

Monomethylhydrazin

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

Monomethylhydrazin; zentrales Nervensystem; Kanzerogenität; Mutagenität; Toxizität; DNA-Methylierung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated monomethylhydrazine [60-34-4] considering all toxicological end points. The acute toxicity of monomethylhydrazine is caused by depletion of gamma-aminobutyric acid leading to the effects on the central nervous system. Chronic and subchronic exposure induces haemolytic effects and adverse effects on the liver. In carcinogenicity studies, inhaled monomethylhydrazine caused tumours of the lungs, liver, blood vessels and olfactory epithelium in female mice and tumours of the nose and adrenal glands in male hamsters. Orally applied, it induced tumours of the lungs and liver in mice and tumours of the colon and small intestine in hamsters. Monomethylhydrazine therefore remains classified in Carcinogen Category 2 and no maximum concentration at the workplace (MAK value) can be derived. Monomethylhydrazine is genotoxic in vitro and in vivo and demonstrates a mutagenic potential in vitro. The substance forms methyl DNA adducts in vivo. On the basis of these effects and its structural similarity to 1,1-dimethylhydrazine and 1,2-dimethylhydrazine, which are genotoxic in germ cells, monomethylhydrazine has been classified in Germ Cell Mutagenicity Category 3B. Monomethylhydrazine is irritating to the skin of dogs, guinea pigs and rabbits and to the eyes of rabbits. Although no valid studies considering dermal absorption are available, the “H” designation (for substances which can be taken up via the skin in toxicologically relevant amounts) has been retained because of the low dermal LD₅₀ values in animals. Although no studies considering its sensitizing potential are available, the “Sh” designation (for substances which cause sensitization of the skin) has been retained because of its structural similarity to the known contact allergen hydrazine.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. Monomethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Dez;6(4):Doc078. DOI: https://doi.org/10.34865/mb6034d6_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 (1994) | H |
| Sensibilisierende Wirkung (1994) | Sh |
| Krebserzeugende Wirkung (2020) | Kategorie 2 |
| Fruchtschädigende Wirkung | – |
| Keimzellmutagene Wirkung (2020) | Kategorie 3 B |
| BAT-Wert | – |
| Synonyma | Hydrazomethan |
| Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name) | Methylhydrazin |
| CAS-Nr. | 60-34-4 |
| Formel | H ₃ C–NH–NH ₂ CH ₆ N ₂ |
| Molmasse | 46,07 g/mol |
| Schmelzpunkt | –52 °C (IFA 2019) |
| Siedepunkt bei 1013 hPa | 87,5 °C (US EPA 2010) |
| Dichte bei 20 °C | 0,88 g/cm ³ (IFA 2019) |
| Dampfdruck bei 25 °C | 66,66 hPa (NLM 2013) |
| log K _{OW} | –1,05 (IFA 2019) |
| Löslichkeit | mischbar mit Wasser (NCBI 2019) |
| pKs-Wert | 7,87 bei 30 °C (NCBI 2019) |
| 1 ml/m³ (ppm) ≙ 1,912 mg/m³ | 1 mg/m³ ≙ 0,523 ml/m³ (ppm) |
| Hydrolysestabilität | k. A. |
| Herstellung | Reaktion von Monochloramin und Monoethylamin (Kennedy 2012) |
| Verwendung | Lösungsmittel, Intermediat und Raketentreibstoff (ATSDR 1997) |

Zu Monomethylhydrazin liegt eine Begründung aus dem Jahr 1973 vor (Henschler 1973). Eine erneute Bewertung des Stoffes, insbesondere seiner möglichen kanzerogenen Wirkung, und der breiteren Datenlage aus seit 1972 erfolgten Studien, liegt diesem Nachtrag zu Grunde.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Monomethylhydrazin wirkt an der Haut von Hunden, Kaninchen und Meerschweinchen reizend. Zudem zeigt es eine reizende Wirkung an den Augen von Kaninchen.

Nach chronischer, inhalativer Exposition gegen 2 ml/m^3 führt Monomethylhydrazin zur Entwicklung von Lungenadenomen, Leberadenomen, Leberkarzinomen und Hämangiomen sowie in geringer Inzidenz zu epithelialen Neoplasien der olfaktorischen und respiratorischen Nasenschleimhaut von weiblichen Mäusen. Bei männlichen Hamstern entwickeln sich nach Exposition gegen 2 ml/m^3 benigne Nasen- und Nebennierentumoren. In Langzeitstudien mit oraler Gabe von 28,4 bzw. 22 mg/kg KG und Tag im Trinkwasser werden bei männlichen und weiblichen Mäusen statistisch nicht signifikant erhöhte Inzidenzen von Lungenadenomen, Gallengangsangiomen und -karzinomen sowie von verschiedenen Lebertumoren mit verkürzten Latenzzeiten festgestellt. Bei männlichen und weiblichen Hamstern bilden sich nach Gabe von 8,8 bzw. 11,8 mg/kg KG und Tag im Trinkwasser zudem Histiocytoome sowie Tumoren in Blind- und Dickdarm.

Bei chronischer und subchronischer Exposition werden hämolytische Effekte (bei Hunden, Mäusen und Affen), Leberschäden (bei Hamstern, Mäusen und Hunden) sowie Schädigungen der Lymphknoten (bei Mäusen und Hunden) und der Nasenschleimhaut (bei Hamstern und Mäusen) berichtet.

Valide Studien zur Entwicklungstoxizität liegen nicht vor.

Ein hautsensibilisierendes Potential erscheint für Monomethylhydrazin wahrscheinlich, da Hydrazin ein starkes Kontaktallergen ist und Kreuzreaktionen zwischen Hydrazinderivaten bekannt sind (Greim 1997). Spezifische Untersuchungen für Monomethylhydrazin 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 Monomethylhydrazin in Bakterien und Säugerzellen mutagen und klastogen. In-vivo-Untersuchungen weisen eine DNA-schädigende Wirkung, inklusive DNA-Adduktbildung nach (kovalente Bindungen von Methylgruppen an die Basen der DNA).

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Neurotoxizität

Die akute toxische Wirkung von Monomethylhydrazin beruht unter anderem auf der Verursachung von neurologischen Schäden. In Tierversuchen treten bei Verabreichung von letalen und nahezu letalen Dosen Zittern, Erbrechen und Krämpfe auf (NIOSH 1978; Sopher et al. 1968; Thomas und Young 2001). Es konnte gezeigt werden, dass die Substanz zunächst im Amygdalabereich des Gehirns wirkt und nachfolgend das limbische System beeinflusst (Shouse und Serman 1979). Über die Bindung von Monomethylhydrazin an Carbonylgruppen von Vitamin B6, was zu einer Bildung von Hydrazonen führt, kann es zur Inhibierung der Pyridoxalphosphokinase, damit zu einer Depletion von Vitamin B6 und nachfolgend von γ -Aminobuttersäure (GABA) kommen (Andersson et al. 1995; George et al. 1982). GABA dient bei Säugetieren als Neurotransmitter von inhibitorischen Synapsen und ist ein entscheidender Faktor für die Funktionalität des Nervensystems. Die Bindung an die Vitamin-B6-Derivate trägt somit zur nervenschädigenden Wirkung der Substanz bei und wurde auch als eine toxische Wirkung von 1,1-Dimethylhydrazin beschrieben (ATSDR 1997). Die von Monomethylhydrazin verursachten neurologischen Symptome lassen sich durch Pyridoxinhydrochlorid verhindern (Andersson et al. 1995).

2.2 Genotoxische Wirkung und Kanzerogenität

Genotoxische und kanzerogene Wirkungen können auf hochreaktive Intermediate zurückgeführt werden, die im Metabolismus entstehen. In In-vivo-Experimenten wurde eine Bindung von Methylgruppen an die DNA-Base Guanin (N7 und O6) nach einer Exposition gegen Monomethylhydrazin nachgewiesen (Abschnitt 5.6). In vitro wurde eine Bindung an N7- und C8-Guanin nachgewiesen, wobei die Bindung an N7 auf das Methylazoniumion und eine an der C8-Position auf das Methylradikal als alkylierendes Intermediat hinweist (Augusto et al. 1990). Eine Bindung der

Methylgruppe an der N7- und der O6-Position von Guanin kann zu Fehlpaarungen der DNA führen. Die DNA-Methylierung könnte in engem Zusammenhang mit der krebserzeugenden Wirkung der Substanz stehen.

2.3 Wirkungen auf das Blut

Eine Inkubation von humanen Blutproben mit Monomethylhydrazin führte zu einer Bildung von Methämoglobin und Heinz-Innenkörperchen (Verklumpung von Hämoglobin) (George et al. 1978). In weiteren In-vitro-Experimenten wurden aus menschlichem Blut gewonnene rote Blutkörperchen in Phosphatpuffer gegen Konzentrationen von 0,1 mM, 1 mM und 10 mM Monomethylhydrazin über einen Zeitraum von zwei, vier und sechs Stunden exponiert. Bei der höchsten Konzentration wurde nach zwei Stunden ein Methämoglobingehalt von 22 % gemessen, der jedoch im Lauf der Inkubation wieder abfiel. Die Bildung von Heinz-Innenkörperchen ließ sich in nahezu allen Zellen zwei Stunden nach der Exposition feststellen und nahm mit der Zeit und zunehmender Konzentration zu. Die Menge an Glutathion nahm bei der höchsten Konzentration vier Stunden nach der Exposition deutlich ab, kehrte aber nach sechs Stunden auf Normalwerte zurück. Die Heinz-Innenkörperchen führten zu einer Starrheit der Erythrozyten, Zelldeformationen und zu einer Zerstörung der Erythrozyten (George 1975; Weinstein et al. 1975). Des Weiteren wird die Schädigung der roten Blutkörperchen auch auf eine Oxidation ihrer Zellmembrankomponenten und die daraus folgende Beeinträchtigung ihrer Funktion zurückgeführt (Schrier und Mohandas 1992).

2.4 Lokale Reizwirkung

Aufgrund seiner alkalischen Eigenschaften in wässriger Lösung (NIOSH 1978) wirkt Monomethylhydrazin stark irritierend auf Nase, Haut und Augen (Kennedy 2012).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Daten aus Humanstudien liegen nicht vor.

Je 20 Mäuse und Ratten, 17 Hunde und 16 Affen erhielten einmalig eine intraperitoneale Injektion von ^{14}C -Monomethylhydrazin in Dosen von 22 mg/kg KG (Maus), 15 mg/kg KG (Ratte) und 10 mg/kg KG (Hund und Affe). Zwei, vier, acht und 24 Stunden nach der Substanzgabe wurde die Radioaktivität in den Geweben gemessen. In Blut- und Urinproben wurde der Gehalt an Ausgangssubstanz kolorimetrisch untersucht. Bei Mäusen und Hunden waren die höchsten Gewebekonzentrationen nach vier Stunden und bei Affen nach zwei Stunden erreicht. Bei den Ratten wurde keine zu einer bestimmten Zeit deutlich erhöhte Gewebekonzentration gemessen. Die höchste Radioaktivität trat in Leber, Niere, Blase, Bauchspeicheldrüse und Blutserum auf. Bei allen Spezies waren die detektierten Mengen an Radioaktivität nach 24 Stunden deutlich abgesunken. Ratten, Mäuse und Affen schieden mit dem Urin in den ersten zwei Stunden nach der Substanzgabe doppelt so viel Radioaktivität aus wie Hunde. Innerhalb von 24 Stunden wurden 26 % der Radioaktivität von Hunden, 31 % von Affen, 40 % von Ratten und 9 % von Mäusen mit dem Urin ausgeschieden. Es erfolgte keine Untersuchung der Radioaktivität in den Faeces oder in der Atemluft. Etwa 50 % der ausgeschiedenen Radioaktivität war zu allen untersuchten Zeitpunkten auf die Ausgangssubstanz zurückzuführen (RAC 2014).

In einer weiteren Studie erhielten Sprague-Dawley-Ratten ^{14}C -Monomethylhydrazin intraperitoneal in Dosen von 5,5; 11 oder 22 mg/kg KG. Etwa 37 %, 31 % und 24 % der applizierten Radioaktivität wurde in den ersten 27 Stunden abgeatmet. Hiervon bestanden 20 bis 25 % aus $^{14}\text{CO}_2$ und 75 bis 80 % aus $^{14}\text{CH}_4$. Nach 27 Stunden waren zudem etwa 41 %, 39 % und 22 % der verabreichten Menge an Radioaktivität in den Dosisgruppen von 5,5; 11 bzw. 22 mg/kg KG mit dem Urin ausgeschieden worden (Dost et al. 1966). Die verbleibenden Anteile der applizierten Radioaktivität waren laut Angabe der Autoren noch in den Geweben gebunden und wurden als Differenzwerte zu detektierten Anteilen in Urin und Ausatemluft bestimmt.

Weibliche NMRI-Mäuse, denen subkutan 15 mg ^{14}C -Monomethylhydrazin/kg KG injiziert wurden, hatten nach 24 Stunden 36 % der injizierten Radioaktivität mit dem Urin und 7 % als $^{14}\text{CO}_2$ ausgeschieden. Nach drei Stunden wurde keine Radioaktivität mehr im Blut der Tiere detektiert. Männliche Wistar-Ratten, denen subkutan 5 mg ^{14}C -Monomethylhydrazin/kg KG injiziert wurden, hatten nach 24 Stunden 8 % der injizierten Radioaktivität mit der Galle ausgeschieden (Hawks und Magee 1974).

Nach offener Auftragung von unverdünntem Monomethylhydrazin mittels eines Glasstabes auf die Brusthaut (300 cm² rasierte Hautfläche) von männlichen narkotisierten Hunden (16 Mischlinge) in Dosen von 0,32 bis 5,75 mmol/kg KG (14,7–265 mg/kg KG) konnte die Substanz bereits 30 Sekunden nach der Applikation im arteriellen Blut detektiert werden. Hierbei wurde versucht, eine zusätzliche Aufnahme der Substanz über die Lunge zu verhindern, indem sich das Tier in einem Abzug befand (Smith und Clark 1969). Ob dadurch jedoch tatsächlich eine inhalative Aufnahme verhindert wurde, ist unklar.

