

1,2-Dimethylhydrazin

MAK Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

1,2-Dimethylhydrazin; Kanzerogenität; Dickdarmkarzinom; Keimzellmutagenität; Toxizität; DNA-Methylierung

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has re-evaluated 1,2-dimethylhydrazine [540-73-8] considering all toxicological end points. Chronic and subchronic exposure induced adverse effects on the liver, heart and kidneys of mice and the liver and bile ducts of mini-pigs and guinea pigs. In dogs, 1,2-dimethylhydrazine caused adverse effects on the liver. The critical effect of 1,2-dimethylhydrazine is its carcinogenic potential. In carcinogenicity studies, 1,2-dimethylhydrazine induced various intestinal and vascular tumours such as haemangiosarcomas in addition to lung tumours in rodents after oral and intraperitoneal application. Particularly noteworthy is the high incidence of colon carcinomas in rats, which was observed both after acute and chronic application. Additionally, tumours of the digestive system were caused in hamsters and monkeys after subcutaneous or intramuscular injection. On the basis of the carcinogenic effects induced in several animal species, 1,2-dimethylhydrazine remains classified in Carcinogen Category 2. It is not possible to derive a maximum concentration at the workplace (MAK value). Enzymatic activation of 1,2-dimethylhydrazine leads to highly reactive metabolites, such as the well-known procarcinogen methylazoxymethanol, which are able to methylate DNA. The substance is clastogenic and mutagenic in somatic cells in vitro and in vivo. Additionally, in mouse testes, 1,2-dimethylhydrazine was found to inhibit DNA synthesis after oral application and to methylate DNA after subcutaneous application. Therefore, the substance has been classified in Germ Cell Mutagenicity Category 3 A. Although no valid studies considering the dermal absorption of 1,2-dimethylhydrazine are available, the “H” designation has been retained because of the low dermal LD₅₀ values in animals and the potential for genotoxic effects after dermal application. Although no studies considering the sensitizing potential of 1,2-dimethylhydrazine are available, the “Sh” designation has been retained because of its structural similarity with the known contact allergen hydrazine.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission. 1,2-Dimethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Dez;6(4):Doc077. DOI: https://doi.org/10.34865/mb54073d6_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 (1979)	H
Sensibilisierende Wirkung (1979)	Sh
Krebserzeugende Wirkung (1980)	Kategorie 2
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung (2020)	Kategorie 3 A
BAT-Wert	–
Synonyma	N,N'-Dimethylhydrazin symmetrisches Dimethylhydrazin
Chemische Bezeichnung (IUPAC-Name)	1,2-Dimethylhydrazin
CAS-Nr.	540-73-8
Formel	H ₃ C–NH–NH–CH ₃ C ₂ H ₈ N ₂
Molmasse	60,10 g/mol
Schmelzpunkt	–9 °C (IFA 2019)
Siedepunkt bei 1004 hPa	81 °C (IFA 2019)
Dichte bei 20 °C	0,83 g/cm ³ (IFA 2019)
Dampfdruck bei 20 °C	70,8 hPa (NLM 2020)
log K _{OW}	–0,54 (ber.; NLM 2020)
Löslichkeit	mischbar mit Wasser (NLM 2020)
1 ml/m³ (ppm) ≙ 2,50 mg/m³	1 mg/m³ ≙ 0,401 ml/m³ (ppm)
Hydrolysestabilität	k. A.
Herstellung	Aus Dibenzoylhydrazin oder durch Elektrosynthese aus Nitromethan (ATSDR 1997)
Verwendung	Forschungschemikalie (IARC 1999)

Zu 1,2-Dimethylhydrazin liegt eine Begründung aus dem Jahr 1973 vor (Henschler 1973). Eine Neubewertung des Stoffes, insbesondere seiner möglichen kanzerogenen Wirkung und der breiteren Datenlage aus den seit 1972 erfolgten Studien, liegt diesem Nachtrag zu Grunde.

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

1,2-Dimethylhydrazin wirkt an der Haut von Meerschweinchen und Kaninchen nicht reizend. Am Auge von Kaninchen ist der Stoff reizend.

1,2-Dimethylhydrazin führt hauptsächlich bei Ratten, Mäusen, Hamstern und Affen nach mehreren Applikationsarten zu Dickdarntumoren. Bereits die einmalige Schlundsondengabe von 30 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (entspricht 13,6 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG) löst Dickdarntumoren bei Ratten aus. Weiterhin bilden sich bei Mäusen nach oraler, intraperitonealer und subkutaner Gabe Blutgefäßtumoren, Tumoren der Perianaldrüsen, Uterus- und Lungentumoren. Bei chronischer und subchronischer Exposition sind bei verschiedenen Spezies die Zielorgane Darm, Leber, Herz, Nieren, Nebennieren und Gallengang.

Zu 1,2-Dimethylhydrazin liegen keine Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach gültigen Prüfrichtlinien vor.

Zur sensibilisierenden Wirkung gibt es keine Befunde.

In vitro wirkt 1,2-Dimethylhydrazin in Bakterien und Säugerzellen mutagen und DNA-schädigend (inklusive DNA-Adduktbildung). Mehrere In-vivo-Untersuchungen bestätigen die Adduktbildung unter anderem auch in den Hoden sowie die DNA-schädigende Wirkung in Säugerzellen. Obwohl keiner der vorliegenden Tests eine Unterscheidung zwischen einer aneugenen und einer klastogenen Wirkung ermöglicht, ist nach der Gesamtbetrachtung aller Daten eine klastogene Wirkung anzunehmen. Zudem liegen Belege für eine mutagene Wirkung in Somazellen von Säugtieren in vivo vor.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Neurotoxizität

In akuten Studien wurde bei fast letalen Dosen über Konvulsionen der Tiere berichtet (Kennedy 2012; Rothberg und Cope 1956). Der für Monomethylhydrazin und 1,1-Dimethylhydrazin postulierte Mechanismus der ZNS-Toxizität über eine Hydrazonbildung mit Derivaten von Vitamin B6 ist für 1,2-Dimethylhydrazin aufgrund seiner Struktur jedoch nicht möglich (ATSDR 1997). Es ist unklar, ob den berichteten Konvulsionen eine spezifische ZNS-Toxizität zu Grunde liegt.

2.2 Genotoxische Wirkung und Kanzerogenität

Genotoxische und kanzerogene Wirkungen von 1,2-Dimethylhydrazin können auf hochreaktive Zwischenprodukte zurückgeführt werden, die im Metabolismus entstehen. Hierbei ist neben Methylradikalen das Methylazoniumion zu nennen, welches aus einem der Hauptintermediate, dem Methylazoxymethanol, gebildet wird. Das Methylazoniumion kann die DNA methylieren. Eine Methylierung von DNA-Basen wurde in In-vivo- und In-vitro-Untersuchungen nachgewiesen (Abschnitt 5.6). O6-Methylguanin und O4-Methylthymidin können zu Fehlpaarungen von Thymin und Guanin in der DNA führen und überdies Mutationen (G:C → A:T) verursachen, wie sie mit 1,2-Dimethylhydrazin nachgewiesen wurden (Horsfall et al. 1990). Mutationen stehen in engem Zusammenhang mit einer krebserzeugenden Wirkung der Substanz (IARC 1999; Perše und Cerar 2005). Mutationen in Dickdarmzellen und eine Bildung von Dickdarntumoren im distalen Bereich bei Nagetieren, insbesondere bei Ratten, treten bereits nach einmaliger Gabe von 1,2-Dimethylhydrazin auf (ATSDR 1997; IARC 1999; Newell und Heddle 2004). Der Kanzerogenese von 1,2-Dimethylhydrazin liegt hierbei eine Entstehung von Dysplasien von aberranten Krypten im Dickdarm zu Grunde, die sich zu Adenomen und Adenokarzinomen weiterentwickeln (Jikihara et al. 2015).

2.3 Lokale Reizwirkung

Aufgrund seiner alkalischen Eigenschaften in wässriger Lösung wird die Substanz als ätzend und reizend für Haut, Auge und Respirationstrakt angesehen (Kennedy 2012; NIOSH 1978). Nach den experimentellen Daten ist die Reizwirkung jedoch nicht sehr ausgeprägt (Abschnitt 5.3).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Daten aus Humanstudien und tierexperimentellen Studien nach oraler oder dermalen Applikation liegen nicht vor.

Nach subkutaner Gabe von 21 mg ¹⁴C-1,2-Dimethylhydrazin/kg KG an F344-Ratten wurden 14 % als Azomethan bzw. 11 % als Kohlendioxid innerhalb von 24 Stunden abgeatmet. Bei 200 mg/kg KG betrug diese Anteile 23 % und 4 % innerhalb der gleichen Zeitperiode. Das meiste Azomethan wurde in den ersten sechs Stunden abgeatmet (Fiala et al. 1976). Des Weiteren wurden in Spuren Azoxymethan und Methylazoxymethanol im Urin der exponierten Tiere detektiert (Fiala 1977).

Männlichen SD-Ratten wurden 20 mg/kg KG der Substanz subkutan injiziert. Nach zwölf Stunden waren etwa 16 % als Azomethan und etwa 22 % als Kohlendioxid ausgeatmet, das meiste davon innerhalb von sechs Stunden (Harbach und Swenberg 1981).

Albino-Ratten, denen 21 mg ³H-1,2-Dimethylhydrazin/kg KG subkutan injiziert wurde, atmeten etwa 24 % als Kohlendioxid innerhalb von 24 Stunden ab und 10 % wurden mit dem Urin ausgeschieden. Die Radioaktivität konnte in Blut, Galle, Urin und allen Regionen des Verdauungstraktes bereits 15 bis 30 Minuten nach der Injektion nachgewiesen werden. Dies belegt eine schnelle und systemische Verteilung der Substanz und möglicher Abbauprodukte im Körper der Ratte (Pozharisski et al. 1976, 1977).

Nach einer subkutanen Applikation von 200 mg/kg KG wurden bei Ratten nur 0,9 % der applizierten Radioaktivität in der Galle der Tiere gefunden. Somit wurden die Faeces als Hauptexkretionsweg ausgeschlossen (Hawks und Magee 1974).

Für die Kinetik der Umsetzung von ¹⁴C-1,2-Dimethylhydrazin und seiner Metaboliten in der perfundierten Rattenleber wurden folgende Halbwertszeiten ermittelt: 1,2-Dimethylhydrazin → Azomethan: 21,8 Minuten; Azomethan → Azoxymethan: 1,5 Minuten; Azoxymethan → Methylazoxymethanol: 41,5 Minuten. Methylazoxymethanol war relativ stabil mit einer Halbwertszeit von 611 Minuten. Es wurde nur wenig biliär ausgeschieden, was belegt, dass die Metabolisierung zu Glucuroniden von untergeordneter Bedeutung ist (Wolter und Frank 1982).

Mittels der Perfusionstechnik konnte in vivo festgestellt werden, dass die Substanz schnell vom Dickdarm der Sprague-Dawley (SD)-Ratte aufgenommen wird. Die Aufnahme rate war linear zur eingesetzten Konzentration und die Aufnahme wurde durch Gallensäuren und Hydroxyfettsäuren erhöht (Meshkinpour et al. 1984).

3.2 Metabolismus

In In-vivo-Studien wurden folgende Schritte des metabolischen Abbaus von 1,2-Dimethylhydrazin nachgewiesen: Nach Dehydrierung der Substanz zu Azomethan erfolgt eine N-Oxidation zu Azoxymethan und eine C-Oxidation zu Methylazoxymethanol, welches zum Methyl diazoniumion zerfällt. Weiterhin wird Kohlendioxid gebildet (ATSDR 1997). Bei SD-Ratten wurde nach intraperitonealen Dosen von 20, 60 oder 180 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG zudem ausgeatmetes Ethan als Abbauprodukt der Substanz detektiert. Die ausgeatmete Menge war dosisabhängig. Die Entstehung von Ethan wurde mit der Dimerisierung von Methylradikalen, die im Metabolismus von 1,2-Dimethylhydrazin entstehen, begründet (Kang et al. 1988).

In In-vitro-Versuchen wurde die Bildung von Formaldehyd, Stickstoff und Methanol aus Methylazoxymethanol in wässriger Lösung nachgewiesen. Als methylierendes Zwischenprodukt wurde Methyl diazoniumhydroxid postuliert (Nagasawa et al. 1972). Mit Alkoholdehydrogenase oder Cytochrom-P450 (CYP) entsteht aus Methylazoxymethanol Methylazoxyformaldehyd und daraus Methyl diazoniumhydroxid (Feinberg und Zedeck 1980; Sohn et al. 1991).

Im Leberperfusat von Ratten wurden Azomethan, Azoxymethan und Methylazoxymethanol als Abbauprodukte von 1,2-Dimethylhydrazin nachgewiesen (Wolter und Frank 1982). Epithelzellen des Rattendarms zeigten ebenfalls eine Metabolisierung von 1,2-Dimethylhydrazin zu Azoxymethan, Methylazoxymethanol und einer reaktiven Spezies

(Glauert und Bennink 1983). Ebenso wurde die Bildung von Formaldehyd mit humanen Mikrosomen aus Dickdarmzellen und humanen Dickdarmtumorzellen nachgewiesen und eine Inhibition des Metabolismus durch CYP-Inhibitoren festgestellt (Newaz et al. 1983). Mit Rattenmikrosomen aus Leber- und Lungenzellen wurde nach Zugabe von 1,2-Dimethylhydrazin eine Bildung von Azomethan und Formaldehyd gemessen. Es wurde nachgewiesen, dass die von mikrosomalen CYP-Enzymen und von mitochondrialen Monoaminoxidasen katalysierte Oxidation der Stickstoff-Stickstoff-Bindung von 1,2-substituierten Hydrazinen zur Bildung von Azokomponenten führt (Erikson und Prough 1986). Methylradikale wurden aus 1,2-Dimethylhydrazin mit Rattenlebermikrosomen und Rattenhepatozyten gebildet (Albano et al. 1993; Tomasi et al. 1987). Die Entstehung von Methylradikalen wurde auch durch Aktivierung von 1,2-Dimethylhydrazin mittels Meerrettichperoxidase festgestellt (Augusto et al. 1985; Netto et al. 1988).

Die Bildung von Azomethan, Azoxymethan und Methylazoxymethanol findet als enzymatisch vermittelte Reaktion vornehmlich in der Leber, aber auch in anderen metabolisch aktiven Geweben statt. Das gebildete Methylazoxymethanol kann auch mit Glucuronsäure konjugiert und in die Galle und somit zum Darm transportiert werden. Dort kann das Konjugat hydrolysiert werden, so dass freies Methylazoxymethanol erneut vorliegt (Fiala 1977). Dieses kann aber auch über die Blutbahn direkt in die Epithelzellen des Darms transportiert werden. Diese Zellen können zudem eigenständig 1,2-Dimethylhydrazin zu kanzerogenen Metaboliten umwandeln (Perše und Cerar 2005).

Die im Metabolismus von 1,2-Dimethylhydrazin entstehenden reaktiven Zwischenprodukte (Methylradikale und Methyl diazoniumionen) verursachen eine Methylierung von DNA-Basen. Das Methyl diazoniumion methyliert vermutlich durch einen S_N2 -Mechanismus. Die DNA-Methylierung wurde in In-vivo- (Tabelle 3) und in In-vitro-Versuchen festgestellt (Autrup et al. 1980 a; Harris et al. 1977; Kumari et al. 1985; Netto et al. 1988). Die DNA-Addukte waren N7- und O6-Methylguanin sowie in geringerer Ausprägung N3-Methyladenin und O4-Methylthymidin. C8-Methylguanin wurde als Resultat einer radikalischen Methylierung nachgewiesen (Netto et al. 1982).

Selen verminderte bei Ratten die DNA-Basenmethylierung in der Leber, erhöhte sie aber im Darm. Die Gabe von Selen erhöhte auch die Anteile von abgeatmetem Azomethan und reduzierte die Menge von abgeatmetem Kohlendioxid. Die Daten zeigen, dass Selen den hepatischen Metabolismus hemmt, aber gleichzeitig den extrahepatischen Metabolismus erhöht. Obwohl die DNA-Basenmethylierung in den Darmzellen erhöht wurde, verminderte die Selen-Behandlung die Darmtumorinzidenz. Dies wurde auf die durch Selen verminderte DNA-Synthese als Marker für Zellproliferation in Darmzellen zurückgeführt (Harbach und Swenberg 1981).

Die metabolische Aktivierung der Substanz in humanen und Nagergeweben ist ähnlich und führt zu gleichen DNA-Addukten: In Darmzellen von Ratten und Menschen wurden O6-Methylguanin und N7-Methylguanin im gleichen Verhältnis nachgewiesen. Die Häufigkeit der DNA-Addukte trat in folgender Abstufung auf: N7-Methylguanin > O6-Methylguanin > N3-Methyladenin (Autrup et al. 1980 b).

Der Metabolismus von 1,2-Dimethylhydrazin ist in [Abbildung 1](#) dargestellt.

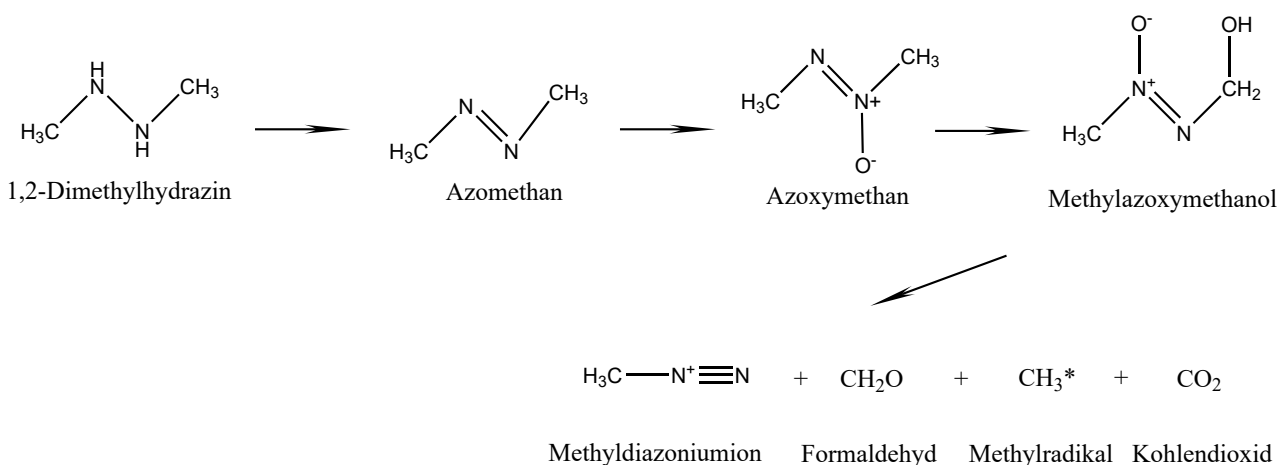


Abb. 1 Metabolismus von 1,2-Dimethylhydrazin (nach Fiala 1977)

3.3 Fazit

1,2-Dimethylhydrazin verteilt sich im Körper von Säugetieren und wird vornehmlich, aber nicht ausschließlich, in der Leber metabolisiert. Die Substanz wird mittels CYP und Monoaminoxidasen zu Azomethan, dann zu Azoxymethan und schließlich zu Methylazoxymethanol oxidiert, welches zu Methyldiazoniumionen, Formaldehyd und Kohlendioxid umgesetzt wird. Daneben entstehen auch Methylradikale, die nach Dimerisierung zu Ethan reagieren können. Da das Methyldiazoniumion eine stark alkylierende Wirkung aufweist, bildet es DNA-Addukte an unterschiedlicher Position von DNA-Basen sowie Addukte mit Proteinen und der RNA. 1,2-Dimethylhydrazin wird auch von menschlichen Zellen zu reaktiven Spezies oxidiert. Bei menschlichen und tierischen Zellen entstehen ähnliche DNA-Addukte. Die Hauptabbauprodukte von 1,2-Dimethylhydrazin (Kohlendioxid und Azomethan) werden vornehmlich abgeatmet und weitere Umwandlungsprodukte mit dem Urin ausgeschieden, wohingegen die Faeces keinen Hauptexkretionsweg darstellen.

