

Aus dem Zentrum für Anästhesiologie und Intensivmedizin
der Universität Hamburg
em. Chefarzt Prof. Dr. Dr. Jochen Schulte am Esch
Chefarzt Prof. Dr. Alwin E. Goetz

**Experimentelle Untersuchung zur Induktion von
Schwester-Chromatid-Ausstauschen in
humanen Lymphozyten durch die Anästhetika
Sevofluran, Desfluran, Isofluran & Propofol**

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors der Medizin an der
Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg

vorgelegt von:
Knut Augustin aus Flensburg
Hamburg 2014

Angenommen von der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg am: 18.05.2015

Veröffentlicht mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät der Universität Hamburg.

Prüfungsausschuss, der/die Vorsitzende: PD Dr. T. Krause

Prüfungsausschuss, zweite/r Gutachter/in: Prof. Dr. C. Zöllner

Prüfungsausschuss, dritte/r Gutachter/in: Prof. Dr. S. Kluge

Für Fiete

Inhaltsverzeichnis

1.	Einleitung.....
1.1.	Ziel der Arbeit
1.2.	Sevofluran
1.3.	Desfluran
1.4.	Isofluran
1.5.	Propofol
1.6.	Schwester-Chromatid-Austausch
2.	Material und Methoden.....
2.1.	Demographische Daten
2.2.	Narkoseführung
2.3.	Material
2.4.	Methoden
3.	Ergebnisse.....
3.1.	Sevofluran
3.2.	Desfluran
3.3.	Isofluran
3.4.	Propofol
4.	Diskussion.....
4.1.	Methode
4.2.	Basale Schwester-Chromatid-Austauschrate
4.3.	Sevofluran
4.4.	Desfluran
4.5.	Isofluran
4.6.	Propofol
4.7.	Fazit
5.	Zusammenfassung.....
6.	Anhang.....
6.1.	Abkürzungsverzeichnis
6.2.	Tabellen
6.3.	Tabellenverzeichnis
6.4.	Abbildungsverzeichnis
7.	Literaturverzeichnis.....
8.	Danksagungen
9.	Lebenslauf
10.	Eidesstattliche Versicherung

1. Einleitung

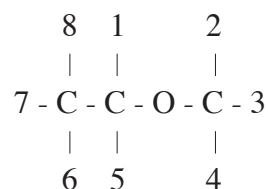
1.1. Ziel der Arbeit

Sevofluran, Desfluran und Isofluran sind halogenierte volatile Inhalationsanästhetika, die ebenso wie das Injektionsanästhetikum Propofol routinemäßig eingesetzt werden. Die häufige Anwendung der Anästhetika und die teilweise hohen Dosen, denen die Patienten während der Narkose ausgesetzt werden, führt zu der Frage, ob die Patienten dadurch möglicherweise einem potentiellen Gesundheitsrisiko ausgesetzt sind. Darüber hinaus gilt es zu bedenken, ob eine niedrigdosierte Langzeitexposition, wie z.B. bei OP-Personal ein Risiko darstellt. Von besonderem Interesse ist hierbei eine eventuelle Genotoxizität. Bisher ist in der Literatur keine erwiesene human genotoxische Wirkung von weder Desfluran, Isofluran noch Propofol beschrieben, jedoch gibt es Hinweise, dass Sevofluran als Vinyletherverbindung unter Umständen eine toxische und sogar genotoxische Substanz repräsentieren könnte (Eger und Laster 1997).

Die genannten Inhalationsanästhetika ähneln sich generell aufgrund der Tatsache, dass sie alle in Form einer Halogenierung Ätherderivate sind. So unterscheiden sie sich zum Teil nur geringfügig durch einzelne Unterschiede in der Wasserstoff/Fluorid Substitution:

Tabelle 1:

Vergleich der Strukturformeln der Inhalationsanästhetika sowie Diäthyläther



	MG	1	2	3	4	5	6	7	8
Diäthyläther	74	H	H	CH ₃	H	H	H	H	H
Desfluran	168	H	F	H	F	F	F	F	F
Isofluran	184	H	F	H	F	Cl	F	F	F
Sevofluran	200	H	H	F	H	CF ₃	F	F	F

Dabei ist insbesondere zu bedenken, dass Chloroform & Diäthyläther laut MAK-Liste der Deutschen Forschungsgesellschaft zu den humankanzerogenen Stoffen der Kategorie 4 (krebserzeugende Arbeitsstoffe) zählen und auch in der CMR-Liste des Bundesumweltamtes den Stoffen zu geordnet sind, die als kanzerogen und mutagen für den Menschen angesehen werden sollten.

