

Desfluran

MAK-Wert	nicht festgelegt, vgl. Abschn. II b der MAK- und BAT-Werte-Liste
Spitzenbegrenzung	–
Hautresorption	–
Sensibilisierende Wirkung	–
Krebserzeugende Wirkung	–
Fruchtschädigende Wirkung	–
Keimzellmutagene Wirkung	–
BAT-Wert	–
Synonyma	1,2,2,2-Tetrafluorethyldifluormethyl-ether
Chemische Bezeichnung	(±)1,2,2,2-Tetrafluor-2-(difluormethoxy)-ethan
CAS-Nr.	57041-67-5
Formel	CF ₃ –CHF–O–CHF ₂ C ₃ H ₂ F ₆ O
Molmasse	168,04 g/mol
Schmelzpunkt	k. A.
Siedepunkt bei 1013 hPa	22,8°C (Preckel und Bolten 2005)
Dampfdruck bei 20°C	907 hPa (Scheller 1992)
log K _{OW}	2,11 (Urban et al. 2006)
1 ml/m ³ (ppm) ≙ 6,973 mg/m ³	1 mg/m ³ ≙ 0,143 ml/m ³ (ppm)

In klinischen Studien werden die angewandten Konzentrationen von Inhalationsnarkotika üblicherweise als MAC (=minimale alveoläre Konzentration) angegeben. Die MAC ist ein Maß für die Wirkungsstärke der Inhalationsanästhetika. Am gebräuchlichsten ist die MAC₅₀. Sie ist definiert als diejenige alveoläre Konzentration (im Steady State), bei der 50% der Patienten auf eine Hautinzision nicht mehr mit Abwehrbewegungen reagieren. Narkosedauer sowie Geschlecht, Größe und Gewicht des Patienten haben keinen Einfluss auf die MAC. Anders verhält es sich mit der Körpertemperatur. Bei Hypothermie wird weniger, bei Fieber mehr Anästhetikum benötigt. Auch spielt das Lebensalter eine Rolle (Roewer und Thiel 2008). Um die Konzentrationsangaben in dieser Begründung vergleichbar und übersichtlich zu gestalten, wurden sie in ml/m³ umgerechnet. Die MAC beträgt beim Menschen 45 800 bis 63 000 ml/m³, beim

2 Desfluran

Hund 72 000 ml/m³, beim Schwein 82 800 ml/m³, beim Kaninchen 89 000 ml/m³ und bei der Ratte 57 200 ml/m³ (Caldwell 1994). Bei Veröffentlichungen wird oft nur das Produkt aus MAC mal Narkosedauer als MAC-h angegeben, nicht jedoch die dem MAC-Wert entsprechende Konzentration. In diesem Fall wird beim Menschen eine MAC von 60 000 ml/m³ für die Umrechnung auf ml Desfluran/m³ benutzt.

Daten zur Exposition

Daten zu Expositionsmessungen sind in Tabelle 1 zusammengestellt.

Ein Verfahren zum biologischen Monitoring von Desfluran wird beschrieben. Bei 21 Beschäftigten des Operationsbereichs wurden Desfluran im Urin ($2,10 \pm 1,0 \mu\text{g/l}$) und die Luftkonzentration nach personenbezogener Probenahme ($3,43 \pm 4,69 \text{ ml/m}^3$) gemessen. Zwischen beiden Konzentrationen wurden signifikante Korrelationen gefunden. Für den von NIOSH vorgeschlagenen Grenzwert von 2 ml Desfluran/m³ wird ein entsprechender Wert von 0,9 $\mu\text{g/l}$ Urin angegeben (Alessio et al. 2003).

Tab. 1. Expositionsmessungen bei wiederholter Exposition

Proband/Messort	Konzentrationsbereich [ml/m ³]	Literatur
personenbezogene Messungen		
Operationspersonal/Operationsräume und Ruheräume in 9 schwedischen Hospitälern	0,04–0,21 (Range MW)	Hygerth et al. 2004; Saber und Hougaard 2009
Anästhesist/Operationsraum	vor der Operation $0,02 \pm 0,01$ (MW) während der Operation $0,02 \pm 0,003$ (MW)	Mierdl et al. 2003
Chirurg/Operationsraum	vor der Operation $0,21 \pm 0,10$ (MW) während der Operation $0,62 \pm 0,28$ (MW)	Mierdl et al. 2003
Perfusionist/Operationsraum	vor der Operation nicht gemessen während der Operation $0,82 \pm 0,26$ (MW)	Mierdl et al. 2003
Anästhesist/Operationsraum	erwachsene Patienten $0,02 \pm 0,03$ (MW) Kinderpatienten $0,02 \pm 0,03$ (MW)	Byhahn et al. 2000
Chirurg/Operationsraum	erwachsene Patienten $0,21 \pm 0,24$ Kinderpatienten $0,30 \pm 0,14$	Byhahn et al. 2000
Anästhesist/Operationsraum	Kinderpatienten $0,43 \pm 0,23$	Byhahn et al. 1999 b, 2002
Chirurg/Operationsraum	Kinderpatienten $2,80 \pm 1,42$	Byhahn et al. 1999 b, 2002

Tab. 1. Fortsetzung

Proband/Messort	Konzentrationsbereich [ml/m ³]	Literatur
Anästhesist/Operationsräume	0,004 bis 0,07 (Range MW)	Byhahn et al. 1999 a
Chirurg, Pflegepersonal/Operationsräume	0,02 bis 0,48 (Range MW)	Byhahn et al. 1999 a
Anästhesist/Operationsraum	0,47 Median (0,05–4,89)	Hobbhahn et al. 1998
Chirurg/Operationsraum	0,43 Median (0,02–2,51)	Hobbhahn et al. 1998
OP-Schwester/Operationsraum	0,48 Median (0,01–7,53)	Hobbhahn et al. 1998
Patient/Mund	0,76 Median (0,01–7,82)	Hobbhahn et al. 1998
Personal/Aufwachraum	2,1 ± 1,2	Sessler und Badgwell 1998
Personal/Aufwachraum	2,80 ± 0,84	Bueck et al. 2001
Personal/Intensivstation	4,64 ± 1,67	Bueck et al. 2001
Chirurg/Operationsraum	0,2–0,6 (Range MW)	Westphal et al. 1998
Anästhesist/Operationsraum	0,24–0,90 (Range Mediane)	Hoerauf et al. 1997
Perfusionist/Operationsraum	0,26–0,93 (Range Mediane)	
Operateur/Operationsraum	0,62 ± 0,28	Westphal et al. 1997
Kardiotechniker/Operationsraum	0,82 ± 0,26	Westphal et al. 1997
Raumluft		
Intensivstation	6,04 ± 2,80	Byhahn et al. 1999 a
Aufwachraum	2,20 ± 0,34	Byhahn et al. 1999 a
Anästhesist/Operationsraum	Aufwachphase 2,57 Median (0,05–15,4)	Hobbhahn et al. 1998
Anästhesist/Operationsraum	Narkoseeinleitung 5,0 Median (0,8–28,2)	Hobbhahn et al. 1998
Anästhesist/Operationsraum	Aufwachphase 2,57 Median (0,05–15,4)	Hobbhahn et al. 1998
Chirurg/Operationsraum	Aufwachphase 1,75 Median (0,1–12,2)	Hobbhahn et al. 1998
OP-Schwester/Operationsraum	Aufwachphase 2,08 Median (0,05–22,6)	Hobbhahn et al. 1998
Anästhesist/Operationsraum	Narkoseeinleitung 2,57 Median (0,09–24,0)	Hobbhahn et al. 1998

1 Allgemeiner Wirkungscharakter

Desfluran wird in der Medizin als Narkosemittel eingesetzt. Es bewirkt im Gehirn eine Erweiterung der Blutgefäße und eine Herabsetzung der Sauerstoff-Metabolisierungsra-

4 Desfluran

te. Etwa 0,02 bis 0,2% Desfluran wird über CYP2E1 zu Trifluoressigsäure und Fluorid metabolisiert. Bei Narkoseeinleitung zeigt Desfluran im Respirationstrakt eine leicht reizende Wirkung.

