

Technische Regeln für Gefahrstoffe	Ersatzstoffe, Ersatzverfahren und Verwendungsbeschränkungen für Hydrazin in Wasser- und Dampfsystemen	TRGS 608
------------------------------------	---	----------

Die Technischen Regeln für Gefahrstoffe (TRGS) geben den Stand der sicherheitstechnischen, arbeitsmedizinischen, hygienischen sowie arbeitswissenschaftlichen Anforderungen an Gefahrstoffe hinsichtlich Inverkehrbringen und Umgang wieder. Sie werden vom

### **Ausschuss für Gefahrstoffe (AGS)**

aufgestellt und von ihm der Entwicklung angepasst.

Die TRGS werden vom Bundesminister für Arbeit und Sozialordnung im Bundesarbeitsblatt (BArbBl.) oder vom Bundesminister für Umwelt, Naturschutz und Reaktorsicherheit im Bundesgesundheitsblatt bekannt gegeben.

---

Diese Regel enthält Vorschläge bezüglich des Einsatzes von Ersatzstoffen und Ersatzverfahren und der Verwendungsbeschränkungen für Hydrazin in Wasser- und Dampfsystemen. Für den Umgang mit Hydrazin gilt die TRGA 550.

Es ist berücksichtigt, dass die in dieser TRGS vorgeschlagenen Maßnahmen vom Grundsatz her technisch geeignet sind. Das gesundheitliche Risiko wird durch ihre Anwendung verringert. Das ökologische Risiko ist berücksichtigt worden.

Die in dieser TRGS vorgenommene Klassifizierung "Keine Beurteilung möglich mangels ausreichender Datenlage" soll den Herstellern von Hydrazin-Ersatzstoffen die Chance eröffnen, durch nachträgliche Datengewinnung und Vorlage beim UA VII sowie beim AK "Toxikologie" des AGS ihre Produkte gegebenenfalls in die Kategorie "Als Ersatzstoff geeignet" eingruppieren zu lassen.

Im Einzelfall muss jedoch sorgfältig geprüft werden, welche der vorgeschlagenen Maßnahmen auch im Hinblick auf die betriebsspezifischen Besonderheiten geeignet und zumutbar sind. Eine Unterschreitung von Grenzwerten entbindet nicht von der Prüfung der Einsatzmöglichkeit der in dieser TRGS vorgeschlagenen Maßnahmen. Hinsichtlich des Anwendungsbereiches der Umgangsvorschriften der Gefahrstoffverordnung (GefStoffV) sowie allgemein geltenden Begriffsbestimmungen wird auf die §§ 14 und 15 der GefStoffV hingewiesen.

Vorschriften des Chemikaliengesetzes und der Verordnung über gefährliche Stoffe (GefStoffV) sind eingearbeitet und durch senkrechte Randstriche gekennzeichnet.

## Inhalt

- 1 Anwendungsbereich
- 2 Begriffsbestimmungen
- 3 Allgemeine Bestimmungen
- 4 Stoffcharakteristik von Hydrazin
- 5 Verwendung von Hydrazin
- 6 Ersatzmaßnahmen
- 7 Besondere Maßnahmen nach § 19 (1) GefStoffV

Anlage: Toxikologische Bewertung der Ersatzstoffe für Hydrazin durch den Arbeitskreis "Toxikologie" des AGS

### 1 Anwendungsbereich

Diese Regel gilt für den Einsatz von Ersatzstoffen und Ersatzverfahren und für Verwendungsbeschränkungen für Hydrazin (bzw. von solchen Stoffen, die Hydrazin im Anwendungsprozess freisetzen) als Sauerstoffbindemittel und Korrosionsinhibitor in Wasser- und Dampfsystemen, ausgenommen kerntechnische Anlagen.

### 2 Begriffsbestimmungen

**2.1** Ersatzstoffe im Sinne dieser TRGS sind Stoffe, Zubereitungen oder Erzeugnisse mit geringerem gesundheitlichen Risiko, die Hydrazin ganz oder teilweise ersetzen können.

**2.2** Ersatzverfahren sind solche Verfahren, bei denen ein vergleichbares technisches Ergebnis ohne den Einsatz von Hydrazin oder Ersatzstoffe erreicht werden kann.

**2.3** Verwendungsbeschränkungen sind besondere Maßnahmen nach Nummer 7.

**2.4** Gefahrstoffe sind

- (1) gefährliche Stoffe oder Zubereitungen im Sinne des § 3a des Chemikaliengesetzes.
- (2) Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die explosionsfähig sind.
- (3) Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, aus denen bei der Herstellung oder Verwendung gefährliche oder explosionsfähige Stoffe oder Zubereitungen entstehen oder freigesetzt werden können.

(4) Stoffe, Zubereitungen und Erzeugnisse, die erfahrungsgemäß Krankheitserreger übertragen können.

**2.5** Arbeitgeber ist, wer Arbeitnehmer beschäftigt, einschließlich der zu ihrer Berufsausbildung Beschäftigten. Dem Arbeitgeber steht gleich, wer in sonstiger Weise selbständig tätig wird, sowie der Auftraggeber und Zwischenmeister im Sinne des Heimarbeitsgesetzes. Dem Arbeitnehmer stehen andere Beschäftigte, insbesondere Beamte und in Heimarbeit Beschäftigte, sowie Schüler und Studenten gleich.

### 3 Allgemeine Bestimmungen

**3.1** Der Arbeitgeber soll prüfen, ob Stoffe oder Zubereitungen mit einem geringeren gesundheitlichen Risiko, als die von ihm in Aussicht genommenen, erhältlich sind. Ist dem Arbeitgeber die Verwendung dieser Stoffe und Zubereitungen zumutbar, soll er nur diese verwenden. Das Ergebnis der Prüfung nach Satz 1 ist der zuständigen Behörde auf Verlangen darzulegen.

**3.2** Der Arbeitgeber hat die betroffenen Arbeitnehmer oder, wenn ein Betriebs- oder Personalrat vorhanden ist, diesen bei der Ermittlung und Beurteilung nach Absatz 3.1 zu hören.

