18 Monate nach Expositionsende erfolgte, kann keine NOAEC abgeleitet werden. Für die kanzerogene Wirkung steht die Genotoxizität im Vordergrund. Die Aufstellung einer Expositions-Risiko-Beziehung oder die Angabe eines Risikos mit den Daten der oralen Kanzerogenitätsstudien, die in US EPA (2009) beschrieben wurden, ist nicht möglich, da die Originaldaten nicht vorliegen. Ein MAK-Wert kann nicht abgeleitet werden. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In Studien zur Entwicklungstoxizität zeigten sich nach intraperitonealer Gabe bei trächtigen Ratten eine erhöhte Anzahl an Resorptionen, eine Reduktion der Fetengewichte und vereinzelte skelettale und viszerale Fehlbildungen der Feten. Aufgrund der intraperitonealen Verabreichung ist ein direkter Effekt der Substanz auf den Fetus nicht auszuschließen. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. In Bakterien und Säugerzellen wirkt 1,1-Dimethylhydrazin mutagen. Mutagenitätstests in vivo liegen nicht vor. Basierend auf In-vitro- und In-vivo-Studien ist von einer alkylierenden Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin auf die DNA auszugehen. Obwohl keiner der vorliegenden Mikronukleustests eine Unterscheidung zwischen aneugener und klastogener Wirkung ermöglicht und der In-vivo-Chromosomenaberrationstest als fraglich valide angesehen wird, ist in der Gesamtbetrachtung aller vorliegenden Daten eine klastogene Wirkung in Somazellen anzunehmen. Der positive Mikronukleustest mit Mausspermatiden beweist wegen der intraperitonealen Gabe keine keimzellmutagene Wirkung in vivo. Die Erreichbarkeit der Keimzellen konnte in einer Studie nach oraler Dosisgabe belegt werden. Basierend auf der Gesamtschau aller vorliegenden Daten wird 1,1-Dimethylhydrazin in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingeordnet.

Hautresorption. Valide Studien zur dermalen Aufnahme liegen nicht vor. Die dermalen LD₅₀-Werte liegen im Bereich von 1000 mg/kg KG. Da es sich um ein Kanzerogen mit genotoxischen Eigenschaften handelt und ein Beitrag der dermalen Aufnahme zum genotoxischen Risiko anzunehmen ist, bleibt 1,1-Dimethylhydrazin mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. 1,1-Dimethylhydrazin ist seit 1973 mit „S“ bzw. „Sh“ markiert. Es liegen aber weder Daten zur hautsensibilisierenden Wirkung noch zur atemwegssensibilisierenden Wirkung vor. Nach den Kriterien zur Bewertung sensibilisierender Arbeitsstoffe (siehe Abschnitt IV der MAK- und BAT-Werte-Liste) ist bei fehlenden positiven Daten auch eine enge strukturelle Beziehung zu ähnlichen, bereits als Sensibilisatoren eingestuften Substanzen allein nicht ausreichend, um die sensibilisierende Wirkung eines Stoffes als wahrscheinlich anzunehmen. Im Falle der Methylhydrazine lässt die enge strukturelle Verwandtschaft zu dem als ausgeprägten Kontaktallergen bekannten und mit „Sh“ markierten Hydrazin eine kontaktsensibilisierende Wirkung aber plausibel erscheinen. Da zudem keine Daten vorliegen, die 1,1-Dimethylhydrazin in dieser Hinsicht freisprechen, wird die seit 1973 als Vorsichtsmaßnahme vorgenommene „Sh“-Markierung beibehalten.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Albano E, Gorla-Gatti L, Clot P, Jannone A, Tomasi A (1993) Possible role of free radical intermediates in hepatotoxicity of hydrazine derivatives. *Toxicol Ind Health* 9(3): 529–537. DOI: <https://doi.org/10.1177/074823379300900312>
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1997) Toxicological profile for hydrazines. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp100.pdf>, abgerufen am 23 Sep 2019
- Augusto O, Cavalieri EL, Rogan EG, RamaKrishna NVS, Kolar C (1990) Formation of 8-methylguanine as a result of DNA alkylation by methyl radicals generated during horseradish peroxidase-catalyzed oxidation of methylhydrazine. *J Biol Chem* 265(36): 22093–22096. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(18\)45674-8](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)45674-8)
- Back KC, Pinkerton MK, Cooper AB, Thomas AA (1963) Absorption, distribution, and excretion of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Toxicol Appl Pharmacol* 5(4): 401–413. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(63\)90012-7](https://doi.org/10.1016/0041-008X(63)90012-7)
