

Isofluran – Ableitung eines BAT-Wertes

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Brinkmann¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

¹ Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

Keywords

Isofluran; Biologischer
Arbeitsstoff-Toleranzwert;
BAT-Wert

Citation Note:

Brinkmann B, Drexler H,
Hartwig A, MAK Commission.
Isofluran – Ableitung eines
BAT-Wertes. Beurteilungswerte
in biologischem Material. MAK
Collect Occup Health Saf. 2023
Sep;8(3):Doc067. [https://doi.
org/10.34865/bb2667546d8_3or](https://doi.org/10.34865/bb2667546d8_3or)

Manuskript abgeschlossen:
21 Okt 2021

Publikationsdatum:
29 Sep 2023

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



Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area re-evaluated isoflurane [26675-46-7] and a maximum concentration at the workplace (MAK value) of 2 ml/m³ has been set for isoflurane. The substance is used as a volatile anaesthetic, and absorption of isoflurane at the workplace is by inhalation. Human studies are not available to derive a quantitative relationship between the internal dose and the critical toxic effects of isoflurane (neurotoxicity and liver toxicity, effects on reproductive organs). Three studies on surgical employees show a linear correlation between the concentration of isoflurane in the air and urine concentration. In correlation to the MAK value of 2 ml/m³, a biological tolerance value (BAT value) of 4 µg isoflurane/l urine was established. Sampling time is at the end of exposure or end of shift. There are no studies in neonatal or juvenile animals at non-anaesthetic concentrations to derive a no observed adverse effect concentration (NOAEC) for developmental neurotoxic effects of isoflurane. Therefore, isoflurane was assigned to Pregnancy Risk Group D. Since the BAT value was derived in correlation to the MAK value, Pregnancy Risk Group D also applies to the BAT value.

BAT-Wert (2022)	4 µg/l Urin Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende
MAK-Wert (2021)	2 ml/m³ (ppm) ≅ 15 mg/m³
Spitzenbegrenzung (2021)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2021)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–

Zu Isofluran liegen eine Begründung aus dem Jahr 1993 (Greim 1993) und ein Nachtrag aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) vor. Im Jahr 2021 wurde ein MAK-Wert von 2 ml/m³ abgeleitet (Hartwig und MAK Commission 2022).

1 Metabolismus und Toxikokinetik

Die Daten zur Kinetik sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 1993 (Greim 1993) und im Nachtrag aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) dargestellt.

1.1 Aufnahme und Verteilung

Die Aufnahme von Isofluran am Arbeitsplatz erfolgt inhalativ. Bei 10 gesunden schwangeren Frauen wurde nach einer Isofluran-Anästhesie mit 6000 ml/m³ eine Isoflurankonzentration von 24 mg/l Blut und von 70 mg/l Nabelschnurblut bestimmt (NEG 2009).

Aufgrund des hohen Dampfdrucks ist eine Exposition gegen flüssiges Isofluran sehr unwahrscheinlich. Der Anteil von Isofluran, der von Ratten bei einer äußeren Konzentration von 50 000 ml/m³ über die Haut aufgenommen wird, beträgt 0,1% der inhalativ aufgenommenen Menge (McDougal et al. 1990).

Die Halbwertszeit von Isofluran in den gut durchbluteten Organen wie Gehirn, Leber, Herz und Nieren wird mit ca. 20 Minuten angegeben, sodass nach ca. 100 Minuten (5 Halbwertszeiten) das Fließgleichgewicht erreicht sein sollte (Greim 1993, 2007).

Die Verteilungskoeffizienten von Isofluran für den Menschen sind in [Tabelle 1](#) angegeben.