Die in dieser Studie verwendete SCE-Raten Bestimmung ist eine sensitive zytogene-tische Technik, welche es ermöglicht Stoffe zu untersuchen, die unter Verdacht stehen, mutagen oder sogar karzinogen zu sein (Perry 1975). Die Technik ist global anerkannt und wird seit Längerem als Screening-Test eingesetzt zur Untersuchung möglicher geno-toxischer Effekte von Chemikalien bei Menschen (Tucker 1996).

Daher galt es die Auswirkungen der Anwendung von Sevofluran, Desfluran, Isofluran und Propofol auf die SCE-Rate in humanen peripheren Lymphozyten in vivo zu untersu-chen. Ziel dieser Studie war es zu diesem Zwecke die SCE-Raten in T-Lymphozyten von jeweils 20 Erwachsenen vor und nach einer Narkose mit einem der genannten Anästheti-ka zu ermitteln.

1.2. Sevofluran

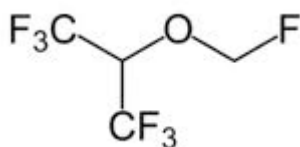
Geschichte

Bei Sevofluran (1, 1, 1, 3, 3,3-Hexafluor-2-(Fluormethoxy)Propan; $C_4H_3F_7O$) handelt es sich um ein Inhalationsanästhetikum, das 1969 erstmals hergestellt wurde (Jones 1996). Bevor es seit 1990 in Japan und 1995 in Deutschland für den klinischen Gebrauch zuge-lassen wurde, musste noch die Biotransformation und der Abbau von Sevofluran in den späten 80er Jahren geklärt werden. Insbesondere vor der Zulassung in den USA 1994, wurden zahlreiche tierexperimentelle und klinische Studien durchgeführt, wobei die Wir-kung auf unterschiedliche Organsysteme im Vordergrund stand (Herstellerinformation).

Eigenschaften

Sevofluran stammt von dem Molekül des Methyläthers ab und wird auch als Fluorome-thyl- Hexafluoroisopropyläther bezeichnet. Durch den niedrigen Blut-Gas-Verteilungs-koeffizienten von 0.69 - lediglich Desfluran und Lachgas haben niedrigere Werte - hat Sevofluran eine gute Steuerbarkeit der Narkose mit kurzen Ein- und Ausleitphasen. Dies gelingt durch die sehr schnelle Aufnahme von Sevofluran in den Alveolarraum und eine schnelle Passage der Blut-Hirn- Schranke, welches eine gute Narkosesteuerung ermög-licht. Sevofluran hat einen MAC50 (Minimal Alveolare Konzentration, bei der 50% der Patienten nicht auf Hautschnitt reagieren) von 1,7%, welcher sich bei Kombinationsanäs-thesie mit Lachgas auf etwa 0,7% reduzieren lässt. Ferner hat Sevofluran einen angeneh-men Geruch und führt zu keiner Irritation der Atemwege, weshalb es gerne zur Inhalati-onsinduktion von Narkosen genutzt wird - insbesondere bei Kindern.