- Bartsch H, Malaveille C, Camus A-M, Martel-Planche G, Brun G, Hautefeuille A, Sabadie N, Barbin A, Kuroki T, Drevon C, Piccoli C, Montesano R (1980) Validation and comparative studies on 180 chemicals with *S. typhimurium* strains and V79 Chinese hamster cells in the presence of various metabolizing systems. *Mutat Res* 76(1): 1–50. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(80\)90002-0](https://doi.org/10.1016/0165-1110(80)90002-0)
- Beije B, Olsson U (1990) Genotoxic activity of some hydrazines in the liver perfusion / cell culture system and in the rat in vivo. *Mutat Res* 234(6): 370–371. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(90\)90053-q](https://doi.org/10.1016/0165-1161(90)90053-q)
- Beije B, Önfelt A, Olsson U (1984) Influence of dietary selenium on the mutagenic activity of perfusate and bile from rat liver, perfused with 1,1-dimethylhydrazine. *Mutat Res* 130(2): 121–126. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(84\)90112-2](https://doi.org/10.1016/0165-1161(84)90112-2)
- Benning V, Brault D, Duvinage C, Thybaud V, Melcion C (1994) Validation of the in vivo CD1 mouse splenocyte micronucleus test. *Mutagenesis* 9(3): 199–204. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/9.3.199>
- Bignami M, Conti G, Crebelli R, Carere A (1981) Growth-mediated metabolic activation of promutagens in *Aspergillus nidulans*. *Mutat Res* 80(2): 265–272. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(81\)90099-3](https://doi.org/10.1016/0027-5107(81)90099-3)
- Boice JD Jr, Marano DE, Cohen SS, Mumma MT, Blot WJ, Brill AB, Fryzek JP, Henderson BE, McLaughlin JK (2006) Mortality among Rocketdyne workers who tested rocket engines, 1948–1999. *J Occup Environ Med* 48(10): 1070–1092. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.jom.0000240661.33413.b5>
- Bruce WR, Heddle JA (1979) The mutagenic activity of 61 agents as determined by the micronucleus, Salmonella and sperm abnormality assays. *Can J Genet Cytol* 21(3): 319–334. DOI: <https://doi.org/10.1139/g79-036>
- Brusick D, Matheson DW (1976) Mutagen and oncogen study of 1,1-dimethylhydrazine. Final report. AMRL-TR-76-78. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA035475.pdf>, abgerufen am 16 Sep 2019
- Carlsen L, Kenessov BN, Batyrbekova SY, Kolumbaeva SZ, Shalakhmetova TM (2009) Assessment of the mutagenic effect of 1,1-dimethyl hydrazine. *Environ Toxicol Pharmacol* 28(3): 448–452. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.etap.2009.08.004>
- Cliet I, Fournier E, Melcion C, Cordier A (1989) In vivo micronucleus test using mouse hepatocytes. *Mutat Res* 216(6): 321–326. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(89\)90042-3](https://doi.org/10.1016/0165-1161(89)90042-3)
- Cliet I, Melcion C, Cordier A (1993) Lack of predictivity of bone marrow micronucleus test versus testis micronucleus test: comparison with four carcinogens. *Mutat Res* 292(2): 105–111. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(93\)90137-O](https://doi.org/10.1016/0165-1161(93)90137-O)
- Cornish HH, Hartung R (1969) The subacute toxicity of 1,1-dimethylhydrazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 15(1): 62–68. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(69\)90132-x](https://doi.org/10.1016/0041-008x(69)90132-x)
- De Flora S (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2(4): 283–298. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/2.4.283>
- De Flora S, Zanacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati GS (1984) Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res* 133(3): 161–198. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(84\)90016-2](https://doi.org/10.1016/0165-1110(84)90016-2)
- Dhennin C, Vesin L, Feauveaux J (1988) Burns and the toxic effects of a derivative of hydrazine. *Burns* 14(2): 130–134. DOI: [https://doi.org/10.1016/0305-4179\(88\)90218-5](https://doi.org/10.1016/0305-4179(88)90218-5)

- Dost FN, Reed DJ, Wang CH (1966) The metabolic fate of monomethylhydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine. *Biochem Pharmacol* 15(9): 1325–1332. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(66\)90044-X](https://doi.org/10.1016/0006-2952(66)90044-X)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) N,N-Dimethylhydrazine (CAS Number 57-14-7). Registration dossier. Joint submission, first publication 18 Mar 2011, last modification 05 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/13787>, abgerufen am 22 Aug 2019