Tab. 1 Verteilungskoeffizienten von Isofluran für den Menschen

Blut:Luft-Vk.	Urin:Luft-Vk.	Fett:Luft-Vk.	Gewebe:Luft-Vk.				
			Gehirn	Leber	Niere	Muskel	Herz
1,42 ^{a)}	0,72 ^{b)}	69,68 ^{a)}	2,23 ^{a)}	3,12 ^{a)}	1,75 ^{a)}	3,01 ^{a)}	2,2 ^{c)}

Vk.: Verteilungskoeffizient

^{a)} Meulenberg und Vijverberg 2000

^{b)} Accorsi et al. 2001

^{c)} NEG 2009

1.2 Metabolismus

Nach operativen Eingriffen mit Isofluran als Anästhetikum wurden weniger als 0,2 % des in Form von Isofluran aufgenommenen Fluors als Metaboliten im Urin wiedergefunden (Holaday et al. 1975). Als Endprodukte des Metabolismus wurden Trifluoressigsäure und ionisches Fluorid identifiziert, wobei Trifluoressigsäure den Hauptmetaboliten (ca. 137 mg/Tag nach einer Exposition gegen 9000 ml/m³ über 2,8 Stunden; gemessen im 24-Stunden-Urin des Expositionstages) beim Menschen darstellt (Hitt et al. 1974).

2 Kritische Toxizität

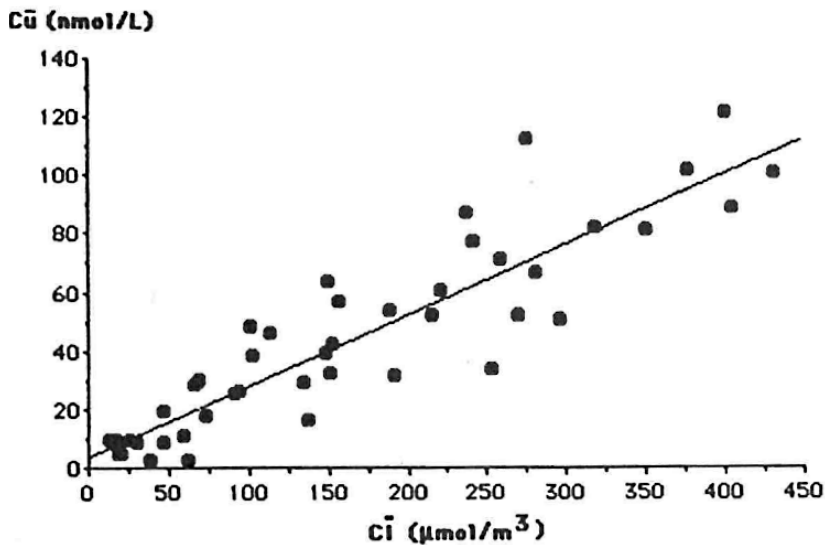
Die empfindlichsten Endpunkte stellen die Neurotoxizität beim Menschen sowie die Lebertoxizität und die Effekte auf die Reproduktionsorgane beim Tier dar. Untersuchungen zur Neurotoxizität bei Beschäftigten im Operationsbereich, die gegen Isofluran und Lachgas (N₂O) exponiert waren, ließen bei einer medianen Isofluran-Konzentration von 0,5 ml/m³ und maximal 24,1 ml/m³ keine Hinweise auf eine neurotoxische Wirkung von Isofluran erkennen. Allenfalls Hinweise auf ein genotoxisches Potential für Isofluran geben die Querschnittsstudien zu DNA-Schäden bei Operationspersonal. Da jedoch eine Mischexposition unterschiedlicher Inhalationsnarkotika in den OP-Räumen vorlag, die frühere Exposition gegen andere Inhalationsnarkotika nicht angegeben und die Biostatistik zum Teil unklar ist, kann aus den vorliegenden Studien eine spezifische genotoxische Wirkung für Isofluran nicht abgeleitet werden. Studien zu DNA-Schäden, die während oder nach einer Narkose mit Isofluran bei minimalinvasiven Operationen bei Patienten ohne Vorerkrankungen durchgeführt wurden, waren negativ (siehe auch Hartwig und MAK Commission 2022).

3 Belastung und Beanspruchung

3.1 Beziehung zwischen äußerer und innerer Belastung

Es liegen mehrere Studien zur Korrelation zwischen der Konzentration von Isofluran in der Luft und im Urin vor, die im Folgenden beschrieben werden (siehe auch [Tabelle 2](#)).