4 Erfahrungen beim Menschen

Ein hautsensibilisierendes Potential erscheint für 1,2-Dimethylhydrazin wahrscheinlich, da Hydrazin ein starkes Kontaktallergen ist und Kreuzreaktionen zwischen Hydrazinderivaten bekannt sind (Greim 1997). Spezifische Untersuchungen für 1,2-Dimethylhydrazin liegen jedoch nicht vor.

Zu weiteren Endpunkten liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Die 4-Stunden-LC₅₀ liegt für Ratten zwischen 280 und 400 ml/m³ (ATSDR 1997).

5.1.2 Orale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte nach oraler Aufnahme liegen bei 11,7 und 27,1 mg/kg KG für männliche bzw. weibliche Mäuse (Visek et al. 1991).

5.1.3 Dermale Aufnahme

Die LD₅₀-Werte für Kaninchen und Meerschweinchen, denen die Substanz auf die rasierte Rückenhaul aufgetragen wurde, betragen 563 bzw. 158 µl/kg KG (467 bzw. 131 mg/kg KG). Tremor und Konvulsionen traten bei fast letalen Dosen auf (Rothberg und Cope 1956).

5.1.4 Intravenöse, intraperitoneale und subkutane Aufnahme

Die LD₅₀-Werte nach intravenöser Aufnahme liegen bei 100 mg/kg KG für Hunde (k. w. A.) und bei 176 mg/kg KG für Ratten (k. w. A.), nach intraperitonealer Aufnahme bei 35 mg/kg KG für Mäuse (k. w. A.) und bei 163 mg/kg KG für Ratten (k. w. A.). Nach subkutaner Aufnahme liegen die LD₅₀-Werte bei 220 mg/kg KG für Ratten (k. w. A.) und bei 24 mg/kg KG für Mäuse (k. w. A.; NLM 2020).

Die akute Wirkung der Substanz auf die Schleimhautzellen des Darms wurde nach einmaliger intrarektaler Injektion von 25 mg/kg KG in SD-Ratten untersucht. Es wurde eine Inhibition der DNA-Synthese festgestellt (12 und 24 Stunden nach Injektion). Fünf Tage nach der Injektion wurden eine Reduktion der Menge an Adenosin-3,5-monophosphat und

eine erhöhte Aktivität von Proteinkinasen im Zytosol und somit ein möglicher Einfluss auf die Zellproliferation festgestellt (DeRubertis und Craven 1980).

Je drei männliche und weibliche NMRI- und ASI-Mäuse erhielten subkutan 15 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und zwölf Wistar-Ratten bekamen 200 mg/kg KG. Bei allen exponierten Mäusen und Ratten wurden 48 Stunden nach der Exposition zentrilobuläre Nekrosen in den Lebern beobachtet, die bei Ratten deutlicher ausgeprägt waren. Sechs Stunden nach der Exposition wurden bei Ratten Veränderungen der Dünn- und Dickdarmzellmorphologien beobachtet (irreguläre Zellkernausrichtungen, Zellkernfragmentierungen). Diese Effekte waren 24 Stunden nach der Exposition am deutlichsten ausgeprägt. In den Rattenlebern wurden sechs Stunden nach der Exposition nukleoläre Mikrosegmentationen, Hemmungen der Ribosomenaggregation und des Einbaus von ³H-Leucin in die Leberproteine, ein Anschwellen der Mitochondrien und eine Veränderung ihrer Form festgestellt. Die Strukturveränderungen auf subzellulärer Ebene waren denen durch Dimethylnitrosamin verursachten sehr ähnlich (Hawks et al. 1974).

5.1.5 Fazit

1,2-Dimethylhydrazin ist akut mäßig bis stark toxisch. Von den untersuchten Spezies sind Mäuse am empfindlichsten. Darm- und Leberzellen von Ratten entwickeln veränderte subzelluläre Strukturen und die Proteinbiosynthese der Leber wird gehemmt. Bei Mäusen und Ratten treten Leberzellnekrosen auf.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.2 Orale Aufnahme

Zur Untersuchung etwaiger Speziesunterschiede bei der Toxizität und Kanzerogenität von 1,2-Dimethylhydrazin wurden Minischweine, Hunde, Meerschweinchen und Ratten gegen 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid per Schlundsonde exponiert. Die Dosen wurden in 1,2-Dimethylhydrazin umgerechnet. Minischweine und Meerschweinchen erhielten die Substanz in zehn wöchentlichen Dosen von 13,6 oder 27,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG verabreicht (1,94 bzw. 3,87 mg/kg KG und Tag). Hunden wurden 2,26; 6,8; 13,6 oder 27,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG in bis zu zehn wöchentlichen Dosen verabreicht (0,32; 0,97; 1,94; 3,87 mg/kg KG und Tag). Jeweils zehn Ratten erhielten 13,6 mg/kg KG in vier oder acht wöchentlichen Dosen (1,94 mg/kg KG und Tag). Die Tiere wurden bis zu 18 Monate nach der Exposition beobachtet. Von den Schweinen der niedrigen Dosisgruppe starb ein Tier, von denen der hohen Dosis fünf. Tiere aller Dosisgruppen wiesen Blutungen (insbesondere im Darm), hämorrhagische hepatische Degenerationen, Nekrosen, Ikterus, Gallengangsproliferation und eine Megalozytose der Hepatozyten auf. Bei den überlebenden Schweinen wurden nach 18 Monaten in der Leber fokale Megalozytosen und postnekrotische Fibrosen festgestellt. Alle Hunde starben ab der Dosis 1,94 mg/kg KG und Tag, und es wurden hepatische Degenerationen und Blutungen sowie Karyolysen der Hepatozyten festgestellt. Die Hunde der niedrigsten Dosisgruppe überlebten, wiesen aber Aszites, Ikterus, postnekrotische hepatische Fibrosen und Hämosiderosen auf. Von den Meerschweinchen der höchsten Dosisgruppe überlebte nur eines mit einem Gallengangskarzinom. Die gestorbenen Tiere entwickelten Gallengangshyperplasien und hepatische Nekrosen. Bei den Tieren der niedrigen Dosisgruppe kam es zu hepatischen Fibrosen, Aszites, Hepatomen und Gallengangskarzinomen. Alle Ratten wiesen Dickdarntumoren auf, drei Ratten Karzinome im Gehörkanal (Wilson 1976).

In einer Studie wurde die Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid (nachfolgend in 1,2-Dimethylhydrazin umgerechnet) nach sechswöchiger oder fünfmonatiger Exposition gegen die Substanz im Futter untersucht. Die Experimente wurden mit fünf bis acht Wochen alten B6C3F1-Mäusen (C57BL/6N×C2H/HEN, F1) durchgeführt. Ein möglicher Einfluss des Proteingehalts im Futter auf die Wirkung der Substanz wurde untersucht. Die Tiere erhielten sechs Wochen lang 0; 5,1; 10,2; 20,3; 40,7 oder 81,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg Futter mit 10 % oder 40 % Proteingehalt. Die Befunde bei den Tieren der höchsten Dosisgruppe wurden wegen vorzeitiger Mortalität nicht berücksichtigt. Basierend

auf den berichteten Aufnahmen pro Tier und den angegebenen finalen Körpergewichten ergeben sich in der Gruppe mit 10 % Proteingehalt im Futter folgende Dosen für weibliche und männliche Mäuse: 0 bzw. 0; 0,72 bzw. 0,68; 1,55 bzw. 1,4; 2,63 bzw. 2,77 und 4,47 bzw. 5,05 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag. Die entsprechenden Dosen in der Gruppe mit 40 % Proteingehalt betragen für weibliche und männliche Mäuse 0 bzw. 0; 0,71 bzw. 0,63; 1,43 bzw. 1,33; 2,71 bzw. 2,68; 4,31 bzw. 4,66 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag. Jede Gruppe bestand aus zehn weiblichen und zehn männlichen Mäusen. Es wurden mit Ausnahme der niedrigsten Dosisgruppe eine Reduktion der Körpergewichte und der Körpergewichtszunahmen im Vergleich zu Kontrolltieren beobachtet. Reduzierte relative Gewichte von Leber, Nieren und Herz traten dosisabhängig bei beiden Geschlechtern ab 10,2 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg Futter (etwa 1,5 mg/kg KG und Tag) auf. Der NOAEL lag bei etwa 0,7 mg/kg KG und Tag. In weiteren Experimenten wurden jeweils 25 männliche B6C3F1-Mäuse gegen 0; 6,8; 13,6 oder 20,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg Futter mit 10 % oder 40 % Proteingehalt fünf Monate lang exponiert. Folgende tägliche Aufnahmen der Tiere in der Gruppe mit 10 % Proteingehalt im Futter wurden angegeben: 0; 0,026; 0,046 und 0,062 mg 1,2-Dimethylhydrazin. Basierend auf den berichteten Aufnahmen pro Tier und den finalen Körpergewichten der Mäuse betragen die Dosen 0; 0,74; 1,64 und 2,69 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag. Für Tiere in der Gruppe mit 40 % Proteingehalt im Futter ergeben sich folgenden Dosen: 0; 0,77; 1,69 und 2,68 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag. Auch hier wurden dosisabhängige Reduktionen der Nahrungsaufnahme, Körpergewichte und Organgewichte beobachtet. Die Leber war das empfindlichste Zielorgan: ab der niedrigsten Dosis kam es zu verringerten relativen Lebergewichten, fokalen zentrilobulären Nekrosen und Häm siderose. Bei den höheren Dosen traten lobuläre Desorganisationen und Hypertrophien der Leberzellen, Gallengangshyperplasien, Leberfibrosen, interstitielle Nephritis, Pyelonephritis, Nebennierenhypertrophien und fokale Myozytolyse im Herz auf. Bei den Tieren welche Futter höheren Proteingehalts erhielten, waren die adversen Effekte geringer ausgeprägt. Ein NOAEL wurde nicht erhalten (Visek et al. 1991). Eine Zusammenfassung der Ergebnisse ist in [Tabelle 1](#) aufgeführt.

Tab. 1 Wirkungen von 1,2-Dimethylhydrazin nach wiederholter oraler Exposition

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Maus, B6C3F1, je 10 ♀, ♂	6 Wochen 0; 5,1; 10,2; 20,3; 40,7 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg Futter mit 10 oder 40 % Proteingehalt; entspricht jeweils für ♀/♂: 0 bzw. 0; 0,72 bzw. 0,68; 1,55 bzw. 1,4; 2,63 bzw. 2,77 und 4,47 bzw. 5,05 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Futter mit 10 % Proteingehalt), 0 bzw. 0; 0,71 bzw. 0,63; 1,43 bzw. 1,33; 2,71 bzw. 2,68; 4,31 bzw. 4,66 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Futter mit 40 % Proteingehalt)	ab ca. 1,5 mg/kg KG: Körpergewichte ↓, Körpergewichtszunahme ↓, relatives Leber-, Nieren-, Herzgewicht ↓	Visek et al. 1991
Ratte, SD, 10 ♂, 6 Kontrollen	4 oder 8 Wochen 0; 13,6 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG, 1× wöchentlich; entspricht jeweils: 0; 1,94 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 9 Monate Nachbeobachtung	1,94 mg/kg KG: 4 und 8 Wochen: Dickdarntumoren (16/20), 8 Wochen: Gehörgangskarzinome (3/10)	Wilson 1976
Maus, B6C3F1, 25 ♂	5 Monate 0; 6,8; 13,6; 20,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg Futter mit 10 oder 40 % Proteingehalt; entspricht jeweils: 0; 0,74; 1,64; 2,69 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Futter mit 10 % Proteingehalt), 0; 0,77; 1,69; 2,68 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Futter mit 40 % Proteingehalt)	ab ca. 0,7 mg/kg KG: Körpergewichte ↓, Körpergewichtszunahme ↓, Leber: relatives Gewicht ↓, fokale zentrilobuläre Nekrosen, Häm siderose; ab 1,6 mg/kg KG: rel. Nierengew. ↓, Leberfibrose, lobuläre Disorganisation, Hypertrophie der Leberzellen, Gallengangshyperplasie, interstitielle Nephritis, Pyelonephritis, Nebennierenhypertrophie, fokale Myozytolyse	

Tab. 1 (Fortsetzung)

Spezies, Stamm, Anzahl pro Gruppe	Exposition	Befunde	Literatur
Meerschweinchen, Hartley, 6 ♂	bis 10 Wochen 0; 13,6; 27,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG, 1× wöchentlich; entspricht jeweils: 0; 1,94; 3,87 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 18 Monate Nachbeobachtung	ab 1,94 mg/kg KG: hepatische Fibrosen, Aszites, Gallengangkarzinome, Hepatome	
Hund, Mischlinge, 2 oder 5 ♂, 2 Kontrollen	bis 10 Wochen 0; 2,25; 6,8; 13,6; 27,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG, 1× wöchentlich; entspricht jeweils: 0; 0,32; 0,97; 1,94; 3,87 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 18 Monate Nachbeobachtung	ab 0,32 mg/kg KG: Ikterus, Leberschäden, Blutungen, Fibrosen (Leber); ab 1,94 mg/kg KG: Mortalität	
Minischwein, 8 oder 6 ♂, 4 Kontrollen	bis 10 Wochen 0; 13,6; 27,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG, 1× wöchentlich; entspricht jeweils: 0; 1,94; 3,87 mg/kg KG und Tag, Schlundsonde, 18 Monate Nachbeobachtung	ab 1,94 mg/kg KG: Mortalität ↑, Leberschäden, Blutungen, Gallengangsproliferation	

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.4 Subkutane Aufnahme

In einer Studie erhielten 77 Ratten (k. w. A.) eine wöchentliche subkutane Injektion von 21 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (entspricht 3 mg/kg KG und Tag). Von der ersten bis zur 16. Woche wurden wöchentlich vier bis 16 Tiere getötet und untersucht. Bis zur fünften Woche wurden entzündliche Veränderungen der Schleimhaut in Dünn- und Dickdarm mit Kryptenabszessen beobachtet. Zudem wurden ein zunehmender Verlust von Becherzellen und Zellproliferation in den Schleimhautzellen des Dickdarms festgestellt. Nach der fünften Woche bis hin zur 16. Expositionswoche traten Adenokarzinome, Papillome und Siegelringkarzinome im Dickdarm der exponierten Tiere auf. Im Dünndarm der Tiere wurden Adenokarzinome und Schleimhautpapillome ab der achten Woche festgestellt (Springer et al. 1970).

In der Studie von Wilson (1976) wurden zusätzliche Tiere auch subkutan exponiert. Die Befunde entsprachen denen bei oraler Exposition.

5.2.5 Fazit

1,2-Dimethylhydrazin wirkt nach wiederholter Exposition insbesondere auf Leber, Gallengang und Darm sowie Herz und Nieren toxisch. So werden für Hunde bei der niedrigsten Dosis von 0,32 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Woche Gelbsucht, Leberschäden, Blutungen und hepatische Fibrosen beschrieben. Bei 1,94 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Woche entwickelten Ratten, die gegen diese Dosis vier bis acht Wochen lang exponiert waren, Tumoren im Dickdarm und bei achtwöchiger Exposition auch im Gehörgang. Nach wöchentlichen Dosisgaben an Ratten wurden bis zur fünften Expositionswoche Entzündungen der Darmschleimhaut und Zellveränderungen in Dick- und Dünndarm der Tiere und darauffolgend die Entwicklung von Darmtumoren festgestellt. Bei Mäusen wurden nach fünfmonatiger Exposition bei Dosen ab 0,7 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag verringertes Körpergewicht, vermindertes relatives Lebergewicht und leichte Leberschäden beobachtet. Ein NOAEL kann nicht angegeben werden.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

5.3.1 Haut

1,2-Dimethylhydrazin wirkt stark alkalisch und kann somit Reizungen und Verätzungen an der Haut verursachen (Kennedy 2012). In einer Studie zur akuten dermalen Toxizität an Kaninchen und Meerschweinchen wurde einmalig 1,2-Dimethylhydrazin 24 Stunden lang okklusiv auf die Rückenhaut aufgetragen. Es wurden keine Hautschäden festgestellt (Rothberg und Cope 1956).

5.3.2 Auge

Zwei Kaninchen wurden 3 µl 1,2-Dimethylhydrazin jeweils in das linke Auge appliziert. Es wurde eine Konjunktivitis und eine leichte Entzündung der Augenlider festgestellt, die nach fünf Tagen abgeklungen waren (Rothberg und Cope 1956).

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

Generationenstudien liegen nicht vor.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

Keine Anzeichen für eine entwicklungstoxische oder teratogene Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin ließen sich in einer Studie mit 24 trächtigen Goldhamstern ableiten, die einmalig 150 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (67,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG) am 12. Tag der Gestation per Schlundsonde erhielten. Weitere 24 Goldhamster dienten als Kontrolle. Bei den Nachkommen traten keine erhöhten Inzidenzen von Gaumenspalten auf. In der Studie wurden insbesondere die Enzymaktivitäten (Lactase, Sucrase und alkalische Phosphatase) des intestinalen Bürstensaumepithels untersucht (Schiller et al. 1979). Mit nur einer einmaligen Exposition ist die gesamte Organogenese nicht abgedeckt, und daher ist die Studie nicht zur Bewertung der Entwicklungstoxizität geeignet.