3.2 Metabolismus

Der Metabolismus des Monomethylhydrazins erfolgt vornehmlich in der Leber oxidativ über Monoxygenasen zu Methylradikalen, Methan, Formaldehyd und Kohlendioxid. Mit Lebergewebeschnitten von Sprague-Dawley-Ratten kam es zu einem Abbau zu Kohlendioxid und reaktiven Metaboliten und mit Rattenlebermikrosomen (Godoy et al. 1983; Wittkop et al. 1969) oder S9-Fractionen zu Formaldehyd (Godoy et al. 1983). In isolierten Hepatozyten und Lebermikrosomen aus Ratten wurden durch Cytochrom P450 freie Methylradikale gebildet (Albano et al. 1993; Kalyanaraman und Sinhat 1985; Tomasi et al. 1987). Die Entstehung der Methylradikale aus Monomethylhydrazin wurde zudem in Maus-Fibroblasten beschrieben (Avendaño und Menéndez 2008; Gamberini et al. 1998). Monomethylhydrazin kann mit Aldehyden und Ketonen unter Bildung von Hydrazonen reagieren (Andersson et al. 1995). Monomethylhydrazin wird durch Meerrettichperoxidase zu Methyl diazen umgewandelt, woraus Methylradikale und Methyl diazoniumionen entstehen, welche die Bildung der DNA-Addukte C8-Methylguanin bzw. N7-Methylguanin und O6-Methylguanin verursachen (Augusto et al. 1990). [Abbildung 1](#) zeigt die verschiedenen Abbauewege im Metabolismus von Monomethylhydrazin.

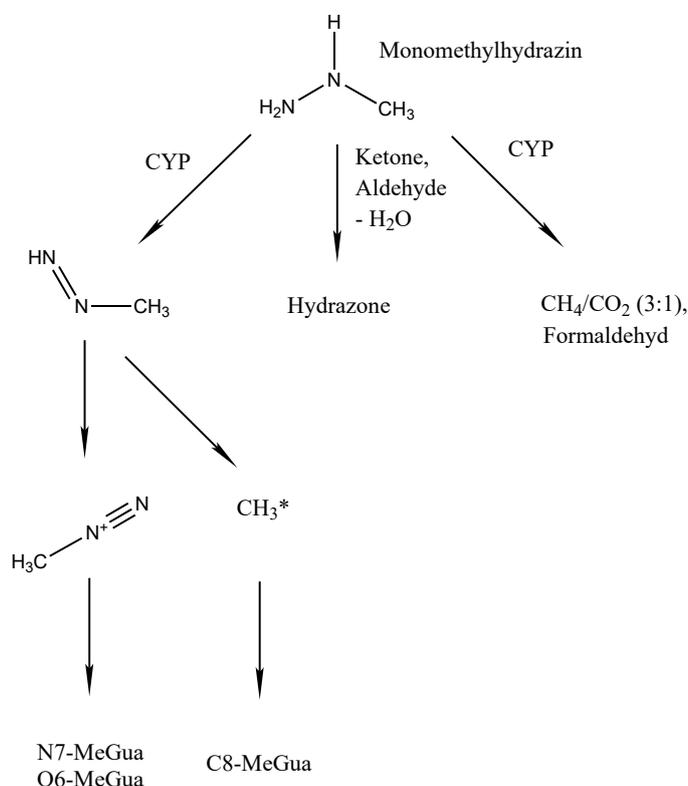


Abb. 1 Transformationsprodukte von Monomethylhydrazin; CYP: Cytochrom P450

3.2.1 Fazit

Das Monomethylhydrazin wird nach der Aufnahme im Organismus verteilt und gelangt hauptsächlich zur Leber, zu den Nieren und zur Harnblase. Die Substanz wird vornehmlich durch Cytochrom P450 der Leberzellen zu Methan, Formaldehyd und Kohlendioxid umgewandelt. Im Stoffwechsel können Methylradikale und elektrophile Intermediate wie das Methyldiazoniumion als hochreaktive Zwischenprodukte gebildet werden.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Die Geruchsschwelle für Monomethylhydrazin, welches einen dem Ammoniak ähnlichen, fischartigen Geruch besitzt, liegt zwischen 1,75 und 5,25 mg/m³ (Kennedy 2012; Ruth 1986).

Fünf männliche Probanden wurden für einen Zeitraum von zehn Minuten in einer Kammer gegen 90 ml Monomethylhydrazin/m³ (170 mg/m³) exponiert. Hierfür führten die Probanden ihren Kopf durch eine Membran in die Expositionskammer. Das durchschnittliche Alter der Probanden betrug 31 Jahre und die Gruppe der Testpersonen bestand teilweise aus aktiven Rauchern, ehemaligen Rauchern und Nichtrauchern. Blut- und Urinproben aller Probanden wurden vor der Exposition sowie einen Tag, sieben Tage und 14 Tage nach der Exposition genommen und untersucht. Ebenso wurden Atemparameter vor und nach der Exposition sowie 60 Tage nach der Exposition gemessen. Alle Probanden berichteten von Irritationen an der Nase und an den Augen sowie einer deutlichen Geruchswahrnehmung. Bei der Mehrzahl der Probanden wurde eine erhöhte Feuchtigkeit ohne Tränenfluss sowie leichte Rötungen der Augen festgestellt. Jeder Proband wurde anschließend entweder gegen 30 oder 50 ml Ammoniak/m³ exponiert, um eine Vergleichswahrnehmung von Irritationen und Geruch zu erhalten. Dabei führten 90 ml Monomethylhydrazin/m³ (170 mg/m³) zu stärkeren Irritationen als 30 ml Ammoniak/m³, aber zu geringeren Irritationen als 50 ml Ammoniak/m³. In den Blutproben wurden der Elektrolytanteil und der Gehalt an Calcium, Phosphor, Cholesterin, Bilirubin, Protein, Zucker, Kreatinin, Chlorid und Blutharnstoffstickstoff sowie Lactatdehydrogenase- und Aspartataminotransferase-Aktivitäten und die Anzahl an Erythrozyten, Leukozyten und Heinz-Innenkörperchen bestimmt. Dabei wurden keine Effekte durch Monomethylhydrazin auf das Blut festgestellt. Sieben Tage nach der Exposition wurden in 3 bis 5 % der roten Blutkörperchen Heinz-Innenkörperchen beobachtet, jedoch fiel deren Anzahl wieder ab und 60 Tage nach Exposition wurden sie nicht mehr detektiert (MacEwen et al. 1970).

In einer nicht veröffentlichten Studie inhalierten 42 Angestellte der NASA und von Lockheed 0,38 mg Monomethylhydrazin/m³ (0,2 ml Monomethylhydrazin/m³) in einem einzelnen Atemzug. Hierzu wurde die Substanz in einem Volumen von 30 cm³ in eine Atemmaske injiziert. Zwei Drittel der Probanden konnten die Substanz geruchlich wahrnehmen und der Stoff wirkte reizend. Zwei Stunden nach der Exposition berichteten 75 % über Juckreiz in der Nase. Bei 12 von 42 Probanden wurden Blasen und Kavitäten der Nasenschleimhaut festgestellt und bei vier dieser zwölf Probanden zudem leichte Blutungen der Schleimhäute. Es bestand keine Korrelation zwischen der beruflichen Exposition der Testpersonen, weder mit dem Auftreten der beschriebenen Zeichen und Symptome noch mit der Fähigkeit den Geruch wahrzunehmen (Thomas und Young 2001). Durch das Fehlen einer Kontrollgruppe ist diese Studie jedoch nicht verwertbar. Die Originalstudie aus dem Jahr 1976 liegt nicht vor und war auch für die US EPA (2010) nicht erhältlich. Die Diskrepanz zur Studie von MacEwen et al. (1970), in der weit höhere Konzentrationen nur geringe Reizwirkungen auslösten, ist nicht erklärbar.

4.2 Wiederholte Exposition

Epidemiologische Daten zur Exposition von Beschäftigten an Raketenteststationen sind unter [Abschnitt 4.7](#) aufgeführt.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

In den in [Abschnitt 4.1](#) beschriebenen Studien wurde zum Teil über Reizwirkungen an Augen und Nase bei einer Konzentration von 90 ml Monomethylhydrazin/m³ berichtet.

4.4 Allergene Wirkung

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

4.5 Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.6 Genotoxizität

In Leukozyten von Krebs-Patienten, die mit Monomethylhydrazin als Zytostatikum behandelt wurden, sind Chromosomenveränderungen nachgewiesen worden (Kimball 1977; Marinone und Venturelli 1970).

4.7 Kanzerogenität

Bei Hydrazin-exponierten Arbeitern einer Raketenteststation in den USA ergab sich eine erhöhte Inzidenz an Lungenkrebs und kolorektalen Tumoren. 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 die 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 einstuft, 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 unterstützen die Ergebnisse den Verdacht auf eine humankanzerogene Wirkung der Substanz, jedoch ist die Datenlage für einen konkreten Nachweis hierfür nicht belastbar genug.

4.8 Sonstiges

Ein toxischer Inhaltsstoff von Pilzen aus der Gruppe der Ascomyceten, beispielsweise der Frühjahrslorchel, ist das Gyromitrin (N-Methyl-N-formyl-N-acetylhydrazin), das nach Verzehr im menschlichen Magen zu N-Methyl-N-formylhydrazin und Acetaldehyd umgewandelt wird. Das N-Methyl-N-formylhydrazin wird im Magen hydrolytisch zu Monomethylhydrazin und Ameisensäure abgebaut. Die auftretende Pilzvergiftung beim Menschen, die sich symptomatisch durch Kopfschmerz, Erbrechen, Krämpfe, Leber- und Blutschädigungen und Atemversagen äußert, wird auf die Abbauprodukte N-Methyl-N-formylhydrazin und Monomethylhydrazin zurückgeführt (Andersson et al. 1995; Patočka et al. 2012). In In-vitro-Untersuchungen mit humanen HepaRG-Zellen wurden bei Exposition gegen Monomethylhydrazin starke Veränderungen des Zellstoffwechsels und eine Inhibition der Zellatmung beobachtet. Diese Störungen wurden auf eine Interaktion der gebildeten Intermediate mit der mitochondrialen Atmungskette sowie eine Inhibition der Aminotransferase zurückgeführt und diese Wirkung als vergleichbar zu der Wirkung von Hydrazin beschrieben (Guyot et al. 2018).

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die LC₅₀-Werte nach inhalativer Aufnahme betragen für Ratten 74 bis 78 ml/m³ (vier Stunden), für Mäuse 56 bis 65 ml/m³ (vier Stunden), für Affen 82 ml/m³ (eine Stunde), für Goldhamster 143 ml/m³ (vier Stunden) und für Hunde 96 ml/m³ (eine Stunde) (Kennedy 2012).

5.1.2 Orale Aufnahme

Der LD₅₀-Wert nach oraler Aufnahme liegt bei 32 mg/kg KG für Ratten, für Mäuse bei 29 mg/kg KG (Kennedy 2012) und für Hamster bei 22 mg/kg KG (Patočka et al. 2012).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Der LD₅₀-Wert nach dermalen Aufnahme liegt bei 93 mg/kg KG für Kaninchen, bei 47 mg/kg KG für Meerschweinchen, bei 239 mg/kg KG für Hamster und bei 183 mg/kg KG für Ratten (Kennedy 2012).

Nach offenem Auftragen von unverdünntem Monomethylhydrazin mittels Glasstabes auf die Brusthaut (300 cm² rasierte Hautfläche) von narkotisierten Hunden (16 Mischlinge) in Dosen von 14,7 bis 265 mg/kg KG wurden Rötungen und Schwellungen der Haut beobachtet, bei den hohen Dosen Methämoglobinämie und Konvulsionen. Hierbei wurde versucht, eine zusätzliche Aufnahme der Substanz über die Lunge dadurch zu verhindern, dass sich die Tiere während der Exposition in einem Abzug befanden (Smith und Clark 1969). Ob dadurch jedoch tatsächlich eine inhalative Aufnahme verhindert wurde, ist unklar.

5.1.4 Intraperitoneale, subkutane und intravenöse Aufnahme

Die LD₅₀-Werte für Ratten und Mäuse nach intraperitonealer Injektion liegen bei 21 bzw. 15 mg/kg KG, nach intravenöser Injektion bei 17 bzw. 33 mg/kg KG und bei subkutaner Injektion bei 35 bzw. 25 mg/kg KG (Kennedy 2012). Nach einmaliger intraperitonealer Injektion von 10 mg Monomethylhydrazin/kg KG reagierten Hunde deutlich empfindlicher als Affen, Ratten und Mäuse. Es traten Nierenschädigungen auf (RAC 2014).

5.1.5 Fazit

Die akute Toxizität von Monomethylhydrazin ist durch Konvulsionen, neurologische Effekte, Hypoglykämie, Erbrechen, Anämie, erhöhte Bilirubin-Konzentration im Blut (Leberschäden), erhöhte Methämoglobingehalte sowie Reizungen der Nase und der Augen charakterisiert (Kennedy 2012).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Eine Zusammenfassung der Studien nach wiederholter inhalativer Gabe ist in [Tabelle 1](#) aufgeführt. Angaben zur Reinheit des verabreichten Monomethylhydrazins liegen zu keiner der Studien vor.

In den verfügbaren Studien wurden Affen, Hunde, Ratten, Mäuse und Hamster untersucht. Insbesondere das Blut, die Leber, die Nieren, die Lymphknoten und, als Folge lokaler Wirkung, das Nasenepithel waren die Zielorgane. Ab 2 ml Monomethylhydrazin/m³ war bei Mäusen die Mortalität erhöht. Ab 0,04 ml Monomethylhydrazin/m³ wurde bei Ratten bereits Hämolyse festgestellt. Ein verringertes Körpergewicht wurde bei Ratten bei der niedrigsten getesteten Konzentration von 0,02 ml/m³ beobachtet, so dass keine NOAEC erhalten wurde.