- Epstein SS, Arnold E, Andrea J, Bass W, Bishop Y (1972) Detection of chemical mutagens by the dominant lethal assay in the mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 23(2): 288–325. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(72\)90192-5](https://doi.org/10.1016/0041-008X(72)90192-5)
- Ernst H, Rittinghausen U, Wahnschaffe U, Mohr U (1987) Induction of malignant peripheral nerve sheath tumors in European hamsters with 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Cancer Lett* 35(3): 303–311. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(87\)90132-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(87)90132-7)
- Godoy HM, Díaz Gómez MI, Castro JA (1983) Metabolism and activation of 1,1-dimethylhydrazine and methylhydrazine, two products of nitroso-dimethylamine reductive biotransformation, in rats. *J Natl Cancer Inst* 71(5): 1047–1051. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/71.5.1047>
- Greim H (Hrsg) (1997) Hydrazin. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 24. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb30201d0024>
- Haun CC, Kinkead ER, Vernot EH, Gaworski CL, MacEwen JD, Hall A III, Bruneer RH (1984) Chronic inhalation toxicity of unsymmetrical dimethylhydrazine: oncogenic effects. ADA152208. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/ADA152208.xhtml>, abgerufen am 30 Okt 2019
- Hemminki K, Falck K, Vainio H (1980) Comparison of alkylation rates and mutagenicity of directly acting industrial and laboratory chemicals: Epoxides, glycidyl ethers, methylating and ethylating agents, halogenated hydrocarbons, hydrazine derivatives, aldehydes, thiuram and dithiocarbamate derivatives. *Arch Toxicol* 46(3–4): 277–285. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00310445>
- Henschler D (Hrsg) (1973) Methylhydrazine. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*, 2. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb0b06grpd0002>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) 1,1-Dimethylhydrazine. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Bd 71. IARC Press, Lyon, 1425–1436. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 30 Okt 2019
- ICPEMC (International Commissions for Protection against Environmental Mutagens and Carcinogens) (1983) Committee 1 final report: screening strategy for chemicals that are potential germ-cell mutagens in mammals. *Mutat Res* 114(2): 117–177. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(83\)90011-8](https://doi.org/10.1016/0165-1110(83)90011-8)
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) N,N-Dimethylhydrazin. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=034100>, abgerufen am 04 Sep 2019
- Keller WC, Olsen CT, Back KC, Gaworski CL (1984) Teratogenic assessment of three methylated hydrazine derivatives in the rat. *J Toxicol Environ Health* 13(1): 125–131. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287398409530486>
- Kelly MG, O’Gara RW, Yancey ST, Gadekar K, Botkin C, Oliverio VT (1969) Comparative carcinogenicity of N-isopropyl- α -(2-methylhydrazino)-p-toluamide HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. *J Natl Cancer Inst* 42(2): 337–344. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/42.2.337>
- Kennedy GL Jr (2012) Alkylpyridines and miscellaneous organic nitrogen compounds. In: Bingham E, Cofrancesco J (Hrsg) *Patty’s toxicology*, 6. Aufl, Bd 1. John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 874–885
- Kumari HL, Kamat PL, D’Ambrosio SM, Witiak DT, Milo GE (1985) A comparative study of dimethylhydrazine regioisomers and the methylazoxy-methanol metabolite of 1,1- and 1,2-dimethylhydrazine in relation to transformation of human fibroblasts. *Cancer Lett* 29(3): 264–275. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(85\)90136-3](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90136-3)
- Matsushita H Jr, Endo O, Matsushita H, Yamamoto M, Mochizuki M (1993) Mutagenicity of alkylhydrazine oxalates in *Salmonella typhimurium* TA100 and TA102 demonstrated by modifying the growth conditions of the bacteria. *Mutat Res Lett* 301(4): 213–222. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-7992\(93\)90060-9](https://doi.org/10.1016/0165-7992(93)90060-9)