Abbildung 1:



Chemische Strukturformel von Sevofluran

Metabolismus

Bereits wenige Sekunden nach der Inhalation beginnt im menschlichen Organismus die Metabolisierung der Sevofluranmoleküle nahezu ausschließlich hepatisch durch das Zytocrom P450 2E1, welches zu etwa 50% der Freisetzung von Fluorid-Ionen führt (Kharasch 1993 & 1994). Die daraus resultierenden Spaltprodukte sind ein anorganisches Fluoridion, Hexafluoroisopropanol und CO₂. Die Biotransformationsrate beträgt 3-5% und das dabei entstandene Hexafluoroisopropanol schlägt mehrere Abbauwege ein (Dudziak 1996). Es löst sich teils im Gewebe, teils wird es abgeatmet. Darüber hinaus bindet sich ein Teil an die Glukuronsäure und wird aufgrund seiner Flüchtigkeit nach konzentrationsabhängiger Dissoziation später abgeatmet. Hexafluoroisopropanol – welches chemisch weitaus weniger reaktiv ist als Trifluoressigsäure – wird glukoronidiert und rasch über die Nieren ausgeschieden (Miller 2005). Ferner kommt es im Rahmen der Biotransformation von Sevofluran zur Entstehung potenziell toxischer Fluoridionen. Die eventuellen hepatischen sowie renalen Auswirkungen insbesondere in Bezug auf die Expositionsdauer wurden diskutiert (Dudziak 1996; Funk 1996). Es gibt jedoch nach wie vor keine eindeutigen Daten die belegen, dass Sevofluran im klinischen Einsatz zu Leber- und/oder Nierenschäden führt.

Toxizität und Genotoxizität

Bei der Frage der Toxizität und Genotoxizität gilt es zu berücksichtigen, dass bei der Anwendung von Sevofluran dosisabhängig Fluoridionen entstehen, die potentiell nephrotoxisch sein können. Jedoch konnte bisher im Gegensatz zum Methoxyfluran - einem älteren Inhalationsanästhetikum welches ebenfalls Fluoridionen freisetzt und nachweislich nephrotoxisch ist - bei Sevofluran auch bei Konzentrationen von über 50mmol/L keine Nierendysfunktion nachgewiesen werden. Da Sevofluran über einen niedrigeren intrarenalen Metabolismus verfügt als Methoxyfluran, gilt dies als mögliche Erklärung für den Unterschied der Nephrotoxizität (Frei 1999). Allerdings wurde in einer Studie unter Freiwilligen, die sich einer Sevoflurannarkose unterzogen eine passagäre Beeinträchtigung der Nierenfunktion beschrieben (Eger & Koblin 1997; Eger & Gong 1997). Diese Daten konnten allerdings nicht in anderen Studien reproduziert werden (Bito 1994; Frink 1994; Munday 1994, Min 1994; Ebert 1998; Higuchi 1994 & 1998, Obata 2000; Groudine 1999; Kharasch 2001, Mazze 2000).

Außerdem kann das potentiell nephrotoxische Compound A entstehen, wenn Sevofluran mit dem im geschlossenen Narkosekreislauf als CO₂-Absorber dienenden Atemkalk reagiert, da Sevofluran eine gewisse Instabilität aufweist, sofern der angewandte Atemkalk starke Basen enthält (Keller 1995; Eger 1996; Jones 1996). Diese Instabilität und die daraus entstehenden potentiell toxisch und/oder genotoxische Substanzen werden nach wie vor untersucht. Obwohl Compound A in Ratten erwiesenermaßen nephrotoxisch ist, gibt es bisher keinen Anhaltspunkt, dafür dass auch bei Menschen ein toxisches Risiko besteht. So wurden zu keinem Zeitpunkt Fluoridwerte von 50µmol gemessen, trotz einer 11 MAC- Exposition von Sevofluran und es kam nicht einmal zu einer subklinischen Nephropathie (Munday 1994; Higuchi 1994; Frink 1994). Außerdem gibt es bisher keine Hinweise, dafür dass Sevofluran im Rahmen einer länger andauernden Low-Flow-Anästhesie mit einer Frischgaszufuhr von < 1 l/min aufgrund der Bildung von Compound A zu einer Nierenfunktionsverschlechterung führt (Eger 1997; Ebert & Frink 1998; Ebert & Messana 1998). Die toxischen Degradationsprodukte von Sevofluran in Form von Compound A scheinen sich irreversibel an Proteine im Körper zu binden, welches die geringe toxische Wirkung im Menschen erklären könnte.