Tab. 1 Wirkungen von Monomethylhydrazin nach wiederholter inhalativer Exposition

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|---------------------------------------|--|---|--|
| Hund, Beagle, je 4 ♂ / ♀ | 1 Jahr, 0; 0,2; 2 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w, 7 Jahre Nachbeobachtungszeit | ab 0,2 ml/m³: Hct, Hb, RBC ↓; 2 ml/m³: Methämoglobingehalt, BSP-Retention, ALT ↑; nach 7 Jahren Nachbeobachtung: keine histopathologischen Befunde | MacEwen und Vernot 1978, 1985; US EPA 2010 |
| Hamster, Syrischer Goldhamster, 200 ♂ | 1 Jahr, 0; 0,2; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | ab 0,2 ml/m³: KG ↓; nach 52 Wochen Nachbeobachtung: ab 0,2 ml/m³: biliäre Zysten, submuköse Zysten im Nasenepithel und Rhinitis; ab 2 ml/m³: nasale Polypen, interstitielle Fibrosen der Niere, Atelektasen; ab 5 ml/m³: Entzündungen der Leber | |
| Ratte, F344/N, je 100 ♂ / ♀ | 1 Jahr, 0; 0,02; 0,2; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | ab 0,02 ml/m³: ♂: KG ↓; ab 2 ml/m³: ♀: KG ↓; nach 78 Wochen Nachbeobachtung: keine histopathologischen Befunde | |
| Maus, C57BL/6J, 400 ♀ | 1 Jahr, 0; 0,02; 0,2; 2 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | nach 52 Wochen Nachbeobachtung: ab 0,02 ml/m³: Entzündungen, Plasmozytosen und Blutungen der Unterkiefer-Lymphknoten; ab 0,2 ml/m³: Leberveränderungen, Zysten; ab 2 ml/m³: Gallengang-Hyperplasien, hepatozelluläre Pleomorphismen und Gallensteine; ab 5 ml/m³: statistisch signifikante Anstiege von Angiektasien in der hohen Konzentrationsgruppe | |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------------------------|--|---|-------------------------|
| Affe, k. w. A., 4 ♀ | 6 Monate, 0, 2, 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | ab 2 ml/m³: keine histopathologischen Läsionen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren | Kroe 1971 |
| Affe k. w. A., 4 ♂ | a) 0,2 ml/m ³ , 6 Monate, 24 h/d, 7 d/w b) 0,2 ml/m ³ , 145 Tage, 6 h/d, 5 d/w c) 1 ml/m ³ , 144 Tage, 6 h/d, 5 d/w d) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: keine histopathologischen Läsionen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren | |
| Hund, Beagle, 8 ♀ | 6 Monate, 0, 2, 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | ab 2 ml/m³: Cholestasen, Hämosiderosen in Leber und Niere | |
| Hund, Beagle 8 ♂ | a) 0,2 ml/m ³ , 6 Monate, 24 h/d, 7 d/w b) 0,2 ml/m ³ , 145 Tage, 6 h/d, 5 d/w c) 1 ml/m ³ , 144 Tage, 6 h/d, 5 d/w d) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: periportale, intrakanikuläre Cholestasen, lymphoide Hyperplasien in Lymphknoten | |
| Ratte, Wistar, 10 ♂ | 6 Monate, 0, 2, 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | ab 2 ml/m³: keine histopathologischen Läsionen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren | |
| Ratte, Wistar, 10 ♂ | a) 0,2 ml/m ³ , 6 Monate, 24 h/d, 7 d/w b) 0,2 ml/m ³ , 145 Tage, 6 h/d, 5 d/w c) 1 ml/m ³ , 144 Tage, 6 h/d, 5 d/w d) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: keine histopathologischen Läsionen in Herz, Lunge, Leber, Milz, Nieren | |
| Maus, ICR, 10 ♂ | 6 Monate, 0, 2, 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w | 2 ml/m³: periportale Cholestasen; ab 2 ml/m³: Gallengangsproliferationen, Hämosiderosen in Leber, Milz und Nieren; 5 ml/m³: zentrilobuläre Cholestasen, zentrilobuläre Hämosiderosen | |
| Maus, ICR, 10 ♂ | a) 0,2 ml/m ³ , 6 Monate, 24 h/d, 7 d/w b) 0,2 ml/m ³ , 145 Tage, 6 h/d, 5 d/w c) 1 ml/m ³ , 144 Tage, 6 h/d, 5 d/w d) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: Hämosiderosen in Leber, Nieren und Milz, schwerwiegender in Gruppe a) und c) | |
| Affe, Rhesus, 4 ♀ | 6 Monate, a) 0,2 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w b) 0,2; 1; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w c) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: Anzahl roter Blutkörperchen ↓; Bildung von Heinz-Innenkörperchen | MacEwen und Haun 1971 |
| Hund, Beagle, 8 ♀ | 6 Monate, a) 0,2 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w b) 0,2; 1; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w c) Kontrolle | in allen exponierten Gruppen: RBC ↓, Methämoglobingehalt ↑, AP ↑, Bilirubin im Serum ↑, Bildung von Heinz-Innenkörperchen | |
| Ratte, Wistar, 50 ♂ | 6 Monate, a) 0,2 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w b) 0,2; 1; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w c) Kontrolle | ab 2 ml/m³: KG-Zunahme ↓ | |
| Maus, ICR, 40 ♀ | 6 Monate, a) 0,2 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w b) 0,2; 1; 2; 5 ml/m ³ , 6 h/d, 5 d/w c) Kontrolle | ab 2 ml/m³: Mortalität (15% und 27%) bei 2 und 5 ml/m ³ | |
| Affe, Rhesus, 4 ♀ | 90 Tage, 0; 0,04; 0,1 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w | keine Schädigungen | Darmer und MacEwen 1973 |

Tab. 1 (Fortsetzung)

| Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe | Exposition | Befunde | Literatur |
|-----------------------------------|--|--|-----------|
| Hund, Beagle, 8 ♀ | 90 Tage, 0; 0,04; 0,1 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w | 0,1 ml/m³: AP ↑, Phosphor im Serum ↑, Hct, Hb, RBC ↓ | |
| Ratte, Sprague-Dawley, 80 ♂ | 90 Tage, 0; 0,04; 0,1 ml/m ³ , 24 h/d, 7 d/w, Untersuchung nach 45 und 90 Tagen | ab 0,04 ml/m³: Hct, Hb, RBC ↓ (nach 45 Tagen), Phosphor ↑ (nach 90 Tagen); 0,1 ml/m³: KG-Zunahme ↓, RBC ↓ (nach 90 Tagen) | |

ALT: Alaninaminotransferase; AP: alkalische Phosphatase; AST: Aspartataminotransferase; BSP: Bromsulphthalein; Hb: Hämoglobin; Hct: Hämatokrit; k. w. A: keine weiteren Angaben; RBC: Erythrozyten

5.2.2 Orale Aufnahme

Siehe [Abschnitt 5.7.2](#).

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Intraperitoneale Aufnahme

In einem Vorexperiment erhielten je ein männlicher und ein weiblicher Affe (*Macaca mulatta*) eine tägliche intraperitoneale Injektion von 5 oder 10 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag für fünf Tage. Bei jeder Dosierung trat Erbrechen der Tiere am zweiten Tag auf, und die Tiere, die 10 mg/kg KG erhielten, erbrachen sich nach dem 2. und 3. Tag. Drei bis fünf Tage nach Beginn der Dosisgabe wurden Krämpfe beobachtet. Die Tiere dieser Dosisgruppe starben am fünften Tag. Es wurden zwei Hauptexperimente durchgeführt: Experiment 1: Je vier männliche und weibliche Affen erhielten täglich für drei Tage intraperitoneal 5 mg Monomethylhydrazin/kg KG und zwei Tiere für die Laufzeit des Experiments Kochsalzinjektionen (Kontrollgruppe). Darauf folgend bekamen je zwei der männlichen und weiblichen Tiere 20 Tage lang 2,5 mg/kg KG und die restlichen vier Tiere acht Tage lang 2,5 mg/kg KG und dann zwölf Tage lang 5 mg/kg KG. Bei beiden Gruppen kam es transient zu Erbrechen und Konvulsionen. Experiment 2: Drei Affen erhielten Injektionen von 7 bis 10 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag bis der Tod eintrat. Zwei weitere Affen dienten als Kontrollgruppe und erhielten Kochsalzinjektionen. Alle zwei Tage wurden Blutproben genommen und untersucht. Am Ende der Exposition erfolgte eine Nekropsie aller Tiere. In dieser Untersuchung trat der Tod der Tiere, dem Konvulsionen vorausgingen, nach zwei, drei oder vier Tagen ein. Die Leberfunktion wurde durch die Exposition beeinflusst. Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde ein LOAEL für Affen von 5 mg/kg KG und Tag angegeben (RAC 2014).

In einer weiteren Studie wurden zehn weibliche und zehn männliche Affen (*Macaca mulatta*) untersucht. Die Affen wurden in fünf Gruppen eingeteilt: eine Kontrollgruppe erhielt 14 Tage lang Kochsalzlösungsinjektionen, weitere Gruppen erhielten einmalig 7,5 mg Monomethylhydrazin/kg KG oder 14 Tage lang täglich 2,5 mg/kg KG oder 14 Tage lang alle zwei Tage 5 mg/kg KG oder täglich an fünf bis zehn Tagen 5 mg/kg KG Monomethylhydrazin. Die Nierenfunktion jedes Affen wurde 24 Stunden nach der letzten Dosisgabe untersucht. Bei allen exponierten Tieren wurden Appetitverlust und ein zunehmender Gewichtsverlust beobachtet. In der Gruppe, welche 14 Tage lang alle zwei Tage 5 mg/kg KG erhielt, erbrachen sich alle Tiere nach der dritten Injektion anhaltend und waren lethargisch und schwach, bei zwei der vier Tiere gab es Konvulsionen. In allen exponierten Gruppen zeigten sich morphologische Veränderungen der proximalen und distalen Nierentubuluszellen, jedoch wurde keine Veränderung der Nierenfunktion beobachtet. Basierend auf diesen Studienergebnissen wurde ein LOAEL für Affen von 2,5 mg/kg KG und Tag angegeben (RAC 2014).

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

In einer Studie zur akuten Toxizität an Kaninchen und Meerschweinchen wurde einmalig Monomethylhydrazin okklusiv auf die zuvor rasierte und gebleichte Rückenhaut aufgetragen (Rothberg und Cope 1956). Dies führte zu leichten Ödemen, die sich im Verlauf von 24 Stunden zurückbildeten. In einer Studie mit Hunden (16 Mischlinge) wurde einmalig unverdünntes Monomethylhydrazin mittels Glasstab auf die Brusthaut (300 cm² rasierte Hautfläche) aufgetragen. Die Dosierungen betrug 0,32 bis 5,75 mmol/kg KG (14,7–265 mg/kg KG). Dies führte zu einer raschen Verfärbung der Haut, die sechs Stunden anhielt und zu einer Hautschwellung, die bis zu drei Stunden andauerte und nach sechs Stunden nicht mehr nachweisbar war (Smith und Clark 1969).

Monomethylhydrazin wurde vom REACH-Registranten 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 (der konjugierten Säure) nicht auf starke Basizität hinweist.

5.3.2 Auge

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

Monomethylhydrazin wurde vom REACH-Registranten mit Eye Damage 1 (H318) basierend auf der SkinCorr 1B-Einstufung selbst eingestuft (ECHA 2019), obwohl in den vorliegenden Studien keine derartige Wirkung beobachtet wurde und auch der pKs-Wert (der konjugierten Säure) nicht auf starke Basizität hinweist.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Generationenstudien liegen nicht vor.

In einer Studie wurde je vier bis sechs männlichen BC3F1/CUM-Mäusen (11–18 Wochen alt) an fünf Tagen intraperitoneal Monomethylhydrazin in Dosierungen von 0; 7,5 oder 12 mg/kg KG und Tag in wässriger Lösung injiziert. Die Dosen entsprechen 25 bzw. 40 % der LD₅₀ von 30 mg/kg KG. Die Spermienmorphologie und die Anzahl an Spermien der Tiere wurden 3,5 Wochen nach der Exposition untersucht. Es wurde eine dosisabhängige vermehrte Anzahl von morphologisch abnormalen Spermien im Vergleich zu den Kontrolltieren festgestellt. Weiteren 50 männlichen BC3F1/CUM-Mäusen wurde 3 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag intraperitoneal fünf Tage lang injiziert. Jede Woche wurden fünf Mäuse getötet und untersucht. Es konnte eine vermehrte Anzahl an morphologisch abnormalen Spermien (amorph, subnormal, doppelschwänzig und gefaltet) beobachtet werden, die nach der sechsten Woche wieder auf die Werte der Kontrollgruppe abfiel (Wyrobeck und London 1973).

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Die Daten der beschriebenen Studien sind in [Tabelle 2](#) zusammengefasst.

Die mögliche Entwicklungstoxizität von Monomethylhydrazin wurde an F344-Ratten untersucht. In dieser Studie wurde je 14 bis 18 trächtigen Ratten Monomethylhydrazin in Kochsalzlösung vom 6. bis zum 15. Gestationstag intraperitoneal verabreicht. Die Dosierungen betrug 0; 2,5; 5 und 10 mg/kg KG und Tag. Am 20. Gestationstag wurden

die Versuchstiere getötet und folgende Parameter untersucht: Anzahl und Position 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 verzögerte Gewichtszunahme beobachtet werden. Ebenso kam es mehrfach bei vier von acht Ratten für den Zeitraum der Dosisgabe bei 10 mg/kg KG und Tag zu Konvulsionen. Ab der niedrigsten Dosis trat eine leicht erhöhte, jedoch nicht als statistisch signifikant bewertete Anzahl von Würfen mit mehr als 30 % Resorptionen auf. Bei den Feten zeigten sich vereinzelt viszerale und skelettale Abweichungen inklusive Fehlbildungen. Die Autoren beschrieben, dass alle Effekte nur bei maternaltoxischen Dosierungen auftraten (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.

