

Isofluran

MAK-Begründung, Nachtrag

A. Hartwig^{1,*}

MAK Commission^{2,*}

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

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

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

Keywords

Isofluran; Reproduktionstoxizität;
Neurotoxizität; Leber;
MAK-Wert; maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Spitzenbegrenzung;
Inhalationsnarkotikum

Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) re-evaluated the MAK value and the germ cell mutagenicity of isoflurane [26675-46-7]. No new information has become available on carcinogenic effects, dermal absorption, sensitizing effects or developmental toxicity. A NOAEC of 50 ml/m³ was established for reproductive toxicity, the critical effect in male rats. The current MAK value of 2 ml/m³ was established on this basis. A recently published study describes the effects of isoflurane on sperm toxicity parameters after exposure of male mice to 50 ml/m³ (the only concentration tested). However, the study is not considered valid due to a number of shortcomings and cannot be used for the evaluation. The current MAK value of 2 ml/m³ has therefore been retained. If sevoflurane and isoflurane are both present in the workplace air, the two substances must not exceed a total MAK value of 2 ml/m³. In the previous evaluation, isoflurane was not found to have a specific genotoxic potential. Two new cross-sectional studies reported that veterinarians exposed only to isoflurane had an increased incidence of micronuclei in buccal cells and lymphocytes in addition to DNA damage (Comet assay) in peripheral blood cells. However, both studies have limitations. All other recent studies investigated mixed exposure to several inhalation anaesthetics. Thus, it is not possible to attribute a specific genotoxic effect to isoflurane and its genotoxic potential requires further clarification, particularly in the concentration ranges found at the workplace.

Citation Note:
Hartwig A, MAK Commission.
Isofluran. MAK-Begründung,
Nachtrag. MAK Collect
Occup Health Saf.
2026 Sep;11(3):Doc044.
[https://doi.org/10.34865/
mb2667546d11_3ad](https://doi.org/10.34865/mb2667546d11_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
30 Apr 2025

Publikationsdatum:
30 Sep 2026

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



MAK-Wert (2021)	2 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 15 mg/m^{3a)}
Spitzenbegrenzung (2021)	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2021)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	26675-46-7
Molmasse	184,5 g/mol
Dichte bei 20 °C	1,45 g/cm ³ (IFA 2026)
Dampfdruck bei 20 °C	320 hPa (IFA 2026)
Log K _{OW}	2,06 (NCBI 2021)
Löslichkeit	4470 mg/l Wasser (NCBI 2021)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 7,656 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,131 ml/m³ (ppm)

^{a)} MAK-Wert für die Summe der Luftkonzentrationen von Isofluran und Sevofluran

Zu Isofluran liegen eine Begründung aus dem Jahr 1993 (Greim 1993) und Nachträge aus den Jahren 2007 (Greim 2007) und 2022 (Hartwig und MAK Commission 2022) vor. Aufgrund neuer Daten zur Toxizität wird der MAK-Wert und die keimzellmutagene Wirkung geprüft. Zu den Endpunkten Kanzerogenität, Hautresorption, sensibilisierende und fruchtschädigende Wirkung liegen keine neuen Informationen vor.

Üblicherweise werden in klinischen Publikationen die angewandten Konzentrationen von Inhalationsnarkotika als Vol.-% oder als MAC (minimale alveoläre Konzentration) angegeben. Die MAC gibt das Maß der Wirkstärke eines Inhalationsnarkotikums an. Beeinflusst wird die MAC von Alter, Größe, Gewicht und der Kombination mit anderen Inhalationsnarkotika. Für den Menschen wird eine MAC für Isofluran in 100 % Sauerstoff oder zusammen mit 50–70 % Distickstoffmonoxid im Bereich von 11 500 bis 12 200 ml/m³ angegeben. Bei Einleitung und Erhaltung einer Vollnarkose mit Isofluran allein in Umgebungsluft werden auch deutlich höhere Konzentrationen eingesetzt. Für die Ratte wird eine MAC für Isofluran von 14 000 ml/m³ und für die Maus von 13 000 bis 17 000 ml/m³ beschrieben (Saber und Hougaard 2009).

Erfahrungen beim Menschen

Seit dem letzten Nachtrag (Hartwig und MAK Commission 2022) liegen neue Informationen zur Zytotoxizität und zu Leberenzymaktivitäten im Blut sowie zur genotoxischen Wirkung nach wiederholter Exposition vor. Zu den Endpunkten allergene Wirkung, Reproduktionstoxizität und Kanzerogenität wurden keine neuen Studien durchgeführt.

Wiederholte Exposition

In einer Querschnittstudie (Fall-Kontrollstudie) an 23 Tierärztinnen und 14 Tierärzten (Anästhesisten, Chirurgen), die gegen Isofluran exponiert waren, wurden im Blut die Leukozyten, Erythrozyten und Thrombozyten untersucht und die Aktivitäten von Alaninaminotransferase, Aspartataminotransferase, γ -Glutamyltransferase, alkalische Phosphatase sowie Kreatinin und Harnstoff bestimmt. Der Median für die Expositionsdauer wurde mit vier Jahren und die wöchentliche Expositionsdauer mit 18 Stunden angegeben. Die Operations (OP)-Säle waren nur unzureichend belüftet. Die Kontrollgruppe bestand aus 24 Frauen und 13 Männern. Personen mit Erkrankungen oder Entzündungen, Schwangere, Raucher und Personen, die Alkohol tranken oder schon einmal eine Narkose erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Blut- und Urinproben wurden am Morgen (nüchtern) während der Arbeitswoche abgenommen. Die Konzentration von Isofluran im Urin betrug im Median 18 $\mu\text{g/l}$ und im Mittel 26 $\mu\text{g/l}$ sowie in der Luft im Median 8 ml/m^3 und im Mittel 10 ml/m^3 . Alle untersuchten Parameter lagen sowohl in der Kontrollgruppe als auch in der exponierten Gruppe innerhalb der Referenzbereiche (Gesundheitsstudie der erwachsenen Bevölkerung Brasiliens). Nur der prozentuale Anteil an Monozyten war in der exponierten Gruppe statistisch signifikant im Vergleich zur Kontrollgruppe erhöht (Grassi et al. 2025).