- Mitz MA, Aldrich FL, Vasta BM (1962) Study of the intermediary metabolic pathways of 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). AMRL-TDR-62-110. Aerospace Medical Research Laboratories, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0290509.pdf>, abgerufen am 16 Aug 2019
- Mori H, Sugie S, Yoshime N, Iwata H, Nishikawa A, Matsukubo K, Shimizu H, Hirono I (1988) Genotoxicity of a variety of hydrazine derivatives in the hepatocyte primary culture/DNA repair test using rat and mouse hepatocytes. *Jpn J Cancer Res* 79(2): 204–211. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1988.tb01578.x>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2019) 1,1-Dimethylhydrazine. PubChem compound summary for CID 5976. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5976>, abgerufen am 18 Okt 2019
- Nielsen PA, Lagersted A, Danielsen S, Jensen AA, Hart J, Larsen JC (1992) Mutagenic activity of nine N,N-disubstituted hydrazines in the *Salmonella/mammalian* microsome assay. *Mutat Res* 278(4): 215–226. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-1218\(10\)80001-1](https://doi.org/10.1016/S0165-1218(10)80001-1)
- NIOSH (National Institute for Occupational Safety and Health) (1978) Criteria for a recommended standard: occupational exposure to hydrazines. 78–172. NIOSH, Cincinnati, OH. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/78-172/default.html>, abgerufen am 18 Aug 2019

- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2016 a) Test Guideline No. 474. Mammalian erythrocyte micronucleus test. OECD, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-474-mammalian-erythrocyte-micronucleus-test_5jlsq2g5kn7b.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264264762-en&mimeType=pdf, abgerufen am 04 Nov 2021
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2016 b) Test Guideline No. 478. Rodent dominant lethal test. OECD, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-478-rodent-dominant-lethal-test_5jlsq2drmnq1.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264264823-en&mimeType=pdf, abgerufen am 04 Nov 2021
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2020) Test Guideline No. 471. Bacterial reverse mutation test. OECD, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-471-bacterial-reverse-mutation-test_5lmqcr2k7mg0.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264071247-en&mimeType=pdf, abgerufen am 04 Nov 2021
- Parodi S, De Flora S, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C, Brambilla G (1981) DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res* 41(4): 1469–1482
- Patrick RL, Back KC (1964) Pathology and toxicology of repeated doses of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine in monkeys and rats. AMRL-D-64-43. Aerospace Medical Research Laboratories, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0604525.pdf>, abgerufen am 16 Aug 2019
- Poso A, von Wright A, Gynther J (1995) An empirical and theoretical study on mechanisms of mutagenic activity of hydrazine compounds. *Mutat Res* 332(1–2): 63–71. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(95\)00155-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(95)00155-2)
- Prough RA, Freeman PC, Hines RN (1981) The oxidation of hydrazine derivatives catalyzed by the purified liver microsomal FAD-containing monooxygenase. *J Biol Chem* 256(9): 4178–4184. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)69416-0](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)69416-0)
- Rinehart WE, Donati E, Greene EA (1960) The sub-acute and chronic toxicity of 1,1-dimethylhydrazine vapor. *Am Ind Hyg Assoc J* 21(3): 207–210. DOI: <https://doi.org/10.1080/00028896009343342>
- Ritz B, Zhao Y, Krishnadasan A, Kennedy N, Morgenstern H (2006) Estimated effects of hydrazine exposure on cancer incidence and mortality in aerospace workers. *Epidemiology* 17(2): 154–161. DOI: <https://doi.org/10.1097/01.ede.0000199323.55534.fb>
- Roe FJC, Grant GA, Millican DM (1967) Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature* 216(5113): 375–376. DOI: <https://doi.org/10.1038/216375a0>
- Rogan EG, Walker BA, Gingell R, Nagel DL, Toth B (1982) Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat Res* 102(4): 413–424. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(82\)90104-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(82)90104-5)