### 4 Stoffcharakteristik von Hydrazin

#### 4.1 Physikalisch-chemische Daten

Stoffname	Hydrazin
Summenformel	$N_2H_4$
Strukturformel	$H_2N-NH_2$
Molekulargewicht	32,05
CAS-Nr.	302-01-2
EG-Nr.	007-008-00-3

Hydrazin ist für die in dieser TRGS angesprochene Anwendung als 15%  $N_2H_4$  enthaltende wässrige Lösung im Handel (Hydrazin 15). In der Bundesrepublik Deutschland wird überwiegend Levoxin 15, ein aktiviertes Hydrazin, verwendet. Aktiviertes Hydrazin enthält in geringen Mengen (< 1 %) Reaktionsbeschleuniger. Hydrazin 15 und Levoxin 15 sind klare, stark alkalische Flüssigkeiten mit ammoniak- bis fischartigem Geruch.

	Hydrazinhydrat (64 % $N_2H_4$ )	Hydrazin 15/ Levioxin 15 (15 % $N_2H_4$ )
Schmelzpunkt	-51,5 °C	-14 °C
Siedepunkt	120 °C	102 °C
Dichte	1,032 g/m <sup>3</sup> (25 °C)	1,011 g/cm <sup>3</sup> (20 °C)
Dampfdruck (20 °C)	10 mbar	20 mbar
pH-Wert (20 °C)	> 12	11,9

## 4.2 Hinweise auf Gesundheitsgefahren [5]

Hydrazin ist in der TRGS 900 eingestuft im Abschnitt III A2 als Stoff, der sich bislang nur im Tierversuch nach Meinung der MAK-Kommission eindeutig als krebserzeugend erwiesen hat, und zwar unter Bedingungen, die der möglichen Exponierung des Menschen am Arbeitsplatz vergleichbar sind, bzw. aus denen Vergleichbarkeit abgeleitet werden kann. Bei Hydrazin besteht die Gefahr der Hautresorption und der Sensibilisierung. Der TRK-Wert beträgt  $0,1 \text{ ml/m}^3$  (ppm) bzw.  $0,13 \text{ mg/m}^3$  (Stand 1990). Hydrazin und seine Zubereitungen mit  $>5\% \text{ N}_2\text{H}_4$  sind im Anhang II Nummer 1.1 der Gefahrstoffverordnung (Liste der krebserzeugenden Gefahrstoffe) in der Gruppe III (gefährdend) ausgewiesen.

## 4.3 Umweltgefahren

Im Katalog wassergefährdender Stoffe [6] ist Hydrazin als Hydraziniumhydroxid in der Wassergefährdungsklasse (WGK) 3, stark wassergefährdend, eingestuft. In der TA Luft [7] ist Hydrazin in der Gruppe der krebserzeugenden Stoffe der Klasse III zugeordnet.

## 4.4 Einstufung und Kennzeichnung

Hydrazinhaltige Lösungen mit 5 - 64 %  $\text{N}_2\text{H}_4$  sind mit dem Gefahrensymbol T, giftig, zu kennzeichnen und mit den R-Sätzen 45 und 34, der R-Satz-Kombination 24/25 sowie der S-Satz-Kombination 36/37/39 zu versehen.

R-Satz 45	Kann Krebs erzeugen (GefStoffV Gruppe III)
R-Satz 24/25:	Giftig bei Berührung mit der Haut und beim Verschlucken
R-Satz 34:	Verursacht Verätzungen
S-Satz 36/37/39:	Bei der Arbeit geeignete Schutzkleidung, Schutzhandschuhe und Schutzbrille/Gesichtsschutz tragen.

## 5 Verwendung von Hydrazin

Hydrazin wirkt als Sauerstoffbindemittel, ist dampfflüchtig und fördert die Schutzschichtbildung auf Stahloberflächen. Es wird daher als Sauerstoffbindemittel und Korrosionsinhibitor in Wasser- und Dampfsystemen eingesetzt. Seine unmittelbaren Oxidations- und Zersetzungsprodukte sind Stickstoff ( $\text{N}_2$ ), Wasser ( $\text{H}_2\text{O}$ ) und Ammoniak ( $\text{NH}_3$ ).

## **6 Ersatzmaßnahmen**

### **6.1 Ersatzverfahren**

(1) Alternativen zur Anwendung von Hydrazin sind mit Einschränkung physikalisch und/oder chemisch gegeben, wobei aber die Wirkung des Hydrazins als Sauerstoffbindemittel und Korrosionsinhibitor für Wasser- und Dampfsysteme in der Regel nicht erreicht wird. Alternativen zum Hydrazin hinsichtlich Sauerstoffentfernung sollen primär in physikalischen Verfahren gesucht werden [8].

(2) Im kontinuierlichen Betrieb kann die Sauerstoffkonzentration in Wasser mit Verfahren der physikalischen Sauerstoffentfernung (thermische Entgasung bei Überdruck oder Vakuumentgasung) oder auf dem Wege der katalytischen Reduktion soweit verringert werden, dass die in technischen Regeln und Richtlinien [9 bis 14] spezifizierten Werte ohne Zugabe chemischer Sauerstoffbindemittel einhaltbar sind. Im diskontinuierlichen Betrieb bzw. beim Anfahren belüfteter Anlagenteile, z. B. nach Stillständen, ist dagegen die Einhaltung von Sauerstoff-Richtwerten allein mit physikalischen Maßnahmen erschwert.

Wenn Wasser-/Dampfsysteme nach den einschlägigen technischen Regeln gebaut und betrieben und dabei die systemspezifischen wasserchemischen Richtwerte [9 bis 14] eingehalten werden, ist der Korrosionsschutz metallischer Oberflächen auch ohne Hydrazinzusatz möglich. Die zitierten Richtlinien berücksichtigen, dass beim Verzicht auf Hydrazin die Korrosionsinhibierung durch Dosierung anderer Chemikalien zu entgastem Wasser erreicht werden muss. Die korrosionschemisch wichtige pH-Wert-Anhebung kann mit Alkalisierungsmitteln wie Ammoniak, Natronlauge oder Trinatriumphosphat vorgenommen werden.