Von insgesamt 45 Beschäftigten im OP-Bereich (28 Männer und 17 Frauen aus Anästhesie, Chirurgie, Pflege) wurden personenbezogen die Luftkonzentrationen von N₂O, Enfluran und Isofluran vier Stunden lang gemessen. Die Messungen erfolgten in 11 Operationssälen von 5 Krankenhäusern in Italien. Das Alter der Beschäftigten wurde mit 43 ± 12 Jahren angegeben. Der geometrische Mittelwert für Isofluran in der Luft betrug 112,8 µmol/m³ (2,7 ml/m³; geometrische Standardabweichung (GSD): 2,609; Bereich: 14,6–441 µmol/m³ (0,4–10,9 ml/m³); Nachweisgrenze: 1 µmol/m³). Die am Ende der Expositionszeit gemessene Konzentration im Urin betrug im geometrischen Mittel 28,8 nmol Isofluran/l (5,3 µg/l; GSD 2,877). In einer Kontrollgruppe von 10 nicht exponierten Beschäftigten an einer Universitätsklinik wurde kein Isofluran im Urin nachgewiesen. Die Konzentrationen von Isofluran in der Luft korrelierten statistisch signifikant mit den Konzentrationen im Urin. Da der Schnittpunkt der Regressionsgerade mit der y-Achse mit 3,7 nmol/l (0,7 µg/l) größer als Null war, vermuteten die Autoren, dass die Beschäftigten über Nacht nicht das gesamte Isofluran abbauten und betrachteten diesen Wert als Vorschicht-Wert. Aus den Daten der Studie ergibt sich eine Korrelation. Über die dazugehörige Regressionsgleichung $C_u \text{ [nmol/l]} = 0,24 \times C_i \text{ [µmol/m}^3\text{]} + 3,71$ errechnet sich für den MAK-Wert von 2 ml Isofluran/m³ (83 µmol/m³) eine Urinkonzentration von 23,63 nmol Isofluran/l (4,36 µg/l) für eine vierstündige Exposition. Unter Verwendung der unteren 95%-Vertrauensgrenze der Regressionsgeraden über die Gleichung $C_u = 0,216 \times C_i + 0,90$ ergibt sich eine Urinkonzentration von 3,47 µg Isofluran/l ([Abbildung 1](#), Imbriani et al. 1988).



$$C_u \text{ [nmol/l]} = 0,24 \times C_i \text{ [}\mu\text{mol/m}^3\text{]} + 3,71 \text{ (} r = 0,904; n = 45; p < 0,0001 \text{)}$$

Abb. 1 Korrelation zwischen der Isoflurankonzentration in der Luft (c_i) und im Urin (c_u) (aus Imbriani et al. 1988; reproduziert mit Genehmigung von Taylor & Francis Ltd, <http://www.tandfonline.com>)

In einer weiteren Studie der gleichen Arbeitsgruppe wurden bei 1521 Beschäftigten (1138 Männer, 383 Frauen) im OP-Bereich (Anästhesie, Chirurgie, Pflege) personenbezogene Luftkonzentrationen von N_2O , Halothan, Enfluran und Isofluran und die entsprechenden Urinkonzentrationen über vier Stunden gemessen. Die Messungen erfolgten in 190 Operationssälen von 41 Krankenhäusern in Italien. Das Alter der Beschäftigten wurde mit $42,6 \pm 9,3$ Jahren angegeben. Die Konzentrationen an Isofluran betragen in der Luft im geometrischen Mittel $1,01 \text{ ml/m}^3$ (GSD: 3,69; Bereich: $0,1\text{--}9,6 \text{ ml/m}^3$) und im Urin $3,483 \mu\text{g/l}$ (GSD: 3,58; Bereich: $0,1\text{--}38,7$) bei insgesamt 362 Bestimmungen. Am Schichtbeginn wurde bei den Exponierten ebenso kein Isofluran im Urin nachgewiesen (Nachweisgrenze: $0,1 \mu\text{g/l}$ Urin) wie bei einer Kontrollgruppe von 20 nicht exponierten Beschäftigten einer Universitätsklinik (Imbriani et al. 1995). Aus der Korrelation zwischen den Isoflurankonzentrationen in der Luft am Arbeitsplatz und im Urin errechnet sich über die Regressionsgleichung $C_u \text{ [}\mu\text{g/l]} = 2,987 \times C_i \text{ [ml/m}^3\text{]} + 0,94$ ($p < 0,0001$) beim MAK-Wert von 2 ml/m^3 eine Urinkonzentration von $6,9 \mu\text{g}$ Isofluran/l. Unter Verwendung der unteren 95%-Vertrauensgrenze errechnet sich eine Konzentration von $5,3 \mu\text{g}$ Isofluran/l Urin.

