

Sevofluran

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

Sevofluran;
MAK-Wert; Maximale
Arbeitsplatzkonzentration;
Neurotoxizität;
Spitzenbegrenzung;
Reproduktionstoxizität;
Narkosegas; Analogiebetrachtung

Abstract

The German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) re-evaluated the data for sevoflurane [28523-86-6] to derive an occupational exposure limit value (maximum concentration at the workplace, MAK value) considering all toxicological end points. Relevant studies were identified from a literature search. The critical effects are neurotoxicity in humans and probable effects on sperm in animals. In analogy to halothane, a NAEC of 197 ml/m³ is estimated for neurotoxic effects induced by sevoflurane in humans. Two studies, each of which investigated non-anaesthetic concentrations of sevoflurane, found effects on sperm and female reproduction in rats. However, these studies are not suitable for evaluating these end points. As the data for sevoflurane cannot be used to derive a MAK value, a MAK value of 2 ml/m³ has been set in analogy to the value for isoflurane, which is also a fluorocarbon with the same mechanism of action and very similar toxicodynamic properties with regards to neurotoxicity and reproductive toxicity. At the same concentration in air, the sevoflurane concentration in the blood is about half that of isoflurane; therefore, the MAK value derived for sevoflurane could be higher than that of isoflurane. As a result, the MAK value of 2 ml/m³ also protects against effects on sperm and female reproduction. 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. Sevoflurane has been assigned to Pregnancy Group D because there are no valid developmental toxicity studies. No new studies on the carcinogenic effects of sevoflurane are available. A specific genotoxic potential cannot be determined for sevoflurane based on the available data and further clarification is needed, particularly in the concentration ranges that occur at the workplace. Skin contact is expected to make a relatively minor contribution to systemic toxicity. Limited data do not show clear evidence of a sensitizing potential.

Citation Note:

Hartwig A, MAK Commission.
Sevofluran. MAK-Begründung,
Nachtrag. MAK Collect
Occup Health Saf.
2026 Sep;11(3):Doc045.
[https://doi.org/10.34865/
mb2852386d11_3ad](https://doi.org/10.34865/mb2852386d11_3ad)

Manuskript abgeschlossen:
12 Mrz 2025

Publikationsdatum:
30 Sep 2026

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

Das Werk enthält Elemente,
die von der Creative Commons
Namensnennung 4.0 International
Lizenz ausgeschlossen sind.



MAK-Wert (2025)	2 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 17 mg/m³ ^{a)}
Spitzenbegrenzung	Kategorie II, Überschreitungsfaktor 8
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung (2025)	Gruppe D
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
CAS-Nr.	28523-86-6
Molmasse	200,05 g/mol (IFA 2025)
Siedepunkt	58,5 °C (NCBI 2020)
Schmelzpunkt	-116 °C (IFA 2025)
Dichte bei 25 °C	1,505 g/cm ³ (NCBI 2020)
Dampfdruck bei 20 °C	210 hPa (NCBI 2020)
log K _{OW}	1,75 (NCBI 2020)
Löslichkeit	0,01 g/l (IFA 2025)
1 ml/m³ (ppm) $\hat{=}$ 8,301 mg/m³	1 mg/m³ $\hat{=}$ 0,12 ml/m³ (ppm)

^{a)} Summenwert für Isofluran und Sevofluran

Zu Sevofluran liegt eine Begründung aus dem Jahr 2013 (Hartwig 2013) vor. Aufgrund neuer Daten zur Toxizität wird geprüft, ob ein MAK-Wert abgeleitet werden kann und ob eine Einstufung als Keimzellmutagen oder Kanzerogen erfolgen sollte.

Häufig werden in klinischen Publikationen die angewandten Konzentrationen von Inhalationsnarkotika als Vol.-% oder als MAC (= minimale alveoläre Konzentration, bei der die Hälfte der Patienten nicht mehr auf einen Schmerzreiz reagiert) angegeben. Die MAC ist das Maß der Wirkstärke eines Inhalationsnarkotikums. Beeinflusst wird die MAC von Alter, Größe, Gewicht und der Kombination mit anderen Inhalationsnarkotika. Für den Menschen liegt die MAC für Sevofluran in 100 % Sauerstoff oder zusammen mit 50–70 % Distickstoffmonoxid (N₂O) bei 21 000 ml/m³. Für Ratten und Mäuse wird für Sevofluran jeweils eine MAC von 25 000 ml/m³ angegeben (Saber und Hougaard 2009).

Expositionserfassung: In Operationsräumen, Aufwachstationen und Postanästhesiestationen können je nach Dauer der Anwendung, Belüftung, technischer Ausstattung und der Verwendung verschiedener Atemmasken die Konzentrationen von Sevofluran stark variieren. In Deutschland wurden in Postanästhesiestationen z. B. sehr niedrige Konzentrationen von bis zu 0,96 ± 0,2 ml/m³ nachgewiesen (Heiderich et al. 2018). Während Operationen mit unterschiedlichen Masken und in verschiedenen Bereichen (Operationssaal, Korridor, Aufwachraum) wurden mittlere Konzentrationen von 0,42 bis 0,74 ml/m³, maximal 12,49 ± 9,85 ml/m³, gemessen; bei z. T. undichten Masken kurzzeitig bis 73,4 ml/m³ (Herzog-Niescery et al. 2015). Nach einer Narkose (Studie aus den USA) wurden in der Atemzone der Patienten bis zu 35 ml Sevofluran/m³ bestimmt (Hiller et al. 2015).

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Sevofluran hat eine narkotisierende Wirkung und wird in der Tier- und Humanmedizin, insbesondere bei Kindern, auch wegen seiner geringen Atemwegsirritation, als Narkosemittel eingesetzt. Sevofluran wird über CYP2E1 zu anorganischem Fluorid und Hexafluorisopropanol metabolisiert, das zum überwiegenden Teil in Form seines Glucuronids ausgeschieden wird. Reaktive Trifluoracetyl-Verbindungen, wie sie im Metabolismus von Isofluran, Desfluran und Halothan entstehen, sind bisher nicht nachgewiesen worden. Der größte Anteil von Sevofluran wird unmetabolisiert abgeatmet.

In einer vergleichenden Studie zur Verhaltenstoxizität mit verschiedenen Inhalationsnarkotika an Wistar-Ratten treten nach Exposition gegen 3000 ml Sevofluran/m³ ein verändertes Erkundungsverhalten, erhöhte Angst und schlechtere Ergebnisse bei Lern- und Gedächtnistests auf. Ab wann erste neurotoxische Effekte beim Menschen auftreten, ist nicht bekannt. Effekte auf die Spermien und auf die weibliche Reproduktion sind bei Ratten beobachtet worden. Sevofluran zeigt keine Klastogenität in humanen Lymphozyten oder Hamsterzellen, ist nicht mutagen in Bakterien oder Säugerzellen und induziert keine Schwesterchromatidaustausche in humanen Leukozyten. Untersuchungen zur DNA-schädigenden Wirkung (Comet-Assay) sind uneinheitlich. Zur genotoxischen Wirkung in vivo liegen nur Studien mit narkotisierenden 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 worden ist, ist eine Aussage zur Konzentrations-Wirkungs-Beziehung nicht möglich. Insgesamt bedarf es weiterer Abklärung der genotoxischen Wirkung von Sevofluran, insbesondere in den Konzentrationsbereichen wie sie am Arbeitsplatz vorliegen.

Daten zum Endpunkt Kanzerogenität liegen nicht vor.

Eine valide Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität liegt nicht vor. Bei Ratten, Mäusen und Kaninchen werden entwicklungsneurotoxische Effekte nach einmaliger prä- und/oder postnataler Exposition mit narkotischen Konzentrationen festgestellt. Als niedrigste Effektkonzentration bei neonatalen Nagern kann eine Konzentration von 10 000 ml/m³ (erhöhte Dichte der apoptotischen Neuronen im somatosensorischen Cortex) abgeleitet werden.

Trotz häufiger Anwendung liegen nur einzelne Fallberichte über beruflich bedingte Haut- und Atemwegsreaktionen nach Sevofluran-Exposition vor, die ein sensibilisierendes Potenzial von Sevofluran andeuten. Tierexperimentelle Untersuchungen fehlen zu diesem Endpunkt. Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um ein Gesamtergebnis nach der OECD-Prüfrichtlinie 497 aus nicht-tierbasierten Alternativverfahren (NAMs) ableiten zu können.

2 Wirkungsmechanismus

Der Wirkungsmechanismus von Sevofluran als Inhalationsnarkotikum, die Wirkung auf das Herz und die nephrotoxische Wirkung des bei Narkose mit Sevofluran in Narkosegeräten entstehenden 2-(Fluormethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluor-1-propen („Compound A“) sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 2013 (Hartwig 2013) beschrieben.

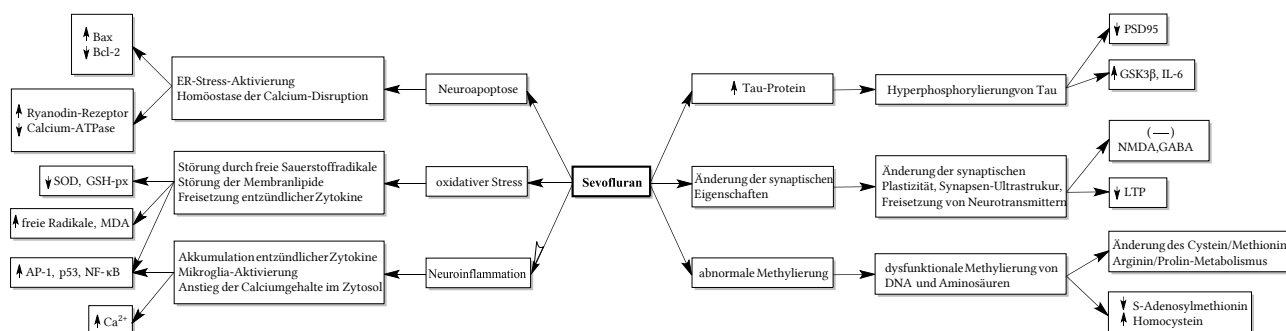
Um Neurotoxizität zu induzieren ist die Häufigkeit der Narkosen, die Höhe der Konzentration von Sevofluran und das Alter der Tiere entscheidend. Neurotoxische Wirkungen werden hauptsächlich über die Interaktion mit dem N-Methyl-D-Aspartat- und GABA-(γ -Aminobuttersäure)Typ-A-Rezeptor induziert. Eine ausführliche Darstellung der Wirkmechanismen zur Neuroprotektion und Neurotoxizität finden sich in den Übersichtsarbeiten von Neag et al. (2020) und Apai et al. (2021).

2.1 Entwicklungsneurotoxische und fetotoxische Wirkung

Sevofluran hat in anästhetisch wirkenden Konzentrationen neurotoxische Effekte bei fetalen, neonatalen und juvenilen Nagern zur Folge. So werden verschiedenste Effekte wie Neurodegeneration (Neuroapoptose), erhöhte Amyloid-beta-Protein-Produktion, erniedrigte Vorläuferproliferation im Gyrus dentatus des Hippocampus, Verringerung der Anzahl der Nissl-Bodies (Nissl-Schollen) und der Neuronen im Hippocampus, neuronale Ödeme sowie Zellgaps und Kernpy-

knose beobachtet. Eine Zunahme des LC3-II/I-Verhältnisses (LC3: microtubule-associated protein 1 light chain 3), an p62 (Markerproteine für Autophagie), Drp1 (Dynamin-related-protein 1: Kontrolle der Mitochondrienfunktion) und Bax (Bcl-2-associated X protein), sowie eine Abnahme von Bcl2 wurden im Western Blot beobachtet. Erhöhte LC3-Proteine und p62 weisen auf eine veränderte Autophagie hin, was zu Schädigungen der Mitochondrien führen kann, was in der Hippocampus CA1-Region nachgewiesen wurde. Eine Zunahme der Bax-Proteine und gleichzeitige Abnahme von Bcl-2-Protein weist auf eine neuroapoptotische Wirkung hin. Sevofluran stört außerdem die neuronale Verschaltung über den p75NTR/RhoA-Weg. Dies führt zu einem Verlust der synaptischen Plastizität und der normalen Neuronenbildung. Im Hippocampus aktivierte die Sevofluran-Anästhesie GSK3 β , verursachte damit eine Tau-Phosphorylierung und erhöhte die IL-6-Spiegel, was zu kognitiven Beeinträchtigungen führte (Chai et al. 2019). Im fetalen Gehirn wurde nach narkotisierenden Sevoflurankonzentrationen eine Zunahme von GSK-3 β -Protein (Glykogen Synthase Kinase-3 beta) und eine Abnahme von β -Catenin, Cyclin D1-RNA und CD44 mRNA beobachtet. Es wird vermutet, dass die ebenfalls gemessene Abnahme von neuronalen Stammzellen auf der Interaktion mit dem Wnt/ β -Catenin-Weg beruht (Apai et al. 2021; Neag et al. 2020; Shan et al. 2018; Wang et al. 2018 b).

Im folgenden Diagramm werden nach Chai et al. (2019) die wichtigsten entwicklungsneurotoxischen und fetotoxischen Effekte von Sevofluran dargestellt.



AP-1: Aktivatorprotein 1; ATPase: Adenosintriphosphatase; Bax: Bcl-2-associated X protein; B-Zell-Leukämie/Lymphom-2-Protein; ER: Endoplasmatisches Retikulum; GABA: Gamma-Aminobuttersäure; GSH-px: Glutathionperoxidase; GSK3 β : Glykogensynthase-Kinase 3 β ; IL-6: Interleukin-6; LTP: Langzeitpotenzierung; MDA: Malondialdehyd; NF- κ B: Transkriptionsfaktor 'kappa-light-chain-enhancer' von aktivierten B-Zellen; NMDA: N-Methyl-D-Aspartat; p53: Tumorsuppressorprotein p53; PSD-95: postsynaptisches Dichteprotein 95; SOD: Superoxiddismutase; ↑: Zunahme; ↓: Abnahme

Abb. 1 Übersicht über entwicklungsneurotoxische und fetotoxische Effekte von Sevofluran nach Chai et al. (2019). © 2018 Published by Elsevier Ltd on behalf of ISDN. Publiziert mit freundlicher Genehmigung von John Wiley and sons

2.1.1 Geschlechtsspezifische Unterschiede bezüglich Neurotoxizität

Die neurotoxische Wirkung, wie neurokognitive Störungen und neuronale Apoptose, nach einer Narkose mit Sevofluran (und auch Isofluran) war bei neugeborenen und adulten männlichen Ratten stärker ausgeprägt als bei weiblichen (Neag et al. 2020). Lu et al. (2006) stellen die Hypothese auf, dass β -Östradiol neuroprotektiv bei weiblichen Ratten sein könnte, indem es vor der durch Caspase-3 induzierten Apoptose schützt. Eine andere Studie zeigte, dass neugeborene Ratten mit höheren Aldosteronspiegeln anfälliger für die neurotoxische Wirkung von Sevofluran waren (Cao et al. 2012).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

Die Toxikokinetik und der Metabolismus von Sevofluran sind ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 2013 (Hartwig 2013) dargestellt. Im Folgenden werden neuere Informationen und die wichtigsten Daten zusammenfassend im Vergleich zu Isofluran dargestellt.

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

Experimentelle Untersuchungen zur dermalen Aufnahme von Sevofluran liegen nicht vor.

Der Blut:Luft-Verteilungskoeffizient von Sevofluran ist mit 0,6 nur ca. halb so hoch wie der von Isofluran (1,4). Daher ist bei gleicher äußerer Luftkonzentration die Blutkonzentration nach Sevofluranexposition deutlich geringer als nach Isofluranexposition. Die zur Narkose nötige Konzentration ist somit doppelt so hoch wie für Isofluran. Die Verteilungskoeffizienten zwischen Blut und anderen Geweben wie Gehirn, Herz, Niere, Leber und Muskel sind bei beiden Substanzen ähnlich. Aufgrund des hohen Fett:Blut-Verteilungskoeffizienten wäre eine Anreicherung möglich, jedoch ist die Halbwertszeit von Sevofluran im Blut mit ein bis drei Stunden gering (Hartwig 2013).

Beim Menschen sind für Sevofluran Halbwertszeiten für die drei Kompartimente „gefäßreiches Kompartiment“, „Muskel“ und „Fett“ von $0,18 \pm 0,03$; $1,8 \pm 0,2$ bzw. $20,0 \pm 6,0$ Stunden bestimmt worden. Im Vollblut wird eine Halbwertszeit von 2,8 Stunden (initiale Halbwertszeit 20 Minuten) angegeben (Hartwig 2013).

In einer Studie zur Kinetik an zwölf Verbrennungsopfern (20 bis 50 % der Körperoberfläche) wurde Sevofluran in einer Konzentration von ca. 20 000 ml/m³ zwei bis vier Stunden lang zur Sedierung eingesetzt. Die Patienten waren über 18 Jahre alt und als Kontrollgruppe dienten zwölf Personen aus der Chirurgie eines anderen Krankenhauses. Schwangerschaft, Allergien gegen halogenierte Narkotika, Einbeziehung in andere Studienprotokolle, persönliche oder familiäre Historie zu maligner Hyperthermie, Leberschäden, Einnahme von Isoniazid, Diethyldithiocarbamat oder Disulfiram waren Ausschlusskriterien. Blutproben wurden 5, 15 und 60 Minuten nach dem Beginn der Narkose, sowie am Ende der Narkose und 5, 10, 30 Minuten, eine und zwei Stunden danach genommen. Die Sevoflurankonzentration im Plasma stieg rasch an und betrug am Ende der Exposition bei den Brandopfern 73 ± 38 mg/l und bei den Kontrollpersonen 57 ± 28 mg/l. Nach einer Stunde war das Fließgleichgewicht bei den Kontrollpersonen erreicht. In einem 2-Kompartimentenmodell zur Pharmakokinetik wurde bei den Brandopfern ein größeres Verteilungsvolumen, eine verminderte Eliminationsrate und Gesamt-Plasma-Clearance, sowie eine verlängerte Halbwertszeit (1,19 h) im Vergleich zur Kontrollgruppe (0,65 h) bestimmt (Perbet et al. 2018).

In der Begründung aus dem Jahr 2013 wird eine Untersuchung an zehn schwangeren Frauen, die bei der Kaiserschnitt-Entbindung gegen 8000 ml Sevofluran/m³ exponiert waren, berichtet. Die Sevoflurankonzentration im maternalen Blut erreichte 52 mg/l nach 13 Minuten, im Blut der Nabelschnur 20 mg/l (Hartwig 2013).

Berechnungen für eine gesättigte wässrige Lösung (Expositionsfläche 2000 cm², Expositionsdauer eine Stunde) nach dem Modell von Fiserova-Bergerova et al. (1990) und dem IH SkinPerm-Modell (Tibaldi et al. 2014) ergeben Fluxwerte von 0,25 µg/cm² und Stunde bzw. 0,02 µg/cm² und Stunde und damit eine mögliche Gesamtaufnahme von 0,5 mg bzw. 0,04 mg. Für die dermale Aufnahme von Sevofluran aus der Gasphase berechnet das SkinPerm-Modell eine Permeationskonstante von 0,0000159 cm/h. Unter Annahme einer Luftbelastung in Höhe des MAK-Wertes von 2 ml/m³ über eine 8-stündige Arbeitsschicht und einer Ganzkörperexposition (18 000 cm²) ergibt sich daraus eine mögliche Gesamtaufnahme von $3,0 \times 10^{-5}$ mg.

3.2 Metabolismus

Sevofluran wird über CYP2E1 zu anorganischem Fluorid und Hexafluorisopropanol metabolisiert, das zum überwiegenden Teil in Form seines Glucuronids ausgeschieden wird. Beim Menschen werden ca. $4,9 \pm 0,5\%$ der aufgenommenen Sevofluranmenge als Hexafluorisopropanol und ca. $3,7 \pm 0,4\%$ als Fluorid mit dem Urin ausgeschieden. Unter der Annahme, dass ein Drittel des Fluorids im Knochen aufgenommen wird und somit nicht im Urin bestimmbar ist, erhöht sich der prozentuale Anteil an metabolisiertem Fluorid auf 5,6 %. Reaktive Trifluoracetyl-Verbindungen, wie sie im Metabolismus von Isofluran, Desfluran und Halothan entstehen, sind bisher nicht nachgewiesen worden. Der größte Anteil von Sevofluran wird unmetabolisiert abgeatmet. Nach Narkose von zehn Patienten mit 2,7 % Sevofluran (27 000 ml Sevofluran/m³; gesamte Sevofluran-Dosis $3,7 \pm 0,1$ MAC-h) wurde über die Gehalte im 96-Stunden-Urin für Gesamt-Hexafluorisopropanol eine Bildung von 4,3 mmol (0,06 mmol/kg KG bei 70 kg KG) geschätzt (Hartwig 2013; Kharasch et al. 1995).

In der Studie von Perbet et al. (2018) (siehe Abschnitt 3.1.) betrug bei den Brandopfern die maximale Plasmakonzentration von freiem Hexafluorisopropanol $5,05 \pm 2,26$ mg/l eine Stunde und bei den Kontrollen $1,63 \pm 1,19$ mg/l 30 Minuten nach

der Narkose. Es wurden 24 Stunden nach der Exposition mittlere Fluoridplasmakonzentrationen von 22 ± 14 mg/l bei den Brandopfern und 38 ± 34 mg/l bei den Kontrollpersonen bestimmt.

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

4.1.1 Neurotoxizität

Je sieben Frauen und sieben Männer wurden so gegen Sevofluran exponiert, dass die ausgeatmeten Konzentrationen 0; 0,2 % (2000 ml/m³) oder 0,4 % (4000 ml/m³) betrugen. Diese Konzentrationen wurden dann für 40 Minuten aufrechterhalten. Diese Exposition erfolgte sieben Mal im Abstand von mindestens 72 Stunden. Vor Beginn der Exposition, 5 und 20 Minuten nach Beginn der Exposition, sowie 5, 30 und 60 Minuten nach Ende der Exposition wurden eine subjektive Einschätzung auf einer visuellen Analogskala (VAS), Befragungen (Fragebögen) zur Wirkung/Akzeptanz des Medikaments und zur Bereitschaft einer erneuten Inhalation sowie zur Geruchswahrnehmung/Akzeptanz, außerdem psychomotorische Tests und ein Zahlen-Symbol-Test durchgeführt. Im gleichen Expositionsdesign wurden auch Isofluran und N₂O untersucht. Nicht statistisch signifikante Effekte wurden nach 2000 ml/m³ auf logisches Denken, Koordination und auditive Reaktionszeit bestimmt. Ab 2000 ml/m³ wurden statistisch signifikante Effekte im Zahlen-Symbol-Test im Vergleich zur Kontrollexposition beobachtet. In der Expositionsgruppe 4000 ml/m³ wurde nach 20-minütiger Exposition im Vergleich zur Kontrollexposition statistisch signifikant stärker über Müdigkeit geklagt, und statistisch signifikant verringert war die Anzahl korrekter Antworten im Test zum logischen Denken. Zudem war statistisch signifikant die Augen-Hand-Koordination eingeschränkt und es wurden längere auditive Reaktionszeiten beobachtet (Beckman et al. 2006). Beim Vergleich der Ergebnisse nach Exposition gegen Isofluran bei 1000 oder 2000 ml/m³ lagen diese ziemlich genau in der gleichen Größenordnung wie nach Exposition gegen 2000 bzw. 4000 ml Sevofluran/m³. Somit weisen diese Ergebnisse auf eine doppelt so starke Wirkstärke von Isofluran im Vergleich zu Sevofluran bezüglich neurotoxischer Veränderungen hin.

Analogiebetrachtung zu Halothan

Zur Bewertung der Neurotoxizität wird eine Analogiebetrachtung zu Halothan vorgenommen. Halothan ist das einzige Narkotikum zu dem Daten zur Neurotoxizität beim Menschen nach alleiniger Exposition vorliegen. In einer Studie an neun Männern und einer Frau (Anästhesisten, Anästhesie-Techniker), die drei bis vier Stunden gegen 100 bis 150 ml Halothan/m³ exponiert waren, wurden keine statistisch signifikanten Effekte im visuellen Reaktionstest beobachtet. Der Test wurde während der Exposition durchgeführt und jeder Proband stellte seine eigene Kontrolle dar (Smith und Shirley 1977). Auch in einer weiteren Studie von Cook et al. (1978) an 29 männlichen Studenten wurden keine verhaltenstoxischen Effekte im Gedächtnistest (Digit-Span-Test) und in einem audiovisuellen Reaktionstest bis zu einer Konzentration von 200 ml Halothan/m³ bei einer halbstündigen Expositionsdauer beobachtet. Aus diesen Daten wurde eine NOAEC von 100 ml Halothan/m³ abgeleitet und aus dieser errechnet sich über die entsprechenden Verteilungskoeffizienten eine Konzentration von 0,025 mM Halothan im Gehirn (siehe Tabelle 1). Unter Berücksichtigung des Metabolismus von ca. 60 % in einem Konzentrationsbereich von 20 bis 100 ml Halothan/m³ (Dallmeier und Henschler 1981), ergibt sich bei der NOAEC eine Konzentration von 0,0083 mM Halothan im Gehirn. Aufgrund der ähnlichen Molekülstruktur und pharmakodynamischen Eigenschaften der beiden Inhalationsnarkotika wird davon ausgegangen, dass die Konzentration von 0,0083 mM auch als NAEC für die Neurotoxizität von Sevofluran zu betrachten ist. Die Konzentration von 0,0083 mM im Gehirn entspricht umgerechnet einer Konzentration von 197,2 ml Sevofluran/m³ in der Luft. Aufgrund dieses Analogieschlusses wird für den Menschen für akut neurotoxische Effekte eine NAEC von 197 ml Sevofluran/m³ abgeleitet.