- Rogers AM, Back KC (1981) Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 89(4): 321–328. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(81\)90113-0](https://doi.org/10.1016/0165-1218(81)90113-0)
- Rothberg S, Cope OB (1956) Toxicity studies on hydrazine, methylhydrazine, symmetrical dimethylhydrazine, unsymmetrical dimethylhydrazine and dimethylnitrosamine. Technical Report CWLR-2027. Chemical Warfare Laboratories, US Army Chemical Center, MD
- Sagelsdorff P, Lutz WK, Schlatter C (1988) DNA methylation in rat liver by daminozide, 1,1-dimethylhydrazine, and dimethylnitrosamine. *Fundam Appl Toxicol* 11(4): 723–730. DOI: [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(88\)90135-2](https://doi.org/10.1016/0272-0590(88)90135-2)
- Salamone MF (1988) Summary report on the performance of the sperm assays. In: Ashby J, de Serres FJ, Shelby MD, Margolin BH, Ishidate M Jr, Becking CG (Hrsg) Evaluation of short-term tests for carcinogens: report of the International Programme on Chemical Safety's Collaborative Study on in vivo assays, Bd 2. Cambridge University Press, Cambridge, 2229–2234
- Sasaki YF, Saga A, Akasaka M, Ishibashi S, Yoshida K, Su YQ, Matsusaka N, Tsuda S (1998) Organ-specific genotoxicity of the potent rodent colon carcinogen 1,2-dimethylhydrazine and three hydrazine derivatives: difference between intraperitoneal and oral administration. *Mutat Res* 415(1–2): 1–12. DOI: [https://doi.org/10.1016/S1383-5718\(98\)00002-3](https://doi.org/10.1016/S1383-5718(98)00002-3)
- Sedgwick B (1992) Oxidation of methylhydrazines to mutagenic methylating derivatives and inducers of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage. *Cancer Res* 52(13): 3693–3697
- Seiler JP (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46(4): 305–310. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(77\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0165-1161(77)90007-3)
- Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 113(5): 357–391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(83\)90228-5](https://doi.org/10.1016/0165-1161(83)90228-5)
- Smith EB, Clark DA (1971) Absorption of unsymmetrical dimethylhydrazine (UDMH) through canine skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 18(3): 649–659. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0041-008X\(71\)80019-4](https://doi.org/10.1016/S0041-008X(71)80019-4)
- Snyder RD, Matheson DW (1985) Nick translation – a new assay for monitoring DNA-damage and repair in cultured human fibroblasts. *Environ Mutagen* 7(3): 267–279. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860070304>
- Suter W, Jaeger I (1982) Comparative evaluation of different pairs of DNA repair-deficient and DNA repair-proficient bacterial tester strains for rapid detection of chemical mutagens and carcinogens. *Mutat Res* 97(1): 1–18. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(82\)90015-2](https://doi.org/10.1016/0165-1161(82)90015-2)
- Suzuki Y, Shimizu H, Ishikawa T, Sakaba H, Fukumoto M, Okonogi H, Kadokura M (1994) Effects of prostaglandin E₂ on the micronucleus formation in mouse bone-marrow cells by various mutagens. *Mutat Res* 311(2): 287–293. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(94\)90187-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(94)90187-2)

- Tamura T, Shibutani M, Toyoda K, Shoda T, Takada K, Uneyama C, Takahashi M, Hirose M (1999) Tumor-promoting activities of hydroquinone and 1,1-dimethylhydrazine after initiation of newborn mice with 1-methyl-1-nitrosourea. *Cancer Lett* 143(1): 71–80. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(99\)00193-7](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(99)00193-7)
- Tarr MJ (1989) Mechanisms of chemical modulation and toxicity of the immune system. Grant. No. AFOSR-86-0129. U.S. Air Force, Air Force Office of Scientific Research, Bolling Air Force Base, DC. <https://apps.dtic.mil/dtic/tr/fulltext/u2/a217783.pdf>, abgerufen am 18 Okt 2019
- Tarr MJ, Olsen RG, Jacobs DL (1982) In vivo and in vitro effects of 1,1-dimethylhydrazine on selected immune functions. *Immunopharmacol* 4(2): 139–147. DOI: [https://doi.org/10.1016/0162-3109\(82\)90016-9](https://doi.org/10.1016/0162-3109(82)90016-9)
- Tarr MJ, Olsen RG, Bowen BL, Fertel RH (1988) In vitro modulation of macrophage functions by 1,1-dimethylhydrazine (UDMH): possible mechanism for UDMH-induced immuno-enhancement. *Toxicol In Vitro* 2(3): 215–219. DOI: [https://doi.org/10.1016/0887-2333\(88\)90010-0](https://doi.org/10.1016/0887-2333(88)90010-0)