Bei 45 Beschäftigten (5 Anästhesisten, 5 chirurgische Krankenschwestern, 15 Anästhesie-Techniker, 20 Operationssaal-Techniker) wurden in 9 Operationssälen die Konzentrationen an Isofluran im Urin und in der Luft bestimmt. Die Studie teilte sich in zwei Teile: Im ersten Teil wurden personenbezogene und stationäre Messungen der Luftkonzentration (2 bis 6 Stunden lang, je nach Dauer der Operation) durchgeführt und 45 Urinproben am Ende der Schicht genommen. Im zweiten Teil der Studie wurde alle 30 Minuten über 6 Stunden die Isoflurankonzentration in der Umgebungsluft gemessen, um festzustellen, ob eine Zunahme der Konzentration über die Schicht erfolgt. Diese Messungen wurden in drei unterschiedlichen Wochen mit verschiedener Arbeitsbelastung durchgeführt. Es wurde ein Gemisch aus Sauerstoff, N_2O , Isofluran und Sevofluran als Narkosemittel verwendet. In der Luft wurden eine geometrische mittlere personenbezogene Konzentration von $1,41 \text{ ml Isofluran/m}^3$ (GSD: 2,27; Median: 1,33; Bereich: $0,27\text{--}8,21$) und eine stationäre von $2,3 \text{ ml Isofluran/m}^3$ (GSD: 2,43; Median: 2,76; Bereich: $0,38\text{--}10,41$) bestimmt. Die stationären Konzentrationen waren tendenziell höher als die personenbezogenen. Die Luftkonzentrationen stiegen auf 10 ml/m^3 in den letzten zwei Expositionsstunden an und erreichten Spitzenkonzentrationen von mehr als 20 ml/m^3 in der letzten halben Stunde. Bezogen auf die ausgeübte Tätigkeit wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede der Urin- und Luftkonzentrationen beobachtet. Die Konzentration im Urin betrug im geometrischen Mittel $2,42 \mu\text{g/l}$ (GSD: 2,86; Median: 2,33; Bereich: $0,31\text{--}13,38 \mu\text{g/l}$). Eine statistisch signifikante Korrelation mit einem Bestimmtheitsmaß r^2 von $0,724$ ($p < 0,0001$) ergab sich für die Konzentrationen in der Luft und im Urin (Jafari et al. 2018). Die Umrechnung der

Konzentration von einer 2- bis 6-stündigen Schicht auf einen zeitgewichteten 8-Stunden-Mittelwert erfolgte, indem die Konzentrationen mit der entsprechenden Schichtdauer in Minuten multipliziert und durch 480 Minuten geteilt wurden. Mit diesen berechneten Konzentrationen wurde die Regressionsgerade erstellt (Jafari 2022). Aus der angegebenen Korrelationsgleichung $\log y [\mu\text{g/l}] = 1,138 \log x [\text{ml/m}^3] + 0,215$ errechnet sich für den MAK-Wert von 2 ml/m³ eine Konzentration von 3,61 µg/l Urin.

In den Publikationen von Accorsi et al. (2001) und Scapellato et al. (2008) werden nur Angaben zu Isofluran-Konzentrationen im Urin gemacht, nicht jedoch zu Konzentrationen in der Umgebungsluft (siehe Tabelle 2).