Tab. 1 Ableitung einer Luftkonzentration für neurotoxische Effekte von Sevofluran und Isofluran im Vergleich zu Halothan

Stoff	Molmasse	Konz. in der Luft		Blut:Luft- VK	Konz. im Blut		Gehirn:Blut- VK	Konz. im Gehirn	Konz. in Luft bei 0,0083 mM
		[ml/m ³]	[mg/l]		[mg/l]	[mM]			
Halothan	197,4	7700 (MAC)	63,07	2,51	158,3	0,802	2,21	1,77	
		100 (NOAEC)	0,82	2,51	2,06	0,010	2,21	0,025	
Sevofluran	200,05	21 000 (MAC)	174	0,6	104,4	0,520	1,7 ^{a)}	0,884	197,2
Isofluran	184,5	12 000 (MAC)	91,87	1,4	128,6	0,697	1,57 ^{a)}	1,095	91

Konz.: Konzentration; MAC: minimale alveoläre Konzentration; VK: Verteilungskoeffizient

^{a)} Watson und Jones 1993

4.1.2 Hepatotoxizität

Es liegen mehrere Fallberichte von Hepatotoxizität nach einer Narkose mit Sevofluran vor. Bei Patienten treten sehr selten innerhalb der ersten drei Tage nach einer Narkose mit Sevofluran ein schneller Anstieg von Alaninaminotransferase (ALT) und Aspartataminotransferase (AST) auf, was auf eine hepatotoxische Wirkung hinweist. Zu den Risikofaktoren für die Entwicklung einer Leberschädigung durch Sevofluran gehören die wiederholte Exposition gegen Inhalationsnarkotika, Nierenfunktionsstörungen und ein immungeschwächter Status. Während meistens eine akute Leberschädigung beschrieben wird, liegen auch Fälle von chronischer Hepatitis vor, was darauf hindeutet, dass die Auswirkungen einer möglichen Hepatotoxizität von Sevofluran nicht auf die unmittelbare postoperative Phase beschränkt sind (Gani et al. 2025).

Bei 121 Patienten wurde in einer prospektiven Kohortenstudie die Inzidenz für signifikante Leberschädigungen nach Narkosen mit Inhalationsnarkotika (Sevofluran und Desfluran) untersucht. Von den 121 Patienten erhielten 111 bei der Narkose nur Sevofluran, zwei Sevofluran in Kombination mit Desfluran und acht Patienten nur Desfluran. Bereits bei früheren Operationen waren 107 Patienten schon gegen Inhalationsnarkotika exponiert worden (k. w. A.). Eingeschlossen wurden Erwachsene über 18 Jahre mit normalen Leberwerten vor der Narkose und ausgeschlossen wurden alle Patienten mit Leber-Vorerkrankungen, immunsupprimierte Patienten, sowie Patienten, zu denen keine Angaben zu kognitiven Beeinträchtigungen vorlagen. Als Endpunkt für die Lebertoxizität erfolgte eine ALT-Messung am ersten und vierten Tag nach der Operation. Es wurden 15 Fälle mit Leberschädigungen diagnostiziert, die als Sevofluran-abhängig charakterisiert wurden, einer davon als schwerer Fall (fünffacher Anstieg an ALT im Vergleich zum oberen Wert des Normalbereichs), vier mäßige Fälle (dreifacher Anstieg an ALT) und zehn leichte Fälle. Damit wurde in dieser Studie eine Inzidenz für klinisch relevante Leberschädigungen von 4,1 % bestimmt. Eine Untergruppe von 13 Patienten, von denen elf schon früher gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren, wurde auf Autoimmunantikörper gegen TFA IgG4 und CYP2E1 IgG4 getestet, da ihre frühen Ergebnisse darauf hindeuteten, dass sie möglicherweise an einer durch Inhalationsnarkotika induzierten Leberschädigung (VA-DILI) litten. Von den sieben Patienten, bei denen die endgültige Analyse eine VA-DILI als wahrscheinlich ergab, wiesen nur vier positive Autoantikörper auf, wobei zwei sowohl Anti-TFA- als auch Anti-CYP2E1-positiv und zwei nur Anti-CYP2E1-positiv waren. Alle fünf Patienten, die als nicht VA-DILI klassifiziert wurden, wiesen eine positive Anti-TFA- und Anti-CYP2E1-Serologie auf. Ein Patient mit normalen postoperativen Leberwerten wurde getestet und wies statistisch signifikant erhöhte Werte sowohl für Anti-CYP2E1 als auch für Anti-TFA auf (Bishop et al. 2019). Da die Ergebnisse nicht getrennt nach Sevofluran und Desfluran ausgewertet worden sind und unklar ist, gegen welche Inhalationsnarkotika die Patienten bei früheren Operationen exponiert waren, ist die Studie für die Bewertung der Hepatotoxizität zu Sevofluran nur sehr eingeschränkt verwendbar.

Eine Lebertoxizität nach Exposition gegen Sevofluran im Konzentrationsbereich an Arbeitsplätzen (bis ca. 13 ml/m³, maximal 73 ml/m³) ist aus mehreren Gründen sehr unwahrscheinlich. Trifluoracetyl-Verbindungen, die für die idiosynkratische Hepatitis verantwortlich sind, sind nach Sevofluran-Exposition bisher nicht nachgewiesen worden. Der entstehende Metabolit Hexafluorisopropanol weist eine wesentlich geringere Protein-Bindung auf als der Metabolit

Trifluoressigsäure (TFA), der bei Halothan, Enfluran und Isofluran entsteht. Der Wirkungsmechanismus der Hepatotoxizität nach Narkosen bei nur wenigen Fällen ist weiterhin unklar.

4.2 Wiederholte Exposition

Im Folgenden werden Studien dargestellt, die nach der MAK-Begründung zu Sevofluran aus dem Jahr 2013 publiziert und in denen Konzentrationen von Sevofluran in der Luft oder im Urin angegeben wurden. Studien ohne Konzentrationsangaben (Al-Rasheedi et al. 2021; Bargellini et al. 2001; Biró und Tompa 2013; da Costa Paes et al. 2014; Emara et al. 2020; Tompa et al. 2006) werden nicht weiter beschrieben.

In einer Kohortenstudie an 52 Personen (Anästhesisten, Chirurgen, Krankenschwestern) einer Klinik im Iran wurde die Leber- und Nephrotoxizität untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 52 nicht exponierte Beschäftigte aus der Klinikverwaltung, deren Alter, Gewicht, Größe, Body-Mass-Index (BMI) und Dauer der Beschäftigung mit den Exponierten übereinstimmte. Von den 52 Exponierten waren 51 und bei den Kontrollpersonen 50 Nichtraucher. Die Expositionsdauer wurde im Mittel mit $10,79 \pm 5,63$ (Exponierte) und die Beschäftigungsdauer mit $8,69 \pm 6,57$ (Kontrollpersonen) Jahren angegeben. Im Serum wurden gemessen: ALT, 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 analysiert. Im Urin betrug die Konzentration an Isofluran $4,95 \pm 3,43$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 0,78–14,9 $\mu\text{g/l}$), an N_2O $175,8 \pm 77,52$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 7,98–319,91 $\mu\text{g/l}$) und an Sevofluran $15,03 \pm 16,06$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 0,76–46,40 $\mu\text{g/l}$). Nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI waren bei den Exponierten im Serum AST, ALT, γ -GT, α -GST, Kreatinin, KIM-1 und Calcium statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen (Neghab et al. 2020 a). Die Studie kann zur Bewertung der im Serum gemessenen Leberenzyme und Nierenparameter nicht herangezogen werden, da das Operationspersonal gegen mehrere Inhalationsnarkotika exponiert war und eine zuverlässige Adjustierung für Alkoholkonsum nicht erfolgen konnte.

In einer weiteren historischen Kohortenstudie dieser Arbeitsgruppe wurden bei 30 Beschäftigten im OP-Bereich (fünf Chirurgen, 17 Krankenschwestern und acht Techniker), die mindestens ein Jahr gegen N_2O , Isofluran oder Sevofluran und die in den letzten drei Monaten kontinuierlich (außer Wochenende, k. w. A.) exponiert waren, immunologische und hämatologische Parameter im Serum untersucht. Die Exponierten wurde weiterhin in zwei Gruppen unterteilt: eine Gruppe mit bis zu 10-jähriger und eine mit über 10-jähriger Berufserfahrung. Ausschlusskriterien für Beschäftigte waren eine zurückliegende oder aktuelle Exposition gegenüber anderen chemischen Substanzen mit immuntoxischen Wirkungen, Krankheiten des Immunsystems, Einnahme immuntoxischer Medikamente, Bluttransfusionen bis zu drei Monate vor der Studie, Exposition gegen Röntgenstrahlung und Alter über 50 Jahre. Die Operationsräume hatten kein aktives Ventilationssystem oder eine Absaugvorrichtung für Inhalationsnarkotika. Die Kontrollpersonen waren Beschäftigte aus dem administrativen Bereich oder Krankenschwestern des gleichen Krankenhauses ohne Exposition gegen Inhalationsnarkotika. Die Konzentrationen der Inhalationsnarkotika in der Luft der Operationsräume wurden nicht gemessen. Die arithmetischen Mittelwerte der Urinkonzentrationen waren für N_2O $211,57 \pm 75,15$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 55,79–319,91 $\mu\text{g/l}$), für Isofluran $4,1 \pm 0,96$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 0,92–4,72 $\mu\text{g/l}$) und für Sevofluran $16,51 \pm 12,96$ $\mu\text{g/l}$ (Bereich: 2,13–46,4 $\mu\text{g/l}$). Die Serum-Konzentrationen von IL-4, IFN- γ und das Verhältnis IFN- γ /IL-4 waren bei den Exponierten statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu den Kontrollpersonen. Multiple lineare Regressionsanalysen ergaben nach Adjustierung für Confounder (k. w. A.) eine signifikant positive Korrelation dieser drei untersuchten Parameter mit der Exposition gegen Inhalationsnarkotika. Der prozentuale Anteil an Monozyten, Lymphozyten und Neutrophilen im Serum war zwischen den Exponierten und Kontrollpersonen nicht unterschiedlich (Neghab et al. 2023).

In einer Querschnittsstudie an 53 exponierten Anästhesisten und Chirurgen (37 Männer und 16 Frauen), die im Durchschnitt zehn Jahre lang, 40 Stunden pro Woche, zu 90 % gegen durchschnittliche Konzentrationen von 6 ml Isofluran/ m^3 und 6 ml Sevofluran/ m^3 exponiert waren und zu ca. 10 % gegen 15 ml Desfluran/ m^3 und 100 ml $\text{N}_2\text{O}/\text{m}^3$, wurden im Blut folgende Parameter untersucht: ALT, AST, γ -GT, ALP, C-reaktives Protein (hs-CRP), Adrenocorticotropin (ACTH), Cortisol und Prolaktin. Im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe war kein Parameter statistisch signifi-

kant erhöht. Erfolgte eine getrennte Auswertung nach Männern und Frauen, so war bei den Männern die Prolaktin- und Cortisolkonzentration im Vergleich zur Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöht (Aun et al. 2021).

An 53 Krankenschwestern/-pflegern, die mehr als fünf Jahre lang gegen N₂O, Isofluran, Desfluran und Sevofluran exponiert waren, wurde eine Gleichgewichtsanalyse durchgeführt. Für N₂O wird eine Konzentration von 59 ml/m³ als 8-Stunden-Mittelwert angegeben (Median 45 ml/m³, Bereich: 10–100 ml/m³). Für Isofluran, Desfluran und Sevofluran wird ohne genaue Angaben beschrieben, dass die Konzentrationen um den Faktor 10 niedriger waren. Als Kontrollgruppe dienten ebenfalls 53 Krankenschwestern/-pfleger des gleichen Krankenhauses, die nicht gegen Anästhesiegase exponiert waren. Die Studie zeigte, dass bei den exponierten Beschäftigten eine leichte posturale Instabilität auftrat (Vouriot et al. 2005). Es wurde nur ein Endpunkt gemessen. Die hier beobachteten Hinweise auf periphere Neurotoxizität sind für Sevofluran aufgrund seiner Wirkung auf das zentrale Nervensystem eher unwahrscheinlich. Zudem lag Mischexposition vor.

Bei jeweils neun Männern und sechs Frauen, die drei Jahre lang gegen Isofluran und Sevofluran in Konzentrationen > 7 ml/m³ exponiert waren, wurden im Blut keine Veränderungen von IL-1 β , IL-6, IL-12 und TNF- α im Vergleich zu einer nicht-exponierten Kontrollgruppe beobachtet. Eine statistisch nicht signifikante Abnahme an IL-10 und eine statistisch signifikante Zunahme an IL-8 wurde bei den exponierten Personen gemessen. Die Konzentration an N₂O wird mit 100 ml/m³ oder höher angegeben. Übergewichtige Personen, schwangere Frauen, Raucher, Alkoholiker und Personen, die eine Krankheit oder eine berufliche Exposition gegen andere Substanzen als die untersuchten Anästhesiegase hatten, wurden von der Studie ausgeschlossen. Personen, die 30 Tage zuvor eine Infektion oder Entzündung erlitten, die Medikamente oder Antioxidantien eingenommen hatten und diejenigen, die kürzlich bestrahlt worden waren, wurden ebenfalls von der Studie ausgeschlossen, um eine mögliche Verzerrung zu vermeiden. Die Konzentrationen der Narkosegase wurden ortsfest gemessen (Chaoul et al. 2015). Ob sich die Veränderungen der Konzentrationen von IL-8 und IL-10 auf Sevofluran zurückführen lassen, lässt sich aus dieser Studie nicht ableiten.

Bei 28 Anästhesisten, die mindestens 24 Monate lang hauptsächlich gegen Sevofluran (Mittelwert: 1,03 ml/m³; Bereich: 0,03–2,24 ml/m³) exponiert waren, wurden in peripheren Lymphozyten keine Effekte auf Immunglobuline, Apoptose, Zellzyklus, T-Helferzellen, T-Killerzellen, Th/Tc-Verhältnis, unreife CD4- und T-Zellen, regulatorische T-Zellen, reife und unreife NK-Zellen und γ - δ T-Zellen im Vergleich zu einer nicht exponierten Kontrollgruppe aus dem gleichen Krankenhaus in China beobachtet. Ausschlusskriterien für die Teilnahme waren Schwangerschaft, chronische Infektionen oder entzündliche Erkrankungen, Einnahme von Vitaminen, Antioxidantien oder Medikamenten, Gebrauch von illegalen Substanzen, Strahlenbehandlungen in den letzten sechs Monaten und medikamentöse oder familiäre Historie von Blutkrankheiten (Ji et al. 2021).

In einer Studie an 68 Personen (Anästhesisten, Anästhesiekrankenschwestern, Krankenschwestern), die ausschließlich gegen Sevoflurankonzentrationen von im Mittel $1,11 \pm 0,65$ ml/m³ (Bereich: 0,07–3,84 ml/m³, 172 Proben) exponiert waren (k. A. zur Expositions-dauer), wurden das Blut, Parameter zum oxidativen Stress und die Leber- und Nierenfunktion untersucht, sowie ein Elektrokardiogramm durchgeführt. Als Kontrollgruppe dienten 82 Personen aus dem gleichen Klinikbereich, die nicht gegen Narkosegase exponiert waren. Nicht statistisch signifikant verändert waren im Blut GSH-Peroxidase, γ -H2AX-Protein/ β -Aktin, Leukozyten, Thrombozyten, Erythrozyten, Neutrophile, Eosinophile, Basophile, Cholesterin, Triglyceride, direktes Bilirubin, ALT, AST, Blut-Harnstoff-Stickstoff und Harnsäure. Statistisch signifikant verringert waren im Blut bei den Exponierten im Vergleich zur Kontrollgruppe Superoxiddismutase (SOD)-Aktivität, Hämoglobingehalt, Lymphozytenzahl und Gesamtprotein; Malondialdehyd sowie die Kreatinin- und Bilirubinkonzentration waren statistisch signifikant erhöht. Das Elektrokardiogramm war ohne Befund bei 46 von 68 Exponierten (67,6 %) und bei 63 von 82 bei den Kontrollpersonen (76,8 %) (Hua et al. 2021). Inwieweit die statistisch signifikanten Effekte, die in ihrer Stärke sehr gering ausfielen, als advers anzusehen sind und sich auf die Sevoflurankonzentration von im Mittel 1,11 ml/m³ zurückführen lassen, ist unklar.

Eine Gruppe von insgesamt 52 Personen (Anästhesisten, Chirurgen, Techniker im OP-Bereich, Anästhesiekrankenschwestern, Krankenschwestern; davon ein Raucher) waren im Mittel $10,79 \pm 5,63$ Jahre lang, acht Stunden täglich, gegen N₂O (arithmetischer Mittelwert: $850,92 \pm 919,78$ ml/m³; Median: 471 ml/m³ (10–2895 ml/m³)), Sevofluran ($0,18 \pm 0,14$ ml/m³, 0,13 ml/m³ (0,01–0,59 ml/m³)) und Isofluran ($2,4 \pm 0,86$ ml/m³, 2,52 ml/m³ (0,49–4,15 ml/m³)) exponiert. Die Einschlusskriterien waren: mindestens ein Jahr Exposition gegen Narkosegase, keine frühere oder aktuelle Expositi-

on gegen hämatotoxische Verbindungen, keine Blutkrankheiten und keine Bluttransfusion in den letzten drei Monaten. Im Vergleich zu einer Kontrollgruppe (zwei Raucher), ebenfalls 52 Personen, die aus Krankenschwestern der stationären Abteilungen und Mitarbeitern der Verwaltungsabteilungen der Krankenhäuser ausgewählt wurden, waren die Zahl der Leukozyten, Anzahl der Blutplättchen, Verteilung der roten Blutkörperchen, mittleres korpuskulares Volumen und mittleres Thrombozytenvolumen unverändert. Statistisch signifikant verringert waren Hämoglobin, Hämatokritwert, rote Blutkörperchen, mittleres korpuskulares Hämoglobin und mittlere korpuskuläre Hämoglobinkonzentration, auch nach Adjustierung für Alter, Geschlecht und BMI. Die Effekte werden N₂O zugeschrieben, da die Luftkonzentrationen von Isofluran und Sevofluran niedrig waren. Bei den Exponierten wurden nur die Blutparameter und keine weiteren Endpunkte untersucht (Amiri et al. 2018).

In Postanästhesiestationen wurden mittels personenbezogener Messungen bei 14 Krankenschwestern Konzentrationen von $0,44 \pm 0,2$ ml Sevofluran/m³ und $2,38 \pm 0,86$ ml N₂O/m³ bestimmt. Als Kontrollpersonen ohne Exposition dienten 14 Krankenschwestern. Es wurden keine Angaben zum Zeitpunkt der Fragebogenerhebung und zu den Kollektiven gemacht. Statistisch signifikant waren mehr Krankenschwestern von Übelkeit, Kopfschmerzen, Depression, Allergie, Irritationen in Auge, Nase und Hals, Reizbarkeit, Schläfrigkeit/Lethargie, Müdigkeit, Muskelschwäche, Taubheitsgefühl und Kribbeln in den Extremitäten, nachlassender Konzentrationsfähigkeit, Verlust der Entscheidungsfähigkeit, audiovisuellem Verlust, neurologischen Erkrankungen und kognitiven Störungen betroffen als in der Kontrollgruppe, wie die Fragebogenauswertung ergab. Die Autoren sehen als Limitationen der Studie an, dass die Messung nur an einem Tag erfolgte, das Kollektiv sehr klein ist und keine Erhebung anderer Einflussfaktoren erfolgte (Izgi et al. 2020).

Fazit: Aus den vorliegenden Studien an Beschäftigten im Operationsbereich nach chronischer Exposition gegen Sevofluran kann für unterschiedliche Endpunkte weder eine NOAEC, noch eine LOAEC für Sevofluran abgeleitet werden.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Zur Reizwirkung an Haut und Augen des Menschen liegen keine Daten vor.

In einer Probandenstudie, die bereits in der Begründung von 2013 (Hartwig 2013) beschrieben ist, wurden elf männliche Freiwillige 15 Sekunden lang gegen die MAC von Enfluran (1,68 %), Halothan (0,77 %), Isofluran (1,15 %) oder Sevofluran (1,71 %) und nach einer 15-minütigen Pause gegen die zweifache MAC der Testsubstanzen exponiert. Änderungen bestimmter Atemwegsparameter (Abnahme der Volumenkapazität, Anstieg der Atemfrequenz und Änderung des expiratorischen Reservevolumens) waren am wenigsten häufig nach Inhalation von Sevofluran zu beobachten. Änderungen bei der Atemfrequenz traten nicht auf und es wurde bei keiner Konzentration ein Hustenreflex ausgelöst. Der Schweregrad der subjektiven Atemwegsreizung wird für Sevofluran mit 1,18 für 1 MAC und 1,55 für 2 MAC angegeben und war damit von den vier untersuchten Inhalationsnarkotika am geringsten (1 MAC: Halothan 2,09; Enfluran 3,09; Isofluran 3,64; 2 MAC: Halothan 1,91; Enfluran 2,82; Isofluran 3,73) (Doi und Ikeda 1993).

4.4 Allergene Wirkung

Es liegen einzelne Berichte über mögliche allergische Reaktionen im Zusammenhang mit Sevofluran vor. Der eindeutige Nachweis von Sevofluran als Auslöser für die allergische Reaktion nach Exposition über Haut und Atemwege gestaltet sich jedoch auch aufgrund häufiger Mischexposition problematisch. Durch die Struktur analogie unter den Fluranen ist zusätzlich eine Kreuzreaktivität möglich (Ludwig et al. 2015; Vellore et al. 2006). Aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Stoffes sind Testungen mit Hautapplikationen (Epikutantest, Pricktest) nur schwer möglich und mit dem Risiko eines falsch-negativen Ergebnisses behaftet. Trotz dieser Schwierigkeiten wurden dennoch im wiederholten offenen Applikationstest (Repeated Open Application Test (ROAT)) vereinzelt positive Ergebnisse berichtet.

Der eindeutige Nachweis einer Typ-I-Allergie fehlt in den meisten Fällen, da es weder einen spezifischen Immunglobulin E (IgE)-Test noch Informationen über geeignete Testkonzentrationen (zusätzlich: unzuverlässige Konzentrationen der Testzubereitungen bei Raumtemperatur) (Dahlem et al. 2016; Ludwig et al. 2015) gibt.

Es liegen drei Berichte über Effekte an der Haut an unterschiedlichen Körperregionen durch berufliche Exposition gegen Sevofluran vor.

Ein Chirurg entwickelte über acht Jahre ein arbeitsplatzbezogenes pruritisches-erythematöses Ekzem an den Handrücken, Handgelenken und Unterarmen. Im Bluttest waren ein Anstieg der Eosinophilen auf 6 % und eine erhöhte Gesamt-IgE-Konzentration (394 IU/ml) zu beobachten. Dermatologische Untersuchungen mit Standardallergenen aus dem beruflichen Umfeld und Lungenfunktionstests waren unauffällig. Nachdem eine Fehlfunktion des Anästhesiegeräts festgestellt und dieses durch ein neues Gerät ersetzt wurde, klangen die Symptome innerhalb einer Woche vollständig ab. Bluttests nach sechs Monaten zeigten normale Werte für Gesamt-IgE-Konzentration und Eosinophilenanteil (wahrscheinlich Eosinophilenanteil 3,9 % und IgE 190 IU/ml, Darstellung in Publikation widersprüchlich). Im ROAT wurde Sevofluran (k. A. zur Dosis) positiv getestet und bewirkte bereits am zweiten Tag Hautläsionen an der getesteten Stelle sowie weitere Erytheme und Juckreiz in Körperfalten. Der Test mit Desfluran über fünf Tage verlief negativ, ebenso wie der Test mit Sevofluran an drei gesunden Freiwilligen aus demselben chirurgischen Umfeld (Lloréns Herreras et al. 2014).

In einem ähnlichen Fall zeigte ein Chirurg zunächst ein juckendes erythematöses Ekzem an den Oberschenkeln, in der Leiste und im Anogenitalbereich, welches sich auf den Bauch, das Gesicht (Augenlider), Achselhöhlen und Ellenbeugen ausbreitete und zu persistierenden ekzematösen Läsionen mit Lichenifikation entwickelte. Untersuchungen (IgE, Eosinophilie, Epikutantests) mit Standardallergenen verliefen negativ. Es zeigte sich schließlich eine Verschlimmerung nach der Arbeit im Operationssaal in Form eines generalisierten, makulösen, roten Hautausschlags, hauptsächlich in der Gesäßgegend und den großen Beugen, mit einer Verteilung typisch für das Baboon-Syndrom. Da in diesem Operationssaal immer Sevofluran als Anästhetikum verwendet wurde, wurde ein ROAT mit Sevofluran (k. A. zur Dosis) durchgeführt, welcher 48 Stunden nach Applikation ein positives Ergebnis ergab. Drei Kontrollpersonen zeigten keine Reaktion. Der ROAT mit Desfluran ergab ein negatives Ergebnis. Die Vermeidung der Sevofluran-Exposition führte zu einer vollständigen Ausheilung des Ekzems (Burches et al. 2015).