Die mögliche Entwicklungstoxizität von 1,2-Dimethylhydrazin wurde an F344-Ratten untersucht. In dieser Studie wurde je 14 bis 18 trächtigen Ratten 1,2-Dimethylhydrazin in Kochsalzlösung intraperitoneal vom 6. bis 15. Gestationstag verabreicht. Die Dosierungen betragen 0, 2, 5 und 10 mg/kg KG und Tag. Am 20. Gestationstag wurden die Versuchstiere getötet und folgende Parameter untersucht: Anzahl und Positionen der Implantationen, die Anzahl der toten und lebenden Feten sowie der Resorptionen. Fehlbildungen der Feten (externe, viszerale und skelettale) wurden zusätzlich untersucht. Im Vergleich zur Vehikelkontrollgruppe konnte bei den Muttertieren in der höchsten Dosisgruppe eine geringere Gewichtszunahme in der frühen Gestationsphase und in der Gestationsphase nach Dosisgabe, jedoch nicht im Verlauf der späteren Dosisgabe beobachtet werden. Dieser Effekt auf das Gewicht trat in der mittleren Dosisgruppe nur im späteren Zeitverlauf der Dosisgabe auf. Effekte auf die Feten wurden nur in der höchsten Dosisgruppe festgestellt: eine Reduktion der Anzahl lebender Feten pro Wurf und eine Erhöhung der Anzahl der Resorptionen pro Wurf. In dieser Gruppe war auch die Anzahl der Würfe mit mehr als 30 % Resorptionen und Fehlbildungen leicht erhöht (Keller et al. 1984). Die Autoren beschrieben, dass alle Effekte nur bei Dosisgaben von 1,2-Dimethylhydrazin erfolgten, die auch zu toxischen Wirkungen bei den Muttertieren führten. Aufgrund der intraperitonealen Verabreichung ist ein direkter Effekt auf den Fetus nicht auszuschließen. Daher wird die Studie nicht zur Bewertung herangezogen.

5.5.3 Fazit

Zu 1,2-Dimethylhydrazin liegen keine Studien zur Entwicklungs- und Reproduktionstoxizität nach gültigen Prüfrichtlinien vor.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Die Daten aus In-vitro-Versuchen zur Genotoxizität sind in [Tabelle 2](#) dargestellt.

Bakterien und Hefen

Im Test auf differentielle Abtötung mit *E. coli* WP2-Mutanten ohne metabolische Aktivierung ist 1,2-Dimethylhydrazin DNA-schädigend (Poso et al. 1995). In der OECD-Prüfrichtlinie 471 (OECD 2020) zum Salmonella-Mutagenitätstest wird darauf hingewiesen, dass die Salmonella-typhimurium-Stämme TA97, TA98, TA100, TA1535, TA1537, TA1538 die mutagene Wirkung von Hydrazinen nicht sicher zeigen können und so werden der Salmonella-typhimurium-Stamm TA102 sowie *E. coli* WP2 für den Nachweis einer mutagenen Wirkung dieser Substanzgruppe empfohlen. Die vorliegenden Mutagenitätstests mit 1,2-Dimethylhydrazin bestätigen diese Aussage: Die Studien mit den Salmonella-Stämmen TA98, TA1535 und TA1538 verliefen negativ, die Ergebnisse mit den Stämmen TA100 und TA1537 waren widersprüchlich. Mit dem Stamm TA1530 wurden zwei positive Resultate erhalten. Die mutagene Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin ließ sich mit dem Stamm TA102 nachweisen; hier verliefen zwei von drei Studien positiv, wobei in der Studie mit negativem Resultat im Vergleich zu den beiden anderen Studien deutlich geringere Konzentrationen eingesetzt wurden. In *E. coli* WP2 mit und ohne das Plasmid pKM101 zeigte sich eine mutagene Wirkung (Watanabe et al. 1996). Ebenso war 1,2-Dimethylhydrazin in *E. coli* ada-Mutanten nach Aktivierung durch chemische Oxidation positiv (Sedgwick 1992) und wirkte mutagen in verschiedenen *E. coli* FC-Mutanten (Wei et al. 1996). Die Substanz induzierte mitotische Rekombinationen in Hefezellen (*Saccharomyces cerevisiae*, RS112) (Schiestl 1993).

Säugerzellen

Indikatortests

Die DNA-schädigende Wirkung wurde in verschiedenen Indikatortests mit Säugerzellen untersucht:

1,2-Dimethylhydrazin induzierte Schwesterchromatidaustausche in CHO-Zellen (MacRae und Stich 1979) und in Rattenhepatozyten wurden DNA-Strangbrüche mittels alkalischer Elution nachgewiesen (Sina et al. 1983). Die Validität letzterer Studie ist jedoch fraglich, da die Bewertung der Zytotoxizität nicht eindeutig ist. Mit explantiertem humanem Bronchialgewebe wurden DNA-Addukte in Form von N7- und O6-Methylguanin nach Exposition gegen 1,2-Dimethylhydrazin festgestellt (Harris et al. 1977). In In-vitro-Versuchen mit menschlichen Explantaten von nicht-tumorösem Dickdarmgewebe (Autrup et al. 1980 b) und mit humanen Vorhaut-Fibroblasten (Kumari et al. 1985) wurde durch 1,2-Dimethylhydrazin O6-Methylguanin und N7-Methylguanin gebildet.

Mit Ratten- und Maushepatozyten ergaben sich aus einem UDS-Test (Induktion von DNA-Reparatursynthese) Hinweise auf eine genotoxische Wirkung (Mori et al. 1988).

Klastogenitäts- und Mutagenitätstests

Klastogenitätstests, wie Chromosomenaberrationstests oder Mikronukleustests, liegen nicht vor.

In einem TK^{+/+}-Mutationstest mit L5178Y-Mauslymphomzellen unter Verwendung eines Thymidinüberschusses als Selektionsmittel kam es zur Induktion kleiner, aber nicht großer Kolonien, was auf eine klastogene Wirkung hinweisen könnte. Die beobachtete Wirkung wurde bei nicht-zytotoxischen Konzentrationen festgestellt. Die Testung auf Mutation zur Ouabain-, Thioguanin- oder Cytosin-Arabinosid-Resistenz verlief jedoch negativ (Rogers und Back 1981).

Keine mutagene Wirkung wurde in einem hprt-Mutationstest in V79-Hamsterzellen festgestellt. Die Autoren erklärten dies jedoch damit, dass der zur metabolischen Aktivierung eingesetzte S9-Mix nicht die zur Aktivierung von 1,2-Dimethylhydrazin erforderlichen Enzymsysteme enthielt, und dass die Substanz nicht von CYP2E1 aktiviert wird (Bronzetti et al. 1996).

DNA-Sequenzierung des gesamten Genoms von humanen induzierten pluripotenten Stammzellen (iPS), welche mit 1,2-Dimethylhydrazin (11,6 mM + S9-Mix) behandelt wurden, ergab vornehmlich Einzelbasensubstitutionen des Typs C:G → T:A (42 %) und T:A → C:G (33 %). Das spezifische Mutationsspektrum bestand hauptsächlich aus den Trinukleotidveränderungen NpCpC → NpTpC und NpCpT → NpTpT (N=eine der vier Basen) und zeigte große Übereinstimmung mit der Mutationssignatur 11 (SBS11) der COSMIC-Datenbank für somatische Mutationen, welche mit der Exposition gegen alkylierende Substanzen assoziiert ist (Kucab et al. 2019; Sanger Institute 2019).

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

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
Indikatortests Differentielle Abtötung Bakterien	E. coli WP2 trpE56,	WP2: n. a.	n. a.		+	n. g.	Poso et al. 1995
	E. coli CM871 trpE65 uvrA155 recA56 lexA (modifizierter Spottest)	CM871: bis 6010					
Genmutation Bakterien E. coli	E. coli FC215 (Wildtyp), E. coli FC219, E. coli FC321, E. coli FC220, E. coli FC322, E. coli FC221, E. coli FC325, E. coli FC222, E. coli FC323, E. coli FC223, E. coli FC326 (lacZ ada- oder ogt- oder MTase-defiziente Stämme)	0, 1, 5 µg/ml	-	n. a.	-	n. g.	Wei et al. 1996
	E. coli FC218 (GC→AT-Mutation für Reversion nötig, MTase-defizient)	0, 1, 5 µg/ml	1 µg/ml	n. a.	+	n. g.	
	E. coli ada-Mutanten, chemische Oxidation als Aktivierungsmechanismus	0, 2 mM	2 mM	+	-	+	Sedgwick 1992
	E. coli WP2/pKM101, E. coli WP2uvrA/pKM101 (Platteninkorporationstest)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000	ab 2500	n. a.	+	n. g.	Watanabe et al. 1996
	E. coli WP2 uvrA trp (Spottest und modifizierter Präinkubationstest)	0, 30, 60, 120 µg/ml	-	>120 µg/ml	-	-	von Wright und Tikkanen 1980
Genmutation S. typhimurium	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)	0, 60, 120, 180, 902, 1803, 3005	-	>3005	-	-	von Wright und Tikkanen 1980
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)	0, 565, 1130, 2260, 4520, 9040	ab 1130	ab 9040	+	+	Parodi et al. 1981
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)	0, 565, 1130, 2260, 4520, 9040	-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)	0, 565, 1130, 2260, 4520, 9040	-	n. a.	-	-	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest)	0, 565, 1130, 2260, 4520, 9040	-	n. a.	-	-	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Tox.- Limit	–	n. a.	–	–	De Flora 1981
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Tox.- Limit	ab 600	n. a.	+	+	
	S. typhimurium TA1535 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Tox.- Limit	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium TA1537 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Tox.- Limit	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest)	bis Löslichkeits- grenze/Tox.- Limit	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium TA100 (Präinkubationstest)	0; 2,5; 5,0; 10,0; 25 mM	–	keine Tox. bis 25 mM	n. a.	–	Malaveille et al. 1983
	S. typhimurium TA1530 (Präinkubationstest)	0; 2,5; 5,0; 10,0; 25 mM 0; 0,1; 0,5; 1 mM	0,1 mM	ab 10 mM	+	+	
	S. typhimurium TA1535 (Präinkubationstest)	0; 2,5; 5,0; 10,0; 25 mM	–	n. a.	n. a.	–	
	S. typhimurium TA100 (Präinkubationstest)	0–601 Wachstumsdauer vor Behandlung 11 h	–	n. a.	–	–	Matsushita et al. 1993
	S. typhimurium TA102 (Präinkubationstest)	0–601 Wachstumsdauer vor Behandlung 5, 7 oder 11 h	n. a. + nach 5 h Wachstums- dauer	n. a.	+	–	
	S. typhimurium TA102 (Präinkubationstest)	0, 75, 150, 300	–	n. a.	–	n. g.	Poso et al. 1995
	S. typhimurium TA1535 (Präinkubationstest)	0, 100, 200, 500, 1000	200	bei 1000	(+)	–	Rogan et al. 1982
	S. typhimurium TA1537 (Präinkubationstest)	0, 100, 200, 500, 1000	100	bei 1000	(+)	(+)	
	S. typhimurium TA102 (Platteninkorporationstest)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000	ab 2500	–	(+)	n. g.	Watanabe et al. 1996
	S. typhimurium TA2638 (Platteninkorporationstest)	0, 313, 625, 1250, 2500, 5000	ab 2500	–	+	n. g.	
	S. typhimurium TA98 (Platteninkorporationstest)	n. a.	–	n. a.	–	–	Wilpart et al. 1983
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)	n. a.	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium TA100 (Platteninkorporationstest)	0, 80, 100, 200, 300 (1,2-DMH) + 100, 300 Litocholsäure od. Desoxycholsäure	80	n. a.	+	+	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	S. typhimurium TA1530 (Platteninkorporationstest)	100 in DMSO	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium TA1530 (Platteninkorporationstest)	100 in Ethanol	100	n. a.	+	–	
	S. typhimurium TA1538 (Platteninkorporationstest)	n. a.	–	n. a.	–	–	
	S. typhimurium YG7108, MTase- defizient (Platteninkorporationstest)	0–200 µg/ml	10 µg/ml	n. a.	+	+	Wei et al. 1996
	S. typhimurium YG7108 mit PYG616-Plasmid, MTase-profizient (Platteninkorporationstest)	0–200 µg/ml	200 µg/ml	n. a.	+	+	
	S. typhimurium TA1535 (Spottest)	0–200 µg/ml	–	n. a.	–	–	
Mitotische Re- kombination Hefe	S. cerevisiae RS112	k. w. A	n. a.	n. a.	+	n. g.	Schiestl 1993
Indikatortests Säugerzellen	Schwesterchromatidaustausch, CHO- Zellen (Hamster), Exposition für 3 h oder 24 h	0; 0,063; 0,13; 0,25; 0,5; 1; 2 mM	1 mM nach 3 h, 0,063 mM nach 24 h	0,5 mM nach 24 h	+	n. g.	MacRae und Stich 1979
	DNA-Strangbrüche, alkalische Elution, Rattenhepatozyten	0; 0,03; 0,3; 3 mM	0,3 mM	Zytotoxizitätsbe- stimmung nicht valide	+	–	Sina et al. 1983
	Kovalente DNA-Bindung, explantiertes humanes Bronchial- gewebe (1 Patient)	1,29 mM	1,29 mM	n. a.	+	(N7-, O6- MeGua) n. g.	Harris et al. 1977
	Kovalente DNA-Bindung, humane Vorhautfibroblasten, Exposition für 6 h	0,5 mM	n. a.	n. a.	+	(N7-, O6- MeGua, 3-MeAde) n. g.	Kumari et al. 1985
	Kovalente DNA-Bindung, explantiertes humane Dickdarmgewebe, Exposition für 24 h	0,1 mM	n. a.	n. a.	+	n. g.	Autrup et al. 1980 a
	Kovalente DNA-Bindung, explantiertes humane Dickdarmgewebe, Exposition für 24 h	0,1 mM	n. a.	n. a.	+	(N7-, O6- MeGua) n. g.	Autrup et al. 1980 b
	Kovalente DNA-Bindung, Ratte, Dickdarmgewebe, Exposition für 24 h	0,1 mM	n. a.	n. a.	+	(N7-, O6- MeGua) n. g.	Autrup et al. 1980 b
	UDS, Rattenhepatozyten (ACI)	0; 0,45–45,2 mM	1 mM	nicht zytotoxisch im getesteten Bereich	+	n. g.	Mori et al. 1988
	UDS, Maushepatozyten (C3H/HeN)	0; 0,45–45,2 mM	1 mM	nicht zytotoxisch im getesteten Bereich	+	n. g.	
Genmutation Säugerzellen	TK ^{+/–} -Test, Mauslymphomzellen (L5178Y), Selektionsmittel: Thymidinüberschuss	0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM	ca. ab 1 mM	≤20 % Zytotoxizität bis 5 mM	+	(kl. Kolo- nien) n. g.	Rogers und Back 1981
	Mutation zur Ouabain-, Thioguanin- oder Cytosin-Arabinosid-Resistenz, Mauslymphomzellen (L5178Y)	0; 0,1; 1; 2,5; 5 mM	–	ab 20 mM	–	n. g.	

Tab. 2 (Fortsetzung)

Endpunkt	Testsystem	Konzentration [µg/Platte] ^{a)}	wirksame Konz. [µg/Platte] ^{a)}	Zytotoxizität [µg/Platte] ^{a)}	Ergebnis		Literatur
					-m. A.	+m. A.	
	hprt-Test, Hamster- Lungenfibroblasten (V79)	0, 1–20 mM	–	n. a.	–	–	Bronzetti et al. 1996
	Genomsequenzierung, humane induzierte pluripotente Stammzellen (iPS)	–m. A.: 9 mM (24 h) +m. A.: 11,6 mM (3 h)	+m. A.: 11,6 mM (24 h)	40–60 %; IC ₅₀ : –m. A.: 8,3 (24 h) +m. A.: 11,2 mM (3 h)	–	+	Kucab et al. 2019

^{a)} wenn nicht anders angegeben

–: negatives Resultat; +: positives Resultat; (+): schwach positiv; 1,2-DMH: 1,2-Dimethylhydrazin; DMSO: Dimethylsulfoxid; IC: Inhibitionskonzentration; k. w. A.: keine weiteren Angaben; m. A.: metabolische Aktivierung; MeAde: Methyladenin; MeGua: Methylguanin; MTase: Methyltransferase; n. a.: nicht angegeben; n. g.: nicht getestet; UDS: DNA-Reparatursynthese

5.6.2 In vivo

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

Drosophila

In einem Augen-Mosaik-Test mit *Drosophila melanogaster* erwies sich 1,2-Dimethylhydrazin als genotoxisch bei zwei Genotypen bei Dosen von 1 oder 5 mM (Rodriguez-Arnaiz 1997). Im SLRL-Test (X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen) mit *Drosophila melanogaster* wurde den Fliegen 1,2-Dimethylhydrazin mit und ohne Zusatz verschiedener Inhibitoren von Enzymen des Metabolismus (1-Phenylimidazol, Iproniazid, N,N-Dimethylbenzylamin) zugeführt. Es wurde keine genotoxische Wirkung mit oder ohne Enzyminhibitoren beobachtet (Zijlstra und Vogel 1988).

Bakterien in-vivo-ex-vivo

In Host-mediated-Assays wurde eine mutagene Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin nach intraperitonealer oder oraler Dosisgabe festgestellt (Kerklaan et al. 1986; Moriya et al. 1979; von Wright und Tikkanen 1980; Zeilmaker et al. 1991). Die Analyse des *lacI*-Gens zeigte, dass 91 % der induzierten Mutationen Einzelbasensubstitutionen des Typs G:C → A:T waren (Zeilmaker et al. 1991).

Säugetiere

Indikatortests

Untersuchungen zum Schwesterchromatidaustausch in Darmepithelzellen von C57BL/6J-Mäusen ergaben positive Resultate nach einzelnen intraperitonealen Dosisgaben von 5, 10 oder 20 mg/kg KG; jedoch nicht in Knochenmarkszellen bei 0, 10, 20, 30 oder 40 mg/kg KG (Couch et al. 1986). Ein weiterer Test ergab Schwesterchromatidaustausche in Knochenmarkszellen, Leberzellen, Nierenzellen und alveolären Makrophagen von B6D2F-Mäusen bei 4,1 bis 19,3 mg/kg KG (Neft und Conner 1989).