Es existieren verschiedene Theorien zur Entstehung der beschriebenen Nephrotoxizität. So sind manche Untersucher der Meinung, dass Compound A durch die β-Lyase metabolisiert wird (Iyer 1998), wobei vermutlich reaktive Thiole entstehen, die den renalen

Schaden verursachen könnten (Keller 1995; Iyer 1996). Andere Studien konnten diese Hypothese jedoch widerlegen (Martin 1996; Eger und Koblin 1997). Dennoch unterstützen die meisten Studien die These, dass die β -Lyase im Rahmen der Metabolisierung und Nephrotoxizität von Compound A eine Schlüsselrolle hat und es gilt als erwiesen, dass Compound A in Ratten nephrotoxisch ist (Morio 1992; Gonowski 1994; Keller 1995).

Nun stellt sich natürlich die Frage, ob Compound A auch im Menschen nephrotoxisch ist? Allerdings ist es fraglich, ob die dazu veröffentlichten Daten bezüglich der Nephrotoxizität in Ratten ohne weiteres auf den Menschen übertragen werden können, obwohl unmittelbar umfassende, qualitative Ähnlichkeiten im Metabolismus von Compound A bei Ratten und im Menschen bestehen. Bei Compound A handelt es sich zwar um das erste Fluoroalken, das sich im Menschen einem glutathionabhängigen β -Lyase Metabolismus unterzieht (Kharasch 1999), allerdings konnte nachgewiesen werden, dass bei Ratten die Aktivität der β -Lyase und die Metabolisierungsrate der Compound A- Cysteinkongugate 8- 30 höher ist als in der menschlichen Niere (Keller 1995; Eger 1996; Iyer 1996). Hinzukommt dass in den genannten Studien die Ratten – korrigiert nach Körpergewicht - beträchtlich höheren Dosen von Compound A ausgesetzt wurden, was die daraus resultierende Nephrotoxizität erklären könnte. Daher können Ergebnisse basiert auf Untersuchungen mit Ratten nur bedingt auf den Menschen übertragen werden.

Compound A hat jedoch in Konzentrationen, die einer Low-Flow-Sevoflurananästhesie entsprechen, in vitro SCEs in CHO induziert (Eger und Laster 1997). Deshalb liegt die Vermutung nahe, dass Compound A auch beim Menschen einen potentiell genotoxischen Effekt haben könnte. Allerdings wurde Sevofluran mit dem Comet Assay Test auf Einzelstrangbrüche oder alkalilabile Seiten untersucht, ohne dass es Anhaltspunkte für einen DNS-Schaden gab (Braz 2011). Andere Studien haben jedoch reversible DNS-Einzelstrangbrüche am ersten postoperativen Tag nachweisen können (Alleva 2003), allerdings fielen die Werte wieder auf den Normbereich innerhalb von drei Tagen. Dieses Phänomen bestätigte eine weitere in vivo Untersuchung, bei der nach sowohl 60 & 120 min Anästhesie mit Sevofluran als auch am 1. postoperativen Tag ein Anstieg des Comet Assay Test festgestellt werden konnte. Die Werte normalisierten sich jedoch ebenfalls wieder am 5 postoperativen Tag (Karabiyik 2001). Ähnliche Resultate ergab eine in vivo Studie bei der Patienten eine Sevoflurannarkose erhielten und denen sowie während als auch nach der Narkose Blut abgenommen wurde. Die SCE-Rate stieg initial 60min nach Narkoseeinleitung signifikant an, um zwar nach 24 Stunden unter diesen Wert zu fallen, allerdings erst nach 5 Tagen wieder im Normbereich zu liegen (Lüleci 2005). Auch eine in vivo Studie an Kindern, die sich elektiver chirurgischer Eingriffe unterzogen, konnte keinen Anstieg von SCEs in humanen Lymphozyten nach Sevoflurannarkose nachweisen (Krause 2003).