In einer weiteren, nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Studie wurden trächtige Sprague-Dawley-Ratten verwendet. In einem Experiment erhielten die Tiere täglich intravenöse Injektionen von Monomethylhydrazin in folgenden Dosierungen: Kochsalzlösung (Kontrolle), 1,2 oder 3,0 mg/kg KG und Tag (Gruppen mit niedrigen Dosisgaben), 4,2 oder 6,0 mg/kg KG und Tag (Gruppen mit mittleren Dosisgaben) sowie 9,0 oder 13,2 mg/kg KG und Tag (Gruppen mit hohen Dosisgaben). Die Infusionsrate lag bei 10 µl/Stunde, und die Exposition erfolgte vom 6. bis zum 13. Gestationstag. Am 19. Gestationstag wurden die Ratten getötet und untersucht. Anzeichen von maternaler Toxizität wurden ab 9,0 mg/kg KG und Tag festgestellt. Bei 13,2 mg/kg KG und Tag starben fünf von 33 Muttertieren vor Ablauf des Experiments, und ab 9 mg/kg KG traten Konvulsionen auf. In den mittleren und niedrigen Dosisgruppen wurde eine statistisch signifikante und dosisabhängige Erhöhung der Anzahl von Resorptionen festgestellt. Muttertiere mit mindestens einer Resorption machten 70,6 % und 100 % in den Gruppen mit 3,0 bzw. 4,2 mg/kg KG und Tag aus. In der Kontrollgruppe lag diese Anzahl bei 21,1 %. Ab 6,0 mg/kg KG und Tag zeigte sich eine statistisch signifikante Reduktion der Trächtigkeitsrate. So war nur ein Muttertier in der Dosisgruppe von 6 mg/kg KG und Tag trächtig, und es wurden acht von neun Embryonen resorbiert (89 %) (Slanina et al. 1993). Eine Untersuchung auf Teratogenität erfolgte nicht.

Im zweiten Hauptexperiment der Studie erhielten 16 trächtige Sprague-Dawley-Ratten am 6. Gestationstag eine einmalige Gabe von Monomethylhydrazin via Schlundsonde. Den 24 Tieren der Kontrollgruppe wurde Kochsalzlösung verabreicht und die Expositionsgruppen bekamen 1 oder 5 mg Monomethylhydrazin/kg KG. Am 19. Gestationstag wurden die Tiere getötet, der Uterus entfernt und die Anzahl von Resorptionen, lebenden und toten Feten, Implantationen und die Gelbkörperanzahl bestimmt. In der hohen Dosierungsgruppe wurde, basierend auf der Zahl der Gelbkörper, ein statistisch signifikant erhöhter Präimplantationsverlust je Wurf festgestellt. Dieser betrug in der Kontrollgruppe 22,17 %, bei 1 mg/kg KG 29,78 % und bei 5 mg/kg KG 40,83 %. Bei 5 mg/kg KG zeigte sich eine erhöhte Anzahl von Resorptionen und toten Feten, jedoch waren diese im Vergleich zur Kontrolle statistisch nicht signifikant (Slanina et al. 1993).

Tab. 2 Studien zur Reproduktionstoxizität von Monomethylhydrazin

| Sprague-Dawley-Ratten (14–18 Ratten je Dosisgruppe und Kontrolle), intraperitoneal (Keller et al. 1984) | | | | |
|--|-------------------------------------|------------|----------|-----------|
| Parameter | Dosierung (mg/kg KG und Tag) | | | |
| | 0 | 2,5 | 5 | 10 |
| Gewichtszunahme Muttertiere ^{a)} | | | | |
| Tag 6–10 | 8±5 | 3±3* | 2±4* | 3±3* |
| Tag 11–16 | 21±5 | 19±10 | 15±5 | 12±8* |
| Tag 17–20 | 30±6 | 29±10 | 25±10 | 26±12 |
| Anzahl der Würfe | 13 | 15 | 15 | 16 |
| Anzahl Implantationen/Wurf ^{a)} | 7,8±3,6 | 8,8±3,4 | 7,3±2,5 | 7,6±3,4 |
| Anzahl lebender Feten/Wurf ^{a)} | 6,8±4,0 | 7,5±3,4 | 6,2±2,7 | 6,1±3,9 |
| Anzahl Würfe mit mehr als 30 % Resorptionen | 0 | 2 | 3 | 3 |
| Fetengewicht (g) ^{a)} | 3,1±0,3 | 3,3±0,3 | 3,1±0,3 | 3,2±0,3 |

Tab. 2 (Fortsetzung)

| Parameter | Dosierung (mg/kg KG und Tag) | | | |
|----------------------------|------------------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| | 0 | 2,5 | 5 | 10 |
| Abweichungen/Fehlbildungen | | | | |
| externe ^{b)} | 2 (2) | 1 (1) | 3 (4) | 2 (2) |
| viszerale ^{b)} | 1 (1) ^{c)} | 2 (2) ^{d)} | 6 (9) ^{d)} | 3 (4) ^{e)} |
| skelettale ^{b)} | 0 (0) | 1 (1) | 1 (1) | 2 (2) |

a) Mittelwert ± SD

b) Zahl der Würfe, Zahl der Tiere in Klammern

c) Ein Fötus mit Anophthalmie und Hydrocephalus

d) Mikrophthalmien

e) Hydronephrose und geweiteter Harnleiter bei einem Fötus, Hydrocephalus bei einem Fötus und zwei Feten mit Anophthalmien

*p < 0,05

Sprague-Dawley-Ratten, intravenös (Slanina et al. 1993)

| Parameter | Dosierung (mg/kg KG und Tag) | | | | | | |
|---|------------------------------|-----|-----|-----|-----|-----|------|
| | 0 | 1,2 | 3,0 | 4,2 | 6,0 | 9,0 | 13,2 |
| Zahl verpaarter Tiere | 22 | 21 | 22 | 28 | 15 | 6 | 33 |
| Anzahl toter Muttertiere | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 5 |
| Anzahl trächtiger Tiere | 19 | 16 | 17 | 16 | 1 | 0 | 0 |
| Anzahl Tiere mit Resorption oder keinem Fetus | 3 | 5 | 5 | 12 | 14 | 6 | 28 |

Sprague-Dawley-Ratten, oral (Slanina et al. 1993)

| Parameter | Dosierung (mg/kg KG und Tag) | | |
|--|------------------------------|-----------------|-------------|
| | 0 | 1 | 5 |
| Anzahl Würfe | 24 | 16 | 16 |
| Präimplantationsverlust/Wurf ^{a)} | 22,17±0,5 | 29,78±0,4 | 40,83±0,63* |
| Anzahl Implantate ^{a)} | 11,6±3,8 | 10,9±4,5 | 9,5±4,1 |
| Anzahl Tiere mit Resorption | 9 (37,5 %) | 3 (18,7 %) | 10 (62,5 %) |
| Anzahl Würfe mit Fehlbildung | 2 ^{b)} | 1 ^{c)} | 0 |
| Fetengewicht (g) ^{a)} | 2,39±0,23 | 2,78±0,41 | 2,61±0,32 |

a) Mittelwert und Standardabweichung

b) ein Fetus mit offenen Augen, zwei mit Skelettfehlbildung

c) ein Fetus mit Skelettfehlbildung

*p < 0,05

Fazit: In einer nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Entwicklungstoxizitätsstudie mit oraler Gabe an Sprague-Dawley-Ratten haben sich keine teratogenen Effekte gezeigt.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

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

Zellfreie Systeme

Eine Methylierung von Kalbsthymus-DNA in Form von C8-Methylguanin und N7-Methylguanin wurde in Gegenwart von Monomethylhydrazin nach enzymatischer Aktivierung durch die Meerrettich-Peroxidase nachgewiesen (Augusto et al. 1990).

Bakterien und Hefen

Einen Hinweis auf eine mögliche DNA-schädigende Wirkung von Monomethylhydrazin ohne metabolische Aktivierung ergaben Indikatortests mit verschiedenen *Escherichia coli*-Stämmen (Poso et al. 1995; von Wright et al. 1977).

In der OECD-Prüfrichtlinie 471 (OECD 2020) wird darauf hingewiesen, dass die *Salmonella*-typhimurium-Stämme TA1535, TA100, TA1537, TA97, TA1538 und TA98 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 Monomethylhydrazin bestätigen diese Aussage: Mit wenigen Ausnahmen verliefen die Studien mit den *Salmonella*-Stämmen TA100, TA1537 und TA1538 negativ. Mit dem Stamm TA1535 wurden zwei positive und zwei negative Resultate, mit dem Stamm TA98 ein negatives und ein positives Resultat erhalten. Zudem wurde keine Mutagenität in Stamm TA97 nachgewiesen. Die mutagene Wirkung von Monomethylhydrazin ließ sich eindeutig mit dem Stamm TA102 nachweisen; hier verliefen alle vorliegenden Studien positiv. In *Escherichia coli* WP2 (*uvrA*⁻) zeigte sich in einer Studie keine (Brusick und Matheson 1976), in Tests mit weiteren WP2-Mutanten eine mutagene Wirkung (von Wright et al. 1977; von Wright und Tikkanen 1980 a, b). Ebenso war Monomethylhydrazin in *Escherichia coli* *ada*-Mutanten nach Aktivierung durch chemische Oxidation positiv (Sedgwick 1992).

Der Stoff war in D4-Hefezellen nicht mutagen (Brusick und Matheson 1976).

Säugerzellen

Es wurden keine DNA-Strangbrüche in Rattenhepatozyten nach alkalischer Elution festgestellt (Sina et al. 1983). Die Validität der Studie ist jedoch fraglich, da die Bewertung der Zytotoxizität nicht eindeutig ist. In Ehrlich-Ascites-Tumorzellen der ICR-Maus wurden ab 0,4 mg Monomethylhydrazin/ml Einzelstrangbrüche induziert (Moroson und Furlan 1969). Mit Hilfe des UDS-Tests ergaben sich Hinweise auf eine DNA-schädigende Wirkung in Ratten- und Maushepatozyten. Die Versuche wurden mit Monomethylhydrazinsulfat durchgeführt (Mori et al. 1988). Ein UDS-Test in diploiden humanen, embryonalen Lungenzellen zeigte ein negatives Ergebnis auf (Brusick und Matheson 1976).

Genmutationstests in Säugerzellen ergaben eindeutige Belege für eine mutagene Wirkung im Ouabain-Resistenz-Test an Hamster-V79-Lungenfibroblasten (Angaben aus einer Zusammenfassung; Kuszynski et al. 1981), jedoch keine Nachweise für eine Mutagenität in TK⁺/⁻-Tests mit Mauslymphomzellen (Brusick und Matheson 1976; Rogers und Back 1981). Die Testung auf Mutationen zur Ouabain-, Thioguanin- oder Cytosin-Arabinosid-Resistenz mit Mauslymphomzellen verlief negativ (Rogers und Back 1981).