Bei Ratten, die in zwei aufeinander folgenden Wochen dreimal pro Woche gegen 1,6 MAC (91 200 ml/m³) zwei Stunden lang exponiert waren, wurde in Leber, Nieren, Gehirn, Hypophyse, Lunge, Herz, Pankreas und Duodenum kein Hinweis auf eine toxische Wirkung festgestellt. Bei Schweinen, die gegen 0,8 MAC (66 240 ml/m³, 6,9 Stunden) bis 1,6 MAC (130 250 ml/m³, 3,4 Stunden) exponiert waren, bewirkte Desfluran keine Schädigung der Leberzellen.

Effekte durch Fluorid oder Trifluoressigsäure sind nicht zu erwarten, da aufgrund der geringen Metabolisierungsrate von Desfluran nur geringe Mengen entstehen. Bei Ratten und Kaninchen zeigten sich nach Exposition gegen hohe Konzentrationen an Desfluran bei den Nachkommen keine teratogenen Wirkungen. Daten zur sensibilisierenden Wirkung liegen nicht vor.

2 Wirkungsmechanismus

2.1 Neuronale Mechanismen

Es wird angenommen, dass Narkosegase wie Desfluran über Ionenkanäle wirken, die die synaptische Übertragung und die Zellmembranpotenziale in Schlüsselregionen des Gehirns und des Rückenmarks regulieren (Urban et al. 2006). So wurde eine veränderte Aktivität der neuronalen Ionenkanäle, insbesondere der schnellen synaptischen Neurotransmitter-Rezeptoren, nachgewiesen. Dadurch wird die postsynaptische Erregung verändert. Eine Arbeitshypothese besteht darin, dass die inhalierten Narkosegase die hemmende postsynaptische Ionenkanal-Aktivität (GABA_A- und Glycin-Rezeptoren) erhöhen und somit die entstehende postsynaptische Weiterleitung über den Nicotin-Acetylcholin-, Serotonin- und Glutamat-Rezeptor vermindern (Campagna et al. 2003; Hemmings 2010; Mashour 2004).

2.2 Kovalente Bindung zwischen Trifluoressigsäure und Leberproteinen

Es wurde angenommen, dass bei Halothan, Enfluran, Isofluran oder Desfluran eine Leberschädigung über eine Acetylierung von Leberproteinen und eine damit verbundene Immunantwort bewirkt wird. Bei Ratten wurde untersucht, inwieweit das Ausmaß einer Acetylierung von Leberproteinen mit den relativen Metabolismusraten von Halothan (20%), Enfluran (2,5%), Isofluran (0,2%) oder Desfluran (0,02%) korreliert. Nach Vorbehandlung mit Isoniazid zur Induktion von CYP2E1 wurden Gruppen von je 10 Sprague-Dawley-Ratten gegen 1,25 MAC der jeweiligen Substanz (Desfluran: 71 500 ml/m³) acht Stunden lang exponiert. Zwischen den mit Desfluran oder Sauerstoff behandelten Tieren bestand kein Unterschied bei der immunhistologischen Untersuchung der Leber. Die über einen ELISA-Assay (Enzyme-Linked-Immuno-Sorbent-

Assay) bestimmte Reaktivität glich bei Desfluran der bei mit Sauerstoff behandelten Tieren (Njoku et al. 1997).

Zur Klärung der Frage, ob bei der Biotransformation entstehende Fluorid-Zwischenprodukte eine Bindung mit Proteinen der Leber eingehen, wurden Ratten 30 Minuten lang gegen 1,5 MAC Halothan, Sevofluran oder Desfluran (Desfluran: 85 800 ml/m³) exponiert. Neben einer Gruppe von drei nicht vorbehandelten Ratten und drei nicht vorbehandelten Meerschweinchen wurden je drei mit Phenobarbital oder Isoniazid vorbehandelte Ratten eingesetzt. Nach Exposition gegen Desfluran wurde weder bei Ratten noch bei Meerschweinchen eine erhöhte Fluorid-Bindung an Leber-Proteine festgestellt (Green et al. 1994).

3 Toxikokinetik und Metabolismus

3.1 Aufnahme, Verteilung, Ausscheidung

3.1.1 Mensch

Die Verteilungskoeffizienten von Desfluran in verschiedenen Geweben sind niedriger als diejenigen von Isofluran, Sevofluran oder Halothan (Tabelle 2; Watson und Jones 1993). Dies bedeutet, dass sich weniger Desfluran in den Organen anreichert.

Desfluran zeichnet sich durch einen besonders niedrigen Blut-Gas-Verteilungskoeffizienten aus (Lang et al. 2002). Die niedrige Löslichkeit von Desfluran in Blut und Gewebe bewirkt, dass der Partialdruck von Desfluran in den Alveolen der Lungen, im Blut und in den Geweben sich dem Partialdruck im eingeatmeten Gasgemisch schneller annähert als bei anderen halogenierten Inhalationsanästhetika. Berechnungen über ein 5-Kompartiment-Modell (Lungen, Gruppe von gefäßreichen Organen, Muskel, Fett in Verbindung mit den gefäßreichen Organen, peripheres Fett) ergeben, dass Desfluran im Vergleich mit den Narkosegasen Isofluran und Halothan beim Menschen am schnellsten aufgenommen und nach Beendigung der Narkose am schnellsten eliminiert wird

Tab. 2. Verteilungskoeffizienten von Desfluran, Isofluran, Sevofluran und Halothan (Watson und Jones 1993)

Verteilungskoeffizient	Desfluran	Isofluran	Sevofluran	Halothan
Blut/Luft	0,42	1,40	0,60	1,94
Gewebe/Blut				
Gehirn	1,29	1,57	1,70	1,94
Herz	1,29	1,61	1,78	1,84
Niere	0,94	1,05	1,15	1,16
Leber	1,31	1,75	1,85	2,07
Muskel	2,02	2,92	3,13	3,38
Fett	27,20	44,90	47,50	51,10

6 Desfluran

(Yasuda et al. 1991). Es wird eine Halbwertszeit von $8,16 \pm 3,15$ Minuten, bestimmt bei 10 Patienten, angegeben (Behne et al. 1999).

