

- 1984:
1. **Ann-Christin Hansson, Gunnar Höglund, Bengt Knave:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Neurotoxiska effekter av lösningsmedel i blandning.
  2. **Tord Kjellström, Paul Kennedy:**  
Criteria document for Swedish Occupational Standards. Beryllium.
  3. **Francesco Gamberale, Mikael Goldstein och Anders Kjellberg:**  
Utveckling och prövning av en ny metod att mäta upplevelse av ljud och buller.
  4. **Richard Ahlström, Birgitta Berglund, Ulf Berglund, Thomas Lindvall, Leif Nyberg, Sune Pettersson, Margita Wallin, Arne Wennberg, Håkan Åström:**  
Luktnecksättning hos tankrengörare.
  5. **Jan-Erik Hansson, Monika Attebrant Eriksson, Sven Carlsöö och Solweig Roxenhed:**  
Arbetsställningar och möbelutformning vid kontorsarbete.
  6. **Erik Lindberg och Karin Bergman:**  
Perkloretülen, alkohol och leverpåverkan hos arbetare i kemiska tvätterier.
  7. **Ole Ladefoged och Mette Boland Prior:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 46. Motorbensin.
  8. **Göran Hedenstierna, Rolf Alexandersson, Gunnar Rosén, Kjell Wimander och Ester Randma:**  
Subjektiva besvär och lungfunktion vid yrkesmässig exponering för sågångor.
  9. **Hans Malker och Jan Weiner:**  
Cancer-miljöregistret. Exempel på utnyttjande av registerepidemiologi inom arbetsmiljöområdet.
  10. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 1. Bakgrund, försöksplanering och resultat av klinisk undersökning.
  11. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 2. Handeksem, kontaktsensibilisering och förebyggande åtgärder.
  12. **Torkel Fischer och Ingela Rystedt:**  
Hudundersökning vid en hårdmetallindustri.  
Del 3. Epikutantestning: material, teknik och testreaktioner.
  13. **Sylvia Brusewitz och Arne Wennberg:**  
Kriteriedokument för gränsvärden. Butanol och butylacetat.
  14. **Ann-Sofie Ljungberg och Åsa Kilbom:**  
Lyftarbete och fysisk belastning hos sjukvårdspersonal inom långvården.
  15. **Kent Wrangskog:**  
Interlaboratoriekontroll avseende bestämning av bly i blod.
  16. **Kjell Hansson-Mild, Monica Sandström, Erik Odeblad, Karin Åsberg, Sören Lovtrup:**  
Effekter av långvarig exponering med låg-intensiva radiofrekventa fält på cho celler i kultur.
  17. **Carl-Johan Göthe, Anders Carlsson och Per Gustavsson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 47. Halotan.
  18. **Birgitta Kolmodin-Hedman, Åke Swensson:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 48. Svaveldioxid.
  19. **Lars Olander:**  
Svetsröksplymer.
  20. **Principer och rekommendationer för provtagning och analys av ämnen upptagna på listan över hygieniska gränsvärden.**
  21. **Staffan Krantz, Gösta Lindstedt, Lenart Lundgren, Ulf Palmqvist, Cherylyn Tillman och Ulf Ulfvarson:**  
Interlaboratoriekontroll av yrkeshygieniska luftanalyser. Provförställning, metodbrister, reproducerbarhet i analysen.
  22. **Johnny Hedendahl, Ewa Jacobsson och Ulf Landström:**  
Lågfrekvent buller och rena toner i hytter. I. Bakgrund samt bedömningsförfarande avseende lågfrekvent buller och rena toner i hytter. II. Lågfrekvent buller och rena toner i hytter inom sågverk, cellulosaindustri och järn/stålverk.
  23. **Carl-Göran Ohlson och Christer Hogstedt:**  
Dödsorsaker och cancerincidens bland asbestcementarbetare i mellansverige – Kohortstudie.
  24. **Mari Antti-Poika:**  
Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 49. Furfurylalkohol.
  25. **Gudrun Hedberg och Kjell Niemi:**  
Tankbilförarens arbetsmiljö. En ergonomisk och arbetsfysiologisk studie.
  26. **Bengt Sjögren, Vitauts Lidums, Marianne Håkansson och Lars Hedström:**  
Aluminium i luft och urin vid svetsning i aluminium.
  27. **Carl-Göran Ohlson, Christer Hogstedt, Jaak Kiviloog och Gunnar Thiringer:**  
Validering av frågeformulär för luftvägsymtom.
  28. **Nordiska expertgruppen för gränsvärdesdokumentation. 50. Benomyl.**
  29. **ICOST. International Conference on Organic Solvent Toxicity. Stockholm October 15–17, 1984. Abstract book.**

NORDISKA EXPERTGRUPPEN FÖR

GRÄNSVÄRDESDOKUMENTATION

56

HYDRAZIN OCH HYDRAZINSALTER

Bodil M. Jakobsen

Allan Astrup Jensen

Köbenhavn, mars 1985.

ISBN 91-7464-249-9

ISSN 0346-7821

## ARBETE OCH HÄLSA

Redaktör: Irma Åstrand

Redaktionskommitté: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz och Olof Vesterberg.

Arbetskyddsstyrelsen, 171 84 Solna

Nordisk Ministerråd har siden 1977 ydet bidrag til et projekt med det formål at skabe et dokumentationsgrundlag for fastsættelse af hygiejniske grænseværdier. Til styring af dette arbejde er der nedsat en ekspertgruppe med følgende sammensætning:

Børge Fallentin	Arbejdsmiljøinstituttet, København
Torkell Johannesson	Farmakologiska Institutionen, Islands universitet, Reykjavik
Tor Norseth	Yrkeshygienisk institutt, Oslo
Vesa Riihimäki	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Anna Maria Seppäläinen	Institutet för arbetshygien, Helsingfors
Ole Svane	Direktoratet for arbejdstilsynet, København
Åke Swensson, ordf.	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna
Hans Tjörn	Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo
Ulf Ulfvarson	Arbetarskyddsstyrelsen, Solna

Målsætningen er med støtte i en gennemgang og vurdering af den foreliggende litteratur om muligt at opstille dosis-effekt og dosis-respons relationer, som kan lægges til grund for diskussionen om en hygiejnisk grænseværdi. Ekspertgruppen skal derimod ikke give direkte forslag til hygiejniske grænseværdier.

Litteratursøgning og indsamling af materiale foretages af et sekretariat ved dokumentalist G. Heimbürger. Sekretariatet er placeret ved arbetsmedicinska avdelningen, Arbetarskyddsstyrelsen, Solna.

Vurderingen af det indsamlede materiale og udarbejdelse af præliminære dokumentudkast, som udgør grundlaget for ekspertgruppens stillingtagen, udføres i de enkelte lande af personer, der er udpeget af de respektive landes deltagere i ekspertgruppen.

I dokumentet er der kun medtaget litteratur, som er bedømt til

at være pålideligt og af betydning for grænseværdidiskussionen.

Biologiske koncentrationer er angivet i mol/l eller mg/kg; luftkoncentrationer i mg/m<sup>3</sup>. Hvis koncentrationerne i de refererede arbejder ikke er udtrykt i disse enheder, er de regnet om med angivelse af oprindelig værdi og enhed i parentes.

Vurderingen af det indsamlede litteraturmateriale og sammenfatningen af arbejdsudkastet, som ligger til grund for det foreliggende dokument, er udført af cand.scient. Bodil M. Jakobsen og cand.scient. Allan Astrup Jensen, Arbejds miljøinstituttet, København.

Referent: Tor Norseth.

Dokumentforslaget blev diskuteret i ekspertgruppen ved mødet i januar 1984. Efter bearbejdning blev dokumentet accepteret på ekspertgruppens møde den 25-26. april 1984 i sin nuværende form.

## INDHOLDSFORTEGNELSE

BAGGRUND	7
FYSISK-KEMISKE DATA	7
TOKSIKOLOGI	11
1.	METABOLISK MODEL
1.1	Optagelse
1.1.1	Lunger
1.1.2	Hud
1.1.3	Mave-tarmkanal
1.2	Distribution
1.3	Biotransformation
1.4	Eliminering
1.4.1	Åndedrætsorganer
1.4.2	Nyrer
1.4.3	Mave-tarmkanal
1.5	Biologiske halveringstider
1.6	Faktorer, der påvirker den metaboliske model
2.	TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER
3.	ORGANEFFEKTER
3.1	Hud, slimhinder, konjunktiva
3.1.1	Hud
3.1.2	Konjunktiva
3.2	Åndedrætsorganer
3.3	Lever
3.4	Nyrer
3.5	Blod og bloddannende organer
3.6	Mave-tarmkanal
3.7	Hjerte og blodkar
3.8	Det centrale nervesystem
3.9	Det perifere nervesystem
3.10	Reproduktionsorganer
3.11	Foster
4.	ALLERGI
4.1	Hud
5.	GENOTOKSISKE EFFEKTER

6.	<b>CANCEROGENE EFFEKTER</b>	27
6.1	Administration via mavesonde	27
6.2	Administration med drikkevandet	28
6.3	Intraperitoneal administration	29
6.4	Inhalation	30
6.5	Human eksponering	31
6.6	Hæmning af tumorudvikling	31
7.	<b>EKSPONERINGSINDIKATORER</b>	32
7.1	Luftkoncentration	32
7.2	Biologiske indikatorer	32
8.	<b>SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING, EFFEKT OG RESPONS</b>	32
8.1	Effekter af engangseksponering	32
8.1.1	Akutte forbigående effekter	32
8.1.2	Irreversible effekter	33
8.2	Effekter af længerevarende eksponering	33
8.2.1	Forbigående effekter	33
8.2.2	Irreversible effekter	33
9.	<b>FORSKNINGSBEHOV</b>	35
10.	<b>DISKUSSION OG VURDERING</b>	35
11.	<b>SAMMENFATNING</b>	37
12.	<b>SUMMARY</b>	37
13.	<b>LITTERATURFORTEGNELSE</b>	40
APPENDIX I :	Liste over tilladte eller anbefalede højeste værdier i luft	55
	Litteraturfortegnelse til appendix I.	56
APPENDIX II :	Prøvetagning og analysemetoder	58
	Litteraturfortegnelse til appendix II.	61
APPENDIX III:	Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.	64

**BAGGRUND**

Hydrazin blev opdaget i 1887, og en teknisk syntesemetode blev udviklet i 1907, men hydrazin blev først af industriel betydning omkring 2. Verdenskrig, da det blev indført som raket- og jet-brændstof. Anvendelsen af vandfrit hydrazin som brændstof, bl.a. til nædmotorer i militære kampfly, er stadig vigtig.

Hydrazinsalte anvendes til mange formål, så som reduktionsmiddel, flusmiddel ved lodning, fotografisk fremkaldelse, katalysator, analytisk reagens og chlorrensere. Meget vigtig er anvendelsen som oxygenfanger (korrosionhæmmer) i cirkulerende vand, f.eks. i kedelanlæg.

Hydrazin anvendes i den organiske syntese bl.a. til fremstilling af alkylhydraziner og acylhydraziner (hydrazider). Vigtige produkter er pesticiderne: Maleinsyrehydrazid og amitrol samt lægemidlerne: Hydralazin, procarbazin og isoniazid.

Hydrazin er blevet påvist at forekomme i tobaksrøg.

**FYSISK-KEMISKE EGENSKABER**

(19, 38a, 80, 108a)

Kemisk navn	Hydrazin
CAS-nummer	302-01-2
Synonymer	Dinitrogentetrahydrid, diazan, diamid.
Bruttoformel	$N_2H_4$
Strukturformel	$\begin{array}{c} \text{H} & & \text{H} \\ & \diagdown & / \\ & \text{N}-\text{N} & \\ & / & \diagdown \\ \text{H} & & \text{H} \end{array}$
Almene egenskaber	Farveløs, olieagtig væske med en gennemtrængende lugt, (lugtgrænse 3-4 ppm) som minder om ammoniak, men er mere fiskeagtig. Væsken reagerer basisk i vandig opløsning og virker reducerende. Er meget polær og vandsugende (ryger). Reagerer voldsomt med

	oxygen og metaloxider. Danner salte.
Molekylvægt	32,05
Smeltepunkt	2,0°C
Kogepunkt	113,5°C
Densitet $d_4^{20}$	1,0083
Flammepunkt	52°C
Damptryk (20°C)	10,4 mmHg
Mætningskoncentration	18,2 g/m <sup>3</sup>
Omregningsfaktorer (25°C)	1 ppm = 1,31 mg/m <sup>3</sup> 1 mg/m <sup>3</sup> = 0,76 ppm
Opløselighed	Fuldstændig blandbar med vand og lavere alkoholer. Delvist blandbar med mindre polære organiske opløsningsmidler.

Kemisk navn	<b>Hydrazinhydrat</b>
CAS-nummer	7803-57-8
Bruttoformel	$N_2H_6O$
Almene egenskaber	Farveløs, rygende væske. Ætsende, stærkt reducerende. Stærk base.
Molekylvægt	50,06
Smeltepunkt	- 60°C
Kogepunkt (1 atm.)	118°C (120,3°C azeotropt med vand)
Densitet $d_4^{21}$	1,03
Opløselighed	Blandbar med vand og alkohol. Uopløselig i chloroform og ether.

Kemisk navn	<b>Hydraziniumbromid</b>
CAS-nummer	-
Synonymer	Hydrazinhydrobromid, hydrazinmonobromid.
Bruttoformel	$N_2H_5Br$
Almene egenskaber	Farveløse krystalflager
Molekylvægt	112,98

Smeltepunkt	81-87°C. Dekomponerer ved omkring 190°C.
Densitet	?
Opløselighed	Opløselig i vand og lavere alkoholer. Uopløselig i de fleste organiske opløsningsmidler.