Eine Krankenschwester entwickelte zwei Monate nachdem sie eine neue Arbeitsstelle angetreten hatte eine arbeitsplatzbezogene Dermatitis im Gesicht und in der Halsregion. Zusätzlich zu den Hautsymptomen litt sie unter Kurzatmigkeit, Schnupfen und Konzentrationsschwierigkeiten. Die Beschäftigte betreute hauptsächlich Patienten postoperativ im Aufwachraum und betrat nur gelegentlich auch den Operationssaal, in dem Sevofluran als Narkosemittel eingesetzt wurde. Es wurde kein Provokationstest mit Sevofluran durchgeführt, die Person führte jedoch unter Anleitung selbstständig einen ROAT durch, bei dem zweimal täglich 0,5 ml Sevofluran auf eine Fläche von 3 × 3 cm auf den Unterarm aufgetragen wurde. Am zweiten Tag breitete sich eine Dermatitis über Hals und Gesicht aus, zehn Tage nach Behandlungsbeginn auch am Ellenbogen, womit das Testergebnis positiv zu bewerten ist. Drei gesunde Freiwillige, davon zwei im Anästhesiebereich tätig mit Kontakt zu Sevofluran, reagierten im gleichen Test negativ (Andersen et al. 2015).

Es liegen drei Fälle über Reaktionen an den Atemwegen durch Sevofluran mit beruflicher Exposition vor.

Bereits in der Begründung aus dem Jahr 2013 (Hartwig 2013) waren zwei Fälle von immunologischen Reaktionen auf Sevofluran aufgeführt: Nach vierjähriger Tätigkeit mit Sevofluran und Isofluran traten bei einer im Operationsbereich tätigen Beschäftigten arbeitsplatzbezogene Atemwegssymptome (Atemnot, Giemen, Brustenge, Rhinitis) auf, die sich an arbeitsfreien Tagen verringerten. In einem bronchialen Provokationstest wurde ein Abfall der Einsekundenkapazität (FEV₁) zehn Stunden nach Exposition gegen Sevofluran um bis zu 16 % festgestellt. Obwohl diese Person zuvor bereits vier Vollnarkosen symptomlos vertragen hatte, führte die erneute Exposition gegen Sevofluran zu einer anaphylaktischen Reaktion (Vellore et al. 2006). Dieser Befund deutet auf eine immunologische Wirkung des Sevoflurans hin.

In der gleichen Publikation wird über eine weitere Person berichtet, bei der eine asthmatische Reaktion erstmals nach 17-jährigem Umgang mit Sevofluran und Isofluran auftrat. Nach Versetzung auf eine andere Station klangen die arbeitsplatzbezogenen Symptome ab. Das Ergebnis des bronchialen Provokationstests für Sevofluran war negativ (k. w. A.), für Isofluran fraglich. Allerdings führte die indirekte Exposition mit Sevofluran zu einer asthmatischen Spätreaktion mit einem Abfall des FEV₁ um 14 % und einer signifikanten Veränderung des Methacholin PD₂₀ von 2400 auf 900 µg (Vellore et al. 2006). Dies kann als Hinweis auf eine Zunahme der unspezifischen Atemwegsempfindlichkeit interpretiert werden.

Es liegt nun ein weiterer Bericht über eine Sofortreaktion vor.

Bei einer Anästhesieschwester beobachteten die Autoren eine anaphylaktische Reaktion (Dyspnoe, Giemen und Blutdruckabfall, Ausbildung von Urtikaria an Unterarmen und Dekolleté), als sie bei einer Narkoseeinleitung assistierte und kurzzeitig Sevofluran einatmete. Früher hatte die Beschäftigte bereits einmalig Atemnot nach Kontakt mit Desfluran, konnte danach aber in Räumen mit Desfluran-Narkosen problemlos arbeiten. Bei der Person waren Asthma bronchiale und eine Sensibilisierung auf Gräser und Schimmelpilze bekannt, des Weiteren war es Jahre zuvor außerberuflich zu einer akuten generalisierten Urtikaria mit Quincke-Ödem unklarer Genese gekommen. Beim einfach-blinden offenen Epikutantest mit Sevofluran war keine Hautreaktion zu beobachten, wobei die Person über einen lokal massiven Juckreiz berichtete. Auch bei der zweiten Testung zwei Monate später war die Reaktion negativ, ebenso wie auf Desfluran (Ludwig et al. 2015). Dieser Fall liefert einen Hinweis auf eine allergische Reaktion, jedoch keinen hinreichenden Beweis.

Des Weiteren liegen Berichte über perioperative Sofortreaktionen bei Kindern vor.

Es wird über eine Sofortreaktion auf Sevofluran (1%) in Form einer starken Hautreaktion an Hals und Brustkorb bei einem zwölfjährigen Jungen berichtet, welche abklang, nachdem auf ein anderes Narkosemittel umgestellt wurde. Nach beendeter Operation wurde erneut Sevofluran (2%) verabreicht, wobei die Hautreaktion wieder auftrat und wieder abklang, nachdem die Narkotika-Gabe eingestellt wurde. Es kam weder zu Hypotension noch zu Bronchospasmus. Die diagnostische Untersuchung erfolgte über ein Jahr nach der Operation. Der Prick-Test lieferte ein negatives Ergebnis, wohingegen ein Basophilen-Aktivierungstest in vitro positiv für Sevofluran (65,2% aktivierte Basophile für eine 50%ige (V/V) Testzubereitung, negatives Ergebnis für geringere Konzentrationen) und Propofol (5,1% aktivierte Basophile mit SI=4,6 bei 100 µg/ml, negativ für geringere Konzentrationen) verlief (Dahlem et al. 2016). Die unmittelbare Reaktion nach der Verabreichung und eine mögliche frühere Exposition im Säuglingsalter geben einen Hinweis auf eine IgE-vermittelte Reaktion.

Bei einem sechsjährigen Mädchen beobachteten die Autoren bei der Narkose mit Sevofluran eine anaphylaktische Reaktion. Ein Tryptase-Test war positiv, während der Gesamt-IgE-Gehalt im Serum nicht erhöht war. Kardiovaskuläre- und Atemwegserkrankungen wurden ausgeschlossen. Basophilen-Aktivierungstests verliefen nach drei Tagen und vier Wochen positiv für Sevofluran (5,9% aktivierte Basophile) und Sugammadex (welches jedoch bei der Narkose nicht verwendet wurde, 11,2% aktivierte Basophile). Im Anschluss wurden ein Prick-Test und Intradermaltest (k. w. A.) durchgeführt, die für Sevofluran und Sugammadex ebenfalls positiv verliefen (Simonini et al. 2018). Über eine mögliche frühere Exposition wird nicht berichtet.

Bei einem dreijährigen Jungen führte die Gabe von Sevofluran (k. A. zur Konzentration) zu einem plötzlichen Anstieg des Atemwegsspitzenendrucks und beidseitig pfeifenden Atemgeräuschen. Über Nacht bekam er plötzlich Atemnot und Husten mit Auswurf („Plastic bronchitis“). Die Thoraxröntgen-Aufnahme zeigte eine nicht-spezifische Atelektase (fehlende Belüftung der Lunge bzw. von Teilabschnitten). Der Auswurf beinhaltete nekrotische Ablösungen des Epithels und entzündliches Exsudat, wobei hauptsächlich Neutrophile vorlagen. Es wird über ein positives Ergebnis für Sevofluran im In-vitro-Basophilen-Aktivierungstest berichtet (k. w. A.), sowie über ein positives Ergebnis für spezifisches IgE für Latex und Inhalationsanästhetika (nicht näher spezifiziert) (Qiu und Zhang 2020). Angaben über eine mögliche frühere Exposition fehlen.

Ein fünfjähriger Junge reagierte bei Verabreichung von Sevofluran (k. A. zur Konzentration) mit makulopapulösen Exanthemen um den Mund, auf der Brust, dem Bauch und den Arminnenseiten, die innerhalb von 24 Stunden und nach Behandlung mit Antihistaminika wieder abklangen. Kardiovaskuläre Symptome traten nicht auf (Sedlackova und Rosolova 2016). Es wurden keine allergologischen Untersuchungen durchgeführt. Da der Junge zuvor an Ringelröteln erkrankt war, könnte die Hautreaktion neben einer Anaphylaxie gegen Sevofluran auch auf das Aufkommen eines infektiösen Exanthems zurückgeführt werden.

Bei einem 14-jährigen Mädchen trat viermal eine perioperative Anaphylaxie (Symptome nicht näher spezifiziert) im unmittelbaren Zusammenhang mit Sevofluran (k. A. zur Konzentration) auf. Der Tryptasewert war erhöht (9,2–13,9 ng/ml) bei Ausgangswerten von 2,7–3,4 ng/ml, was als Hinweis auf einen allergischen Mechanismus gedeutet werden kann. Bei der letzten Operation reagierte das Mädchen mit einer Hypotonie (54/34 mm Hg), Tachykardie, generalisiertem Erythem, Ödem am Kehlkopf, den Lippen und im Mundbereich. Die Anästhesie wurde mit Isofluran fortgesetzt, was ebenfalls zu einem Blutdruckabfall führte. Nach Stopp der Isofluran-Gabe klangen die Symptome ab.

Ein Prick-Test mit flüssigem Sevofluran konnte aufgrund dessen Flüchtigkeit nicht zuverlässig durchgeführt werden, wobei andere getestete Substanzen negative Ergebnisse lieferten (Khaleva et al. 2019). Auch hier wurden keine allergologischen Untersuchungen durchgeführt und Hinweise auf eine mögliche frühere Exposition, die zu einer Sensibilisierung geführt haben könnten, fehlen.

Bei einem 12-jährigen Jungen kam es zu zwei perioperativen Überempfindlichkeitsreaktionen. Während oder nach Verabreichung der Anästhetika Lidocain und Ropivacain entwickelte der Patient eine Urtikaria. Bei der zweiten Anästhesie erhielt er Sevofluran und entwickelte eine Anaphylaxie (k. w. A.). Während einer später durchgeführten intrathekalen Verabreichung von Sevofluran kam es bei dem Patienten zu Hautausschlag und Hypotonie. Es wurde eine Überempfindlichkeit gegenüber Sevofluran vermutet, wobei andere Anästhetika wie Lidocain und Ropivacain aufgrund negativer intradermaler Hauttests ausgeschlossen wurden. Auch eine Latexallergie wurde ausgeschlossen (k. w. A.). Ein Basophil-Aktivierungstest mit Sevofluran verlief positiv (González-Vallejo und Hernández-López 2023). Hinweise auf eine frühere Exposition, die zu einer Sensibilisierung geführt haben könnten, fehlen.

4.5 Reproduktionstoxizität

4.5.1 Fertilität

Spermienproben von 20 gesunden Männern wurden in vitro gegen Sevofluran (Konzentration in der Gasphase: 1,4–5,6 % oder 5,6–84 %) für 0,5 bis 4 Stunden exponiert. Die Spermienbeweglichkeit und Vitalität waren im Vergleich zur nicht exponierten Kontrollprobe unverändert (Wang et al. 2008).

4.5.2 Entwicklungstoxizität

In einer Kohortenstudie (British Columbia, Kanada) an Krankenschwestern, die während des ersten Trimesters der Schwangerschaft gegen unterschiedliche Narkosegase (N_2O , Halothan, Enfluran, Isofluran, Sevofluran, Desfluran) exponiert waren, wurden die Risiken für angeborene Anomalien bei Neugeborenen untersucht. Expositionsmessungen erfolgten nicht. Von den 377 Kindern von Müttern mit potenzieller Exposition gegen halogenierte Anästhesiegase, hatten 38 Neugeborene (10,1 %) angeborene Anomalien. Bei den Krankenschwestern in der höchsten Expositionskategorie ("wahrscheinliche Exposition gegen Sevofluran") wurde ein statistisch signifikant erhöhtes Risiko für eine angeborene Anomalie bestimmt (OR: 4,71, 95%-KI: 2,14–10,38, acht Fälle). Adjustiert wurde nach dem Jahr der Geburt und dem Alter der Mutter. Angaben zu weiteren Einflussfaktoren wie Raucherstatus, Alkoholkonsum, Sozialstatus oder genetische Prädispositionen lagen nicht vor (Teschke et al. 2011). Aufgrund von Mischexposition und fehlender Angaben zu möglichen Confoundern, kann die Studie zur Bewertung der entwicklungstoxischen Wirkung von Sevofluran nicht herangezogen werden.

Weitere Studien, die das Risiko für Effekte auf den Fetus von schwangeren Frauen nach Exposition gegen Sevofluran an Arbeitsplätzen untersucht haben, liegen nicht vor.

4.5.2.1 Studien unter Narkosebedingungen

In der bereits berichteten Untersuchung (Hartwig 2013) an zehn schwangeren Frauen, die bei der Kaiserschnitt-Entbindung gegen 8000 ml Sevofluran/ m^3 exponiert waren (siehe Abschnitt 3.1), waren die Apgar-Werte (Maß für die Anpassungsfähigkeit des Neugeborenen an das Leben außerhalb des Mutterleibs) bei den Neugeborenen unauffällig. Weiterhin wird in der Begründung aus dem Jahr 2013 darauf hingewiesen, dass bei einer schwangeren Patientin (13. Woche der Schwangerschaft), bei der eine Notfalloperation unter Sevofluran-Narkose erfolgte, keine Schädigungen bei dem sechs Monate später geborenen Kind beobachtet wurden. Zur Durchführung eines Kaiserschnitts wurden je 25 gesunde Frauen entweder gegen 10 000 ml Sevofluran/ m^3 oder 30 000 ml Desfluran/ m^3 exponiert. Bei einer dritten Gruppe von 25 Frauen wurde mit dem Lokalanästhetikum Ropivacain eine Leitungsanästhesie durchgeführt. Die drei Gruppen waren hinsichtlich Alter, Gewicht, Körpergröße und Gebärfähigkeit ähnlich. Bei den Neugeborenen wurden bei den Apgar-Werten zwischen den Gruppen keine statistisch signifikanten Unterschiede beobachtet (Hartwig 2013).

Es wird in der Literatur darauf hingewiesen, dass zur Durchführung von Kaiserschnitten neben der Spinalanästhesie und Periduralanästhesie Sevofluran für die Vollnarkose eingesetzt wird (Großbritannien 52 %). Konzentrationen über 1 MAC sollten dabei aufgrund des Übertritts in die Plazenta, der depressiven Wirkung auf den Fetus und der dosisabhängigen myometrialrelaxierenden Wirkung vermieden werden (Murdoch et al. 2013).

Der Hersteller Baxter weist in seiner Fachinformation darauf hin, dass „die Unbedenklichkeit von Sevofluran für Mutter und Kind in einer klinischen Studie belegt ist, in der Sevofluran zur Narkose bei Kaiserschnittgeburten angewendet wurde. Die Unbedenklichkeit einer Anwendung von Sevofluran während der Wehen oder bei einer Vaginalgeburt wurde nicht nachgewiesen. Aufgrund der relaxierenden Wirkung von Sevofluran auf den Uterus und einer Verstärkung von Gebärmutterblutungen ist Sevofluran zur Anästhesie in der Geburtshilfe nur mit Vorsicht einzusetzen. Es ist nicht bekannt, ob Sevofluran in die Muttermilch sezerniert wird. Daher ist bei Anwendung von Sevofluran bei stillenden Müttern Vorsicht geboten.“ (Baxter Deutschland GmbH 2018).

Die klinischen Auswirkungen von verschiedenen Inhalationsnarkotika bei Säuglingen und Kleinkindern wurden in drei großen Studien (PANDA, MASK und GAS-Studie) untersucht. Die ersten Ergebnisse der GAS- und PANDA-Studie zeigen keinen Einfluss auf kognitive Leistungen nach einmaliger und kurzzeitiger Exposition gegen Inhalationsnarkotika im späteren Kindesalter (Apai et al. 2021). Die im Jahr 2018 durchgeführte MASK-Studie (Mayo Anesthesia Tolerability in Kids) untersuchte, ob mehr als eine Exposition gegen ein Vollnarkosemittel vor dem Alter von drei Jahren die allgemeine Intelligenz oder die Leistung bei einer Reihe von neuropsychologischen Untersuchungen verringert. Die Patienten erhielten in der Mehrzahl (79 %) Sevofluran. Die häufigsten Eingriffe waren HNO-chirurgische Operationen (42 % aller Verfahren); kardiovaskuläre und neurologische Operationen machten 4 % der Eingriffe aus. Neben der Angabe vom Geschlecht, dem Gestationsalter bei der Geburt, dem Geburtsgewicht, den Apgar-Scores nach einer und fünf Minuten, dem Alter und Bildungsstand von Mutter und Vater wurde auch der Gesundheitszustand aus den in der Krankenakte verfügbaren Daten mittels 32 binärer Indikatorvariablen berechnet (Komorbiditätscluster, aggregierte Diagnosegruppen) und in die Auswertung miteinbezogen. Der Unterschied in der allgemeinen Intelligenz zwischen Patienten, die einmalig oder wiederholt mit Sevofluran behandelt wurden, war nicht statistisch signifikant. Es gab jedoch subtile Verschlechterungen der Verarbeitungsgeschwindigkeit und der feinmotorischen Koordination, die das Lernen beeinträchtigt haben könnten. Darüber hinaus berichteten die Eltern von Leseschwierigkeiten bei Kindern, die einmal oder mehrmals Sevofluran ausgesetzt waren (Warner et al. 2018). Diese Studien eröffnen die Möglichkeit, die Zusammenhänge zwischen Sevofluran, Verhaltensproblemen und Lerndefiziten weiter zu untersuchen.

In einer prospektiven Kohortenstudie an 111 Neugeborenen wurden die Auswirkungen einer Vollnarkose auf die neonatale Hirnaktivität des amplitudenintegrierten EEG (aEEG) untersucht. Die Autoren fassen zusammen, dass die Allgemeinanästhesie bei Neugeborenen eine variable Verringerung der Hirnaktivität verursacht. Diese Verringerung ist vorübergehend, und die Erholung auf das präoperative Niveau der Hirnaktivität erfolgt rasch. Die depressive Wirkung von Sevofluran ist proportional zur verwendeten Konzentration (Sevofluran: 1,26 % (0,4–2,5 %)) (Stolwijk et al. 2017). Zusätzlich werden bei einer Vollnarkose noch weitere Medikamente wie Midazolam, Morphin und weitere Schmerzmittel verabreicht.

In Deutschland sind alle vertriebsfähigen volatilen Anästhetika von den Herstellern gemäß der CLP-Verordnung in Kategorie 2 (Reproduktionstoxizität) eingestuft worden. Dem Mutterschutzgesetz zufolge gilt für Frauen während der Schwangerschaft und Stillzeit ein Expositionsverbot gegen Gefahrstoffe, die in Kategorie 2 (Reproduktionstoxizität) eingestuft sind, unabhängig davon, ob eine konkrete Gefährdung vorliegt oder nicht (Weis und Münster 2021). Unklar ist, auf welcher Basis die Hersteller die Einstufung in Kategorie 2 (Reproduktionstoxizität) vorgenommen haben. Tätigkeiten von schwangeren Frauen mit Isofluran, Desfluran und Sevofluran in der humanmedizinischen Versorgung sind im Dokument 11.1.01 des Ausschusses für Mutterschutz geregelt (BMFSFJ 2025).

4.5.3 Fazit

Aus den vorliegenden Daten kann die reproduktionstoxische Wirkung von Sevofluran unter Arbeitsplatzbedingungen nicht bewertet werden, da dazu keine Daten vorliegen. Ob es nach Narkosen mit Sevofluran zu neurotoxischen Effekten,

insbesondere bei Kleinkindern oder bei denjenigen, die während der Schwangerschaft exponiert waren, kommt, ist unklar.

4.6 Genotoxizität

Die Daten zur Genotoxizität beim Menschen sind in den [Tabelle 2](#) und [3](#) dargestellt. Ausführlich beschrieben werden diejenigen Studien, zu denen Konzentrationsangaben zu den verwendeten Inhalationsnarkotika in den Operationsräumen vorliegen (siehe [Tabelle 2](#)). Studien ohne Angaben zur Expositionshöhe (Baysal et al. 2009; Bozkurt et al. 2002; Chandrasekhar et al. 2006; da Costa Paes et al. 2014; El-Ebiary et al. 2013; Izdes et al. 2010; Rozgaj et al. 2009; Sardas et al. 2006; Szyfter et al. 2016) werden zur Bewertung nicht herangezogen. [Tabelle 3](#) listet diejenigen Studien auf, die Effekte bei Patienten während oder nach einer Narkose mit Sevofluran beschreiben. Studien, die in der Begründung aus dem Jahr 2013 aufgeführt sind, sind ebenfalls in der [Tabelle 2](#) enthalten, um eine Gesamtbewertung der Genotoxizität vornehmen zu können.

4.6.1 Studien an Arbeitsplätzen

Bei zwanzig männlichen und zehn weiblichen Anästhesisten, die im Durchschnitt 16 Jahre (2–44 Jahre) gegen Narkosegase im Operationsbereich exponiert waren, wurden die DNA-Schäden in Lymphozyten mittels alkalischem Comet-Assay und die Mikronukleushäufigkeit in Epithelzellen der Mundschleimhaut untersucht. Die Probenahme erfolgte am Morgen nüchtern. Eine nicht exponierte Kontrollgruppe wurde bezüglich Alter, Geschlecht und Lebensstil (u. a. Ernährung, körperliche Aktivität, Alkohol-, Tabakkonsum) ausgewählt. Die während der Operationen gemessenen Konzentrationen betrugen im Mittel für Isofluran $5,5 \pm 4,4$ ml/m³ (Bereich: 0,4–16,5 ml/m³), für Sevofluran $7,7 \pm 8,7$ ml/m³ (0,2–34,4 ml/m³), für Desfluran $16,4 \pm 6,0$ ml/m³ (8,2–23,2 ml/m³) und für N₂O $150,3 \pm 135,7$ ml/m³ (61–350 ml/m³, zeitgewichteter Mittelwert (TWA): 178 ± 152 ml/m³) und wurden ortsfest in der Atemzone der Anästhesisten erhoben. In der Gruppe der Exponierten waren die Mikronuklei in den Epithelzellen der Mundschleimhaut statistisch signifikant erhöht sowie die Zahl an Basalzellen erniedrigt. Statistisch signifikant erhöhte Karyorrhesis (Kernfragmentierung) und Kernpyknose waren bei den Exponierten im Vergleich zur Kontrollgruppe ebenfalls zu beobachten. In Lymphozyten traten keine erhöhten DNA-Schäden auf (Souza et al. 2016). Die Anzahl an Mikronuklei/1000 Zellen, obwohl statistisch signifikant erhöht (Kontrolle: $0,17 \pm 0,55$; Exponierte: $0,38 \pm 1,28$), liegt für beide Gruppen im Bereich der „Hintergrundbelastung“ junger gesunder Kontrollpersonen, die im „Nature Protocol“ für diesen Assay angegeben ist ($0,3 \pm 0,83$). Dort wird ebenfalls vorgeschlagen, Ergebnisse ab einer Erhöhung um die zweifache Standardabweichung der Kontrolle als relevant zu bewerten (Thomas et al. 2009). Dies ist bei Souza et al. (2016) nicht der Fall.

Bei Beschäftigten im Operationsbereich (13 Anästhesisten, 13 Krankenschwestern, acht Techniker), davon insgesamt 17 Raucher und bei zwölf Krankenschwestern im Aufwachraum (vier davon Raucherinnen), waren die Mikronuklei in Lymphozyten und in Mundschleimhautzellen statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu 19 bis 21 Angestellten (davon neun Raucher), die nicht gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren. Die ortsgebundenen Messungen als 8-Stunden-Mittelwerte ergaben für Sevofluran $0,32$ – $0,58$ ml/m³ in der Luft und $3,96$ µg/l (Median: $1,01$ – $11,83$ µg/l) im Urin. Die Beschäftigten waren in der Regel acht Stunden pro Tag, fünf Tage pro Woche zwischen 0,2 und 32 Jahre lang exponiert. Es liegen keine Konzentrationsangaben zu anderen Inhalationsnarkotika vor. Die Mikronukleushäufigkeit war weder mit der Expositionsdauer noch mit der Urinkonzentration an Sevofluran korreliert. Die Fluoridkonzentrationen im Urin waren zwischen Exponierten und der Kontrollgruppe nicht statistisch signifikant unterschiedlich. In einem Fragebogen wurden die Daten zu Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, BMI, Röntgenuntersuchung und sportliche Aktivitäten erfragt (Çakmak et al. 2019).

