

# Ableitung eines MAK-Wertes für das Inhalationsnarkotikum Isofluran – Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der DFG (MAK-Kommission)

B. Brinkmann<sup>1</sup>, R. Bartsch<sup>1</sup>, G. Jahnke<sup>1</sup>, G. Schriever-Schwemmer<sup>1</sup>, C. van Thriel<sup>2</sup>, H. Drexler<sup>3</sup>,  
A. Hartwig<sup>1</sup>

<sup>1</sup>KIT Karlsruhe Institut für Technologie, <sup>2</sup>Leibniz-Institut für Arbeitsforschung an der TU  
Dortmund, <sup>3</sup>Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Universität  
Erlangen-Nürnberg

## Endpunkt Neurotoxizität

Bewertung in Analogie zu Halothan anhand von Daten beim Menschen  
(Smith und Shirley 1977; Cook et al. 1978)

	Konz. Luft		Blut:Luft-Vk.	Konz. Blut		Gehirn:Blut-Vk.	Konz. Gehirn (mM)	Konz. Luft bei 0,0083 mM
	(ml/m <sup>3</sup> )	(mg/l)		(mg/l)	(mM)			
Halothan	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 → 0,0083 unmetabolisiert	
Isofluran	12000 (MAC)	91,87	1,4	77	0,697	1,57	1,095	92 ml/m <sup>3</sup>

MAC: minimale alveoläre Konzentration; Vk: Verteilungskoeffizient

**Analogieschluss: NOAEC: 92 ml Isofluran/m<sup>3</sup>**  
abgeleitet für akut neurotoxische Effekte beim Menschen

## Endpunkt Lebertoxizität

**Empfindlichste Spezies: ♂ Ratte (30 Wochen, inhalativ, kontinuierlich, 24 h) (Plummer et al. 1986)**  
**NOAEC: 20 ml/m<sup>3</sup> für Lebereffekte, CYP-Gehalt, ALT-Aktivität (Serum)**  
x 3 (von 24 h auf 8 h), x 7:5 (von 7 d auf 5 d pro Woche), : 2 (Tier-Mensch-Übertragung)  
→ **42 ml Isofluran/m<sup>3</sup>**

## Effekte auf Reproduktionsorgane

**Empfindlichste Spezies: ♂ Ratte (Xu et al. 2012)**  
**LOAEC 300 ml/m<sup>3</sup> Testosteronkonzentration im Serum ↓, Spermienzahl ↓, Spermienproduktion ↓, Spermatozoen ↓, histopathologisch: Keimzellen ↓, Schäden an Hodenkanälchen: unorganisiertes Epithel mit unterbrochenen Keimzellschichten**  
**NOAEC 50 ml Isofluran/m<sup>3</sup>**  
: 4 (Extrapolation von 2 h auf 8 h, unter Annahme CxT-Effekt)  
: 2 (subakut 15 Tage → subchronisch 90 Tage, keine Extrapolation auf chronisch, weil Spermatozytenzyklus ca. 56 Tage nach AGW-Ableitungskriterien, BekGS 901)  
: 2 (Tier → Mensch)  
**MAK-Wert 2 ml/m<sup>3</sup>**

Isofluran ist eines der am häufigsten eingesetzten Inhalationsnarkotika. Es kommt auch zur Anwendung im Veterinärbereich sowie im Labor und wird seit 1.1.2021 in der Ferkelkastration eingesetzt. Für das Inhalationsnarkotikum Isofluran ist ein MAK-Wert von **2 ml/m<sup>3</sup>** aus Daten zur Wirkung auf die Hoden von Ratten abgeleitet worden. Der empfindlichste Endpunkt aus Daten beim Menschen ist die Neurotoxizität. Beim Tier werden nach chronischer Inhalation Effekte auf die Leber beobachtet. In einer Langzeitstudie an Mäusen werden keine erhöhten Tumorzinzenzen bis zur höchsten getesteten Konzentration von 4000 ml/m<sup>3</sup> beobachtet. Daher erfolgte keine Einstufung als Kanzerogen.

## Weitere Einstufungen und Markierungen

### Schwangerschaftsgruppe D

keine Studien mit nicht-anästhetischen Konzentrationen an neonatalen oder juvenilen Tieren  
→ keine NOAEC für entwicklungsneurotoxische Effekte

### Spitzenbegrenzung

**Kategorie II** (resorptiv wirksame Stoffe),  
**Überschreitungsfaktor 8** (8fache Überschreitung des MAK-Werts, 4mal, je 15 Minuten)

## Diskussion

**Die Möglichkeit eines Summenwerts für Isofluran, Sevofluran, Desfluran wird derzeit geprüft.**

QR-Code Scannen und zusätzliche Infos herunterladen



COI: Alle AutorInnen bestätigen, dass keinerlei Interessenskonflikt vorliegt.

Cook TL, Smith M, Starkweather JA, Winter PM, Eger EI (1978) Behavioral effects of trace and subanesthetic halothane and nitrous oxide in man. Anesthesiology 49(6): 419-424. DOI: https://doi.org/10.1097/0000542-197812000-00007  
Plummer JL, Hall PDL, Jenner MA, Ilsley AH, Cousins MJ (1986) Effects of chronic inhalation of halothane, enflurane or isoflurane in rats. Br J Anaesth 58(5): 517-523. DOI: https://doi.org/10.1093/bja/58.5.517  
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. DOI: https://doi.org/10.1093/bja/49.1.65  
Xu X, Pan C, Hu J, Liu X, Li Y, Wang H, Chen Y, Dong H, Dai T, Xu L (2012) Effects of isoflurane inhalation on the male reproductive system in rats. Environ Toxicol Pharmacol 34(3): 688-693. DOI: https://doi.org/10.1016/j.etap.2012.09.020