Kemisk navn	<b>Hydraziniumchlorid</b>
CAS-nummer	-
Synonymer	Hydrazinmonochlorid
Bruttoformel	$N_2H_5Cl$
Almene egenskaber	Farveløse krystaller
Molekylvægt	68,5
Smeltepunkt	87-92°C. Dekomponerer ved omkring 240°C.
Densitet	?
Opløselighed	Opløselig i vand og noget opløselig i lavere alkoholer. Uopløselig i de fleste organiske opløsningsmidler.

Kemisk navn	<b>Hydraziniumdichlorid</b>
CAS-nummer	5341-61-7
Synonymer	Hydrazindihydrochlorid
Bruttoformel	$N_2H_6Cl_2$
Almene egenskaber	Farveløse krystaller
Molekylvægt	104,98
Smeltepunkt	198°C
Densitet	1,42
Opløselighed	Letopløselig i vand. Svagt opløselig i alkohol.

Kemisk navn	<b>Hydraziniumnitrat</b>
CAS-nummer	-
Synonymer	Hydrazinnitrat
Bruttoformel	$N_3H_5O_3$

Almene egenskaber	Eksplosiv
Molekylvægt	95
Smeltepunkt	?
Densitet	?
Opløselighed	?
Kemisk navn	Hydraziniumiodid
CAS-nummer	10039-55-1
Synonymer	Hydrazinmoniodid
Bruttoformel	$N_2H_5I$
Almene egenskaber	Farveløse krystaller
Molekylvægt	159,97
Smeltepunkt	124-126°C
Densitet	?
Opløselighed	Opløselig i vand. Uopløselig i alkohol og ether.

Kemisk navn	Hydraziniumperchlorat
CAS-nummer	-
Synonymer	Hydrazinperchlorat
Bruttoformel	$N_2H_4O_4Cl (+ \frac{1}{2} H_2O)$
Almene egenskaber	Fast stof, eksplosivt.
Molekylvægt	140,5
Smeltepunkt	137°C
Densitet	1,939
Opløselighed	Dekomponerer i vand. Uopløselig i ether, benzen, chloroform og carbondisulfid.

Kemisk navn	Hydraziniumsulfat
CAS-nummer	10034-93-2
Synonymer	Hydrazinsulfat
Bruttoformel	$N_2H_4SO_4$
Almene egenskaber	Farveløse krystaller
Molekylvægt	130,12
Smeltepunkt	254°C

Densitet	1,378
Opløselighed	Opløselig i varmt vand. Uopløselig i alkohol
Kemisk navn	Hydraziniumtartrat
CAS-nummer	634-62-8
Synonymer	Hydrazinhydrogentartrat
Bruttoformel	$C_4N_2H_{10}O_6$
Almene egenskaber	Farveløse krystaller
Molekylvægt	182,14
Smeltepunkt	182-183°C
Densitet	?
Opløselighed	Opløselig i vand (6g/100ml v.0°C)

## TOKSIKOLOGI

### 1. METABOLISK MODEL

#### 1.1 Optagelse

##### 1.1.1. Lunger

Hydrazins betydelige akutte giftighed overfor mus og rotter ved inhalationsforsøg (se tabel 1) viser, at hydrazin kan optages gennem lungerne (42).

Ved rotteforsøg er fundet en lineær sammenhæng mellem luftkoncentrationen af hydrazin og logaritmen til blod-hydrazin koncentrationen. Ved 3 mg/m<sup>3</sup> var blodkoncentrationen af hydrazin f.eks. 2 nmol/ml, og ved 20-25 mg/m<sup>3</sup> var den 100 nmol/ml (26).

##### 1.1.2. Hud

En dosis på 2 dråber, henholdsvis 3 ml, vandfrit hydrazin tilført en barberet hudflade på rotter, henholdsvis kaniner, var dødelig (98). Ved påføring af fra 3 til 15 mmol hydrazin/kg lgv. på hunde sås en hurtig og effektiv optagelse igennem huden. I løbet af 30 sekunder kunne hydrazin bestemmes i blodet, og koncentrationen steg de første 20-40 minutter (89).

Tabel 1: Akut toksicitet af hydrazin og salte.

Dyreart	LD <sub>50</sub>	Adm.vej	Hydrazin	Hydrazin- hydrat	Hydrazi- niumdi- chlorid	Hydrazi- nium- sulfat
Hund	LD <sub>50</sub> **	iv	25	-	53	-
Mus	LD <sub>50</sub>	oral	59	83	126	456 740
	LD <sub>50</sub>	iv	57	-	122	-
	LD <sub>50</sub>	ip	-	-	133	152
	LC <sub>50</sub> ***	ihl	378/4H (252*/4H)	-	-	-
Rotte	LD <sub>50</sub>	oral	60	129	128	601
	LD <sub>50</sub>	iv	55	-	118	-
	LD <sub>50</sub>	ip	59-76	80-100	126	230
	LC <sub>50</sub>	ihl	747/4H (570*/4H)	-	-	-
	LC <sub>50</sub>	ihl	105/4H (80*/4H)	-	-	-
Kanin	LD <sub>50</sub>	oral	-	55	-	-
	LD <sub>50</sub>	iv	20-34	25	-	-
	LD <sub>50</sub>	hud	91	-	-	-
Marsvin	LD <sub>50</sub>	oral	-	40	-	-
	LD <sub>50</sub>	hud	190	-	-	-
Hamster	LC <sub>50</sub>	ihl	3386/1H (2585/1H)	-	-	-

\* 14 dages observationsperiode.

\*\* Enhed for LD<sub>50</sub> er mg/kg legemsvægt.

\*\*\* Enhed for LC<sub>50</sub> er mg/m<sup>3</sup> (ppm).

Referencer (6, 19, 20, 42, 64, 80, 81, 109).

Der er ikke offentliggjort undersøgelser af hydraziniumsaltes hudoptagelse, men på baggrund af disses mindre lipophilitet må en tilsvarende mindre gennemtrængelighed af huden forventes.

### 1.1.3. Mave-tarmkanalen

Hydrazin og hydraziniumdichlorid har nogenlunde samme akutte giftighed ved peroral tilførsel som ved intravenøs og intraperitoneal indsprøjtning. Dette kan være et indirekte tegn på en næsten fuldstændig optagelse i mave-tarmkanalen. For hydraziniumsulfat er optagelsen formodentlig mindre, da oral LD<sub>50</sub> er betydeligt højere end ved intraperitoneal administration.

### 1.2. Distribution

Hos rotter injiceret subcutant med en vandig opløsning af hydrazin (60 mg/kg) kunne 8,4% af den administrerede dosis hydrazin genfindes i urinen efter 2 timer. Hud og muskler indeholdt tilsammen en tilsvarende mængde hydrazin, men koncentrationen var lav. Den højeste koncentration fandtes i nyrerne (56,4 µg/g), dernæst milten (18,6 µg/g), lunger (16,2 µg/g), hjertet (14,6 µg/g), blodet (11,3 µg/g), leveren (11,3 µg/g), mave-tarmkanal (incl. indhold: 8,6 µg/g) og hjernen (5,5 µg/g). Koncentrationen i fedtvæv var meget lav (0,8 µg/g). I urinen var koncentrationen 792 µg/g. Ialt kunne kun genfindes ca. 22% af den injicerede dosis. Efter 20 timer var koncentrationen af hydrazin i organerne langt mindre. Den højeste koncentration (8,1 µg/g) var fortsat i nyrerne. Koncentrationen i urinen var kun faldet en anelse til 663 µg/g. Af den injicerede hydrazinmængde kunne kun ca. 29% genfindes i urin og organer (23).

En lignende fordeling af hydrazin i kroppen blev bestemt i en nyere undersøgelse af Nelson og Gordon (61) efter en intraperitoneal administration af 1 mmol hydraziniumsulfat/kg i hanmus (Swiss-Webster).

Konkluderende kan det fastslås, at hydrazin efter optagelsen i kroppen bliver omtrent ligeligt fordelt til alle væv, bortset fra en betydeligt højere koncentration i nyrerne og en lavere i fedtvæv og hjerne.





Hos mus kunne 37% af en dosis hydrazin (1,25 - 3,1 mmol/kg - eller 40 - 100 mg/kg) genfindes i urinen efter 20 timer og 47-48% efter 48 timer (23). Hos rotter var urinudskillelsen mindre eller langsommere, idet kun 13,7% kunne genfindes 24 timer efter en intraperitoneal administration af hydrazin (0,16 mmol/kg) (113).

Efter 2 døgn kunne 29% af en indsprøjtet hydrazindosis (1 mmol/kg) genfindes i rotteurin som uomdannet hydrazin. Hydrolyserbare derivater af hydrazin i urinen - formentlig mono- og diacetylhydrazin - omfattede 24% af en dosis (92). I et andet forsøg med rotter kunne 19% af en dosis genfindes som uomdannet hydrazin og 10% som acetylhydraziner efter 24 timer. Andelen af 1,2-diacetylhydrazin i forhold til monoacetylhydrazin var lav (67). Dette er bemærkelsesværdigt, da monoacetylhydrazin bliver anset for at være mere toksisk end diacetylhydrazin (58). I kaniner var andelen af 1,2-diacetylhydrazin i urinen 18,4% af hydrazin-N i urinen og 2,3% af hydrazindosis (58).

#### 1.4.3. Mave-tarmkanal

Eliminering af hydrazin med galden er fundet at være under 1% hos rotter (92).

#### 1.5. Biologiske halveringstider

Hydrazin-N's biologiske halveringstid i rotteblod er kort efter eksponeringen 45 minutter. Det tilbageblevne hydrazin-N har en halveringstid på 27 timer i blodet (26, 92)

Helkropshalveringstiden for hydrazin-N i mus, rotter og hunde er omkring 48 timer (23, 58, 92).

#### 1.6. Faktorer som kan påvirke den metaboliske model

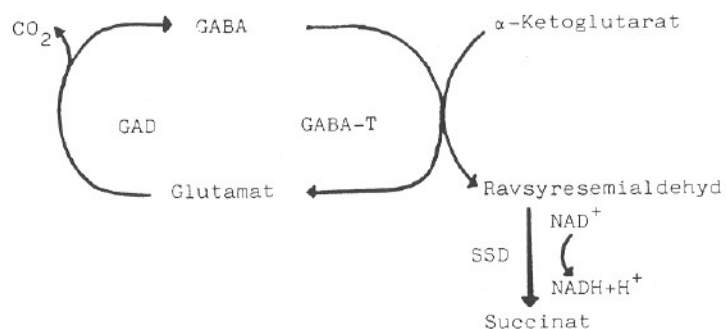
Phenobarbital øger metabolismen af hydrazin, og piperonylbutoxid hæmmer metabolismen (99).

## 2. TOKSIKOLOGISKE MEKANISMER

De giftvirkninger, der kan iagttages, skyldes hovedsagelig hydrazin selv, idet metabolismen synes at nedsætte giftigheden (99).

Den akutte virkning af hydrazin på centralnervesystemet, der giver sig udslag i krampeanfald, skyldes en hæmning af enzymet glutaminsyre decarboxylase (GAD), der danner neurotransmitteren γ-aminosmørsyre (GABA) i nerveenderne, samt en hæmning af enzymet γ-aminosmørsyre aminotransferase (GABA-T) som nedbryder GABA. Begge disse enzymer behøver vitamin B<sub>6</sub> (pyridoxin) som co-faktor, og det formodes, at hydrazins hæmmende effekt skyldes en hydrazondannelse i co-faktoren (18, 22). Både i dyreforsøg (22, 39, 96) og ved humane forgiftninger (32) har en tidlig tilførsel af B<sub>6</sub>-vitamin eller coenzymet pyridoxalphosphat vist en ophævede eller gavnlige virkning. Glutaminsyre og arginin (især en kombination) yder ligeledes nogen beskyttelse mod hydrazins neurotoksiske virkninger (73), men ikke mod tumordannelse (115). I modsætning til andre krampefrembringende anti-B<sub>6</sub>-vitaminer, så som penicillamin og thiosemicarbazid (4), hæver hydrazin det totale GABA niveau i hjernen. Dette tyder på, at hydrazin hæmmer GABA-T i langt højere grad end GAD. Man formoder nu, at det er nedsat GABA indhold (produktion) i nerveenderne og nedsat flux gennem neuronene, som er afgørende for fremkomsten af krampeanfald. GABA kredsløbet er antydnet i figur 1 (1, 2, 3, 39, 67, 110, 111).

Figur 1:



(SSD=Ravsyreseemialdehyd dehydrogenase)

En anden postuleret neurotoksikologisk mekanisme er, at hydrazin fortrænger ammoniak ved reaktion med glutaminsyre. Herved blokeres urinstofkredsløbet og en øget ammoniakkoncentration vil forekomme i blodet (31).

Andre af hydrazins toksiske virkninger skyldes ligeledes enzympåvirkninger. Transaminaser hæmmes generelt - både indenfor og udenfor mitochondrierne. Dette medfører ophobning af en række aminosyrer i blod, lever og hjerne. Der er især tale om  $\alpha$ -alanin, ornithin, tyrosin, hypotaurin,  $\alpha$ -aminoacidpinesyre og cystathionin (22, 67, 94). Hæmning af serum glutaminsyre-oxal-eddikesyre transaminase menes at være forklaringen på ophobning af triglycerider i lever, hjerte, nyrer og skeletmuskler samt opsvulmning af mitochondrier, konstateret ved svære hydrazin-forgiftninger hos forsøgsdyr (50, 66, 94).

Hydrazins genotoksiske effekt skyldes formentlig en methylering af DNA (specielt N<sup>7</sup> og O<sup>6</sup> i guanin) under medvirken af methionin (8, 9, 70).