Bei zehn Chirurgen (sieben Männer, drei Frauen), 18 Krankenpflegern, 16 Krankenschwestern und 16 Technikern (fünf Männer, elf Frauen) aus dem Operationsbereich wurden die Lymphozyten aus dem Blut auf das Vorkommen von Mikronuklei und Chromosomenaberrationen untersucht. Zusätzlich wurden die Proben auf Polymorphismen in Glutathiontransferasen (GSTM1, GSTT1 und GSTP1) genotypisiert, die zu verminderten Enzymaktivitäten führen. Als Kontrollgruppe dienten 60 Krankenschwestern/-pfleger ohne Exposition gegen Inhalationsnarkotika. Die Mittelwerte der personenbezogenen Konzentrationen von Isofluran wurden mit $2,4 \pm 0,9$ ml/m³ (Bereich: 0,5–4,2 ml/m³), die von Sevofluran

mit $0,2 \pm 0,1 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $0,01\text{--}0,59 \text{ ml/m}^3$) und die ortsfesten von N_2O mit $851 \pm 920 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $10\text{--}2895 \text{ ml/m}^3$) angegeben. Bei den Exponierten traten statistisch signifikant mehr Chromosomenaberrationen und Mikronuklei auf als bei den Nicht-Exponierten. In den Untergruppen wurde dies bei den Krankenschwestern/-pflegern und technischem Personal, aber nicht bei dem chirurgischen Personal beobachtet. Bei den Exponierten war die erhöhte Inzidenz an Mikronuklei mit dem kombinierten Auftreten von Polymorphismen in allen drei Glutathiontransferasen korreliert. Zytotoxizität, gemessen als CBPI (Zytokinese-Block-Proliferations-Index), war bei Exponierten und Nicht-Exponierten nicht statistisch signifikant unterschiedlich. Da bei den Beschäftigten eine Exposition gegen andere Chemikalien und gegen Röntgenstrahlung ausgeschlossen wurde, sind die Autoren der Meinung, dass die beobachteten genotoxischen Effekte auf Inhalationsnarkotika zurückgeführt werden könnten und die Wirkung durch Polymorphismen in Glutathiontransferasen moduliert werden kann. Diese Befunde deuten nach Meinung der Autoren aber auch darauf hin, dass andere Faktoren wie Dauer und Höhe der Exposition, die verwendeten Inhalationsnarkotika, Alter, Geschlecht, Ernährung und Lebensstil (körperliche Aktivität, Rauchen, Alkoholkonsum, Konsum illegaler Drogen), Vitamin B12-Status, Folat-Status und Unterschiede im Genotyp die Mikronukleus-Häufigkeit beeinflussen können. Die Effekte bedürfen weiterer Abklärung (Kargar Shouroki et al. 2019). Eine Verzerrung durch Alkoholkonsum ist nicht auszuschließen. Pro Probe wurden nur 1000 Zellen bzw. 100 Metaphasen ausgezählt.

An vermutlich demselben Kollektiv wurde eine Korrelation zwischen oxidativem Stress und Bildung von Mikronuklei und Chromosomenaberrationen untersucht. Als Parameter für oxidativen Stress wurden im Blut Malondialdehyd, die Aktivität der Superoxiddismutase (SOD) und die „gesamte antioxidative Kapazität“ (TAC) gemessen. TAC (Exponierte: $1,76 \pm 0,59 \text{ mM}$; Nicht-Exponierte: $2,13 \pm 0,64 \text{ mM}$) und die Aktivität der SOD (Exponierte: $11,22 \pm 5,11 \text{ U/ml}$; Nicht-Exponierte: $13,36 \pm 4,12 \text{ U/ml}$) waren bei den Exponierten statistisch signifikant niedriger als bei den Nicht-Exponierten. Die Konzentration an Malondialdehyd war in der Gruppe der Exponierten statistisch signifikant erhöht (Exponierte: $2,46 \pm 0,66 \text{ }\mu\text{M}$; Kontrolle: $2,19 \pm 0,68 \text{ }\mu\text{M}$). Es wurden statistisch signifikante Assoziationen der Mikronukleus-Häufigkeit mit der Exposition gegen Inhalationsnarkotika, Alter, Aktivität von SOD und TAC sowie der Chromosomenaberrationen mit der Exposition gegen Inhalationsnarkotika und SOD-Aktivität beobachtet (Neghab et al. 2020 b).

Bei 30 Assistenzärzten aus der Chirurgie ($n=16$) und Anästhesie ($n=14$) (alle Nichtraucher), die im OP-Bereich beschäftigt waren, war in Mundschleimhautzellen die Mikronukleus-Häufigkeit statistisch signifikant erhöht im Vergleich zu einem Kontrollkollektiv von 30 Assistenzärzten aus der Inneren Medizin (alle Nichtraucher). Im Vergleich zum Kontrollkollektiv war bei den Assistenzärzten der Anästhesie die Häufigkeit von Basalzellen erniedrigt und die Häufigkeit an differenzierten Zellen der Mundschleimhaut erhöht. Bei den Anästhesisten waren Karyorrhexis 2,5-fach, Pyknose 3,1-fach und Karyolyse 4,9-fach erhöht, sowie bei den Assistenzärzten Karyolyse 2-fach erhöht. Keine Effekte wurden auf Kernknospen, zweikernige Zellen und kondensiertes Chromatin beobachtet. Die Assistenzärzte der Chirurgie waren im Mittel 18 Stunden und die Anästhesisten 60 Stunden pro Woche gegen N_2O ($155 \pm 138 \text{ ml/m}^3$), Isofluran ($5,1 \pm 4,2 \text{ ml/m}^3$) oder Sevofluran ($9,8 \pm 9 \text{ ml/m}^3$) exponiert. Die Konzentrationsmessungen der Inhalationsnarkotika erfolgten ortsfest. Die Exponierten und Kontrollpersonen wurden nach Alter, Geschlecht und BMI angepasst. Mit Hilfe eines Fragebogens wurden demographische Daten, Medikamenten-Historie und Lebensstil erfasst. Ausschlusskriterien waren Tabak- und starker Alkoholkonsum, Radiotherapie innerhalb des letzten Monats, Krankheiten, Medikamenteneinnahme und Supplementierung mit Antioxidantien (Braz et al. 2018).

DNA-Schäden in Lymphozyten und Mikronuklei in Zellen der Mundschleimhaut wurden bei zwölf weiblichen und 20 männlichen Ärzten am Ende ihrer dreijährigen chirurgischen oder anästhesiologischen Ausbildung untersucht. In dieser Zeit waren sie 37 Stunden pro Woche gegen verschiedene Narkosegase exponiert. Eine nicht exponierte Kontrollgruppe an Ärzten wurde bezüglich Alter, Geschlecht und BMI ausgewählt. Ausschlusskriterien waren Rauchen und hoher Alkoholkonsum. Die in der Atemzone der Ärzte gemessenen Konzentrationen während der Operation betrugen in Operationsräumen ohne Belüftung im Mittel $9,2 \text{ ml Isofluran/m}^3$ (Bereich: $3,0\text{--}17,8 \text{ ml/m}^3$), $16,4 \text{ ml Sevofluran/m}^3$ ($5,3\text{--}34,1 \text{ ml/m}^3$) und $235 \text{ ml N}_2\text{O/m}^3$ ($120\text{--}350 \text{ ml/m}^3$). In Operationsräumen mit Belüftung betrugen die Konzentrationen im Mittel $1,3 \text{ ml Isofluran/m}^3$ ($0,3\text{--}3,2 \text{ ml/m}^3$), $2,9 \text{ ml Sevofluran/m}^3$ ($1,0\text{--}7,2 \text{ ml/m}^3$) und $66 \text{ ml N}_2\text{O/m}^3$ ($61\text{--}70 \text{ ml/m}^3$). Alle Exponierten arbeiteten in jedem der Operationsräume. DNA-Schäden im alkalischen Comet-Assay (tail intensity) waren statistisch signifikant höher (1,6-fach) in der exponierten Gruppe. Es wurden jedoch keine Mikronuklei in Zellen der Mundschleimhaut und auch keine oxidativen Basenschäden in Blutlymphozyten (Comet-Assay mit und ohne

Formamidopyrimidinglykosylase (FPG) oder Endonuklease III) induziert. Im Blut waren Marker für oxidativen Stress, wie Malondialdehyd, nicht erhöht, jedoch war der proinflammatorische Marker IL-17A induziert (Braz et al. 2020).

Die Lymphozyten von 14 Anästhesisten, die ausschließlich in Operationssälen gegen Sevofluran (Median: 0,2 ml Sevofluran/m³, 8-Stunden-Mittelwert, personengetragene Messung, Bereich 0,08–2,24 ml/m³) exponiert waren, wurden am Ende einer Arbeitswoche auf die Bildung von SCE und Mikronuklei untersucht. Als Kontrollgruppe dienten 14 Internisten ohne Exposition gegen Inhalationsnarkotika. Ausschlusskriterien für diese Studie waren akute Erkrankungen, Einnahme von potenziell genotoxischen Medikamenten (Antibiotika), maligne Erkrankungen und regelmäßiger Kontakt mit Röntgenstrahlen. Die Anästhesisten waren mindestens drei Monate exponiert. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den Exponierten die Anzahl an SCE pro Zelle statistisch signifikant erhöht. Eine Zunahme der Mikronuklei bei den Exponierten im Vergleich zur Kontrollgruppe wurde nicht beobachtet. Kontrolliert wurde die Studie nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus (Wiesner et al. 2008). Anzumerken ist, dass die Teilnehmerzahl mit 14 gering ist.

In peripheren Lymphozyten von 25 Anästhesisten (13 Männer, zwölf Frauen), die gegen Sevofluran (Mittelwert: $8,9 \pm 5,6$ ml/m³ (Bereich: 4–22 ml/m³)) oder N₂O (119 ± 39 ml/m³ (80–190 ml/m³)) exponiert waren, war die SCE-Häufigkeit ($11,9 \pm 4,4$) im Vergleich zum Kontrollkollektiv (Mittelwert: $4,2 \pm 1,1$; 25 Ärzte desselben Krankenhauses, 14 Männer, elf Frauen) statistisch signifikant erhöht. Die Blutproben wurden am Ende des Tages und am Ende der Woche untersucht. Die Expositionsdauer betrug mindestens acht Stunden pro Tag und 72 Stunden pro Woche und 14 waren 1–5 Jahre sowie elf 6–25 Jahre exponiert. Alle Teilnehmer waren Nichtraucher. Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Expositionsdauer und der Häufigkeit an SCE (1–5 Jahre: $11,5 \pm 4,3$; 6–25 Jahre: $12,3 \pm 4,5$). Nach zwei Monaten expositionsfreier Zeit war die SCE-Häufigkeit wieder auf Höhe der Kontrollwerte (Eroglu et al. 2006).

Bei 55 Krankenschwestern und 29 männlichen Anästhesisten wurde keine Korrelation zwischen erhöhten DNA-Schäden (Comet-Assay) in Leukozyten im Blut und der ortsfest gemessenen Konzentration von Sevofluran beobachtet, die im Bereich von 0,048 bis 1,8 ml/m³ lag. Jedoch bestand eine Korrelation ($r = 0,56$) zwischen der Konzentration an N₂O (Bereich: 19,6–822,5 ml/m³) und DNA-Schäden. Als Kontrollgruppen dienten 52 Krankenschwestern und 31 Mediziner, die nicht gegen Inhalationsnarkotika exponiert waren. Der Anteil an Rauchern betrug in den Kontroll- und den Exponiertengruppen 40 bis 54%. Die Gruppen wurden nach Alter, Geschlecht und Raucherstatus angepasst. Die Raucher, die mehr als zehn Zigaretten pro Tag rauchten und Personen, die gegen Röntgenstrahlung exponiert waren, wurden ausgeschlossen (Wrońska-Nofer et al. 2009).

Aus Blutproben von 36 Krankenschwestern, die fünf bis 27 Jahre in zehn verschiedenen Krankenhäusern gegen N₂O und andere Narkosegase exponiert waren, wurden die Leukozyten auf (oxidative) DNA-Schäden (alkalischer Comet-Assay, mit und ohne FPG), die Lymphozyten auf die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies und in den Erythrozyten die Aktivität von Glutathionperoxidase untersucht. Im Plasma wurden Vitamin E und Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen (TBARS) bestimmt. 8-Iso-Prostaglandin F₂alpha wurde im Urin gemessen. Die Konzentrationen der verwendeten Narkosemittel in den Operationsräumen waren 185–1502 mg N₂O/m³ (ortsfest gemessen), 0,4–15 mg Isofluran/m³ (personengetragen gemessen) und 0,5–14 mg Sevofluran/m³ (personengetragen gemessen). Als Kontrollgruppe dienten 36 Krankenschwestern aus anderen Stationen ohne Exposition gegen Narkosegase. Die Expositions- und die Kontrollgruppe wurde nach Alter und Beschäftigungsdauer angepasst. Raucher und frühere Raucher, sowie Krankenschwestern mit Exposition gegen Röntgenstrahlen wurden ausgeschlossen. Im Vergleich zur Kontrollgruppe waren bei den Exponierten die (oxidativen) DNA-Schäden, die Bildung reaktiver Sauerstoffspezies, TBARS und 8-Iso-Prostaglandin F₂alpha statistisch signifikant erhöht, sowie die Aktivität von Glutathionperoxidase statistisch signifikant verringert. Der Gehalt an Vitamin E im Plasma blieb unverändert. Es ergab sich keine Korrelation zwischen der Sevoflurankonzentration in der Luft und den gemessenen Parametern. Die Effekte führen die Autoren auf die hohen N₂O-Konzentrationen zurück, die über dem Grenzwert von 180 mg/m³ lagen (Wrońska-Nofer et al. 2012).

Bei 26 Ärzten/Ärztinnen (Nichtraucher, kein Alkohol oder mäßiger Alkoholkonsum), die im Mittel 41 Stunden pro Woche gegen 9,9 ml/m³ Isofluran, Sevofluran und Desfluran (8-Stunden-Mittelwert aus der Summe der drei Substanzen) und N₂O (140 ml/m³) exponiert waren, wurden in mononukleären Blutzellen (95% Lymphozyten) keine Effekte im alkalischen Comet-Assay beobachtet. Die Exponierten stellten ihre eigene Kontrolle dar. Die Messungen erfolgten vor der Exposition (vor Beginn des praktischen Jahres) nach 0,5 und einem Jahr. Die Tail-Intensität betrug vor Exposition

6,1 ± 3,4; nach 0,5 Jahren 7,0 ± 4,1 und nach einem Jahr 7,3 ± 3,3. Effekte auf Zellviabilität oder Apoptose wurden ebenfalls nicht beobachtet (Aun et al. 2018).

4.6.1.1 Metaanalyse

In einer Metaanalyse wurde die gesamte verfügbare Literatur gesichtet, die den Zusammenhang zwischen der Bildung von Mikronuklei im Lymphozyten-CBMN-Assay (cytokinesis-block micronucleus assay) mit der Exposition gegen Anästhesiegase bei Beschäftigten im OP-Bereich untersuchte. In diese Metaanalyse wurden bisher unveröffentlichte Daten dieser Autoren-Gruppe an 46 Anästhesisten, die gegen N₂O, Isofluran und Sevofluran exponiert waren, mit einbezogen. Als Kontrollgruppe dienten 23 Angestellte des gleichen Krankenhauses, die nicht exponiert waren. An 24 verschiedenen Standorten in Operationsräumen wurde mit jeweils zwei Messungen die Gesamt-Konzentration von Isofluran und Sevofluran bestimmt und mit 200,3 mg/m³ (Bereich: 64,2–483,9 mg/m³) angegeben. Eine separate Angabe der Konzentrationen beider Inhalationsnarkotika erfolgte nicht. Die elf identifizierten Studien, publiziert zwischen den Jahren 1996 und 2013, wurden nach einer festgelegten Skala mit neun Bewertungskriterien analysiert und mit Qualitätsscores im Bereich von neun bis maximal 27 versehen, je höher der Score, umso aussagefähiger die Studie. Studien, die in die Metaanalyse aufgenommen wurden, hatten einen Qualitätsscore von 13 bis 18. Nach Aussagen der Autoren wurde die maximale Punktzahl meistens deshalb nicht erreicht, weil der Alkoholkonsum und das Ernährungsverhalten nicht ausreichend dokumentiert waren. In allen elf Studien wurde eine Zunahme der Mikronukleushäufigkeit im Vergleich zur Kontrollgruppe beobachtet, wobei in zwei Studien die Zunahme nicht statistisch signifikant war. In mehreren Studien wurden auch Chromosomenaberrationen und SCE zusätzlich untersucht. Im Allgemeinen gab es eine gute Übereinstimmung zwischen den Ergebnissen der anderen untersuchten Endpunkte und den Mikronukleus-Testergebnissen. Mittels einer Meta-Analyse wurde geprüft, ob die gemessene Mikronukleushäufigkeit in Lymphozyten mit der Exposition korrelierte. Der Unterschied zwischen der Mikronukleushäufigkeit zwischen allen exponierten (n = 504) und nicht exponierten Beschäftigten (n = 674) erwies sich als statistisch signifikant. Nach Geschlecht, Alter und Raucherstatus wurde nicht stratifiziert, da keine ausreichenden Informationen dazu vorlagen (Vodicka et al. 2016).

Tab. 2 Studien zur genotoxischen Wirkung von Sevofluran bei OP-Personal

Kollektiv	Exposition	Ergebnis ^{a)}	Bemerkung	Literatur
Exponierte: 26 Ärzte/Ärztinnen (19 Männer, 7 Frauen, NR, kein Alkohol od. moderater Alkoholkonsum: max. ein Drink/Tag Frauen; max. zwei Drinks/Tag Männer), Kontrolle: eigene Kontrolle, Brasilien	8-h-TWA, Summe: Isofluran, Sevofluran u. Desfluran: 9,9 ml/m ³ , N ₂ O: 140 ml/m ³ ; Messzeitpunkte: vor Exposition (eigene Kontrolle); 0,5; 1 a nach Expositionsbeginn, 41 h/Wo	Mononukleäre Blutzellen (95 % Lymphozyten): DNA-Strangbrüche: keine Effekte im Comet-Assay, kein Effekt auf Zellviabilität und Apoptose, Tail-Intensität: vor Exposition: 6,1 ± 3,4; 0,5 a: 7,0 ± 4,1; 1 a: 7,3 ± 3,3	Fragebogen: demographische Daten, Medikamenten-Historie, Lebensstil; Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Krankheiten, Einnahme von Drogen, Medikamenten, Vitaminen, Antioxidantien	Aun et al. 2018
Exponierte: 32 Ärzte/Ärztinnen (20 Männer, 12 Frauen), NR, Kontrolle: 31 Ärzte/Ärztinnen (19 Männer, 12 Frauen), NR, Brasilien	OP-Säle ohne Abzug: Isofluran: 9,2 ml/m ³ (Bereich: 3,0–17,8 ml/m ³), Sevofluran: 16,4 ml/m³ (5,3–34,1), N ₂ O: 235 ml/m ³ (Bereich: 120–350 ml/m ³), OP-Säle mit Abzug: Isofluran: 1,3 ml/m ³ (Bereich: 0,3–3,2 ml/m ³), Sevofluran: 2,9 ml/m³ (1,0–7,2 ml/m ³), N ₂ O: 66 ml/m ³ (Bereich: 61–70 ml/m ³); 3 a, 37 h/Wo, einmaliger Messzeitpunkt am Ende der Facharztausbildung	Lymphozyten: DNA-Schäden (alkalischer Comet-Assay): Tail- Intensität ↑ (1,6-fach), IL-17A ↑; Kontrolle: Median: 19,0 (IQR: 18,9;19,5) pg/ml, Exponierte: 20,7 (19,1;31,8) pg/ml, Epithelzellen Mundschleimhaut: MN keine Effekte, k. A. zur Zytotoxizität, keine Effekte auf oxidative Stressbiomarker (oxidierte Purine/Pyrimidine (alkalischer Comet-Assay mit FPG u. EndoIII), 8-Oxo-dG, Malondialdehyd, 4-Hydroxynonenal, FRAP, ORAC, TAP	angepasst nach Alter, Geschlecht, BMI, Fragebogen: demographische Daten, Lebensstil, berufliche Informationen; Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, frühere Radio-/Chemotherapie, Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Antioxidantien	Braz et al. 2020

Tab. 2 (Fortsetzung)

Kollektiv	Exposition	Ergebnis ^{a)}	Bemerkung	Literatur
Exponierte: 16 Assistenzärzte im OP-Saal-Bereich, 14 Anästhesisten, NR, Kontrolle: 30 Assistenzärzte aus der Inneren Medizin, NR, Brasilien	ortsfeste Messungen: N ₂ O: 155 ± 138 ml/m ³ , Isofluran: 5,1 ± 4,2 ml/m ³ , Sevofluran: 9,8 ± 9 ml/m³ , Assistenzärzte: 18 h/Wo, Anästhesisten: 60 h/Wo	Mundschleimhautzellen: MN ↑, Karyorrhexis (Anästhesisten 2,5-fach), Pyknose (Anästhesisten 3,1-fach), Karyolyse (Anästhesisten 4,9-fach, Assistenzärzte 2-fach), keine Effekte auf Kernknospen, zweikernige Zellen, kondensiertes Chromatin	Fragebogen: demographische Daten, Medikamenten-Historie, Lebensstil, angepasst nach Alter, Geschlecht; Ausschlusskriterien: Raucher, starker Alkoholkonsum, Radiotherapie innerhalb des letzten Monats, Krankheiten, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Antioxidantien	Braz et al. 2018
Exponierte: OP-Saal-Bereich (17 R): 13 Anästhesisten, 13 Krankenschwestern, 8 Techniker, Aufwachraum: 12 Krankenschwestern (4 R) Kontrolle: 21 Angestellte (9 R), Ankara, Türkei	ortsfeste Messung (8 h): Sevofluran: 0,32–0,58 ml/m³ , Urin: 3,96 µg/l (Median, Bereich: 1,01–11,83 µg/l), Desfluran: keine Angabe zur Konz., 8 h/d, 5 d/Wo, 0,2–32 a	Lymphozyten/Mundschleimhautzellen: MN ↑, keine Korrelation zwischen MN und Expositionsjahren, sowie zwischen MN und Sevofluran im Urin, Fluorid im Urin nicht stat. sign. unterschiedlich	Fragebogen: Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Alkoholkonsum, BMI, Röntgenuntersuchung, sportliche Aktivitäten	Çakmak et al. 2019
Exponierte: 25 Anästhesisten/Anästhesistinnen (13 Männer, 12 Frauen), Kontrolle: 25 Ärzte/Ärztinnen (14 Männer, 11 Frauen) im selben Krankenhaus, alle NR, Türkei	ortsfeste Messung: N ₂ O: 119 ± 39 ml/m ³ (Bereich: 80–190 ml/m ³), Sevofluran: 8,9 ± 5,6 ml/m³ (Bereich: 4–22 ml/m ³), 8 h/d, 72 h/Wo, Probe 1: am Ende des letzten Tages der Arbeitswoche während Exposition, Probe 2: nach zweimonatiger expositionsfreier Zeit, Kontrolle: ohne Exposition, Probenahme identisch, 1–5 a: Exponierte n = 14, Kontrolle n = 16, 6–25 a: Exponierte n = 11, Kontrolle n = 9	Lymphozyten: SCE: Exposition 1–5 a: 11,5 ± 4,3; 6–25 a: 12,3 ± 4,5, → keine Korrelation zwischen der Arbeitsdauer und den SCE-Werten, SCE: bei Exponierten ↑, Probe 1: Exponierte: 11,9 ± 4,4, Kontrolle: 4,2 ± 1,1, Probe 2: Exponierte: 4,8 ± 1,8, Kontrolle: 4,3 ± 1,1, → Anstieg der SCE nach 2 Mo expositionsfrei reversibel	Fragebogen: Medikamenteneinnahme, Kontrazeptiva, Krankheiten, Impfungen, Alkoholkonsum, Luftverschmutzung Indoor/Outdoor, diagnostische/therapeutische Röntgenaufnahmen	Eroglu et al. 2006
Exponierte: 10 Chirurgen/Chirurginnen (7 Männer, 3 Frauen), 34 Krankenschwestern/-pfleger (18 Männer, 16 Frauen), 16 Techniker/Technikerinnen (5 Männer, 11 Frauen), NR, Kontrolle: 60 Krankenschwestern/-pfleger (35 Männer, 25 Frauen), NR, Iran	ortsfeste Messung: N ₂ O: 851 ± 920 ml/m ³ (Bereich: 10–2895 ml/m ³), Isofluran: 2,4 ± 0,86 ml/m ³ (Bereich: 0,49–4,15 ml/m ³), Sevofluran: 0,18 ± 0,14 ml/m³ (Bereich: 0,01–0,59 ml/m ³), 6–8 h/d	Lymphozyten: CA u. MN: ↑ bei Krankenschwestern/-pflegern und technischem, nicht bei chirurgischem Personal, CBPI nicht stat. sign. unterschiedlich	Fragebogen: demographische Daten, Raucherstatus, Verwendung von Medikamenten/Antibiotika, Exposition gegen genotoxische Agentien, Medikamenten-Historie, Berufsgeschichte, Operationen, Exposition gegen Röntgenstrahlung, Autoimmunerkrankungen	Kargar Shouroki et al. 2019
gleiches Kollektiv wie bei Kargar Shouroki et al. 2019		oxidativer Stress: ↑: Malondialdehyd, SOD, TAC, Assoziation MN mit Inhalationsnarkotika, Alter, Aktivität von SOD, TAC, Assoziation CA mit Inhalationsnarkotika, SOD		Neghab et al. 2020 b