Tab. 3 In-vitro-Studien zur Genotoxizität von Monomethylhydrazin

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | wirksame Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)} | Ergebnis | | Literatur |
|---|---|--|--|--|----------|--------|---------------------------|
| | | | | | -m. A. | +m. A. | |
| Indikatortests Differentielle Abtötung Bakterien | <i>E. coli</i> WP2 <i>trpE56</i> , <i>E. coli</i> CM871 <i>trpE65 uvrA155</i> <i>recA56 lexA</i> | 92–920 | n. a. | | + | n. g. | Poso et al. 1995 |
| | <i>E. coli</i> W 3110 <i>try her</i> ⁺ , <i>E. coli</i> B/r WP2 <i>try</i> | 500, 1000 | 1000 | | + | n. g. | von Wright et al. 1977 |
| | <i>E. coli</i> W 3110 <i>thy polA</i> ₁ ⁺ , <i>E. coli</i> W 3110 <i>thy polA</i> ₁ | 500, 1000 | 500 | | + | n. g. | von Wright et al. 1977 |
| Genmutation <i>E. coli</i> | <i>E. coli</i> WP2 <i>try her</i> | 0, 5, 10, 20 µg/ml | 5 µg/ml | ab 5 µg/ml | + | n. g. | von Wright et al. 1977 |
| | <i>E. coli</i> <i>ada</i> -Mutanten, nach chemischer Oxidation als Aktivierungsmechanismus | 0; 0,5; 1,0; 1,5; 2,0 mM | 0,5 mM | + | - | + | Sedgwick 1992 |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | wirksame Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)} | Ergebnis | | Literatur |
|-------------------------------|--|--|--|--|----------|--------|--------------------------------------|
| | | | | | -m. A. | +m. A. | |
| | E. coli WP2 uvrA ⁻ (Spottest) | 0; 1,0 µl/Platte (-m. A.) 0; 5,0 µl/Platte (+m. A.) | - | 10 µl/Platte | - | - | Brusick und Matheson 1976 |
| | E. coli WP2B/r trp, E. coli WP2 uvrA trp, E. coli CM871 uvrA rec A lexA trp (Spottest) | 0, 23, 46, 92 | ab 23 | n. a. | + | n. g. | von Wright und Tikkanen 1980 a |
| | E. coli WP2B/r trp, E. coli WP2 uvrA trp, E. coli CM871 uvrA rec A lexA trp (modifizierter Präinkubationstest) | 0, 23, 46 | ab 23 | n. a. | + | n. g. | |
| | E. coli WP2 uvrA trp (Spottest und modifizierter Präinkubationstest) | 0, 23, 46, 92 | ab 23 | ab 23 | + | n. g. | von Wright und Tikkanen 1980 b |
| Genmutation S. typhimurium | S. typhimurium TA102 (Präinkubationstest) | 0, 23, 46, 92 | 23 | n. a. | + | n. g. | Poso et al. 1995 |
| | S. typhimurium TA100 (Präinkubationstest) | 0-92 Wachstumsdauer vor Behandlung 11 h | n. a. | n. a. | + | - | Matsushita et al. 1993 |
| | S. typhimurium TA102 (mit modifizierter Vorkultur- Methode) | 0-460 Wachstumsdauer vor Behandlung 5, 7 oder 11 h | n. a. | n. a. | + | - | |
| | S. typhimurium TA1535 (Präinkubationstest) | 0, 100, 200, 500, 1000 | 500 | ab 500 <50 % Überlebende | + | + | Rogan et al. 1982 |
| | S. typhimurium TA1537 (Präinkubationstest) | 0, 100, 200, 500, 1000 | 1000 | ab 500 (-m. A.) ab 200 (+m. A.) <50 % Überlebende | - | + | |
| | S. typhimurium TA100 (modifizierter Präinkubationstest) | 0, 46, 92, 138 | - | >138 | - | - | von Wright und Tikkanen 1980 b |
| | S. typhimurium TA98 (Spottest) | 0, 92, 230, 460 | 460 | - | + | n. g. | von Wright et al. 1978 |
| | S. typhimurium TA100 (Spottest) | | - | - | - | - | |
| | S. typhimurium TA1950 (Spottest) | | - | - | - | - | |
| | S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest) | 0, 10, 50, 100, 200 | - | n. a. | - | - | |
| | S. typhimurium TA98 (Spot- und Platteninkorporationstest) | 0; 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1; 1,0 µl/Platte (-m. A.) 0; 0,01; 0,1; 1,0; 5,0 µl/ Platte (+m. A.) | - | bei 10 µl/Platte | - | - | Brusick und Matheson 1976 |
| | S. typhimurium TA100 (Spot- und Platteninkorporationstest) | | - | bei 10 µl/Platte | - | - | |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | wirksame Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)} | Ergebnis | | Literatur |
|--------------------------------|--|---|--|--|----------|--------|------------------------------|
| | | | | | -m. A. | +m. A. | |
| | S. typhimurium TA1535 (Suspensionstest) | | - | bei 10 µl/Platte | - | - | |
| | S. typhimurium TA1537 (Spot- und Platteninkorporationstest) | | - | bei 10 µl/Platte | - | - | |
| | S. typhimurium TA1538 (Spot- und Platteninkorporationstest) | | - | bei 10 µl/Platte | - | - | |
| | TA1535 (Suspensionstest) | 0, 1, 5 µl/ml | 1 µl/ml | | n. g. | + | |
| | S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest) | 0; 1; 5,5; 10; 33; 100 | - | > 100 | - | - | Mortelmans et al. 1986 |
| | S. typhimurium T100 (Platteninkorporationstest) | | - | > 100 | - | - | |
| | S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest) | | - | > 100 | - | - | |
| | S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest) | | - | > 100 | - | - | |
| Genmutation Hefe | Saccharomyces cerevisiae D4 (Spot- und Platteninkorporationstest) | 0; 0,0001; 0,001; 0,01; 0,1; 1,0; 5,0 µl/Platte (-m. A.) 0; 0,01; 0,1; 1,0; 5,0 µl/ Platte (+m. A.) | - | 10 µl/Platte | - | - | Brusick und Matheson 1976 |
| Indikatortests Säugerzellen | DNA-Einzelstrangbrüche (alkalische Dichtegradienten- zentrifugation), Ehrlich- Ascites-Tumorzellen aus Maus ♀ (Ha/ICR) | 0, 40, 120 µg/ml | 40 µg/ml | - | + | - | Morosan und Furlan 1969 |
| | DNA-Strangbrüche (alkalische Elution), Rattenhepatozyten | 0; 0,03; 0,3; 3 mM | - | Zytotoxizität nicht valide | - | - | Sina et al. 1983 |
| | UDS, humane embryonale Lungenzellen (WI-38) | 0; 0,1; 0,5; 1,0 µl/ml | - | - | - | - | Brusick und Matheson 1976 |
| | UDS, Rattenhepatozyten (ACI) | 0; 0,01–1 mM als Me- thylhydrazinsulfat | 0,1 mM | 1 mM | + | n. g. | Mori et al. 1988 |
| | UDS, Maushepatozyten (C3H/HeN) | 0; 0,1–1 mM als Methylhydrazin- sulfat | 1 mM | nicht zytotoxisch im getesteten Bereich | + | n. g. | |
| Genmutation Säugerzellen | hprt-Test, Hamster- Lungenfibroblasten (V79) | n. a. | n. a. | n. a. | + | + | Kuszynski et al. 1981 |
| | TK ^{+/+} -Test, Mauslymphomzellen (L5178Y), Selektionsmittel: Thymidinüberschuss | 0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM | - | ab 1 mM | - | n. g. | Rogers und Back 1981 |
| | Mutation zur Ouabin-, Thioguanin- oder Cytosin- Arabinosid-Resistenz, Mauslymphomzellen (L5178Y) | 0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM | - | ab 1 mM | - | n. g. | |

Tab. 3 (Fortsetzung)

| Endpunkt | Testsystem | Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | wirksame Konzentration [µg/Platte] ^{a)} | Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)} | Ergebnis | | Literatur |
|----------|--|--|--|--|----------|--------|------------------------------|
| | | | | | -m. A. | +m. A. | |
| | TK ^{+/-} -Test, Mauslymphomzellen (L5178Y), Selektionsmittel: Bromdesoxyuridin | 0; 0,0005; 0,001; 0,05; 0,1 µl/ml (-m. A.) 0; 0,001; 0,005; 0,01; 0,05 µl/ml (+m. A.) | - | n. a. | - | - | Brusick und Matheson 1976 |

–: negatives Resultat; +: positives Resultat; k. w. A.: keine weiteren Angaben; m. A.: metabolische Aktivierung; n. a.: nicht angegeben; n. g.: nicht getestet

^{a)} wenn nicht anders angegeben

5.6.2 In vivo

Die Daten aus den In-vivo-Versuchen zur Genotoxizität sind in [Tabelle 4](#) ausführlich dargestellt.

Bakterien in-vivo/ex-vivo

In einem Host-mediated-Assay (in-vivo/ex-vivo) mit NMRI-Mäusen und dem Salmonella-typhimurium-Stamm TA1950 zeigte sich keine mutagene Wirkung von Monomethylhydrazin, jedoch führten die Autoren das negative Ergebnis auf eine zu geringe Bakterienzahl in der Peritonealflüssigkeit wegen der bakteriotoxischen Wirkung von Monomethylhydrazin und die fehlende Sensitivität des eingesetzten Stammes zurück (von Wright et al. 1978). In einer Folgestudie wurde ein schwach positives Ergebnis erhalten, wobei die Autoren dies auf die hohe Menge an nicht abgebautem Monomethylhydrazin in der Peritonealflüssigkeit zurückführen und auf die bakteriotoxische Wirkung hinweisen (von Wright und Tikkanen 1980 b).

Säugetiere

Indikatortests

Es liegen verschiedene positive Indikatortests mit Säugetieren für Monomethylhydrazin vor: N7-Methylguanin-DNA-Addukte wurden in Leber und Dickdarm von weiblichen NMRI-Mäusen nachgewiesen, denen 15 mg ¹⁴C-Monomethylhydrazin subkutan injiziert wurde (Hawks und Magee 1974). In einer weiteren Studie, in welcher Swiss-Mäuse 15 mg/kg KG bzw. Goldhamster 0; 11,3; 14,1; 17,6; 22 oder 27,5 mg Monomethylhydrazin/kg KG via Schlundsonde erhielten, trat nur eine geringe Bindung von Methylgruppen an die Basen der DNA (N7- und O6-Methylguanin) in der Leber von Mäusen auf. Die Gewebe der Mäuse wurden eine Stunde nach der Dosisgabe untersucht, die Lebergewebe der Hamster nach 24 Stunden (Bosan und Shank 1983). Die fünftägige intraperitoneale Injektion oder die 14-tägige Trinkwassergabe führten zu einer DNA-Methylierung in den Leberzellen von Sprague-Dawley-Ratten (N7-Methylguanin) bzw. in Leber- und Nierenzellen (O6-Methylguanin in Leber und Niere, N7-Methylguanin in Leber) von BALB/c-Mäusen (Bergman und Hellenäs 1992). Zudem wurden DNA-Einzelstrangbrüche in Ehrlich-Ascites-Tumorzellen beobachtet, die in ICR-Mäusen kultiviert wurden. Die Tiere erhielten einmalig 10 oder 20 mg Monomethylhydrazin/kg KG intraperitoneal verabreicht (Moroson und Furlan 1969). Bei Ratten, die gegen Monomethylhydrazin einmalig via Schlundsonde (30 mg/kg KG) exponiert wurden, verlief der UDS-Test in Hepatozyten negativ (Beije und Olsson 1990).

Keimzellen

Die Studie zu Spermienanomalien von Wyrobeck und London (1973) ist in [Abschnitt 5.5.1](#) näher beschrieben. Generell sind diese Studien kritisch zu bewerten, da Veränderungen der Spermienmorphologie keine zuverlässigen Indikatoren für tatsächliche Mutationen und die Relevanz der Effekte bezüglich der Keimzellmutagenität zweifelhaft sind (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. Dominant-Letal-Tests wurden mit sieben bis acht Wochen alten ICR-Mäusen und zehn bis zwölf Wochen alten Sprague-

Dawley-Ratten durchgeführt. Die Mäuse erhielten Dosen von 0; 0,26; 0,86; 2,6 oder 26 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag. Die Dosierung bei Ratten betrug 0; 0,215; 0,72 und 2,15 mg/kg KG und Tag. Die Gruppen bestanden aus jeweils zehn männlichen Tieren. Beide Spezies wurden täglich fünf Tage lang via intraperitonealer Injektion behandelt. Es wurde keine klastogene oder aneugene Wirkung von Monomethylhydrazin nachgewiesen (Brusick und Matheson 1976). Als Abweichungen von der OECD-Prüfrichtlinie 478 (OECD 2016) sind eine zu geringe Anzahl an behandelten Tieren und eine zu geringe Verpaarungszeit der Tiere (sieben Wochen anstatt zehn Wochen) festzustellen. Zudem wurde aufgrund der Toxizität von Monomethylhydrazin 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.

Tab. 4 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von Monomethylhydrazin

| Testsystem | Spezies, Organ/Gewebe | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|------------------------|---|--|----------|--|--------------------------------|
| In-vivo/ex-vivo | | | | | |
| Host-mediated-Assay | Maus (NMRI), je 3 ♂, (S. typhimurium TA1950) | 0, 30 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig | - | bakteriotoxisch | von Wright et al. 1978 |
| | Maus (NMRI), je 4 ♂, (S. typhimurium TA1950) | 0, 33 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig | + | | von Wright und Tikkanen 1980 b |
| Säugetiere | | | | | |
| Indikatortests | kovalente DNA-Bindung Maus (NMRI), 12 ♀, Leber, Dickdarm, Niere, Isolierung der Gewebe 6 h nach Behandlung | 15 mg/kg KG, subkutan, einmalig | + | N7-Methylguanin: Leber, Dickdarm | Hawks und Magee 1974 |
| | kovalente DNA-Bindung Maus (Swiss Webster), 10 ♂, Leber, Isolierung der Gewebe 1 h nach Behandlung | 15 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig | + | N7-, O6-Methylguanin: Leber | Bosan und Shank 1983 |
| | kovalente DNA-Bindung Hamster (Syrischer Goldhamster), je 6 ♂, Leber, Isolierung der Gewebe 24 h nach Behandlung | 0; 11,3; 14,1; 17,6; 22; 27,5 mg/kg KG, Schlundsonde, einmalig | - | - | |
| | kovalente DNA-Bindung Maus (BALB/c), 10 ♂, Leber, Niere, Lunge | 7,5 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig | - | - | Bergman und Hellenäs 1992 |
| | kovalente DNA-Bindung Ratte (SD), 1 ♂, Leber, Niere, Lunge | 6,4 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig | - | - | |
| | kovalente DNA-Bindung Maus (BALB/c), 10 ♂, Leber, Niere, Lunge | 13 mg/kg KG u. d. Trinkwasser, 14 d | + | O6-Methylguanin: Leber und Niere; N7-Methylguanin: Leber | |
| | kovalente DNA-Bindung Ratte (SD), 1 ♂, Leber, Niere, Lunge | 7,3 mg/kg KG u. d. intraperitoneal, 5 d | + | N7-Methylguanin: Leber | |
| | Einzelstrangbrüche (alkalische Dichtegradientenzentrifugation), Ehrlich-Ascites-Tumorzellen in Maus (ICR) ♀ | 0, 10, 20 mg/kg KG, intraperitoneal, einmalig | + | - | Moroson und Furlan 1969 |
| | UDS-Test, Ratte, k. w. A., (Studie liegt nur als Abstract vor) | 0, 30 mg/kg KG, Schlundsonde | - | - | Beije und Olsson 1990 |

Tab. 4 (Fortsetzung)

| Testsystem | Spezies, Organ/Gewebe | Dosis | Resultat | Anmerkungen | Literatur |
|---------------------|--|--|----------|---|---------------------------|
| Keimzellen | | | | | |
| Dominant-Letal-Test | Maus (NMRI), je 10 ♂ pro Gruppe, jedes männliche Tier mit 2 weiblichen Tieren zur Verpaarung für 5 Tage in 8 aufeinanderfolgenden Wochen, jede Woche 2 andere weibliche Tiere eingesetzt | 0; 0,26; 0,86; 2,6 mg/kg KG u. d, intraperitoneal, 5 d | – | LD ₅₀ : 26 mg/kg KG, geringe Fertilität, Validität fraglich (siehe Text) | Brusick und Matheson 1976 |
| | Ratte (SD), je 10 ♂ pro Gruppe, jedes männliche Tier mit 2 weiblichen Tieren zur Verpaarung für 5 Tage in 7 aufeinanderfolgenden Wochen, jede Woche 2 andere weibliche Tiere eingesetzt | 0; 0,215; 0,72; 2,15 mg/kg KG u. d, intraperitoneal, 5 d | – | LD ₅₀ : 21,5 mg/kg KG, hohe Mortalität, Validität fraglich (siehe Text) | |

– : negatives Resultat; +: positives Resultat; k. w. A.: keine weiteren Angaben

Erreichbarkeit der Keimzellen

Nach intraperitonealer Applikation sind Spermienanomalien beobachtet worden (Wyrobeck und London 1973). Dieser Expositionspfad ermöglicht jedoch keinen Rückschluss auf eine Erreichbarkeit der Keimzellen über die systemische Verteilung.