### **6.2 Ersatzstoffe**

(1) Ein vollwertiger Ersatzstoff für Hydrazin ist bisher nicht bekannt. Teilwirkungen von Hydrazin können mit den in Tabelle 1 aufgeführten Stoffen und Zubereitungen für bestimmte Anwendungsfälle erzielt werden. Es ist in jedem Einzelfall sorgfältig zu überprüfen, ob ein Ersatzstoff im Hinblick auf seine Auswirkungen auf die Anlagen und Verfahren geeignet ist.

(2) Im Handel erhältlich und in bestimmten Bereichen einsetzbar sind die in Tabelle 1 aufgeführten Produkte. Ohne Einschränkungen hinsichtlich der toxikologischen Eigenschaften empfohlen werden können Ascorbate. Sulfite und Hyposulfite (Dithionite) sind hinsichtlich der toxikologischen Eigenschaften als bedingt geeignet anzusehen. Für Diethylhydroxylamin, Hydrochinon, Methylethylketoxim und Tannine liegen zu wenig Informationen vor, um zu einer toxikologischen Beurteilung kommen zu können (s. Anlage).

(3) Carbohydrazid ist kein Ersatzstoff, sondern lediglich eine Verwendungsform von Hydrazin, die die Handhabung vereinfacht und die Verwendung der Umfüll- und Dosieranlagen erübrigt.

## 7 Besondere Maßnahmen nach § 19 (1) GefStoffV

Ist der Einsatz der genannten Ersatzstoffe oder Ersatzverfahren nicht möglich, müssen beim Einsatz von Hydrazin [1 bis 3] geschlossene Umfüll- und Dosieranlagen (z.B. behördlich oder berufsgenossenschaftlich anerkannte Verfahren oder Geräte [4]) verwendet werden.

### Literatur

- [1] Merkblatt M 011 "Hydrazin" (wässrige Lösung bis 64 Gew.-% Hydrazin); Berufsgenossenschaft der chemischen Industrie
- [2] Merkblatt "Hydrazin 15 als Korrosionsschutzmittel im Wasserdampf-System"; TÜV Bayern e.V. und Bayerisches Staatsministerium für Arbeit und Sozialordnung, 1981
- [3] TRgA 550 Hydrazin; Ausgabe Mai 1984
- [4] Grundsätze für die Anerkennung von geschlossenen Umfüll- und Dosieranlagen für wässrige Lösungen von Hydrazin; ZH 1/109, Carl Heymanns Verlag, Köln
- [5] TRGS 900 "MAK-Werte 1990" BArbBl. Heft 12/1990
- [6] Katalog wassergefährdender Stoffe, 1. Fortschreibung: Bekanntmachung des BMU vom 26.4.1987
- [7] Technische Anleitung zur Reinhaltung der Luft, 27.2.1986
- [8] Höhenberger, L.: Alternativen zum Einsatz von Hydrazin in Dampf- und Heißwasseranlagen; Beiträge zur Kesselbetriebstechnik, 1987, S. 31-51, Akademie TÜV Bayern GmbH, Westendstr. 199, 8000 München 21
- [9] VdTÜV-Richtlinie für Speisewasser, Kesselwasser und Dampf von Dampfzeugern bis 68 bar zulässigem Betriebsüberdruck; Ausgabe April 1983, VdTÜV-Merkblatt TCh 1453, Verlag TÜV Rheinland, Postfach 101750, 5000 Köln 1
- [10] VdTÜV-/AGFW-Merkblatt "Richtlinien für das Kreislaufwasser in Heißwasser- und Warmwasserheizungsanlagen (Industrie- und Fernwärmenetz)" Verlag TÜV Rheinland, Postfach 101750, 5000 Köln 1
- [11] VGB-Richtlinie für Kesselspeisewasser, Kesselwasser und Dampf von Dampferzeugern über 68 bar zulässigem Betriebsüberdruck. (VGB R 450 L), Oktober 1988. VGB-Kraftwerkstechnik GmbH, Essen
- [12] Qualitätsanforderungen an Fernheizwasser; Merkblatt VGB-M 410 N, Mai 1980 VGB-Kraftwerkstechnik GmbH, Essen
- [13] VGB-Kühlwasserrichtlinie (VGB-R 455 P); in Vorbereitung. VGB-Kraftwerkstechnik GmbH, Essen
- [14] Technische Regeln für Dampfkessel (TRD); TRD 611 "Speisewasser". Carl Heymanns Verlag KG, Köln und Berlin; Beuth Verlag GmbH, Berlin

Tabelle 1 Technische Verwendbarkeit von verschiedenen Hydrazin-Ersatzstoffen als Sauerstoffbindemittel beim Betrieb von Dampfkesselanlagen (die einschlägigen Richtlinien<sup>9) - 14)</sup> sind in jedem Fall zu beachten).<sup>d)</sup>

	dampfvlüchtige Mittel				nicht dampfvlüchtige Mittel <sup>a)</sup>		
	Carbohydrazid	DEHA	Hydrochinon	MEKO	Ascorbate	Sulfit, Hyposulfit	Tannine
1. Dampferzeuger <sup>9) 11) 14)</sup>							
1.1 Bei Speisung mit salzfreiem Wasser							
1.1.1 Durchlaufkessel							
- alle Druckstufen	mE. +	-	-	-	-	-	-
1.1.2 Umlaufkessel <sup>b)</sup>							
- bis 44 bar zul. Betriebsüberdruck	+	+	+	+	m.E. +	m.E. +	m.E. +
- 44 bis 68 bar zul. Betriebsüberdruck	+	+	+	+	m.E. +	-	m.E. +
- 68 bis 87 bar zul. Betriebsüberdruck	+	+	+	+	-	-	-
- 87 bis 125 bar zul. Betriebsüberdruck	m.E. +	m.E. +	m.E. +	m.E. +	-	-	-
1.2 Bei Speisung mit salzhaltigen Wasser							
1.2.1 Umlaufkessel							
- bis 1 bar zul. Betriebsüberdruck <sup>c)</sup>	+	+	+	+	+	+	+
- bis 44 bar zul. Betriebsüberdruck <sup>b)</sup>	+	+	+	+	+	+	+
- 44 bis 68 bar zul. Betriebsüberdruck <sup>b)</sup>	+	+	+	+	m.E. +	-	m.E. +
- 68 bis 87 bar zul. Betriebsüberdruck	+	+	+	+	-	-	-
- 87 bis 125 bar zul. Betriebsüberdruck	+	m.E. +	m.E. +	m.E. +	-	-	-
1.3 Einspritzwasser zur Dampfkühlung <sup>b)</sup>							
- alle Dampferzeuger	+	+	+	+	-	-	-
2. Heißwasser- und Warmwassererzeuger in geschlossenen, technisch "sauerstoffdichten" Systemen <sup>10) 12)</sup>							
2.1 Bei Betriebsweise mit salzarmem Wasser							
2.2 Bei Betriebsweise mit salzhaltigem Wasser							
	+	m.E. +	m.E. +	m.E. +	m.E. +	-	m.E. +
	+	+	+	+	+	m.E. +	+