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

In dem Nachtrag von 2007 werden zwei Fallberichte von Anästhesisten beschrieben, aus denen jedoch keine eindeutige kontaktsensibilisierende Wirkung ableitbar ist (Greim 2007). Weitere Studien sind seitdem nicht publiziert worden.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

In dem Nachtrag von 2022 (Hartwig und MAK Commission 2022) wurden in einer Publikation drei Befunde zu Atemwegsreaktionen bei Beschäftigten in OP-Sälen nach beruflicher Exposition gegen Isofluran berichtet, die auf eine immunologische Reaktion hinweisen. Weitere Studien sind seitdem nicht publiziert worden.

Reproduktionstoxizität

Hierzu liegen keine neuen Informationen vor.

Genotoxizität

Die bis zum Jahr 2005 veröffentlichten Studien sind ausführlich in Greim (2007) und bis zum Jahr 2021 in Hartwig und MAK Commission (2022) beschrieben.

Studien, die keine Konzentrationen zu den eingesetzten Inhalationsnarkotika angeben (da Costa Paes et al. 2014) oder unter Narkosebedingungen durchgeführt wurden (Braz et al. 2024 a), werden nicht weiter ausgeführt und bei der Bewertung nicht berücksichtigt.

Das Fazit aus den bisherigen Querschnittsstudien war, dass sie zu DNA-Schäden bei OP-Personal allenfalls Hinweise auf ein genotoxisches Potential für Isofluran bei dieser Berufsgruppe geben. 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, wurde aus den bisher vorliegenden Studien eine spezifische genotoxische Wirkung für Isofluran nicht abgeleitet. Studien zu DNA-Schäden, die während oder nach einer Narkose mit Isofluran bei minimal invasiven Operationen bei Patienten ohne Vorerkrankungen durchgeführt wurden, waren negativ (Hartwig und MAK Commission 2022). Neue Studien werden im Folgenden ausführlich beschrieben.

Längsschnittstudien

In einer Längsschnittstudie (Brasilien) wurde 19 Ärzten und sieben Ärztinnen (alle Nichtraucher), die gegen Isofluran, Sevofluran, Desfluran und N₂O exponiert waren, vor dem Beginn, ein halbes und ein Jahr nach Beginn ihrer Facharztausbildung Blut entnommen. Die Blutabnahme erfolgte immer morgens, in der Mitte und am Ende der Woche sowie direkt vor einem 30-tägigen Urlaub. Jeder Proband war seine eigene Kontrolle. Untersucht wurden die Endpunkte Apoptose, mitochondriales Potential und DNA-Schäden (Comet-Assay) in Lymphozyten. Ausgeschlossen aus der Studie wurden Schwangere, Personen mit Erkrankungen und Personen, die illegale Substanzen, Medikamente, Vitamine oder antioxidative Nahrungsergänzungsmittel einnahmen. Die Konzentrationen der Inhalationsnarkotika wurden ortsfest in unmittelbarer Nähe der Atemzone der Ärzte nach sechs und zwölf Monaten für zwei aufeinander folgende Wochen an jedem Arbeitstag während der Exposition gemessen und betrugen 9,9 ml/m³ für die halogenierten Verbindungen (keine Angabe zu einzelnen Narkotika) und 140 ml/m³ für N₂O. In den OP-Räumen betrug die wöchentliche Arbeitszeit 41 Stunden. Zwischen den unterschiedlichen Messzeitpunkten waren keine statistisch signifikanten Veränderungen im prozentualen Anteil an lebenden und (früh)apoptotischen mononukleären Zellen (ca. 95 % Lymphozyten), dem mitochondrialen Membranpotential und DNA-Strangbrüchen zu beobachten (Aun et al. 2018).

An einer weiteren Längsschnittstudie der gleichen Arbeitsgruppe zur Untersuchung verschiedener Parameter zum oxidativen Stress und zur Genexpression nahmen 17 Ärzte und sechs Ärztinnen, die während ihrer Facharztausbildung gegen Inhalationsnarkotika, insbesondere Isofluran und Sevofluran exponiert waren, teil (Brasilien). Die Untersuchungszeitpunkte waren vor dem Beginn der Facharztausbildung, nach 1,5 Jahren und am Ende nach 2,5 Jahren. Den Studienteilnehmern wurde immer morgens (nüchtern) Blut entnommen, in der Mitte und am Ende der Woche und direkt vor einem 30-tägigen Urlaub. Jeder Proband war seine eigene Kontrolle. In den OP-Sälen lag keine ausreichende Belüftung vor (0–7 Luftwechsel in der Stunde). Es wurden hauptsächlich Isofluran und Sevofluran eingesetzt, aber weniger Desfluran und N₂O (insgesamt 150 Messungen, ortsfest in unmittelbarer Atemzone der Fachärzte). Die Expositionsdauer betrug während der Arbeitswoche 41,2 ± 3,81 Stunden und die durchschnittliche Expositionskonzentration für halogenierte Anästhetika lag bei 10,1 ± 1,5 ml/m³ und für N₂O bei 150 ± 25,2 ml/m³. Weitere detailliertere Angaben zur Expositionshöhe und zum Inhalationsnarkotikum werden nicht gemacht. Die Ausschlusskriterien waren: Raucher, Schwangere, Personen mit jeglichen Krankheiten und Personen, die illegale Substanzen, Medikamente, Vitamine oder antioxidative Nahrungsergänzungsmittel einnahmen oder zuvor schon gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren. Folgende Parameter wurden untersucht: Malondialdehyd (MDA), Carbonylgehalt in Proteinen (beides Biomarker für oxidativen Stress), Hämoglobinkonzentration, Aktivität der Glutathionperoxidase und Superoxiddismutase, antioxidative Gesamtkapazität, DNA-Strangbrüche mit alkalischem und Enzym-modifiziertem Comet-Assay (in mononukleären Zellen des peripheren Blutes) sowie die Genexpression von 8-Oxoguanin-DNA-Glycosylase (OGG1), Nuclear Faktor Erythroid 2-related Faktor 2 (NRF2), Hämoxygenase 1 (HO-1) und Tumorphprotein P53 (TP53). Statistisch signifikant erhöht waren nach 1,5-jähriger und nach 2,5-jähriger Beschäftigung MDA, die Aktivität der Glutathionperoxidase, die antioxidative Gesamtkapazität und DNA-Strangbrüche im Comet-Assay; EndoIII-sensitive DNA-Schäden (oxidierte Pyrimidinbasen) waren nur nach zweieinhalb Jahren statistisch signifikant erhöht. Der Comet-Assay mit Formamidopyrimidin-DNA-Glycosylase (oxidierte Purinbasen) zeigte keine Unterschiede in den Strangbruch-Häufigkeiten nach 1,5-jähriger und nach 2,5-jähriger Beschäftigung im Vergleich zu vor der Beschäftigung. Der Carbonylgehalt in Proteinen war nach 1,5 Jahren statistisch signifikant erhöht, jedoch nicht mehr am Ende der 2,5-jährigen Beschäftigung. Die Aktivität der Superoxiddismutase war statistisch signifikant zu beiden Zeitpunkten erniedrigt. Die Genexpression von NRF2 und OGG1 war zu beiden Zeitpunkten statistisch signifikant erhöht, HO-1 war am Ende statistisch signifikant vermindert. Die Ärzte und Ärztinnen waren gelegentlich auch Strahlung ausgesetzt (Aun et al. 2023).