5.6.3 Fazit

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

Monomethylhydrazin induziert Genmutationen in Escherichia coli Stämmen. Im Salmonella-Mutagenitätstest wirkt die Substanz vornehmlich im Stamm TA102 eindeutig mutagen. Die negativen Ergebnisse in den Bakterientests in vitro sind vermutlich auf die bakteriotoxische Wirkung der Substanz zurückzuführen. Höhere Konzentrationen erweisen sich in den beschriebenen Versuchen als zu toxisch für Bakterien, um die mutagene Wirkung zu untersuchen (von Wright und Tikkanen 1980 a). Im Präinkubationstest sind die Bakterienzellen zudem sensitiver gegenüber Monomethylhydrazin als in Platteninkorporationstests (Rogan et al. 1982). In vivo ist eine kovalente Bindung von Methylgruppen an DNA-Basen nach einer Exposition gegen Monomethylhydrazin nachgewiesen worden. Es wurde eine Methylierung der N7- und O6-Position von Guanin festgestellt und in einem zellfreien System auch eine Bildung von C8-Methylguanin. Die beiden ersten Formen der Methylierung sind vermutlich auf die gebildeten Methyl Diazoniumionen zurückzuführen (Augusto et al. 1990; Sedgwick 1992), die Bildung von C8-Methylguanin jedoch auf Methylradikale (Augusto et al. 1990). Die Klastogenität der Substanz wurde in vitro nachgewiesen. Gemäß einem hprt-Test wirkt Monomethylhydrazin zudem in vitro mutagen in Somazellen.

5.7 Kanzerogenität

5.7.1 Kurzzeitstudien

Sieben bis acht Wochen alte CDF-1-Mäuse erhielten einmal pro Woche, acht Wochen lang Monomethylhydrazin in wässriger Lösung entweder per Schlundsonde (weibliche Tiere 0,46 mg in 0,2 ml) oder per intraperitonealer Injektion (männliche Tiere 0,23 mg in 0,1 ml). Die Gesamtdosis lag bei 3,7 mg/Maus (weiblich) und 1,8 mg/Maus (männlich). Bei einem durchschnittlichen Körpergewicht von 0,029 kg in der 12. Woche entsprach dies wöchentlichen Dosen von 16 mg/kg KG für die weiblichen und 8 mg/kg KG für die männlichen Mäuse (2,2 bzw. 1,1 mg/kg KG und Tag). Kontrollgruppen erhielten Kochsalzlösung. Die Tieranzahl in den Kontroll- und Dosisgruppen betrug jeweils 27 weibliche und 31 männliche Mäuse. Von den exponierten weiblichen Tieren starben bis zum Ende der Studie 70 %, von den

exponierten männlichen Tieren 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 Tumorzinzidenz in den exponierten Mäusen im Vergleich zur jeweiligen Kontrollgruppe statistisch nicht signifikant erhöht (Kelly et al. 1969). Aufgrund der kurzen Expositions- und Beobachtungszeit kann die Studie zur Bewertung des kanzerogenen Potentials von Monomethylhydrazin nicht herangezogen werden.

5.7.2 Langzeitstudien

5.7.2.1 Inhalative Aufnahme

Die Daten aus Versuchen zur kanzerogenen Wirkung von Monomethylhydrazin nach inhalativer Aufnahme sind in [Tabelle 5](#) aufgeführt.

Eine Inhalationsstudie mit einjähriger Exposition gegen Monomethylhydrazin wurde an zehn Wochen alten männlichen und weiblichen F344/N-Ratten, zehn Wochen alten weiblichen C57BL/6J-Mäusen, zwölf Wochen alten männlichen Syrischen Goldhamster (LAK:LVG[SYR]) und elf bis 20 Monate alten weiblichen und männlichen Beagle-Hunden durchgeführt. Pro Konzentration wurden jeweils 100 männliche und weibliche Ratten und 150 Kontrolltiere je Geschlecht eingesetzt. Je Konzentration wurden 400 weibliche Mäuse, 200 männliche Hamster und vier Hunde verwendet. Die Konzentrationen betragen 0; 0,02; 0,2; 2 und 5 ml Monomethylhydrazin/m³ für Ratten, 0; 0,02; 0,2 und 2 ml/m³ für Mäuse, 0; 0,2; 2 und 5 ml/m³ für Goldhamster und 0; 0,2 und 2 ml/m³ für Hunde. Die Inhalation erfolgte an sechs Stunden pro Tag, fünf Tage in jeder Woche, 52 Wochen lang und einer Nachbeobachtungszeit von 52 Wochen bis zu sieben Jahren. Die nicht-neoplastischen Befunde sind in [Abschnitt 5.2.1](#) aufgeführt. Die Anzahl der Adenome der Hypophyse war bei den weiblichen Ratten ohne Konzentrationsabhängigkeit statistisch signifikant erhöht. Es ist daher fraglich, ob diese Tumoren durch Monomethylhydrazin induziert wurden. Bei den Goldhamstern waren die Inzidenzen für nasale Polypen ab 2 ml Monomethylhydrazin/m³ und die für nasale Adenome und kortikale Adenome der Nebenniere bei 5 ml Monomethylhydrazin/m³ erhöht. Nach 43 Wochen betrug die Anzahl überlebender Mäuse 356, 337, 349 und 361 in der Kontrollgruppe bzw. den gegen 0,02; 0,2 oder 2 ml Monomethylhydrazin/m³ exponierten Gruppen. Bei den Mäusen wurde bei 2 ml/m³ ein statistisch signifikanter Anstieg von Lungenadenomen, Leberadenomen und Leberkarzinomen beobachtet. In der höchsten Konzentrationsgruppe wurden bei einigen Mäusen Osteome, adenomatöse Polypen und epitheliale Neoplasien der olfaktorischen und respiratorischen Nasenschleimhaut festgestellt, die bei keinem Tier der Kontrollgruppe auftraten. Des Weiteren wurde eine statistisch signifikant höhere Anzahl von Hämangiomen in der Gruppe der höchsten Konzentration festgestellt. Bei Hunden zeigten sich keine Monomethylhydrazin-bedingten Tumoren (MacEwen und Vernot 1985).

Obwohl die Expositionszeit der Studie mit einem Jahr nur halb so lang ist, wie es von der aktuellen OECD-Prüfrichtlinie 451 (OECD 2018) gefordert wird und auch der Untersuchungsumfang geringer ist, weist sie in der Gesamtbetrachtung nach Inhalation eine krebserzeugende Wirkung der Substanz in Mäusen und Hamstern nach.

Tab. 5 Inhalationsstudien zur Kanzerogenität von Monomethylhydrazin

| | |
|----------------|---|
| Autor: | MacEwen und Vernot 1985 |
| Stoff: | Monomethylhydrazin |
| Spezies: | Ratte , F344/N, je 100 ♂, ♀ pro Konzentration, je 150 ♂, ♀ als Kontrolle Maus , C57BL/6J, je 400 ♀ pro Konzentration und Kontrolle Hamster , Syrischer Goldhamster LAK: LVG[SYR], je 200 ♂ pro Konzentration und Kontrolle Hunde , Beagle, je 4 ♂, ♀ pro Konzentration und Kontrolle |
| Applikation: | Inhalation |
| Konzentration: | 0; 0,02 (nur Ratte und Maus); 0,2; 2; 5 (nur Ratte und Hamster) ml Monomethylhydrazin/m ³ |
| Dauer: | 1 Jahr, 5 Tage/Woche, 6 Stunden/Tag, Nachbeobachtung: 52 Wochen Mäuse und Hamster, 78 Wochen Ratten, 7 Jahre Hunde |
| Toxizität: | zum Teil nicht-neoplastische Effekte in allen Gruppen exponierter Tiere, siehe Abschnitt 5.2.1 |

Tab. 5 (Fortsetzung)

| Ratten | | Expositionskonzentration (ml/m ³) | | | | |
|--|---|---|--------------|---------------|----------------|-------------|
| | | 0 | 0,02 | 0,2 | 2 | 5 |
| Überlebende ^{a)} | ♂ | 144 | 99 | 97 | 90 | 90 |
| | ♀ | 146 | 98 | 96 | 93 | 80 |
| Tumoren | | | | | | |
| Hypophysenadenome | ♂ | 44/150 (29%) | 34/100 (34%) | 32/100 (32%) | 23/99 (23%) | 18/99 (18%) |
| | ♀ | 43/149 (29%) | 45/99 (45%)* | 43/100 (43%)* | 48/99 (48%)* | 26/99 (26%) |
| Mäuse | | Expositionskonzentration (ml/m ³) | | | | |
| | | 0 | 0,02 | 0,2 | 2 | |
| Überlebende ^{a)} | ♀ | 356 | 337 | 349 | 361 | |
| Tumoren | | | | | | |
| Nasenschleimhaut: | | | | | | |
| Adenome | ♀ | 0/367 (0%) | 1/354 (0,3%) | 0/349 (0%) | 1/355 (0,3%) | |
| adenomatöse Polypen | ♀ | 0/367 (0%) | 0/354 (0%) | 0/349 (0%) | 4/355 (1,1%) | |
| Osteome | ♀ | 0/367 (0%) | 0/354 (0%) | 0/349 (0%) | 3/355 (0,8%) | |
| epitheliale Neoplasien (nasale und respiratorische Schleimhäute) | ♀ | 0/367 (0%) | 2/354 (0,6%) | 1/349 (0,3%) | 4/355 (1,1%) | |
| Lunge: | | | | | | |
| Adenome | ♀ | 13/364 (4%) | 16/354 (5%) | 23/347 (7%) | 56/360 (16%)* | |
| Karzinome | ♀ | 0/364 (0%) | 1/354 (0,3%) | 2/347 (0,6%) | 3/360 (0,8%) | |
| Leber: | | | | | | |
| Adenome | ♀ | 6/373 (2%) | 2/357 (0,6%) | 5/357 (1%) | 20/363 (5,5%)* | |
| Karzinome | ♀ | 2/373 (0,5%) | 4/357 (1%) | 4/357 (1%) | 14/363 (4%)* | |
| Hämangiome | ♀ | 5/387 (1%) | 9/371 (2%) | 5/368 (1%) | 22/371 (6%)* | |
| Hämangiosarkome | ♀ | 1/387 (0,3%) | 4/371 (1%) | 4/368 (1%) | 5/371 (1%) | |
| Hamster | | Expositionskonzentration (ml/m ³) | | | | |
| | | 0 | 0,2 | 2 | 5 | |
| Überlebende ^{b)} | ♂ | 187 | 184 | 166 | 151 | |
| Tumoren | | | | | | |
| Nase: | | | | | | |
| Adenome | ♂ | 1/190 (0,5%) | 0/177 (0%) | 0/180 (0%) | 7/177 (4%)* | |
| Polypen | ♂ | 0/190 (0%) | 0/177 (0%) | 9/180 (5%)* | 11/177 (6%)* | |
| Nebenniere: | | | | | | |
| Kortikaladenome (benigne) | ♂ | 16/191 (8%) | 16/173 (9%) | 10/172 (6%) | 23/176 (13%)* | |

*p ≤ 0,05; **p ≤ 0,01

^{a)} Mortalität nach 52 Wochen^{b)} Mortalität nach 43 Wochen (MacEwen und Vernot 1978)

5.7.2.2 Orale Aufnahme

Die Daten aus Versuchen zur kanzerogenen Wirkung von Monomethylhydrazin nach oraler Aufnahme sind in [Tabelle 6](#) aufgeführt.

Monomethylhydrazin wurde je 50 weiblichen und männlichen, sechs Wochen alten Swiss-Mäusen für die gesamte Lebensspanne im Trinkwasser (0,01%) verabreicht. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme lag bei 0,71 mg Mono-

methyldiazin je weiblicher und bei 0,66 mg Monomethylhydrazin je männlicher Maus. Mit angenommenen Körpergewichten von 0,035 kg für weibliche und 0,037 kg für männliche Mäuse wurden Dosen von 20,3 bzw. 17,8 mg/kg KG und Tag abgeschätzt (US EPA 2010). Als Kontrolle wurden Daten genutzt, die in einer vorherigen Studie zu Methylhydrazinsulfat mit 110 Kontrolltieren je Geschlecht erhoben worden waren (Toth 1969). Monomethylhydrazin verkürzte die Lebenszeit der Mäuse. Die Hälfte der weiblichen und männlichen exponierten Mäuse war nach 45 bzw. 30 Wochen verendet, wohingegen die Hälfte der weiblichen und männlichen Kontrolltiere erst nach 100 bzw. 80 Wochen verendet war. Es wurden Lungenadenome bei 24 % der exponierten weiblichen und bei 22 % der exponierten männlichen Mäuse festgestellt. Die durchschnittliche Latenzzeit lag bei beiden Gruppen bei 51 Wochen. Bei beiden Geschlechtern wurden einige gutartige und maligne Leberzelltumoren, Gallengangangiome und -karzinome beobachtet, die in den Kontrollgruppen nicht auftraten. Wenige andere Neoplasien wurden gefunden, jedoch war die Anzahl dieser Tumortypen im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht. Die Latenzzeiten für die aufgetretenen Tumoren waren im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert (Toth 1972).

In einer weiteren Studie wurde Monomethylhydrazin je 50 weiblichen und männlichen sechs Wochen alten Goldhamstern lebenslang im Trinkwasser (0,01 %) verabreicht. Die durchschnittliche tägliche Aufnahme von Monomethylhydrazin lag beim weiblichen Goldhamster bei 1,3 mg und beim männlichen bei 1,1 mg. Mit angenommenen Körpergewichten von 0,145 kg für weibliche und 0,134 kg für männliche Hamster wurden Dosen von 9,0 bzw. 8,2 mg/kg KG und Tag abgeschätzt (US EPA 2010). Als Kontrolle wurden 100 weibliche und 100 männliche Goldhamster eingesetzt. Die Überlebensrate zehn Wochen nach Versuchsbeginn wurde durch die Dosisgabe im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant reduziert. Maligne Histiocytozytome der Leber (Kupferzellsarkome) wurden bei 32 % der exponierten weiblichen und bei 54 % der exponierten männlichen Goldhamster beobachtet. Die jeweilige durchschnittliche Latenzzeit lag bei 70 beziehungsweise 78 Wochen. Bei den Kontrolltieren traten diese Tumoren nicht auf. Des Weiteren entwickelten neun exponierte weibliche Hamster (18 %) verschiedene Tumoren im Blinddarm (Adenome und Adenokarzinome) mit einer Latenzzeit von 64 Wochen. Diese Tumoren des Blinddarms traten auch bei sieben exponierten männlichen Hamstern mit einer Latenzzeit von 77 Wochen auf. Es wurden auch weitere Tumorarten festgestellt, jedoch im Vergleich zu den Kontrollgruppen in geringer und statistisch nicht signifikant abweichender Inzidenz (Toth und Shimizu 1973).