Tab. 2 (Fortsetzung)

Kollektiv	Exposition	Ergebnis ^{a)}	Bemerkung	Literatur
Exponierte: 30 Anästhesisten/Anästhesistinnen (20 Männer, 10 Frauen), Kontrolle: 27 Ärzte (18 Männer, 9 Frauen), Brasilien	16 a im Mittel, ortsfest in der Atemzone: Isofluran: $5,5 \pm 4,4 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $0,4\text{--}16,5 \text{ ml/m}^3$), Sevofluran: $7,7 \pm 8,7 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $0,2\text{--}34,4 \text{ ml/m}^3$), Desfluran: $16,4 \pm 6,0 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $8,2\text{--}23,2 \text{ ml/m}^3$), N_2O : $150,3 \pm 135,7 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $61\text{--}350 \text{ ml/m}^3$), Blut- u. Mundschleimhaut-Proben vor Schichtbeginn, nüchtern, mindestens 2 a Exposition	Epithelzellen der Mundschleimhaut: MN $\uparrow$ (korrelierte nicht mit der Expositionsdauer), Kernfragmentierung $\uparrow$, Kernpyknose $\uparrow$, Zahl der Basalzellen $\downarrow$, periphere Blutlymphozyten: keine Effekte, Comet-Assay negativ	angepasst nach Alter, Geschlecht, Lebensstil, Fragebogen: demographische Daten, Raucherstatus, Alkoholkonsum, Verwendung von Medikamenten/Antibiotika, Medikamenten-Historie, Berufsgeschichte, Operationen, körperliche Betätigung, Ausschlusskriterien: Schwangerschaft, maligne, infektiöse, entzündliche Erkrankungen, Rauchen, hoher Alkoholkonsum, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Antioxidantien	Souza et al. 2016
Exponierte: 55 Krankenschwestern (49,2 % R), 29 männliche Anästhesisten (40,2 % R), Kontrolle: 52 Krankenschwestern (53,8 % R), 31 Mediziner (47,8 % R), Polen	ortsfeste Messung (in 24 Operationsräumen): Isofluran: $0,68 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $0,07\text{--}1,83 \text{ ml/m}^3$), Sevofluran: $0,56 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $0,05\text{--}1,8 \text{ ml/m}^3$), N_2O : $244,4 \text{ ml/m}^3$ (Bereich: $19,9\text{--}834,4 \text{ ml/m}^3$), mindestens 5 a beschäftigt	Leukozyten: keine Korrelation von DNA-Schäden (Comet-Assay) mit Sevofluran, aber mit N_2O	angepasst nach Alter, Geschlecht, Raucherstatus, Beschäftigungsdauer, Fragebogen: demographische Daten, Raucherstatus, berufliche Aktivitäten, Wohnort, Ausschlusskriterien: Exposition gegen Röntgenstrahlung	Wrońska-Nofer et al. 2009
36 Krankenschwestern, Kontrollgruppe: 36 Krankenschwestern ohne Exposition, Polen	siehe Wrońska-Nofer et al. 2009 5–27 a	Leukozyten: (oxidative) DNA-Schäden $\uparrow$, Lymphozyten: Bildung ROS $\uparrow$, Erythrozyten: Glutathionperoxidase $\downarrow$, Plasma: TBARS $\uparrow$, 8-Iso-Prostaglandin F $_{2\alpha}$ $\uparrow$, keine Korrelation zwischen Luftkonzentration und gemessenen Parametern, Effekte werden auf N_2O zurückgeführt		Wrońska-Nofer et al. 2012
Exponierte: 14 Anästhesisten, 4 davon R, Kontrolle: 14 Internisten, 2 davon R, Deutschland	8 h-TWA, ortsfeste/personenbezogene Messung: Sevofluran: $0,1\text{--}0,2 \text{ ml/m}^3$, personenbezogene Messung: $0,08\text{--}2,24 \text{ ml/m}^3$, mindestens 3 Mo beschäftigt	Lymphozyten: SCE $\uparrow$ (Kontrolle $5,1 \pm 0,8$, Exponierte: $6,6 \pm 0,9$, Anstieg um 30 %), MN unverändert	Confounding Faktoren berücksichtigt: Alter, Geschlecht, Raucherstatus; Ausschlusskriterien: akute Erkrankungen, Einnahme von genotoxischen Medikamenten, maligne Erkrankungen mit und ohne Radio- oder Chemotherapie	Wiesner et al. 2008

^{a)} wenn nicht anders angegeben, sind die aufgeführten Veränderungen statistisch signifikant

a: Jahr; BMI: Body Mass Index; BNC: zweikernige Zellen; CA: Chromosomenaberrationen; CBPI: Zytokinese-Block-Proliferations-Index; EndoIII: Endonuclease III; FPG: Formamidopyrimidin-DNA-Glycosylase; FRAP: Ferric Reducing Ability of Plasma; IQR: Interquartilsabstand; k. A.: keine Angaben; MN: Mikronuklei; Mo: Monat; NR: Nichtraucher; OP: Operationssaal; ORAC: Oxygen Radical Absorbance Capacity; PEL: zulässige Expositionskonzentration; R: Raucher; ROS: reaktive Sauerstoffspezies; SCE: Schwesterchromatidaustausch; SOD: Superoxiddismutase, stat. sign.: statistisch signifikant; TAC: gesamte antioxidative Kapazität; TAP: Total Antioxidant Performance; TBARS: Thiobarbitursäure-reaktive Substanzen; TWA: zeitgewichteter Mittelwert; Wo: Woche

4.6.2 Studien an Personen unter und nach Narkose mit Sevofluran

In Tabelle 3 sind die Studien dargestellt, die genotoxische Effekte bei Patienten während oder nach einer Narkose mit Sevofluran beschreiben. Es handelte sich dabei um minimal invasive Operationen bei Patienten ohne Vorerkrankungen. Die Ergebnisse sind je nach Zeitpunkt der Messung sehr inkonsistent. In den meisten Studien erreichten die Effekte, wie

DNA-Schäden, SCE- und Mikronukleus-Häufigkeiten einige Tage nach der Narkose wieder den Kontrollwert. Aufgrund der hohen Expositionskonzentration im Bereich von 20 000 ml/m³ wären, wenn ein genotoxisches Potential vorläge, eindeutige Effekte zu erwarten. Da eine Adjustierung für mögliche Confounder, wie z. B. Länge der Narkose und Dauer der Operation, schwierig ist, werden die Studien zur Bewertung des genotoxischen Potentials nicht herangezogen.

Tab. 3 Studien an Personen unter und nach Narkose mit Sevofluran

Kollektiv	Exposition	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Exponierte: 11 Männer, 9 Frauen (18–50 Jahre), NR, Hüftoperation, Italien	20 000 ml Sevofluran/m ³ , 120–160 min, Messzeitpunkte: vor, 15 min nach Beginn der Narkose und 24 h nach OP	Blutlymphozyten: 24 h: SSB stat. sign. ↑, DNA-Reparatur stat. sign. ↑, beide Parameter positiv korreliert	k. w. A.	Alleva et al. 2003
Exponierte: 8 Männer, 7 Frauen (18–40 Jahre), Septumplastik/Tympanoplastik, Brasilien	12 000–19 000 ml Isofluran/Sevofluran/m ³ , k. w. A., Propofol 2 mg/kg KG, i.v., Messzeitpunkte: Einleitung Narkose, 2 h nach Beginn der Narkose, Tag nach der Operation	periphere Blutlymphozyten: DNA-Schäden (Comet-Assay): keine stat. sign. Unterschiede zwischen den Messzeitpunkten	Ausschlusskriterien: Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht, Strahlentherapie, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Vitaminen/Antioxidantien	Braz et al. 2011
Exponierte: 22 (Sevofluran), 26 (Desfluran), 18–65 Jahre, k. A. zum Geschlecht, keine Kontrollgruppe, lumbale Diskektomie, Türkei	20 000 ml Sevofluran/m ³ oder 60 000 ml Desfluran/m ³ , mindestens 60 min, Messzeitpunkt: vor und nach Narkose	bronchoalveoläre Zellen: Comet-Assay: tail length, %-DNA in tail, tail moment: nicht stat. sign. verändert nach Narkose, periphere Blutlymphozyten: Plasma 8-OHdG: stat. sign. ↑ nach Narkose	Ausschlusskriterien: maligne/chronische Erkrankungen, Bluttransfusionen, Rauchen, Alkoholkonsum, Übergewicht, Strahlentherapie, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Vitaminen/Antioxidantien, berufliche Exposition gegen Chemikalien	Cukurova et al. 2019
Exponierte: 15 Brustkrebspatientinnen, 15 Kontrollpersonen, alle NR, Türkei	10 000–15 000 ml Sevofluran/m ³ in O ₂ , 114,10–147,24 min (Mittel 130,67 min), Messzeitpunkte: vor, 120 min mit Narkose, 5 d nach Narkose	alkaline-halo-assay (Nuclear spreading factor), Comet-Assay (TCS): stat. sign. ↑ nach 120 min u. 5 d, stat. sign. ↑ vor Anästhesie im Vergleich zu Kontrollpersonen	k. w. A.	Kadioglu et al. 2009
Exponierte: 12 Sevofluran (10 Frauen, 2 Männer), 12 Isofluran (9 Frauen, 3 Männer), Unterleibsuntersuchung, Kontrollpersonen: 12 Gesunde (10 Frauen, 2 Männer), 20–66 Jahre, alle NR, Türkei	Isofluran/Sevofluran: 10 000–15 000 ml/m ³ , 115–155 min, Messzeitpunkte: vor, 60 u. 120 min. nach Beginn der Narkose, erster, dritter und fünfter Tag nach OP	periphere Blutlymphozyten: DNA-Schäden (Comet-Assay): kein Unterschied zwischen Kontrollgruppe und vor Narkose, Isofluran/Sevofluran: nach 60, 120 min u. erster Tag: stat. sign. ↑, am dritten und fünften Tag kein Unterschied zu Kontrollpersonen	Gesunde, keine Medikamenteneinnahme, Ausschlusskriterien: maligne/genetische Veränderungen, Bestrahlung, Diabetes, Rauchen	Karabıyık et al. 2001
Exponierte: 22 Männer, 15 Frauen: 47,6 ± 14,5 Jahre (18–65 Jahre), Tympanoplastik, Myringoplastik, Tonsillektomie, Türkei	80 000 ml Sevofluran/m ³ , Messzeitpunkte: vor OP (T1), nach OP im Aufwachraum (T2), 21. Tag nach OP (T3)	nasale Epithelzellen: MN stat. sign. ↑: T2: 6,97 ± 2,33, T3: 6,22 ± 2,47 im Vergleich zu T1 (3,84 ± 1,89) (p < 0,001), unabhängig vom Raucherstatus und Geschlecht	Fragebogen: medizinische Vorgeschichte, Lebensstil, Raucherstatus, Medikamenteneinnahme, Erkrankungen	Kesimci et al. 2017

Tab. 3 (Fortsetzung)

Kollektiv	Exposition	Ergebnis	Anmerkungen	Literatur
Exponierte: 40 Kinder (12 Mädchen, 28 Jungen), 1–14 Jahre, Deutschland	Narkose-Einleitung mit 80 000 ml Sevofluran/m ³ , Aufrechterhaltung: 25 000–30 000 ml/m ³ , Messzeitpunkte: vor und nach Narkose	periphere Blutlymphozyten: SCE: kein stat. sign. Unterschied	k. w. A.	Krause et al. 2003
Exponierte: 42 (16 Männer, 26 Frauen), 17–67 Jahre, Deutschland	Einleitung der Narkose: 50 000 ml Sevofluran/m ³ , Aufrechterhaltung: 20 000–25 000 ml/m ³ , Dauer 99,7 ± 24,6 min, Messzeitpunkte: vor, nach 60 min, nach 24 h, nach 5 Tagen	peripheres Blut: SCE: 60 min u. 24 h: stat. sign. ↑ (auf 132,3 % bzw. 116,1 %), 5 d: n. stat. sign. ↑ (114,7 %), Mitoseindex: 60 min u. 24 h: stat. sign. ↓ (auf 76 % bzw. 88 %), nach 5 d entspricht Kontrollwert	Ausschlusskriterien: Bestrahlung, Antibiotika, Narkose, angeborene Krankheiten, Tumorerkrankungen	Lüleci et al. 2005
Exponierte: 8 Männer, 7 Frauen (18–45 Jahre), Brasilien	19 000 ml Sevofluran/m ³ , Messzeitpunkte: vor, während (2 h), nach 24 h, am darauffolgenden Tag	nach 24 h: Lymphozyten stat. sign. ↓, Neutrophile stat. sign. ↑, Lipidperoxidation stat. sign. ↑ im Vergleich zu 2 h, Genexpression: hOGG1 stat. sign. ↓, TP53 stat. sign. ↓, Serum: IL-6 (3-fach) stat. sign. ↑ unverändert: IL-6, DNA-Strangbrüche, Monozyten, Basophile, Eosinophile	Ausschlusskriterien: entzündliche/infektiöse Erkrankungen, Alter < 18/> 50 Jahre, Schwangerschaft, Rauchen, Alkohol-/Drogenkonsum, Exposition gegen Röntgenstrahlung, Medikamenteneinnahme, Supplementierung mit Vitaminen/Antioxidantien, berufliche Exposition gegen Chemikalien	Orosz et al. 2014; Silva et al. 2023

8-OHdG: 8-Hydroxydesoxyguanosin; d: Tag; h: Stunde; hOGG1: humane 8-Oxoguanin-Glycosylase; IL-6: Interleukin-6; k. w. A.: keine weiteren Angaben; min: Minuten; SCE: Schwesterchromatidaustausch; SSB: Einzelstrangbrüche (single-strand breaks); stat. sign.: statistisch signifikant; TCS: total comet score; TP53: Tumorsuppressorprotein 53

4.6.3 Fazit

Bei Operationspersonal, das ausschließlich gegen Sevofluran in einem Konzentrationsbereich von 0,1–0,2 ml/m³ exponiert war, waren die Häufigkeiten an SCE statistisch signifikant und die an Mikronuklei nur geringfügig und nicht statistisch signifikant erhöht. In einem Konzentrationsbereich von 0,05–1,8 ml Sevofluran/m³ wurde keine Korrelation zwischen DNA-Schäden (Comet-Assay) und der Sevoflurankonzentration beobachtet. Studien nach Exposition gegen Konzentrationen deutlich über 2 ml Sevofluran/m³ geben Hinweise auf ein genotoxisches Potential bei dieser Berufsgruppe. Da auch eine Mischexposition unterschiedlicher Inhalationsnarkotika in den OP-Räumen in diesen Studien vorlag und die frühere Exposition gegen andere Inhalationsnarkotika nicht angegeben ist, ist aus den vorliegenden Studien eine spezifische genotoxische Wirkung für Sevofluran nicht ableitbar. Die genotoxische Wirkung für die Klasse der Inhalationsnarkotika (einzeln oder als Mischexposition) bedarf jedoch aufgrund der Hinweise weiterer Abklärung.

Es liegen Studien vor, die während oder nach einer Narkose mit Sevofluran bei minimal invasiven Operationen bei Patienten ohne Vorerkrankungen durchgeführt wurden, mit als auch ohne erhöhte DNA-Schäden. In den meisten Studien erreichten die Effekte, wie DNA-Schäden, SCE- und Mikronukleushäufigkeiten einige Tage nach der Narkose wieder den Kontrollwert. Die Studien liefern allenfalls Hinweise auf ein genotoxisches Potential von Sevofluran. Da bei der Narkose sehr hohe Konzentrationen eingesetzt werden, spielen diese Studien für die Bewertung des genotoxischen Potentials für Sevofluran am Arbeitsplatz eine untergeordnete Rolle.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Informationen vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

Die akute Toxizität ist ausführlich in der Begründung aus dem Jahr 2013 dargestellt (Hartwig 2013). Es liegen nur neuere Studien (Cui et al. 2018; Zhang et al. 2023) mit narkotisierenden Konzentrationen vor, die nicht weiter ausgeführt werden, da sie für die Bewertung der Toxizität am Arbeitsplatz nicht relevant sind.

In Untersuchungen an Mäusen wurde die antiinflammatorische Wirkung von Sevofluran bei allergischen Atemwegsentzündungen gezeigt (Burburan et al. 2014; Lv et al. 2019; Shen et al. 2015; Wang et al. 2018 a). Ähnliche Ergebnisse wurden bei vergleichbaren Versuchen an neugeborenen Kaninchen erzielt (Lele et al. 2013).

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

In der Begründung aus dem Jahr 2013 (Hartwig 2013) sind für die wiederholte inhalative Exposition nur Studien mit narkotisierenden Konzentrationen dargestellt. Im Folgenden werden bisher nicht aufgenommene Studien und die nach 2013 veröffentlichten Studien beschrieben, bei denen eine Exposition gegen nicht narkotisierende Konzentrationen erfolgte.

In einer unveröffentlichten Studie, die im FDA-Bericht (FDA 1995) erwähnt wird, wurden männliche und weibliche Wistar-Ratten (k. A. zur Tierzahl) drei Stunden täglich, drei Tage pro Woche, acht Wochen lang gegen 0,1; 0,22; 0,5 oder 1 MAC, was ungefähr Konzentrationen von 2500, 5500, 12 500 oder 25 000 ml Sevofluran/m³ entspricht, exponiert. Die Tiere wurden zwei Wochen nachbeobachtet. Ab 0,5 MAC war das Körpergewicht konzentrationsabhängig vermindert. Der Effekt war auch nach zwei Wochen Nachbeobachtungszeit nicht vollständig reversibel. Bei den weiblichen Ratten war die alkalische Phosphatase konzentrationsabhängig erhöht. Bei allen behandelten Ratten waren die absoluten oder relativen Organgewichte von Gehirn, Thymus, Leber, Milz und Schilddrüse konzentrationsabhängig erhöht, was nach zwei Wochen wieder reversibel war. Histopathologische Veränderungen wurden nicht beobachtet. Weitere Angaben sind dem FDA-Bericht nicht zu entnehmen.

Je zehn Wistar-Ratten wurden gegen 0, 1000 ml Halothan/m³, 3000 ml Sevofluran/m³ oder 6000 ml Desfluran/m³ inhalativ, vier Stunden pro Tag, 30 Tage lang ganzkörperexponiert. Am Tag nach der letzten Exposition wurden unterschiedliche Verhaltenstests durchgeführt (Hole-Board-Test, Elevated-Plus-Maze-Test, Multiple-T-Maze-Test). Im Hole-Board-Test zeigten die Kontrolltiere eine größere Anzahl (statistisch signifikant) an head-dippings als in den Halothan- und Desfluran-Gruppen. Nach Sevofluran-Exposition war das Ergebnis nicht statistisch signifikant unterschiedlich zu den Kontrolltieren. Die Erkundungszeit war in der Kontrollgruppe statistisch signifikant höher als nach Sevofluran-Exposition. Beim Plus-Maze-Test war der Prozentsatz der Zeit, den die Tiere in den „offenen Röhren“ verbrachten, in den exponierten Gruppen statistisch signifikant kürzer als in der Kontrollgruppe (Halothan: 23,7 %, Sevofluran: 20,9 %, Desfluran: 16,6 % und Kontrollgruppe: 72,2 %). Beim Multiple-T-Maze-Test fanden die Ratten der Kontrollgruppe den Wasserbehälter im ersten Versuch schneller als die gegen Sevofluran und Desfluran exponierten Ratten. Auch im zweiten Versuch war die Zeit bis zum Auffinden des Wasserbehälters in der Kontrollgruppe im Vergleich zu den anderen drei Gruppen kürzer. Beim Multiple-T-Maze-Test war im ersten Versuch die Anzahl der falschen Abbiegungen bei den Kontrolltieren deutlich geringer als bei den Tieren aus den exponierten Gruppen. Die Anzahl der falschen Abbiegungen war im zweiten Versuch in der Desflurangruppe am größten. Die Autoren schließen aus den Ergebnissen, dass eine wiederholte Exposition gegen subanästhetische Konzentrationen von Halothan, Sevofluran und Desfluran bei Ratten zu einem veränderten Erkundungsverhalten und erhöhter Angst führt, sowie mit schlechteren Ergebnissen bei Lern- und Gedächtnistests verbunden ist (Ozer et al. 2006). Es werden keine genauen gemessenen Zahlenangaben gemacht, somit können die Zeitangaben nur aus den Abbildungen abgelesen werden. Die Einheiten der Y-Achsen sind allerdings nicht beschriftet, sodass unklar bleibt, welche Zeiteinheit gemeint ist, wahrscheinlich Sekunden. Die statistischen Angaben sind etwas ungewöhnlich, da die Signifikanzangaben immer ausgehend von der Kontrollgruppe erfolgten und nicht von den exponierten Gruppen.

Je zehn männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden zwei Stunden pro Tag, an 15 aufeinanderfolgenden Tagen, gegen 0, 50, 300 oder 1800 ml Sevofluran/m³ exponiert. Die Anzahl an Spermien, die tägliche Spermienproduktion und der Johnson-Score nahmen ab der niedrigsten Konzentration von 50 ml/m³ statistisch signifikant ab. Atrophie und Vakuolisierungen wurden in den Samenleitern ab 50 ml/m³ beobachtet. In den beiden höheren Expositionsgruppen traten in den Samenkanälchen deutliche Atrophie, stärkere vakuolenartige Veränderungen und dünnere Epithelschichten auf. In den spermatogenen Zellen nahm die Apoptose ab 50 ml/m³ konzentrationsabhängig zu. Im Serum wurden erhöhte Konzentrationen für Follikelstimulierendes Hormon (FSH), Luteinisierendes Hormon (LH), Tumor-Nekrose-Faktor- α (TNF- α) und MCP-1 (Monocyte Chemoattractant Protein-1) sowie niedrigere Konzentrationen an Testosteron im Vergleich zur Kontrollgruppe gemessen. Veränderte Genexpressionen traten im Hypothalamus, in der Hirnanhangdrüse und den Testes auf (Cui et al. 2019). Angaben im Abschnitt Material und Methoden in Bezug auf die Studie von Xu et al. (2012) und einem ELISA-Kit der Firma Abcam zur Bestimmung von FSH und LH für Ratten, der so nicht angeboten wird, sondern nur ein Kit für die Bestimmung beim Menschen, der nicht mit LH und FSH von Ratten kreuzreagiert, können nicht nachvollzogen werden. Wie die Konzentrationen von LH und FSH bestimmt worden sind, ist damit unklar. Zudem werden die Ergebnisse nicht in Zahlenwerten, sondern nur in Abbildungen dargestellt. Die Standardabweichungen für die untersuchten Parameter sind sehr gering, was aufgrund der natürlichen Schwankungsbreite, z. B. bei der Spermienzahl, nicht nachvollziehbar ist. Die Studie wird daher nicht zur Bewertung der Effekte auf die Reproduktionsorgane herangezogen.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Angaben vor.

5.4 Allergene Wirkung

Tierexperimentelle Untersuchungen liegen nicht vor. Für Sevofluran wurde in der OECD QSAR Toolbox v4.7 (OECD 2024) als Ergebnis „nicht testbar“ („out of domain“) vorhergesagt. Weitere Daten aus nicht tierbasierten Alternativverfahren (NAMs) zur sensibilisierenden Wirkung von Sevofluran liegen nicht vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

5.5.1 Fertilität

In der Begründung aus dem Jahr 2013 wird eine Studie an Kaninchen mit täglich 4-stündiger Exposition an fünf aufeinander folgenden Tagen gegen eine anästhetisch wirkende Konzentration von 23 000 ml Sevofluran/m³ beschrieben. Aufgrund der Schwächen der Studie (Angaben der Daten als Mittelwerte ohne Standardabweichung, Fehlen einer statistischen Analyse) ist es unklar, ob die Spermieeffekte substanzbedingt sind (Hartwig 2013).

Zu Sevofluran liegen keine Generationenstudien oder Fertilitätsstudien vor. Über die Spermieeffekte wurde bereits im [Abschnitt 5.2](#) berichtet.