- a) Ammoniumsalze spalten im Kesselbetrieb dampfflüchtigen Ammoniak ab  
DEHA : Diethylhydroxylamin
- b) Physikalische Entgasung des Speise- bzw. Einspritzwassers auf < 0,1 mg/l O<sub>2</sub> vorausgesetzt  
MEKO : Methylethylketoxim = Butanonoxim
- c) Physikalische Entgasung des Speisewassers auf < 1 mg/l O<sub>2</sub> vorausgesetzt  
m.E. : mit Einschränkungen
- d) Der Hinweis m.E. bezieht sich auf die einschlägigen Richtlinien<sup>9) - 14)</sup>
  - + : technisch einsetzbar
  - : technisch nicht einsetzbar

## Anlage zu TRGS 608

### Toxikologische Bewertung der Ersatzstoffe für Hydrazin durch den Arbeitskreis "Toxikologie" des AGS

#### 1 Einleitung

In § 16 Abs. 2 GefStoffV ist ausgeführt: "Der Arbeitgeber soll prüfen, ob Stoffe oder Zubereitungen mit einem geringeren gesundheitlichen Risiko, als die von ihm in Aussicht genommenen, erhältlich sind." Risiko wird hier als Wahrscheinlichkeit des Auftretens von Gesundheitsschäden verstanden. Es wird bestimmt durch die inhärenten toxischen Eigenschaften des Stoffes und der bei dessen Verwendung resultierenden Expositionsart und -höhe. Dies bedeutet beispielsweise, dass von Stoffen, die aufgrund experimenteller Daten in vergleichbaren Konzentrationsbereichen identische toxische Schäden hervorrufen, derjenige als Ersatzstoff in Betracht zu ziehen ist, der bei dem vorgesehenen Verwendungszweck/-art zu einer geringeren Belastung der Arbeitnehmer führt.

Für einen potentiellen Ersatzstoff müssen, neben Daten zur Exposition, die toxikologischen Eigenschaften ermittelt werden. Können letztere aufgrund mangelhafter/fehlender Daten nicht beurteilt werden, kann der Stoff nicht als Ersatzstoff in Betracht gezogen werden. Von diesem Ergebnis wird der Hersteller des Stoffes durch den AGS informiert, mit dem Ziel, den Hersteller zur Vorlage geeigneter Daten anzuregen (Initiierung von Versuchen; Überlassung nicht publizierter Versuchsergebnisse). In Ausnahmefällen kann auch bei fehlenden Daten aufgrund allgemeiner toxikologischer Kenntnisse/Erfahrungen eine Bewertung vorgenommen werden.

Nachfolgend werden nur die toxikologischen Eigenschaften der vom AGS - UA VII genannten Stoffe betrachtet. Für diese Stoffe wurde eine TOXALL-Recherche durchgeführt. Nicht in jedem Fall konnten die Originalpublikationen beschafft werden.

#### 2 Hydrazin (CAS-Nr. 302-01-2)

Für Hydrazin liegt eine MAK-Begründung von 1989 vor [1]. Diese wurde ausgewertet.

Hydrazin verursacht Reizungen von Haut und Schleimhäuten. Nach beruflicher Exposition wurden bei Arbeitern allergische Kontaktdermatitiden beschrieben.

Mit Hydrazin bzw. Hydrazinsulfat und Hydrazinhydrat sind eine Reihe von Kanzerogenitätsversuchen an Mäusen, Hamstern und Ratten nach oraler, intraperitonealer und inhalativer Applikation durchgeführt worden. Die älteren Versuche weisen, bis auf den Inhalationsversuch, größtenteils methodische Mängel auf (Verwendung toxischer Dosen, kurze Versuchsdauer etc.). Die Mehrzahl dieser Studien war positiv. Die krebserzeugende Wirkung von Hydrazin konnte jedoch nur nach Verabreichung toxischer oder subtoxischer Dosen bzw. im Inhalationsversuch nach Einwirkung lokalreizender Konzentrationen nachgewiesen werden. Es traten Tumoren der Lunge, der Leber sowie, nach Inhalation, der Nasenhöhlen auf.

In neueren Trinkwasserstudien wurde Hydrazin bei Mäusen und Ratten und Hydrazinsulfat bei Hamstern getestet. Bei Ratten und Mäusen wurde Hydrazin bis zum natürlichen Lebensende der Tiere, bzw. über 2 Jahre in Konzentrationen von 2, 10 und 50 mg/l im Trinkwasser verabreicht (Dosis-Durchschnitt aller Tiere der höchsten Konzentration: ca. 3 mg/kg Körpergewicht/Tag). Die höchste Dosierung war bei beiden Spezies eindeutig toxisch (verminderte Körpergewichtsentwicklung), ohne die Überlebenszeiten der Tiere wesentlich zu beeinflussen. Bei Mäusen zeigten sich keine Hinweise auf Kanzerogenität.

Bei Ratten induzierte Hydrazin nur bei der höchsten Konzentration eine geringe Zahl von meist gutartigen Leberzelltumoren (11,5%; Kontrolle 0%).