### 3. ORGANEFFEKTER

#### 3.1 Hud, slimhinder, konjunktiva

Hydrazindampe virker irriterende for humane slimhinder og respirationsveje, samt har en sviende og ætsende effekt på øjet og kan give forbigående synsnedsættelse (20).

##### 3.1.1. Hud

Ved kortvarig hudkontakt giver vandfrit hydrazin svære ætsnings-skader (62, 89, 98).

På kaniner sås en let irriterende effekt efter hudkontakt i en time med en 25% vandig opløsning af hydrazin (98).

##### 3.1.2. Konjunktiva

Hydraziniumsulfat er meget irriterende ved primær øjenirritation på kaniner med 20 mg i 24 timer (54a).

En dråbe vandfrit hydrazin gav permanent beskadigelse af øjet hos rotter og kaniner. Tilsvarende effekt sås ved en 25% vandig opløsning af hydrazin. Ved en 1% vandig opløsning af hydrazin sås ingen synlig effekt (98).

I en 6 måneders inhalationsundersøgelse sås en mild øjenirritation hos aber udsat for enten 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) hydrazin i 24 timer/dag i 7 dage/uge eller udsat for 6,7 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) hydrazin i 6 timer/dag i 5 dage/uge (38).

#### 3.2 Åndedrætsorganer

Ved et dødeligt forløbende forgiftningstilfælde med en person udsat for hydrazinhydrat en gang ugentligt i et ukendt antal timer i 6 måneder, kunne bl.a. ved obduktion konstateres lungeforandringer (tracheitis, bronchitis og eksudat i lungerne) (90).

I forsøg med hunde, rotter og marsvin, som inhalerede vandfrit hydrazin i længere tid, blev ved koncentrationer fra 6 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) konstateret lungeforandringer (atelektase, emfysem og pneumoni) (20, 107).

### 3.3 Lever

Ved et dødeligt humant forgiftningstilfælde sås ved senere histologiske undersøgelser levernekrose og granulær cytoplasmatisk degeneration (90). Ved simulering af arbejdsprocessen bestemtes en overraskende lav luftkoncentration på  $0,071 \text{ mg/m}^3$ . Eksponeringsforholdene er imidlertid ikke tilstrækkeligt oplyst, til at man kan fæste lid til dette fund. Dette fatale tilfælde havde dog et forløb og en dødsårsag (lunge-, lever- og nyreskader), der peger på en hydrazinforgiftning (90).

Leveren anses for det mest følsomme organ ved en hydrazinforgiftning. Der kan i dyreforsøg tidligt konstateres enzymændringer, tab af glycogen og fedtophobning ("fedtlever") (5, 20, 38, 66, 72). Disse ændringer kan være reversible (5, 72).

De laveste eksponeringer af mus, der har givet anledning til moderate til svære fedtleverændringer, har været inhalation af hydrazinkoncentrationer på  $0,26 \text{ mg/m}^3$  (0,2 ppm) vedvarende i 6 måneder eller  $1,3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) 6 timer/dag 5 dage/uge i 6 måneder. Ved denne eksponering kunne der ikke konstateres leverændringer hos rotter (38).

### 3.4 Nyrer

En direkte toksisk virkning på nyrer (toksisk nefrose) af hydrazinhydrat er beskrevet i et dødeligt forløbende forgiftningstilfælde. Begge nyrer var forstørrede. De patologisk-anatomiske forandringer bestod af svær tubular necrose samt interstitiel blødning og betændelse (90).

Hydrazinhydrat (20 mg/kg lgv. i.p.) er vist at kunne forårsage en lipidophobning især i de proximale tubulusceller på rotter (81) og rhesus aber (66). Hydraziniumsulfat administreret subcutant som en enkeltdosis på  $2 \times 10^{-3} \text{ mol/kg}$  lgv. viste en tilsvarende effekt på nyrer i rotter (5, 25).

### 3.5 Blod og bloddannende organer

I dyreforsøg er der hos hunde fundet både milde og moderate til svære tilfælde af anæmi (20, 38).

Hos hunde, der inhalerede hydrazin i koncentrationer på henholdsvis  $6,7 \text{ mg/m}^3$  (5 ppm) i 6 timer/dag i 5 dage/uge i 6 mdr. eller  $1,3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) vedvarende i 6 mdr., observeredes et fald i hæmatocritværdier på 11%, et fald i hæmoglobinkoncentrationen på 16-22%, og et fald i antallet af erythrocytter på 10 - 12%. De hæmatologiske værdier normaliseredes 2 uger efter eksponeringens afslutning. På begge dosisniveauer kunne efter 8 uger konstateres en forøget resistens overfor osmotisk hæmolyse i erythrocyterne (38). Denne effekt observeredes også hos hunde eksponeret for hydrazinkoncentrationer på henholdsvis  $0,26 \text{ mg/m}^3$  (0,2 ppm) vedvarende i 6 måneder eller  $1,3 \text{ mg/m}^3$  (1 ppm) i 6 timer/dag i 5 dage/uge i 6 måneder. Effekten varede ved i hele eksponeringsperioden (38).

### 3.6 Mave-tarmkanal

Der er i litteraturen beskrevet et enkelt forgiftningstilfælde med hydrazin indtaget gennem munden. Ved forgiftningen opstod kvalme og øjeblikkelig opkastning (71).

### 3.7 Hjerte og blodkar

Effekten af hydrazin på hjerte og blodkar er i dyreforsøg kun fundet beskrevet ved meget høje doser, hvor konvulsive effekter af hydrazin er hindret ved behandling med barbiturater (49).

### 3.8 Det centrale nervesystem

Lugtterskelen for hydrazin angives at være  $3,4-4,5 \text{ mg/m}^3$  (3-4 ppm) (42).

Ved et forgiftningstilfælde, hvor en person indtog en ukendt mængde hydrazin (mellem en mundfuld og en kopfuld), opstod øjeblikkelig opkastning efterfulgt af bevidstløshed. Den toksiske effekt manifesterede sig som coma og kramper. Patientens

tilstand blev bedre ved behandling med dextrose og vitamin B<sub>6</sub>, men neurotoksiske effekter i form af manglende koordinerings- evne, nystagmus, manglende vibrationssans og paræsthesier var vedvarende (71).

Hydrazinforgiftning synes at følge et mønster, hvor der initialt ses dels rastløshed, dels inaktivitet efterfulgt af en periode med muskelkrampes og kramper, der ved højere eksponeringsniveauer kan medføre respirations- og kredsløbssvigt med døden til følge (5, 20, 38, 42, 66, 69, 85, 89).

I forsøg med hunde er der iagttaget muskelkrampes og kramper ved udsættelse for koncentrationer på 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) vandfrit hydrazin vedvarende i 6 måneder (38) og for 18 mg hydrazin/m<sup>3</sup> (14 ppm) i 4 måneder (20). Samme symptomer efterfulgt af død er iagttaget hos katte doseret intraperitonealt med 15-20 mg hydrazin/kg lgv. (93).

### 3.9 Det perifere nervesystem

Effekter af hydrazin og hydrazinsalte på det perifere nervesystem er ikke beskrevet.

### 3.10 Reproduktionsorganer

Hos 11-18 uger gamle mus doseret intraperitonealt med 8 mg hydrazin/kg lgv. pr. dag i 5 dage, sås en fordobling af morfologiske ændringer af sædceller (114). Effekten var stadig til stede 7 uger efter den sidste hydrazindosering. Den morfologiske effekt af hydrazin på sædceller var dosisafhængig.

### 3.11 Fostre

Rotter doseret subcutant med 8 mg hydrazin/kg lgv. pr. dag fra dag 11 til dag 21 i drægtighedsperioden, havde en signifikant mindre gennemsnitlig fostervægt sammenlignet med kontrolgruppen. Kun 37% af de implanterede fostre var levende på dag 21 i drægtighedsperioden. De overlevende fostre havde ødem og blødninger i huden (petchia). I et overlevelsesforsøg var den

perinatale død på 100%. Et betydeligt vægttab af moderdyrene indicerer, at effekten er indirekte (50).

I et forsøg, hvor mus blev injiceret intraperitonealt på dag 6 - 9 i drægtighedsperioden med henholdsvis 4, 12, 20, 30 og 40 mg hydrazin/kg lgv., fandtes ved dosisniveauerne 12 og 20 mg/kg lgv. en signifikant teratogen effekt, der manifesterede sig som skelet- og organomalier, bl.a. exencephali og hydronephrose. Ved dosering med 30 mg hydrazin/kg lgv. var der kun levende unger i 1/30 kuld, og ved dosering med 40 mg hydrazin/kg lgv. døde samtlige unger (54).

## 4. ALLERGI

Den allergifremkaldende virkning af hydrazin har været kendt længe. Allergisk eksem er beskrevet i flere tilfælde, især ved arbejde med vandige opløsninger af hydrazin.

Der foreligger ikke oplysninger om, at hydrazin har en sensibiliserende effekt på åndedrætsorganer.

### 4.1 Hud

Hydrazinhydrat og hydraziniumsulfat kan forårsage allergisk kontaktdermatitis efter få måneders påvirkning (29, 34, 40, 47). Der er fundet krydsreaktion mellem hydrazin og hydrazinrelaterede stoffer (40).

Anvendelse af hydraziniumdichlorid på en fabrik i 1 måned, resulterede i eksem hos 12 af 34 ansatte. Ved patchtest 4 måneder efter anvendelsen blev der hos 7/12 fundet reaktioner af allergisk natur (33).

Hydraziniumbromid anvendt som flusmiddel ved lodning gav anledning til kontaktdermatitis hos 35/70 arbejdere (108). Senere patchtest med flusmiddel udført på fem arbejdere gav positiv reaktion.

En ny dansk undersøgelse viser ligeledes at hydraziniumbromid anvendt som loddevæske (4,5% af en 60% opløsning) kan give kontaktdermatitis (87a). Efter i 6 måneder at have anvendt denne

opløsning som loddevæske optrådte således eksemforandringer på hænder hos 8/22 arbejdere samt i mindre omfang hudforandringer andetsteds på kroppen. Ved anvendelse af lappeprøve med hydraziniumsulfat fandtes positiv reaktion hos 8/22 eksponerede arbejdere (87a).

Den allergiske reaktion i de her omtalte tilfælde sås at variere fra en mild til i de fleste tilfælde en kraftigere reaktion, med blæredannelse og ødem samt en tør, skallende eksem. I nogle tilfælde udvikledes kun dermatitis lokalt ved direkte berøring med hydrazinopløsning. I andre tilfælde bredte dermatiten sig til resten af kroppen.

## 5. GENOTOKSISKE EFFEKTER

### Hydrazin

I en undersøgelse af musecellekulturer, der var inficeret med herpes simplex type 2 virus, fandtes, at vandfrit hydrazin foreøger frekvensen af morfologiske celletransformationer (44).

Hydrazin uden metabolisk aktivering inducerer mutation i muse-lymphoceller, hvorved de bliver resistente overfor overskud af thymidin (77).

### Hydrazinhydrat

Hydrazinhydrat har vist mutagen aktivitet i bakterie tests med *Salmonella typhimurium* og *E.coli*. (24, 64, 112).

I en *in vivo* undersøgelse på schweiziske albino-mus fandtes at hydrazinhydrat inducerer DNA brud (64).

Der er påvist en positiv korrelation mellem hydrazinhydrats carcinogene effekt i mus og den DNA skadende effekt i mus samt mutageniciteten i *Salmonella typhimurium* (64).

### Hydraziniumsulfat

Hydraziniumsulfat er undersøgt i mange tests bl.a. i forbindelse med "The international program for the evaluation of short-term test for carcinogens" (83).

Tabel 2: Genetiske skader forårsaget af hydrazin og dets salte.

	DNA-skader	RNA-skader	Mutagen	Referencer
<i>Bacillus subtilis</i>	+ HS			46
<i>Saccharomyces cerevisiae</i>			6 + HS 2 - HS	52, 59, 65, 83, 85a, 86, 116 88
<i>Schizosaccharomyces pombe</i>				
<i>Escherichia coli</i>	4 + HS 1 - HS + HH			37, 41, 78, 98a, 103 24a
			+ HS	83
			+ HH	112
<i>Salmonella typhimurium</i>			21 + HS 1 - HS + HH	56, 76, 78, 83, 88 24, 64, 24a
<i>Drosophila melanogaster</i>			+ HC	43
Pattedyrceller ( <i>in vitro</i> )		+ HS		30
	+ HS			68, 83
	+ HC			87, 91
	+ H			44
			+ H	77
Pattedyrceller ( <i>in vivo</i> )	+ HH - HC			64 89a
Human ( <i>in vitro</i> )	+ HS			83
	+ HC			87

H: Hydrazin, HH: Hydrazinhydrat, HS: Hydraziniumsulfat, HC: hydraziniumdichlorid

For hydraziniumsulfat er - hvor der findes negative resultater - angivet antallet af positive og negative fund.

I det nævnte undersøgelsesprogram blev der påvist en effekt på DNA-reparation i fem af seks undersøgte bakterielle tests (83). I fire af de undersøgte testsystemer fandtes positiv respons uden metabolisk aktivering. I degranulation testsystemer, hvor der undersøges for et kemisk stofs evne til at fjerne polysomer og ribosomer fra det endoplasmatiske retikulum, fandtes en stærk positiv respons (83). Ved undersøgelse på humane fibroblaster in vitro fandtes positiv respons af unscheduled (uprogrammeret) DNA syntese (UDS) (83).