Tab. 2 Bestimmung von Isofluran im Urin

Anzahl Exponierter Probenzahl	Expositionsdauer Luftkonzentration [ml/m ³]	Isofluran im Urin [µg/l]			Literatur
		Mittelwert (SD)	Median	Bereich	
11 Operationssäle, 5 Krankenhäuser, 45 Beschäftigte (28 ♂, 17 ♀), Alter 43 ± 12 Jahre, Expositionsmessungen in 7 Kliniken	4 h, personenbezogen: 112,8 µmol/m ³ (2,609) ^{b)} (≅ 2,8 ml/m ³), Bereich: 14,6–441 µmol/m ³ (≅ 0,4–10,9 ml/m ³) NWG: 1 µmol/m ³	28,8 nmol/l (2,877) ^{b)} (≅ 5,3 µg/l)	k. A.	2,02–121 nmol/l (0,4–22,3 µg/l)	Imbriani et al. 1988
190 Operationssäle, 41 Krankenhäuser, 1521 Beschäftigte (1138 ♂, 383 ♀), Alter 42,6 ± 9,3 Jahre, Abluft in 23 Operationssälen, 362 Proben	4 h, personenbezogen: 1,01 (3,69) ^{b)} Bereich: 0,1–9,6	3,48 (3,58) ^{b)}	k. A.	0,1–38,7	Imbriani et al. 1995, 1998
45 Personen (5 AnästhesistInnen, 15 Anästhesie-TechnikerInnen, 20 OP-TechnikerInnen, 5 Krankenschwestern/-pfleger)	2–6 h, personenbezogen: 1,84 (1,92) ^{a)} ; 1,41 (2,27) ^{b)} (Median 1,33; Bereich: 0,27–8,21) stationär: 3,18 (1,92) ^{a)} ; 2,3 (2,43) ^{b)} (Median: 2,76; Bereich: 0,38–10,41)	3,58 (2,71) ^{a)} 2,42 (2,86) ^{b)}	2,33	0,31–13,38	Jafari et al. 2018
701 Proben	3 h, Frühschicht, k. A.	0,6 (0,2)	0,1	0,0–36,0	Accorsi et al. 2001
38 Exponierte, 23 Kontrollpersonen	7 h, 12 min, k. A.	Montag: 1,1 (2); Freitag: 1,34 (1,89)	k. A. k. A.	0,3–4,7 0,1–4,7	Scapellato et al. 2008

NWG: Nachweisgrenze

^{a)} arithmetischer Mittelwert (SD)

^{b)} geometrischer Mittelwert (GSD)

3.2 Beziehung zwischen innerer Belastung und Beanspruchung

In einer Kohortenstudie an 52 Personen (Anästhesie, Chirurgie, Pflege) einer Klinik im Iran wurden die Leber- und die Nephrotoxizität von Narkosegasen untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 52 nicht exponierte Beschäftigte aus der Klinikverwaltung, deren Alter, Gewicht, Größe, Body Mass Index (BMI) und Dauer der Beschäftigung ähnlich wie bei den Exponierten war. Die Beschäftigungsdauer wurde im Mittel für die Exponierten mit 10,79 ± 5,63 und für die Kontrollpersonen mit 8,69 ± 6,57 Jahren angegeben. Im Serum wurden gemessen: Alaninaminotransferase (ALT), Aspartataminotransferase (AST), alkalische Phosphatase (ALP), γ-Glutamyltransferase (γ-GT), Albumin, Gesamtprotein, Bilirubin, Harnstoff, Kreatinin, Calcium, Phosphor, Kalium, α-Glutathion-S-Transferase (α-GST) und KIM-1 (Typ-1-Transmembranglykoprotein: Biomarker für Nephrotoxizität). Urinproben wurden nach der dreistündigen Morgenschicht im Operationssaal analysiert. Im Urin betrug die Konzentration an Isofluran 4,95 ± 3,43 µg/l (die in der Publikation angegebene Einheit ppm (mg/l) wurde von den Autoren in µg/l korrigiert (Neghab et al. 2021)) (Bereich: 0,78–14,9), an N₂O 175,8 ± 77,52 µg/l (Bereich: 7,98–319,91) und an Sevofluran 15,03 ± 16,06 µg/l (Bereich: 0,76–46,40). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI waren bei den Exponierten im Serum AST, ALT, γ-GT, α-GST, Kreatinin,

KIM-1 und Calcium im Vergleich zu den Kontrollpersonen statistisch signifikant erhöht (Neghab et al. 2020). Die Studie kann zur Bewertung durch Isofluranexposition veränderter Leber- und Nierenparameter nicht herangezogen werden, da das Personal im Operationssaal gegen weitere Inhalationsnarkotika exponiert war und eine zuverlässige Adjustierung für Alkoholkonsum zweifelhaft ist.