Die niedrige Gewebelöslichkeit von Desfluran führt dazu, dass es beim Menschen innerhalb der ersten beiden Stunden nach Ende der Narkose 2- bis 2,5-mal schneller abgeatmet wird als Isofluran oder Halothan (Patel und Goa 1995; Yasuda et al. 1991). Die Gesamtkörper-Clearance beträgt bei Desfluran 4,60 l/min (Caldwell 1994). Die Elimination über die Haut wurde bei sechs Freiwilligen während einer 30-minütigen Narkose (650 000 ml N₂O, 20 000 ml Desfluran/m³, 4000 ml Isofluran/m³, 2000 ml Halothan/m³) bestimmt. Arm und Hand jedes Probanden waren luftdicht in einem Glaszylinder eingeschlossen, aus dem Luftproben entnommen wurden. Über die Haut wurden $0,157 \pm 0,041\%$ der inhalativ aufgenommenen Menge an Desfluran abgegeben (Fassoulaki et al. 1991).

3.1.2 Tier

Bei Kaninchen erfolgte nach inhalativer Exposition sowohl die Aufnahme wie auch die Elimination von Desfluran aus dem Gehirn im Vergleich zu Isofluran um den Faktor 1,7 schneller. Im Vergleich zu Halothan waren sie um den Faktor 3 erhöht (Lockhart et al. 1991).

3.2 Metabolismus

Desfluran wird beim Menschen über CYP2E1 zu Trifluoressigsäure und Fluorid metabolisiert (Restrepo et al. 2009). Die Metabolisierung beträgt 0,02% (Bovill 2008) bis 0,2% (Koblin et al. 1988, 1989; Patel und Goa 1995).

3.2.1 Bildung von Fluorid und Trifluoressigsäure

Leberschnitte von Meerschweinchen wurden mit 0,7 bis 2,2 mol Desfluran/l oder 2,3 mmol Isofluran inkubiert. 2,2 mol Desfluran/l bewirkten eine im Vergleich zu Isofluran statistisch signifikant geringere Produktion an Fluorid (27 ± 5 pmol bzw. 190 ± 15 pmol Fluorid/mg Leberschnittfeuchtgewicht). Die Abnahme bei der Proteinsynthese in den Zellen war, verglichen mit den Kontrollwerten, statistisch nicht signifikant. Im Vergleich zu Desfluran vermindert Isofluran die Proteinsynthese während der Inkubationszeit in größerem Ausmaß (Ghantous et al. 1991).

Ratten, denen zur Steigerung des Metabolismus Phenobarbital oder Ethanol verabreicht worden war, wurden zwei Stunden lang gegen 91 000 ml Desfluran/m³ exponiert. Ratten, die entweder nicht gegen Desfluran exponiert oder nicht vorbehandelt waren, zeigten bei den Konzentrationen von Fluorid im Serum und der Ausscheidung von anorganischem Fluorid mit dem Urin keine oder wenig Unterschiede. Die Ausscheidung von organischem Fluorid im Urin war 24 Stunden nach der Narkose circa um den Faktor 10 höher als bei den Kontrolltieren (Koblin 1992; Koblin et al. 1988).

Acht weibliche Hausschweine wurden gegen 0,8 bis 1,6 MAC exponiert (k. w. A.). Die entsprechenden Konzentrationen sind 66 240 ml/m³ bis 130 480 ml/m³. Eine Gesamtdosis von 5,5 MAC-h wird angegeben. Das entspricht bei der tiefsten bzw. höchsten Konzentration einer Expositionszeit von 6,9 bzw. 3,4 Stunden. Vier Stunden nach Ex-

positionsende stieg die Konzentration an anorganischem Fluorid im Plasma signifikant von $1,29 \pm 0,37 \mu\text{M}$ auf $1,51 \pm 0,36 \mu\text{M}$ an (Koblin et al. 1989).

Der Metabolismus von Desfluran beim Menschen wurde durch die Bestimmung von Fluoridionen, organischem Fluorid und Trifluoressigsäure in Urin und Blut untersucht. 13 Freiwillige wurden gegen bis zu 7,35 MAC-h Desfluran (ca. $65\,000 \text{ ml/m}^3$, $6,81 \pm 0,55$ Stunden lang) exponiert. Bestimmt wurden die Konzentrationen von anorganischem Fluorid im Serum sowie von anorganischen und organischen Fluorid im Urin. Zu den vor der Narkose erhobenen Werten bestand kein Unterschied. Bei 26 Patienten betrug die Expositionsdauer $3,40 \pm 2,07$ Stunden bei $3,08 \pm 1,84$ MAC-h, entsprechend im Mittel $54\,350 \text{ ml/m}^3$. Auch bei dieser Gruppe wurde bei den Konzentrationen von anorganischem Fluorid im Serum im Vergleich zu den Werten vor der Narkose kein Unterschied gefunden. Bei den 13 gesunden Probanden wurden 24 Stunden nach der Desfluran-Narkose im Serum ein gering, aber signifikant erhöhter Gehalt von $0,38 \pm 0,17 \mu\text{mol Trifluoressigsäure/l}$ und im Urin eine Ausscheidungsrate von $0,17 \pm 0,11 \mu\text{mol Trifluoressigsäure/h}$ nachgewiesen. Der Anstieg von Trifluoressigsäure im Serum blieb über sechs Tage erhalten (Sutton et al. 1991).

4 Erfahrungen beim Menschen

4.1 Einmalige Exposition

Zur hepatotoxischen Wirkung von Desfluran liegen wenige Fallberichte vor. Bei einer 65-jährigen Patientin traten 12 Tage nach der Desfluran-Narkose ($30\,000$ bis $70\,000 \text{ ml/m}^3$; Narkosedauer 90 Minuten) Anzeichen einer Leberschädigung auf. Die Patientin war in ihrer Krankheitsgeschichte mehrmals mit Halothan narkotisiert worden, das im Metabolismus Trifluoressigsäure freisetzt, die mit Leberproteinen reagieren kann. Im Serum wurden Antikörper nachgewiesen, die mit mikrosomalen acetylierten Leberproteinen reagierten. Ein Einfluss der Halothan-Narkosen auf die Lebertoxizität wurde nicht ausgeschlossen (Martin et al. 1995).

Bei einer 81-jährigen Patientin wurden nach der Narkose mit Desfluran ($60\,000 \text{ ml/m}^3$; Narkosedauer 90 Minuten) Erhöhungen der Aktivitäten von Alaninaminotransferase und Aspartataminotransferase im Serum und weitere Anzeichen einer Schädigung der Leber beobachtet. Nach 30 Tagen waren die biochemischen Parameter wieder im Normalbereich (Tung et al. 2005).

Bei einer 22-jährigen Patientin wurden nach einer Desfluran-Narkose mit $60\,000$ bis $80\,000 \text{ ml Desfluran/m}^3$ bei einer Dauer von 85 Minuten die gegen Trifluoressigsäure-Hapten-spezifischen IgG4-Antikörper im Serum bestimmt, die die Diagnose einer Medikamenten-induzierten Leberschädigung bestätigten (Anderson et al. 2007).

Bei einer 37-jährigen Patientin wurden zwölf Tage nach der Desfluran-Narkose (k. w. A.) erhöhte Leberenzymwerte im Blut festgestellt. Eine Leberbiopsie erbrachte histologische Anzeichen einer akuten Hepatitis. Im Serum wurden über einen ELISA-Assay mit gegen Trifluoressigsäure-Proteine reagierenden Antikörpern erhöhte Titerwerte bestimmt. Dies bestätigte die Diagnose einer durch Desfluran bewirkten Hepatitis. Am 61. Tag nach der

8 Desfluran

Desfluran-Narkose waren die Leberenzymwerte wieder im Normalbereich (Berghaus et al. 1999).