Querschnittstudien

In einer Querschnittstudie wurden Mundschleimhautzellen von Anästhesisten und Chirurgen untersucht, die gegen Isofluran, Sevofluran und N₂O exponiert waren (Brasilien). Die Anästhesisten (neun Männer, fünf Frauen, in der Facharztausbildung) verbrachten etwa 60 Stunden pro Woche und die Chirurgen (neun Männer, sieben Frauen, in der Facharztausbildung) 18 Stunden pro Woche in den OP-Sälen. Die Kontrollgruppe bestand aus 18 Ärzten und 12 Ärztinnen der inneren Medizin, die nicht exponiert waren. Schwangere sowie Personen mit Infektionen oder entzündlichen Erkran-

kungen, hohem Alkoholkonsum, Medikation oder Einnahme von Vitaminpräparaten oder Strahlenbelastung innerhalb des letzten Monats wurden ausgeschlossen. Die Konzentrationen für die Inhalationsnarkotika wurden in der Atemzone der exponierten Ärzte gemessen und betrugen für N_2O $155 \pm 138 \text{ ml/m}^3$, für Sevofluran $9,8 \pm 9,0 \text{ ml/m}^3$ und für Isofluran $5,1 \pm 4,2 \text{ ml/m}^3$. Nur die Hälfte der OP-Säle war belüftet. Die exponierten Ärzte zeigten erniedrigte Häufigkeiten von Basalzellen und eine höhere Anzahl an differenzierten Zellen in der Mundschleimhaut als die Kontrollgruppe. Die Zahl der Mikronuklei in den Mundschleimhautzellen war bei den Anästhesisten im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (Methode: Buccal micronucleus cytome assay), ebenso Karyorrhexis (2,5-fach) und Pyknose (3,1-fach). Es wurde festgestellt, dass die Karyolyse bei den Anästhesisten statistisch signifikant höher (4,9-fach) war als bei den Nicht-Exponierten und den Chirurgen (2-fach). Keine statistisch signifikanten Unterschiede wurden für Kernknospen, zweikernige Zellen oder kondensiertes Chromatin beobachtet (Braz et al. 2018).

In einer Querschnittstudie an insgesamt 20 Ärzten und zehn Ärztinnen, die hauptsächlich gegen Isofluran und Sevofluran für mindestens drei Jahre, mindestens zwölf Stunden pro Woche exponiert waren, wurden die Marker für oxidativen Stress wie Lipidperoxidation (MDA-Konzentration) und NO-Metaboliten, lipophile Antioxidantien (Cryptoxanthin, Lutein, Carotine (α und β), Lycopin und Retinol (Vitamin A)) und der antioxidative Status im Blut gemessen (Brasilien). In Lymphozyten wurden (oxidative) DNA-Schäden und in peripheren Leukozyten die Telomer-Länge sowie die Genexpression der Gene *OGG1* und *XRCC1* (Reparatur (oxidativer) DNA-Schäden), IL6, IL8, IL17A (Entzündung) sowie NRF2 (Transkriptionsfaktor für Regulation der antioxidativen Abwehr) untersucht. Als Marker für Entzündung wurden die Proteine hs-CRP ("High-sensitivity C-reactive protein"), IL6, IL8, und IL17A im Serum gemessen. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 20 Ärzten und zehn Ärztinnen, die nicht gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren. Schwangere sowie Personen mit Erkrankungen, hohem Alkoholkonsum, Konsum von illegalen Drogen, Medikamenten oder Vitaminpräparaten wurden ausgeschlossen. Die Konzentrationen der Inhalationsnarkotika wurden über einen Zeitraum von sechs Monaten 5,4 Stunden pro Tag an zwei Tagen pro Woche gemessen (durchschnittliche Dauer eines Arbeitstages: 7,2 Stunden; durchschnittliche Arbeitsstunden pro Woche: 36). Die Konzentrationen für halogenierte Inhalationsnarkotika wurden mit $10 \pm 6,4 \text{ ml/m}^3$ und für N_2O mit $150 \pm 136 \text{ ml/m}^3$ angegeben. Zu einem geringen Anteil lag auch Exposition gegen Desfluran und Stickstoffmonoxid vor. Für die oben angegebenen Parameter wurden zwischen der exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe keine statistisch signifikanten Unterschiede gemessen (Souza et al. 2021).

In einer Querschnittstudie an insgesamt 100 Personen im OP-Saal-Bereich (45 Frauen/55 Männer), die mindestens ein Jahr lang gegen Isofluran oder Sevofluran und in einem geringeren Ausmaß gegen N_2O exponiert waren, wurden die Mundschleimhautzellen auf DNA-Schäden und im Blut Lipidperoxidation (MDA) und oxidativer Stress gemessen (Brasilien). Die Probennahme erfolgte am Morgen (k. w. A.). Die Expositionsdauer war ein bis 30 Jahre und im Mittel neun Jahre. Die Konzentrationen betrugen für Isofluran $7 \pm 5 \text{ ml/m}^3$, für Sevofluran $9 \pm 7 \text{ ml/m}^3$ und für N_2O $165 \pm 15 \text{ ml/m}^3$. Die Kontrollgruppe bestand aus 45 Männern und 48 Frauen, die nicht gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren. Personen mit Infektionen oder malignen Erkrankungen, Schwangere sowie Personen mit Erkrankungen, hohem Alkoholkonsum, Konsum von illegalen Drogen, Medikamenten oder Vitaminpräparaten oder die bereits gegen Inhalationsnarkotika oder Strahlung exponiert waren, wurden ausgeschlossen. In den Mundschleimhautzellen war die Anzahl der Mikronuklei und Kernknospen statistisch signifikant erhöht. Keine Effekte zeigten sich bei den Endpunkten oxidativer Stress und Lipidperoxidation. Bei OP-Personal, das länger als neun Jahre gegen Inhalationsnarkotika exponiert war, waren statistisch signifikant eine erhöhte Konzentration an MDA und eine Abnahme der antioxidativen Kapazität im Vergleich zu OP-Personal, das kürzer exponiert war, zu beobachten. MDA war auch altersabhängig statistisch signifikant erhöht. Nach Adjustierung für Alter und Geschlecht wurden keine statistisch signifikanten Unterschiede bei Männern bezüglich Mikronukleushäufigkeit, Kernknospen und antioxidativem Status beobachtet, jedoch waren bei Frauen die Mikronukleushäufigkeit und die Kernknospen statistisch signifikant erhöht. Diese waren auch bei der gemeinsamen Betrachtung aller über 30-jährigen Exponierten statistisch signifikant erhöht (Silva et al. 2023).