Folgende Untersuchungen zum Zusammenhang von veränderten Leberenzymen im Blut und der Exposition gegen Inhalationsnarkotika werden aufgrund fehlender Expositionserfassung nicht berücksichtigt: Caciari et al. (2013), Franco et al. (1993), Saurel-Cubizolles et al. (1992).

4 Auswahl der Indikatoren und Untersuchungsmethoden

Aufgrund mehrerer Studien mit statistisch signifikanter Korrelation zwischen äußerer Exposition gegen Isofluran in der Luft und der Konzentration von Isofluran im Urin wird als Parameter Isofluran im Urin herangezogen. Zur Bestimmung der Isoflurankonzentration im Urin wird derzeit durch die Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Kommission ein Headspace-GC-MS-Verfahren entwickelt. Eine Fluoridbestimmung zur Quantifizierung der Isofluran-Belastung ist wegen möglicher störender Einflüsse weniger geeignet.

5 Hintergrundbelastung

Eine Hintergrundbelastung mit Isofluran liegt nicht vor.

6 Evaluierung eines BAT-Wertes

Es liegen keine Studien vor, aus denen sich eine Korrelation zwischen innerer Exposition und Effekten ableiten lässt.

Auf Basis der in [Abschnitt 3.1](#) in drei Studien beschriebenen linearen Korrelation zwischen der Konzentration von Isofluran in der Luft und Isofluran im Urin wird ein BAT-Wert in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet. Aus den unteren 95%-Vertrauensgrenzen von 3,47 µg/l und 5,3 µg/l (Imbriani et al. 1988, 1995) nach 4 Stunden Exposition sowie der Konzentration von 3,61 µg/l (Jafari et al. 2018) nach 8 Stunden TWA-Exposition in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml/m³ ([Tabelle 3](#)) ergibt sich ein Mittelwert von 4 µg Isofluran/l Urin.

Tab. 3 Isofluran-Konzentrationen im Urin am Ende der Schicht beim MAK-Wert von 2 ml/m³

Expositionsdauer	Isofluran im Urin bei 2 ml/m ³	Literatur
4 h	4,36 µg/l (gesamt)	Imbriani et al. 1988
	3,47 µg/l (untere 95%-Vertrauensgrenze)	
4 h	6,91 µg/l (gesamt)	Imbriani et al. 1995
	5,30 µg/l (untere 95%-Vertrauensgrenze)	
8-h-TWA (Exposition 2–6 h)	3,61 µg/l (gesamt)	Jafari et al. 2018

Daher wird in Korrelation zum MAK-Wert von 2 ml Isofluran/m³ ein

BAT-Wert von 4 µg Isofluran/l Urin

abgeleitet. Der Probenahmezeitpunkt ist am Expositionsende bzw. Schichtende.

6.1 BAT-Wert und Schwangerschaft

Es liegen keine Studien an neonatalen oder juvenilen Tieren mit nicht-anästhetischen Konzentrationen vor, aus denen sich eine NOAEC (no observed adverse effect concentration) für entwicklungsneurotoxische Effekte von Isofluran ableiten lassen würde. Daher wurde Isofluran der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet. Da der BAT-Wert in Korrelation zum MAK-Wert abgeleitet wurde, gilt für den BAT-Wert ebenfalls Schwangerschaftsgruppe D.

7 Interpretation

Der BAT-Wert bezieht sich auf normal konzentrierten Urin, bei dem der Kreatiningehalt im Bereich von 0,3 bis 3 g/l liegen sollte. In der Regel empfiehlt sich bei Urinproben außerhalb der oben genannten Grenzen die Wiederholung der Messung beim normal hydrierten Probanden (Bader und Ochsmann 2010).