Bei Ratten und Mäusen verschiedener Stämme wurden DNA-Strangbrüche nachgewiesen ([Tabelle 3](#)). Als Methoden wurden die alkalische Elution und der Comet-Assay eingesetzt. Die Applikation erfolgte entweder per Schlundsonde, subkutan oder intraperitoneal; überwiegend wurde einmalig behandelt. Untersucht wurden Leber, Dickdarm, Magen, Lunge und Niere, wobei sich die stärkste Wirkung in der Leber zeigte.

In Tests mit Ratten und Mäusen verschiedener Stämme wurde eine kovalente DNA-Bindung in Form einer Methylierung nachgewiesen. Die detektierten DNA-Addukte waren vornehmlich N7-Methylguanin und O6-Methylguanin und bildeten sich nach subkutaner, oraler sowie intraperitonealer Gabe. Die O6-Addukte entstanden vornehmlich in

der Leber und dem Dickdarm und die N7-Addukte in Leber, Darm, Nieren und den Lungen der Tiere. Neben O6-Methylguanin wurden auch O4-Methylthymidin, allerdings in sehr viel niedrigeren Mengen, nachgewiesen (O'Toole et al. 1993; Richardson et al. 1985) sowie C8-Methylguanin (Netto et al. 1982).

Es wurden kovalente Bindungen von Methylgruppen an die DNA in Keimzellen von BD-VI-Ratten festgestellt (Likhachev et al. 1977). Da hier die Dosisgabe subkutan erfolgte, kann diese Studie als ein Nachweis für die Erreichbarkeit der Keimzellen gelten.

In einem UDS-Test wurden Hinweise auf eine DNA-schädigende Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin in der Leber (20 mg/kg KG, orale Einzeldosis), jedoch nicht in den Nieren der Ratte (50 mg/kg KG, intraperitoneale Einzeldosis) aufgezeigt (Mirsalis et al. 1982; Tyson und Mirsalis 1985). In einer Studie mit Ratten, die gegen 1,2-Dimethylhydrazin einmalig via Schlundsonde (20 mg/kg KG) exponiert wurden, verlief der UDS-Test in Hepatozyten positiv (Beije und Olsson 1990).

Klastogenitäts- und Mutagenitätstests

1,2-Dimethylhydrazin induzierte Kernanomalien (Mikronuklei, pyknotische Zellkerne, fragmentierte Zellkerne) im Dickdarm von C57BL/6J-Mäusen, welche jeweils eine einzelne Dosis von 0, 12, 25 oder 50 mg/kg KG erhalten hatten (Wargovich et al. 1983). Mikronukleustests an Mäusen und Ratten verschiedener Stämme ergaben positive Resultate für Darmgewebe nach oraler und intraperitonealer Dosisgabe (Goldberg et al. 1983, 1991; Zhurkov et al. 1996). Ebenso wurden positive Resultate für die Leber, den Magen-Darm-Trakt, das Blut und das Knochenmark nach oraler Applikation verzeichnet (Albanese et al. 1988; Chikura et al. 2016; Criswell et al. 2003; Goldberg et al. 1991; Meli und Seeberg 1990; Morrison und Ashby 1995; Suzuki et al. 2008; Tinwell et al. 1990; Vanhauwaert et al. 2001; Wakata et al. 1998). Für das Knochenmark ergaben sich teils widersprüchliche Resultate. Dies ist möglicherweise mit einer zu geringen Verweildauer reaktiver Metaboliten oder der Muttersubstanz am Zielort zu erklären. Auch eine zu geringe untersuchte Zellzahl (< 2000 polychromatische Erythrozyten) kann ein falsch-negatives Ergebnis erzeugen.

Obwohl keiner der vorliegenden Mikronukleustests eine Unterscheidung einer aneugenen oder klastogenen Wirkung ermöglicht, ist in der Gesamtbetrachtung aller vorliegenden Daten eine klastogene Wirkung anzunehmen. Details zu den Studien sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

In einem pig-a/PIGRET-Assay (Dosisgaben von 0, 25, 50 und 100 mg/kg KG an SD-Ratten) wurde keine mutagene Wirkung nachgewiesen. Dies wurde jedoch mit einer möglichen, von der Substanz verursachten, Verzögerung des Zellzyklus und der Zellproliferation begründet, die eine Ausprägung des mutagenen Phänotyps in der Versuchslaufzeit verhindert haben könnte (Chikura et al. 2016).

In Genmutationsstudien (Dlb-1-Locus-Test) wurde keine mutagene Wirkung der Substanz in den Darmzellen von Mäusen (C57BL/6J×SWR F1) nach einmaliger intraperitonealer Gabe hervorgerufen, anders als nach zehnmaliger Dosisgabe von 10, 20 oder 30 mg/kg KG (Tao und Heddle 1994). Dementsprechend wurde in Maudarmzellen (C57BL/6J×SWRF1) im Dlb-1-Locus-Test eine mutagene Wirkung nach mehrmaliger, aber nicht einmaliger, subkutaner Dosisgabe festgestellt (Winton et al. 1990). In CD-1-Mäusen wurde in der Leber eine mutagene Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin nach zweimaliger oraler Dosisgabe von 20 mg/kg KG am *trp53*-Locus beobachtet (Jenkins et al. 1997).

Tab. 3 In-vivo-Studien zur Genotoxizität von 1,2-Dimethylhydrazin

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur	
Drosophila melanogaster					
Somatische Mutationen und reziproke Rekombinationen	Augenmosaiktest, <i>Drosophila melanogaster</i> (Genotypen ST, HK, HG)	0; 0,5; 1,0; 5,0 mM	(+)	bei 1 mM (ST) bzw. 5 mM (HG), ST bei 5 mM Überlebensrate erniedrigt	Rodriguez-Arnaiz 1997
SLRL X-chromosomal-gebundene rezessive Letalmutationen	<i>Drosophila melanogaster</i>	0, 3, 5 mM, im Futter oder injiziert	–	Co- oder Vorbehandlung mit Enzyminhibitoren ohne Einfluss auf Ergebnis	Zijlstra und Vogel 1988
In-vivo-ex-vivo					
Host-mediated-Aassay	Maus (ICR), ♂ (k. w. A.), <i>S. typhimurium</i> TA G46	0–60 mg/kg KG, Schlundsonde	+	dosisabhängig ab 45 mg/kg KG	Moriya et al. 1979
	Maus (NMRI), je 4 ♂, <i>S. typhimurium</i> TA1950	0, 100 mg/kg KG, Schlundsonde	+		von Wright und Tikkanen 1980
	Maus (Swiss), je 3 ♀, <i>E. coli</i> 343/113	0, 60 mg/kg KG, intraperitoneal	+		Kerklaan et al. 1986
	Maus (Swiss), je 4 ♀, <i>E. coli</i> NR8090	0, 6, 30 mg/kg KG, intraperitoneal	+	+ bei 30 mg/kg KG; lacI-Mutationen	Zeilmaker et al. 1991
Säugetiere					
Indikatortests	Schwesterchromatidaustausch, Maus (C57BL/6J), je 2–5 ♀, Dickdarm, Probenahme 26–73 h nach Dosisgabe, BrdU-Gabe 48 h vor Tötung der Tiere	0, 20 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	+ 26–62 h nach Dosisgabe	Couch et al. 1986
	Schwesterchromatidaustausch, Maus (C57BL/6J), je 3–4 ♀, Dickdarm, Probenahme 46 h nach Dosisgabe	0, 5, 10, 20 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	+ ab 10 mg/kg KG, dosisabhängig	
	Schwesterchromatidaustausch, Maus (C57BL/6J), je 4–5 ♀, KM, Probenahme 14 h nach Dosisgabe	0, 10, 20, 30, 40 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	–		
	Schwesterchromatidaustausch, Maus (B6D2F1), je 3–16 ♂, KM, Leber, Niere, alveoläre Makrophagen	0; 4,1; 4,88; 7,3; 9,5; 19,3 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	jeweils zwei Gruppen: intakte Leber / partielle Hepatektomie	Neft und Conner 1989
	Schwesterchromatidaustausch, Maus (B6D2F1), je 3–7 ♂, KM, Leber, Niere, alveoläre Makrophagen	0; 4,1 mg/kg KG, wöchentlich, 10 Wochen, intraperitoneal	+	jeweils zwei Gruppen: intakte Leber / partielle Hepatektomie	
	DNA-Strangbrüche, Alkalische Elution, Maus (BALB/c, C57BL/6, Swiss), ♂ (Anzahl nicht angegeben), Leber, Dickdarm, Magen, Lunge, Niere, Probenahme 4–24 h nach Dosisgabe	0; 12,5–200 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde oder subkutan	+	Leber, Darm, Magen, Lunge, Niere, dosisabhängige DNA-Schäden, verstärkt in Leber; in Dickdarm: Swiss > BALB/c > C57BL/6	Brambilla et al. 1978

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
DNA-Strangbrüche, Alkalische Elution, Maus (Swiss albino), je 6–9 ♂, Lunge, Leber, Probenahme 1 oder 6 h nach Dosisgabe	0; 85,9 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	DNA-Schäden: Leber > Lunge	Parodi et al. 1981
DNA-Strangbrüche, Alkalische Elution, Maus (Swiss albino), 6 ♂, Lunge, Leber, Probenahme 6 h nach letzter Dosisgabe	14,4 mg/kg KG und Tag, 5 Tage, intraperitoneal	+	DNA-Schäden: Leber > Lunge	
DNA-Strangbrüche, Alkalische Elution, Maus (AKR/J, DBA/2, CD1, C57BL/6N, SWR/J, B6D2F1), je 5 (k. A. zum Geschlecht), Leber, Niere, Dickdarm, Probenahme 4 h nach Dosisgabe	0, 50 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	bei allen Stämmen: DNA-Schäden: Leber > Niere >> Dickdarm	Bolognesi und Boffa 1986
DNA-Strangbrüche, Alkalische Elution, Ratte (CD), je 6–8 ♀ (Kontrolle 18), Leber, Probenahme 21 h nach Dosisgabe	0,0014; 0,0045; 0,014; 0,045; 0,14; 0,45; 1,0; 2,0; 4,5; 10; 20; 45; 135 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	+ ab 1 mg/kg KG	Kitchin und Brown 1996
DNA-Schäden, Comet-Assay, Ratte, je 6 (k. A. zum Geschlecht), Dickdarm, Probenahme 25 Wochen nach letzter Dosisgabe	0, 20 mg/kg KG, wöchentlich, 15 Wochen, subkutan	+	Dokumentation mangelhaft	Kumar et al. 2010
DNA-Schäden, Comet Assay, Ratte (SD), je 6 ♂, Leber, Probenahme 3 und 24 h nach Dosisgabe	0; 12,5; 25; 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	ab 12,5 mg/kg KG	Rothfuss et al. 2010
DNA-Schäden, Comet Assay, Ratte (SD), je 6 ♂, Leber	0; 1,25; 2,5; 5 mg/kg KG und Tag, 29 Tage, Schlundsonde	+	+ ab 1,25 mg/kg KG, histopathologische Veränderungen ab 1,25 mg/kg KG, MTD: 5 mg/kg KG und Tag	
DNA-Schäden, Comet-Assay, Ratte (SD), je 6 ♂, Leber, Probenahme 3 und 24 h nach Dosisgabe	0, 25, 50, 100 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde		nicht auswertbar, da zu viele „hedgehog“-Zellen (=Apoptose)	Chikura et al. 2016
	0, 4, 10, 25 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	ab 4 mg/kg KG, dosisabhängiger Anstieg 3 h nach Dosisgabe, Effekt 24 h nach Dosisgabe geringer, zwischen 10 und 25 mg/kg KG keine Zunahme	
kovalente DNA- und RNA-Bindung, Maus (NMRI), 12 ♀, Leber, Dickdarm, Niere, Lunge, Dünndarm, Milz, Probenahme 6 h nach Dosisgabe	15 mg/kg KG, einmalig, subkutan	+	N7-Methylguanin: Leber >> Dickdarm, Milz, Niere > Lunge, Dünndarm	Hawks und Magee 1974
kovalente DNA- und RNA-Bindung, Ratte (Wistar), 5 ♂, Leber, Darm, Niere, Lunge, Dünndarm, Milz, Probenahme 6 h nach Dosisgabe	200 mg/kg KG, einmalig, subkutan	+	N7-Methylguanin: Leber > Dickdarm > Niere	

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
kovalente DNA-Bindung, Ratte (F344), je 3–6 ♂, Hepatozyten, Probenahme nach 12, 24, 48, 72, 120 h	20 mg/kg KG, einmalig, subkutan	+	O6-Methylguanin/O4-Methylthymidin, 12 und 24 h nach Dosisgabe ca. 100:1	Richardson et al. 1985
kovalente DNA-Bindung, Ratte (F344), je 5 ♂, Leber, Probenahme 12, 24, 36, 48 h nach Dosisgabe	0; 1,7 oder 20 mg/kg KG (widersprüchliche Angabe), einmalig, subkutan	+	N7-Methylguanin, O4-Methylthymidin, O6-Methylguanin	O’Toole et al. 1993
kovalente DNA-Bindung, Ratte (BD-VI), 5 ♂, Leber, Dickdarm, Niere, Hoden, Lunge, Dünndarm, Zwölffingerdarm, Probenahme nach 3 h	300 mg/kg KG, einmalig, subkutan	+	O6-Methylguanin (nur in Leber und Darm), N7-Methylguanin Leber >> Darm > Niere > Hoden > Lunge und Dünndarm	Likhachev et al. 1977
kovalente DNA-Bindung, Ratte (CFN-Wistar), je 4 ♂, Dickdarm	0, 60 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	keine Spezifizierung der DNA-Bindung, zusätzlich Methylierung von Proteinen (auch Histone)	Boffa et al. 1982
kovalente DNA-Bindung, Maus (ICR/Ha), je 10 ♂, Dickdarm, Probenahme 6, 14 und 40 h nach Dosisgabe	20 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	N7-Methylguanin > O6-Methylguanin	James und Autrup 1983
kovalente DNA-Bindung, Maus (ICR/Ha) oder (C57BL/Ha), je 2–4 ♂, 2–4 ♀, Dickdarm, Probenahme 6, 14, 40 und 96 h nach Dosisgabe	20 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	N7-Methylguanin > O6-Methylguanin, kein Unterschied zwischen den Stämmen	
kovalente DNA-Bindung, Maus (ICR/Ha) oder (C57BL/Ha), je 2–4 ♂, 2–4 ♀, Dickdarm, Probenahme 6, 14, 40 und 96 h nach Dosisgabe	20 mg/kg KG, wöchentlich, 5 Wochen, intraperitoneal	+	N7-Methylguanin > O6-Methylguanin, O6-Methylguanin: ICR/Ha > C57BL/Ha	
kovalente DNA-Bindung, Ratte (Wistar), je 3–4 ♂, Dickdarm, Leber, Probenahme 1–24 h nach Dosisgabe	20 mg/kg KG, einmalig, subkutan	+	N7-Methylguanin, O6-Methylguanin	Tacchi-Bedford et al. 1988
kovalente DNA-Bindung, Ratte (F344), je 3 ♂, Leber	1,7–2,4 mg/kg KG und Tag, 1, 2, 3, 4, 6, 8, 12, 16, 28 Tage, Trinkwasser	+	N7-Methylguanin >> O6-Methylguanin	Bedell et al. 1982
kovalente DNA-Bindung bzw. DNA-Reparatur, Ratte (F344), je 3 ♂, Leber	1,7–2,4 mg/kg KG und Tag, 2, 4, 8, 16 Tage, Trinkwasser	+	N7-Methylguanin > O6-Methylguanin	Lewis und Swenberg 1983
kovalente DNA-Bindung, Ratte (SD und Wistar), k. w. A., Dickdarm, Leber	0, 300 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	C8-Methylguanin, N7-Methylguanin, O6-Methylguanin	Netto et al. 1982

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur	
UDS-Test, Ratte (F344), je 3 ♂, Niere, Probenahme 2 und 12 h nach Dosisgabe	0, 50 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	-	k. A. zur Zytotoxizität	Tyson und Mirsalis 1985	
UDS-Test, Ratte (F344) je 3 ♂, Leber, Probenahme 12 h nach Dosisgabe	0, 20 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+		Mirsalis et al. 1982	
UDS-Test, Ratte, k. w. A.	0, 20 mg/kg KG, Schlundsonde	+		Beije und Olsson 1990	
Somazellen					
Kernanomalien (Mikronuklei, pyknotische Zellkerne, fragmentierte Zellkerne)	Maus (C57BL/6J), je 3 ♂, 3 ♀, Dickdarm, Probenahme nach 24 h	0, 12, 25, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	ab 12 mg/kg KG	Wargovich et al. 1983
Mikronukleustest	Maus (C57BL/6J), je 3 ♀, 5 ♂, Dickdarm, KM, Probenahme 24, 48, 72 h nach Dosisgabe	0, 15 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	1/2 der LD ₅₀ ; Dickdarmzellen zeigen neben Mikronuklei Apoptose, pyknotische Zellkerne und Karyolyse, + Dickdarm nach 24 h, - KM, 500 Zellen pro Tier ausgezählt	Goldberg et al. 1983
	Maus (C57BL/6J), je 5 ♂, Dickdarm, KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0; 7,5; 15; 30; 45 mg/ kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	+ Dickdarm ab 15 mg/kg KG, k. A. zur Zytotoxizität - KM, nicht zytotoxisch im KM	
	Maus (CBA), je 4-7 ♂, KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 10, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	ab 10 mg/kg KG, k. A. zur Zytotoxizität	Ashby und Mirkova 1987
	Maus (CCBF1), je 5 ♂, KM, Probenahme 24 und 48 h nach Dosisgabe	0, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	50 mg/kg KG entspricht 1/2 LD ₅₀ , k. A. zur Zytotoxizität	Albanese et al. 1988
	Maus (C57BL/6J), je 6 ♂ (2 Experimente), KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	k. A. zur Zytotoxizität; nur ein Zeitpunkt ausgewertet	
	Ratte (Alderley Park), je 5 ♂, KM, Probenahme 24 und 28 h nach Dosisgabe	0, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	-		
	Ratte (Alderley Park), je 6 bzw. je 10 ♂ (2 Experimente), KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 80 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	-	nur ein Zeitpunkt ausgewertet	
	Maus (CBA), je 8 ♂, KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 25, 45 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	+ bei 25 mg/kg KG, Zytotoxizität bei 45 mg/kg KG	Morrison und Ashby 1995
	Maus (CBA), je 10 ♂, KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 25, 45 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	+ ab 25 mg/kg KG, Zytotoxizität bei 45 mg/kg KG, 2000 PCE/Tier ausgezählt	