Zehn männliche Freiwillige erhielten 89 ± 17 Minuten lang eine Narkose mit 36 000 ml Desfluran/m³. Hämatologische und klinisch-biochemische Standardparameter wurden vor der Narkose, unmittelbar nach der Narkose und nach 4, 24, 72 und 192 Stunden bestimmt. Die Leberfunktion wurde über Bilirubin und die Bestimmung der Aktivitäten von Aspartataminotransferase, Alaninaminotransferase, γ -Glutamyltranspeptidase und alkalische Phosphatase im Plasma überprüft, im Urin wurden das Retinol-bindende Protein und die β -N-Acetyl-D-glucosaminidase gemessen. Anorganisches Fluorid wurde im Serum und im Urin, organisches Fluorid im Urin bestimmt. Bei den gemessenen hämatologischen oder klinisch-biochemischen Parametern wurden keine signifikanten Veränderungen beobachtet, ebenso nicht bei den Fluoridwerten (Jones et al. 1990 a).

Bei 13 gesunden Probanden zeigten Funktionstests an der Niere und an der Leber während der Anästhesie mit Desfluran (Expositionsdauer $6,9 \pm 0,4$ Stunden; Bereich 30 000 bis 150 000 ml Desfluran/m³; mittlerer Wert $7,35 \pm 0,81$ MAC-h über die Expositionszeit) und eine Woche nach der Anästhesie keine Änderungen an (Weiskopf et al. 1992). Die einzige Abweichung von der Norm war eine erhöhte Anzahl an weißen Blutkörperchen, was auch mit anderen Anästhetika gesehen wurde (Jones et al. 1990 a; Weiskopf et al. 1992).

Bei 6 bis 9 Männern wurden nach zwei- bis vierstündiger Desfluran-Narkose mit 1,25 MAC (entsprechend 75 000 ml/m³) keine Veränderungen bei den Nierenparametern Kreatinin im Urin, Albumin, Glucose, α -Glutathion-S-transferase oder Harnstoff im Blut beobachtet (Eger et al. 1997). Keine Veränderung der biochemischen Parameter für die Nieren- oder Leberfunktion wurde nach der Narkose mit Desfluran (65 000 ml/m³; Narkosedauer 29 ± 15 Minuten) bei Patienten bei orthopädischen Operationen (Wrigley et al. 1991) oder bei Patienten mit Erkrankungen an Leber oder Niere (Zaleski et al. 1993) gesehen.

Bei Patienten führte Desfluran (60 000 ml Desfluran/m³) nach 30 Minuten im Gehirn zu einer Reduzierung der mittleren Sauerstoff-Metabolisierungsrate um 51% und zu einer Verminderung der mittleren Glucose-Metabolisierungsrate um 35%. Der Gehirnblutstrom war um 22% reduziert. Die verringerte Sauerstoff-Metabolisierungsrate bewirkte eine Vasokonstriktion, die teilweise durch die direkte vasodilatorische Wirkung des Desflurans kompensiert wurde (Mielck et al. 1998).

Zehn männliche Freiwillige inhalierten 15 Minuten lang 18 000 ml/m³ oder 54 500 ml/m³ Desfluran ohne Husten, Anhalten des Atems, Tränenfluss oder andere Reaktionen. Das Atem-Minutenvolumen nahm ab, die Anzahl der Atemzüge nahm zu. Diese Änderung war signifikant ($p < 0,05$) (Jones et al. 1990 b). Bei 23 Patienten führte die Inhalation von Desfluran bei Einleitung der Narkose (Anfangskonzentration 30 000 ml/m³; Steigerung um jeweils 0,5% im 5–10 Sekundenintervall, Endkonzentration 46 000 ml/m³) zu Atemnot (26% bzw. 6 Patienten), Anhalten des Atems (39% bzw. 9 Patienten) und Husten (22% bzw. 5 Patienten). Diese Effekte unterschieden sich signifikant ($p < 0,05$) von denen der Kontrollgruppe (van Hemelrijck et al. 1991). Bei Einleitung der Narkose (Anfangskonzentration 30 000 bis 36 000 ml/m³) traten bei 10 von 15 Patienten Husten und bei 7 von 15 Patienten Anhalten des Atems auf (Wrigley et al. 1991). Desfluran bewirkte übermäßige Sekretion und Larynxspasmen (k. w. A.) (Caldwell 1994).

4.2 Wiederholte Exposition

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Zehn männliche Freiwillige inhalierten 15 Minuten lang 18 000 ml/m³ oder 54 500 ml/m³ Desfluran. Der Stoff wurde weder als reizend wahrgenommen noch vom Geruch her als unangenehm empfunden (Jones et al. 1990 b). Nach einer andere Studie wirkt Desfluran leicht reizend auf die Atemwege (Husten bei 60 000 bis 70 000 ml/m³) (Rampil et al. 1991).

4.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

4.5 Reproduktionstoxizität

Bei Entbindung durch Kaiserschnitt wurde bei 20 Frauen ein kleines Segment Uterusmuskulatur entnommen. Die relaxierende Wirkung von Desfluran oder Sevofluran auf die durch Oxytocin hervorgerufenen Muskelkontraktionen wurden verglichen. Das Gewebe wurde 15 Minuten lang gegen 28 500, 57 000 oder 114 000 ml Desfluran/m³ exponiert. Die Frequenzen und Amplituden der durch Oxytocin hervorgerufenen Kontraktionen waren bei allen Konzentrationen signifikant verringert (Yildiz et al. 2005). Bei 160 schwangeren Frauen, die durch einen Kaiserschnitt entbanden (epidurale Narkose), wurden Proben des Uterusgewebes entnommen. Bei diesen Proben wurde während der 30minütigen Exposition gegen Desfluran (30 000 bis 180 000 ml/m³) die isometrische Spannung als Maß für die Kontraktionsfähigkeit des Gewebes gemessen. Desfluran verminderte die Kontraktionsfähigkeit des Gewebes ab 60 000 ml/m³ (Yoo et al. 2006).

4.6 Genotoxizität

Patientinnen (15 Nichtraucherinnen) erhielten eine Narkose mit 50 000 bis 60 000 ml Desfluran/m³. Venöses Blut wurde vor der Narkose, 60 und 120 Minuten nach Beginn der Narkose sowie am 1., 3., 7. und 12. Tag nach der Operation entnommen. Nach Aufarbeitung wurde in den Lymphozyten nach 60 und 120 Minuten eine signifikant höhere Anzahl an SCE gefunden als in den vor der Operation entnommenen Blutproben; ebenso in den am 1., 3. und 7. Tag entnommenen Blutproben. Am 12. Tag bestand kein Unterschied mehr (Akin et al. 2005). Eine genotoxische Wirkung von Desfluran läßt sich mit dieser Studie nicht belegen, weil die Induktion von SCE nur einen Indikator-test darstellt, die Effekte nach 12 Tagen reversibel waren und zudem keine Positivkontrolle mitgeführt wurde.