I samme undersøgelsesprogram blev hydraziniumsulfat testet for mutagen aktivitet i 20 forskellige bakterielle tests (Salmonella typhimurium og E. coli af forskellige stammer). Resultatet heraf viste en mutagen aktivitet i 19/20 test med eller uden metabolisk aktivering (83). Andre undersøgelser har vist en tilsvarende mutagen aktivitet (med og uden metabolisk aktivering) i Salmonella testen (56, 76, 78, 88). En mutagen aktivitet blev påvist i 6/8 test systemer på Saccharomyces cerevisiae og Schizosaccharomyces pombe (83). Tidligere undersøgelser på en anden stamme af Saccharomyces cerevisiae viste ingen mutagen aktivitet (88).

Hydraziniumsulfat undersøgt i in vitro pattedyrcellesystemer viste positiv respons i 5/6 testsystemer (83). En tidligere undersøgelse har vist, at hydraziniumsulfat er i stand til at transformere hamster embryoceller (68).

#### Hydraziniumdichlorid

I test med Drosophila melanogaster blev hydraziniumdichlorid fundet af være mutagent (43).

In vitro undersøgelser på forskellige cellesystemer, (nyreceller fra kængurorotte (Potorous tridactylus), frøer (Xenopus laevis), humane embryo lungeceller og kinesisk hamsterceller) viste en dosis-afhængig væksthæmning af alle celletyper (87).

Endvidere er der fundet en forøget frekvens af søster chromatid udveksling i kulturer af kinesisk hamsterceller (91).

Undersøgelse af unscheduled DNA syntese på sædceller fra mus viste ingen signifikant forskel fra kontrolgruppen (89a).

## 6. CANCEROGEN EFFEKT

### 6.1. Administration via mavesonde

En tilførsel af 1,13 mg hydraziniumsulfat pr. dag i 150 dage (ialt 170 mg) betød at 90% af de behandlede BALB/c mus fik lungetumorer. I flere tilfælde havde de enkelte dyr flere tumorer. Samme daglige dosis udstrakt til 310 dage betød en 100% hyppighed af tumorbærerne dyr. Samme dosering i 19 dage var nok til at omkring 40% af dyrene blev tumorbærere ved forsøgets afslutning. Hos nyfødte museunger var en totaldosis på 17 mg hydraziniumsulfat fordelt over 60 dage imidlertid nok til, at 100% af dyrene var tumorbærere efter 17 ugers forløb. Hovedparten af de i disse forsøg konstaterede tumorer var benigne lungeadenomer, mens omkring 4% var maligne lungeadenocarcinomer. Der var en tendens til, at der var relativt flere maligne tumorer ved lang eksponeringstid end ved kort. I kontrolgrupperne var der en lavere incidens (<20%) af tumorer, og det var udelukkende adenomer. Gennemsnitsinduktionstiden for tumorerne var omkring 150 dage. Hos ynglende hundyr var en lang større del (47%) af tumorene carcinomer, formentlig p.gr.a. en ændret hormonal status (11, 12, 13, 14, 16).

C3Hb mus havde en relativ lav lungetumorfrekvens både uden og ved behandling med hydraziniumsulfat, til gengæld var en større del af de opståede tumorer maligne carcinomer (16).

CBA mus havde en lav baggrundshyppighed af lungetumorer, og specielt hanmus fra denne stamme var modstandsdygtige overfor hydraziniumsulfat. Med en totaldosis på 170 mg blev over 75% af dyrene imidlertid bærere af lungetumorer mod under 10% i kontrol dyr. Desuden kunne der i denne stamme konstateres en forøget hyppighed (op til 71% i hundyr og 62% i handyr) af levertumorer, hovedsagelig hepatomer, efter udsættelse for hydraziniumsulfat (12, 13, 15, 16, 84).

"Swiss" mus tilført 0,25 mg hydrazin opløst i 0,2 ml vand pr. dag (5 dage ugentligt) havde en høj dødelighed efter 40-50 uger. Af 25 behandlede dyr var kun 9 i live på dette tidspunkt, og 2

af disse havde lungetumorer. Efter 50-60 uger var der 4 overlevende mus, alle med lungetumorer (74).

I et nyere eksperiment med "swiss" mus, der fik tilført 1,1 mg hydraziniumsulfat/dag i 5 dage/uge fra 10 ugers alderen og indtil de blev aflivet ved 15 måneders alderen (v. 69 uger), kunne der konstateres lungetumorer hos 22 (76%) af 29 dyr mod en hyppighed på 2% hos kontroldyrene. Til gengæld var en spontan levertumor hyppighed på 15% i kontroldyrene reduceret til under det halve i den eksponerede gruppe. Hydrazin kan således hos samme dyr både forøge og formindske tumorudviklingen. Tilførsel af antioxidanterne: L-Arginin, pyridoxin(HCl), folinsyre og L-natriumglutamat, enkeltvis eller kombineret, sammen med hydraziniumsulfat mindskede i flere tilfælde antallet af tumorer. Formindskelsen af antal lungetumorer var signifikant i de folinsyre behandlede dyr (55% incidens) (55).

Administration af en totaldosis på 41,6 mg hydraziniumsulfat til 7-8 uger gamle CDF<sub>1</sub> mus, i form af en enkelt dosis pr. uge i 8 uger, resulterede i fremkomst af lungetumorer i 46% af dyrene mod 10% i kontrolgruppen. Middellatenstiden var 28 uger mod 33 uger hos kontroldyrene (48).

I hamstre, behandlet med 170 mg hydraziniumsulfat, kunne der konstateres leverændringer, men ikke tumorer, som fundet i CBA mus (15).

Rotter (Cb London) har ligeledes vist sig mindre følsomme end mus overfor hydraziniumsulfat. En daglig dosis på 12-18 mg i 68 uger betød imidlertid, at 25% af 32 rotter fik lungecarcinomer, og 30% af 13 havde levertumorer ved det naturlige dødstidspunkt, mens der ikke blev konstateret tumorer i kontrolgruppen (13, 84).

#### 6.2. Administration med drikkevandet

I et forsøg med A/J mus, der fik tilført hydraziniumsulfat i en koncentration på 0,0325% (svarende til omkring 0,01% hydrazin) i drikkevandet i 48 uger, kunne der iagttages et betydeligt

vægttab samt lungetumorer i alle dyr. Til sammenligning havde 60% af kontroldyrene lungetumorer (115).

Til andre musestammer ("swiss", AKR og C3H) har Toth (100) administreret 0,012% hydraziniumsulfat i drikkevandet i hele levetiden. Størst hyppighed af lungetumorer, som mest var adenomer og få adenocarcinomer, blev konstateret blandt "swiss" mus (tumorer i 50% af dyrene mod 10-13% i kontroldyr). Latenstiden var 73-77 uger. Lungetumorer blev også fundet i C3H mus, mens hydrazin formindskede den høje spontane hyppighed af brystadenocarcinomer, som ses i hunnus fra denne stamme (37,5% incidens, mod 76,6% i kontroldyrene). I AKR mus, der har en meget høj spontan hyppighed af maligne lymphomer, kunne der ikke påvises nogen effekt af hydrazin, hverken positiv eller negativ.

Ved en senere undersøgelse med hydrazinkoncentrationer på 0,001% i drikkevandet administreret til "swiss" mus i hele levetiden kunne der stadig konstateres en forøget forekomst af lungetumorer. Den tilførte hydrazinmængde svarede til ca. 0,06 mg pr. dag pr. mus. De første tumorer viste sig allerede efter 26 ugers forløb, men gennemsnitlig efter 91-97 uger. Omkring halvdelen af dyrene var bærere af tumorer (54% ♀, 48% ♂). I lidt over 1/3 af dyrene med tumorer var der tale om adenocarcinomer, mens resten havde adenomer. I 18% af hunnusene og 14% af hannusene blev der desuden fundet maligne lymphomer, i 10% af hunnusene blev fundet brystadenocarcinomer og i enkelte dyr blev der fundet tumorer i lever (bl.a. angiosarcom), i æggestok, i thyreoidea, i hud og i mave (101).

Efter administration af 0,012% hydraziniumsulfat til "golden hamstre" i hele levetiden, kunne der ikke konstateres en statistisk signifikant forøget tumorhyppighed i dyrene (102).

#### 6.3. Intraperitoneal administration

SWR mus injiceret intraperitonealt en gang ugentligt i 5 uger med en vandig opløsning af hydraziniumsulfat svarende til 95 mg pr. kg legemsvægt pr. injektion, og som senere blev udsat for gentagne hudpenslinger med 5% croton olie, fik en 75% incidens

af lungeadenomer efter 61 uger, mens der ikke var nogen significant øgning af hudtumorer. I kontroldyrene var lungetumorincidensen 18%. Det dobbelte antal injektioner i CS7BL/c mus - kombineret med senere røntgenbestråling - fremkaldte en 28% incidens af lungetumorer efter 62 uger. Tumorincidens i kontroldyr var 12% (60).

Der kunne konstateres en høj dødelighed i "hvide" mus efter 16 injektioner i løbet af 46 dage med hydrazin opløst i saltvand, svarende til totalt 400 mg hydrazin/kg lgv. Af de 34 overlevende mus var 13 tumorbærere mellem dag 100 og 313, mens kun 1 tumor sås i kontrolgruppen. Der var hovedsagelig tale om retikulære sarcomer i mediastinum (skillevæggen mellem de to lungehalvdele) med metastaser til lunger, lungehinder og lever (45).

Administration af totalt 20,8 mg hydraziniumsulfat, delt i 8 injektioner med en uges mellemrum, til CDF<sub>1</sub> mus resulterede i lungetumorer i 20% af dyrene mod 11% i kontrolgruppen. Middellæntstiden var 28 uger mod 32 uger i kontroldyrene (48).

#### 6.4. Inhalation

Carter et al. (17) har undersøgt hydrazin i et større studie med mus, rotter og hamstere.

Inhalering af 6,7 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) hydrazin i 6 timer pr. dag i 5 dage pr. uge i 1 år resulterede i benigne og maligne næseepiteltumorer i han- og hunrotter (Fischer 344) samt benigne næsetumorer i hanhamstre (Golden syrian) efter en observationsperiode på henholdsvis 18 og 12 måneder. Der fandtes ligeledes en forøget hyppighed af maligne colontumorer i hamstrene samt maligne thyreoidea tumorer og leukæmi i hanrotter. Det anvendte eksponeringsniveau fandtes at være akut toksisk for mus. Ved en lavere eksponering 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) kunne der stadig konstateres et forøget antal benigne næseepiteltumorer i rotter og desuden lungeadenomer i CS7BL/b hunmus. I rotter var hyppigheden af næsetumorer klart dosisrelateret. Ved eksponering for 0,07 mg/m<sup>3</sup> (0,05 ppm) og 0,33 mg/m<sup>3</sup> (0,25 ppm) hydrazin kunne ingen statistisk signifikant effekt konstateres i disse dyr. Carter et

al. (17) citerer en af gruppens tidligere undersøgelser, hvor ICR hunmus, udsat for 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) eller 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) hydrazin i 6 måneder, havde en dosisrelateret forøget hyppighed af lungecarcinomer med 87% hyppighed ved 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm), 33% ved 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm), og 12% i ueksponeret kontrol.

#### 6.5. Human eksponering

Roe (75) anførte, at der ikke var publicerede epidemiologiske undersøgelser, som tydede på en øget kræftrisiko ved en hydrazineksponering. De undersøgte arbejdergrupper har imidlertid været ret små.

Et nyligt publiceret arbejde fra Doll's gruppe i Oxford (106), hvor 427 mænd med varierende arbejdsmiljøudsættelse for hydrazin blev undersøgt, tyder ligeledes ikke på, at der vil være en betydelig kræftrisiko ved hydrazineksponering i arbejdsmiljøet. Der blev konstateret 49 dødsfald totalt (forventet: 61,47) inkluderet 5 tilfælde af lungecancer (forventet: 6,65). Blandt de 78 mest udsatte arbejdere, som havde været udsat for mellem 1,3 og 13 mg/m<sup>3</sup> (1 og 10 ppm) hydrazin (estimeret) i luften i 707 mandår, var der 2 dødsfald af lungecancer (forventet: 1,61). Begge personer havde været udsat for hydrazin første gang 10 år før sygdommen viste sig. Forfatterne foreslår, at kohorten følges i fremtiden.

#### 6.6. Hæmning af tumorudvikling

Der er eksperimentelle undersøgelser, der tyder på, at hydrazin i visse tilfælde kan hæmme en tumorudvikling (10, 18a, 36, 105), og hydraziniumsulfat er blevet anvendt ved cancerbehandling af mennesker (18a, 35, 82).



## 7. EKSPONERINGSINDIKATORER

### 7.1. Luftkoncentration

Hydrazin anvendes oftest i lukkede systemer. Risiko for forhøjede koncentrationer kan imidlertid opstå ved påfyldning/omhældning og driftsuheld.

Luftprøver kan opsamles ved hjælp af en fast eller flydende, sur sorbent. Den mest følsomme og specifikke analysemetode er derivatisering af det opsamlede hydrazinsalt med et aldehyd og gaschromatografisk bestemmelse. Kolorimetrisk bestemmelse af hydrazinderivat kan anvendes, når hydrazin forekommer alene. Detaljer er givet i appendix II.

### 7.2. Biologiske indikatorer

I betragtning af muligheden for hudabsorption af hydrazin i arbejdslivet kan biologisk monitoring være relevant som supplement til luftmålinger. Der savnes imidlertid erfaringer med en biologisk monitoring af hydrazin. I forbindelse med undersøgelser af metabolismen af visse hydrazinderivater, som anvendes som lægemidler, er der udviklet metoder til bestemmelser af hydrazin og hydrazinmetabolitter i blod og urin (se appendix II).

## 8. SAMMENHÆNG MELLEM EKSPONERING OG EFFEKT

### 8.1 Effekter af engangseksponering

#### 8.1.1 Akutte forbigående effekter

En enkelt dosis vandfrit hydrazin (3 ml) på huden kan forårsage alvorlige eksem- og ætsningsskader (62, 89, 98). En enkelt injektion af opløsninger af hydrazin (< 20 mg hydrazin/kg lgv.) kan i forsøgsdyr forårsage intracellulær fedtudskillelse i nyrer og lever samt tab af glycogen i leveren (5, 25, 66, 72, 81).