Ferner gilt es generell zu bedenken, dass die Zusammensetzung des Atemkalkes Einfluss hat auf die Bildung von Compound A. So entstehen unter Anwendung von Baralyme oder Sodalime 20- 40ppm Compound A, während es bei Amsorb – weder feucht noch trocken – nicht zur Compound A Bildung kommt (Kharasch 2002).

Auch in Bezug auf den Effekt von längerer niedrigdosis Sevofluran Exposition im Rahmen einer erwerbsbedingten Exposition von Operationspersonal gibt es gegensätzliche Daten. So wurde bei einer Gruppe Anästhesisten die im Operationsbereich Narkosen durchführten kein signifikanter SCE-Anstieg festgestellt (Bozkurt 2002). Dahingegen führte in einer anderen Studie eine niedrigdosis Sevofluranexposition (0.2 ppm über 8 Stunden) unter Anästhesisten zu einer signifikanten SCE-Zunahme, jedoch ohne eine entsprechende Bildung von Mikronuclei zur Folge zu haben (Wiesner 2008). Allerdings ist auch zu bemerken, dass sich erhöhte SCE-Raten bei Operationspersonal nach zweimonatiger Karenz aus dem OP-Bereich wieder normalisierten (Eroglu 2006).

In Bezug auf die Leberfunktion gibt es keine Anhaltspunkte für eine klinisch relevante Beeinträchtigung durch die Anwendung von Sevofluran, da das Fluorid wie auch bei Desfluran nicht kovalent gebunden wird (Green 1994). Selbst bei Patienten mit bekannter, chronischer Lebererkrankung, verschlechtert sich die Leberfunktion nach daher Sevoflurangabe nicht signifikant.

1.3.Desfluran

Geschichte

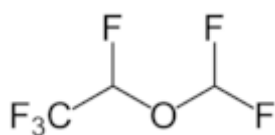
Desfluran (1, 2, 2, 2-Tetrafluoroethyl-Difluoromethyl-Äther; $C_3H_2F_6O$) wurde 1992 erstmalig in den USA zugelassen und ist ebenfalls ein flüchtiges Inhalationsanästhetikum, das sich signifikant von anderen gegenwärtig verfügbaren Narkosegasen unterscheidet, da es ausschließlich mit Fluor halogeniert ist. Wie bei Isofluran gibt es zwei unterschiedliche optische Isomere von Desfluran, wobei die biologische Aktivität von beiden Isomeren identisch ist (Graf 1994). Desfluran unterscheidet sich zudem von Isofluran lediglich durch den Substituenten am α -Äthylkohlenstoff. Isofluran trägt an dieser Position ein Chlor-, Desfluran ein Fluoratom. Desfluran ist seit 1995 in Deutschland zugelassen und wird seither weitverbreitet im klinischen Alltag eingesetzt.

Eigenschaften

Desfluran gehört ebenfalls zur Gruppe der halogenierten Äther. Die erzeugte Fluoridierung führt zu einer geringeren Löslichkeit im Blut und Körpergewebe sowie erhöhter Resistenz gegen biologische Abbaubarkeit. Die alveolare Äquilibration von Desfluran ist schnell und die geringe Löslichkeit von Desfluran erleichtert eine schnelle Induktion der Anästhesie und präzise Steuerung der Narkosetiefe sowie ein rasches Erwachen aus der Anästhesie. Bedingt durch die geringe Löslichkeit in Blut und Gewebe tritt die Wirkung von Desfluran schnell (2-4 Minuten) ein und klingt sehr rasch ab. Desfluran (0,42) hat gemeinsam mit Lachgas (0,46) den niedrigsten Blut-Gas- Verteilungskoeffizienten unter den Inhalationsanästhetika. Allerdings hat Desfluran eine geringe Fettlöslichkeit und eine geringere anästhetische Potenz als Sevofluran oder Isofluran. Diese geringe Fettlöslichkeit führt allerdings zu einem niedrigen Fettgewebe/Blut-Verteilungskoeffizienten, welcher eine Akkumulation im Fettgewebe verhindert. Deshalb Desfluran ist sehr geeignet für langandauernde Narkosen und bei übergewichtigen Patienten (Jakobsen 2012). Die MAC-50 für Desfluran (in Sauerstoff) bei Patienten mittleren Alters liegt bei 6% und ist somit etwa 5-8fach höher als die von Isofluran. Aufgrund eines additiven Effektes bei 60-70% Lachgaszugabe wird die MAC von Desfluran um circa 50% reduziert und kann wegen eines synergistischen Effekts von Opioiden wie z.B. Fetanyl, Alfentanil und Remifentanil darüber hinaus reduziert werden.