10 Desfluran

Bei Anästhesiepersonal (14 weibliche, drei männliche Probanden) wurde in den Lymphozyten mittels des COMET-Assays ein signifikant höheres Auftreten an DNA-Strangbrüchen ($21,5 \pm 5,0$ „total comet scores“) festgestellt, verglichen mit Lymphozyten von Kontrollpersonen ($8,6 \pm 4,7$ „total comet scores“). Die Beurteilung des Ausmaßes der DNA-Schädigung erfolgte per Auge über die Einteilung in einen von drei Scores. Eine Supplementierung mit Vitamin E (300 mg/Tag) und Vitamin C (500 mg/Tag) führte zu einer Reduzierung auf $14,2 \pm 6,1$ „total comet scores“ (Sardas et al. 2006). Die Studie kann nicht zur Bewertung herangezogen werden, da Mischexposition (Lachgas, Isofluran, Sevofluran, Desfluran; k. A. zu Expositionshöhe) vorlag. Die Auswertung in nur drei Schadensklassen ist unüblich. Es fehlt eine Positivkontrolle, so dass das Funktionieren des Testsystems nicht belegt ist.

4.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

5 Tierexperimentelle Befunde und In-vitro-Untersuchungen

5.1 Akute Toxizität

5.1.1 Inhalative Aufnahme

Mit Phenobarbital zur Enzyminduktion vorbehandelte 16 männliche Sprague-Dawley-Ratten wurden eine Stunde lang unter hypoxischen Bedingungen gegen 1,2 MAC Desfluran ($68\,400 \text{ ml Desfluran/m}^3$) exponiert. Die 20 Kontrolltiere waren ebenfalls unter hypoxischen Bedingungen. Die Tiere wurden 24 Stunden nach der Narkose getötet und Gewebeproben von Leber, Niere und Lunge zur histologischen Untersuchung entnommen. Bei den Inzidenzen der Schädigungen konnten keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren festgestellt werden (Eger et al. 1987 b). Ansteigende Konzentrationen von Desfluran (0,5 bis 2 MAC entsprechend $36\,000$ bis $144\,000 \text{ ml/m}^3$) zeigten bei Hunden keinen Einfluss auf die Herzfrequenz. Wie andere Inhalationsnarkotika bewirkte Desfluran im Gehirn eine signifikante, konzentrationsabhängige Verminderung des Gefäßwandwiderstandes und damit eine Gefäßerweiterung, begleitet von einem Anstieg des Blutstroms im Gehirn. Wie bei Isofluran zeigte sich mit steigender Konzentration eine signifikante Abnahme der Sauerstoff-Metabolisierungsrate im Gehirn und elektroenzephalographisch messbare Veränderungen (Young 1992).

Bei Hunden war die Kontraktion des Myokard nach Desfluran-Exposition ($126\,000 \text{ ml/m}^3$; 30 Minuten) besser ausgeprägt als bei anderen Inhalationsanästhetika. Desfluran bewirkte eine geringere Abnahme des Sympathikotonus als die anderen Inhalationsanästhetika (Pagel et al. 1991).

Bei acht männlichen Hausschweinen führte die Narkose mit Desfluran (0,8; 1,2; 1,6 MAC entsprechend $66\,240$, $99\,360$ und $132\,480 \text{ ml/m}^3$) im Herzen zu einer dosisab-

hängigen Abnahme des Gefäßwiderstandes und des mittleren arteriellen Blutdrucks sowie zu einem dosisabhängigen Anstieg der Herzschlagrate. Die Herzleistung war bei 1,2 MAC unverändert, verringerte sich aber dosisabhängig bei höheren Konzentrationen (Weiskopf et al. 1988).

Neurotoxizität

Gruppen von je 12 bis 13 männlichen Sprague-Dawley-Ratten wurden auf Lernverhalten trainiert. Den Ratten wurde die Möglichkeit gegeben, innerhalb der Testapparatur von einem hellen Bereich in einen dunklen Bereich zu wechseln, den sie bevorzugten. Hier erhielten die Tiere einen Elektroschock, so dass sie in den hellen Bereich flüchteten. Das Training des Lernverhaltens war abgeschlossen, wenn die Ratten länger als 100 Sekunden („retention latency“) den dunklen Bereich mieden. Die Tiere wurden 45 Minuten lang gegen Konzentrationen von 0, 4400, 10 130 oder 20 200 ml Desfluran/m³ exponiert und danach in die Testapparatur gesetzt. Desfluran bewirkte ab der niedrigsten Konzentration eine konzentrationsabhängig signifikante Verminderung der „retention latency“ (Alkire und Gorski 2004).

Wirkung auf die Expression von Gehirnproteinen

Drei Gruppen von je 12 männlichen Wistar-Ratten wurden gegen 5,7% Desfluran (57 000 ml/m³) drei Stunden lang exponiert. Die Tiere wurden unmittelbar nach der Narkose, 24 Stunden oder 72 Stunden nach der Narkose untersucht. In den homogenisierten Gehirngewebe wurde mittels zweidimensionaler Gelelektrophorese die Expression von Proteinen bestimmt. Diese betrug noch 72 Stunden nach der Narkose 67% bis 173%, verglichen mit der Kontrolle. Die Autoren weisen darauf hin, dass diese Ergebnisse nicht in Einklang mit den klinischen Erfahrungen stehen, nach denen innerhalb von vier Stunden eine vollständige Erholung von den Wirkungen der Narkose beobachtet wird (Fütterer et al. 2004).

5.1.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.1.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2 Subakute, subchronische und chronische Toxizität

5.2.1 Inhalative Aufnahme

Bei 16 männlichen Sprague-Dawley-Ratten, die in zwei aufeinander folgenden Wochen jeweils montags, mittwochs und freitags zwei Stunden lang gegen 1,6 MAC (91 200 ml/m³) exponiert worden waren, wurden nach Tötung Gewebeproben von Gehirn, Hypophyse, Lunge, Herz, Leber, Niere, Pankreas und Duodenum für die histopathologische Untersuchung entnommen. Die Kontrollgruppe bestand ebenfalls aus 16 Tieren. Die Körpergewichtsentwicklung verlief normal. Bei den entnommenen Geweben wurden bei den

12 Desfluran

Inzidenzen der Schädigungen (Prozentangabe der Organe mit Schädigungen, k. w. A.) keine Unterschiede zwischen behandelten und unbehandelten Tieren gesehen (Eger et al. 1987 a).

Zehn Wistar-Ratten wurden an vier Stunden pro Tag 30 Tage lang gegen 6000 ml Desfluran/m³, die zehn Tiere der Kontrollgruppe gegen Sauerstoff exponiert. Nach Durchführung von Verhaltenstests zeigte sich, dass bei den mit Desfluran behandelten Tieren die Lernfähigkeit und das Erinnerungsvermögen signifikant ($p < 0,05$) verringert waren (Ozer et al. 2006).

Bei acht weiblichen Schweinen, die gegen 0,8 bis 1,6 MAC exponiert waren, sind die entsprechenden Konzentrationen 66 240 ml/m³ bis 130 480 ml/m³. Angegeben wird eine Gesamtdosis von 5,5 MAC-h. Das entspricht bei der tiefsten bzw. höchsten Konzentration einer Expositionszeit von 6,9 bzw. 3,4 Stunden. Bei der Aktivität der Alaninaminotransferase im Plasma wurden keine Änderungen und somit keine Schädigungen der Leberzellen berichtet (Holmes et al. 1990). Ob man diesen Rückschluss aufgrund eines einzigen Enzyms ziehen kann, ist fraglich.