### 8.1.2 Irreversible effekter

Som det fremgår af LD<sub>50</sub>-værdier i tabel 1 kan relativt små engangsdoser af hydrazin eller hydrazinsalte være dødelige for forsøgsdyr. Der er ikke beskrevet humane dødsfald efter engangseksponering.

Injektion af fra 8-12 mg hydrazin/kg lgv. tidligt i drægtighedsperioden har en signifikant teratogen effekt hos mus og rotter (50, 54).

### 8.2 Effekter af længerevarende eksponering

(Se tabel 3: Sammenhæng mellem eksponering og effekt.)

#### 8.2.1 Forbigående effekter

Efter inhalation af 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) hydrazin vedvarende i 6 mdr. eller 6,7 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) i 6 timer/dag i 5 dage/uge kan der hos hunde konstateres et fald i hæmatocritværdier på 11%, et fald i hæmoglobinkoncentrationen på 16-22% og et fald i antallet af erythrocyter på 10-12%. Disse blodparametre normaliseredes 2 uger efter ophør af eksponering. 5 gange lavere hydrazineksponeringer i samme periode bevirkede en forøget resistens overfor osmotisk hæmolyse i erythrocyterne (38).

#### 8.2.2 Irreversible effekter

Udsættelse for 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) hydrazin i 3-6 mdr. resulterede i en høj dødelighed hos mus, rotter, hunde og aber (17, 38).

Vedvarende udsættelse for fra 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) hydrazin i 6 mdr. resulterede i en forøget lungetumorhyppighed i mus. Udsættelse for 6,7 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) hydrazin i 12 mdr. (6 timer/dag i 5 dage/uge) eller 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) vedvarende resulterede i næsetumorer hos rotter (og hamstre) (17).

Så lidt som 17 mg hydrazin administreret med mavesonde i løbet af 60 dage til nyfødte mus resulterede i, at alle dyr fik lunge-tumorer inden 17 uger (11).

Tabel 3: Sammenhæng mellem eksponering og effekt (inhalation).

Hydrazin konc. i luft mg/m <sup>3</sup>	Hydrazin konc. ppm	Tidsrum	Effekt	Reference
6,7	5	12 mdr. 6 t/dag 5 d/uge	næsetumorer i rotter (maligne) og hanhamster. Colontumorer i hamster. Maligne thyreoidea tumorer og leukæmi hos hanrotter. 50% dødelighed i mus.	17
6,7	5	6 mdr. 6 t/dag 5 d/uge	Vægttab, anorexia, tremor, træthed mv i hunde. 20% dødelighed i rotter. Vedblivende lungeforandringer i hunde og rotter	20
6,7	5	6 mdr. 6 t/dag 5 d/uge (150 ppmt/ uge)	35% dødelighed i mus. Vægttab i rotter og hunde. Mild øjenirritation hos aber. 10-20% reduc. i hæmatocrit, hæmoglobin og erythrocyter i hunde	38
6,7	5	10 uger 6 t/dag 5 d/uge	Vedblivende lungeforandringer i marsvin.	107
1,3	1	6 mdr. (168 ppmt/ uge) 24 t/dag 7 d/uge	55% dødelighed i mus. Kramper og vægttab hos rotter 6-8 uger efter ophør af eksponering der rotter af lungesygdomme. Let øjeirriterende hos aber. Vægttab i hunde. 25% dødelighed og kramper i hunde. 10-20% reduc. i hæmatocrit, hæmoglobin og erythrocyter i hunde.	38
1,3	1	6 mdr. (30 ppmt/ uge) 6 t/dag 5 d/uge	7,5% dødelighed og fedtlever hos mus. Vægttab i rotter	38
1,3	1	12 mdr. 6 t/dag 5 d/uge	Lungeadenomer i mus. Benigne næsetumorer i rotter.	17
0,33	0,25	12 mdr. 6 t/dag 5 d/uge	Leverændringer i rotter og hamster. Ingen tumorer i rotter, hamstere og C57BL/b mus.	17
0,26	0,2	6 mdr. (34 ppmt/ uge)	2,5% dødelighed og fedtlever i mus.	38
0,26	0,2	6 mdr. 24 t/dag 7 d/uge	Forøget resistens overfor osmotisk hæmolyse i erythrocyter i hunde. Lungetumorer i ICR hunnus (3 gange forøget).	38 17

Mus, der udsattes for 0,06 mg hydrazin pr. dag via drikkevandet gennem hele levetiden, havde en fem gange forøget hyppighed af lungetumorer samt andre tumorer (101).

I forsøg med hunde, rotter og marsvin, der inhalerede vandfrit hydrazin over flere måneder, blev der konstateret lungeforandringer fra koncentrationer på 6 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) (20, 107).

Så lave koncentrationer af hydrazin som 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) vedvarende i 6 måneder gav anledning til fedtleverændringer hos mus (38).

## 9. FORSKNINGSBEHOV

Der er et behov for yderligere epidemiologiske undersøgelser af hydrazin og hydraziniumsaltes langtidsvirkninger.

Der savnes erfaring med biologisk monitorering af hydrazin.

Inhalationsundersøgelser til belysning af hydrazin og hydraziniumsaltes teratogene effekt ved lave eksponeringer savnes.

Det kunne være ønskeligt at få belyst eventuelle humane toksiske problemer ved anvendelse af hydrazin som raket- og jetbrændstof.

## 10. DISKUSSION OG VURDERING

Hydrazin virker stærkt irriterende på øjne og åndedrætsorganer. Vandfrit hydrazin er kraftigt hudirriterende, hvor direkte væskekontakt resulterer i svære ætsningsskader. Den irriterende effekt er svagere for vandige opløsninger af hydrazin.

Hydrazinhydrat og hydrazinsalte kan forårsage allergisk kontaktdermatitis.

Ved vurdering af erhvervsmæssig eksponering for hydrazin, er det vigtigt at være opmærksom på, at hydrazin optages særdeles hurtigt gennem intakt hud og via lunger.

Hydrazin giver udtalte organeffekter ved optagelse via alle administrationsveje.

Lever- og nyreændringer består hovedsageligt af fedtdegeneration. Svær levernecrose er fundet i et enkelt humant dødeligt tilfælde.

Hydrazin påvirker centralnervesystemet og resulterer i effekter som muskelrystelser og kramper, der ved høje eksponeringsniveauer kan medføre respirations- og kredsløbssvigt med døden til følge.

Den fosterskadende effekt af hydrazin manifesterer sig især ved manglende overlevelsessevne hos fostrene. Endvidere er hydrazin vist at give teratogene effekter. Den fosterskadende effekt af hydrazin er ikke undersøgt ved inhalationsforsøg, hvor der kan forventes en effekt ved lav indtagelse, idet hydrazin ved inhalation transporteres med blodet udenom leveren direkte til fosteret.

Hydrazin og hydrazinsalte har i flere forskellige testsystemer forårsaget mutagen effekt samt DNA-skader.

Hydrazin og hydrazinsalte er cancerogent i flere arter af forsøgsdyr ved flere administrationsveje. Oftest fremkommer en øget frekvens af spontane, benigne lungetumorer (adenomer), men også maligne lungeadenocarcinomer iagttages. Aktiviteten afhænger af dyreart og dyrestamme. Mus er mere følsomme, end rotter og hamstre.

Hos mus eksponeret for så lave koncentrationer som 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) vedvarende eller 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) hydrazin i perioder i 6 mdr., fandtes en dosisrelateret forøget hyppighed af lungecarcinomer. En fem gange højere eksponering i dobbelt så lang tid resulterede hos rotter og hamster i bl.a. næsetumorer.

De foreliggende befolkningsundersøgelser bygger på et spinkelt materiale og er inkonklusive når det gælder kræftrisiko hos mennesker.

IARC (40a) klassificerer hydrazin i gruppe 2B med "sufficient evidence for carcinogenicity in animals and for activity in short-term test" og "inadequate evidence for carcinogenicity in humans". Hydrazin er opført på de fleste nationale lister over kemiske carcinogener (43a).

Ved fastsættelse af hygiejniske grænseværdier for hydrazin og hydrazinsalte er det især den kræftfremkaldende og reproduktionsskadende effekt hos forsøgsdyr, der bør lægges til grund for beslutningen.

## 11. SAMMENFATNING

Hydrazin: Nordisk ekspertgruppe for grænseværdidokumentation. Arbete och Hälsa 1985:6.

Kritisk gennemgang og vurdering af den litteratur, som er fundet relevant for fastsættelse af en hygiejnisk grænseværdi for hydrazin.

Ved fastsættelsen af hygiejniske grænseværdier er det især den kræftfremkaldende og reproduktionsskadende effekt, der bør lægges til grund for beslutningen.

Nøgleord: Hydrazin, hydrazinsalte, hygiejnisk grænseværdi, metabolisme, toksikologiske mekanismer, eksponering-effekt sammenhæng, organeffekter, cancer, reproduktionsskader, genotoksiske effekter, analysemetoder.

## 12. SUMMARY

Hydrazine and hydrazine salts.

Nordic Expert Group on the Documentation of Occupational Exposure Limits.

Arbete och Hälsa 1985:6. pp. 1-65.

Hydrazine and its salts are readily absorbed into the body through the skin, from the lungs and from the gastro-intestinal tract. Absorbed hydrazine is distributed to most organs, but the highest concentrations are found in the kidneys. Hydrazine is metabolically degraded by MFO enzymes, mainly into dinitrogen and water. Other important metabolites are the acetylated derivatives: *N*-Acetylhydrazine and 1,2-diacetylhydrazine. Hydrazine and its metabolites are mainly excreted via the urine or via exhalation.

Hydrazine and its salts are very acute toxic to both animals and man. The oral LD<sub>50</sub> in rodents is about 60 mg/kg of b.w. The toxicological mechanism is probably due to an inhibition of enzymes in the GABA system. Pure hydrazine is highly corrosive, and diluted solutions of hydrazine and salts are irritating to skin and to the mucous membranes. Hydrazine and its salts are also potent sensitizers.

Results from long-term exposure of laboratory animals to hydrazine indicate that the liver is the most sensitive organ. Moderate to severe "fatty liver" changes have been produced in mice (but not in rats) after continuous inhalation 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) of hydrazine for 6 months.

Experience from studies on mice and rats show that hydrazine have a teratogen and embryotoxic effect, furthermore hydrazine has an effect on the morphology of sperm cells.

Hydrazine and its salts cause DNA damage and mutagenic changes in several in vitro and in vivo cell culture systems and in bacterial tests.

When administrated in drinking water by stomach tube or by intraperitoneal injections, hydrazine and its salts are tumorigenic or carcinogenic in several strains of mice and rats, often producing adenomas and carcinomas especially in the lungs.

Inhalation of 6,7 mg/m<sup>3</sup> (5 ppm) hydrazine or more, for a period of one year (6 h/d, 5 d/w) caused a dose-dependent significantly increased incidence of either benign and malignant nasal and thyroid tumours or leukemias in Fischer rats. Furthermore, benign nasal tumours and malignant colon tumours in male hamsters were observed. Benign nasal tumours were also found in rats and lung adenomas in female C57BL mice at exposure levels of 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm). Between 0,26 mg/m<sup>3</sup> (0,2 ppm) and 1,3 mg/m<sup>3</sup> (1 ppm) a dose-related increase in lung carcinomas was found in ICR mice. The epidemiological studies of hydrazine exposed humans are inconclusive concerning carcinogenic effects.

It is concluded that the carcinogenic and the reproductive effects are the critical effects on which any limit for

occupational exposure to hydrazine and its salts should be based.

In Danish, 158 references.

Keywords: Hydrazine, hydrazine salts, occupational limits, toxicological mechanisms, exposure-effect relationship, critical organs, cancer, reproductive effects, genotoxic effects, chemical analysis.

## 13. LITTERATURFORTEGNELSE

1. Abe M, Matsuda M. The role of  $\gamma$ -aminobutyrate metabolism in the mechanism of convulsions. *Jikeikai Med J* 23:4 (1976) 245-253.
2. Abe M, Matsuda M. A correlation between changes in  $\gamma$ -aminobutyric acid metabolism and seizures induced by antivitamin B<sub>6</sub>. *J Biochem* 80:5(1976) 1165-1171.
3. Abe M, Matsuda M.  $\gamma$ -aminobutyric acid metabolism in subcellular particles of mouse brain and its relationship to convulsions. *J Biochem* 82:1(1977) 195-200.
4. Abe M. Relationship between  $\gamma$ -aminobutyric acid metabolism and antivitamin B<sub>6</sub>-induced convulsions. *J Nutr Sci Vitaminol* 24:4(1978) 419-427.
5. Amenta J S, Johnston E H. Hydrazine-induced alterations in rat liver. A correlation of the chemical and histologic changes in acute hydrazine intoxication. *Lab Invest* 11:2(1962) 956-962.
6. Back K C, Carter V L, Thomas A A. Occupational hazards of missile operation with special regard to the hydrazine propellants. *Aviation Space Environ Med* 49(1978) 591-598.
7. Back K C, Thomas A A. Aerospace problems in pharmacology and toxicology. *Annu Rev Pharmacol* 10(1970) 395-412.
8. Barrows L R, Shank R C. Aberrant methylation of liver DNA in rats during hepatotoxicity. *Toxicol Appl Pharmacol* 60:2(1981) 334-345.
9. Becker R A, Barrows L R, Shank R C. Methylation of liver DNA guanine in hydrazine hepatotoxicity: dose-response and kinetic characteristics of 7-methylguanine and O<sup>6</sup>-methylguanine formation and persistence in rats. *Carcinogenesis* 2:11(1981) 1181-1188.
10. Bhide S V. Anticancer properties of isoniazid and hydrazine sulphate. *Indian J Exp Biol* 16:8(1978) 926-928.
11. Biancifiiori C, Ribacchi R. Pulmonary tumours in mice induced by oral isoniazid and its metabolites. *Nature* 194(1962) 488-489.
12. Biancifiiori C, Bucciarelli E, Clayson D B, Santilli F E. Induction of hepatomas in CBA/Cb/Se mice by hydrazine sulphate and the lack of effect of croton oil on tumour induction in Balb/c/Cb/Se mice. *Br J Cancer* 18(1964) 543-50.
13. Biancifiiori C, Severi L. The relation of isoniazid (INH) and allied compounds to carcinogenesis in some species of small laboratory animals: A review. *Br J Cancer* 20(1966) 528-538.
14. Biancifiiori C. Hepatomas in CBA/Cb/Se mice and liver lesions in golden hamsters induced by hydrazine sulfate. *J Nat Cancer Inst* 44(1970) 943-953.
15. Biancifiiori C. Ovarian influence on pulmonary carcinogenesis by hydrazine sulfate in BALB/c/Cb/Se mice. *J Nat Cancer Inst* 45(1970) 965-970.
16. Biancifiiori C. Intrinsic and extrinsic aspects of hydrazine carcinogenesis. *Tumori* 60(1974) 429-435.
17. Carter V L Jr, Back K C, MacEwen J D. The oncogenic hazard from chronic inhalation of hydrazine. *AGARD Conf Proc AGARD-CP-309* (1981).