In einer weiteren Studie wurde der beschriebene Versuch wiederholt, um einen möglichen hydrolytischen Abbau von Monomethylhydrazin im Trinkwasser zu berücksichtigen. Fünf Monate alten männlichen Goldhamstern wurde Monomethylhydrazin via Trinkwasser (0,01 %) lebenslang verabreicht. Zwei Gruppen zu je 30 Tieren erhielten Monomethylhydrazin im unbehandelten Trinkwasser (7,3 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag, pH-Wert nicht angegeben) oder in Trinkwasser, welches mit HCl versetzt wurde, um einen pH-Wert von 3,5 einzustellen (7,5 mg Monomethylhydrazin/kg KG und Tag). Eine Kontrollgruppe mit 17 Tieren erhielt mit HCl versetztes Trinkwasser (pH-Wert 3,5). Nach 90 Wochen lebten von den Tieren der Kontrollgruppe noch 12 %, von denen der Methylhydrazin-Gruppe mit nicht-pH-adjustiertem Trinkwasser noch 3 % und in der mit auf pH 3,5 eingestelltem Trinkwasser keine Tiere mehr. Nach drei Monaten wurde bei Hamstern, welche gepuffertes Trinkwasser mit Monomethylhydrazin erhielten, ein reduziertes Körpergewicht festgestellt. Nach elf Monaten wurde bei allen Gruppen ein Körpergewichtsverlust gemessen. Nach 7, 11 und 15 Monaten wurden jeweils fünf Tieren aller Gruppen Blutproben entnommen und alle Tiere wurden nach Ablauf der Studie histopathologisch untersucht. Der Hämatokrit und die Anzahl von roten Blutkörperchen war in beiden Dosisgruppen reduziert. Es ließ sich jedoch im Vergleich zur Kontrolle keine statistisch signifikante Erhöhung der Tumorinzidenzen bei den exponierten Tieren feststellen (MacEwen und Vernot 1975). Im Unterschied zur Studie von Toth und Shimizu (1973) waren die Tiere dieser Studie zu Versuchsbeginn wesentlich älter, was erklären könnte, dass die Tumorinzidenzen nicht erhöht waren.

Tab. 6 Orale Studien zur Kanzerogenität von Monomethylhydrazin

| | | | |
|----------------------------|---|--|--|
| Autor: | Toth 1972 | | |
| Stoff: | Monomethylhydrazin | | |
| Spezies: | Maus , Swiss, je 50 ♂, ♀, je 110 ♂, ♀ als Kontrolle | | |
| Applikation: | oral, tägliche Gabe im Trinkwasser | | |
| Konzentration: | 0; 0,01 %, mittlere Dosis für ♂ 0,66 mg/Tier und Tag, für ♀ 0,71 mg/Tier und Tag (etwa 17,8 bzw. 20,3 mg/kg KG und Tag) | | |
| Dauer: | gesamte Lebensspanne | | |
| Toxizität: | Mortalität ↑ | | |
| | | Dosis (mg/kg und Tag) | |
| | 0 ^{a)} | ♂: 17,8; ♀: 20,3 | |
| Überlebende | ♂ 1 nach 110. Woche ♀ 1 nach 120. Woche | 1 nach 70. Woche 8 nach 60. Woche | |
| Tumoren | | | |
| Lungenadenome | ♂ 10 % nach 74. Woche ♀ 12 % nach 90. Woche | 22 % nach 51. Woche 24 % nach 51. Woche | |
| Lymphome (maligne) | ♂ 2 % nach 74. Woche ♀ 15 % nach 39.–115. Woche | keine 4 % nach 38. Woche | |
| Gallengangkarzinome | ♂ 0 ♀ 0 | 1 nach 49. Woche 1 nach 45. Woche | |
| Gallengangiome | ♂ 0 ♀ 0 | 6 nach 35., 47., 48., 51., 53. und 62. Woche 2 nach 49. und 52. Woche | |
| Nebennierenangiome | ♂ 0 | 1 nach 61. Woche | |
| Hepatome | ♂ 0 ♀ 0 | 3 nach 48., 51. und 61. Woche 3 nach 59., 66. und 70. Woche | |
| Leberangiome | ♂ 2 nach 72. und 80. Woche ♀ 3 nach 69., 77. und 84. Woche | 4 nach 43., 47., 48. und 55. Woche 1 nach 66. Woche | |
| Leberangiosarkome | ♂ 0 ♀ 0 | 2 nach 48. und 60. Woche 1 nach 70. Woche | |
| Leberzellkarzinome | ♀ 0 | 1 nach 67. Woche | |
| Autor: | Toth und Shimizu 1973 | | |
| Stoff: | Monomethylhydrazin | | |
| Spezies: | Hamster , Syrischer Goldhamster, je 50 ♂, ♀, je 100 ♂, ♀ als Kontrolle | | |
| Applikation: | oral, tägliche Gabe im Trinkwasser | | |
| Konzentration: | 0; 0,01 %, mittlere Dosis für ♂ 1,1 mg/Tier und Tag, für ♀ 1,3 mg/Tier und Tag (etwa 8,2 bzw. 9,0 mg/kg KG und Tag) | | |
| Dauer: | gesamte Lebensspanne, maximal 130 Wochen | | |
| Toxizität: | Mortalität ↑ | | |
| | | Dosis (mg/kg und Tag) | |
| | 0 | ♂: 8,2; ♀: 9,0 | |
| Überlebende nach 90 Wochen | ♂ 32 ♀ 20 | 8 1 | |
| Tumoren | | | |
| Histiozytome (maligne) | ♂ 0 ♀ 0 | 27 (54 %) nach 78. Woche 16 (32 %) nach 70. Woche | |
| Blinddarmtumoren | ♂ 1 nach 84. Woche ♀ 1 nach 53. Woche | 7 (14 %) nach 77. Woche 9 (18 %) nach 64. Woche | |

Tab. 6 (Fortsetzung)

| | Dosis (mg/kg und Tag) | | |
|--|---|---|--------------|
| | 0 | ♂: 8,2; ♀: 9,0 | |
| Dickdarm polyploide Adenome | ♂ 0 ♀ 0 | 1 nach 90. Woche 3 nach 54., 70. und 82. Woche | |
| dermale Melanozytome | ♂ 1 nach 116. Woche ♀ 3 nach 57., 66. und 73. Woche | 0 2 nach 68. und 76. Woche | |
| Leberangiosarkome | ♀ 0 | 2 nach 72. und 92. Woche | |
| Gebärmuttermuskulartumoren | ♀ 3 nach 35., 92. und 100. Woche | 2 nach 76. und 80. Woche | |
| Gallengangangiome | ♀ 0 | 1 nach 76. Woche | |
| Hepatome | ♂ 1 nach 82. Woche ♀ 0 | 0 1 nach 70. Woche | |
| Angiosarkome von Lunge und Herz | ♀ 0 | 1 nach 41. Woche | |
| Nebenschilddrüsenadenome | ♀ 0 | 1 nach 63. Woche | |
| Leberangiome | ♀ 0 | 1 nach 70. Woche | |
| Vormagenkarzinome | ♂ 1 nach 82. Woche ♀ 0 | 0 1 nach 46. Woche | |
| Talgdrüsenadenokarzinome | ♀ 0 | 1 nach 76. Woche | |
| Nervenscheidentumore (maligne) | ♀ 0 | 1 nach 64. Woche | |
| Fett- und Muskelangiome | ♀ 0 | 1 nach 40. Woche | |
| Vormagenpapillome | ♂ 6 nach 66., 81., 89., 121., 124. Woche ♀ 2 nach 80. und 92. Woche | 6 nach 51., 67., 76., 90. und 103. Woche 0 | |
| Drüsenmagenadenokarzinome | ♂ 0 | 2 nach 51. und 76. Woche | |
| Drüsenmagenmuskulaturadenokarzinome | ♂ 0 | 2 nach 76. und 80. Woche | |
| Karzinome der Nebennierenrinde | ♂ 7 nach 80., 101., 111., 114., 121. und 126. Woche ♀ 3 nach 79., 94. und 110. Woche | 2 nach 81. und 83. Woche 0 | |
| Angiome der Milz | ♂ 0 | 1 nach 65. Woche | |
| Speicheldrüsenkarzinome | ♂ 0 | 1 nach 100. Woche | |
| Anitschkow-Zellensarkome (Herz) | ♂ 0 | 1 nach 63. Woche | |
| Plattenepithelkarzinome Nasenhöhle | ♂ 0 | 1 nach 47. Woche | |
| Autor: | MacEwen und Vernot 1975 | | |
| Stoff: | Monomethylhydrazin | | |
| Spezies: | Hamster , Syrischer Goldhamster, ♂, je 30 pro Dosis, 17 in Kontrolle | | |
| Applikation: | oral, tägliche Gabe im Trinkwasser | | |
| Konzentration: | 0 (Trinkwasser bei pH 3,5), 0,01 % in Trinkwasser ohne pH-Adaption (7,3 mg/kg und Tag), 0,01 % Monomethylhydrazin in Trinkwasser bei pH 3,5 (7,5 mg/kg und Tag) | | |
| Dauer: | gesamte Lebensspanne | | |
| Toxizität: | Mortalität ↑ | | |
| | Dosis (mg/kg und Tag) | | |
| | 0 (pH 3,5) | 7,3 (pH nicht adjustiert) | 7,5 (pH 3,5) |
| Überlebende nach 90 Wochen | ♂ 12 % | 3 % | 0 % |
| Tumoren | | | |
| Adenome, Karzinome, Histiocytozytome, Melanome | ♂ 4 (31 %) | 4 (16 %) | 6 (24 %) |

a) Daten aus Toth (1969)

5.7.3 Fazit

Obwohl alle vorliegenden Studien nur eingeschränkt zur Bewertung herangezogen werden können, zeigt sich in der Gesamtbetrachtung der Datenlage, dass Monomethylhydrazin eine kanzerogene Wirkung besitzt: In einer Langzeitstudie mit inhalativer Gabe wurden Lungenadenome, Leberadenome, Leberkarzinome und Hämangiome sowie in geringer Inzidenz epitheliale Neoplasien der Nasenschleimhaut bei weiblichen Mäusen hervorgerufen (MacEwen und Vernot 1985). Bei männlichen Hamstern entwickelten sich benigne Nasen- und Nebennierentumoren. Ratten und Hunde verblieben ohne erhöhte Tumorinzidenzen. In Langzeitstudien mit oraler Gabe (MacEwen und Vernot 1975; Toth 1972; Toth und Shimizu 1973) wurden bei männlichen und weiblichen Mäusen erhöhte Inzidenzen von Lungenadenomen, Gallengangsangiomen und -karzinomen sowie verschiedenen Lebertumoren festgestellt, die jedoch statistisch nicht signifikant waren. Die Latenzzeiten für diese Tumorarten waren kürzer als die entsprechenden der Kontrolltiere. Bei Hamstern bildeten sich Histiozytome sowie Tumoren in Blind- und Dickdarm.

6 Bewertung

Adverse Effekte von Monomethylhydrazin sind Leber- und Nierentoxizität, Schädigungen des Nervensystems, des Blutes und der Nasenschleimhaut sowie eine krebserzeugende Wirkung.

Krebserzeugende Wirkung. Bei Beschäftigten einer Raketenteststation, die unter anderem gegen Monomethylhydrazin exponiert waren, kann aufgrund der Exposition ein erhöhtes Krebsrisiko nicht ausgeschlossen werden. Diese Daten unterstützen den Verdacht einer humankanzerogenen Wirkung der Substanz, jedoch ist die Datenlage für einen konkreten Nachweis hierfür nicht belastbar genug. Monomethylhydrazin führte in einer Inhalationsstudie bei 2 bis 5 ml/m³ zu Lungenadenomen, Leberadenomen, Leberkarzinomen und Hämangiomen sowie in geringer Inzidenz zu epithelialen Neoplasien der Nasenschleimhaut bei weiblichen Mäusen. Bei männlichen Hamstern entwickelten sich benigne Nasen- und Nebennierentumoren. Bei oraler Exposition gegen ca. 25 mg/kg KG und Tag traten Lungenadenome, Gallengangsangiome und -karzinome sowie verschiedene Lebertumoren bei männlichen und weiblichen Mäusen in statistisch nicht signifikant erhöhter Inzidenz auf. Bei männlichen und weiblichen Hamstern bildeten sich nach Gabe von ca. 10 mg/kg KG und Tag im Trinkwasser Histiozytome sowie Tumoren in Blind- und Dickdarm. Eine DNA-alkylierende Wirkung der Substanz wurde in Form der Bindung von Methylgruppen an Guanin in In-vivo-Experimenten nachgewiesen. Basierend auf einer krebserzeugenden Wirkung bei zwei Tierspezies (Maus und Hamster) und der nachgewiesenen alkylierenden Wirkung auf die DNA (Bildung von N7-, O6- und C8-Methylguanin) wird Monomethylhydrazin in Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft.