5.2.2 Orale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.2.3 Dermale Aufnahme

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.3 Wirkung auf Haut und Schleimhäute

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.4 Allergene Wirkung

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.5 Reproduktionstoxizität

Es wurden keine teratogenen Wirkungen bei Ratten oder Kaninchen nach 10 bzw. 13 Tage langer täglicher Exposition gegen 1 MAC-h (entsprechend bei der Ratte 57 200 ml Desfluran/m³, beim Kaninchen 89 000 ml Desfluran/m³ eine Stunde lang) während der Organogenese beobachtet. Bei höheren Konzentrationen wurde ein Anstieg der Inzidenzen bei den Postimplantations-Verlusten und bei der maternalen Toxizität (k. w. A.) gesehen. Nach 10-tägiger Exposition der Ratten waren nach Schnittentbindung die Gewichte der männlichen Nachkommen um ungefähr 6% verringert (Baxter 2010).

Ratten wurden täglich vom 15. Tag der Trächtigkeit bis zum 21. Laktationstag gegen 1 MAC-h (57 200 ml Desfluran/m³, eine Stunde lang) exponiert. Zeichen von Störungen bei der Fertilität oder bei den Geburtsraten traten nicht auf. Die Gewichte der Nach-

kommen glichen bei der Geburt und während der Laktation denjenigen der Kontrolltiere. Behandlungsbedingte Änderungen im Verhalten wurden nicht beobachtet (Baxter 2010). Zur Bewertung der pränatalen Entwicklungstoxizität ist diese Studie aufgrund des späten Beginns der Behandlung am 15. Trächtigkeitstag nicht geeignet.

Von 20 trächtigen und 20 nicht trächtigen Wistar-Ratten wurden Streifen von Uterusmuskulatur präpariert und gegen 0,5; 1 und 2 MAC Desfluran (28 500, 57 000 und 114 000 ml Desfluran/m³) exponiert. Die durch Oxytocin hervorgerufene Kontraktionsfähigkeit wurde als 100% festgesetzt. Oxytocin steigerte Amplitude und Dauer der spontanen Kontraktionen, aber nicht deren Frequenz. Sowohl bei den aus trächtigen als auch bei den aus nicht trächtigen Tieren entnommenen Uterusmuskulatur-Gewebeproben hemmte Desfluran Dauer, Amplitude und Frequenz der induzierten Kontraktionen. Bei den Gewebeproben aus den trächtigen Tieren war die Wirkung ausgeprägter (Gultekin et al. 2006). Eine nach diesem Schema durchgeführte Untersuchung an Uterusmuskulatur-Gewebeproben von 20 trächtigen Wistar-Ratten kam zu dem gleichen Ergebnis (Dogru et al. 2003).

5.6 Genotoxizität

5.6.1 In vitro

Menschliche Lymphozyten wurden bei 4 °C gegen 0,1; 1 oder 10 mM Desfluran, gelöst in 1% DMSO, über einen Zeitraum von 5, 10, 30 oder 60 Minuten exponiert. Die Lymphozyten der Kontrollgruppen wurden mit Wasser oder 1% DMSO versetzt; als Positivkontrolle diente Halothan mit dem bei Desfluran verwendeten Behandlungsschema. Das Ausmaß der DNA-Strangbrüche wurde mit einem COMET-Assay über die mittlere Kometenlänge bestimmt. Der am deutlichsten ausgeprägte Effekt wurde in den 5 Minuten lang exponierten Proben beobachtet und war bei beiden Substanzen ähnlich. Der Anstieg der mittleren Kometenlänge war bei beiden Substanzen signifikant ($p < 0,01$) unterschiedlich zu den Kontrollen. Bei den längeren Expositionszeiten war die Tendenz zur Verkürzung der mittleren Kometenlänge sichtbar. Dies kann mit einer DNA-Reparatur zusammenhängen (Karpiński et al. 2005). Die getesteten Konzentrationen sind sehr hoch. Die Ergebnisse deuten auf einen geringen genotoxischen Effekt hin. Es ist jedoch nicht klar, ob diese Ergebnisse auf unabhängigen Wiederholungsexperimenten beruhen. Alle gezeigten Werte liegen im Rahmen der üblichen Schwankungen des Comet Assays. Halothan ist als Positivkontrolle ungeeignet, weil es selbst nur im marginalen Ausmaß induziert. An seiner Stelle wäre eine bekanntermaßen DNA-Strangbrüche induzierende Substanz geeigneter gewesen.

5.6.2 In vivo

Hierzu liegen keine Daten vor.

5.7 Kanzerogenität

Hierzu liegen keine Daten vor.

6 Bewertung

Desfluran wirkt narkotisch und bei der Narkoseeinleitung bei Konzentrationen ab 30 000 ml/m³ reizend auf die Atemwege. Untersuchungen an Ratten zeigten eine Wirkung von Desfluran auf Verhalten und Lernfähigkeit und auf die Expression von Gehirnproteinen.

MAK-Wert. Expositionsmessungen bei Klinikpersonal ergaben mittlere Werte im Bereich von bis zu 6 ml Desfluran/m³. In diesen Studien wurden jedoch keine gesundheitlichen Effekte untersucht, so dass eine MAK-Wert-Ableitung daraus nicht möglich ist. Aussagefähige Daten nach längerfristiger Exposition in tierexperimentellen Studien fehlen, so dass auch hieraus kein MAK-Wert abgeleitet werden kann. Desfluran wird deshalb dem Abschnitt II b der MAK- und BAT-Werte-Liste zugeordnet.

Hautresorption. Es gibt keine Studien zur Hautresorption mit Desfluran. Das strukturanaloge Isofluran wird bei Ganzkörperexposition gegen 50 000 ml/m³ von Ratten im Vergleich zur inhalierten Menge nur zu 0,1% über die Haut aufgenommen (McDougal et al. 1990). Daher wird auch Desfluran nicht mit „H“ markiert.

Krebserzeugende und keimzellmutagene Wirkung. Es liegen keine Daten zur kanzerogenen und keimzellmutagenen Wirkung von Desfluran vor. In der einzigen Untersuchung im In-vitro-COMET-Assay an menschlichen Lymphozyten wurde eine schwache Erhöhung von DNA-Strangbrüchen hervorgerufen. In vivo wurden in der einen Studie bei Patientinnen in den Lymphozyten eine signifikant höhere Anzahl an SCE gefunden, die jedoch reversibel war. Eine weitere Studie, in der DNA-Strangbrüche mit Hilfe des COMET-Assays an Anästhesiepersonal untersucht wurden, kann nicht zur Bewertung herangezogen werden, da eine Mischexposition vorlag. Insgesamt lassen die vorliegenden Studien keine wissenschaftlich fundierte Aussage zur genotoxischen Wirkung von Desfluran zu. Desfluran kann deshalb nicht als Kanzerogen oder Keimzellmutagen eingestuft werden.

Fruchtschädigende Wirkung. Bei Ratten und Kaninchen zeigten sich in einer begrenzt aussagefähigen Studie nach Exposition gegen hohe Konzentrationen an Desfluran bei den Nachkommen keine teratogenen Wirkungen. Da kein MAK-Wert festgelegt wird, entfällt eine Zuordnung zu einer Schwangerschaftsgruppe.

Sensibilisierung. Zur Sensibilisierung beim Tier liegen keine Daten vor, auch beim Menschen sind keine Daten zur Sensibilisierung bekannt. Daher erfolgt weder eine Markierung mit „Sa“ noch mit „Sh“.