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
Maus (CBAB6F1), je 5–6 ♂, 6 ♀, Dickdarm, Vormagen, Magen, KM, Probenahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0; 0,72; 3,6; 18 mg/kg KG und Tag, 3 Tage, Schlundsonde	+	+ Dickdarm nur 1000 PCE/Tier ausgezählt, k. A. zur Zytotoxizität	Zhurkov et al. 1996
Maus (CBAB6F1), je 5–7 ♂, 5–6 ♀, Leber, 1 h nach letzter Dosisgabe partielle Hepatektomie, 4 Tage danach Probenahme	0; 0,72; 3,6; 18 mg/kg KG und Tag, 13 Tage, Schlundsonde	+		
Ratte (k. w. A.), je 6 ♂, 6 ♀, Vormagen, Magen, Zwölffingerdarm, Dünndarm, Dickdarm, KM, Probenahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0; 3,32; 16,6; 33,2 mg/kg KG und Tag, 3 Tage, Schlundsonde	+	+ Dickdarm nur 1000 PCE/Tier ausgezählt, k. A. zur Zytotoxizität	
Ratte (Crl:(WI)BR), je 5 ♂, KM, Probenahme nach 24 und 48 h	0, 50, 100, 150 mg/kg KG, einmalig, oral	(+)	Analyse: manuell und mittels Durchflusszytometrie; Leukozyten und Thrombozyten im Blut sign. ↓	Criswell et al. 2003
Ratte (SD), je 5–6 ♂, KM, Blut, Probenahme nach 24 h	0, 25, 50, 100 mg/kg KG, zweimal: 0, 21 h, Schlundsonde	+		Chikura et al. 2016
Ratte (F344), je 4 ♂, 4 Wochen alt, Leber, Probenahme 3, 4, 5 Tage nach Dosisgabe	0; 45,2; 90,5 mg/kg KG, Schlundsonde	+	MI sign. ↓ bei 45,2 mg/kg KG nach 3 Tagen und bei 90,5 mg/kg KG nach 3, 4 und 5 Tagen, Mortalität bei 200 mg/kg KG ab 4 Tage nach Dosisgabe	Suzuki et al. 2008
Ratte (F344), je 4–5 ♂, Blut, KM, Probenahme KM 24 h nach letzter Dosisgabe, peripheres Blut 24 h vor 1. und 24 h nach 2., 3., 4., 7., 14., 21., 28. Dosisgabe	0, 5, 15, 50 mg/kg KG und Tag, 28 Tage, Schlundsonde ^{a)}	–	– peripheres Blut, KM, 28 Tage, Mortalität ab 5 mg/kg KG: eosinophile und vakuoläre Degeneration in der Leber, ab 15 mg/kg KG: alle Tiere verendet, extramedulläre Hämatopoese ↑ in Milz und Leber, hämatopoetische Zellen ↑ im KM, schwere Schäden in Leber (u. a. Nekrose, Einblutungen, Degeneration), Atrophie der weißen Pulpa der Milz	Hamada et al. 2001
Maus (CD1), KM, Darm, Vorstudie: je 2 ♂, 2 ♀, Probenahme 12, 18, 24, 36, 48, 72 h nach Dosisgabe, Hauptstudie (1,2-DMH als Positivkontrolle): je 5 ♂, Probenahme 24 und 48 h nach Dosisgabe	Vorstudie: 0, 20, 30 mg/kg KG, einmalig, Hauptstudie: 0, 20 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	+ Darm ab 20 mg/kg KG, Vorstudie: maximale Induktion 36 h nach Dosisgabe, Rate an apoptotischen Zellen dosisabhängig ↑, KM: –, keine Zytotoxizität	Vanhouwaert et al. 2001
Ratte (SD), je 6 ♂, KM, peripheres Blut, Probenahme Blut 0., 4., 15., 29. Tag, KM nach 29 Tagen untersucht	0; 1,25; 2,5; 5 mg/kg KG und Tag, 28 Tage, Schlundsonde	–	Zytotoxizität bei 5 mg/kg KG (peripheres Blut ab 15. Tag), Lebertoxizität ab 1,25 mg/kg KG, MTD: 5 mg/kg KG und Tag (KG-Entwicklung ↓)	Rothfuss et al. 2010

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur
Ratte (TUC(SD)spf), je 3 ♂, KM	0, 50, 100, 200 oder 0, 20, 32, 50 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	–	nur 300 PCE/Tier ausgewertet	Trzos et al. 1978
Maus (CBA), je 4–6 ♂, KM, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0; 11,2; 53,7 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	2000 PCE/Tier ausgewertet	Tinwell et al. 1990
Maus (CBA), je 4–6 ♂, KM, Probennahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0; 4,5; 11,2; 17,9 mg/kg KG und Tag, 3 Tage 0; 11,2 mg/kg KG und Tag, 2 Tage, Schlundsonde	+	2000 PCE/Tier ausgewertet, + ab 17,9 mg/kg KG	
Maus (CD1), je 5 ♂, 5 ♀, KM, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0; 10,4; 20,7; 41,4 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, + ab 10,4 mg/kg KG (♀), 41,4 mg/kg KG (♂), keine Zytotoxizität	Meli und Seeberg 1990
Maus (CD1), je 5 ♂, 5 ♀, KM, Probennahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0; 3,45; 6,9; 13,8 mg/kg KG und Tag, 3 Tage, Schlundsonde	–	1000 PCE/Tier ausgewertet	
Maus (CD1), je 5 ♂, 5 ♀, KM, Probennahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0; 13,8; 15,5; 17,2 mg/kg KG und Tag, 3 Tage, Schlundsonde	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, MN sign. ↑ (♂: bei 15,5 mg/kg KG; ♀: bei 17,2 mg/kg KG; ♂ u. ♀: ab 15,5 mg/kg KG), Zytotoxizität und Mortalität ↑ bei 17,2 mg/kg KG	
Maus (C57BL/6J), je 7 ♂, KM, Dickdarm, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0, 10, 20, 50 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, KM: MN sign. ↑ bei 50 mg/kg KG, keine Zytotoxizität, Dickdarm: MN sign. ↑ ab 10 mg/kg KG, C57BL/6J-Stamm empfindlicher	Goldberg et al. 1991
Maus (C57BL/6J), je 7 ♂, KM, Dickdarm, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0, 10, 20, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, KM: –, keine Zytotoxizität, Dickdarm: MN sign. ↑ ab 10 mg/kg KG, C57BL/6J-Stamm empfindlicher	
Maus (CBA), je 11 ♂, KM, Dickdarm, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0, 10, 20, 50 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, KM: MN sign. ↑ ab 20 mg/kg KG, keine Zytotoxizität, CBA-Stamm empfindlicher als C57BL/6J, Dickdarm: MN sign. ↑ ab 10 mg/kg KG	
Maus (CBA), je 16 ♂, KM, Dickdarm, Probennahme 24 h nach Dosisgabe	0, 10, 20, 50 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	1000 PCE/Tier ausgewertet, KM: MN sign. ↑ bei 50 mg/kg KG, keine Zytotoxizität, Dickdarm: MN sign. ↑ ab 10 mg/kg KG, CBA-Stamm empfindlicher als C57BL/6J	

Tab. 3 (Fortsetzung)

Testsystem	Dosis	Resultat	Anmerkungen	Literatur	
	Ratte (SD), je 5–6 ♂, KM, Probenahme 24 h nach Dosisgabe	0, 25, 50, 100 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	+	ab 25 mg/kg KG, zytotoxisch bei 100 mg/kg KG	Chikura et al. 2016
Genmutation	Dlb1-locus, Maus [(C57BL/6J×SWR) F1], je 4–6 ♀, Dünndarm	0; 1; 7,5; 15 mg/kg KG, einmalig, subkutan	–		Winton et al. 1990
	Dlb1-locus, Maus [(C57BL/6J×SWR) F1], je 6 ♀, Dünndarm, Probenahme 2 oder 12 Wochen nach letzter Dosisgabe	0, 20 mg/kg KG, wöchentlich, 10 Wochen, subkutan	+		
	Dlb1-locus, Maus (C57BL/6J) (homozygot für Dlb1-locus), je 3 ♀, Dünndarm, Probenahme 2 Wochen nach letzter Dosisgabe	0, 20 mg/kg KG, wöchentlich, 10 Wochen, subkutan	–		
	Dlb1-locus, Maus [(C57BL/6J×SWR) F1], je 5 ♂, ♀, Dünndarm, Probenahme 2–8 Wochen nach Dosisgabe	0, 10, 20, 30 mg/kg KG, einmalig, intraperitoneal	–		Tao und Heddle 1994
	Dlb1-locus, Maus (C57BL/6J×SWR F1), je 5 ♂, ♀, Dünndarm, Probenahme 2–8 Wochen nach letzter Dosisgabe	0, 10, 20, 30 mg/kg KG, wöchentlich, 10 Wochen, intraperitoneal	+	ab 10 mg/kg KG	
	trp53, (Exons 4 und 5, Intron 6), Restriktionsstellenmutationstest, Maus (CD-1), je 4 ♂, Leber, Probenahme 24 h nach letzter Dosisgabe	0, 20 mg/kg KG und Tag, 2 Tage, Schlundsonde	+	Mutationsrate: Intron 6 >> Exon 4 > Exon 5, hauptsächlich G:C → A:T, k. A. zur Zytotoxizität	Jenkins et al. 1997
	Pig-a, PIGRET, Ratte (SD), je 6 ♂, Probenahme 1, 2 und 4 Wochen nach Dosisgabe	0, 25, 50, 100 mg/kg KG, einmalig, Schlundsonde	–	PIGRET bei 50 mg/kg KG sign. + durch Ausreißer, bis 100 mg/kg KG nicht zytotoxisch	Chikura et al. 2016

–: negatives Resultat; +: positives Resultat; (+): uneindeutiges Resultat; 1,2-DMH: 1,2-Dimethylhydrazin; k. A.: keine Angabe; KM: Knochenmark; MI: mitotischer Index; MN: Mikronuklei; MTD: maximale tolerierte Dosis; PCE: polychromatische Erythrozyten; sign.: statistisch signifikant; UDS: DNA-Reparatursynthese

^{a)} Angaben für 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid, Angaben in Studie nicht eindeutig

5.6.3 Erreichbarkeit der Keimzellen

Um eine Hemmung der DNA-Synthese in den Hoden durch 1,2-Dimethylhydrazin zu untersuchen, erhielten männliche Mäuse 200 mg/kg KG per Schlundsonde. Der Einbau von ³H-Thymidin in die DNA der Mäusehoden als Maß für die DNA-Synthese betrug 71,3% des Kontrollwerts (Seiler 1977).

Die Erreichbarkeit der Keimzellen ist für 1,2-Dimethylhydrazin auch aufgrund der kovalenten Bindung von Methylgruppen an die DNA der Hoden von Mäusen nach subkutaner Exposition gezeigt (Likhachev et al. 1977).

5.6.4 Fazit

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

1,2-Dimethylhydrazin induziert Genmutationen in *Escherichia coli*-Stämmen. Im *Salmonella*-Mutagenitätstest wirkte die Substanz im Stamm TA102 mutagen, in den übrigen Stämmen wurden widersprüchliche Ergebnisse erhalten. Es liegen *in vitro* Belege für eine Mutagenität in Säugerzellen vor. Zahlreiche Indikatortests *in vitro* und *in vivo* weisen auf eine DNA-schädigende Wirkung hin: Es wurden Schwesterchromatidaustausche, DNA-Strangbrüche sowie UDS induziert und die DNA-Addukte N7- und O6-Methylguanin und *in vivo* in der Leber von Ratten zusätzlich C8-Methylguanin und O4-Methylthymidin nachgewiesen. Generell beruht der Mechanismus der DNA-Schädigung auf dem aus der Muttersubstanz gebildeten Methyldiazoniumion, welches eine alkylierende Wirkung ausübt.

Mikronukleustests in Knochenmark, Darmgewebe, Leber und Magen von Nagern ergaben mehrheitlich positive Resultate. Diese sind wahrscheinlich auf eine klastogene Wirkung zurückzuführen. Zudem liegen Belege für eine mutagene Wirkung in Spermazellen von Säugetieren *in vivo* vor. Die Substanz kann die Keimzellen erreichen und ruft Methyl-DNA-Addukte im Hoden von subkutan behandelten Mäusen hervor.

5.7 Kanzerogenität

Es liegen zahlreiche Studien zur kanzerogenen Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin nach oraler, intraperitonealer, subkutaner und intramuskulärer Dosisgabe vor. Detaillierte Beschreibungen sind unter anderem in einer Monographie der IARC (IARC 1999) enthalten. Nachfolgend ist eine repräsentative Auswahl dieser Studien aufgeführt. Es liegen keine Inhalationsstudien vor.

5.7.1 Kurzzeitstudien

In *In-vitro*-Experimenten wurden Zelltransformationen von Embryonalzellen des Syrischen Goldhamsters nach 8-tägiger Exposition gegen 0,01 bis 10 µg 1,2-Dimethylhydrazin/ml festgestellt (Pienta et al. 1977). In einem Zelltransformationstest mit humanen Vorhaut-Fibroblasten wurde ein positives Resultat erhalten (Kumari et al. 1985).

5.7.1.1 Orale Aufnahme

In einer Studie wurde zwölf männlichen, 21 Tage alten SD-Ratten einmalig mit der Schlundsonde 30 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG gegeben. Nach 36 Wochen wurden bei der Hälfte der Tiere Adenokarzinome des Dickdarms festgestellt (DeRubertis und Craven 1980).

Via Schlundsonde erhielten weibliche Balb/c-Mäuse 24 Wochen lang wöchentlich 30 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (unklar, ob Hydrochlorid oder Base gemeint ist; entspricht 4,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag), die Tiere wurden sechs (n=15) oder 16 Wochen (n=9) nachbeobachtet. Als Kontrollgruppe dienten 15 weibliche Mäuse. Nach Ablauf von 30 bzw. 40 Wochen hatten 20 und 67 % der Tiere Blutgefäßtumoren, 67 und 100 % der Tiere Dickdarmtumoren, 27 und 44 % Lungentumoren sowie 13 und 67 % Plattenepithelkarzinome der Perianaldrüsen (Izumi et al. 1979).

Männlichen und weiblichen Ratten (21 bzw. 19 Tiere des DA-Stammes, 14 bzw. 26 Tiere des HS-Stammes) im Alter von 35 bis 45 Tagen wurden zehnmal wöchentliche Dosen von 30 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (entspricht 1,94 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) via Schlundsonde gegeben. Männliche und weibliche AS2-Ratten (16 bzw. 4 Tiere) erhielten zehn wöchentliche Dosen von 10 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (entspricht 0,65 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag). Drei exponierte Tiere je Stamm und ein Tier je Stamm aus den Kontrollgruppen wurden nach 4, 9, 15 und 25 Wochen getötet und untersucht, die verbliebenen nach 30 Wochen. Zwei Tiere des DA- und des HS-Stammes starben während des Experiments. Nach 30 Wochen betragen die Tumorinzidenzen im Dickdarm der männlichen und weiblichen DA-Ratten 10/10 bzw. 13/13 mit einer durchschnittlichen Tumoranzahl pro Tier von 6,8 bzw. 2,8. Zudem wurden bei 7/21 männlichen DA-Ratten Zirbeldrüsentumoren festgestellt. Für HS-Ratten betragen die Dickdarmtumorinzidenzen bei männlichen und weiblichen Tieren 7/9 bzw. 5/14. Alle Tumoren wurden

als Adenokarzinome klassifiziert und entwickelten sich auch im Dünndarm mit zumeist geringerer Inzidenz. Für AS2-Ratten betragen die Dickdarmtumorinzidenzen bei den männlichen und den weiblichen Tieren 8/10 bzw. 2/4. Es wurden ein hepatozelluläres Karzinom, sieben Cholangiome, drei Leberangiosarkome und zwei Tumoren (nicht näher charakterisiert) der Zirbeldrüse bei den zwölf AS2-Ratten festgestellt (Teague et al. 1981).

In einer weiteren Studie mit oraler Dosisgabe wurde der Zusammenhang von den durch 1,2-Dimethylhydrazin induzierten Darmtumoren und des Lymphgewebes untersucht. Hierzu erhielten je zehn sieben Wochen alte männliche SD-Ratten fünf Wochen lang wöchentlich 0 oder 15 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (0,97 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) via Schlundsonde verabreicht. Ihr Futter enthielt entweder 5 % gemischte Fette oder 24 % Maiskeimöl. Die Tiere wurden eine Woche nach Ende der Verabreichung untersucht. Darmtumoren traten nicht auf. Weitere acht Gruppen von je zehn Ratten erhielten über einen Zeitraum von fünf Wochen wöchentlich 0 oder 65 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (4,2 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) via Schlundsonde verabreicht. An die Gruppen wurden zusätzlich 5 % gemischte Fette, 24 % Rindertalg, 24 % Maiskeimöl oder 25 % Crisco (Pflanzenfett) in der Nahrung verfüttert. Die 33 überlebenden Tiere wurden vier Monate nach der ersten Dosisgabe getötet und untersucht. Zwischen den Tiergruppen ergaben sich keine Unterschiede in der Darmtumorinzidenz. Insgesamt entwickelten sich 49 Adenokarzinome bei 33 Ratten. Davon waren 71 % polyploid und 29 % sessil. Die Hälfte der sessilen Tumoren war mit dem Lymphgewebe des Darms assoziiert. In einem weiteren Experiment erhielten vier Gruppen von je 40 Ratten 15 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (0,97 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) fünf Wochen lang via Schlundsonde verabreicht. Je 20 Tiere dienten als Kontrolle. Die Dosisgabe erfolgte vier Wochen nach Beginn der Fütterung mit unterschiedlicher Futterzusammensetzung (s.o.). Der Versuch wurde 60 Wochen nach der ersten Applikation beendet. Insgesamt bildeten sich bei 159 Ratten 165 Darmtumoren, davon waren 38 % polyploid und 62 % sessil (Nauss et al. 1984).

Jeweils 32 A/J-Mäusen (6–8 Wochen alt, bei Angaben zu Inzidenzen wurden die Geschlechter nicht getrennt betrachtet, sondern kombiniert; je Dosisgruppe wurden nahezu gleiche Anzahlen an männlichen und weiblichen Tieren eingesetzt) wurden einmalig Dosen von 5; 12,5 oder 25 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG via Schlundsonde in wässriger Lösung verabreicht. Die Tiere wurden 24 Wochen nach Versuchsbeginn getötet und untersucht. Als Kontrolle ohne Exposition wurden 175 Tiere eingesetzt und als Vehikel-Kontrolle 100. In den Dosisgruppen mit 5; 12,5 und 25 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG überlebten 32, 32 bzw. 16 Tiere und 50, 56 bzw. 44 % entwickelten Lungentumoren im Vergleich zu 23 und 30 % in den beiden Kontrollgruppen (Stoner et al. 1984).