Je 15 Sprague-Dawley-Ratten wurden gegen 0, 50, 150 oder 300 ml Sevofluran/m³ 60 Tage lang ganz-körperexponiert. Die weiblichen Tiere wurden am 28. Expositionstag mit unbehandelten Männchen verpaart. Die Autoren berichten ab der niedrigsten Konzentration über folgende statistisch signifikante Effekte: eine erniedrigte Trächtigkeitsrate, eine erniedrigte Anzahl von Feten, ein erniedrigtes Fetengewicht (nicht auf Wurf bezogen) sowie eine erhöhte Fehlbildungsrate (Methode zur Erfassung der Fehlbildungen nicht berichtet, daher unklar, ob externe, viszerale und skelettale Fehlbildungen gemeint sind) (Wang et al. 2025). Eine Angabe, an welchem Gestationstag die Muttertiere schnittenbunden wurden, fehlt; auf Basis des angegebenen Fetengewichtes (Kontrolle: 1,8 g) vermutlich deutlich vor dem 20. Gestationstag. Zur Maternaltoxizität werden keine Daten berichtet. Im Methodenteil wird als verwendetes Inhalationsnarkotikum einmal Isofluran anstatt Sevofluran erwähnt. Fraglich ist auch, wann der Östruszyklus und die weiblichen Reproduk-

tionsorgane untersucht wurden; nach der Gestation ist dies nicht sinnvoll, da virgine Weibchen laut Prüfrichtlinien zu untersuchen sind (um Effekte der Gestation auszuschließen). Die Tabellen 2, 3 und 4 in der Publikation haben bei jedem Endpunkt und jeder Konzentration die gleichen Signifikanzsternchen/Angaben; alle Effekte zeigen eine Konzentrationsabhängigkeit an. Eine gleichzeitige Erhöhung der mRNA-Expression von Bax und Bcl2 ist nicht plausibel, da Bax die Apoptose beschleunigt und Bcl2 die Apoptose hemmt. Aus den genannten Gründen wird die Publikation als nicht valide angesehen.

5.5.2 Entwicklungstoxizität

In der Begründung aus dem Jahr 2013 wird von einer Studie an Mäusen mit nur einmaliger inhalativer Applikation am 11. Gestationstag berichtet. Es fehlt unter anderem die Konzentrationsangabe für Sevofluran, sodass die Studie nicht zur Bewertung herangezogen werden kann (Hartwig 2013). Studien nach gültigen Prüfrichtlinien zur Untersuchung der pränatalen Entwicklungstoxizität liegen nicht vor.

5.5.2.1 Entwicklungsneurotoxizität

5.5.2.1.1 Pränatale Exposition

Es liegen nur Studien mit anästhetisch wirkenden Konzentrationen nach pränataler Sevofluranexposition und postnataler Untersuchung der Entwicklungsneurotoxizität vor, die nicht im Detail beschrieben werden, da sie für die Situation am Arbeitsplatz nicht relevant sind. Zudem wurde in der Regel nur eine Konzentration eingesetzt, weshalb keine Konzentrations-Wirkungs-Beziehung analysiert werden kann.

5.5.2.1.2 Postnatale Exposition

Im Gegensatz zum menschlichen Gehirn, das einer beträchtlichen Entwicklung während der Fetalzeit in utero unterliegt, passiert dies bei Nagetieren vorwiegend postnatal (Deng und Loepke 2014). So ist die Entwicklung des Gehirns beim Nager bis zum 10. Postnataltag äquivalent zu der des Menschen am Ende der Schwangerschaft (Semple et al. 2013). Daher sind auch entwicklungsneurotoxische Effekte bei Nagern in der frühen Postnatalzeit als kritisch für die In-utero-Entwicklung beim Menschen anzusehen, und die bei Ratten beobachteten Effekte bis zum 10. Postnataltag zur Bewertung der pränatalen Entwicklungsneurotoxizität beim Menschen heranzuziehen.

Zahlreiche Studien belegen, dass Sevofluran in anästhetisch wirkenden Konzentrationen neurotoxische Effekte bei fetalen/neonatalen und juvenilen Nagern zur Folge hat. So werden verschiedenste Effekte wie Neurodegeneration (Neuroapoptose), erhöhte Amyloid-beta-Protein-Produktion, Unterdrückung der Langzeitpotenzierung (wichtiger zellulärer Prozess für Lernen und Gedächtnis) sowie eine Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis, erhöhte Schmerzempfindlichkeit und motorische Defizite bei adulten Tieren festgestellt (Apai et al. 2021; Colon et al. 2017). Hingegen hatte bei Ratten die Exposition am 7. Postnataltag gegen anästhetisch wirkende Konzentrationen keine Effekte im Aufmerksamkeitstest (91. Postnataltag) sowie im Aufmerksamkeitsverschiebungstest (120. Postnataltag) (Murphy et al. 2017).

Als niedrigste Effektkonzentrationen lassen sich Konzentrationen von 10 000 ml/m³ nach zweistündiger Exposition bei sieben Tage alten Wistar-Ratten (erhöhte Dichte der apoptotischen Neuronen im somatosensorischen Cortex) (Lee et al. 2021) und bei sieben Tage alten Mäusen von 11 000 ml/m³ nach sechsstündiger Exposition (erhöhte Neuroapoptose im zerebralen Cortex) (Liang et al. 2010) angeben.

Im Vergleich zu Isofluran wirkt Sevofluran bei neonatalen Mäusen weniger stark hinsichtlich der entwicklungsneurotoxischen Effekte (Neurodegeneration, beeinträchtigtes Lernen und Gedächtnis) (Istaphanous et al. 2011; Liang et al. 2010; Liu et al. 2017).

Männliche und weibliche Rhesusaffen wurden zwischen dem 6. und 10. Postnataltag entweder vier Stunden mit Sevofluran anästhesiert (n = 10) oder 20 Minuten lang von ihrer Mutter getrennt (Kontrollgruppe; n = 10). Diese Maßnahmen wurden 14 und 28 Tage später wiederholt. Die Affen blieben mit ihren Müttern immer in großen sozialen Gruppen zusammen, außer bei der Nachbeobachtung in der Nacht nach der Anästhesie-/Kontrollprozedur. Im Alter

von sechs Monaten wurde jeder Affe mittels eines Tests auf emotionale Reaktivität bei nichtmenschlichen Primaten untersucht. Die Häufigkeit angstbezogener Verhaltensweisen war bei Affen, die als Neugeborene einer Narkose ausgesetzt waren, im Vergleich zu den Kontrollen statistisch signifikant erhöht: Narkosegruppe $11,04 \pm 1,68$, Kontrollgruppe $4,79 \pm 0,77$ (Mittelwert $\pm$ Standardabweichung) über alle Stimulusbedingungen hinweg (Raper et al. 2015).

5.5.2.1.3 In vitro

In einer Whole-Embryo-Kultur 10,5 Tage alter Embryos von A/J-Mäusen wurde der Effekt von Sevofluran auf die primäre Bildung des Gaumens untersucht. Der primäre Gaumen wird bei Mäusen im Embryonalalter von 11,5 Tagen durch Verschmelzung der medialen und lateralen Nasenwurzel gebildet. In der Untersuchung wurden insgesamt 205 10,5 Tage alte Embryos zunächst 24 Stunden lang in Kulturflaschen gegen das Kontrollgas bestehend aus 95 % O₂ und 5 % CO₂ exponiert. Anschließend erfolgte eine 8-stündige Exposition gegen 0; 0,25; 0,5 oder 1 MAC (MAC Maus: 23 000 ml/m³). Acht Stunden nach Expositionsende wurden die 11,5 Tage alten Embryos untersucht. Bei 1 MAC war die Scheitel-Steiß-Länge im Vergleich zu den Kontrolltieren statistisch signifikant erniedrigt. Die Inzidenz von Lippen- und/oder Gaumenspalten blieb durch die Sevofluranexposition im Vergleich zur Kontrollgruppe unverändert (Yamada et al. 2014).

Aus menschlichen embryonalen Stammzellen abgeleitete zerebrale Organoide wurden während der Zeit, die dem ersten Trimester beim Menschen entspricht (12. Tag), sechs Stunden lang gegen 0, 6000, 12 000 oder 30 000 ml Sevofluran/m³ exponiert, um die Wirkung einer frühen Sevofluran-Exposition auf die fetale Gehirnentwicklung zu untersuchen, insbesondere die Prozesse der neuronalen Differenzierung und Reifung. Bei der höchsten Sevoflurankonzentration war die Anzahl der apoptotischen Zellen im Vergleich zur Kontrolle statistisch signifikant erhöht. Bei der mittleren Konzentration wurden verschiedene Marker (für Vorläuferzellen, reife und unreife Neuronen) immunhistochemisch untersucht. Diese waren am 20. Tag verändert, normalisierten sich am 75. Tag wieder. Die Organoide bildeten zum späten Zeitpunkt normale kortikale Strukturen (Lee et al. 2022). Aus einer kurzzeitigen hohen Exposition der Organoide kann nicht auf eine Langzeitexposition im niedrigen, nicht anästhetisch wirkenden Konzentrationsbereich während der Schwangerschaft geschlossen werden.

5.5.2.2 Fazit zur Entwicklungs- und Entwicklungsneurotoxizität

Eine valide Studie zur pränatalen Entwicklungstoxizität liegt nicht vor. Bei Ratten, Mäusen und Kaninchen werden entwicklungsneurotoxische Effekte nach einmaliger prä- und/oder postnataler Exposition (in der frühen Postnatalzeit bis zum 10. Postnataltag) gegen anästhetisch wirkende Konzentrationen festgestellt. Als niedrigste Effektkonzentration bei neonatalen Nagern kann eine Konzentration von 10 000 ml/m³ nach zweistündiger Exposition bei sieben Tage alten Wistar-Ratten (erhöhte Dichte der apoptotischen Neuronen im somatosensorischen Cortex) (Lee et al. 2021) und bei sieben Tage alten Mäusen von 11 000 ml/m³ nach sechsstündiger Exposition (erhöhte Neuroapoptose im zerebralen Cortex) abgeleitet werden (Liang et al. 2010). Als entwicklungsneurotoxische Effekte stehen Effekte auf den Hippocampus, der auch am häufigsten untersucht wurde, sowie eine Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis im Vordergrund. Eine NOAEC für derartige Effekte kann nicht angegeben werden.

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Wie in der Begründung aus dem Jahr 2013 bereits beschrieben, induzierte Sevofluran keine Schwesterchromatidaustausche in humanen Leukozyten und führte nicht zu chromosomalen Aberrationen in humanen Lymphozyten oder CHL-Hamsterzellen. Des Weiteren war Sevofluran nicht mutagen in Bakterien oder im Mauslymphom-Test (Hartwig 2013).

Wie ebenfalls bereits 2013 beschrieben, wurde die DNA-schädigende Wirkung von Sevofluran in drei alkalischen Comet-Assays an humanen Lymphozyten untersucht (Hartwig 2013). Zwei davon stammen aus derselben Arbeitsgruppe und beobachteten keine erhöhten DNA-Schäden (comet length) nach 10- oder 30-minütiger Inkubation mit bis zu 10 mM Sevofluran (bei 37°C oder auf Eis, um die DNA-Reparatur zu verhindern) (Jałoszyński et al. 1999; Szyfter et al. 2004).

Bei Kaymak et al. (2012) wird ein statistisch signifikant positives Ergebnis (%-tail intensity) ab 0,1 mM Sevofluran bei 5-minütiger Inkubation auf Eis im Vergleich zu den anderen drei Konzentrationen beschrieben (in Spermien ab 100 mM Sevofluran). Keine dieser Publikationen untersuchte die zytotoxische Wirkung.

Um die neurotoxische Wirkung von Sevofluran zu untersuchen, wurden humane Neuroblastom-Zellen (SH-SY5Y) sowie Hippocampus-Zellen der Maus (HT22) zwölf Stunden lang gegen 0, 4 oder 8 % Sevofluran in der Gasphase exponiert. Im alkalischen und neutralen Comet-Assay wurden konzentrationsabhängig statistisch signifikant erhöhte DNA-Schäden („tail intensity“, TI) ab der niedrigsten Konzentration beobachtet. Die TI war im alkalischen Comet-Test höher als im neutralen. Im Westernblot waren 8-OHdG sowie die Marker für DNA-Doppelstrangbrüche γ -H2AX und (phosphorylierte) Proteinkinase Ataxia telangiectasia mutated (p-ATM) erhöht. Intrazelluläre reaktive Sauerstoffspezies (ROS) waren ebenfalls konzentrationsabhängig erhöht. Die zelluläre Viabilität (MTT-Test) war ab 4 % Sevofluran statistisch signifikant vermindert, blieb jedoch in beiden Zelllinien bei etwa 70–80 %. Die Zytotoxizität (Laktatdehydrogenase) betrug bis 15 % in beiden Zelllinien. Vorbehandlung mit dem ROS-Fänger N-Acetyl-L-cystein führte bei allen beschriebenen Parametern zu verminderten Schäden durch Sevofluran (Piao et al. 2020).

Blutlymphozyten von sechs Nichtraucherinnen zeigten einen konzentrationsabhängigen Anstieg an Mikronuklei nach Inkubation mit Sevofluran (5, 20 oder 40 μ l in 2 ml Blut; entspricht 18,8; 75,2; 150,5 mM mit Dichte 1,505) (Alcaraz et al. 2014). Zytotoxizität wurde nicht bestimmt. Die Inkubationszeit ist nicht angegeben.

Compound A und B

Weder Compound A noch B zeigten eine mutagene Wirkung in Bakterien. Compound A führte nicht zu vermehrten chromosomalen Aberrationen in Lungenfibroblasten des Chinesischen Hamsters, jedoch zu einem geringen statistisch signifikanten Anstieg an Schwesterchromatidaustauschen in CHO-Zellen ab 27 ml Sevofluran/m³, was dem bei narkotisierten Patienten beobachteten Gehalt an Compound A in der Einatemluft entspricht (Hartwig 2013)

5.6.2 In vivo

Die im Folgenden beschriebenen Studien wurden alle mit narkotisierenden Konzentrationen von Sevofluran oder anderen Inhalationsnarkotika durchgeführt.

Die DNA-schädigende Wirkung von 40 000 ml Sevofluran/m³ oder 20 000 ml Isofluran/m³ in Sauerstoff wurde nach zweistündiger inhalativer Exposition von jeweils sechs männlichen Wistar-Ratten mittels alkalischem Comet-Assay im peripheren Blut untersucht. Sevofluran induzierte einen statistisch signifikanten Anstieg an DNA-Strangbrüchen („tail moment“, TM) verglichen mit der nicht exponierten Kontrollgruppe. Mit Isofluran hingegen waren die DNA-Strangbrüche erhöht, aber nicht statistisch signifikant. Zytotoxizität wurde mittels Trypanblau- oder MTT-Test für Sevofluran nicht beobachtet. Im MTT-Test ergab sich nach Isofluran-Exposition eine statistisch signifikant erhöhte Zellviabilität. Die Autoren postulieren, dass dies eine höhere antioxidative Kapazität der Zellen zeigen würde, was als Ursache der mit Sevofluran verglichenen geringeren DNA-Schäden zu sehen sei (Rocha et al. 2015). Die Verwendung des Parameters TM zur Bestimmung der DNA-Schäden entspricht nicht der Empfehlung in der OECD-Prüfrichtlinie 489.

Je fünf männliche Swiss Albino-Mäuse wurden zwei Stunden täglich gegen 24 000 ml Sevofluran/m³ (vermutlich in Sauerstoff:Luft 50:50, wie bei Brozović et al. (2010) beschrieben) drei Tage lang inhalativ exponiert. Im Vergleich zu Kontrolltieren wurden mittels alkalischem Comet-Assay statistisch signifikant mehr DNA-Schäden („tail length, TL) mit steigendem Ausmaß in Leber, Nieren, Blut und Gehirn festgestellt. Die durch Sevofluran induzierten Schäden lagen in der Größenordnung des gleichzeitig untersuchten Cisplatin (5 mg/kg KG) (Brozović et al. 2008). Zytotoxizität wurde nicht untersucht. Laut OECD-Prüfrichtlinie 489 eignet sich die alleinige Betrachtung des Parameters TL nicht zur Beurteilung der DNA-Schadensinduktion.

In einem identischen Versuchsaufbau wurden nach jeweils zweistündiger Sevofluran-Exposition (in Sauerstoff:Luft 50:50) an drei aufeinanderfolgenden Tagen Gruppen von je fünf Mäusen entweder direkt oder zwei, sechs und 24 Stunden nach Beendigung der Exposition untersucht. Es wurde nur eine unbehandelte Kontrollgruppe mitgeführt. Gemessen wurden TL, TM und TI. Da die OECD-Prüfrichtlinie 489 TI als aussagekräftigsten Parameter empfiehlt, werden nur

diese Ergebnisse berichtet. Im Vergleich zu den Kontrolltieren waren die DNA-Schäden (TI) in der Leber nur nach sechs Stunden, im Gehirn ab sechs Stunden, in Blutleukozyten und Nieren nach 24 Stunden statistisch signifikant erhöht. Im Vergleich aller Organe wurden die höchsten TI-Werte in den Nieren 24 Stunden nach Expositionsende gemessen, jedoch liegen die Ergebnisse für alle Organe innerhalb derselben großen Schwankungsbreiten und es ist keine Statistik zum Vergleich der verschiedenen Organe untereinander angegeben (Brozović et al. 2010). Eine Zytotoxizitätsbestimmung fehlt. Die Kontrolltiere wurden nicht gegen die erhöhte Sauerstoffkonzentration exponiert wie die Sevofluran-Gruppen, daher ist das Ergebnis invalide.

Die zweistündige inhalative Exposition gegen 24 000 ml Sevofluran/m³, 17 000 ml Isofluran/m³ oder 24 000 ml Halothan/m³ in einem Gemisch aus Sauerstoff und Luft (50:50) führte bei männlichen Swiss-Mäusen (n = 5 pro Gruppe) in Blut-Leukozyten 0, 2, 6 und 24 Stunden nach der Exposition zu DNA-Schäden im alkalischen Comet-Assay. Mit Ausnahme von Sevofluran waren nach 24 Stunden TM, TL und TI zu allen Untersuchungszeitpunkten für alle Narkotika statistisch signifikant erhöht. Halothan zeigte die stärksten Effekte (Benković et al. 2021). Die TI war auch in der Nierenrinde für Sevofluran und Halothan zu allen Zeitpunkten, für Isofluran nach 0 und 24 Stunden, statistisch signifikant erhöht (Benković et al. 2022). Im Frontallappen des Gehirns war die TI durch Sevofluran bis sechs Stunden nach Behandlungsende statistisch signifikant erhöht und nach 24 Stunden verringert. Zu allen Messzeitpunkten waren die DNA-Schäden durch Halothan erhöht und durch Isofluran verringert (Benković et al. 2023 a). In der Leber war die TI nach Behandlung mit Sevofluran nur nach sechs Stunden gering aber statistisch signifikant erhöht (Benković et al. 2023 b). Zytotoxizität wurde von Benković et al. (2021, 2022, 2023 a, b) nicht untersucht.

Auch der DNA-schädigende Effekt nach wiederholter Inhalation verschiedener Inhalationsnarkotika auf Ehrlich-Aszites-Tumorzellen (EAT) wurde bei männlichen Swiss-Mäusen untersucht (Brozović et al. 2008, 2009). Dazu wurde Gruppen von jeweils vier bis fünf Tieren 2×10^6 EAT-Zellen/Tier intraperitoneal verabreicht. Drei Tage später wurden die Tiere an drei aufeinanderfolgenden Tagen zwei Stunden lang gegen 24 000 ml Sevofluran/m³, 17 000 ml Isofluran/m³ oder 15 000 ml Halothan/m³ in einem Gemisch aus Sauerstoff und Luft (50:50) exponiert. Die Kontrollgruppe blieb unbehandelt. Sehr wahrscheinlich erhielt die Kontrollgruppe keine Luft mit einem 50%igen Sauerstoffanteil. Die DNA-Schäden der durch Peritoneal-Lavage wieder entnommenen EAT-Zellen wurden anschließend mittels alkalischem Comet-Assay und die Apoptose mit Durchflusszytometrie untersucht. Alle drei Inhalationsnarkotika verursachten verglichen mit der Kontrollgruppe statistisch signifikant erhöhte DNA-Schäden. Für Sevofluran betrug die mittlere TL $1,41 \pm 0,67$, für Isofluran $1,51 \pm 0,61$, für Halothan $1,89 \pm 0,68$ und für die Kontrollgruppe $0,38 \pm 0,55$. Keines der Inhalationsnarkotika zeigte einen statistisch signifikanten Effekt auf die Apoptose in EAT-Zellen. Jedoch war die Anzahl an lebenden Zellen durch Sevofluran und Halothan statistisch signifikant vermindert. Isofluran hingegen hatte einen nicht statistisch signifikanten proliferierenden Effekt auf die EAT-Zellen (Brozović et al. 2009).

Die Behandlung der Mäuse mit den EAT-Zellen führte im Vergleich zu nicht mit EAT-Zellen inokulierten Mäusen nach Exposition gegen 24 000 ml Sevofluran/m³ zu einem statistisch signifikant höheren DNA-Schaden in Blutlymphozyten, jedoch nicht in Leber, Nieren oder Gehirn. Auch in diesem Versuch induzierte Sevofluran statistisch signifikant erhöhte DNA-Schäden in den EAT-Zellen (Brozović et al. 2008). Die Interpretation der Ergebnisse anhand des Parameters TL in den Studien von Brozović et al. (2008, 2009) entspricht nicht der OECD-Prüfrichtlinie 489.

In einer weiteren Studie dieser Arbeitsgruppe wurde die DNA-Schädigung an Nierenzellen männlicher Swiss-Mäuse nach zweistündiger Exposition an drei aufeinanderfolgenden Tagen gegen 24 000 ml Sevofluran/m³ und 17 000 ml Isofluran/m³ in einer Mischung aus Sauerstoff und Luft (50:50) verglichen. DNA-Schäden wurden im alkalischen Comet-Assay 0, 2, 6 und 24 Stunden nach Ende der Exposition bestimmt und mit der Kontrollgruppe verglichen. Für Sevofluran waren TL ab zwei Stunden, TI und TM ab sechs Stunden nach der letzten Gabe zeitabhängig statistisch signifikant erhöht. Für Isofluran waren alle drei Parameter aller Gruppen statistisch signifikant erhöht. Die DNA-Schäden waren am höchsten zwei Stunden nach Exposition und nahmen dann ab, was die Autoren auf DNA-Reparatur zurückführten (Brozović et al. 2017).

Wie schon in der Begründung 2013 berichtet, führte Sevofluran mit einer 2,98-fachen Induktion zu einem statistisch signifikanten Anstieg an Mikronuklei in den Nieren von männlichen Sprague-Dawley-Ratten. Den Ratten wurde zunächst 24 Stunden nach Entfernung der linken Niere Folsäure verabreicht, um den durch die Nephrektomie gesetzten

Proliferationsreiz zu verstärken. Nach weiteren zwei Tagen wurden den Ratten Anästhetika einmalig oral in einer Dosis von 4 mmol/kg KG verabreicht und zwei Tage später die Induktion von Mikronuklei in den Nieren untersucht. Es wurden 15 Tiere als Kontrolle und jeweils sechs Tiere für die Behandlungen eingesetzt. Neben Sevofluran induzierten auch Halothan (3,48-fach), Chloroform (3,32-fach), Trichlorethen (3,24-fach) und Isofluran (2,95-fach) Mikronuklei. Enfluran war im selben Versuchsansatz nicht genotoxisch. Die Autoren erklären, dass der etwa 3-fache Anstieg an Mikronuklei nicht als eindeutig positives Ergebnis gewertet werden kann, jedoch einen Verdacht auf eine genotoxische Wirkung liefert (Robbiano et al. 1998). Die Aussagekraft der Studie ist eingeschränkt, weil die angewendete Methode nicht validiert ist und nur eine Dosis getestet wurde. Bei fünf von sechs getesteten Anästhetika liegen die Werte in der gleichen Größenordnung, was aufgrund der unterschiedlich starken Nierentoxizität widersprüchlich erscheint.

In der oben aufgeführten Studie mit dreitägiger inhalativer Exposition von je fünf männlichen Swiss-Mäusen gegen 24 000 ml Sevofluran/m³ für jeweils zwei Stunden pro Tag wurde im peripheren Blut zusätzlich die Induktion von Mikronuklei 0, 2, 6, 24 und 48 Stunden nach der letzten Behandlung untersucht. Im Vergleich zu den Kontrolltieren war die Anzahl an Mikronuklei in den exponierten Tieren statistisch signifikant erhöht, mit einem Anstieg bis sechs Stunden nach der letzten Gabe, wonach die Werte wieder sanken (Brozović et al. 2010). Zytotoxizität wurde nicht untersucht. Die Kontrolltiere wurden nicht gegen die erhöhte Sauerstoffkonzentration exponiert wie die Sevofluran-Gruppen, daher ist das Ergebnis invalide.

Dreistündige Exposition gegen 150 ml Compound A/m³ führte bei männlichen Mäusen nicht zu einer Erhöhung an Mikronuklei im Blut. Eine Kontrollgruppe wurde nicht beschrieben (Hartwig 2013).

Weiterhin liegen Studien zur Induktion genotoxischer Effekte nach Exposition gegen Sevofluran mit Kaninchen vor, bei denen jedoch keine Negativkontrolle mitgeführt wurde und die Ergebnisse somit nicht zu bewerten sind (Kaymak et al. 2004; Oncul et al. 2017).

5.6.3 Fazit

In vitro: Sevofluran zeigte keine Klastogenität in humanen Lymphozyten oder Hamsterzellen und war nicht mutagen in Bakterien oder Säugerzellen. SCE in humanen Leukozyten wurden ebenfalls nicht induziert. Untersuchungen zur DNA-schädigenden Wirkung (Comet-Assay) sind uneinheitlich. Von den bereits bei Hartwig (2013) beschrieben Tests war einer von drei positiv. Da bei keinem dieser Tests Zytotoxizität bestimmt wurde, ist die Wirkung von Sevofluran nicht eindeutig zu bewerten. In einer neu hinzugekommenen Studie an humanen und murinen neuronalen Zellen wurden bei Sevoflurankonzentrationen, die eine 70–80%ige Zellviabilität bedingten, eine statistisch signifikante Induktion an ROS, 8-OHdG, sowie den Markern für Doppelstrangbrüche γ -H2AX und p-ATM und gleichzeitig erhöhte DNA-Schäden im alkalischen und neutralen Comet-Assay beobachtet.