In einem weiteren Kanzerogenitätsversuch wurde Hamstern Hydrazinsulfat in Konzentrationen von 170, 340 und 510 mg/l über 2 Jahre im Trinkwasser verabreicht (Dosis-Durchschnitt bezogen auf Hydrazin: 4,6; 8,3; bzw. 10,3 mg/kg Körpergewicht/Tag). Alle Konzentrationen zeigten eine toxische Wirkung (Verkürzung der Überlebenszeiten), hatten jedoch keinen Einfluss auf die Körpergewichte. Nach ca. 18 Monaten fanden sich dosisabhängig in der Leber Nekrosen, Hypertrophien und knotige Hyperplasien. In der mittleren und höchsten Dosis traten Leberzellkarzinome auf (12% bzw. 32%; Kontrolle 0%):

Zur mutagenen Wirkung sind mehrere in-vitro und in-vivo Versuche durchgeführt worden. Die Mehrzahl der bakteriellen Reparatur- und Mutationstests ergaben schwach positive Befunde. In Versuchen an Zellkulturen zeigten sich meist positive Resultate nach Einwirkung hoher Konzentrationen. Im Spot-Test an der Maus erwiesen sich Hydrazinchlorid und Hydrazinhydrat als schwach mutagen.

Insgesamt besitzt Hydrazin eine schwache genotoxische und kanzerogene Wirksamkeit.

### **3 Potentielle Ersatzstoffe für Hydrazin**

#### **3.1 Ammoniumascorbat**

Zu Ammoniumascorbat konnten keine toxikologischen Daten gefunden werden. Falls vorhanden, dürften spezifische Wirkungen des Salzes im wesentlichen vom Anion ausgehen, so dass die zu Ascorbinsäure vorhandenen Daten benutzt werden können. Unterschiede hinsichtlich der Blasentumor-promovierenden Eigenschaft von Natriumascorbat und Ascorbinsäure werden berichtet [2]. Durch das Natriumsalz wird eine erhöhte DNA-Synthese und Hyperplasie im Blasenepithel induziert, nicht jedoch durch die freie Säure. Ob dies durch Änderungen von pH-Wert und Osmolarität des Urins hervorgerufen wird, sei offengelassen.

Die Unterschiede wurden jedoch bei hohen Konzentrationen im Futter (5%; entspricht ca. 25 g/kg KG/d) gefunden, so dass ihre Relevanz für arbeitsplatzbedingte Expositionen gering eingeschätzt wird.

Mit L-Ascorbinsäure wurde im Rahmen des NTP [3] eine Fütterungsstudie an Ratten und Mäusen durchgeführt. Bei keiner Spezies wurde eine tumorigene Wirkung beobachtet.

In-vitro Untersuchungen von Säugerzellen zeigten erhöhte SCE-Raten (KM, CHO), DNA-Reparatur und Mutantenhäufigkeit (L 5178 Y), jedoch keine Chromosomenaberrationen (CHO). In-vivo Tests waren negativ (DL; SCE).

Toxikologische Bedenken gegen die Verwendung von Ascorbinsäure bzw. dessen Ammoniumsalz als Ersatzstoff für Hydrazin, bestehen nicht.

### **3.2 Carbohydrazid; (CAS-Nr. 497-18-7)**

Außer einer subkutanen LD 50 bei der weiblichen Maus konnten keine toxikologischen Daten ermittelt werden (130,6 mg/kg KG). Das strukturähnliche Semicarbazid führte in einer Trinkwasserstudie zu erhöhten Lungentumoren und zu Angiosarkomen und Angiomen der Leber bei weiblichen, nicht bei männlichen Mäusen [4].

Wegen fehlender Daten und aufgrund von SAR-Betrachtungen, ist eine Beurteilung, ob Carbohydrazid als Ersatzstoff für Hydrazin geeignet ist, zur Zeit nicht möglich (siehe auch Nr. 6.2 der TRGS 608).

### **3.3 Diethylhydroxylamin; (CAS-Nr. 3710-84-7)**

Als Radikalfänger vermag DEHA die Bildung des photochemischen Smogs zu inhibieren. Es wurde (in USA) überlegt, die städtische Atmosphäre mit DEHA anzureichern. Vor diesem Hintergrund wurden mit DEHA toxikologische Untersuchungen durchgeführt, um eventuelle Risiken erkennen zu können.

Zur Frage der mutagenen Wirkung sind mehrere Tests durchgeführt worden (SLRL an Dros. melanogaster; DL-Test und MN-Test an der Ratte; Ames-Test mit TA 100 [5, 6]). Trotzdem ist es kaum möglich, die mutagene Wirksamkeit von DEHA zu beurteilen, da die verwendete Methodik nur unvollständig beschrieben wurde, gleichzeitig Nitroethan und Diethylaminhydrogensulfit verabreicht wurde, oder wesentliche Abweichungen von den validierten Versuchsprotokollen vorgenommen wurden, deren Einfluss auf das Ergebnis schlecht abzuschätzen ist (Expositionsdauer, Untersuchungszeitpunkt etc.).

Auch chronische Inhalationsstudien wurden mit Ratten und Mäusen durchgeführt [7, 8]. Neben DEHA waren die Ratten gleichzeitig gegenüber einer unbekannt (wahrscheinlich sehr niedrigen) Konzentration an Diethylhydrogensulfit exponiert. Die Testatmosphäre der Mäuse enthielt simultan DEHA, Nitroethan und Diethylhydrogensulfit. Die Exposition dauerte ca. 24 Monate. Die Untersuchung der überlebenden Ratten erfolgte einige Monate nach Expositionsende, die der Mäuse sofort nach Expositionsende. Bei keiner Spezies konnte eine auffallende Erhöhung der Tumorinzidenzen festgestellt werden. Dieses Ergebnis kann jedoch nicht zur toxikologischen Beurteilung von DEHA herangezogen werden, da die exponierten Tiere nur zum Teil histologisch untersucht wurden und aufgrund des Fehlens sonstiger toxischer Effekte zu vermuten ist, dass eine zu niedrige Luftkonzentration gewählt wurde. Weiterhin ist der Einfluss der simultanen Exposition nicht abschätzbar.