5.7.1.2 Subkutane Gabe

Zehn Wistar-Ratten wurde fünf Wochen lang wöchentlich 65 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (9,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) als wässrige Lösung subkutan injiziert. Fünf Kontrolltiere erhielten Kochsalzlösung. Nach zehn Wochen wurden die Tiere untersucht. Die exponierten Tiere nahmen weniger an Gewicht zu und wiesen Dysplasien und Karzinome im Dickdarm auf (Jucá et al. 2014).

Balb/c-Mäuse (38 männliche und 47 weibliche) erhielten wöchentlich 30 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (unklar, ob Hydrochlorid oder Base gemeint; 4,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) subkutan über einen Zeitraum von 16 bis 23 Wochen und wurden spätestens sechs Wochen nach Beendigung der Exposition untersucht. Als Kontrolltiere dienten 24 männliche und 23 weibliche Mäuse. Blutgefäßtumoren (Hämangiome und Hämangioendotheliome), Dickdarmtumoren (Adenome und Adenokarzinome), Lungentumoren (nicht genauer charakterisiert) oder Plattenepithelkarzinome der Perianaldrüsen entwickelten sich bei 18, 100, 5 bzw. 13 % der männlichen sowie bei 4, 100, 9 bzw. 13 % der weiblichen exponierten Tiere (Izumi et al. 1979).

5.7.1.3 Intraperitoneale Gabe

In einem heute nicht mehr üblichen Kurzzeittest wurde 31, 32 bzw. 33 A/J-Mäusen (6–8 Wochen alt, bei Angaben zu Inzidenzen wurden die Geschlechter nicht getrennt betrachtet, sondern kombiniert; je Dosisgruppe wurden nahezu gleiche Anzahlen an männlichen und weiblichen Tieren eingesetzt) einmalig 5; 12,5 oder 25 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG intraperitoneal in wässriger Lösung verabreicht. Die Tiere wurden 24 Wochen danach getötet und untersucht.

Als Kontrolle ohne Exposition wurden 175 Tiere eingesetzt und als Vehikel-Kontrolle 50. Keines der exponierten Tiere starb vorzeitig. Es wurden Lungenadenome in den genannten Dosisgruppen bei 27, 25 bzw. 42 % der Tiere festgestellt. In der Kontrollgruppe ohne Exposition entwickelten sich bei 30 % der Tiere Lungentumoren, in der Vehikel-Kontrollgruppe bei 26 % (Stoner et al. 1984).

5.7.2 Langzeitstudien

5.7.2.1 Orale Aufnahme

Die Daten aus ausgewählten Versuchen zur kanzerogenen Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin nach oraler Aufnahme sind in [Tabelle 4](#) aufgeführt.

Einmalige Exposition

An 28 sieben Wochen alte männliche F344-Ratten wurde 35 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (entspricht 15,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG) via Schlundsonde verabreicht. Die Tiere wurden 1,5 Jahre lang nachbeobachtet. Als Kontrolle dienten 14 nicht exponierte Tiere. Bei 78,6 % der exponierten Tiere wurden Tumoren festgestellt, bei den Kontrolltieren keine. Nur zwei Tumoren befanden sich nicht im Dickdarm, davon einer in der Zirbeldrüse und einer im Dünndarm. Alle Darmtumoren waren epithelial und maximal 20 cm vom Blinddarm entfernt (Schiller et al. 1980).

Männliche, vier Wochen alte F344-Ratten erhielten einmal 35 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG (entspricht 15,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG) via Schlundsonde. Gruppen exponierter Ratten bestanden aus 22 und 21 Tieren, die Kontrollgruppen aus je 20 Tieren. Die Tiere wurden anschließend 15 Monate lang mit verschiedenen zusammengesetzter Nahrung gefüttert (cis- und trans-Fette). Bei den exponierten Tieren fanden sich jeweils sieben Dickdarmtumoren (Adenokarzinome und Siegelringzellkarzinome), bei den Kontrolltieren keine (Watanabe et al. 1985).

Wiederholte Exposition

Weiblichen CBA-Mäusen (32 Tiere) wurde 8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG per Schlundsonde einmal wöchentlich 25 Wochen lang verabreicht (1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag). Bei 23 Tieren kam es zu Karzinomen im Darm, bei 14 zu Tumoren im Analbereich, bei 7 zu Hämangioendotheliomen der Leber, bei 16 zu Tumoren im Uterus, bei zwei zu Lungentumoren (IARC 1999).

Sieben Wochen alten Swiss-Mäusen (je 50 männliche und weibliche Tiere) wurde lebenslang 0,001 % 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid (10 mg/l) im Trinkwasser verabreicht. Dies entspricht ca. 0,9 mg 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid/kg KG und Tag und 0,41 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Umrechnungsfaktor chronisch 0,09 nach EFSA (2012)). Als Kontrollgruppe dienten je 110 männliche bzw. weibliche Mäuse. Die Mortalität der exponierten Tiere war im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Hämangiosarkome wurden bei 46 männlichen und 49 weiblichen exponierten Tieren gefunden. Die durchschnittlichen Latenzzeiten betragen 42 bzw. 45 Wochen. Lungenadenome traten bei zwölf männlichen und 22 weiblichen exponierten Tieren mit Latenzzeiten von 49 bzw. 44 Wochen auf (Toth und Wilson 1971).

Balb/c-Mäusen (34 männliche und 37 weibliche) wurde 0,001 % 1,2-Dimethylhydrazin (unklar, ob Hydrochlorid oder Base gemeint) lebenslang im Trinkwasser (10 mg/l) verabreicht. Dies entspricht ca. 0,9 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Umrechnungsfaktor chronisch 0,09 nach EFSA (2012)). Die Kontrolltiere (30 weibliche und 28 männliche Mäuse) verblieben ohne Exposition. Bei 94 % der männlichen und 97 % der weiblichen exponierten Mäuse traten Hämangiosarkome auf, bei 26 % der männlichen und 31 % der weiblichen Tiere Lungentumoren (nicht näher charakterisiert). Weiteren 29 weiblichen Balb/c Mäusen wurde 0,004 % 1,2-Dimethylhydrazin (unklar, ob Hydrochlorid oder Base gemeint) 24 Wochen lang im Trinkwasser (40 mg/l) verabreicht (ca. 6 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag; Umrechnungsfaktor subchronisch 0,15 nach EFSA (2012)). Bei 76 % der Tiere wurden Hämangiosarkome, bei 14 % Lungentumoren (nicht näher charakterisiert) und bei 3 % Plattenepithelkarzinome der Perianaldrüsen festgestellt. Zehn weibliche Balb/c-Mäuse erhielten die Substanz zehn Wochen lang im Trinkwasser (0,008 %; ca. 12 mg

1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag; Umrechnungsfaktor subchronisch 0,15 nach EFSA (2012)). Bei 60 % der Tiere wurden Blutgefäßtumoren, bei 50 % Lungentumoren (nicht näher charakterisiert), bei 20 % Plattenepithelkarzinome der Perianaldrüsen und bei 20 % Dickdarmkarzinome festgestellt (Izumi et al. 1979).

Acht Gruppen von je 50 sechs Wochen alten männlichen und weiblichen Mäusen (Swiss) wurde lebenslang 1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid im Trinkwasser in Konzentrationen von 0,000015625 % bis 0,002 % verabreicht. Dies entspricht ca. 0,0064 bis 0,82 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag (Umrechnungsfaktor chronisch 0,09 nach EFSA (2012)). Kontrolltiere wurden nicht mitgeführt, stattdessen wurde auf die Kontrolltiere der Studie von Toth und Wilson (1971) verwiesen. Die Mortalität war dosisabhängig erhöht. Es zeigte sich eine statistisch signifikant erhöhte und dosisabhängige Entwicklung von Blutgefäßtumoren. Die bei der höchsten Dosis verminderte Inzidenz wurde mit der höheren toxischen Wirkung begründet. Die Latenzzeit für die Tumorentwicklung war dosisabhängig verkürzt, und mit zunehmender Dosis traten vornehmlich Angiosarkome auf. Des Weiteren wurde eine statistisch signifikant erhöhte, aber nicht dosisabhängige Entwicklung von Lungentumoren bei den exponierten Tieren festgestellt. Dickdarmtumoren traten nicht auf (Toth und Patil 1982).

Tab. 4 Studien zur Kanzerogenität von 1,2-Dimethylhydrazin (orale Aufnahme)

Autor:	Schiller et al. 1980	
Stoff:	1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid	
Spezies:	Ratte , F344, 28 ♂, 14 ♂ als Kontrolle	
Applikation:	einmalig, Schlundsonde	
Dosis:	15,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG	
Dauer:	1,5 Jahre	
Toxizität:	Mortalität ↑	
	Dosis (mg/kg KG)	
	0	15,8
Überlebende	14	28
Tumoren		
Dickdarmtumoren	0/14	21/28 (75 %)
Zirbeldrüsentumoren	0/14	1/28 (4 %)
Dünndarmtumoren	0/14	1/28 (4 %)
Autor:	Toth und Wilson 1971	
Stoff:	1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid	
Spezies:	Maus , Swiss Albino, je 50 ♂, ♀, je 110 ♂, ♀ als Kontrolle	
Applikation:	im Trinkwasser	
Konzentration:	0,001 % (ca. 0,41 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag)	
Dauer:	lebenslang, maximal 130 Wochen	
Toxizität:	Mortalität ↑	
	Dosis (mg/kg KG und Tag)	
	0	0,41
Überlebende nach 60 Wochen	♂ 89 ♀ 55	0 0
Tumoren		
Hämangiosarkome	♂ 2/110 (1 %) ♀ 4/110 (4 %)	46/50 (92 %) 49/50 (98 %)

Tab. 4 (Fortsetzung)

	Dosis (mg/kg KG und Tag)								
	0	0,41							
Lungentumoren	♂ 14/110 (12%)	12/50 (24%)							
	♀ 11/110 (10%)	22/50 (44%)							
Autor:	Toth und Patil 1982								
Stoff:	1,2-Dimethylhydrazindihydrochlorid								
Spezies:	Maus , Swiss, je 50 ♂, ♀, keine mitgeführte Kontrolle								
Applikation:	im Trinkwasser								
Konzentration:	0,000015625; 0,00003125; 0,0000625; 0,000125; 0,00025; 0,0005; 0,001; 0,002 % (ca. 0,0064; 0,013; 0,026; 0,051; 0,10; 0,21; 0,41; 0,82 mg 1,2-Dimethylhydrazin/KG kg und Tag)								
Dauer:	lebenslang, maximal 130 Wochen								
Toxizität:	Mortalität ↑								
	Dosis (mg/kg KG und Tag)								
		0,0064	0,013	0,026	0,051	0,10	0,21	0,41	0,82
Überlebende nach 90 Wochen	♂	7	16	4	3	1	0	0	0
	♀	24	19	14	12	2	0	0	0
Tumoren (%)									
Blutgefäßtumoren (Angiome und Sarkome)	♂	0	6	12	2	58	88	92	78
	♀	2	6	6	24	64	94	98	80
Lungentumoren	♂	24	22	20	24	12	24	24	30
	♀	40	26	8	34	20	30	44	22

5.7.2.2 Subkutane, intramuskuläre und intraperitoneale Gabe

Sechs männlichen und drei weiblichen Affen (*Macaca fascicularis*) wurde dreimal im Monat 275 Wochen lang 16 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG subkutan injiziert. Zwei männliche Affen entwickelten 34 und 47 Wochen nach Versuchsbeginn Adenokarzinome im Endbereich des Dickdarms und ein weiblicher Affe nach 55 Wochen ein Fibromyom im Uterus (Beniashvili et al. 1992).

Männlichen Goldhamstern (n=40) wurde drei Wochen lang einmal wöchentlich 19,5 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG intramuskulär injiziert (2,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag). Zwölf Hamster dienten als nicht exponierte Kontrollgruppe. Alle Tiere wurden bis zu ihrem natürlichen Tod nachbeobachtet. 15 der 40 Tiere starben noch während der Dosisgaben. Von den 25 überlebenden Hamstern entwickelten neun Tiere (36%) Tumoren im Verdauungstrakt: ein Adenokarzinom im Magen, drei Adenokarzinome im Zwölffingerdarm, vier Adenokarzinome im Dünndarm und drei Adenokarzinome im Dickdarm. Fünf Tiere entwickelten hepatozelluläre Karzinome (IARC 1999).

In einem Versuch wurde einer Gruppe von 60 weiblichen CF1-Mäusen sechs Wochen lang einmal wöchentlich 9,1 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG subkutan injiziert. Dies entspricht einer Dosis von 1,3 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag. Nach 45 Wochen wurden die überlebenden 43 Tiere getötet und untersucht. Bei 36 der 43 Mäuse (83%) hatten sich durchschnittlich 2,3 Darmtumoren je Tier gebildet. Das 3-cm-Segment des Dickdarms über dem Anus (distale Region) enthielt 61% aller Neoplasien. Weitere, nicht numerisch erfasste Tumoren, traten bei 13 der 43 Tiere auf. Die Tumortypen wurden als benigne Polypen und Adenokarzinome charakterisiert (IARC 1999).

Weibliche zehn bis zwölf Wochen alte Mäuse von acht Stämmen erhielten über einen Zeitraum von 25 Wochen einmal wöchentlich 8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) subkutan verabreicht und wurden 25 Wochen lang nachbeobachtet. Darmadenome und -karzinome entwickelten sich in allen Stämmen, mit der höchsten Inzidenz in Balb/c-Mäusen (93,3%) und der niedrigsten Inzidenz in C3H-Mäusen (30,9%). Tumoren (nicht näher charakterisiert) in der Anusregion und der Klitorisdrüse traten in allen Tierstämmen auf (24–63%). Ute-

russarkome wurden bei 37,5; 40,7; 20,7; 7,7 und 2,7 % der C3H-, CBA-, F1Hybrid-, AKR- bzw. C57BL/6-Mäuse festgestellt. Bei den Kontrolltieren aller Mausstämmen traten keine der genannten Tumoren auf (Turusov et al. 1982).

Zwei Gruppen von 39 und 27 weiblichen CBA-Mäusen wurde 8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG 25 Wochen lang einmal wöchentlich intraperitoneal bzw. subkutan verabreicht (1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag). Bei 24 und 19 Tieren kam es zu Karzinomen im Darm, bei 22 und 16 zu Tumoren in der Anusregion, bei 13 und 11 zu Hämangioendotheliomen der Leber und bei je 11 zu Tumoren im Uterus. Leberadenome traten nur bei zwei Tieren in der Gruppe mit subkutaner Dosisgabe auf. Bei intraperitonealer Gabe entwickelten drei Tiere Tumoren in den Blutgefäßen der Nierenkapsel und zwei Ovarialtumoren. Drei weitere Gruppen von je 28, 29 und 28 weiblichen CBA-Mäusen erhielten innerhalb von zwei Wochen 1,2-Dimethylhydrazin subkutan in Dosen von 16 mg/kg KG (1,14 mg/kg KG und Tag), wöchentlich 8 mg/kg KG (1,14 mg/kg KG und Tag) bzw. täglich 1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG für 30 Wochen. Bei 17, 23 und 6 Tieren kam es zu Tumoren in der Anusregion, bei 9, 8 und 5 Tieren zu Hämangioendotheliomen. In den beiden erstgenannten Gruppen entwickelten sich bei 17 und 21 Tieren Darmtumoren (nicht genauer charakterisiert) sowie bei 12 und 14 Tieren Uterussarkome. Ovarialtumoren (Blutgefäße) traten bei zwei Tieren nach wöchentlicher Dosisgabe auf. Zwei weitere Gruppen von weiblichen CBA-Mäusen zu je 36 und 69 Tieren erhielten subkutan entweder wöchentlich 8 mg/kg KG (entspricht einer Dosis von 1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag) oder täglich 1,14 mg/kg KG zehn Wochen lang. Einer Kontrollgruppe von 40 Mäusen wurde Kochsalzlösung verabreicht. In den beiden zuerst genannten Gruppen entwickelten sich bei zwölf und drei Tieren Darmtumoren (nicht genauer charakterisiert), bei 21 und 17 Tieren Tumoren in der Anusregion, bei acht und 43 Tieren Nierenadenome, bei 16 und 28 Tieren Leberadenome, bei vier und 29 Tieren Hämangioendotheliome, bei sechs und zwölf Tieren Uterussarkome und bei sieben und 15 Tieren Lungentumoren. In der Gruppe mit täglicher Dosisgabe traten bei vier Tieren Ovarialtumoren (Blutgefäße) auf. In der Kontrolle wurde nur ein Tier mit Leberadenom festgestellt. In der gleichen Studie wurde Gruppen von 33 weiblichen und 48 männlichen F1-Mäusen 25 oder 20 Wochen lang wöchentlich die Substanz subkutan verabreicht (Dosis nicht angegeben, vermutlich ebenfalls 8 mg/kg KG; entspricht einer Dosis von 1,14 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG und Tag). Zwei weitere Gruppen von weiblichen und männlichen F1-Mäusen (je 19 Tiere) erhielten die Substanz bei gleicher Dosis über einen Zeitraum von 25 oder 20 Wochen kontinuierlich im Trinkwasser. Zwei weitere Gruppen von 20 bzw. 19 weiblichen und männlichen F1-Mäusen dienten als Kontrolle. In den Gruppen mit wöchentlicher subkutaner Gabe entwickelten sich bei 24 und 41 Tieren Darmtumoren (nicht genauer charakterisiert), bei zehn und 14 Tieren Tumoren in der Anusregion (nicht genauer charakterisiert), bei sechs und 21 Tieren Nierenadenome, bei drei und elf Tieren Leberadenome, bei 16 und sechs Tieren Hämangioendotheliome, bei jeweils drei Tieren Lungentumoren (nicht genauer charakterisiert), bei einem und neun Tieren Blutgefäßtumoren (Nierenkapsel). Zusätzlich traten bei 19 und fünf Tieren Tumoren im Uterus bzw. den Ovarien (Blutgefäße) auf. In den Gruppen mit kontinuierlicher Dosisgabe entwickelten sich bei neun weiblichen und zwei männlichen Mäusen Nierenadenome, bei elf und sieben Mäusen Hämangioendotheliome, bei vier und 16 Blutgefäßtumoren (Nierenkapsel). Nur bei zwei und drei weiblichen Tieren wurden Uterustumoren und Ovarialtumoren (Blutgefäße) festgestellt. In den Kontrollgruppen hatten vier männliche Mäuse Lungentumoren (nicht genauer charakterisiert) (IARC 1999).