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Accorsi A, Barbieri A, Raffi GB, Violante FS (2001) Biomonitoring of exposure to nitrous oxide, sevoflurane, isoflurane and halothane by automated GC/MS headspace urinalysis. *Int Arch Occup Environ Health* 74(8): 541–548. <https://doi.org/10.1007/s004200100263>
- Bader M, Ochsmann E (2010) Addendum zu Kreatinin als Bezugsgröße für Stoffkonzentrationen im Urin. In: Drexler H, Hartwig A, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bbgeneral05d0017>
- Caciari T, Capozzella A, Tomei F, Fiaschetti M, Schifano MP, Giofrè PA, Santoro L, Scala B, Nardone N, De Sio S, Chighine A, Tomei G, Rosati MV (2013) Professional exposure to anaesthetic gases in health workers: estimate of some hepatic and renal tests. *Clin Ter* 164(1): e5-9. <https://doi.org/10.7417/CT.2013.1513>
- Franco G, Fonte R, Ghittori S (1993) Drinking habits and occupational exposure to inhalation anesthetics at low doses. *Med Lav* 84(6): 463–472
- Greim H, Hrsg (1993) Isofluran. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 19. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2667546d0019>
- Greim H, Hrsg (2007) Isofluran. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 43. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2667546d0043>
- Hartwig A, MAK Commission (2022) Isofluran. MAK-Begründung, Nachtrag. *MAK Collect Occup Health Saf* 7(3): Doc044. https://doi.org/10.34865/mb2667546d7_3ad
- Hitt BA, Mazze RI, Cousins MJ, Edmunds HN, Barr GA, Trudell JR (1974) Metabolism of isoflurane in Fischer 344 rats and man. *Anesthesiology* 40(1): 62–67. <https://doi.org/10.1097/0000542-197401000-00015>
- Holaday DA, Fiserova-Bergerova V, Latta IP, Zumbiel MA (1975) Resistance of isoflurane to biotransformation in man. *Anesthesiology* 43(3): 325–332. <https://doi.org/10.1097/0000542-197509000-00009>
- Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E (1988) Evaluation of exposure to isoflurane (forane): environmental and biological measurements in operating room personnel. *J Toxicol Environ Health* 25(4): 393–402. <https://doi.org/10.1080/15287398809531219>
- Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G, Capodaglio E (1995) Anesthetic in urine as biological index of exposure in operating-room personnel. *J Toxicol Environ Health* 46(2): 249–260. <https://doi.org/10.1080/15287399509532032>
- Imbriani M, Ghittori S, Pezzagno G (1998) The biological monitoring of inhalation anaesthetics. *G Ital Med Lav Ergon* 20(1): 44–49
- Jafari A (2022) Isoflurane. E-Mail, 28 Jan 2022

- Jafari A, Bargeshadi R, Jafari F, Mohebbi I, Hajaghadzadeh M (2018) Environmental and biological measurements of isoflurane and sevoflurane in operating room personnel. *Int Arch Occup Environ Health* 91(3): 349–359. <https://doi.org/10.1007/s00420-017-1287-y>
- McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ 3rd, Gargas ML, Andersen ME (1990) Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol* 14(2): 299–308. [https://doi.org/10.1016/0272-0590\(90\)90209-3](https://doi.org/10.1016/0272-0590(90)90209-3)
- Meulenberg CJW, Vijverberg HPM (2000) Empirical relations predicting human and rat tissue: air partition coefficients of volatile organic compounds. *Toxicol Appl Pharmacol* 165(3): 206–216. <https://doi.org/10.1006/taap.2000.8929>
- NEG (The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals) (2009) 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. *Arbete och Hälsa*. Gothenburg: Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf, abgerufen am 25 Feb 2022
- Neghab M, Amiri F, Soleimani E, Yousefinejad S, Hassanzadeh J (2020) Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *EXCLI J* 19: 418–429. <https://doi.org/10.17179/excli2019-1911>
- Neghab M, Amiri F, Soleimani E, Yousefinejad S, Hassanzadeh J (2021) Erratum to: Toxic responses of the liver and kidneys following occupational exposure to anesthetic gases. *EXCLI J* 20: 338. <https://doi.org/10.17179/excli2021-3517>
- Saurel-Cubizolles MJ, Estryng-Behar M, Maillard MF, Mugnier N, Masson A, Monod G (1992) Neuropsychological symptoms and occupational exposure to anaesthetics. *Br J Ind Med* 49(4): 276–281. <https://doi.org/10.1136/oem.49.4.276>
- Scapellato ML, Mastrangelo G, Fedeli U, Carrieri M, Maccà I, Scozzato L, Bartolucci GB (2008) A longitudinal study for investigating the exposure level of anesthetics that impairs neurobehavioral performance. *Neurotoxicology* 29(1): 116–123. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2007.10.001>