7 Literatur

- Akin A, Ugur F, Ozkul Y, Esmoğlu A, Gunes I, Ergul H (2005) Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1559–1561
- Alessio A, Zadra P, Negri S, Maestri L, Imberti R, Ghittori S, Imbriani M, Cavalleri A (2003) Monitoraggio biologico dell'esposizione a desflurane. *G Ital Med Lav Ergon* 25: 137–141
- Alkire MT, Gorski LA (2004) Relative amnesic potency of five inhalational anesthetics follows the Meyer-Overton rule. *Anesthesiology* 101: 417–429
- Anderson JS, Rose NR, Martin JL, Eger II EI, Njoku DB (2007) Desflurane hepatitis associated with hapten and autoantigen-specific IgG4 antibodies. *Anesth Analg* 104: 1452–1453

- Baxter (2010) Highlights of prescribing information. Suprane (desflurane, USP) volatile liquid inhalation. Baxter Healthcare Corporation, Deerfield, IL 60015, USA
- Behne M, Wilke HJ, Lischke V (1999) Recovery and pharmacokinetic parameters of desflurane, sevoflurane, and isoflurane in patients undergoing urologic procedures. *J Clin Anesth* 11: 460–465
- Berghaus TM, Baron A, Geier A, Lamerz R, Paumgartner G, Conzen P (1999) Hepatotoxicity following desflurane anesthesia. *Hepatology* 29: 613–614
- Bovill JG (2008) Inhalation anaesthesia: from diethyl ether to xenon. In: Schüttler J, Schwilden H (Hrsg) *Modern anesthetics, handbook of experimental pharmacology*, Bd 182, Springer-Verlag, Berlin, 121–142
- Bueck M, Westphal K, Lischke V, Eiden U, Byhahn C (2001) Occupational exposure of post anaesthesia care unit and intensive care unit staff to nitrous oxide and volatile anesthetics. *Anesthesiology* 95: A1081
- Byhahn C, Lischke V, Westphal K (1999 a) Arbeitsplatzbelastung im Krankenhaus mit Lachgas und den neuen Inhalationsanästhetika Desfluran und Sevofluran. *Dtsch med Wochenschr* 124: 137–141
- Byhahn C, Wilke HJ, Strouhal U, Westphal K (1999 b) Keine Kontamination des ärztlichen Personals mit den Inhalationsanästhetika Desfluran und Lachgas während operativer Eingriffe in der Augenheilkunde. *Klin Monbl Augenheilkd* 215: 367–369
- Byhahn C, Wilke HJ, Strouhal U, Kessler P, Lischke V, Westphal K (2000) Occupational exposure to nitrous oxide and desflurane during ear-nose-throat-surgery. *Can J Anaesth* 47: 984–988
- Byhahn C, Kessler P, Lischke V, Mierdl S, Westphal K (2002) Occupational exposure to nitrous oxide and desflurane during pediatric strabismus surgery. *Anesthesiology* 96: A1256
- Caldwell JE (1994) Desflurane clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics. *Clin Pharmacokinet* 27: 6–18
- Campagna JA, Miller KW, Forman SA (2003) Mechanisms of actions of inhaled anesthetics. *N Engl J Med* 348: 2110–2124
- Dogru K, Yildiz K, Dalci H, Sezer Z, Madenoglu H (2003) Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on contractions of isolated gravid rat myometrium under oxytocin stimulation. *Acta Anaesthesiol Scand* 47: 472–474
- Eger II EI, Johnson BH, Ferrell LD (1987 a) Comparison of the toxicity of I-653 and isoflurane in rats: a test of the effect of repeated anesthesia and use of dry soda lime. *Anesth Analg* 66: 1230–1233
- Eger II EI, Johnson BH, Strum DP, Ferrell LD (1987 b) Studies of the toxicity of I-653, halothane, and isoflurane in enzyme-induced, hypoxic rats. *Anesth Analg* 66: 1227–1229
- Eger II EI, Gong D, Koblin DD, Bowland T, Ionescu P, Laster MJ, Weiskopf RB (1997) Dose-related biochemical markers of renal injury after sevoflurane versus desflurane anesthesia in volunteers. *Anesth Analg* 85: 1154–1163
- Fassoulaki A, Lockhart SH, Freire BA, Yasuda N, Eger II EI, Weiskopf RB, Johnson BH (1991) Percutaneous loss of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 479–483
- Fütterer CD, Maurer MH, Schmitt A, Feldmann RE, Kuschinsky W, Waschke KF (2004) Alterations in rat brain proteins after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 100: 302–308
- Ghantous HN, Fernando J, Gandolfi AJ, Brendel K (1991) Minimal biotransformation and toxicity of desflurane in guinea pig liver slices. *Anesth Analg* 72: 796–800
- Green WB, Eckerson ML, Depa R, Brown BR (1994) Covalent binding of oxidative metabolites to hepatic protein not detectable after exposure to sevoflurane or desflurane. *Anesthesiology* 81: A438
- Gultekin H, Yildiz K, Sezer Z, Dogru K (2006) Comparing the relaxing effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated myometrium in both pregnant and non-pregnant rats. *Adv Ther* 23: 39–46
- van Hemerijck J, Smith I, White PF (1991) Use of desflurane for outpatient anesthesia. *Anesthesiology* 75: 197–203
- Hemmings HC (2010) Molecular targets of general anesthetics in the nervous system. In: Hudetz A, Pearce R (Hrsg) *Suppressing the mind, contemporary clinical neuroscience*, Humana Press, New Jersey, USA 11–31
- Hobbhahn J, Hoerauf K, Wiesner G, Schrögendorfer K, Taeger K (1998) Waste gas exposure during desflurane and isoflurane anaesthesia. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 864–867