In einer Querschnittstudie an insgesamt 39 Tierärzten, Anästhesisten und Chirurgen in der Facharztausbildung und Technikern, die mindestens ein Jahr gegen Isofluran exponiert waren, wurden Mikronuklei in Mundschleimhautzellen und DNA-Schäden (Comet-Assay) in mononukleären Zellen des peripheren Bluts untersucht (Brasilien). Die exponierte Gruppe bestand aus 15 Männern (drei Raucher) und 24 Frauen (drei Raucherinnen). Die Kontrollgruppe bestand aus 13 Männern und 24 Frauen (zwei Raucher, zwei Raucherinnen). Schwangere sowie Personen mit Erkrankungen,

hohem Alkoholkonsum, Konsum von illegalen Drogen, Medikamenten oder Vitaminpräparaten wurden ausgeschlossen. Die Expositionsdauer betrug im Durchschnitt acht Jahre ($8,1 \pm 8,9$), 20 Stunden pro Woche und die durchschnittliche Isoflurankonzentration $11 \pm 8 \text{ ml/m}^3$. Zwischen der exponierten Gruppe und der Kontrollgruppe wurde kein statistisch signifikanter Unterschied bezüglich DNA-Schäden (Comet-Assay) in den mononukleären Zellen des peripheren Bluts gefunden. Jedoch wiesen bei den Exponierten sowohl jüngere Studienteilnehmer (mit höherer Wochenarbeitszeit) im Vergleich zu älteren, als auch ältere Fachkräfte mit längerer Expositionszeit (Jahre) im Vergleich zu Personen derselben Altersgruppe mit weniger Jahren Exposition höhere DNA-Schäden auf. In den Mundschleimhautzellen der exponierten Gruppe waren im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht die Anzahl an Mikronuklei (nur bei den Frauen), Kernknospen (nur bei den Frauen), Karyorrhexis (nur bei den Männern), Karyolysis (nur bei den Männern) und binukleäre Zellen (nur bei den Frauen); die Anzahl an Basalzellen war statistisch signifikant verringert. Die Inzidenz an Mikronuklei nahm mit der Expositionsdauer nicht zu, sondern war in der Gruppe der unter 30-Jährigen, die weniger als fünf Jahre exponiert waren, am höchsten. In dieser Gruppe war allerdings die wöchentliche Arbeitszeit am höchsten (Figueiredo et al. 2022). Eine getrennte Auswertung nach Rauchern und Nichtrauchern erfolgte nicht.

In einer Querschnittstudie an zehn Tierärztinnen und zehn Tierärzten (Anästhesisten, Chirurgen), die gegen Isofluran exponiert waren, wurden Mikronuklei und γ -H2AX in Lymphozyten, sowie Apoptose, Zytotoxizität und der Zellzyklus in polymorphkernigen und mononukleären Zellen untersucht (Brasilien). Die Tierärzte waren im Mittel $7,4 \pm 6,1$ Jahre exponiert. Die OP-Räume waren nicht belüftet. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 20 Personen, die bezüglich Geschlecht, Alter und Lebensstil der exponierten Gruppe angepasst wurden. Personen mit Erkrankungen oder Entzündungen, Schwangere, Raucher, Personen, die Alkohol tranken oder schon einmal eine Narkose erhalten hatten, wurden ausgeschlossen. Die exponierten Tierärzte hatten einen ähnlichen Lebensstil, sowie ähnliche körperliche Aktivität und Ernährungsgewohnheiten. Die Konzentration von Isofluran betrug $25,7 \pm 23,7 \text{ µg/l}$ Urin. Eine Nachweis- oder Bestimmungsgrenze wurde nicht beschrieben. In der exponierten Gruppe wurden statistisch signifikant mehr Mikronuklei (2,2-fach, Mikronukleustest mit Cytochalasin B) in Lymphozyten im Vergleich zur Kontrolle gemessen. Die Durchflusszytometrie ergab eine verringerte Viabilität der CD3^+ -Lymphozyten mit einer erhöhten Anzahl frühapoptotischer Zellen (Faktor 1,3) im Vergleich zur Kontrollgruppe. γ -H2AX blieb unverändert. Es gab keine statistisch signifikanten Unterschiede zwischen der Exponierten- und der Kontrollgruppe in Bezug auf die Anzahl der mononukleären Zellen in den Zellzyklusphasen G0/G1, S oder G2/M. Im Gegensatz dazu wurde bei den exponierten Tierärzten im Vergleich zur Kontrollgruppe ein erhöhter Prozentsatz an polymorphkernigen Zellen in der G0/G1-Phase (der als statistisch signifikant angegeben wird, was aus den Daten nicht nachvollziehbar ist) und ein statistisch signifikant verringerter Prozentsatz an polymorphkernigen Zellen in der G2/M-Phase beobachtet (Braz et al. 2024 b). In der Publikation fehlen die Angabe des Untersuchungszeitpunktes und der Zeitpunkt der Urinabnahme. Eine Urinkonzentration von $25,7 \text{ µg/l}$ entspricht ca. einer Luftkonzentration von $12,9 \text{ ml/m}^3$ (Brinkmann et al. 2023). Von den 20 untersuchten Tierärzten werden keine Einzeldaten angegeben.