Sevofluran induzierte einen Anstieg an Mikronuklei in humanen Lymphozyten in einer Studie, die aufgrund fehlender Zytotoxizitätsbestimmungen nicht eindeutig bewertbar ist.

In vivo: Zur Bewertung der genotoxischen Wirkung nach inhalativer Exposition beim Tier liegen nur Studien mit narkotisierenden 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. Ebenfalls fehlt meist eine Aussage zur Zytotoxizität. Der nach einmaliger oraler Gabe in der Rattenniere positive Mikronukleustest ist aufgrund der nicht validierten Methode, Verabreichung von nur einer Dosis und Werte in gleicher Größenordnung wie der von vier ebenfalls positiv getesteten Narkotika trotz unterschiedlich starker Nierentoxizität, nur eingeschränkt zur Bewertung heranzuziehen. Insgesamt bedarf es weiterer Abklärung der genotoxischen Wirkung von Sevofluran, insbesondere in den Konzentrationsbereichen wie sie am Arbeitsplatz vorliegen.

Compound A und B

Die in Narkosegeräten entstehenden Verbindungen Compound A und B zeigten in vitro keine Mutagenität in Bakterien. Compound A war nicht klastogen, induzierte jedoch einen geringen Anstieg an SCE ab der Konzentration, die dem Gehalt in der Einatemluft bei narkotisierten Patienten entspricht. In vivo war Compound A negativ im Mikronukleustest.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Informationen vor.

6 Bewertung

Das grundlegende Vorgehen zur Bewertung eines Arbeitsstoffes ist der MAK- und BAT-Werte-Liste zu entnehmen (DFG 2025). Die empfindlichsten Endpunkte für die Bewertung der Toxizität von Sevofluran sind Neurotoxizität und Hinweise auf Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane bei der Ratte, die weiterer Abklärung bedürfen.

MAK-Wert. Es liegen keine Daten nach chronischer Exposition gegen Sevofluran am Menschen vor, die für eine MAK-Wert-Ableitung geeignet sind.

Neurotoxizität: Aus einer vergleichenden Studie zur Verhaltenstoxizität mit verschiedenen Inhalationsnarkotika an Wistar-Ratten liegen nach Exposition gegen 3000 ml Sevofluran/m³ (vier Stunden/Tag, 30 Tage lang) Hinweise für ein verändertes Erkundungsverhalten, erhöhte Angst und schlechtere Ergebnisse bei Lern- und Gedächtnistests vor (Ozer et al. 2006). Da dies die einzige Konzentration war, die untersucht worden ist und keine weiteren Studien zur Neurotoxizität nach nicht narkotisierenden Konzentrationen vorliegen, wird wie beim Isofluran zur Bewertung der Neurotoxizität eine Analogiebetrachtung zu Halothan vorgenommen. Halothan weist eine ähnliche Molekülstruktur wie die Flurane auf und die Blut:Luft- und Gehirn:Blut-Verteilungskoeffizienten liegen in der gleichen Größenordnung. Nur zu Halothan liegen Daten am Menschen vor, aus denen eine NOAEC für neurotoxische Effekte ableitbar ist. Aufgrund dieses Analogieschlusses wird für den Menschen für akut neurotoxische Effekte eine NAEC von 197 ml Sevofluran/m³ abgeleitet (siehe Abschnitt 4.1).

Effekte auf Reproduktionsorgane: Es liegt jeweils eine Studie mit nicht narkotisierenden Sevoflurankonzentrationen vor, die bei Ratten Spermieneffekte und Effekte auf die weibliche Reproduktion beschreiben. Für die Bewertung dieser Endpunkte sind sie jedoch aus den in den Abschnitten 5.2 und 5.5.1 genannten Gründen nicht verwertbar.

Da aus den Daten für Sevofluran kein MAK-Wert ableitbar ist, wird in Analogie zu Isofluran, ebenfalls ein Fluran mit gleichem Wirkungsmechanismus und sehr ähnlichen toxikodynamischen Eigenschaften, auch der MAK-Wert für Sevofluran auf 2 ml/m³ festgesetzt. Beim Vergleich bezüglich der Daten zur Neurotoxizität lässt sich feststellen, dass Sevofluran bei gleicher äußerer Luftkonzentration ungefähr halb so stark wirkt wie Isofluran (siehe Abschnitt 4.1 und Beckman et al. (2006)), was mit den unterschiedlichen Blut:Luft-Verteilungskoeffizienten übereinstimmt, die bei gleicher äußerer Konzentration für Sevofluran eine halb so hohe Konzentration im Blut erwarten lassen (Tabelle 1) und der MAK-Wert damit höher sein könnte als der für Isofluran. Ob dies auch für die Endpunkte Spermientoxizität und mögliche Effekte auf die weibliche Reproduktion für Sevofluran gilt, kann nicht abschließend bewertet werden, da keine NOAEC abgeleitet werden können. Aufgrund der Toxikodynamik und der Toxikokinetik ist aber davon auszugehen, dass Sevofluran auch für diese Endpunkte nicht empfindlicher reagiert als Isofluran, sodass der MAK-Wert von 2 ml/m³ auch vor Spermieneffekten und Effekten auf die weibliche Reproduktion schützt.

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 in Analogie zu Isofluran abgeleitet wurde, wird auch für Sevofluran die Zuordnung zu Spitzenbegrenzungs-Kategorie II mit einem Überschreitungsfaktor von 8 in Analogie zu Isofluran vorgenommen.

Fruchtschädigende Wirkung. Bewertungsrelevante Studien, die das Risiko für Effekte auf den Fetus beim Menschen unter arbeitsplatzrelevanten Konzentrationen untersuchen, liegen nicht vor.

Es fehlen valide Studien zur pränatalen Entwicklungstoxizität beim Tier. Bei Ratten, Mäusen und Kaninchen werden entwicklungsneurotoxische Effekte nach einmaliger prä- und/oder postnataler Exposition (in der frühen Postnatalzeit bis zum 10. Postnataltag) gegen anästhetisch wirkende Konzentrationen festgestellt. Die niedrigste Effektkonzentration bei pränataler Exposition liegt für Ratten bei 18 000 ml/m³, für Mäuse bei 25 000 ml/m³ und für Kaninchen bei 39 000 ml/m³. Als niedrigste Effektkonzentration lässt sich eine Konzentration von 10 000 ml/m³ (subanästhetisch wirksam) nach sechsständiger Exposition bei sieben Tage alten Wistar-Ratten (erhöhte Dichte der apoptotischen Neuronen im somatosensorischen Cortex) (Lee et al. 2021) und bei sieben Tage alten C57BL/6-Mäusen von 11 000 ml/m³ (anästhetisch wirksam) nach sechsständiger Exposition (erhöhte Neuroapoptose im zerebralen Cortex) angeben (Liang et al. 2010). Niedrigere Konzentrationen als die vorgenannten wurden nicht untersucht. Als entwicklungsneurotoxische Effekte stehen neben Effekten auf den Cortex, Effekte auf den Hippocampus, der am häufigsten untersucht wurde, sowie eine Beeinträchtigung von Lernen und Gedächtnis im Vordergrund. Eine NOAEC für derartige Effekte kann nicht angegeben werden.

Aufgrund des Fehlens geeigneter Informationen zur pränatalen Entwicklungstoxizität ist für Sevofluran bei einem MAK-Wert von 2 ml/m³ die Zuordnung zur Schwangerschaftsgruppe D angezeigt.

Im Jahr 2024 wurde die Gruppe B (Verdacht) zur Kennzeichnung von Stoffen mit einem Verdacht auf fruchtschädigende Wirkung eingeführt. Daher wird auch für Sevofluran geprüft, ob eine Zuordnung zur Gruppe B (Verdacht) vorgenommen werden kann. Aufgrund der niedrigen Halbwertszeiten (initiale Halbwertszeit 20 Minuten, längere Phase 2,8 Stunden) ist eine Akkumulation von Sevofluran im Organismus nicht gegeben. Sevofluran kommt auch bei Entbindungen mittels Kaiserschnitt zum Einsatz. Effekte auf den Apgar-Score der Neugeborenen wurden bisher nicht beobachtet. Damit ergeben sich aus den bisherigen Informationen angesichts des relativ niedrigen MAK-Wertes von 2 ml/m³ keine Hinweise für einen Verdacht auf eine entwicklungs(neuro)toxische Wirkung.

Hinsichtlich der pränatalen Entwicklungstoxizität sowie der Entwicklungsneurotoxizität besteht Abklärungsbedarf.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Bei Operationspersonal, das ausschließlich gegen Sevofluran in einem Konzentrationsbereich von 0,1–0,2 ml/m³ exponiert war, waren die Häufigkeiten an SCE statistisch signifikant und die an Mikronuklei nicht statistisch signifikant nur geringfügig erhöht. In einem Konzentrationsbereich von 0,05–1,8 ml Sevofluran/m³ wurde keine Korrelation zwischen DNA-Schäden (Comet-Assay) und der Sevoflurankonzentration beobachtet. Studien nach Exposition gegen Konzentrationen deutlich über 2 ml Sevofluran/m³ geben Hinweise auf ein genotoxisches Potential bei dieser Berufsgruppe. Da auch eine Mischexposition unterschiedlicher Inhalationsnarkotika in den OP-Räumen in diesen Studien vorlag und die frühere Exposition gegen andere Inhalationsnarkotika nicht angegeben ist, ist aus den vorliegenden Studien eine spezifische genotoxische Wirkung für Sevofluran nicht ableitbar. Tests an Keimzellen sowie Informationen zu deren Erreichbarkeit liegen nicht vor. Eine Einstufung als Keimzellmutagen erfolgt daher weiterhin nicht. Die genotoxische Wirkung für die Klasse der Inhalationsnarkotika (einzeln oder als Mischexposition) bedarf insbesondere im niedrigen Konzentrationsbereich aufgrund der Hinweise bei deutlich höheren Konzentrationen als 2 ml/m³ weiterer Abklärung.

Da keine Informationen zur kanzerogenen Wirkung vorliegen, erfolgt weiterhin keine Einstufung in eine Kategorie für Kanzerogene.

Hautresorption. Es liegen keine experimentellen Daten zur dermalen Penetration und zur Toxizität nach dermalen Exposition vor. Modelberechnungen lassen eine maximale Aufnahme von 0,04–0,5 mg Sevofluran bei einer einstündigen dermalen Belastung von 2000 cm² gegenüber einer gesättigten wässrigen Lösung erwarten. Für die dermale Aufnahme von Sevofluran aus der Gasphase lässt eine Exposition in Höhe des MAK-Wertes über eine 8-stündige Arbeits-

schicht eine maximale Aufnahme von $3,0 \times 10^{-5}$ mg erwarten. Bei einer 8-stündigen Exposition in Höhe des MAK-Werts von 2 ml/m³ (17 mg/m³) würde unter der Annahme einer vollständigen Resorption eine inhalative Aufnahme von 170 mg resultieren. Darauf bezogen ist die zu erwartende Aufnahme über die Haut vernachlässigbar. Demzufolge wird Sevofluran nicht mit „H“ markiert.

Sensibilisierende Wirkung. Es liegen wenige Fallberichte unterschiedlicher Qualität vor, die Hinweise auf eine sensibilisierende Wirkung des Sevoflurans nach Exposition über Haut und Atemwege geben. Angesichts der sehr häufigen Anwendung als Inhalationsnarkotikum kann anhand dieser Berichte eine Markierung allerdings nicht hinreichend begründet werden. Tierexperimentelle Daten liegen nicht vor. Es liegen nicht ausreichend Daten vor, um ein Gesamtergebnis nach der OECD-Prüflinie 497 aus nicht-tierbasierten Alternativverfahren (NAMs) ableiten zu können. Sevofluran wird weiterhin weder mit „Sa“ noch mit „Sh“ markiert.

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

- Alcaraz M, Quesada S, Armero D, Martin-Gil R, Olivares A, Achel GD (2014) Genotoxicity and cytotoxicity of sevoflurane in two human cell lines in vitro with ionizing radiation. *Colomb Med (Cali)* 45(3): 104–109. <https://doi.org/10.25100/cm.v45i3.1327>
- Alleva R, Tomasetti M, Solenghi MD, Stagni F, Gamberini F, Bassi A, Fornasari PM, Fanelli G, Borghi B (2003) Lymphocyte DNA damage precedes DNA repair or cell death after orthopaedic surgery under general anaesthesia. *Mutagenesis* 18(5): 423–428. <https://doi.org/10.1093/mutage/geg013>
- Al-Rasheedi KA, Alqasoumi AA, Emara AM (2021) Effect of inhaled anaesthetics gases on cytokines and oxidative stress alterations for the staff health status in hospitals. *Int Arch Occup Environ Health* 94(8): 1953–1962. <https://doi.org/10.1007/s00420-021-01705-y>
- Amiri F, Neghab M, Shouroki FK, Yousefinejad S, Hassanzadeh J (2018) Early, subclinical hematological changes associated with occupational exposure to high levels of nitrous oxide. *Toxics* 6(4): 70. <https://doi.org/10.3390/toxics6040070>
- Andersen Y, Johansen JD, Garvey LH, Thyssen JP (2015) Occupational airborne contact dermatitis caused by sevoflurane. *Contact Dermatitis* 72(4): 241–243. <https://doi.org/10.1111/cod.12361>
- Apai C, Shah R, Tran K, Pandya Shah S (2021) Anesthesia and the developing brain: a review of sevoflurane-induced neurotoxicity in pediatric populations. *Clin Ther* 43(4): 762–778. <https://doi.org/10.1016/j.clinthera.2021.01.024>
- 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, Souza KM, Guedes JL, Figueiredo DBS, Lara JR, Silva MAP, Braz LG, Braz MG (2021) Hepatotoxic and neuroendocrine effects in physicians occupationally exposed to most modern halogenated anesthetics and nitrous oxide. *Environ Toxicol Pharmacol* 81: 103515. <https://doi.org/10.1016/j.etap.2020.103515>
- Bargellini A, Rovesti S, Barbieri A, Vivoli R, Roncaglia R, Righi E, Borella P (2001) Effects of chronic exposure to anaesthetic gases on some immune parameters. *Sci Total Environ* 270(1–3): 149–156. [https://doi.org/10.1016/S0048-9697\(00\)00778-6](https://doi.org/10.1016/S0048-9697(00)00778-6)
- Baxter Deutschland GmbH (2018) Sevofluran Baxter. Fachinformation. Unterschleißheim: Baxter Deutschland GmbH. https://www.baxter.de/sites/g/files/ebysai1301/files/2019-01/sevofluran_baxter_fs.pdf, abgerufen am 06 Jul 2020
- Baysal Z, Cengiz M, Ozgonul A, Akir M, Celik H, Kocyigit A (2009) Oxidative status and DNA damage in operating room personnel. *Clin Biochem* 42(3): 189–193. <https://doi.org/10.1016/j.clinbiochem.2008.09.103>
- Beckman NJ, Zacny JP, Walker DJ (2006) Within-subject comparison of the subjective and psychomotor effects of a gaseous anesthetic and two volatile anesthetics in healthy volunteers. *Drug Alcohol Depend* 81(1): 89–95. <https://doi.org/10.1016/j.drugalcdep.2005.06.002>

- Benković V, Borojević N, Šikić D, Horvat Knežević A, Milić M (2021) DNA damage assessment in peripheral blood of Swiss albino mice after combined exposure to volatile anesthetics and 1 or 2 Gy radiotherapy in vivo. *Int J Radiat Biol* 97(10): 1425–1435. <https://doi.org/10.1080/09553002.2021.1962565>
- Benković V, Oršolić N, Horvat Knežević A, Borojević N, Brozović G, Milić M (2022) Kidney cell DNA damage caused by combined exposure to volatile anaesthetics and 1 Gy or 2 Gy radiotherapy dose in vivo. *Arh Hig Rada Toksikol* 73(1): 62–70. <https://doi.org/10.2478/aiht-2022-73-3600>
- Benković V, Milić M, Oršolić N, Horvat Knežević A, Brozović G, Borojević N (2023 a) Brain DNA damaging effects of volatile anesthetics and 1 and 2 Gy gamma irradiation in vivo: preliminary results. *Toxicol Ind Health* 39(2): 67–80. <https://doi.org/10.1177/07482337221145599>
- Benković V, Milić M, Oršolić N, Horvat Knežević A, Brozović G, Borojević N (2023 b) Different damaging effects of volatile anaesthetics alone or in combination with 1 and 2 Gy gamma-irradiation in vivo on mouse liver DNA: a preliminary study. *Arh Hig Rada Toksikol* 74(1): 22–33. <https://doi.org/10.2478/aiht-2023-74-3692>
- Biró A, Tompa A (2013) Life style factors influencing immunotoxic effects detected on peripheral blood lymphocytes of health personnel exposed to anesthetic gas. *Clin Exp Pharmacol* S4: 004. <https://doi.org/10.4172/2161-1459.S4-004>
- Bishop B, Hannah N, Doyle A, Amico F, Hockey B, Moore D, Sood S, Gorelik A, Liew D, Njoku D, Nicoll A (2019) A prospective study of the incidence of drug-induced liver injury by the modern volatile anaesthetics sevoflurane and desflurane. *Aliment Pharmacol Ther* 49(7): 940–951. <https://doi.org/10.1111/apt.15168>
- BMFSFJ (Bundesministerium für Familie Senioren, Frauen und Jugend) (2025) AfMu-Regel (MuSchR): Tätigkeiten von schwangeren Frauen mit Isofluran, Desfluran und Sevofluran in der humanmedizinischen Versorgung. MuSchR 11.1.01. https://www.ausschuss-fuer-mutterschutz.de/fileadmin/content/Dokumente/AfMu_MuSchR_11.1.01_Narkosegase.pdf, abgerufen am 18 Jul 2025
- Bozkurt G, Memis D, Karabogaz G, Pamukcu Z, Ture M, Karamanlioglu B, Gunday I, Algunes C (2002) Genotoxicity of waste anaesthetic gases. *Anaesth Intensive Care* 30(5): 597–602. <https://doi.org/10.1177/0310057X0203000509>
- Braz MG, Braz LG, Barbosa BS, Giacobino J, Orosz JEB, Salvadori DMF, Braz JRC (2011) DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia. *Mutat Res* 726(2): 251–254. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2011.09.007>
- 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, Carvalho LIM, Chen C-YO, Blumberg JB, Souza KM, Arruda NM, Filho DAA, Resende LO, Faria RTBG, Canário C d'A, de Carvalho LR, Corrêa CR, Braz JRC, Braz LG (2020) High concentrations of waste anesthetic gases induce genetic damage and inflammation in physicians exposed for three years: a cross-sectional study. *Indoor Air* 30(3): 512–520. <https://doi.org/10.1111/ina.12643>
- Brozović G, Oršolić N, Knežević F, Horvat Knežević A, Benković V, Vrdoljak DV, Saric A (2008) Evaluation of DNA damage in vivo induced by combined application of cisplatin and sevoflurane. *Eur J Anaesthesiol* 25(8): 642–647. <https://doi.org/10.1017/S0265021508004171>
- Brozović G, Oršolić N, Knežević F, Horvat Knežević A, Benković V, Sakic K, Hrgović Z, Bendelja K, Fassbender WJ (2009) Genotoxicity and cytotoxicity of cisplatin treatment combined with anaesthetics on EAT cells in vivo. *Onkologie* 32(6): 337–343. <https://doi.org/10.1159/000218066>
- Brozović G, Oršolić N, Rozgaj R, Kasuba V, Knežević F, Horvat Knežević A, Benković V, Lisicic D, Borojevic N, Dikic D (2010) DNA damage and repair after exposure to sevoflurane in vivo, evaluated in Swiss albino mice by the alkaline comet assay and micronucleus test. *J Appl Genet* 51(1): 79–86. <https://doi.org/10.1007/BF03195714>
- Brozović G, Oršolić N, Rozgaj R, Knežević F, Horvat Knežević A, Maričić M, Krsnik D, Benković V (2017) Sevoflurane and isoflurane genotoxicity in kidney cells of mice. *Arh Hig Rada Toksikol* 68(3): 228–235. <https://doi.org/10.1515/aiht-2017-68-2941>
- Burburan SM, Silva JD, Abreu SC, Samary CS, Guimarães IHL, Xisto DG, Morales MM, Rocco PRM (2014) Effects of inhalational anaesthetics in experimental allergic asthma. *Anaesthesia* 69(6): 573–582. <https://doi.org/10.1111/anae.12593>
- Burches E, Revert A, Martin J, Iturralde A (2015) Occupational systemic allergic dermatitis caused by sevoflurane. *Contact Dermatitis* 72(1): 62–63. <https://doi.org/10.1111/cod.12301>
- Çakmak G, Eraydın D, Berkkan A, Yağar S, Burgaz S (2019) Genetic damage of operating and recovery room personnel occupationally exposed to waste anaesthetic gases. *Hum Exp Toxicol* 38(1): 3–10. <https://doi.org/10.1177/0960327118783532>
- Cao W, Pavlinec C, Gravenstein N, Seubert CN, Martynyuk AE (2012) Roles of aldosterone and oxytocin in abnormalities caused by sevoflurane anesthesia in neonatal rats. *Anesthesiology* 117(4): 791–800. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e318266c62d>
- Chai D, Cheng Y, Jiang H (2019) Fundamentals of fetal toxicity relevant to sevoflurane exposures during pregnancy. *Int J Dev Neurosci* 72 (1): 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijdevneu.2018.11.001>
- Chandrasekhar M, Rekhadevi PV, Sailaja N, Rahman MF, Reddy JP, Mahboob M, Grover P (2006) Evaluation of genetic damage in operating room personnel exposed to anaesthetic gases. *Mutagenesis* 21(4): 249–254. <https://doi.org/10.1093/mutage/gel029>
- Chaoul MM, Braz JRC, Lucio LMC, Golim MA, Braz LG, Braz MG (2015) Does occupational exposure to anesthetic gases lead to increase of pro-inflammatory cytokines? *Inflamm Res* 64(12): 939–942. <https://doi.org/10.1007/s00011-015-0881-2>
- Colon E, Bittner EA, Kussman B, McCann ME, Soriano S, Borsook D (2017) Anesthesia, brain changes, and behavior: insights from neural systems biology. *Prog Neurobiol* 153: 121–160. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2017.01.005>
- Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Eger EI II (1978) Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. *Anesthesiology* 49(6): 419–424. <https://doi.org/10.1097/0000542-197812000-00007>