In einer Trinkwasserstudie wurde Mäusen von der 8. bis 16. Woche DEHA und von der 10. bis 14. Woche zusätzlich B(a)P mit der Schlundsonde verabreicht [9]. Trotz widersprüchlicher Angaben in der Publikation, wurden die Tiere wahrscheinlich im Alter von 16 Wochen getötet. Mit diesem Versuch sollte geprüft werden, ob DEHA eine antikanzerogene Wirkung besitzt. Die Inzidenz an Lungentumoren wurde durch DEHA nicht beeinflusst. Insbesondere bei den weiblichen Mäusen wurde durch DEHA eine Inzidenzerhöhung der Magentumoren gefunden. Die Ergebnisse erscheinen nicht plausibel, da nach der kurzen Versuchszeit von 8 Wochen ein hoher Prozentsatz der Versuchstiere an Tumoren erkrankt war (Magentumoren z.T. > 50%). Gleiches gilt für B(a)P, das zum ersten Mal 6 Wochen vor Beendigung des Versuches verabreicht wurde.

Von der gleichen Arbeitsgruppe wurden weiterhin reproduktionstoxikologische Untersuchungen an Mäusen nach simultaner Inhalation von DEHA, Nitroethan und Diethylaminhydrogensulfit publiziert [10, 11]. In der Teratogenitätsstudie konnten keine Schäden an den Nachkommen festgestellt werden. Die getestete Luftkonzentration verursachte jedoch auch keine toxischen Effekte bei den Muttertieren.

Auch die als "3-Generationen-Reproduktions-Studie" bezeichnete Untersuchung verlief negativ. Unklar bleibt jedoch, wann und wie lange die F-Generationen exponiert wurden und warum ganze Würfe verworfen wurden. Die Studie kann nicht bewertet werden.

Zusammenfassend kann festgestellt werden:

DEHA wurde, zum größten Teil simultan mit anderen Substanzen, mehreren toxikologischen Tests unterworfen. Wegen verschiedener methodischer Mängel ist eine Bewertung der toxikologischen Eigenschaften nicht möglich, so dass eine Beurteilung, ob DEHA als Ersatzstoff für Hydrazin in Betracht gezogen werden kann, zur Zeit nicht möglich ist.

### **3.4 Hydrochinon; (CAS-Nr. 123-31-9)**

Zu Hydrochinon liegt ein "Toxicity Profile" von BIBRA vor [12]. Dieses und die vorläufigen Ergebnisse eines NTP-Versuches wurden ausgewertet. Hydrochinon verursacht lokale Effekte an Haut und Augen (Reizung, Sensibilisierung, Depigmentierung, Hornhauttrübung). Veränderungen des blutbildenden Systems und verschiedener weiterer Organe wurden bei Versuchstieren beobachtet. Hinweise auf eine Schädigung des Reproduktionssystems von männlichen und weiblichen Ratten liegen vor.

Im Ames-Test zeigte Hydrochinon keine Wirksamkeit, chromosomale Effekte konnten aber in Säugerzellen in-vitro beobachtet werden. In begrenzt aussagefähigen Kanzerogenitätsversuchen mit oraler und dermalen Applikation, wurde keine Tumorigenität beobachtet. Hydrochinon wird z. Zt. im Rahmen des NTP mit Schlundsonden-Applikation auf Kanzerogenität untersucht. Entsprechend den vorläufigen Ergebnissen wurden folgende substanzbedingte Tumoren beobachtet [13]:

Ratte, männlich: tubuläre Adenome der Niere

Ratte, weiblich: mononukleäre Leukämie

Maus, männlich: negativ

Maus, weiblich: hepatozelluläre Adenome/Karzinome

Der detaillierte NTP-Bericht liegt noch nicht vor, so dass z. Zt. nicht über die Verwendbarkeit von Hydrochinon als Ersatzstoff für Hydrazin entschieden werden kann. Nach Publikation des NTP-Berichtes sollten auch die übrigen toxischen Eigenschaften des Hydrochinons detailliert mit denen des Hydrazins verglichen werden.

### 3.5 Natriumdithionit; (CAS-Nr. 7775-14-6)

In wässriger Lösung zerfällt Natriumdithionit (frühere Bezeichnung Natriumhyposulfit) in Gegenwart von Sauerstoff zu Hydrogensulfat und Hydrogensulfit im schwach alkalischen Milieu. In schwach saurer Lösung kann Thiosulfat, Disulfit oder Hydrogensulfit entstehen.

Zu Natriumdithionit wird in der Literatur nur ein negatives Ames-Test-Ergebnis berichtet [14]. Angesichts der oben erwähnten Instabilität können, zumindest teilweise, die toxikologischen Daten von Natriumsulfit auf Natriumdithionit übertragen werden.

### 3.6 Natriumsulfit; (CAS-Nr. 7757-83-7)

In einer wässrigen Lösung des Sulfit-Anions stellt sich schnell ein pH-abhängiges Gleichgewicht zwischen hydratisiertem Schwefeldioxid, schwefliger Säure, Hydrogensulfit- und Sulfitionen ein. Eine vergleichbare Reaktion findet statt, wenn gasförmiges Schwefeldioxid in Wasser eingeleitet wird. Vergleichbare Reaktionen dürften im biologischen Material stattfinden. Die toxischen Effekte nach Inhalation von SO<sub>2</sub> sind in einem EPA-Bericht [15] und der MAK-Begründung [16], derjenigen nach oraler Aufnahme in einem WHO-Bericht [17] zusammengefasst. Nachfolgend wird im wesentlichen auf diese Publikationen Bezug genommen.

Der MAK-Wert von 2 ppm für Schwefeldioxid soll vor Reizerscheinungen, Erhöhung des Atemwegwiderstandes, Verminderung der nasalen mukoziliären Clearance und vor Bronchospasmen bei überempfindlichen Individuen schützen.

In älteren Versuchen zeigten Schwefeldioxid und Hydrogensulfit in mikrobiellen Testsystemen bei unphysiologischen pH-Werten eine mutagene Wirkung. In neueren Ames-Tests waren Natriumsulfit und Natriumhydrogensulfit negativ [18, 19]. In-vitro Untersuchungen an Säugerzellen verliefen negativ (Punktmutationen, Chromosomenaberrationen). Auch in in-vivo Tests (DL-Test; HT-Test) wurden keine mutagenen Effekte beobachtet.