Fazit: In zwei neuen Querschnittstudien traten bei Beschäftigten, die nur gegen Isofluran exponiert waren, statistisch signifikant erhöhte Mikronuklei in Mundschleimhautzellen (Figueiredo et al. 2022) bzw. Lymphozyten (Braz et al. 2024 a) und DNA-Schäden in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Figueiredo et al. 2022) auf. Jedoch erfolgte bei Figueiredo et al. (2022) keine getrennte Auswertung nach Rauchern und Nichtrauchern und es ist unklar, warum unterschiedlich stark ausgeprägte genotoxische Effekte bei Männern und Frauen auftraten. Bei Braz et al. (2024 b) fehlen die Angabe des Untersuchungszeitpunktes und der Zeitpunkt der Urinabnahme, sowie Angaben zur Luftkonzentration. In allen anderen neuen Studien lag Mischexposition gegen mehrere Inhalationsnarkotika vor. Zuverlässige Aussagen zu Effekten aus Querschnittstudien zu ziehen, ist vor dem Hintergrund der einmaligen Probennahme und der Koexposition gegen andere Inhalationsnarkotika nicht möglich.

Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

Allergene Wirkung

Hautsensibilisierende Wirkung

Es liegen weiterhin keine tierexperimentellen Untersuchungen vor. Die Vorhersage für Isofluran in der OECD QSAR Toolbox v4.7 (OECD 2024) lieferte keine Hinweise auf eine hautsensibilisierende Wirkung. Weitere nicht-tierbasierte Untersuchungen nach Prüfverfahren (wie beispielsweise DPRA, KeratinoSens, h-CLAT) liegen nicht vor.

Atemwegssensibilisierende Wirkung

Es liegen weiterhin keine Untersuchungen vor.

Reproduktionstoxizität

Fertilität

Die Effekte auf die Spermien und auf die Reproduktionsorgane von männlichen Ratten sind der empfindlichste Endpunkt für die Ableitung des bestehenden MAK-Wertes für Isofluran von 2 ml/m³ (Hartwig und MAK Commission 2022). Im Folgenden werden neue Studien zu diesen Endpunkten, auch mit narkotischen Konzentrationen, an Mäusen beschrieben. Zu anderen Endpunkten liegen keine neuen Informationen vor.

Je zehn männliche Swiss-Albino-Mäuse wurden in drei Gruppen eingeteilt. Die erste Gruppe stellt die nicht exponierte Kontrollgruppe dar. Die Mäuse der zweiten Gruppe wurden mit einer hohen (k. w. A.) Isofluran-Konzentration durch Einbringen von flüssigem Isofluran in die Expositions-kammer narkotisiert (ca. 30 Sekunden) und dann durch Genickbruch getötet. Die dritte Gruppe erhielt eine vollständige Narkose 60 Minuten lang mit Isofluran. Eingeleitet wurde die Narkose mit 3 % und aufrechterhalten mit 1–1,6 % Isofluran, jeweils in 100 % Sauerstoff. Die Tiere wurden 20 Tage nachbeobachtet und am 21. Tag per Genickbruch getötet. Die Spermien wurden aus dem Nebenhoden und dem Samenleiter präpariert und untersucht. Die Auswertung der Spermienparameter erfolgte computergestützt. Die Methodenbeschreibung für alle Tests ist sehr detailliert. Bestimmt wurden Parameter zur Beweglichkeit, Geschwindigkeit und zur zurückgelegten Wegstrecke der Spermien. Weiterhin wurden Angaben zur Plasmamembran-Integrität, mitochondrialen Funktion, DNA-Fragmentierung, Membranfluidität, Spermien-Zellzerstörung, reaktiver Sauerstoffspezies und Lipidperoxidation gemacht. Nach der 30-Sekunden-Exposition gegen Isofluran waren die totale und progressive Motilität der Spermien statistisch signifikant verringert, sowie die Lipidperoxidation statistisch signifikant erhöht. Nach der vollständigen Narkose und 20 Tagen Nachbeobachtungszeit waren die totale und progressive Motilität statistisch signifikant erhöht. Geschwindigkeit und zurückgelegte Wegstrecke der Spermien, sowie die Plasmamembran-Integrität, die mitochondriale Funktion und die Konzentration an reaktiven Sauerstoffspezies blieben in den Gruppen 2 und 3 im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert. In Gruppe 3 war die DNA-Fragmentierung statistisch signifikant erhöht und es trat Zellzerstörung mit verminderter Membranfluidität auf. Die Autoren diskutieren, dass die Motilität der Spermien auch schon bei einer sehr kurzfristigen hohen Exposition durch die Bindung von Isofluran an den GABA-Rezeptor vermindert wird. Dieser Effekt wurde auch in anderen Studien nach Exposition gegen narkotische Konzentrationen gegen Isofluran nachgewiesen. Aufgrund der Effekte nach 20-tägiger Nachbeobachtungszeit gehen die Autoren von einer schädigenden Wirkung auf die unterschiedlichen Stadien der Spermatogenese aus (Zanin et al. 2024 a).

Je zehn männliche C57BL/6 Mäuse wurden fünf Tage pro Woche, eine Stunde pro Tag gegen 0 (100 % Sauerstoff) oder 15000 ml Isofluran in Sauerstoff/m³, sieben Wochen lang exponiert. Zusätzlich zu Isofluran erhielten zwei weitere Gruppen ebenfalls an fünf Tagen pro Woche, einmal pro Tag, jeweils 50 oder 100 mg Resveratrol/kg KG und zwei weitere Gruppen nur 50 oder 100 mg Resveratrol/kg KG intraperitoneal verabreicht. Nach 35 Tagen wurden die Anzahl an lebenden und toten Spermien, die Spermienmorphologie, Chromatinreifung in Spermienkernen, DNA-Fragmentierung,

Lipidperoxidation und gesamte antioxidative Kapazität untersucht. Nach alleiniger Exposition gegen Isofluran waren statistisch signifikant erhöht das Hodengewicht, die Lipidperoxidation und vermindert das Hodenvolumen, das Körpergewicht, die Spermienzahl, die Spermienvitalität, der Anteil Spermien mit normaler Morphologie, die Chromatinreifung und die gesamte oxidative Kapazität. Alle Parameter blieben nach alleiniger Gabe von 50 oder 100 mg Resveratrol im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert. In den Gruppen, die gleichzeitig Isofluran und Resveratrol erhielten, war der prozentuale Anteil an Spermien mit normaler Morphologie deutlich höher als nach alleiniger Exposition gegen Isofluran, erreichte aber nicht die Prozentzahlen der Kontrollgruppe. Gleiches gilt für die Chromatinreifung. Im Gegensatz dazu waren die Spermienmotilität, die Spermienzahl, das Hodenvolumen und die Körpergewichtsveränderung im Bereich der Kontrollwerte. Die DNA-Fragmentierung war nach alleiniger Gabe von Resveratrol bei beiden Dosierungen über dem Kontrollwert, allerdings nicht statistisch signifikant (Mohammadi et al. 2023). Die Studie zeigt, dass Resveratrol mit seinen starken antioxidativen Eigenschaften die Spermientoxizität von Isofluran reduziert, indem es freie Radikale hemmt und die antioxidative Kapazität des Hodengewebes erhöht.