In einer weiteren Studie erhielten CBA-Mäuse 8, 16 oder 32 wöchentliche subkutane Injektionen von 8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG (1,14 mg/kg KG und Tag) und wurden lebenslang nachbeobachtet. In den drei Gruppen wurden 20 bis 29 Tiere beiderlei Geschlechts eingesetzt. Eine Gruppe ohne Dosisgabe diente als Kontrolle (44 weibliche, 48 männliche Mäuse). Es kam zu vaskulären und epithelialen Nierentumoren (3,4–85 %), Darmtumoren (20,7–65 %), Tumoren der Klitoris- oder Präputialdrüse (15–44,3 %), Leberhämangioendotheliomen (15–36 %) und Uterussarkomen (31–60 %). Zum Teil nahmen die Tumorzinidenzen mit der Dauer der Applikation zu. Die Leberadenominzidenz war verringert (Turusov et al. 1988).

Weiblichen acht bis neun Wochen alten SWR-Mäusen wurde wöchentlich 6,8 mg 1,2-Dimethylhydrazin/kg KG einmal, 5-, 10- oder 20-mal intraperitoneal verabreicht und die Tiere zwei Jahre nachbeobachtet. Es wurden 36, 21, 24 bzw. 32 Tiere exponiert sowie 39 Kontrolltiere verwendet. Die Mortalität und die Inzidenz von Dickdarmadenokarzinomen (0–87 %) der exponierten Tiere im Vergleich zur Kontrolle stieg mit zunehmender Dosis an. Die Mehrheit der Tumoren trat im distalen Dickdarm auf. In allen Gruppen wurden Zysten der Analregion festgestellt (Jackson et al. 1999).

5.7.3 Fazit

In zahlreichen Studien zur kanzerogenen Wirkung entwickelten sich bei Ratten und Mäusen nach oraler Gabe Dickdarntumoren, bei Ratten schon nach einmaliger Gabe. Bei Mäusen kam es zu Blutgefäßtumoren, Tumoren der Perianaldrüsen, Uterus- und Lungentumoren. Diese Tumortypen wurden auch bei subkutaner (Ratte, Maus) und intraperitonealer Applikation (Maus) beobachtet. Bei Affen entwickelten sich nach subkutaner Applikation ebenfalls Dickdarntumoren. Beim Hamster traten nach intramuskulärer Gabe Dickdarm- und Lebertumoren auf.

6 Bewertung

Der kritische Effekt ist die krebserzeugende Wirkung aufgrund der Genotoxizität.

Krebserzeugende Wirkung. 1,2-Dimethylhydrazin ist in zahlreichen Studien *in vitro* und *in vivo* genotoxisch. Der Mechanismus beruht auf dem im Metabolismus entstehenden Methyl diazoniumion, das die DNA methyliert. Hierbei ist insbesondere die Bildung von N7- und O6-Methylguanin zu nennen, welche zu Basenfehlpaarungen der DNA führt. Bei Ratten und Mäusen entstehen nach oraler Gabe hauptsächlich Dickdarntumoren, bei Ratten schon nach einmaliger Gabe. Bei Mäusen kommt es zu Blutgefäßtumoren, Tumoren der Perianaldrüsen, Uterus- und Lungentumoren. Diese Tumortypen wurden auch bei subkutaner (Ratte, Maus) und intraperitonealer Applikation (Maus) beobachtet. 1,2-Dimethylhydrazin bleibt wegen der eindeutigen kanzerogenen Wirkung weiterhin in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft.

MAK Wert. Bereits bei einer Exposition gegen eine geringe Dosis an 1,2-Dimethylhydrazin (0,32 mg/kg KG und Tag) wurden Leberschäden, Blutungen und Fibrosen bei Hunden festgestellt. Für die kanzerogene Wirkung steht die Genotoxizität im Vordergrund. Die Aufstellung einer Expositions-Risiko-Beziehung ist nicht möglich. Es kann kein MAK-Wert abgeleitet werden. Eine Spitzenbegrenzung entfällt.

Fruchtschädigende Wirkung. Zu 1,2-Dimethylhydrazin liegen keine Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität nach gültigen Prüfrichtlinien vor. Da kein MAK-Wert abgeleitet werden kann, entfällt die Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Keimzellmutagene Wirkung. Studien an Keimzellen liegen nicht vor. Basierend auf *In-vitro*- und *In-vivo*-Studien ist von einer methylierenden Wirkung von 1,2-Dimethylhydrazin auf die DNA auszugehen. In Spermazellen ist in der Gesamtschau der Datenlage zudem eine klastogene Wirkung der Substanz anzunehmen und eine mutagene Wirkung *in vivo* ist nachgewiesen. Die Erreichbarkeit der Keimzellen konnte gezeigt werden und es liegen indirekte Belege für eine genotoxische Wirkung durch den Nachweis methylierter DNA-Addukte im Hoden behandelte Tiere vor. Unter Berücksichtigung des strukturverwandten Stoffes 1,1-Dimethylhydrazin, für den eine keimzellmutagene Wirkung nachgewiesen und der in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft wurde (Hartwig und MAK Commission 2021), wird 1,2-Dimethylhydrazin ebenfalls in die Kategorie 3 A für Keimzellmutagene eingestuft.

Hautresorption. Valide Studien zur dermalen Aufnahme liegen nicht vor. Aufgrund der niedrigen dermalen LD₅₀-Werte von unter 1000 mg/kg KG (Abschnitt 5.1.3) und da es sich um eine genotoxische Substanz handelt, wird die Markierung mit „H“ für 1,2-Dimethylhydrazin beibehalten.

Sensibilisierende Wirkung. 1,2-Dimethylhydrazin ist seit 1979 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 1,2-Dimethylhydrazin in dieser Hinsicht freisprechen, wird die seit 1979 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

- Albanese R, Mirkova E, Gatehouse D, Ashby J (1988) Species-specific response to the rodent carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and 1,2-dibromo-3-chloropropane in rodent bone-marrow micronucleus assays. *Mutagenesis* 3(1): 35–38. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/3.1.35>
- 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>
- Ashby J, Mirkova E (1987) Re-evaluation of 1,2-dimethylhydrazine in the mouse bone marrow micronucleus assay: observation of a positive response. *Environ Mutagen* 9(2): 177–181. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860090208>
- 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, Du Plessis LR, Weingrill CLV (1985) Spin-trapping of methyl radical in the oxidative metabolism of 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Biophys Res Commun* 126(2): 853–858. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-291X\(85\)90263-3](https://doi.org/10.1016/0006-291X(85)90263-3)
- Autrup H, Harris CC, Schwartz RD, Trump BF, Smith L (1980 a) Metabolism of 1,2-dimethylhydrazine by cultured human colon. *Carcinogenesis* 1(5): 375–380. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/1.5.375>
- Autrup H, Schwartz RD, Essigmann JM, Smith L, Harris CC, Trump BF (1980 b) Metabolism of aflatoxin B₁, benzo[a]pyrene, and 1,2-dimethylhydrazine by cultured rat and human colon. *Teratog Carcinog Mutagen* 1(1): 3–13. DOI: <https://doi.org/10.1002/tcm.1770010103>
- Bedell MA, Lewis JG, Billings KC, Swenberg JA (1982) Cell specificity in hepatocarcinogenesis: preferential accumulation of O⁶-methylguanine in target cell DNA during continuous exposure of rats to 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res* 42(8): 3079–3083
- 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)
- Beniashvili DS, Turusov VS, Krutovskikh VA, Sartania MS (1992) Tumor induction in monkeys after administration of dimethylhydrazine. *Jpn J Cancer Res* 83(6): 584–587. DOI: <https://doi.org/10.1111/j.1349-7006.1992.tb00129.x>
- Boffa LC, Gruss RJ, Allfrey VG (1982) Aberrant and nonrandom methylation of chromosomal DNA-binding proteins of colonic epithelial cells by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res* 42(2): 382–388
- Bolognesi C, Boffa LC (1986) Correlation between incidence of 1,2-dimethylhydrazine-induced colon carcinomas and DNA damage in six genetically different mouse strains. *Cancer Lett* 30(1): 91–95. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(86\)90137-0](https://doi.org/10.1016/0304-3835(86)90137-0)
- Brambilla G, Cavanna M, Parodi S, Sciabà L, Pino A, Robbiano L (1978) DNA damage in liver, colon, stomach, lung and kidney of BALB/c mice treated with 1,2-dimethylhydrazine. *Int J Cancer* 22(2): 174–180. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910220211>
- Bronzetti G, Cini M, Fiorio R (1996) Induction of HGPRT⁻ mutants by 1,2-dimethylhydrazine, azoximethane and N-nitrosodimethylamine in V79 Chinese hamster cell line. *Mutat Res* 360(3): 288–289. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0165-1161\(96\)90185-5](https://doi.org/10.1016/s0165-1161(96)90185-5)
- Chikura S, Okada Y, Kimoto T, Kaneko H, Miura D, Kasahara Y (2016) Report on the rat Pig-a assay using an anti-rat erythroid marker HIS49 antibody in a single dose study of 1,2-dimethylhydrazine. *Mutat Res* 811: 21–28. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2016.02.008>
- Couch DB, Gingerich JD, Stuart E, Heddle JA (1986) Induction of sister chromatid exchanges in murine colonic tissue. *Environ Mutagen* 8(4): 579–587. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860080409>
- Criswell KA, Krishna G, Zielinski D, Urda GA, Juneau P, Bulera S, Bleavins MR (2003) Validation of a flow cytometric acridine orange micronuclei methodology in rats. *Mutat Res* 528(1–2): 1–18. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0027-5107\(03\)00077-0](https://doi.org/10.1016/S0027-5107(03)00077-0)
- De Flora S (1981) Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2(4): 283–298. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/2.4.283>

- DeRubertis FR, Craven PA (1980) Early alterations in rat colonic mucosal cyclic nucleotide metabolism and protein kinase activity induced by 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Res* 40(12): 4589–4598
- EFSA (European Food Safety Authority) (2012) Guidance on selected default values to be used by the EFSA Scientific Committee, Scientific Panels and Units in the absence of actual measured data. *EFSA J* 10(3): 2579. DOI: <https://doi.org/10.2903/j.efsa.2012.2579>
- Erikson JM, Prough RA (1986) Oxidative metabolism of some hydrazine derivatives by rat liver and lung tissue fractions. *J Biochem Toxicol* 1(1): 41–52. DOI: <https://doi.org/10.1002/jbt.2570010106>
- Feinberg A, Zedeck MS (1980) Production of a highly reactive alkylating agent from the organospecific carcinogen methylazoxymethanol by alcohol dehydrogenase. *Cancer Res* 40(12): 4446–4450
- Fiala ES (1977) Investigations into the metabolism and mode of action of the colon carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane. *Cancer* 40(5 Suppl): 2436–2445. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(197711\)40:5+<2436::aid-cnrc2820400908>3.0.co;2-u](https://doi.org/10.1002/1097-0142(197711)40:5+<2436::aid-cnrc2820400908>3.0.co;2-u)
- Fiala ES, Kulakis C, Bobotas G, Weisburger JH (1976) Detection and estimation of azomethane in expired air of 1,2-dimethylhydrazine-treated rats. *J Natl Cancer Inst* 56(6): 1271–1273. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/56.6.1271>
- Glauert HP, Bennink MR (1983) Metabolism of 1,2-dimethylhydrazine by cultured rat colon epithelial cells. *Nutr Cancer* 5(2): 78–86. DOI: <https://doi.org/10.1080/01635588309513782>
- Goldberg MT, Blakey DH, Bruce WR (1983) Comparison of the effects of 1,2-dimethylhydrazine and cyclophosphamide on micronucleus incidence in bone marrow and colon. *Mutat Res* 109(1): 91–98. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(83\)90098-2](https://doi.org/10.1016/0027-5107(83)90098-2)
- Goldberg MT, Schop RN, Reidy JA (1991) Assessment of 1,2-dimethylhydrazine in bone marrow micronucleus assay: variations in protocol and response. *Environ Mol Mutagen* 17(3): 155–162. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2850170304>
- 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>
- Hamada S, Sutou S, Morita T, Wakata A, Asanami S, Hosoya S, Ozawa S, Kondo K, Nakajima M, Shimada H, Osawa K, Kondo Y, Asano N, Sato S, Tamura H, Yajima N, Marshall R, Moore C, Blakey DH, Schechtman LM, Weaver JL, Torous DK, Proudlock R, Ito S, Namiki C, Hayashi M (2001) Evaluation of the rodent micronucleus assay by a 28-day treatment protocol: summary of the 13th collaborative study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test (CSGMT)/Environmental Mutagen Society of Japan (JEMS)-Mammalian Mutagenicity Study Group (MMS). *Environ Mol Mutagen* 37(2): 93–110. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.1017>
- Harbach PR, Swenberg JA (1981) Effects of selenium on 1,2-dimethylhydrazine metabolism and DNA alkylation. *Carcinogenesis* 2(7): 575–580. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/2.7.575>
- Harris CC, Autrup H, Stoner GD, McDowell EM, Trump BF, Schafer P (1977) Metabolism of dimethylnitrosamine and 1,2-dimethylhydrazine in cultured human bronchi. *Cancer Res* 37(7): 2309–2311
- Hartwig A, MAK Commission (2021) 1,1-Dimethylhydrazin. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 6(4): Doc076. DOI: https://doi.org/10.34865/mb5714d6_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>
- Hawks A, Hicks RM, Holsman JW, Magee PN (1974) Morphological and biochemical effects of 1,2-dimethylhydrazine and 1-methylhydrazine in rats and mice. *Br J Cancer* 30(5): 429–439. DOI: <https://doi.org/10.1038/bjc.1974.217>
- 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>
- Horsfall MJ, Gordon AJE, Burns PA, Zielenska M, van der Vliet GME, Glickman BW (1990) Mutational specificity of alkylating agents and the influence of DNA repair. *Environ Mol Mutagen* 15(2): 107–122. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2850150208>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) 1,2-Dimethylhydrazine. In: *Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans*, Bd 71. IARC Press, Lyon, 947–989. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bcce9c42ceec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 23 Sep 2019
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2019) 1,2-Dimethylhydrazin. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=034110>, abgerufen am 06 Jun 2019
- Izumi K, Otsuka H, Furuya K, Akagi A (1979) Carcinogenicity of 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride in BALB/c mice: Influence of the route of administration and dosage. *Virchows Arch A Pathol Anat Histol* 384(3): 263–267. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00428228>
- Jackson PE, Cooper DP, O'Connor PJ, Povey AC (1999) The relationship between 1,2-dimethylhydrazine dose and the induction of colon tumours: tumour development in female SWR mice does not require a K-ras mutational event. *Carcinogenesis* 20(3): 509–513. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/20.3.509>
- James JT, Autrup H (1983) Methylated DNA adducts in the large intestine of ICR/Ha and C57BL/Ha mice given 1,2-dimethylhydrazine. *J Natl Cancer Inst* 70(3): 541–546
- Jenkins GJS, de G Mitchell I, Parry JM (1997) Enhanced restriction site mutation (RSM) analysis of 1,2-dimethylhydrazine induced mutations, using endogenous p53 intron sequences. *Mutagenesis* 12(3): 117–123. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/12.3.117>

- Jikihara H, Qi G, Nozoe K, Hirokawa M, Sato H, Sugihara Y, Shimamoto F (2015) Aged garlic extract inhibits 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumor development by suppressing cell proliferation. *Oncol Rep* 33(3): 1131–1140. DOI: <https://doi.org/10.3892/or.2014.3705>
- Jucá MJ, Bandeira BC, Carvalho DS, Leal AT (2014) Comparative study of 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane on the induction of colorectal cancer in rats. *J Coloproctol (Rio J)* 34(3): 167–173. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jcol.2014.06.003>
- Kang JO, Slater G, Aufses AH Jr, Cohen G (1988) Production of ethane by rats treated with the colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine. *Biochem Pharmacol* 37(15): 2967–2971. DOI: [https://doi.org/10.1016/0006-2952\(88\)90283-3](https://doi.org/10.1016/0006-2952(88)90283-3)
- 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>
- Kennedy GL Jr (2012) Alkylpyridines and miscellaneous organic nitrogen compounds. In: Bingham E, Cofrancesco J (Hrsg) *Patty's toxicology*, 6. Aufl, Bd 1. John Wiley and Sons, Hoboken, NJ, 874–885
- Kerklaan PRM, Bouter S, Zijlstra JA, Mohn GR (1986) The effect of mixed-function oxidase and amine oxidase inhibitors on the activation of dialkylnitrosamines and 1,2-dimethylhydrazine to bacterial mutagens in mice. *J Cancer Res Clin Oncol* 111(3): 196–202. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00389234>
- Kitchin KT, Brown JL (1996) Dose-response relationship for rat liver DNA damage caused by 1,2-dimethylhydrazine. *Toxicology* 114(2): 113–124. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0300-483X\(96\)03478-6](https://doi.org/10.1016/S0300-483X(96)03478-6)
- Kucab JE, Zou X, Morganello S, Joel M, Nanda AS, Nagy E, Gomez C, Degasperis A, Harris R, Jackson SP, Arlt VM, Phillips DH, Nik-Zainal S (2019) A compendium of mutational signatures of environmental agents. *Cell* 177(4): 821–836. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.cell.2019.03.001>
- Kumar A, Singh NK, Sinha PR (2010) Inhibition of 1,2-dimethylhydrazine induced colon genotoxicity in rats by the administration of probiotic curd. *Mol Biol Rep* 37(3): 1373–1376. DOI: <https://doi.org/10.1007/s11033-009-9519-1>
- Kumari HL, Kamat PL, D'Ambrosio SM, Witiak DT, Milo GE (1985) A comparative study of dimethylhydrazine regioisomers and the methylazoxymethanol metabolite of 1,1- and 1,2-dimethylhydrazine in relation to transformation of human fibroblasts. *Cancer Lett* 29(3): 264–275. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(85\)90136-3](https://doi.org/10.1016/0304-3835(85)90136-3)
- Lewis JG, Swenberg JA (1983) The kinetics of DNA alkylation, repair and replication in hepatocytes, Kupffer cells, and sinusoidal endothelial cells in rat liver during continuous exposure to 1,2-dimethylhydrazine. *Carcinogenesis* 4(5): 529–536. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/4.5.529>
- Likhachev AJ, Margison GP, Montesano R (1977) Alkylated purines in the DNA of various rat tissues after administration of 1,2-dimethylhydrazine. *Chem Biol Interact* 18(2): 235–240. DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(77\)90009-6](https://doi.org/10.1016/0009-2797(77)90009-6)
- MacRae WD, Stich HF (1979) Induction of sister-chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells by thiol and hydrazine compounds. *Mutat Res* 68(4): 351–365. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(79\)90167-8](https://doi.org/10.1016/0165-1218(79)90167-8)
- Malaveille C, Brun G, Bartsch H (1983) Studies on the efficiency of the Salmonella/rat hepatocyte assay for the detection of carcinogens as mutagens: activation of 1,2-dimethylhydrazine and procarbazine into bacterial mutagens. *Carcinogenesis* 4(4): 449–455. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/4.4.449>
- 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)
- Meli C, Seeberg AH (1990) Activity of 1,2-dimethylhydrazine in the mouse bone marrow micronucleus assay using a triple- and a single-dosing protocol. *Mutat Res* 234(3–4): 155–159. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(90\)90008-C](https://doi.org/10.1016/0165-1161(90)90008-C)
- Meshkinpour H, Hollander D, Harmon D, Koyama S (1984) Colonic absorption of 1,2-dimethylhydrazine (DMH) in the rat. *Gen Pharmacol* 16(1): 61–64. DOI: [https://doi.org/10.1016/0306-3623\(85\)90271-x](https://doi.org/10.1016/0306-3623(85)90271-x)
- Mirsalis JC, Tyson CK, Butterworth BE (1982) Detection of genotoxic carcinogens in the in vivo-in vitro hepatocyte DNA repair assay. *Environ Mutagen* 4(5): 553–562. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860040506>
- 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>
- Moriya M, Ohta T, Sugiyama F, Miyazawa T, Shirasu Y (1979) Assay for mutagenicity of bile in Sprague-Dawley rats treated subcutaneously with intestinal carcinogens. *J Natl Cancer Inst* 63(4): 977–982. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/63.4.977>
- Morrison V, Ashby J (1995) High resolution rodent bone marrow micronucleus assays of 1,2-dimethylhydrazine: implication of systemic toxicity and individual responders. *Mutagenesis* 10(2): 129–135. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/10.2.129>
- Nagasawa HT, Shirota FN, Matsumoto H (1972) Decomposition of methylazoxymethanol, the aglycone of cyasin in D₂O. *Nature* 236(5344): 234–235. DOI: <https://doi.org/10.1038/236234a0>
- Nauss KM, Locniskar M, Pavlina T, Newberne PM (1984) Morphology and distribution of 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride-induced colon tumors and their relationship to gut-associated lymphoid tissue in the rat. *J Natl Cancer Inst* 73(4): 915–924. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/73.4.915>