18. Charington C B. The mechanism of inhibition of the enzymes of GABA metabolism by hydrazines and hydroxamides. *Diss Abstr Int B*. 39:5(1978) 2264-B.
- 18a. Chlebowski R T, Heber D, Richardson B, Block J B. Influence of hydrazine sulfate on abnormal carbohydrate metabolism in cancer patients with weight loss. *Cancer Res* 44(1984) 857-861.
19. Clayton G D, Clayton F E. "Patty's industrial hygiene and toxicology". 3rd Ed. Vol 2A New York 1981: Wiley-Interscience p. 2798-2800.
20. Comstock C C, Oberst F W. Chronic inhalation toxicity of hydrazine vapors to dogs and rats. *J Pharm Exp Ther* March (1952) 333.
21. Comstock C C, Lawson L H, Greene E A, Oberst F W. Inhalation toxicity of hydrazine vapor. *Arch Ind Hyg Occup Med* 10(1954) 476-490.
22. Cornish H H. The role of vitamin B<sub>6</sub> in the toxicity of hydrazines. *Ann N Y Acad Sci* 166:1(1969) 136-145.
23. Dambrauskas T, Cornish H H. The distribution, metabolism, and excretion of hydrazine in rat and mouse. *Toxicol Appl Pharmacol* 6(1964) 653-663.
24. De Flora S. Study of 106 organic and inorganic compounds in the Salmonella/microsome test. *Carcinogenesis* 2:4(1981) 283-298.
- 24a. De Flora S, Znacchi P, Camoirano A, Bennicelli C, Badolati G S. Genotoxic activity and potency of 135 compounds in the Ames reversion test and in a bacterial DNA-repair test. *Mutat Res* 133(1984) 161-198.

25. Dominguez A M, Amenta J S, Hill C S, Domanski T J. Morphologic and biochemical alteration in the kidney of the hydrazine-treated rat. *Aerospace Med* 33(1962) 1094-1096.
26. Dost F N, Broderick D J, Krivak B M, Reed D J. Metabolism of hydrazine. *US.NTIS AD-A101849* (1981) 1-16.
27. Ellard G A, Gammon P T. Pharmacokinetics of isoniazid metabolism in man. *J Pharmacokinetics and Biopharmac* 4:2(1976) 83-113.
28. Enginün M. Spectrophotometric investigation on the effect of gamma irradiation: Hydrazine hydrate and crotonic acid on crystalline glutamate dehydrogenase (GLDH) activity. *Chim Acta Turcica* 9(1981) 507-515.
29. Evans D M. Two cases of hydrazine hydrate dermatitis without systemic intoxication. *Brit J Industr Med* 16(1959) 126-127.
30. Fey E G, White H A, Rabin B R. Development of the degranulation test system. *Prog Mut Res* 1(1981) 236-244.
31. Floyd W N Jr. The importance of ammonia in the metabolic effects of hydrazine. *Aviat Space Environ Med* 51:9(1980) 899-901.
32. Frierson W B. Use of pyridoxine HCl in acute hydrazine and UDMH intoxication. *Ind Med Surg* 34(1965) 650-651.
33. Frost J, Hjort N. Contact dermatitis from hydrazine hydrochloride in soldering flux. Cross sensitization to apresoline and isoniazid. *Acta Derm Venereol* 39(1959) 82-86.

34. Gardenghi G. Eczema professionale da solfato d'idrazina. *Rass Med Ind* 21(1952) 270-272.
35. Gershanovich M L, Danova L A, Kondratyev V B, Malyugina L L, Stukov A N, Seitz J F, Filow V A. Clinical data on the antitumor activity of hydrazine sulfate. *Cancer Treat Rep* 60:7(1976) 933-935.
36. Gold J. Inhibition of Walker 256 intramuscular carcinoma in rats by administration of hydrazine sulfate. *Oncology* 25(1971) 66-71.
37. Green M H L. A differential killing test using an improved repair-deficient strain of *escherichia coli*. *Prog Mut Res* 1(1981) 183-194.
38. Haun C C, Kinkead E R. Chronic inhalation toxicity of hydrazine. *Proc Annu Conf Environ Toxicol* (1973) 351-363.
- 38a. Hawley G G. *The condensed chemical dictionary*. 10th ed. New York 1981: Van Nostrand Reinhold Co.
39. Hoshino M, Matsuda M. Metabolism of glutamic acid in brain slices of mice during antivitamin B<sub>6</sub>-induced convulsions. *Jikeikai Med J* 24:4(1977) 257-264.
40. Høvdig G. Occupational dermatitis from hydrazine hydrate used in boiler protection. *Acta Derm Venereol* 47(1976) 293-297.
- 40a. IARC Monographs Suppl. 4. International Agency for Research on Cancer, Lyon (1982).
41. Ichinotsubo D, Mower H, Mandel M. Testing of a series of paired compounds (carcinogen and noncarcinogenic structural analog) by DNA repair-deficient *E.coli*. strains. *Prog Mut Res* 1(1981) 195-198.

42. Jacobson K H, Clem J H, Wheelwright H J, Rinehart W E, Mayes N. The acute toxicity of the vapors of some methylated hydrazine derivatives. *Arch Ind Health* 12(1955) 609-616.
43. Jain H K, Khamankar Y G, Shukla P T. Studies on mutation rates and range with base specific chemicals. *Induced Mut Plants Proc Symp* (1969) 251-259.
- 43a. Jensen A A. Lister over kræftrisikable stoffer. AMI Rapport nr. 14. Arbejdstilsynet, København (1984).
44. Johnson F B. Chemical interactions with herpes simplex type 2 virus: Enhancement of transformation by hydrazine and 1,2-dimethylhydrazine. *Chem Biol Inter* 40(1982) 97-112.
45. Juhász J, Baló J, Szende B. Tumour-inducing effect of hydrazine in mice. *Nature* 210(1966) 1377.
46. Kada T. The DNA-damaging activity of 42 coded compounds in the rec-assay. *Prog Mut Res* 1(1981) 175-182.
47. Keilig W, Speer U. Berufsbedingte allergische kontaktdermatitis auf hydrazin. *Dermatosen* 31(1983) 25-27.
48. Kelly M G, O'Gara R W, Yancey S T, Gadekar K, Botkin C, Oliverio V T. Comparative carcinogenicity of N-isopropyl- $\alpha$ -(2-methylhydrazino)-p-toluamide: HCl (procarbazine hydrochloride), its degradation products, other hydrazines, and isonicotinic acid hydrazide. *J Natl Cancer Inst* 42(1969) 337-344.
49. Krop S. Toxicology of hydrazine. *Arch Industr Hyg Occup* 19(1954) 199-204.

50. Lee S H. Cytochemical study of *in vivo* inhibition of hepatic glutamic oxalacetic transaminase by hydrazine. *Beitr Pathol* 141:2(1970) 99-106.
51. Lee S H, Aleyassine H. Hydrazine toxicity in pregnant rats. *Arch Environ Health* 21(1970) 615-619.
52. Loprieno N. Screening of coded carcinogenic-noncarcinogenic chemicals by a forward-mutation system with the Yeast *Schizosaccharomyces pompe*. *Prog Mut Res* 1(1981) 424-433.
53. Lower G M, Nilsson T, Nelson C E, Wolf H, Gamsky T E, Bryan G T. N-acetyltransferase phenotype and risk in urinary bladder cancer: Approaches in molecular epidemiology. Preliminary results in Sweden and Denmark. *Environ Health Perspect* 29(1979) 71-79.
54. Lyng R D, Keller W C, Back K C. Effects of hydrazine on pregnant ICR mice. *Air force Aerospace Medical Res Lab* (1980).
- 54a. Marhold J V. Shornik vysledku toxixologickeko vysetreni latek a prioravku 1972. *Cit Lewis, R.J. & Tatken, R.L. Registry of toxic effects of chemical substances 1984.*
55. Maru G B, Bhide S V. Effect of antioxidants and antitoxicants of isoniazid on the formation of lung tumors in mice by isoniazid and hydrazine sulphate. *Cancer Lett* 17(1982) 75-80.
56. McCann J, Choi E, Yamasaki E, Ames B N. Detection of carcinogens as mutagens in the salmonella/microsome test: Assay of 300 chemicals. *Proc Nat Acad Sci* 72:12(1975) 5135-5139.

57. McKennis H, Weatherby J H, Witkin L B. Studies of the excretion of hydrazine and metabolites. *J Pharmacol Exp Therap* 114(1955) 385-390.
58. McKennis H, Yard A S, Weatherby J H, Hagy J A. Acetylation of hydrazine and the formation of 1,2-diacetylhydrazine *in vivo*. *J Pharmacol Exp Ther* 126(1959) 109-116.
59. Mehta R D, Borstel R C von. Mutagenic activity of 42 encoded compounds in the haploid yeast reversion assay, strain XV185-14C. *Prog Mut Res* 1(1981) 414-423.
60. Mirvish S S, Chen L, Haran-Ghera N, Berenblum I. Comparative study of lung carcinogenesis, promoting action in leukaemogenesis and initiating action in skin tumorigenesis by urethane, hydrazine and related compounds. *Int J Cancer* 4:3(1969) 318-326.
- 60a. Misfeldt J, Thormann J. Kontakteksem som følge af hydrazinhydrobromid i loddevæske. *Ugeskr laeg* 146/14-(1984) 1080-1082.
61. Nelson S D, Gordon W P. Metabolic activation of hydrazines. *Adv Exp Med Biol* 136B(1982) 971-981.
62. NIOSH. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to hydrazines. NIOSH (1978).
63. Oehme P, Rex H, Wergin A, Jung F. Zur Pharmakologie von Hydrazinokarbonsäuren, Hydrazinopeptiden und anderen Hydrazinderivaten. *Acta Biol Med Germ* 21(1968) 635-637.
64. Parodi S, Flora S de, Cavanna M, Pino A, Robbiano L, Bencicelli C, Brambilla G. DNA-damaging activity *in vivo* and bacterial mutagenicity of sixteen hydrazine derivatives as related quantitatively to their carcinogenicity. *Cancer Res* 41:4(1981) 1469-1482.



65. Parry J M, Sharp D. Induction of mitotic aneuploidy in the yeast strain D6 by 42 coded compounds. *Prog Mut Res* 1(1981) 468-480.
66. Patrick R L, Back K C. Pathology and toxicology of repeated doses of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine in monkeys and rats. *Ind Med Surg* 34(1965) 430-435.
67. Perry T L, Kish S J, Hansen S, Wright J M, Wall R A, Dunn W L, Bellward G D. Elevation of brain GABA content by chronic low-dosage administration of hydrazine, a metabolite of isoniazid. *J Neurochem* 37:1(1981) 32-39.
68. Pienta R J. Evaluation and relevance of the syrian hamster embryo cell system. *Appl Methods Oncol* 3(1980) 149-169.
69. Pradhan S N, Ziecheck L N. Effects of hydrazine on behavior in rats. *Toxicol Appl Pharmacol* 18(1971) 151-157.
70. Quintero-Ruiz A, Paz-Neri L L, Villa-Trevino S. Indirect alkylation of CBA mouse liver DNA and RNA by hydrazine in vivo. A possible mechanism of action as a carcinogen. *J Nat Cancer Inst* 67:3(1981) 613-618.
71. Reid F J. Hydrazine poisoning. *Br Med J* 5472(1965) 1246.
72. Reinhardt C F, Dinman B D. Toxicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine (UDMH). *Arch Environ Health* 10(1965) 859-869.
73. Roberts E, Simonsen D G, Roberts E. Enhancement by L-glutamate and L-alanine of arginine protection against hydrazine toxicity. *Biochem Pharmacol* 13(1964) 1451-1455.