MAK-Wert. Bereits ab 0,04 ml Monomethylhydrazin/m³ kam es bei Ratten zur Abnahme von Hämoglobin, Hämatokrit und der Erythrozytenanzahl. In Humanstudien wurden bereits nach einmaligem Einatmen von 0,2 ml Monomethylhydrazin/m³ Schäden an der Nasenschleimhaut festgestellt, jedoch sind diese Studien aufgrund der starken Limitationen (beispielweise eine fehlende Kontrollgruppe) nicht für eine Bewertung ausreichend. Für die kanzerogene Wirkung steht die Genotoxizität im Vordergrund. Die Aufstellung einer Expositions-Risiko-Beziehung ist nicht möglich. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. In einer nicht nach gültigen Prüfrichtlinien durchgeführten Entwicklungstoxizitätsstudie mit oraler Gabe an Sprague-Dawley-Ratten haben sich keine teratogenen Effekte gezeigt. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. Basierend auf der nachgewiesenen alkylierenden Wirkung der Substanz in In-vitro- und In-vivo-Experimenten und der in vitro nachgewiesenen Mutagenität und Klastogenität in Somazellen, sowie in Anbetracht der strukturellen Verwandtschaft zu 1,1- und 1,2-Dimethylhydrazin, die der Kategorie 3A für Keimzellmutagene zugeordnet worden sind (Hartwig und MAK Commission 2021 a, b), besteht ein Verdacht auf

eine keimzellmutagene Wirkung von Monomethylhydrazin. Da keine Belege für eine Erreichbarkeit der Keimzellen vorliegen, wird Monomethylhydrazin der Kategorie 3 B für Keimzellmutagene zugeordnet.

Hautresorption. Valide Studien zur dermalen Aufnahme liegen nicht vor. Aufgrund der niedrigen dermalen LD₅₀-Werte von zum Teil unter 100 mg/kg KG (Abschnitt 5.1.3) wird die Markierung mit „H“ beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. Monomethylhydrazin ist seit 1994 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 eingestuft Substanzen allein nicht ausreichend, um eine 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 Monomethylhydrazin in dieser Hinsicht freisprechen, wird die seit 1994 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>
- Andersson C, Slanina P, Koponen A (1995) Hydrazones in the false morel. *TemaNord*, No. 561. Nordic Council of Ministers (Hrsg). Nordic Council of Ministers, Copenhagen. https://www.mattilsynet.no/mat_og_vann/uonskede_stofferimaten/biologiske_gifter/sopp/nordisk_ministeraad_hydrazones_in_the_false_morel.2576/binary/Nordisk%20ministerr%C3%A5d%20-%20Hydrazones%20in%20the%20False%20Morel, abgerufen am 22 Okt 2021
- 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)
- Avenidaño C, Menéndez JC (2008) Chapter 5 - DNA alkylating agents. In: Avenidaño C, Menéndez JC (Hrsg) *Medicinal chemistry of anticancer drugs*. Elsevier Science, Amsterdam, 226–227. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-444-52824-7.00005-6>
- 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)
- Bergman K, Hellenäs K-E (1992) Methylation of rat and mouse DNA by the mushroom poison gyromitrin and its metabolite monomethylhydrazine. *Cancer Lett* 61(2): 165–170. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(92\)90175-U](https://doi.org/10.1016/0304-3835(92)90175-U)
- 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>
- Bosan WS, Shank RC (1983) Methylation of liver DNA guanine in hamsters given hydrazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 70(2): 324–334. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(83\)90108-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(83)90108-4)
- Brusick D, Matheson DW (1976) Mutagen and oncogen study of methylhydrazine. ADA035477. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/ADA035477.xhtml>, abgerufen am 29 Jul 2020

- Darmer KI, MacEwen JD (1973) Chronic low level exposures and 24-hour emergency exposure limits. 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 29 Jul 2020
- 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) Methylhydrazine - substance information card - ECHA. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.429>, abgerufen am 23 Apr 2019
- Gamberini M, Cidade MR, Valotta LA, Armelin MCS, Leite LCC (1998) Contribution of hydrazines-derived alkyl radicals to cytotoxicity and transformation induced in normal c-myc-overexpressing mouse fibroblasts. *Carcinogenesis* 19(1): 147–155. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/19.1.147>
- George M (1975) Effects of monomethylhydrazine on red blood cell metabolism. AMRL-TR-74-87. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA011548.pdf>, abgerufen am 29 Jul 2020
- George ME, Johnson WE, Back KC (1978) Effects of propellant hydrazines on red blood cells: methemoglobin and heinz body formation. AMRL-TR-78-127. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/citations/ADA064133>, abgerufen am 29 Jul 2020
- George ME, Pinkerton MK, Back KC (1982) Therapeutics of monomethylhydrazine intoxication. *Toxicol Appl Pharmacol* 63(2): 201–208. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(82\)90042-4](https://doi.org/10.1016/0041-008X(82)90042-4)
- Godoy HM, Díaz Gómez MI, Castro JA (1983) Metabolism and activation of 1,1-dimethylhydrazine and methylhydrazine, two products of nitrosodimethylamine 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>
- Guyot L, Machon C, Honorat M, Manship B, Bouard C, Vigneron A, Puisieux A, Labarthe E, Jacob G, Dhenain A, Guitton J, Payen L (2018) Metabolomics and cytotoxicity of monomethylhydrazine (MMH) and (E)-1,1,4,4-tetramethyl-2-tetrazene (TMTZ), two liquid propellants. *Toxicol In Vitro* 52: 70–86. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tiv.2018.06.005>
- Hartwig A, MAK Commission (2021 a) 1,1-Dimethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(4): Doc076. DOI: https://doi.org/10.34865/mb5714d6_4ad
- Hartwig A, MAK Commission (2021 b) 1,2-Dimethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(3): Doc077. DOI: https://doi.org/10.34865/mb54073d6_4ad
- Hawks A, Magee PN (1974) The alkylation of nucleic acids of rat and mouse in vivo by the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Br J Cancer* 30(5): 440–447. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1974.218>
- 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>
- 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) Methylhydrazin. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=510635>, abgerufen am 29 Jul 2020
- Kalyanaraman B, Sinhat BK (1985) Free radical-mediated activation of hydrazine derivatives. *Environ Health Perspect* 64: 179–184. DOI: <https://doi.org/10.1289%2Fehp.8564179>
- 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, Cohn B (Hrsg) *Patty’s toxicology*, 6. Aufl., Bd 1. John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 874–885
- Kimball RF (1977) The mutagenicity of hydrazine and some of its derivatives. *Mutat Res Rev Mutat Res* 39(2): 111–126. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1110\(77\)90018-5](https://doi.org/10.1016/0165-1110(77)90018-5)
- Kroe DJ (1971) Animal pathology resulting from long-term exposure to low levels of monomethylhydrazine. AMRL-TR-751-120. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0751441.pdf>, abgerufen am 23 Sep 2019
- Kuszynski C, Langenbach R, Malick L, Tompa A, Toth B (1981) Liver cell-mediated mutagenesis of V-79 cells by hydrazine and related compounds. *Environ Mutagen* 3(3): 323–324

- MacEwen JD, Haun CC (1971) Chronic exposure studies with monomethylhydrazine. AMRL-TR-71-120. Aerospace Medical Research Laboratory, Wright-Patterson Air Force Base, OH. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/AD0751440.pdf>, abgerufen am 29 Jul 2020
- MacEwen JD, Vernot EH (1975) Toxic hazards research unit annual technical report: 1975. AMRL-TR-75-57. Defense Technical Information Center, Fort Belvoir, VA. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA019456.pdf>, abgerufen am 21 Sep 2020
- MacEwen JD, Vernot EH (1978) Toxic hazards research unit annual technical report: 1978. AMRL-TR-78-55. Defense Technical Information Center, Fort Belvoir, VA. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA062138.pdf>, abgerufen am 23 Okt 2019
- MacEwen JD, Vernot EH (1985) Toxic hazards research unit annual technical report: 1985. AAMRL-TR-85-058. Defense Technical Information Center, Fort Belvoir, VA. <https://apps.dtic.mil/sti/pdfs/ADA161558.pdf>, abgerufen am 13 Okt 2019
- MacEwen JD, Theodore J, Vernot EH (1970) Human exposure to EEL concentrations of monomethylhydrazine. Proceedings of the first annual conference on environmental toxicology, Fairborn, Ohio, 9–11 September 1970. AMRL-TR-70-102. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/AD727022.xhtml>, abgerufen am 17 Sep 2020
- Marinone G, Venturelli R (1970) Il danno cromosomico de antimitotici problem generali e osservazioni cliniche [Chromosomal damage of anti-mitotics, general problems and clinical observations]. Friuli Med 25(2): 85–119
- 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)
- 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>
- Morosan H, Furlan M (1969) Single-strand breaks in DNA of Ehrlich ascites tumor cells produced by methylhydrazine. Radiat Res 40(2): 351–365. DOI: <https://doi.org/10.2307/3572824>
- Mortelmans K, Haworth S, Lawlor T, Speck W, Trainer B, Zeiger E (1986) Salmonella mutagenicity tests: II. Results from the testing of 270 chemicals. Environ Mutagen 8(7): 1–119. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860080703>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2019) Methylhydrazine. PubChem compound summary for CID 6061. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/6061>, abgerufen am 13 Okt 2021
- 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
- NLM (National Library of Medicine) (2013) Methylhydrazine. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/name/monomethylhydrazine>, abgerufen am 23 Apr 2020
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2016) Test Guideline No. 478. Rodent dominant lethal test. OECD, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-478-rodent-dominant-lethal-test_5jlsq2drnmq1.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264264823-en&mimeType=pdf, abgerufen am 04 Nov 2021
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2018) Test Guideline No. 451. Carcinogenicity studies. OECD, Paris. https://www.oecd-ilibrary.org/test-no-451-carcinogenicity-studies_5lmqcr2k7mq4.pdf?itemId=%2Fcontent%2Fpublication%2F9789264071186-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
- Patočka J, Pita R, Kuča K (2012) Gyromitrin, mushroom toxin of Gyromitra spp. Mil Med Sci Lett 81(2): 61–67. DOI: <https://doi.org/10.31482/mmsl.2012.008>
- 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)
- RAC (Committee for Risk Assessment) (2014) Background document to the opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of methylhydrazine. European Chemicals Agency, Helsinki. <https://echa.europa.eu/documents/10162/bf3b185f-a140-dced-4fd3-e9a90c351353>, abgerufen am 29 Jul 2020
- 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>
- 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

- Ruth JH (1986) Odor thresholds and irritation levels of several chemical substances: a review. *Am Ind Hyg Assoc J* 47(3): A-142-A-151. DOI: <https://doi.org/10.1080/15298668691389595>
- 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
- Schrier SL, Mohandas N (1992) Globin-chain specificity of oxidation-induced changes in red blood cell membrane properties. *Blood* 79(6): 1586–1592. DOI: <https://doi.org/10.1182/blood.V79.6.1586.1586>
- 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
- Shouse MN, Sterman MB (1979) Relation of monomethylhydrazine (MMH) seizure thresholds to afterdischarge thresholds with amygdaloid stimulation in cats. *Exp Neurol* 66(3): 667–673. DOI: [https://doi.org/10.1016/0014-4886\(79\)90211-5](https://doi.org/10.1016/0014-4886(79)90211-5)
- 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)
- Slanina P, Cekan E, Halen B, Bergman K, Samuelsson R (1993) Toxicological studies of the false morel (*Gyromitra esculenta*): embryotoxicity of monomethylhydrazine in the rat. *Food Addit Contam* 10(4): 391–398. DOI: <https://doi.org/10.1080/02652039309374162>
- Smith EB, Clark DA (1969) The absorption of monomethylhydrazine through canine skin. *Toxicol Appl Pharmacol*. DOI: <https://doi.org/10.3181/00379727-131-33846>
- Sopher RL, Esparaza AR, Robinson FR (1968) The effect of methylhydrazine by inhalation or injection in dog's kidneys. Proceedings of the Annual Conference (4th) on atmospheric contamination in confined spaces 10-12 September, 1968. AMRL-TR-68-175. NTIS, Alexandria, VA. <https://ntrl.ntis.gov/NTRL/dashboard/searchResults/titleDetail/AD855001.xhtml>, abgerufen am 29 Jul 2020
- Thomas R, Young R (2001) Monomethylhydrazine. Acute exposure guideline levels. *Inhal Toxicol* 13(12): 79–110. DOI: <https://doi.org/10.1080/08958370175333294>
- 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>
- Toth B (1969) Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. *J Natl Cancer Inst* 42(3): 469–475. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/42.3.469>
- Toth B (1972) Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in Swiss mice. Failure of ammonium hydroxide to interfere in the development of tumors. *Int J Cancer* 9(1): 109–118. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910090113>
- Toth B, Shimizu H (1973) Methylhydrazine tumorigenesis in Syrian golden hamsters and the morphology of malignant histiocytomas. *Cancer Res* 33(11): 2744–2753
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2010) Provisional peer-reviewed toxicity values for methyl hydrazine. EPA/690/R-10/018F. US EPA, Washington, DC. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/MethylHydrazine.pdf>, abgerufen am 23 Sep 2019
- Weinstein RS, George ME, Steingart RH (1975) Contribution of Heinz bodies to alterations in red cell deformability. *Toxicol Appl Pharmacol* 32(3): 545–558. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(75\)90119-2](https://doi.org/10.1016/0041-008x(75)90119-2)
- 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
- Wittkop JA, Prough RA, Reed DJ (1969) Oxidative demethylation of N-methylhydrazines by rat liver microsomes. *Arch Biochem Biophys* 134(2): 308–315. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(69\)90289-6](https://doi.org/10.1016/0003-9861(69)90289-6)
- von Wright A, Tikkanen L (1980 a) Hydrazine and methylhydrazine as recA⁺-independent mutagens in *Escherichia coli*. *Mutat Res* 71(2): 269–271. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(80\)90079-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(80)90079-2)
- von Wright A, Tikkanen L (1980 b) 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)
- von Wright A, Niskanen A, Pyysalo H (1977) The toxicities and mutagenic properties of ethylidene gyromitrin and N-methylhydrazine with *Escherichia coli* as test organism. *Mutat Res* 56(2): 105–110. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(77\)90198-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(77)90198-1)
- von Wright A, Niskanen A, Pyysalo H (1978) Mutagenic properties of ethylidene gyromitrin and its metabolites in microsomal activation tests and in the host-mediated assay. *Mutat Res* 54(2): 167–173. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(78\)90037-7](https://doi.org/10.1016/0165-1161(78)90037-7)
- 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