Männliche Swiss-Albino-Mäuse wurden fünf Stunden pro Tag, 30 Tage lang gegen 0 oder 50 ml Isofluran/m³ in 100 % Sauerstoff ganzkörperexponiert. Isofluran wurde als 5-µl-Tropfen alle zehn Minuten in die Expositionskammer eingegeben und die daraus in der Kammer resultierende Konzentration von etwa 50 ml/m³ in einem Vorversuch bestimmt. Es wurden zehn Kontrolltiere und 20 exponierte Tiere verwendet, von denen die Hälfte 20 Tage nachbeobachtet wurde. Die Auswertung der Spermienparameter erfolgte computergestützt. Die Methodenbeschreibung für alle Tests ist sehr detailliert. Bestimmt wurden Parameter zur Beweglichkeit, Geschwindigkeit und zur zurückgelegten Wegstrecke der Spermien. Weiterhin werden Angaben zu Akrosomen-Integrität, Plasmamembran-Integrität, mitochondrialer Funktion, DNA-Fragmentierung, Membranfluidität, Spermien-Zellzerstörung, reaktiven Sauerstoffspezies und Lipidperoxidation gemacht. In der Kontrollgruppe betrug die totale Motilität der Spermien ca. 61 %, die damit unterhalb des empfohlenen Kontrollwerts von 70 % liegt (Seed et al. 1996). Die progressive Motilität lag bei ca. 42 %. Nach 30-tägiger Exposition waren am 31. Tag die totale (auf 52 %) und progressive Motilität (auf 33 %) sowie die mitochondriale Funktionalität statistisch signifikant vermindert. Reaktive Sauerstoffspezies waren statistisch signifikant erhöht. Es trat Spermien-Zellzerstörung auf. Nach der 20-tägigen expositionsfreien Zeit waren die totale Motilität und die Akrosomen-Integrität statistisch signifikant vermindert. Statistisch signifikant erhöht waren die Spermien Geschwindigkeit, die reaktiven Sauerstoffspezies, die Lipidperoxidation, der DNA Fragmentierungsindex, die Membranfluidität und die mitochondriale Funktionalität. Die Autoren erklären die reduzierte Motilität durch die Interaktion mit dem GABA-Rezeptor und durch die verringerte Energiebereitstellung, die bedingt ist durch erhöhte reaktive Sauerstoffspezies und Störung der Mitochondrien (Zanin et al. 2024 b). Bezüglich der Geschwindigkeit und der zurückgelegten Distanz der Spermien ist nur jeweils einer von mehreren Parametern geringfügig statistisch signifikant vermindert, was wahrscheinlich nicht zu einer Beeinflussung der Fertilität bei den Mäusen führen würde. Die noch bestehenden Befunde an den Spermien nach 20 Tagen sind jedoch nicht plausibel, zumal die Autoren eine gleichzeitige Erhöhung der DNA-Fragmentierung und der Spermien Geschwindigkeit beobachten. Weiterhin ist anzumerken, dass nur eine Konzentration getestet und keine histopathologische Untersuchung durchgeführt wurde. Für die Gruppe, die 20 Tage nachbeobachtet worden ist, fehlt eine Kontrollgruppe. Als sehr kritisch anzumerken ist, dass die Expositionskonzentration in den Kammern nicht überprüft worden ist.

Fazit: Aus den oben genannten Gründen ist die Studie von Zanin et al. (2024 b) nicht als valide anzusehen und wird nicht zur Bewertung der Wirkung auf die Spermien herangezogen.

Genotoxizität

Neuere Studien mit narkotischen Konzentrationen werden vorerst nicht berücksichtigt und neue Studien mit nicht narkotischen Konzentrationen liegen nicht vor.

Fazit in vitro: Isofluran erwies sich als nicht mutagen in Bakterien. DNA-Schäden traten nur bei gleichzeitiger Apoptose oder Zytotoxizität auf. Tests auf Schwesterchromatidaustausche (SCE) verliefen uneinheitlich. In CHO- und V79-Zellen wurden keine SCE induziert. Ein einzelner positiver SCE-Test an humanen Blutlymphozyten gibt jedoch einen Hinweis auf eine klastogene Wirkung von Isofluran in vitro (Hartwig und MAK Commission 2022).

Fazit in vivo: Zur Bewertung der genotoxischen Wirkung nach inhalativer Exposition beim Tier liegen nur Studien mit narkotischen Konzentrationen vor, die Hinweise auf DNA-Schäden (Comet-Assay) liefern, jedoch für die Bewertung der genotoxischen Wirkung unter Arbeitsplatzbedingungen ungeeignet sind. Da nur jeweils eine Konzentration in den Studien getestet wurde, ist eine Aussage zur Konzentrations-Wirkungs-Beziehung nicht möglich. Der positive Mikronukleustest in der Niere nach einmaliger oraler Gabe ist aufgrund der nicht validierten Methode, der Verabreichung von nur einer Dosis und Werte in gleicher Größenordnung wie der von fünf positiv getesteten Narkotika trotz unterschiedlich starker Nierentoxizität nur eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen. Insgesamt bedarf es weiterer Abklärung der genotoxischen Wirkung von Isofluran, insbesondere in den Konzentrationsbereichen wie sie am Arbeitsplatz vorliegen (Hartwig und MAK Commission 2022).

Kanzerogenität

Seit der letzten Begründung aus dem Jahr 2007 (Greim 2007) und dem Nachtrag aus dem Jahr 2022 (Hartwig und MAK Commission 2022) liegen keine neuen Daten zu diesem Endpunkt vor. Nach Exposition gegen 0, 1000 oder 4000 ml Isofluran/m³, vier Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche, 78 Wochen lang, traten keine erhöhten Tumorinzidenzen bei Mäusen auf (Baden et al. 1988).

Bewertung

Das grundlegende Vorgehen zur Bewertung eines Arbeitsstoffes ist der MAK- und BAT-Werte-Liste zu entnehmen (DFG 2025).