74. Roe F J C, Grant G A, Millican D M. Carcinogenicity of hydrazine and 1,1-dimethylhydrazine for mouse lung. *Nature* 216(1967) 375-376.
75. Roe F J C. Letter to the editor. Hydrazine. *Ann Occup Hyg* 21:3(1978) 323-326.
76. Rogan E G, Walker B A, Gingell R, Nagel D L, Toth B. Microbial mutagenicity of selected hydrazines. *Mutat Res* 102(1982) 413-424.
77. Rogers A M, Back K C. Comparative mutagenicity of hydrazine and 3 methylated derivatives in L5178Y mouse lymphoma cells. *Mutat Res* 89:4(1981) 321-328.
78. Rosenkranz H S, Hyman J, Leifer Z. DNA polymerase deficient assay. *Prog Mutat Res* 1(1981) 210-218.
79. Rosenkranz H S, Poirier L A. Evaluation of the mutagenicity and DNA-modifying activity of carcinogens and noncarcinogens in microbial systems. *J Natl Cancer Inst* 62:4(1979) 873-891.
80. RTECS. Registry of toxic effects of chemical substances. NIOSH, 1980.
81. Scales M D C, Timbrell J A. Studies on hydrazine hepatotoxicity. 1. Pathological findings. *J Toxicol Environ Health* 10(1982) 941-953.
82. Seligmann J, Witherspoon D. A new, old cancer drug. *Newsweek* 6(1983) 49.
83. de Serres F J, Ashby J (ed). Evaluation of short-term tests for carcinogens. *Prog Mut Res* 1(1981) 1-813.

84. Severi L, Biancifiiori C. Hepatic carcinogenesis in CBA/Cb/Se mice and Cb/Se rats by isonicotinic acid hydrazide and hydrazine sulfate. *J Natl Cancer Inst* 41(1968) 331-349.
85. Shaffer C B. Guides for short-term exposure limits to hydrazines. *Proc Annu Conf Environ Toxicol*(1973) 235-242.
- 85a. Sharp D C, Parry J M. Induction of mitotic gene conversion by 41 coded compounds using the yeast culture JD1. *Prog Mutat Res* 1(1981) 491-501.
86. Sharp D C, Parry J M. Use of repair-deficient strains of yeast to assay the activity of 40 coded compounds. *Prog Mut Res* 1(1981) 502-516.
87. Siemens A E, Kitzes M C, Berns M W. Hydrazine effects on vertebrate cells in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 55(1980) 378-392.
88. Simmon V F, Rosenkranz H S, Zeiger E, Poirier L A. Mutagenic activity of chemical carcinogens and related compounds in the intraperitoneal host-mediated assay. *J Natl Cancer Inst* 62:4(1979) 911-918.
89. Smith E B, Clark D A. Absorption of hydrazine through canine skin. *Toxicol Appl Pharmacol* 21:2(1972) 186-193.
- 89a. Sotomayor R E, Chauhan P S, Ehling U H. Induction of unscheduled DNA synthesis in the germ cells of male mice after treatment with hydrazine or procarbazine. *Toxicology* 25(1982) 201-211.
90. Sotaniemi E, Hirvonen J, Isomäki H, Takkunen J, Kaila J. Hydrazine toxicity in the human: Report of a fatal case. *Ann Clin Res* 3(1971) 30-33.

91. Speit G, Wick C, Wolf M. Induction of sister chromatid exchanges by hydroxylamine, hydrazine and isoniazid and their inhibition by cysteine. *Hum Genet* 54:2(1980) 155-158.
92. Springer D L, Krivak B M, Broderick D J, Reed D J, Dost F N. Metabolic fate of hydrazine. *J Toxicol Environ Health* 8(1981) 21-29.
93. Sterman H B, Fairchild M D, McRae G L. Effects of hydrazine on electrophysiology, behavior and runway performance in the cat. *U.S.Nat Tech Inform Serv Ad Rep* 746014(1972) 22.
94. Stein E R, Clark D A, Fortney S R. Inhibition of glutamic-oxaloacetic transaminases of rat liver by hydrazine. *Toxicol Appl Pharmacol* 18(1971) 274-284.
95. Stoll R, Bodit F, Maraud R. Sur l'action tératogène de l'hydrazine et de substances voisines chez l'embryon de poulet. *CR Soc Biol (Paris)* 161(1967) 1680-1684.
96. Takahashi Y T, Abe M, Matsuda M. Effect of hydrazine on the contents of B<sub>6</sub> vitamins and on GABA metabolism of the mouse brain. *Jikeikai Med J* 23:1(1976) 1-6.
97. Telang N T, Mulherkar L. In vitro studies on the effect of hydrazine on the morphogenesis of chick embryos and the mechanism of its action. *Oncology* 30:6(1974) 529-541.
98. Thienes C H, Roth H P, Swenson A E, Morgan V C, Lombard C F. Final report on acute and chronic toxicity of hydrazine. (1948) *Cit. NIOSH* 1978.
- 98a. Thomson J A. Mutagenic activity of 42 coded compounds in the lambda induction assay. *Prog Mutat Res* 1(1981) 224-235.

99. Timbrell J A, Scales M D C, Streeter A J. Studies on hydrazine hepatotoxicity. 2. Biochemical findings. J Toxicol Environ Health 10(1982) 955-968.
100. Toth B. Lung tumor induction and inhibition of breast adenocarcinomas by hydrazine sulfate in mice. J Natl Cancer Inst 42(1969) 469-475.
101. Toth B. Hydrazine, methylhydrazine and methylhydrazine sulfate carcinogenesis in swiss mice. Failure of ammonium hydrozide to interfere in the development of tumors. Int J Cancer 9(1972) 109-118.
102. Toth B. Tumorigenesis studies with 1,2-dimethylhydrazine dihydrochloride, hydrazine sulfate, and isonicotinic acid in golden hamsters. Cancer Res 32 (1972) 804-807.
103. Tweats D J. Activity of 42 coded compounds in a differential killing test using Escherichia coli strains WP2, WP67 (uvrA polA), and CM871 (uvrA lexA recA). Prog Mut Res 1(1981) 199-209.
104. Vesely D L, Rovere L E, Levey G S. Effect of hydrazine, isonicotinic acid hydrazide, hydrazine sulphate and dimethylhydrazine on guanylate cyclase activity. Enzyme 23:5(1978) 289-294.
105. Voronova L A, Ivanov S D, Zabezhinsky M A. Effect of hydrazine sulfate on the turnover of nucleic acids in the rat liver tissue during chemical hepatocarcinogenesis. (Original på russisk). Vopr Onkol 26(1980) 58-62.
106. Wald N, Boreham J, Doll S R. Occupational exposure to hydrazine and subsequent risk of cancer. Br J Ind Med 41(1984) 31-34.

107. Weatherby J H, Yard A S. Observations on the Subacute Toxicity of Hydrazine. Arch Industr Health 11(1955) 413-419.
108. Wheeler C E, Penn S R, Cawley E P. Dermatitis from hydrazine hydrobromide solder flux. Arch Dermat 91(1965) 235-238.
- 108a. Windholz M (Ed.). The Merck Index. 9th ed. Rahway, N.J. 1976: Merck & Co., Inc.
109. Witkin L B. Acute toxicity of hydrazine and some of its methylated derivatives. Arch Ind Health 13(1956) 34-36.
110. Wood J D, Peesker S J. Development of an expression which relates the excitable state of the brain to the level of GAD activity and GABA content, with particular reference to the action of hydrazine and its derivatives. J Neurochem 23:4(1974) 703-712.
111. Wood J D, Russel M P, Kurylo E, Newstead J D. Stability of synaptosomal GABA levels and their use in determining the *in vivo* effects of drugs: Convulsant agents. J Neurochem 33(1979) 61-68.
112. Wright A von. Hydrazine and methylhydrazine as recA<sup>+</sup>-independent mutagens in *Escherichia coli*. NATO Adv Study Inst Ser A 40(1981) 517-520.
113. Wright J M, Timbrell J A. Factors affecting the metabolism of (<sup>14</sup>C) acetylhydrazine in rats. Drug Metab Dispos 6(1978) 561-566.
114. Wyrobek A J, London S A. Effect of hydrazines on mouse sperm cells. Proc Annu Conf Environ Toxicol 4th(1973) 417-432.

115. Yamamoto R S, Weisburger J H. Failure of arginine glutamate to inhibit lung tumor formation by isoniazid and hydrazine in mice. Life Sci 9:2(1970) 285-289.
116. Zimmermann F K, Scheel I. Induction of mitotic gene conversion in strain D7 of *saccharomyces cervisiae* by 42 coded compounds. Prog Mut Res 1(1981) 481-490.

APPENDIX I. Liste over tilladte eller anbefalede arbejdshygiejniske grænseværdier for hydrazin i luft.

Land	mg/m <sup>3</sup>	ppm	år	anm	ref
Australien	0,1	0,1	1978	H	8
Belgien	0,1	0,1	1978	H,K	13
BRD	0,13	0,1	1983	H,S,TRK	4
Bulgarien	0,1		1971		8
Danmark	0,13	0,1	1984	H	2
DDR	0,05		1982	T	5
Finland	0,13 0,40	0,1 0,3	1981	H KTV	12
Island	0,13	0,1	1978	H,K	10
Italien	0,13	0,1	1978	H,K,P	8
Jugoslavien	1,3	1	1971		8
Nederland	0,1	0,1	1981	H	7
Norge	0,13	0,1	1981	H,K	1
Rumænien	0,7 1		1975	H T	8
Schweiz	0,13	0,1	1980	H,K,S	14
Sovjetunionen	0,1		1976	H	6
Sverige	0,1 0,4	0,1 0,3	1985	H,K,S KTV	3
USA (ACGIH)	0,1	0,1	1984-5	K,H	11
(OSHA)	1,3	1	1974	H	8

H = optages gennem huden

K = cancerfremkaldende

KTV = korttidsværdi

P = provisorisk værdi

S = sensibiliserende

T = spidsværdi

TRK = technische Richtkonzentrationen

## REFERENCER TIL APPENDIX I

1. Administrative normer for forurensninger i arbejdsatmosfære.  
Vejledning til arbejdsmiljøloven. Bestillingsnr. 361.  
Direktoratet for Arbejdstilsynet, Oslo (1981).
2. Arbejdstilsynets liste over grænseværdier for stoffer og materialer. Arbejdstilsynet, København (1984).
- 3.. Arbetarskyddsstyrelsens författningssamling: Hygieniska gränsvärden. AFS 1981:8, Liber Tryck, Stockholm (1981).
4. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen 1983. Deutsche Forschungsgemeinschaft, Bonn (1983).
5. Erleuterungen zur TGL 32610/01 bis /03.  
Arbeitsmedizininformation 9 (1982) 19-28.
6. Maximale Arbeitsplatz-Konzentrationen 1978 in der Sowjetunion. Grundlagen der Normierung. Staub-Reinhold. Luft 39 (1979) 56-62.
7. Nationale lijst van MAC-waarden, gebaseerd op het advies van de nationale MAC-commissie. Arbeidsinspectie P no 145. Voorburg 1981.
8. Occupational exposure limits for airborne toxic substances. A tabular compilation of values from selected countries. Occupational Safety and Health Series No. 37., 2nd ed. International Labour Office, Geneva (1980).
9. Skrá um markgildi (heattumörk, mengunarmörk) fyrir eiturefni og haettuleg efni í andrúmslofti á vinnustöðum. Öryggiseftirlit rísikins. Reykjavík 1978.

10. Threshold Limit Values for chemical substances and physical agents in the workroom environment with intended changes for 1984/85. American Conference of Governmental Industrial Hygienists. Cincinnati (1984).
11. Tuöpaikan ilman epäpuhtaudet. Turvallisuustiedote 3. Työsuojeluhallitus, Tampere (1981).
12. Valeurs limites tolerables. Commissariat général á la promotion du travail. Bruxelles 1978.
13. Zulässige Werte am Arbeitsplatz. Schweizerische Unfallversicherungsanstalt. 1980.

## APPENDIX II. Prøvetagning og analysemetoder

Hydrazin i luft

Generelle prøvetagningsteknikker for opsamling af gasser og dampe kan benyttes til at opsamle hydrazin i luft. Disse metoder omfatter absorption i et flydende medium eller adsorption til en fast sorbent. Da hydrazin reagerer basisk sker opsamlingen bedst i et surt medium. Ved en luftstrøm på 1 liter pr. minut er opsamlingseffektiviteten i en fortyndet saltsyreopløsning eller på en svovlsyrebehandlet silicagel sorbent næsten 100% og de opsamlede prøver er holdbare i indtil flere dage. Lettest at håndtere er opsamling med en fast sorbent (8).

Efter desorption ved rystning med vand og derivatisering med furfural kan adsorberet hydrazin bestemmes med en gaschromatografisk metode, der har en høj følsomhed og specificitet for forskellige hydraziner. Ved denne metode kan hydrazin i en 2-timers prøve opsamlet med en luftstrøm på 1 liter pr. minut bestemmes indenfor intervallet 0,002-60 mg/m<sup>3</sup> (1, 8). Ved særlig lave luftkoncentrationer kan det være fordelagtigt at anvende en såkaldt "GC-koncentrator" til at opkoncentrere prøven inden den gaschromatografiske karakterisering (7).

Der findes mindre følsomme colorimetrisk metode til bestemmelse af hydrazin, hvis stoffet forekommer alene. Hydrazin reagerer bl.a. med p-(N,N-dimethylamino)benzaldehyd under dannelse af et gulorange farvestof med en maksimal absorbans mellem 460 og 490 nm. NIOSH har valideret denne metode over intervallet 0,6-3,5 mg/m<sup>3</sup> for en 100 liter prøve (9). Et bærbart udstyr med opsamler og colorimeter, der kan måle luftkoncentrationer mellem 0,047 til 0,13 mg/m<sup>3</sup> med en S.D. på 10%, er udviklet (15).

Der findes endvidere nogle direkte virkende, mindre selektive indikatorer for hydrazin i luft i form af papirstrimmel/tape imprægneret med en molybdænforbindelse, der skifter farve ved kontakt med hydrazin. Farveændringen kan aflæses med en optisk læser eller direkte med øjet. Ved sammenligning med et farvekort kan luftkoncentration bestemmes. Glasrør med materiale der

skifter farve ved gennemstrømning af hydrazin findes ligeledes (2, 10).