Da Desfluran im Vergleich zu Isofluran in äquipotenten Dosen (1 MAC) zu einer zerebralen Vasodilatation führen kann, wird empfohlen Desfluran mit Vorsicht einzusetzen bei Patienten mit erhöhtem intrakraniellen Druck (Holmstrom 2005).

Abbildung 2:



Chemische Strukturformel von Desfluran

Metabolismus

Desfluran wird zu einem äußerst geringeren Anteil (0,01- 0,02%; Sutton 1991; Pohl 1996) metabolisiert und es wird ein ähnlicher Metabolismus wie bei Isofluran vermutet (Baden 1994 & 2000). Die Biotransformation von Desfluran findet vorwiegend in der Leber über das Zytochrom P450 2E1 der Hepatozyten statt. Der Hauptmetabolit ist die Trifluoressigsäure, welches jedoch in 10-fach geringerer Menge anfällt als im Vergleich zu Isofluran. Ferner werden Kohlendioxid und Fluorid gebildet, allerdings liegen die Veränderungen des Serum-Fluorid-Spiegels unterhalb der Nachweisgrenze der meisten Tests. Desfluran wird praktisch vollständig in unveränderter Form über die Lungen ausgeschieden. Nach Inhalation von Desfluran sind der Blutgehalt und die Urinausscheidung von Fluoridionen nicht signifikant erhöht. Desfluran ist das Inhalationsanästhetikum, dass am wenigsten von den zur Verfügung stehenden Anästhetika metabolisiert wird.

Toxizität und Genotoxizität

Aufgrund des oben angeführten Metabolismus hat Desfluran eine außerordentlich niedrige potentielle Toxizität, wobei eine eventuell bestehende direkte Toxizität oder gar Genotoxizität natürlich nicht gänzlich ausgeschlossen werden kann. Eine gezielte Organotoxizität entwickelt Desfluran jedoch nicht. Darüber hinaus ergab eine ausführliche Prüfung von Desfluran mit sowohl in-vivo- als auch in-vitro-Untersuchungen bisher in der Literatur keine Hinweise auf mutagene Eigenschaften. Allerdings wurden bislang noch keine Langzeituntersuchungen zur kanzerogenen Wirkung von Desfluran durchgeführt. Die Beständigkeit gegen biologischen Abbau legt nahe, dass eine mögliche Toxizität von Desfluran minimal oder gar nicht vorhanden sein könnte.

So führt die Anwendung von Desfluran zu keinem Anstieg der Leberwerte (Armbruster 1997) und selbst bei Patienten mit bekannter, chronischer Lebererkrankung, kommt es zu keiner Leberfunktionsbeeinträchtigung durch die Anwendung von Desfluran (Jones 1990; Wrigley 1991). In der Humanmedizin wurde bisher lediglich über einen Fall von fulminanter Hepatitis berichtet und Desfluran wird in diesem Fall lediglich deshalb als Auslöser angesehen, da keine andere Ursache gefunden werden konnte und die Trifluoroacetyl-Antikörper erhöht waren. Außerdem hatte der Patient bereits jeweils 10 und 18 Jahre zuvor Narkosen mit Halothan erhalten, welches ein wesentliches höheres Risiko für die Entwicklung einer Hepatitis hat und vermutlich die Leberzellen sensibilisiert hat (Martin 1995). Als Mechanismus wird ein Immunrespons vermutet, die sich direkt gegen reaktive Metaboliten richtet, welche kovalent an hepatische Proteine gebunden sind (Njoku 1997). Daher tritt die Reaktion auch nach vorheriger Exponierung von Halothan auf. In einer in vivo Untersuchung von Ratten konnte nach 1,25 MAC Exposition von Desfluran jedoch keine erhöhte Lebergewebs Alkylierung festgestellt werden (Njoku 1997). Eine weitere Untersuchung konnte lediglich einen wagen Zusammenhang von Desfluran Exposition und Leberfunktionsbeeinträchtigung herstellen (Berghaus 1999). Auch Tierexperimentelle Studien haben keinen Anhaltspunkt für eine Hepatotoxizität von Desfluran erbracht (Eger 1987).