Die empfindlichsten Endpunkte der Wirkung von Isofluran stellen die zentralnervöse Wirkung beim Menschen, sowie die Lebertoxizität und die Effekte auf die Reproduktionsorgane beim Tier dar.

MAK-Wert. Der bestehende MAK-Wert wurde aus der NOAEC von 50 ml/m³ (Xu et al. 2012) für die Effekte an den Reproduktionsorganen (empfindlichster Endpunkt) der männlichen Ratte, der empfindlichsten Spezies, abgeleitet. Das erhöhte Atemvolumen brauchte nicht berücksichtigt werden, da der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient unter 5 (1,4) ist. Ausgehend von der NOAEC von 50 ml/m³ wurde, unter der Annahme, dass der Effekt vom Konzentrations-Zeit-Produkt abhängig ist, von zwei Stunden auf eine achtstündige Arbeitszeit extrapoliert (1:4). Da die Expositionsdauer nur 15 Tage betrug, der Spermatogenesezyklus aber ca. 56 Tage beträgt, ist eine Extrapolation von subakuter auf subchronische Dauer ausreichend (1:2). Weiterhin wurde die Übertragung der tierexperimentellen Befunde auf den Menschen berücksichtigt (1:2). Somit errechnete sich eine Luftkonzentration von 3,1 ml/m³. Unter Verwendung des „Preferred Value Approach“ wurde ein MAK-Wert von 2 ml/m³ festgesetzt (Hartwig und MAK Commission 2022).

In der neuen Studie von Zanin et al. (2024 a) ist bei der einzigen getesteten Konzentration von 50 ml/m³ bezüglich der Geschwindigkeit und der zurückgelegten Distanz der Spermien nur jeweils einer von mehreren Parametern statistisch signifikant geringfügig vermindert, was wahrscheinlich nicht zu einer Beeinflussung der Fertilität bei den Mäusen führen würde. Die nach 20 Tagen noch bestehenden Befunde an den Spermien sind nicht plausibel, zumal die Autoren eine gleichzeitige Erhöhung der DNA-Fragmentierung und der Spermengeschwindigkeit beobachten. Es wurde keine histopathologische Untersuchung durchgeführt und für die Gruppe, die 20 Tage nachbeobachtet worden ist, fehlt eine Kontrollgruppe. Als sehr kritisch anzumerken ist, dass die Expositionskonzentration in den Expositionskammern nicht überprüft worden ist. Die Studie wird daher nicht als valide angesehen und nicht zur Bewertung der Spermientoxizität herangezogen. Der bestehende MAK-Wert von 2 ml/m³ wird daher beibehalten.

Bei gleichzeitigem Vorliegen von Sevofluran und Isofluran in der Luft am Arbeitsplatz, ist auf die Einhaltung des Summenwertes von 2 ml/m³ zu achten.

Spitzenbegrenzung. Da der MAK-Wert von 2 ml/m³ beibehalten wird, wird auch die Zuordnung zur Spitzenbegrenzungskategorie II, mit einem Überschreitungsfaktor von 8 beibehalten.

Fruchtschädigende Wirkung. Es liegen keine neuen Informationen zur fruchtschädigenden Wirkung vor. Daher wird Isofluran auch weiterhin der Schwangerschaftsgruppe D zugeordnet.

Krebserzeugende Wirkung. Eine krebserzeugende Wirkung konnte für Isofluran bisher nicht nachgewiesen werden (Hartwig und MAK Commission 2022). Da keine neuen Informationen vorliegen, wird Isofluran auch weiterhin nicht in eine Kategorie für Kanzerogene eingestuft.

Keimzellmutagene Wirkung. Isofluran ist bisher nicht in eine Kategorie für Keimzellmutagene eingestuft, weil aus den vorliegenden Daten kein spezifisches genotoxisches Potential abgeleitet werden konnte (Hartwig und MAK Commission 2022).

In zwei neuen Querschnittstudien traten bei Beschäftigten, die nur gegen Isofluran exponiert waren, statistisch signifikant erhöhte Mikronuklei in Mundschleimhautzellen (Figueiredo et al. 2022) bzw. Lymphozyten (Braz et al. 2024 b) und DNA-Schäden in den mononukleären Zellen des peripheren Blutes (Figueiredo et al. 2022) auf. Beide Studien weisen jedoch Limitationen auf (siehe Abschnitt „Erfahrungen beim Menschen, Gentoxizität“). In allen anderen neuen Studien lag Mischexposition gegen mehrere Inhalationsnarkotika vor. Zuverlässige Aussagen zu Effekten aus Querschnittstudien zu ziehen ist vor dem Hintergrund der einmaligen Probennahme und der Koexposition gegen andere Inhalationsnarkotika nicht möglich. Somit kann auch aus den neuen vorliegenden Studien weiterhin keine spezifische genotoxische Wirkung für Isofluran abgeleitet werden. Eine Einstufung in eine Kategorie für Keimzellmutagene erfolgt daher weiterhin nicht. Insgesamt bedarf es weiterer Abklärung der genotoxischen Wirkung von Isofluran, insbesondere in den Konzentrationsbereichen wie sie am Arbeitsplatz vorliegen.

Hautresorption. Da keine neuen Informationen vorliegen, bleibt Isofluran auch weiterhin nicht mit „H“ markiert (Hartwig und MAK Commission 2022).

Sensibilisierende Wirkung. Die Daten zur sensibilisierenden Wirkung sind bereits in den Nachträgen von Greim (2007) und Hartwig und MAK Commission 2022) beschrieben. Tierexperimentelle Daten liegen weiterhin nicht vor. Ein Gesamtergebnis aus nicht-tierbasierten Untersuchungen ist nicht ableitbar, da nicht ausreichend Einzelergebnisse vorliegen. Insgesamt erfolgt weiterhin keine Markierung mit „Sh“ oder „Sa“.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

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

Die Autoren beteiligen sich ad personam in ihrer Eigenschaft als sachkundige Experten und nicht als Vertretung der Institutionen oder Unternehmen, in denen sie tätig sind.