Nach lebenslanger Inhalation von Schwefeldioxid wurde bei Mäusen eine erhöhte Lungentumorrate beobachtet (0 : 31% vs. 54%; 0 : 7% vs. 43%). Die Belastungshöhe in diesem Versuch kann jedoch nicht angegeben werden. Inhalation von 10 ppm SO<sub>2</sub>, 6 h/d, über die Lebenszeit, führte bei Ratten nicht zur Bildung von Plattenepithelkarzinomen. Auch in dieser Studie sind methodische Einzelheiten unklar.

Die Verabreichung von K<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> mit dem Trinkwasser verursachte bei Mäusen und Ratten keine Tumoren.

In einer 3-Generationen Reproduktionsstudie an Ratten mit Verabreichung von Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> im Futter (0,13/0,25/0,5/1,0 oder 2,0 %) war bei den Nachkommen eine verzögerte Körpergewichtsentwicklung zu verzeichnen. Bei Sulfitoxidase-defizienten Ratten (durch Verabreichung von Wolframat) zeigte Na<sub>2</sub>S<sub>2</sub>O<sub>5</sub> keine teratogene Wirksamkeit.

Eine systemische kanzerogene Wirkung von  $\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_3$  ist aufgrund der durchgeführten Versuche nicht zu erwarten. Unsicherheiten bestehen zwar hinsichtlich einer lokalen kanzerogenen Wirkung am Atemtrakt, aus Plausibilitätsüberlegungen (mögliche zytotoxische Wirkung des inhalierten  $\text{SO}_2$  in den Mäuseversuchen, negative Mutagenitätsbefunde) ist jedoch eine derartige Wirkung unwahrscheinlich. Aus toxikologischer Sicht kann  $\text{Na}_2\text{SO}_3$  (und  $\text{Na}_2\text{SO}_4$ ) als Ersatzstoff für Hydrazin verwendet werden, wenn am Arbeitsplatz die Reizschwelle für  $\text{SO}_3^{2-}/\text{S}_2\text{O}_4^{2-}/\text{SO}_2$  nicht überschritten wird.

### 3.7 Methylethylketoxim; (CAS-Nr. 96-29-7)

Methylethylketoxim (MEKO) ist im Abschnitt II b der MAK-Liste aufgeführt. In der zugehörigen "Begründung" wird auf lokale Effekte an Haut und Schleimhäuten hingewiesen; längerfristige Verabreichung (s.c.) führt zu Veränderungen des Blutbildes, Atrophie des lymphatischen Gewebes, Atelektase der Lunge, Emphyse und Bronchopneumonie; ein Hinweis auf Entstehung von Milz-Tumoren besteht.

Auf der Grundlage von Sektion 4 (a) TSCA beabsichtigt die EPA, die Durchführung folgender Tests zu verlangen [20]:

pharmakokinetische Untersuchungen

Tumorigenität

Mutagenität

Teratogenität

Reproduktionstoxizität

Neurotoxizität

Neben Expositionsabschätzungen führt die EPA hierfür folgende Gründe an:

Pharmakokinetik:	ausreichende Untersuchungen liegen nicht vor.
Kanzerogenität:	MEKO ist strukturell verwandt mit Acetoxim, das gut- und bösartige hepatozelluläre Tumoren bei der Maus hervorruft. Darüber hinaus ist MEKO positiv im Maus-Lymphom-Test.
Mutagenität:	Neben dem positiven Maus-Lymphom-Test wird auf den möglichen Metaboliten Hydroxylamin hingewiesen, der in verschiedenen Testsystemen mutagene Wirksamkeit zeigte.
Reproduktionstoxizität:	In einer subchronischen Studie mit MEKO an Ratten (Schlundsonde) traten hämolytische Anämie und Hodeneffekte auf. Der mögliche Metabolit des MEKO, Hydroxylamin, scheint Störungen des Reproduktionssystems zu bewirken.
Teratogenität:	Methylethylketon, ein weiterer möglicher Metabolit des MEKO, verursacht Skelett- und Bindegewebsanomalien.
Neurotoxizität:	entsprechende Daten liegen nicht vor.

Wegen fehlender Daten, und weil Verdachtsmomente auf gravierende Wirkungen bestehen, ist zur Zeit eine Beurteilung von MEKO als Ersatzstoff für Hydrazin nicht möglich.

### **3.8 Tannine; (CAS-Nr. 1401-55-4)**

Tannine pflanzlichen Ursprungs bestehen aus einer großen Gruppe phenolischer Verbindungen, die als komplexe Mischungen in der Natur weit verbreitet sind. Entsprechend der Bewertung der IARC [21] wurden nach s.c.-Applikation bei Ratten Lebertumoren induziert. Nach neueren Untersuchungen führte die s.c.-Applikation von 0,1 g/kg KG Farn-Tannin, einmal pro Woche, während 38 Wochen bei 16/20 Ratten zu lokalen Tumoren [22]. Nach oraler Verabreichung mit dem Futter wurden keine Tumoren der Blase oder des GI-Traktes beobachtet.

Bei Mäusen induziert die s.c.-Applikation von Tanninen lokale Sarkome und Lebertumoren; keine Wirkung wurde bei der Maus nach i.m.-Injektion beobachtet [21].

Gallussäure (3,4,5-Trihydroxy-benzoesäure), Tannin-Mischung und gereinigtes Tannin, zeigten in den untersuchten *S.thyphimurium* Stämmen TA 98, TA 100 und TA 1535 keine mutagene Wirksamkeit [23]. Nach Injektion induzierte Tannin bei der Ratte im hämatopoetischen System numerische und strukturelle Chromosomenaberrationen [24].

Tannine sind unzureichend auf toxische Eigenschaften untersucht. Hinweise auf tumorigene Wirksamkeit liegen vor. Eine Beurteilung, ob Tannine als Ersatzstoffe für Hydrazin geeignet sind, ist zur Zeit nicht möglich.

## **4 Zusammenfassung**

Hydrazin wirkt reizend und sensibilisierend. Die gentoxische und kanzerogene Wirkung ist nur schwach ausgeprägt.

Aus toxikologischer Sicht sind z. Zt. für die Verwendung als Ersatzstoff für Hydrazin

### **4.1 geeignet: Ammoniumascorbat**

In einem Fütterungsversuch mit Ascorbinsäure wurde bei Ratten und Mäusen keine kanzerogene Wirkung beobachtet.