- Tomasi A, Albano E, Botti B, Vannini V (1987) Detection of free radical intermediates in the oxidative metabolism of carcinogenic hydrazine derivatives. *Toxicol Pathol* 15(2): 178–183. DOI: <https://doi.org/10.1177/019262338701500208>
- Tosk J, Schmeltz I, Hoffmann D (1979) Hydrazines as mutagens in a histidine-requiring auxotroph of *Salmonella typhimurium*. *Mutat Res* 66(3): 247–252. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(79\)90085-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(79)90085-5)
- Toth B (1973) 1,1-Dimethylhydrazine (unsymmetrical) carcinogenesis in mice. Light microscopic and ultrastructural studies on neoplastic blood vessels. *J Natl Cancer Inst* 50(1): 181–194. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/50.1.181>
- Toth B (1977) The large bowel carcinogenic effects of hydrazines and related compounds occurring in nature and in the environment. *Cancer* 40(5 Suppl): 2427–2431. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197711\)40:5+<2427::AID-CNCR2820400906>3.0.CO;2-Y](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197711)40:5+<2427::AID-CNCR2820400906>3.0.CO;2-Y)
- Tyson CK, Mirsalis JC (1985) Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following in vivo treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen* 7(6): 889–899. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860070610>
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2009) Provisional peer-reviewed toxicity values for 1,1-dimethylhydrazine. EPA/690/R-09/018F. US EPA, Washington, DC. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Dimethylhydrazine11.pdf>, abgerufen am 16 Sep 2019
- Vanhouwaert A, Vanparys P, Kirsch-Volders M (2001) The in vivo gut micronucleus test detects clastogens and aneugens given by gavage. *Mutagenesis* 16(1): 39–50. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/16.1.39>
- Vogel EW, Nivard MJM (1993) Performance of 181 chemicals in a *Drosophila* assay predominantly monitoring interchromosomal mitotic recombination. *Mutagenesis* 8(1): 57–81. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/8.1.57>
- Wargovich MJ, Goldberg MT, Newmark HL, Bruce WR (1983) Nuclear aberrations as a short-term test for genotoxicity to the colon: evaluation of nineteen agents in mice. *J Natl Cancer Inst* 71(1): 133–137. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/71.1.133>
- Watanabe K, Sakamoto K, Sasaki T (1996) Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study I. *Mutat Res* 361(2–3): 143–155. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-1161\(96\)90249-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1161(96)90249-6)
- Weeks MA, Maxey GC, Sicks MC, Greene EA (1963) Vapor toxicity of UDMH in rats and dogs from short exposures. *Am Ind Hyg Assoc J* 24(2): 137–143. DOI: <https://doi.org/10.1080/00028896309342941>
- Wild D (1984) The sperm morphology test, a rapid in vivo test for germinal mutations. In: Baß R, Glocklin V, Grosdanoff P, Henschler D, Kilbey B, Müller D, Neubert D (Hrsg) Critical evaluation of mutagenicity tests. BGA-Schriften 3/84. MMV Medizin-Verlag, München, 299–306
- von Wright A, Tikkanen L (1980) The comparative mutagenicities of hydrazine and its mono- and di-methyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat Res* 78(1): 17–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(80\)90021-X](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90021-X)
- Wyrobeck AJ, London SA (1973) Effect of hydrazines on mouse sperm cells. Proceedings of the fourth annual conference on environmental toxicology held at Fairborn, Ohio on 16, 17, and 18 October 1973. AMRL-TR-73-125. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0781031.pdf>, abgerufen am 19 Aug 2019
- Wyrobek AJ, Bruce WR (1975) Chemical induction of sperm abnormalities in mice. *Proc Natl Acad Sci U S A* 72(11): 4425–4429. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.72.11.4425>
- Zijlstra JA, Vogel EW (1988) Influence of inhibition of the metabolic activation on the mutagenicity of some nitrosamines, triazines, hydrazines and seniciphylline in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 202(1): 251–267. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(88\)90188-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90188-1)