Hydrazin i blod

Den ældste metode er den såkaldte "bipyridyl" metode, som kan bestemme så små mængder som 1 µg hydrazin/ml blodplasma. Metoden indebærer en colorimetrisk bestemmelse ved 425 nm af derivatet dannet ud fra hydrazin og glutaconaldehyd (frigjort fra 4-pyridylpyridiniumdichlorid) (13).

I forbindelse med forsøg med rotter er koncentrationen af hydrazin i blodserum bestemt ved derivatisering med p-(N,N-dimethylamino)benzaldehyd og måling med spektrofotometer af "peak" 470 nm. De målte hydrazinkoncentrationer lå mellem 0,20 og 18,75 µg/ml (14). I en nyere version af denne metode, hvor hydrazonderivatet bestemmes spektrofotofluorometrisk, angives en analysegrænse på 10 ng hydrazin/ml blodplasma (18).

Ved en ny metode med anvendelse af "ion-exchange" HPLC chromatografi med elektrokemisk detektion kan hydrazin adskilles fra andre hydraziner og bestemmes direkte i blodplasma, uden forudgående oprensning eller derivatisering (4).

Trimethylsilyl derivater af de acylerede metabolitter af hydrazin: acetylhydrazin (efter derivatisering med benzaldehyd) og 1,2-diacetylhydrazin, kan bestemmes i plasma indenfor koncentrationsintervallet 0,01-2 µg/ml med GC-MS og anvendelse af deuterium substituerede derivater som indre standarder (6).

Hydrazin i urin

En spektrofotometrisk metode med derivatisering med p-(N,N-dimethylamino)benzaldehyd og måling af "peak" 480 nm er blevet udviklet til bestemmelse af hydrazin i urin. Indenfor koncentrationsintervallet 0,01-1,0 µg/ml var reproducerbarheden ± 2% (3).

Mere moderne chromatografiske metoder er blevet udviklet de senere år. Disse metoder kan anvendes til bestemmelse af både

hydrazin og acetylhydrazin samt af diacetylhydrazin efter hydrolyse.

Ved en af metoderne blev urinprøven behandlet med 3-methoxybenzaldehyd ved pH 3-4. Reaktionsprodukterne blev isoleret og adskilt ved højtryksvæskechromatografi (HPLC). Kvantificeringen skete ved samtidig fotometrisk måling ved 300 nm. Detektionsgrænsen var ikke anført (12).

Ved en anden metode derivatiseredes hydrazin i urin med p-chlorbenzaldehyd og blev bestemt ved hjælp af en gaschromatograf (GC) med nitrogenfølsom detektor. Detektionsgrænsen var 0,05 µg/ml (16, 17).

I Japan er anvendt en gaschromatografi-massespektrometri (GC-MS) analysemetode, hvor hydrazin blev derivatiseret med benzaldehyd, og bestemt ved massefrakmentografi under anvendelse af <sup>15</sup>N-hydrazin som indre standard. Denne metode er kalibreret indenfor koncentrationsområdet 0,5-2,5 µg/ml med en standardafvigelse på <0,027 µg/ml (5, 11).

#### REFERENCER TIL APPENDIX II

1. Cook L R, Gleen RE, Podolak GE. Monitoring and analysis of personnel exposures to hydrazines at a rocket propellant plant. Am Ind Hyg Ass J 40:1(1979) 69-74.
2. Cullis C F, Firth J G. Detection and measurement of hazardous gases. London: Heinemann (1981).
3. Dambrauskas T, Cornish H H. A modified spectrophotometric method for the determination of hydrazine. Ind Hyg J 23(1962) 151-156.
4. Fiala E S, Kalakis C. Separation of hydrazine, monomethylhydrazine, 1,1-dimethylhydrazine and 1,2-dimethylhydrazine by high-performance liquid chromatography with electrochemical detection. J Chromatogr 214(1981) 229-233.
5. Iguchi S. Quantitative determination of hydrazines derived from isoniazid in man. Chem Pharm Bull 25(1977) 2796-2800.
6. Lauterburg B H, Smith C V, Mitchell J R. Determination of isoniazid and its hydrazino metabolites, acetylisoniazid, acetylhydrazine and diacetylhydrazine in human plasma by gas chromatography-mass spectrometry. J Chromatogr 224(1981) 431-438.
7. Mazur J F, Podolak G E, Heitke B T. Use of GC concentrator to improve analysis of low levels of airborne hydrazine and unsymmetrical dimethylhydrazine. Am Ind Hyg Assoc J 41:1(1980) 66-69.
8. NIOSH manual of analytical methods. Hydrazine compounds in air. NIOSH 1(1977) 248/1-248/6.

9. NIOSH manual of analytical methods. Hydrazine. NIOSH 3(1977) 237/1-237/6.
10. NIOSH. Criteria for a recommended standard: Occupational exposure to hydrazines. NIOSH (1978).
11. Noda A, Goromary T, Matsuyama K, Sogabe K, Hsu K Y, Iguchi S. Quantitative determination of hydrazines derived from isoniazid in patients. J Pharm Dyn 1:2(1978) 132-141.
12. Perry T L, Kish S J, Hansen S, Wright J M, Wall R A, Dunn W L, Bellward G D. Elevation of brain GABA content by chronic low-dosage administration of hydrazine, a metabolite of isoniazid. J Neurochem 37:1(1981) 32-39.
13. Prescott B, Kauffmann G, James W D. The "Pyridyl" test for hydrazine assay in blood plasma. Arch Ind Health 12(1955) 393-395.
14. Reynolds B A, Thomas A A. A colorimetric method for the determination of hydrazine and monomethylhydrazine in blood. Am Ind Hyg Assoc J 26(1965) 527-531.
15. Suggs H J, Luskus L J, Kilian H J. A field procedure for sampling and analysis of low concentrations of hydrazine in air. Am Ind Hyg Assoc J 41:12(1980) 879-883.
16. Timbrell J A, Wright J M, Smith C M. Determination of hydrazine metabolites of isoniazid in human urine by gas chromatography. J Chromatogr 138:1(1977) 165-172.
17. Timbrell J A, Harland S J. Identification and quantitation of hydrazine in the urine of patients treated with hydrazine. Clin Pharmacol Ther 26:1(1979) 81-88.
18. Vickers S, Stuart E K. Simple, sensitive spectrophotofluorometric method for hydrazine in plasma. Analytical Chemistry 46:1(1974) 138-139.

Indsendt til publicering 1985-03-15

APPENDIX III. Dokumenter publiceret af Nordisk Ekspertgruppe.

1. Formaldehyd (erstattets af dokument nr. 37)	Arbete och Hälsa	1978:21
2. Toluen	"-	1979:5
3. Trikloretylen	"-	1979:13
4. Styren	"-	1979:14
5. Metylenklorid	"-	1979:15
6. Oorganisk bly	"-	1979:24
7. Tetrakloretylen	"-	1979:25
8. Krom	"-	1979:33
9. Diisocyanater	"-	1979:34
10. Xylen	"-	1979:35
11. Klor og klordioxid	"-	1980:6
12. Kolmonoxid	"-	1980:8
13. Borsyra og borax	"-	1980:13
14. Etylenglykol	"-	1980:14
15. Isopropanol	"-	1980:18
16. Hexan	"-	1980:19
17. 1-Butanol	"-	1980:20
18. Koppar	"-	1980:21
19. Epiklorhydrin	"-	1981:10
20. Bensen	"-	1981:11
21. Metylkloroform (1,1,1-triklormetan)	"-	1981:12
22. Zink	"-	1981:13
23. MCPA (4-klor-2-metylfenoksiättiksyra)	"-	1981:14
24. Oorganisk arsenik utom arsenikvåte	"-	1981:22
25. Mineralull	"-	1981:26
26. Nickel	"-	1981:28
27. Kadmium	"-	1981:29
28. Dioxan	"-	1982:6
29. Etylenoxid	"-	1982:7



30. Mangan och metylcyklopenta-dienylmangantrikarbonyl, MMT	Arbete och Hälsa	1982:10
31. Ftalater	"-	1982:12
32. Kobolt	"-	1982:16
33. Vanadin	"-	1982:18
34. Lustgas	"-	1982:20
35. Industriebensin	"-	1982:21
36. Syntetiska pyretroider: permetrin	"-	1982:22
37. Formaldehyd (erstatte dokument nr. 1)	"-	1982:27
38. Dimetylformamid	"-	1982:28
39. Asbest	"-	1982:29
40. Dihydrogensulfid	"-	1982:31
41. Hydrogenfluorid	"-	1983:7
42. Akrylater och metakrylater	"-	1983:21
43. Metyletylketon	"-	1983:25
44. Propylenglykol	"-	1983:27
45. Nitroösa gaser	"-	1983:28
46. Motorbensin	"-	1984:7
47. Halotan	"-	1984:17
48. Svaveldioxid	"-	1984:18
49. Furfurylalkohol	"-	1984:24
50. Benomyl	"-	1984:28
51. Fenol	"-	1984:33
52. Klormequatklorid	"-	1984:36
53. Metanol	"-	1984:41
54. Klorfenoler	"-	1984:46
55. Akrylnitril	"-	1985:4
56. Hydrazin och hydrazinsalter	"-	1985:6

## INSTRUKTION FÖR FÖRFATTARE

## INNEHÅLL

I Arbete och Hälsa publiceras arbeten som utförts vid arbetarskyddsstyrelsen eller under medverkan av personal vid arbetarskyddsstyrelsen samt arbeten som utförts på uppdrag av arbetarskyddsstyrelsen. Innehållet skall i första hand bestå av vetenskapliga originalarbeten, men även litteraturoversikter och liknande accepteras, om så anses befogat.

Språket i Arbete och Hälsa är svenska. I undantagsfall kan publicering på annat språk beviljas, om särskilda omständigheter föreligger.

## MANUSKRIFT

Manuskripten maskinskrivs på A 4-papper med ca 2 cm vänster- och 2 1/2 cm högermarginaler. Lämpligen med 1 1/2 kuggs radavstånd. Observera att manuskriptet kommer att återges i samma skick som det utskrivits. Manuskriptet inleds med ett titelblad, som på mitten uppger titeln (med versaler) och därunder författarnamnen. I övre vänstra hörnet skrivs Arbete och Hälsa, följt av årtal och löpnummer, t ex 1984:3. Detta nummer utsätts efter uppgift från informationssektionen (ADI), arbetarskyddsstyrelsen, tel 08-730 93 61.

På sid 3 skrivs om så är lämpligt ett kort förord som redogör för varför och hur arbetet utförts, t ex om det ingår i ett större projekt. I förordet bör även omnämnas personer som deltagit i arbetet utan att stå som medförfattare. Om många namn måste uppräknas, kan de förtecknas på sid 2 som eljest är tom. Förordet undertecknas av projektledaren/enhets- eller sektionschefen. På sid 4 bör **innehållsförteckningen** skrivas om inte manuskriptet är mycket kort.

## SAMMANFATTNING

Sammanfattningar på svenska och engelska (Summary) skrivs efter texten. De bör omfatta högst ca 100 ord och inledas med arbetets titel och författare samt löpnummer och uppgifter om sidantal, t ex Arbete och Hälsa 1980:5, sid 1-34. Efter texten utsätts **nyckelord** på svenska resp engelska (högst 10 per artikel). Språkgranskning av Summary kommer att ske i samband med att arbetet utsänds till referenter.

## LITTERATURREFERENSER

Litteraturreferenser sätts under denna rubrik efter sammanfattningarna och anges enligt följande:

- 1 Axelsson N O, Sundell L. Mining, lung cancer and smoking. Scand J Work Environ. & Health, 4(1978), 45-52.
- 2 Birmingham D J. Occupational dermatoses. In Clayton G D and Clayton F E (Eds), Patty's Industrial Hygiene and Toxicology, 3rd Ed, Vol 1, pp 203-235. John Wiley & Sons, New York 1978.

Referenslistan uppställs alfabetiskt med nummer i ordningsföljd.

Referenser anges i texten genom referenssiffran inom parentes.

Oppublicerade data upptas ej i referenslistan utan i texten enligt: Pettersson (opubl 1975).

Förkortningar av tidskrifter anges enligt Index Medicus.

Om originalartikeln ej varit tillgänglig för författaren kan istället någon referattdiskrift citeras.

För artiklar som ej är skrivna på nordiskt språk eller engelska, tyska eller franska, anges i stället titeln på engelska med angivande av originalspråk enligt följande:

- 3 Dautov F F. Hygienic evaluation of air pollution with benzo(a)pyrene and toxic substances in the production of high-pressure polyethylene and organic peroxides. (Original på ryska). Gigiena Truda 22 (1978), h.2, sid 1-4.

Formuleringen av titeln bör tas från artikelns engelska sammanfattning om sådan finns, annars ur lämplig referattdiskrift, t ex Chemical Abstracts.

## FIGURER

Figurer sätts in i texten. Figurerna numreras i följd och förses med text, som förklarar innehållet i figurerna oberoende av texten i övrigt.

## TABELLER

Tabell numreras löpande och förses med text, som förklarar tabellernas innehåll. Samma data bör ej återges både i tabell- och figurform.

På sista sidan längst ned skall anges dagen då manuskriptet inlämnas till redaktionen "Insänt för publicering 1984-00-00".

REDAKTÖR: Irma Åstrand. Arbetarskyddsstyrelsen, 171 84 SOLNA, tel 08-730 93 05.

REDAKTIONSKOMMITTÉ: Anders Kjellberg, Åsa Kilbom, Birgitta Kolmodin-Hedman, Staffan Krantz, Olof Vesterberg.