16 Desfluran

- Hoerauf K, Marth M, Wild K, Hobbahn J (1997) Occupational exposure to desflurane and isoflurane during cardiopulmonary bypass: is the gas outlet of the membrane oxygenator an operating theatre pollution hazard? *Brit J Anaesth* 78: 378–380
- Holmes MA, Weiskopf RB, Eger II EI, Johnson BH, Rampil IJ (1990) Hepatocellular integrity in swine after prolonged desflurane (I-653) and isoflurane anesthesia: evaluation of plasma alanine aminotransferase activity. *Anesth Analg* 71: 249–253
- Hygerth M, Andersson L, Berg K, Westberg H, Ohlson CG (2004) Exponeringsmätningar av lustgas, sevofluran, isofluran samt desfluran vid operations- och uppvakningsavdelningar på nio sjukhus i Mellansverige (schwed.). Universitetssjukhuset Örebro, Rapport YMK-L-2004/24, Örebro
- Jones RM, Koblin DD, Cashman JN, Eger II EI, Johnson BH, Damask MC (1990 a) Biotransformation and hepato-renal function in volunteers after exposure to desflurane (I-653). *Br J Anaesth* 64: 482–487
- Jones RM, Cashman JN, Mant TGK (1990 b) Clinical impressions and cardiorespiratory effects of a new fluorinated inhalation anaesthetic, desflurane (I-653), in volunteers. *Br J Anaesth* 64: 11–15
- Karpiński TM, Kostrzewska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K (2005) Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by comet assay. *J Appl Genet* 46: 319–324
- Koblin DD, Eger II EI, Johnson BH, Konopka K, Waskell L (1988) I-653 resists degradation in rats. *Anesth Analg* 67: 534–538
- Koblin DD, Weiskopf RB, Holmes MA, Konopka K, Rampil IJ, Eger II EI, Waskell L (1989) Metabolism of I-653 and isoflurane in swine. *Anesth Analg* 68: 147–149
- Koblin D (1992) Characteristics and implications of desflurane metabolism and toxicity. *Anesth Analg* 75: S10–S16
- Lang C, Behnke H, Wulf H, Geldner G (2002) Plazentapassage von Anästhetika und Adjuvantien. *Anaesthesist* 51: 409–417
- Lockhart SH, Cohen Y, Yasuda N, Freire B, Taheri S, Litt L, Eger II EI (1991) Cerebral uptake and elimination of desflurane, isoflurane, and halothane from rabbit brain: an in vivo NMR study. *Anesthesiology* 74: 575–580
- Martin JL, Plevak DJ, Flannery KD, Charlton M, Poterucha JJ, Humphreys CE, Derfus G, Pohl LR (1995) Hepatotoxicity after desflurane anesthesia. *Anesthesiology* 83: 1125–1129
- Mashour GA (2004) Consciousness unbound. Toward a paradigm of general anesthesia. *Anesthesiology* 100: 428–433
- McDougal JN, Jepson GW, Clewell HJ 3rd, Gargas ML, Andersen ME (1990) Dermal absorption of organic chemical vapors in rats and humans. *Fundam Appl Toxicol* 14: 299–308
- Mielck F, Staphan H, Buhre W, Weyland A, Sonntag H (1998) Effects of 1 MAC desflurane on cerebral metabolism, blood flow and carbon dioxide reactivity in humans. *Br J Anaesth* 81: 155–160
- Mierdl S, Byhahn C, Abdel-Rahman U, Matheis G, Westphal K (2003) Occupational exposure to inhalational anesthetics during cardiac surgery on cardiopulmonary bypass. *Ann Thorac Surg* 75: 1924–1927
- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger II EI, Reed GF, Martin JL (1997) Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane, desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between protein acylation and hepatic injury. *Anesth Analg* 84: 173–178
- Ozer M, Baris S, Karakaya D, Kocamanoglu S, Tur A (2006) Behavioural effects of chronic exposure to subanesthetic concentrations of halothane, sevoflurane and desflurane in rats. *Can J Anaesth* 53: 653–658
- Pagel PS, Kampine JP, Schmeling WT, Wartier DC (1991) Comparison of the systemic and coronary hemodynamic actions of desflurane, isoflurane, halothane, and enflurane in the chronically instrumented dog. *Anesthesiology* 74: 539–551
- Patel SS, Goa KL (1995) Desflurane. A review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia. *Drugs* 50: 742–767
- Preckel B, Bolten J (2005) Pharmacology of modern volatile anaesthetics. *Best Practice Res Clin Anaesthesiol* 19: 331–348
- Rampil IJ, Lockhart SH, Eger II EI, Yasuda N, Weiskopf RB, Cahalan MK (1991) The electroencephalographic effects of desflurane in humans. *Anesthesiology* 74: 434–439

- Restrepo JG, Garcia-Martín E, Martínez C, Agúndez JAG (2009) Polymorphic drug metabolism in anaesthesia. *Curr Drug Metab* 10: 236–246
- Roewer N, Thiel H (2008) *Taschenatlas der Anästhesie*, Thieme-Verlag, Stuttgart New York, 54
- Saber AT, Hougaard KS (2009) Isoflurane, sevoflurane and desflurane. The Nordic Expert Group for Criteria Documentation of Health Risks from Chemicals. Arbete och Hälsa, ISBN 978-91-85971-16-9, 141, Gothenburg Schweden, 16
- Sardas S, Izdes S, Ozcaglı E, Kanbak O, Kadioglu E (2006) The role of antioxidant supplementation in occupational exposure to waste anesthetic gases. *Int Arch Occup Environ Health* 80: 154–159
- Scheller (1992) New volatile anesthetics: desflurane and sevoflurane. *Semin Anesth* 11: 114–122
- Sessler DI, Badgwell JM (1998) Exposure of postoperative nurses to exhaled anesthetic gases. *Anesth Analg* 87: 1083–1088
- Sutton TS, Koblin DD, Gruenke LD, Weiskopf RB, Rampil IJ, Waskell L, Eger EI II (1991) Fluoride metabolites after prolonged exposure of volunteers and patients to desflurane. *Anesth Analg* 73: 180–185
- Tung D, Yoshida EM, Wang CS, Steinbrecher UP (2005) Severe desflurane hepatotoxicity after colon surgery in an elderly patient. *Can J Anaesth* 52: 133–136
- Urban BW, Bleckwenn M, Barann M (2006) Interactions of anesthetics with their targets: non-specific, specific or both? *Pharmacol Ther* 111: 729–770
- Watson NA, Jones RM (1993) Desflurane. *Baillieres Clin Anaesthesiol* 7: 873–897
- Weiskopf RB, Holmes MA, Eger II EI, Johnson BH, Rampil IJ, Brown JG (1988) Cardiovascular effects of I-653 in swine. *Anesthesiology* 69: 303–309
- Weiskopf RB, Eger II EI, Ionescu P, Yasuda N, Cahalan MK, Freire B, Peterson N, Lockhart SH, Rampil IJ, Laster M (1992) Desflurane does not produce hepatic or renal injury in human volunteers. *Anesth Analg* 74: 570–574
- Westphal K, Martens S, Lischke V, Aybeck T, Matheis G, Strouhal U (1997) Arbeitsplatzbelastung mit Inhalationsanästhetika in der Herzchirurgie. *Z Herz Thorax Gefaesschir* 11: 244–248
- Westphal K, Wilke HJ, Strouhal U (1998) Exposure of surgeon to desflurane and nitrous oxide in intraoral operative procedures. *Acta Anaesthesiol Scand* 42: 745
- Wrigley SR, Fairfield JE, Jones RM, Black AE (1991) Induction and recovery characteristics of desflurane in day case patients: a comparison with propofol. *Anaesthesia* 46: 615–622
- Yasuda N, Lockhart SH, Eger II E, Weiskopf RB, Johnson BH, Freire B, Fassoulaki A (1991) Kinetics of desflurane, isoflurane, and halothane in humans. *Anesthesiology* 74: 489–498
- Yildiz K, Dogru K, Dalgic H, Serin IS, Sezer Z, Madenoglu H, Boyac A (2005) Inhibitory effects of desflurane and sevoflurane on oxytocin-induced contractions of isolated pregnant human myometrium. *Acta Anaesthesiol Scand* 49: 1355–1359
- Yoo KY, Lee JC, Yoon MH, Shin MHO, Kim SJ, Kim YH, Song TB, Lee J (2006) The effects of volatile anesthetics on spontaneous contractility of isolated human pregnant uterine muscle: a comparison among sevoflurane, desflurane, isoflurane, and halothane. *Anesth Analg* 103: 443–447
- Young (1992) Effects of desflurane on the central nervous system. *Anesth Analg* 75: S32–S37
- Zaleski L, Abello D, Gold MI (1993) Desflurane versus isoflurane in patients with chronic hepatic and renal disease. *Anesth Analg* 76: 353–356

abgeschlossen am 02.03.2011