- da Costa Paes ER, Braz MG, de Lima JT, Gomes da Silva MR, Bentes de Sousa L, Lima ES, Carvalho de Vasconcellos M, Cerqueira Braz JR (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>
- Cui R-S, Wang K, Wang Z-L (2018) Sevoflurane anesthesia alters cognitive function by activating inflammation and cell death in rats. *Exp Ther Med* 15(5): 4127–4130. <https://doi.org/10.3892/etm.2018.5976>
- Cui Y, Liu J, Zhu Y, Xie K, Yu J, Yu L, Wang Y (2019) Effects of sevoflurane on reproductive function of male rats and its main mechanism of action. *Inhal Toxicol* 31(11–12): 392–398. <https://doi.org/10.1080/08958378.2019.1698677>
- Cukurova Z, Cetingok H, Ozturk S, Gedikbasi A, Hergunsel O, Ozturk D, Don B, Cefle K, Palanduz S, Ertem DH (2019) DNA damage effects of inhalation anesthetics in human bronchoalveolar cells. *Medicine (Baltimore)* 98(32): e16518. <https://doi.org/10.1097/MD.00000000000016518>
- Dahlem C, Cadinha S, Delgado I, Preto ML (2016) A rare case of sevoflurane hypersensitivity. *Eur J Anaesthesiol* 33(5): 379–380. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000355>
- Dallmeier E, Henschler D (1981) Halothan-Belastung am Arbeitsplatz im Operationssaal: Experimentelle Begründung für biologisches Monitoring und Aufstellung eines Grenzwertes. *Dtsch Med Wochenschr* 106(11): 324–328. <https://doi.org/10.1055/s-2008-1070311>
- Deng M, Loepke AW (2014) Anesthetic neurotoxicity – Preclinical and clinical research. *J Perioper Sci* 1: 6
- 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
- Doi M, Ikeda K (1993) Airway irritation produced by volatile anaesthetics during brief inhalation: comparison of halothane, enflurane, isoflurane and sevoflurane. *Can J Anaesth* 40(2): 122–126. <https://doi.org/10.1007/BF03011308>
- El-Ebiary AA, Abuelfadl AA, Sarhan NI, Othman MM (2013) Assessment of genotoxicity risk in operation room personnel by the alkaline comet assay. *Hum Exp Toxicol* 32(6): 563–570. <https://doi.org/10.1177/0960327111426584>
- Emara AM, Alrasheedi KA, Aldubayan MA, Alhowail AH, Elgarabawy RM (2020) Effect of inhaled waste anaesthetic gas on blood and liver parameters among hospital staff. *Hum Exp Toxicol* 39(12): 1585–1595. <https://doi.org/10.1177/0960327120938840>
- Eroglu A, Celep F, Erciyes N (2006) A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthesiologists to nonanesthesiologists in the same hospital. *Anesth Analg* 102(5): 1573–1577. <https://doi.org/10.1213/01.ane.0000204298.42159.0e>
- FDA (Food and Drug Administration) (1995) Ultane™ (sevoflurane). NDA 20-478, 17 Jun 1995, Rockville: Food and Drug Administration, unveröffentlicht
- Fiserova-Bergerova V, Pierce JT, Droz PO (1990) Dermal absorption potential of industrial chemicals: criteria for skin notation. *Am J Ind Med* 17(5): 617–635. <https://doi.org/10.1002/ajim.4700170507>
- Gani I, Moin N, Fallah J, Mirza A (2025) Sevoflurane-associated acute liver injury in renal transplantation and review of literature. *Case Rep Anesthesiol* 2025: 1303993. <https://doi.org/10.1155/cria/1303993>
- González-Vallejo AG, Hernández-López E (2023) Anafilaxia perioperatoria a sevoflurano, un caso muy raro [Perioperative anaphylaxis to sevoflurane, a very rare case]. *Rev Alerg Mex* 70(3): 195. <https://doi.org/10.29262/ram.v70i3.1271>
- Hartwig A, Hrsg (2013) Sevofluran. In: *Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten*. 54. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb2852386d0054>, abgerufen am 30 Jul 2021
- Heiderich S, Thoben C, Dennhardt N, Koppert W, Krauß T, Sumpelmann R, Zimmermann S, Klingler W (2018) Low anaesthetic waste gas concentrations in postanesthesia care unit. A prospective observational study. *Eur J Anaesthesiol* 35(7): 534–538. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000000785>
- Herzog-Niescery J, Botteck NM, Vogelsang H, Gude P, Bartz H, Weber TP, Seipp H-M (2015) Occupational chronic sevoflurane exposure in the everyday reality of the anesthesia workplace. *Anesth Analg* 121(6): 1519–1528. <https://doi.org/10.1213/ANE.0000000000001015>
- Hiller KN, Altamirano AV, Cai C, Tran SF, Williams GW (2015) Evaluation of waste anesthetic gas in the postanesthesia care unit within the patient breathing zone. *Anesthesiol Res Pract* 2015: 354184. <https://doi.org/10.1155/2015/354184>
- Hua H-X, Deng H-B, Huang X-L, Ma C-Q, Xu P, Cai Y-H, Wang H-T (2021) Effects of occupational exposure to waste anesthetic gas on oxidative stress and DNA damage. *Oxid Med Cell Longev* 2021: 8831535. <https://doi.org/10.1155/2021/8831535>
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2025) Sevofluran. GESTIS-Stoffdatenbank. <https://gestis.dguv.de/data?name=531507>, abgerufen am 22 Jul 2025
- Istaphanous GK, Howard J, Nan X, Hughes EA, McCann JC, McAuliffe JJ, Danzer SC, Loepke AW (2011) Comparison of the neuroapoptotic properties of equipotent anesthetic concentrations of desflurane, isoflurane, or sevoflurane in neonatal mice. *Anesthesiology* 114(3): 578–587. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3182084a70>
- Izdes S, Sardas S, Kadioglu E, Karakaya AE (2010) DNA damage, glutathione, and total antioxidant capacity in anesthesia nurses. *Arch Environ Occup Health* 65(4): 211–217. <https://doi.org/10.1080/19338244.2010.486421>
- Izgi M, Ozkoc Buyukakkus E, Celebi N (2020) Waste of anaesthetic gases may be related to impairment of nurse health in the postanesthesia care unit. *Eur J Anaesthesiol* 37(7): 614–615. <https://doi.org/10.1097/EJA.0000000000001205>

- Jałoszyński P, Kujawski M, Wąsowicz M, Szulc R, Szyfter K (1999) Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isoflurane in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay. *Mutat Res* 439(2): 199–206. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(98\)00195-8](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(98)00195-8)
- Ji Z, Wu W, Zhou F, Hu J, Xu Q, Yang W, Peng X, Wang X, Zhang C, Li L (2021) Effects of sevoflurane exposure on apoptosis and cell cycle of peripheral blood lymphocytes, and immunologic function. *BMC Anesthesiol* 21(1): 87. <https://doi.org/10.1186/s12871-021-01305-w>
- Kadioglu E, Şardaş S, Ertürk S, Ozatamer O, Karakaya AE (2009) Determination of DNA damage by alkaline halo and comet assay in patients under sevoflurane anesthesia. *Toxicol Ind Health* 25(3): 205–212. <https://doi.org/10.1177/0748233709106445>
- Karabıyık L, Şardaş S, Polat U, Kocabaş NA, Karakaya AE (2001) Comparison of genotoxicity of sevoflurane and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay. *Mutat Res* 492(1–2): 99–107. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(01\)00159-0](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(01)00159-0)
- Kargar Shouroki F, Neghab M, Mozdarani H, Alipour H, Yousefinejad S, Fardid R (2019) Genotoxicity of inhalational anesthetics and its relationship with the polymorphisms of GSTT1, GSTM1, and GSTP1 genes. *Environ Sci Pollut Res* 26(4): 3530–3541. <https://doi.org/10.1007/s11356-018-3859-0>
- Kaymak C, Kadioglu E, Basar H, Şardaş S (2004) Genoprotective role of vitamin E and selenium in rabbits anaesthetized with sevoflurane. *Hum Exp Toxicol* 23(8): 413–419. <https://doi.org/10.1191/0960327104ht463oa>
- Kaymak C, Kadioglu E, Çoşkun E, Basar H, Basar M (2012) Determination of DNA damage after exposure to inhalation anesthetics in human peripheral lymphocytes and sperm cells in vitro by comet assay. *Hum Exp Toxicol* 31(12): 1207–1213. <https://doi.org/10.1177/0960327112446818>
- Kesimci E, Çoşkun E, Uğur G, Müderris T, İzdeş S, Karahalil B (2017) Can sevoflurane induce micronuclei formation in nasal epithelial cells of adult patients? *Turk J Anaesthesiol Reanim* 45(5): 264–269. <https://doi.org/10.5152/TJAR.2017.09475>
- Khaleva E, Garvey LH, Toit GD (2019) Probable sevoflurane-induced perioperative anaphylaxis in a child: case report. *Allergy* 74(S106): 132–133. <https://doi.org/10.1111/all.13959>
- Kharasch ED, Armstrong AS, Gunn K, Artru A, Cox K, Karol MD (1995) Clinical sevoflurane metabolism and disposition. II. The role of cytochrome P450 2E1 in fluoride and hexafluoroisopropanol formation. *Anesthesiology* 82(6): 1379–1388. <https://doi.org/10.1097/0000542-199506000-00009>
- Krause T, Scholz J, Jansen L, Boettcher H, Koch C, Wappler F, Schulte am Esch J (2003) Sevoflurane anaesthesia does not induce the formation of sister chromatid exchanges in peripheral blood lymphocytes of children. *Br J Anaesth* 90(2): 233–235. <https://doi.org/10.1093/bja/aeg030>
- Lee J-R, Joseph B, Hofacer RD, Upton B, Lee SY, Ewing L, Zhang B, Danzer SC, Loepke AW (2021) Effect of dexmedetomidine on sevoflurane-induced neurodegeneration in neonatal rats. *Br J Anaesth* 126(5): 1009–1021. <https://doi.org/10.1016/j.bja.2021.01.033>
- Lee JA, Bae DH, Choi WH, Cho C-H, Bang Y-S, Yoo J (2022) Effects of sevoflurane exposure on fetal brain development using cerebral organoids. *J Mol Neurosci* 72(12): 2440–2450. <https://doi.org/10.1007/s12031-022-02080-0>
- Lele E, Petak F, Carnesecchi S, Virag K, Argiroffo CB, Habre W (2013) The protective effects of volatile anesthetics against the bronchoconstriction induced by an allergic reaction in sensitized rabbit pups. *Anesth Analg* 116(6): 1257–1264. <https://doi.org/10.1213/ANE.0b013e31828e5ccf>
- Liang G, Ward C, Peng J, Zhao Y, Huang B, Wei H (2010) Isoflurane causes greater neurodegeneration than an equivalent exposure of sevoflurane in the developing brain of neonatal mice. *Anesthesiology* 112(6): 1325–1334. <https://doi.org/10.1097/ALN.0b013e3181d94da5>
- Liu J, Zhao Y, Yang J, Zhang X, Zhang W, Wang P (2017) Neonatal repeated exposure to isoflurane not sevoflurane in mice reversibly impaired spatial cognition at juvenile-age. *Neurochem Res* 42(2): 595–605. <https://doi.org/10.1007/s11064-016-2114-7>
- Lloréns Herreras J, Delgado Navarro C, Ballester Luján MT, Izquierdo Palomares A (2014) Long-term allergic dermatitis caused by sevoflurane: a clinical report. *Acta Anaesthesiol Scand* 58(9): 1151–1153. <https://doi.org/10.1111/aas.12385>
- Lu LX, Yon J-H, Carter LB, Jevtovic-Todorovic V (2006) General anesthesia activates BDNF-dependent neuroapoptosis in the developing rat brain. *Apoptosis* 11(9): 1603–1615. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-8762-3>
- Ludwig A, von der Helm C, Welzel J (2015) Anaphylaktische Reaktion auf Sevofluran am Arbeitsplatz. *Aktuelle Derm* 41(11): 468–470. <https://doi.org/10.1055/s-0034-1393069>
- Lüleci N, Sakarya M, Topçu I, Lüleci E, Erinçler T, Solak M (2005) Die Wirkung von Sevofluran auf Zellteilung, Mitoseindex (MI) und Austausch der Schwesterchromatide (sister chromatide exchange SCE). *Anesthesiol Intensivmed Notfallmed Schmerzther* 40(4): 213–216. <https://doi.org/10.1055/s-2005-861138>
- Lv C-M, Wu H-M, Wu L, Xu G-H, Yang Z-L, Shen Q-Y (2019) Sevoflurane modulates AQP5 (1,5) expression and endoplasmic reticulum stress in mice lung with allergic airway inflammation. *Biosci Rep* 39(11): BSR20193282. <https://doi.org/10.1042/BSR20193282>
- Murdoch H, Scrutton M, Laxton CH (2013) Choice of anaesthetic agents for caesarean section: a UK survey of current practice. *Int J Obstet Anesth* 22(1): 31–35. <https://doi.org/10.1016/j.ijoa.2012.09.001>
- Murphy KL, McGaughy J, Croxson PL, Baxter MG (2017) Exposure to sevoflurane anesthesia during development does not impair aspects of attention during adulthood in rats. *Neurotoxicol Teratol* 60: 87–94. <https://doi.org/10.1016/j.ntt.2016.11.010>
- NCBI (National Center for Biotechnology Information) (2020) Sevoflurane. PubChem compound summary for CID 5206. <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/5206>, abgerufen am 15 Sep 2020
- Neag M-A, Mitre A-O, Catinean A, Mitre C-I (2020) An overview on the mechanisms of neuroprotection and neurotoxicity of isoflurane and sevoflurane in experimental studies. *Brain Res Bull* 165: 281–289. <https://doi.org/10.1016/j.brainresbull.2020.10.011>

- Neghab M, Amiri F, Soleimani E, Yousefinejad S, Hassanzadeh J (2020 a) 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, Kargar-Shouroki F, Mozdarani H, Yousefinejad S, Alipour H, Fardid R (2020 b) Association between genotoxic properties of inhalation anesthetics and oxidative stress biomarkers. *Toxicol Ind Health* 36(6): 454–466. <https://doi.org/10.1177/0748233720935696>
- Neghab M, Amiri F, Zare M, Zareei F (2023) Immunotoxicity induced by occupational inhalation exposure to waste anesthetic gases: a historical cohort study. *Ann Med Surg (Lond)* 85(6): 2313–2318. <https://doi.org/10.1097/MS9.0000000000000500>
- OECD (Organisation for Economic Co-operation and Development) (2024) The OECD QSAR toolbox. Version 4.7. <http://www.qsartoolbox.org/>, abgerufen am 03 Jun 2025
- Oncul S, Karabiyik L, Coskun E, Kadioglu E, Gulbahar O (2017) Comparisons of the effects of the sevoflurane and propofol on acute ischemia reperfusion and DNA damages in rabbits. *Braz J Anesthesiol* 67(1): 35–41. <https://doi.org/10.1016/j.bjane.2015.08.013>
- Orosz JEB, Braz LG, Ferreira ALA, Amorim RB, Salvadori DMF, Yeum K-J, Braz JRC, Braz MG (2014) Balanced anesthesia with sevoflurane does not alter redox status in patients undergoing surgical procedures. *Mutat Res Genet Toxicol Environ Mutagen* 773: 29–33. <https://doi.org/10.1016/j.mrgentox.2014.07.007>
- Ozer M, Baris S, Karakaya D, Kocamanoglu S, Tur A (2006) Behavioural effects of chronic exposure to sub-anesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats. *Can J Anaesth* 53(7): 653–658. <https://doi.org/10.1007/BF03021623>
- Perbet S, Bourdeaux D, Lenoire A, Biboulet C, Pereira B, Sadoune M, Plaud B, Launay J-M, Bazin J-E, Sautou V, Mebazaa A, Houze P, Constantin J-M, Legrand M, PRONOBURN group (2018) Sevoflurane for procedural sedation in critically ill patients: a pharmacokinetic comparative study between burn and non-burn patients. *Anaesth Crit Care Pain Med* 37(6): 551–556. <https://doi.org/10.1016/j.accpm.2018.02.001>
- Piao M, Wang Y, Liu N, Wang X, Chen R, Qin J, Ge P, Feng C (2020) Sevoflurane exposure induces neuronal cell parthanatos initiated by DNA damage in the developing brain via an increase of intracellular reactive oxygen species. *Front Cell Neurosci* 14: 583782. <https://doi.org/10.3389/fncel.2020.583782>
- Qiu Y, Zhang R (2020) Perioperative respiratory distress in a child due to plastic bronchitis triggered by allergic reaction to sevoflurane. *BMJ Case Rep* 13(9): e236378. <https://doi.org/10.1136/bcr-2020-236378>
- Raper J, Alvarado MC, Murphy KL, Baxter MG (2015) Multiple anesthetic exposure in infant monkeys alters emotional reactivity to an acute stressor. *Anesthesiology* 123(5): 1084–1092. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000000851>
- Robbiano L, Mereto E, Migliazzi Morando A, Pastore P, Brambilla G (1998) Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anaesthetics. *Mutat Res* 413(1): 1–6. [https://doi.org/10.1016/s1383-5718\(97\)00187-3](https://doi.org/10.1016/s1383-5718(97)00187-3)
- Rocha TLA, Dias-Junior CA, Possomato-Vieira JS, Gonçalves-Rizzi VH, Nogueira FR, de Souza KM, Braz LG, Braz MG (2015) Sevoflurane induces DNA damage whereas isoflurane leads to higher antioxidative status in anesthetized rats. *Biomed Res Int* 2015: 264971. <https://doi.org/10.1155/2015/264971>
- Rozgaj R, Kašuba V, Brozović G, Jazbec A (2009) Genotoxic effects of anaesthetics in operating theatre personnel evaluated by the comet assay and micronucleus test. *Int J Hyg Environ Health* 212(1): 11–17. <https://doi.org/10.1016/j.ijheh.2007.09.001>
- 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. Göteborg: Arbets- och miljömedicin, Göteborgs universitet. https://gupea.ub.gu.se/bitstream/2077/21413/1/gupea_2077_21413_1.pdf, abgerufen am 14 Mai 2020
- Sardas S, Izdes S, Ozcagli E, Kanbak O, Kadioglu E (2006) The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anaesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 154–159. <https://doi.org/10.1007/s00420-006-0115-6>
- Sedlackova L, Rosolova V (2016) Perioperative reaction in 5-year-old boy: anaphylaxis to sevoflurane or flare of infectious exanthema? A case report. *Allergy* 71 (Suppl. 102): 350. <https://doi.org/10.1111/all.12974>
- Semple BD, Blomgren K, Gimlin K, Ferriero DM, Noble-Haesslein LJ (2013) Brain development in rodents and humans: identifying benchmarks of maturation and vulnerability to injury across species. *Prog Neurobiol* 106–107: 1–16. <https://doi.org/10.1016/j.pneurobio.2013.04.001>
- Shan Y, Sun S, Yang F, Shang N, Liu H (2018) Dexmedetomidine protects the developing rat brain against the neurotoxicity wrought by sevoflurane: role of autophagy and Drp1–Bax signaling. *Drug Des Devel Ther* 12: 3617–3624. <https://doi.org/10.2147/DDDT.S180343>
- Shen Q-Y, Fang L, Wu H-M, He F, Ding P-S, Liu R-Y (2015) Repeated inhalation of sevoflurane inhibits airway inflammation in an OVA-induced mouse model of allergic airway inflammation. *Respirology* 20(2): 258–263. <https://doi.org/10.1111/resp.12439>
- Silva MAP, Braz LG, Braz JRC, Braz MG (2023) Modulation of gene expression and inflammation but not DNA damage after sevoflurane anesthesia. *Environ Mol Mutagen* 64(5): 315–320. <https://doi.org/10.1002/em.22539>
- Simonini A, Brogi E, Gily B, Tosca M, Barbieri C, Antonini F, Del Zotto G (2018) Anaphylactic shock during pediatric anesthesia: an unexpected reaction to sevoflurane. *Front Pediatr* 6: 236. <https://doi.org/10.3389/fped.2018.00236>
- Smith G, Shirley AW (1977) Failure to demonstrate effect of trace concentrations of nitrous oxide and halothane on psychomotor performance. *Br J Anaesth* 49(1): 65–70. <https://doi.org/10.1093/bja/49.1.65>
- Souza KM, Braz LG, Nogueira FR, Souza MB, Bincoletto LF, Aun AG, Corrente JE, Carvalho LR, Braz JRC, Braz MG (2016) Occupational exposure to anesthetics leads to genomic instability, cytotoxicity and proliferative changes. *Mutat Res* 791–792: 42–48. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2016.09.002>

- Stolwijk LJ, Weeke LC, de Vries LS, van Herwaarden MYA, van der Zee DC, van der Werff DBM, Benders MJNL, Toet M, Lemmers PMA (2017) Effect of general anesthesia on neonatal aEEG – a cohort study of patients with non-cardiac congenital anomalies. *PLoS One* 12(8): e0183581. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0183581>
- Szyfter K, Szulc R, Mikstacki A, Stachecki I, Rydzanicz M, Jałoszyński P (2004) Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by sevoflurane in vitro and in vivo. *J Appl Genet* 45(3): 369–374
- Szyfter K, Stachecki I, Kostrzewska-Poczekaj M, Szaumkessel M, Szyfter-Harris J, Sobczyński P (2016) Exposure to volatile anaesthetics is not followed by a massive induction of single-strand DNA breaks in operation theatre personnel. *J Appl Genet* 57 (3): 343–348. <https://doi.org/10.1007/s13353-015-0329-y>
- Teschke K, Abanto Z, Arbour L, Beking K, Chow Y, Gallagher RP, Jong B, Le ND, Ratner PA, Spinelli JJ, Dimich-Ward H (2011) Exposure to anesthetic gases and congenital anomalies in offspring of female registered nurses. *Am J Ind Med* 54(2): 118–127. <https://doi.org/10.1002/ajim.20875>
- Thomas P, Holland N, Bolognesi C, Kirsch-Volders M, Bonassi S, Zeiger E, Knasmueller S, Fenech M (2009) Buccal micronucleus cytome assay. *Nat Protoc* 4(6): 825–837. <https://doi.org/10.1038/nprot.2009.53>
- Tibaldi R, ten Berge W, Drolet D (2014) Dermal absorption of chemicals: estimation by IH SkinPerm. *J Occup Environ Hyg* 11(1): 19–31. <https://doi.org/10.1080/15459624.2013.831983>
- Tompa A, Jakab M, Biró A, Magyar B, Fodor Z, Klupp T, Major J (2006) Chemical safety and health conditions among Hungarian hospital nurses. *Ann N Y Acad Sci* 1076 (1): 635–648. <https://doi.org/10.1196/annals.1371.054>
- Vellore AD, Drought VJ, Sherwood-Jones D, Tunnicliffe B, Moore VC, Robertson AS, Burge PS (2006) Occupational asthma and allergy to sevoflurane and isoflurane in anaesthetic staff. *Allergy* 61(12): 1485–1486. <https://doi.org/10.1111/j.1398-9995.2006.01215.x>
- Vodicka P, Musak L, Fiorito G, Vymetalkova V, Vodickova L, Naccarati A (2016) DNA and chromosomal damage in medical workers exposed to anaesthetic gases assessed by the lymphocyte cytokinesis-block micronucleus (CBMN) assay. A critical review. *Mutat Res Rev Mutat Res* 770(Pt A): 26–34. <https://doi.org/10.1016/j.mrrev.2016.04.003>
- Vouriot A, Gauchard GC, Chau N, Nadif R, Mur J-M, Perrin PP (2005) Chronic exposure to anesthetic gases affects balance control in operating room personnel. *Neurotoxicology* 26(2): 193–198. <https://doi.org/10.1016/j.neuro.2004.11.002>
- Wang L-J, Wang X-H, Sun H-J, Xu B (2008) [Effects of inhaled anesthetics on human sperm motility in vitro]. *Zhonghua Nan Ke Xue* 14(4): 338–342
- Wang L, Zha B, Shen Q, Zou H, Cheng C, Wu H, Liu R (2018 a) Sevoflurane inhibits the Th2 response and NLRP3 expression in murine allergic airway inflammation. *J Immunol Res* 2018: 9021037. <https://doi.org/10.1155/2018/9021037>
- Wang Y, Yin S, Xue H, Yang Y, Zhang N, Zhao P (2018 b) Mid-gestational sevoflurane exposure inhibits fetal neural stem cell proliferation and impairs postnatal learning and memory function in a dose-dependent manner. *Dev Biol* 435(2): 185–197. <https://doi.org/10.1016/j.ydbio.2018.01.022>
- Wang H, Qu H, Yang A, Guo D, Quan L, Liu Z, Shi X, Zhao X, Feng Y, Liu T, Pan H (2025) Morphometric analysis of the female reproductive tract: influence of long-term inhalation of trace amounts of sevoflurane. *J Mol Histol* 56(1): 44. <https://doi.org/10.1007/s10735-024-10309-y>
- Warner DO, Zaccariello MJ, Katusic SK, Schroeder DR, Hanson AC, Schulte PJ, Buenvenida SL, Gleich SJ, Wilder RT, Sprung J, Hu D, Voigt RG, Paule MG, Chelonis JJ, Flick RP (2018) Neuropsychological and behavioral outcomes after exposure of young children to procedures requiring general anesthesia. The Mayo Anesthesia Safety in Kids (MASK) study. *Anesthesiology* 129(1): 89–105. <https://doi.org/10.1097/ALN.0000000000002232>
- Watson NA, Jones RM (1993) Desflurane. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 7(4): 873–897
- Weis E, Münster T (2021) Einsatz von volatilen Anästhetika bei der Beschäftigung von schwangeren Frauen. Antrag des BDA an den Ausschuss für Mutterschutz. *Anästhes Intensivmed* 62(4): V35
- Wiesner G, Schiewe-Langgarter F, Lindner R, Gruber M (2008) Increased formation of sister chromatid exchanges, but not of micronuclei, in anaesthetists exposed to low levels of sevoflurane. *Anaesthesia* 63(8): 861–864. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2044.2008.05498.x>
- Wrońska-Nofer T, Palus J, Krajewski W, Jajte J, Kucharska M, Stetkiewicz J, Wąsowicz W, Rydzyński K (2009) DNA damage induced by nitrous oxide: study in medical personnel of operating rooms. *Mutat Res* 666(1–2): 39–43. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2009.03.012>
- Wrońska-Nofer T, Nofer J-R, Jajte J, Dziubałtowska E, Szymczak W, Krajewski W, Wąsowicz W, Rydzyński K (2012) Oxidative DNA damage and oxidative stress in subjects occupationally exposed to nitrous oxide (N₂O). *Mutat Res* 731(1–2): 58–63. <https://doi.org/10.1016/j.mrfmmm.2011.10.010>
- 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>
- Yamada M, Yamamoto N, Ohgami S, Kanazawa M, Harada J, Ohno N, Natsume N (2014) The effect of sevoflurane on developing A/J strain mouse embryos using a whole-embryo culture system – the incidence of cleft lip in culture embryos. *In Vitro Cell Dev Biol Anim* 50(3): 237–242. <https://doi.org/10.1007/s11626-013-9697-y>
- Zhang X, Zuo Y, Zhang J, Zhang D, Naeem M, Chang Y, Shi Z (2023) Sevoflurane inhibited reproductive function in male mice by reducing oxidative phosphorylation through inducing iron deficiency. *Front Cell Dev Biol* 11: 1184632. <https://doi.org/10.3389/fcell.2023.1184632>