- Neft RE, Conner MK (1989) Induction of sister chromatid exchange in multiple murine tissues in vivo by various methylating agents. *Teratog Carcinog Mutagen* 9(4): 219–237. DOI: <https://doi.org/10.1002/tcm.1770090405>
- Netto LES, RamaKrishna NVS, Kolar C, Cavalieri EL, Rogan EG, Lawson TA, Augusto O (1982) Identification of C⁸-methylguanine in the hydrolyses of DNA from rats administered 1,2-dimethylhydrazine. Evidence for in vivo DNA alkylation by methyl radicals. *J Biol Chem* 267(30): 21524–21527. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0021-9258\(19\)36641-4](https://doi.org/10.1016/S0021-9258(19)36641-4)
- Netto LES, Leite LC, Augusto O (1988) Hemoglobin-mediated oxidation of the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine to methyl-radicals. *Arch Biochem Biophys* 266(2): 562–572. DOI: [https://doi.org/10.1016/0003-9861\(88\)90289-5](https://doi.org/10.1016/0003-9861(88)90289-5)
- Newaz SN, Fang W-F, Strobel HW (1983) Metabolism of the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine by isolated human colon microsomes and human colon tumor cells in culture. *Cancer* 52(5): 794–798. DOI: [https://doi.org/10.1002/1097-0142\(19830901\)52:5<794::aid-cnrcr2820520507>3.0.co;2-g](https://doi.org/10.1002/1097-0142(19830901)52:5<794::aid-cnrcr2820520507>3.0.co;2-g)
- Newell LE, Heddle JA (2004) The potent colon carcinogen, 1,2-dimethylhydrazine induces mutations primarily in the colon. *Mutat Res* 564(1): 1–7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2004.06.005>
- 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) (2020) 1,2-Dimethylhydrazine. ChemIDplus Data Bank. <https://chem.nlm.nih.gov/chemidplus/rn/540-73-8>, abgerufen am 23 Apr 2020
- 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
- O’Toole SM, Pegg AE, Swenberg JA (1993) Repair of O⁶-methylguanine and O⁴-methylthymidine in F344 rat liver following treatment with 1,2-dimethylhydrazine and O⁶-benzylguanine. *Cancer Res* 53(17): 3895–3898
- Parodi S, De Flora S, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bennicelli C, Brambilla G (1981) DNA-damaging activity in vivo and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives, as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res* 41(4): 1469–1482
- Perše M, Cerar A (2005) The dimethylhydrazine induced colorectal tumours in rat – experimental colorectal carcinogenesis. *Radiol Oncol* 39(1): 61–70
- Pienta RJ, Poiley JA, Leberz WB III (1977) Morphological transformation of early passage golden Syrian hamster embryo cells derived from cryopreserved primary cultures as a reliable in vitro bioassay for identifying diverse carcinogens. *Int J Cancer* 19(5): 642–655. DOI: <https://doi.org/10.1002/ijc.2910190508>
- 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)
- Pozharisski KM, Shaposhnikov JD, Petrov AS, Likhachev AJ (1976) Distribution of carcinogenic action of 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Z Krebsforsch Klin Onkol Cancer Res Clin Oncol* 87(1): 67–80. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00285075>
- Pozharisski KM, Likhachev AJ, Shaposhnikov JD, Petrov AS, Balansky RM (1977) Dependence of 1,2-dimethylhydrazine metabolism on its treatment schedule. *Cancer Lett* 2(4–5): 185–190. DOI: [https://doi.org/10.1016/s0304-3835\(77\)80019-0](https://doi.org/10.1016/s0304-3835(77)80019-0)
- Richardson FC, Dyroff MC, Boucheron JA, Swenberg JA (1985) Differential repair of O⁴-alkylthymidine following exposure to methylating and ethylating hepatocarcinogens. *Carcinogenesis* 6(4): 625–629. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/6.4.625>
- Rodriguez-Arnaiz R (1997) Genotoxic activation of hydrazine, two dialkylhydrazines, thiourea and ethylene thiourea in the somatic w/w+ assay of *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 395(2–3): 229–242. DOI: [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(97\)00159-9](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00159-9)
- 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
- Rothfuss A, O’Donovan M, De Boeck M, Brault D, Czich A, Custer L, Hamada S, Plappert-Helbig U, Hayashi M, Howe J, Kraynak AR, van der Leede B, Nakajima M, Priestley C, Thybaud V, Saigo K, Sawant S, Shi J, Storer R, Struwe M, Vock E, Galloway S (2010) Collaborative study on fifteen compounds in the rat-liver Comet assay integrated into 2- and 4-week repeat-dose studies. *Mutat Res* 702(1): 40–69. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2010.07.006>
- Sanger Institute (2019) Mutational signatures (v3-may 2019), COSMIC (Catalogue of somatic mutations in cancer) database. <https://cancer.sanger.ac.uk/cosmic/signatures>, abgerufen am 23 Okt 2019
- Schiestl RH (1993) Nonmutagenic carcinogens induce intrachromosomal recombination in dividing yeast cells. *Environ Health Perspect* 101(Suppl 5): 179–184. DOI: <https://doi.org/10.1289/ehp.93101s15179>
- Schiller CM, Walden R, Kee TE Jr (1979) Effects of hydrazine and its derivatives on the development of intestinal brush border enzymes. *Toxicol Appl Pharmacol* 49(2): 305–311. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(79\)90255-2](https://doi.org/10.1016/0041-008X(79)90255-2)

- Schiller CM, Curley WH, McConnell EE (1980) Induction of colon tumors by a single oral dose of 1,2-dimethylhydrazine. *Cancer Lett* 11(1): 75–79. DOI: [https://doi.org/10.1016/0304-3835\(80\)90131-7](https://doi.org/10.1016/0304-3835(80)90131-7)
- Sedgwick B (1992) Oxidation of methylhydrazines to mutagenic methylating derivatives and inducers of the adaptive response of *Escherichia coli* to alkylation damage. *Cancer Res* 52(13): 3693–3697
- Seiler JP (1977) Inhibition of testicular DNA synthesis by chemical mutagens and carcinogens. Preliminary results in the validation of a novel short term test. *Mutat Res* 46(4): 305–310. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(77\)90007-3](https://doi.org/10.1016/0165-1161(77)90007-3)
- Sina JF, Bean CL, Dysart GR, Taylor VI, Bradley MO (1983) Evaluation of the alkaline elution/rat hepatocyte assay as a predictor of carcinogenic/mutagenic potential. *Mutat Res* 113(5): 357–391. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(83\)90228-5](https://doi.org/10.1016/0165-1161(83)90228-5)
- Sohn OS, Ishizaki H, Yang CS, Fiala ES (1991) Metabolism of azoxymethane, methylazoxymethanol and N-nitrosodimethylamine by cytochrome P450IIE1. *Carcinogenesis* 12(1): 127–131. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/12.1.127>
- Springer P, Springer J, Oehlert W (1970) Die Vorstufen des 1,2-Dimethylhydrazin-induzierten Dick- und Dünndarmcarcinoms der Ratte. *Z Krebsforsch* 74(3): 236–240. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF00525456>
- Stoner GD, Greisiger EA, Schut HAJ, Pereira MA, Loeb TR, Klaunig JE, Branstetter DG (1984) A comparison of the lung adenoma response in strain A/J mice after intraperitoneal and oral administration of carcinogens. *Toxicol Appl Pharmacol* 72(2): 313–323. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(84\)90316-8](https://doi.org/10.1016/0041-008x(84)90316-8)
- Suzuki H, Takasawa H, Kobayashi K, Terashima Y, Shimada Y, Ogawa I, Tanaka J, Imamura T, Miyazaki A, Hayashi M (2008) Evaluation of a liver micronucleus assay with 12 chemicals using young rats (II): a study by the Collaborative Study Group for the Micronucleus Test/Japanese Environmental Mutagen Society-Mammalian Mutagenicity Study Group. *Mutagenesis* 24(1): 9–16. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/gen047>
- Tacchi-Bedford AM, Whyman GD, McLean AEM (1988) DNA alkylation by 1,2-dimethylhydrazine in the rat large intestine and liver: influence of diet and enzyme induction. *Toxicology* 50(2): 181–191. DOI: [https://doi.org/10.1016/0300-483X\(88\)90090-X](https://doi.org/10.1016/0300-483X(88)90090-X)
- Tao KS, Heddle JA (1994) The accumulation and persistence of somatic mutations in vivo. *Mutagenesis* 9(3): 187–191. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/9.3.187>
- Teague CA, Gavin JB, Herdson PB (1981) The response of three inbred strains of rat to the carcinogen 1,2-dimethylhydrazine. *Pathology* 13(3): 473–485. DOI: <https://doi.org/10.3109/00313028109059065>
- Tinwell H, Bandara L, Ashby J (1990) Activity of DMBA, DMH and CP in triple- and single-dose rodent bone-marrow micronucleus assay. *Mutat Res* 234(3–4): 195–198. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1161\(90\)90015-g](https://doi.org/10.1016/0165-1161(90)90015-g)
- 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, Wilson RB (1971) Blood vessel tumorigenesis by 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride (symmetrical). Gross, light and electron microscopic descriptions I. *Am J Pathol* 64(3): 585–594
- Toth B, Patil K (1982) A carcinogenicity dose response study by continuous administration of 1,2-dimethylhydrazine in mice. *Anticancer Res* 2(6): 365–368
- Trzos RJ, Petzold GL, Brunden MN, Swenberg JA (1978) The evaluation of sixteen carcinogens in the rat using the micronucleus test. *Mutat Res* 58(1): 78–86. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(78\)90097-6](https://doi.org/10.1016/0165-1218(78)90097-6)
- Turusov VS, Lanko NS, Krutovskikh VA, Parfenov YD (1982) Strain differences in susceptibility of female mice to 1,2-dimethyl-hydrazine. *Carcinogenesis* 3(6): 603–608. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/3.6.603>
- Turusov VS, Lanko NS, Parfenov YD, Gordon WP, Nelson SD, Hillery PS, Keefer LK (1988) Carcinogenicity of deuterium-labeled 1,2-dimethyl-hydrazine in mice. *Cancer Res* 48(8): 2162–2167
- Tyson CK, Mirsalis JC (1985) Measurement of unscheduled DNA synthesis in rat kidney cells following in vivo treatment with genotoxic agents. *Environ Mutagen* 7(6): 889–899. DOI: <https://doi.org/10.1002/em.2860070610>
- Vanhouwaert A, Vanparys P, Kirsch-Volders M (2001) The in vivo gut micronucleus test detects clastogens and aneugens given by gavage. *Mutagenesis* 16(1): 39–50. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/16.1.39>
- Visek WJ, Clinton SK, Imrey PB, Thursh DR, Truex CR, Alster JM, Anderson PA (1991) Dietary protein and chronic toxicity of 1,2-dimethylhydrazine fed to mice. *J Toxicol Environ Health* 32(4): 383–413. DOI: <https://doi.org/10.1080/15287399109531492>
- Wakata A, Miyamae Y, Sato S, Suzuki T, Morita T, Asano N, Awogi T, Kondo K, Hayashi M (1998) Evaluation of the rat micronucleus test with bone marrow and peripheral blood: summary of the 9th collaborative study by CSGMT/JEMS.MMS. Collaborative Study Group for the Micronucleus Test. Environmental Mutagen Society of Japan. Mammalian Mutagenicity Study Group. *Environ Mol Mutagen* 32(1): 84–100. DOI: [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1098-2280\(1998\)32:1<84::AID-EM10>3.0.CO;2-K](https://doi.org/10.1002/(SICI)1098-2280(1998)32:1<84::AID-EM10>3.0.CO;2-K)
- Wargovich MJ, Goldberg MT, Newmark HL, Bruce WR (1983) Nuclear aberrations as a short-term test for genotoxicity to the colon: evaluation of nineteen agents in mice. *J Natl Cancer Inst* 71(1): 133–137. DOI: <https://doi.org/10.1093/jnci/71.1.133>
- Watanabe MA, Koga T, Sugano M (1985) Influence of dietary cis- and trans-fat on 1,2-dimethylhydrazine-induced colon tumors and fecal steroid excretion in Fischer 344 rats. *Am J Clin Nutr* 42(3): 475–484. DOI: <https://doi.org/10.1093/ajcn/42.3.475>

- Watanabe K, Sakamoto K, Sasaki T (1996) Comparisons on chemically-induced mutagenicity among four bacterial strains, *Salmonella typhimurium* TA102 and TA2638, and *Escherichia coli* WP2/pKM101 and WP2 uvrA/pKM101: collaborative study I. *Mutat Res* 361(2-3): 143–155. DOI: [https://doi.org/10.1016/S0165-1161\(96\)90249-6](https://doi.org/10.1016/S0165-1161(96)90249-6)
- Wei X, Nowak M, Laferte S, Fontanie T (1996) Mutagenicity and toxicity of the DNA alkylation carcinogens 1,2-dimethylhydrazine and azoxymethane in *Escherichia coli* and *Salmonella typhimurium*. *Mutagenesis* 11(3): 241–245. DOI: <https://doi.org/10.1093/mutage/11.3.241>
- Wilpart M, Mainguet P, Maskens A, Roberfroid M (1983) Mutagenicity of 1,2-dimethylhydrazine towards *Salmonella typhimurium*, co-mutagenic effect of secondary biliary acids. *Carcinogenesis* 4(1): 45–48. DOI: <https://doi.org/10.1093/carcin/4.1.45>
- Wilson RB (1976) Species variation in response to dimethylhydrazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 38(3): 647–650. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008x\(76\)90196-4](https://doi.org/10.1016/0041-008x(76)90196-4)
- Winton DJ, Gooderham NJ, Boobis AR, Davies DS, Ponder BAJ (1990) Mutagenesis of mouse intestine in vivo using Dlb-1 specific locus test: studies with 1,2-dimethylhydrazine, dimethylnitrosamine, and the dietary mutagen 2-amino-3,8-dimethylimidazo[4,5-f]quinoxaline. *Cancer Res* 50(24): 7992–7996
- Wolter S, Frank N (1982) Metabolism of 1,2-dimethylhydrazine in isolated perfused rat liver. *Chem Biol Interact* 42(3): 335–344. DOI: [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(82\)90077-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(82)90077-1)
- von Wright A, Tikkanen L (1980) The comparative mutagenicities of hydrazine and its mono- and di-methyl derivatives in bacterial test systems. *Mutat Res* 78(1): 17–23. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(80\)90021-X](https://doi.org/10.1016/0165-1218(80)90021-X)
- Zeilmaker MJ, Horsfall MJ, van Helten JBM, Glickman BW, Mohn GR (1991) Mutational specificities of environmental carcinogens in the *lacI* gene of *Escherichia coli* H. V: DNA sequence analysis of mutations in bacteria recovered from the liver of Swiss mice exposed to 1,2-dimethylhydrazine, azoxymethane, and methylazoxymethanolacetate. *Mol Carcinog* 4(3): 180–188. DOI: <https://doi.org/10.1002/mc.2940040304>
- Zhurkov VS, Sycheva LP, Salamatova O, Vyskubenko IF, Feldt EG, Sherenesheva NI (1996) Selective induction of micronuclei in the rat/mouse colon and liver by 1,2-dimethylhydrazine: a seven-tissue comparative study. *Mutat Res* 368(2): 115–120. DOI: [https://doi.org/10.1016/0165-1218\(95\)00108-5](https://doi.org/10.1016/0165-1218(95)00108-5)
- Zijlstra JA, Vogel EW (1988) Influence of inhibition of the metabolic activation on the mutagenicity of some nitrosamines, triazenes, hydrazines and seniciphylline in *Drosophila melanogaster*. *Mutat Res* 202(1): 251–267. DOI: [https://doi.org/10.1016/0027-5107\(88\)90188-1](https://doi.org/10.1016/0027-5107(88)90188-1)