### **4.2 bedingt geeignet: Natriumdithionit Natriumsulfit**

In begrenzt aussagefähigen Versuchen wurde nur bei Mäusen nach Inhalation von SO<sub>2</sub> eine erhöhte Lungentumorinzidenz beobachtet. Da zudem in Kurz-Zeit-Tests negative Befunde erhalten wurden, erscheint eine Übertragung der Mäuseergebnisse auf Menschen unter Arbeitsplatzbedingungen nicht gerechtfertigt.

### 4.3 Keine Beurteilung möglich, mangels ausreichender Datenlage:

Carbohydrazid  
Diethylhydroxylamin  
Hydrochinon  
Methylethylketoxim  
Tannine

#### Literatur

- [1] Toxikologisch arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. Hydrazin (1989); Hrsg.: Prof. Dr. D. Henschler, VCH Verlagsgesellschaft, 6940 Weinheim
- [2] M. Shibata, M. Yamada, H. Tanaka, M. Kagawa, S. Fukushima: Changes in urine composition, bladder epithelial morphology, and DNA synthesis in male F 344 rats in response to ingestion of bladder tumor promoters. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 99, 37-49(1989)
- [3] National Toxicology Program: Technical Report No. 247 (1983). NTP Public Information Office. National Toxicology Program. P.O. Box 122 33. Research Triangle Park, North Carolina 27709
- [4] IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals 12, 209-215 (1976)
- [5] M. Legator, R. E. Kouri, A. S. Parmar, S. Zimmering, C. Putman, R. Latl, J. Heicklen, J. F. Meagher, J. Weaver, N. Kelly: Mutagenic testing of Diethylhydroxylamine, Nitroethane, and Diethylamine Hydrogen Sulfite. *Environm. Res.* 20, 99-124 (1979)
- [6] R. Münzer, W. G. Filby: Evaluation of the mutagenic effect of N,N-Diethylhydroxylamine in salmonella typhimurium TA 100. *Chemosphere* 10, 809-813 (1979)
- [7] J. Heicklen, J. F. Meagher, J. Weaver, N. Kelly, K. Partymiller, R. Latl, F. Ferguson, C. Putman, W. Sapanski, L. Billups: Toxicological testing of rats subjected to inhalation of Diethylhydroxylamine, Nitroethane, and Diethylamine Hydrogen Sulfite. *Environm. Res.* 26, 258-273 (1981)
- [8] J. Heicklen, R. Lundgard, K. Partymiller: Chronic inhalation study of mice subjected to Diethylhydroxylamine, Nitroethane, and Diethylamine Hydrogen Sulfite. *Environm. Res.* 27, 277-289 (1982)
- [9] J. Heicklen, T. Wilson, G. D. Miller, E. J. Massaro: The effect of Diethylhydroxylamine on the incidence of tumors induced by Benzo(a)pyrene in the mouse. *Drug. Chem. Toxicol.* 7 (4), 315-327 (1984)
- [10] R. P. Bellies, S. L. Makris, F. Ferguson, C. Putman, W. Sapanski, N. Kelly, K. Partymiller, J. Heicklen: Teratology study in mice subjected to inhalation of Diethylhydroxylamine, Nitroethane, and Diethylamine Hydrogen Sulfite. *Environm. Res.* 17, 165-176 (1978)

- [11] J. Heicklen, K. Partymiller, N. Kelly, W. Sapanski, C. Putman, L. H. Billups: Threegeneration reproduction study in mice subjected to inhalation of Diethylhydroxylamine, Nitroethane, and Diethylamine Hydrogen Sulfite. *Environm. Res.* 20, 450-454 (1979)
- [12] British Industrial Biological Research Association (BIBRA), Toxicity Profile (1987); Bibra Information Section, Woodmansterne Road, Carshalton, Surrey SM5 4 DS. Great Britain
- [13] National toxicology program draft report abstracts for six bioassays, report summary for hydroquinone. *CRR* 12 (28), 1048-1049 (1988)
- [14] H. Shimizu, Y. Suzuki, N. Takemura, S. Goto, H. Matsushita: The results of microbial mutation test for forty-three industrial chemicals. *Jpn. J. Ind. Health* 27, 400-419 (1985)
- [15] Air quality criteria for particulate matter and sulfur oxides, EPA-600/8-82-029. U.S. Environmental Protection Agency, Office of Research and Development. Environmental Criteria and Assessment Office. Research Triangle Park, North Carolina 27711
- [16] Toxikologisch arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, Schwefeldioxid, (1981)
- [17] IPCS-International Programme on Chemical Safety. Toxicological evaluation of certain food additives and contaminants. WHO Food Additives Series 28, (1985?)
- [18] S. De Flora, A. Camoirano, P. Zancchi, C. Bennicelli: Mutagenicity testing with TA 97 and Ta 102 of 30. DNA-damaging compounds, negative with other salmonella strains. *Mut. Res.* 134, 159-165 (1984)
- [19] M. Ishidate, Jr. T. Sofuni, K. Yoshikawa, M. Hayashi, T. Nohmi, M. Sawada, A. Matsuoka: Primary mutagenicity screening of food additives currently used in Japan. *Fd. Chem. Toxicol.* 22 (8), 623-636 (1984)
- [20] EPA proposed test rule for Methyl Ethylketoxime and proposed guidelines for pharmacokinetic testing. *CRR* 12 (25), 879-880, 889-902 (1988)
- [21] IARC Monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals 10, 253-262 (1976)
- [22] A. M. Pamuhcu, C. Y. Wang, J. Hatcher, G. T. Bryan: Carcinogenicity of tannin and tannin-free extracts of bracken fern. *J. Natl. Cancer Inst.* 65 (1), 131-136 (1980); abstract
- [23] K. A. Rashid, I. T. Baldwin, J. G. Babish, J. C. Schultz, R. O. Mumma: Mutagenicity tests with gallic and tannic acid in the salmonella/mammalian microsome assay. *J. Environ. Sci. Health* 20B (2), 153-165 (1985); abstract
- [24] G. P. Sharma, R. C. Sobti, K. Sahi: Effects of some natural carcinogens on haemopoietic tissue of *Rattus norvegicus*. *Nucleus* 25 (3), 142-147 (1982); abstract