Literatur

- Aun AG, Golim MA, Nogueira FR, Souza KM, Arruda NM, Braz JRC, Braz LG, Braz MG (2018) Monitoring early cell damage in physicians who are occupationally exposed to inhalational anesthetics. *Mutat Res* 812: 5–9. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2018.10.002>
- Aun AG, Damasceno DC, Sinzato YK, Nogueira FR, Souza KM, Lawi YSA, Guedes JL, Silva MAP, de Carvalho LR, Braz LG, Braz MG (2023) High anesthetic exposure leads to oxidative damage and gene expression changes in physicians during medical residency: a cohort study. *Environ Sci Pollut Res Int* 30(29): 73202–73212. <https://doi.org/10.1007/s11356-023-27577-y>
- Baden JM, Kundomal YR, Mazze RI, Kosek JC (1988) Carcinogen bioassay of isoflurane in mice. *Anesthesiology* 69(5): 750–753. <https://doi.org/10.1097/00000542-198811000-00018>

- Braz MG, Souza KM, Lucio LMC, Di Renzo GCC, Feliciano LM, Marcondes JPC, Chen C-YO, Braz JRC, Braz LG (2018) Detrimental effects detected in exfoliated buccal cells from anesthesiology medical residents occupationally exposed to inhalation anesthetics: an observational study. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 832–833: 61–64. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2018.07.001>
- Braz MG, Figueiredo DBS, Golim MA, Grassi TF, da Costa BRB, De Martinis BS, Braz LG (2024 a) Veterinarians exposed to inhaled anesthetic present chromosome damage, apoptosis and cell cycle changes. *Environ Mol Mutagen* 65(1–2): 96–102. <https://doi.org/10.1002/em.22586>
- Braz MG, Silva MAP, Scorza CE, Lara JR, Braz JRC, Braz LG (2024 b) Comparison between inhalational anesthetics in terms of DNA damage and immunological markers. *Environ Mol Mutagen* 65(3–4): 137–142. <https://doi.org/10.1002/em.22600>
- Brinkmann B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2023) Isofluran – Ableitung eines BAT-Wertes. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 8(3): Doc067. https://doi.org/10.34865/bb2667546d8_3or
- da Costa Paes ER, Braz MG, de Lima JT, Gomes da Silva MR, Bentes de Sousa L, Lima ES, Carvalho de Vasconcellos M, Braz JRC (2014) DNA damage and antioxidant status in medical residents occupationally exposed to waste anesthetic gases. *Acta Cir Bras* 29(4): 280–286. <https://doi.org/10.1590/s0102-86502014000400010>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2025) MAK- und BAT-Werte-Liste 2025. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Beurteilungswerte in biologischem Material. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 61. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2025_deu
- Figueiredo DBS, Aun AG, Souza KM, Nishimoto IH, Silva MAP, de Carvalho LR, Braz LG, Braz MG (2022) High anesthetic (isoflurane) indoor pollution is associated with genetic instability, cytotoxicity, and proliferative alterations in professionals working in a veterinary hospital. *Environ Sci Pollut Res Int* 29(47): 71774–71784. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-20444-2>
- Grassi TF, Silva MAP, Destro MV, De Martinis BS, Braz LG, Braz MG (2025) Environmental and biological measurements of the anesthetic isoflurane and its possible toxic effects in veterinarians. *Environ Toxicol Pharmacol* 114: 104639. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2025.104639>
- 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: Wiley-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
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2026) Isofluran. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=135922>, abgerufen am 02 Jul 2026
- Mohammadi Z, Alaei S, Namavar MR, Khodabandeh Z, Ahmadi N, Rashidipour N, Karami-Mohajeri S (2023) The antioxidant properties of resveratrol on sperm parameters, testicular tissue, antioxidant capacity, and lipid peroxidation in isoflurane-induced toxicity in mice. *Hum Exp Toxicol* 42: 9603271231215036. <https://doi.org/10.1177/09603271231215036>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2021) Isoflurane. PubChem compound summary for CID 3763. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/3763>, abgerufen am 15 Sep 2020
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2024) The OECD QSAR toolbox. Version 4.7. <http://www.qsartoolbox.org/>, abgerufen am 13 Sep 2024
- Saber AT, Hougaard KS (2009) 141. Isoflurane, sevoflurane and desflurane. Arbete och Hälsa. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals, Hrsg. Gothenburg: Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf, abgerufen am 14 Mai 2020
- Seed J, Chapin RE, Clegg ED, Dostal LA, Foote RH, Hurtt ME, Klinefelter GR, Makris SL, Perreault SD, Schrader S, Seyler D, Sprando R, Treinen KA, Veeramachaneni DNR, Wise LD (1996) Methods for assessing sperm motility, morphology, and counts in the rat, rabbit, and dog: a consensus report. *Reprod Toxicol* 10(3): 237–244. [https://doi.org/10.1016/0890-6238\(96\)00028-7](https://doi.org/10.1016/0890-6238(96)00028-7)
- Silva MAP, Figueiredo DBS, Lara JR, Paschoalinotte EE, Braz LG, Braz MG (2023) Evaluation of genetic instability, oxidative stress, and metabolism-related gene polymorphisms in workers exposed to waste anesthetic gases. *Environ Sci Pollut Res Int* 30(4): 9609–9623. <https://doi.org/10.1007/s11356-022-22765-8>
- Souza KM, De Vivo I, Chen C-Y, Nogueira FR, Aun AG, Arruda NM, Lara JR, Silva MAP, Figueiredo DBS, Corrêa CR, de Carvalho LR, Braz JRC, Braz LG, Braz MG (2021) Oxidative stress, DNA damage, inflammation and gene expression in occupationally exposed university hospital anesthesia providers. *Environ Mol Mutagen* 62(2): 155–164. <https://doi.org/10.1002/em.22420>
- Xu X-L, Pan C, Hu J-X, Liu X-T, Li Y-F, Wang H, Chen Y-B, Dong H-Y, Dai T-J, Xu L-C (2012) Effects of isoflurane inhalation on the male reproductive system in rats. *Environ Toxicol Pharmacol* 34(3): 688–693. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.09.020>
- Zanin M, Varela Junior AS, Bonel Acosta I, Anastacio da Silva E, Bicca Dode ME, Gehrcke MI, Gobbo Braz M, Dahl Corcini C (2024 a) Occupational exposure to 50 ppm isoflurane impairs sperm parameters in mice. *J Occup Environ Med* 66(12): 978–986. <https://doi.org/10.1097/JOM.0000000000003218>
- Zanin M, Varela Junior AS, Bonel Acosta I, Anastacio da Silva E, Gehrcke MI, Dahl Corcini C (2024 b) Acute exposure to isoflurane impairs sperm parameters in mice. *Drug Chem Toxicol* 47(3): 330–337. <https://doi.org/10.1080/01480545.2023.2176513>