Ferner wird Desfluran auch bei Niereninsuffizienz empfohlen, da es extrem resistent gegen Defluoridierung ist und deshalb keine relevante Mengen anorganische Fluorid Ionen freisetzt werden (Smiley 1991). Daher sind Serum Fluoridwerte nach Desflurannarkose nicht erhöht im Vergleich zu nicht-exponierten Personen, weshalb es auch generell als nicht nephrotoxisch angesehen wird.

Es kann jedoch unter bestimmten Umständen während einer Desflurannarkose zur Bildung von Kohlenmonoxid (CO) kommen und zwar sogar in Dosen, die potenziell toxisch sein können. Hierbei ist u.a. der Anteil von starken Basen in Form von Natriumhydroxid (NaOH) und speziell Kaliumhydroxid (KOH) ausschlaggebend für die Höhe der gebildeten CO-Konzentration. Durch Anwendung von neueren Atemkalken, bei denen

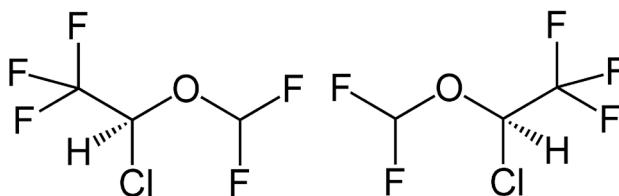
sowohl KOH als auch NaOH durch Kalziumhydroxid (Ca(OH)_2) oder Lithiumhydroxid (LiOH) ersetzt werden, kann die CO -Bildung jedoch minimiert werden, wobei die Kohlendioxid (CO_2) Absorption erhalten bleibt (Stabernack 2000). Dabei kam es während einer in vivo Studie an Schweinen zur Bildung von CO in folgender Reihenfolge: Baralyme >> Sodaslime > Amsorb (Kharasch 2002). Außerdem ist der Feuchtigkeitsgehalt für die Bildung von CO von Bedeutung. Bei niedriger Feuchtigkeitskonzentration oder gar ganz ausgetrockneten Atemkalk, kommt es vermehrt zur CO - Bildung (Fang 1995).

1.4.Isofluran

Geschichte

Isofluran ist ein chiraler Arzneistoff, der als Racemat eingesetzt wird; (S)-Form (links) und (R)- Form (rechts) und ist eigentlich ein Isomer von Enfluran (Miller 2005). Die Einführung von Isofluran im Laufe der siebziger Jahre verzögerte sich, da es Anhaltspunkte dafür gab, dass es in Rattenlebern karzinogen sein könnte (Corbett 1976). Diese zunächst vorläufigen Ergebnisse, ließen sich nicht in einer größeren Studie reproduzieren (Eger 1978), so dass Isofluran anschließend die Zulassung in den USA erhielt und dort seit 1981 eingesetzt wird. Seit 1984 ist Isofluran in Deutschland zugelassen. Isofluran wurde seinerzeit als den übrigen Inhalationsanästhetika überlegen angesehen, allerdings ist inzwischen die Anwendung in der Humanmedizin rückläufig, da es zunehmend von den drittgenerations Inhalationsanästhetika Sevofluran und Desfluran sowie des intravenösen Anästhetikums Propofol ersetzt wird. Es erfreut sich jedoch nach wie vor großer Beliebtheit auch in der Tiermedizin.

Abbildung 3:



Chemische Strukturformel von Isofluran

Eigenschaften

Bei Isofluran (2-Chlor-2-(Difluormethoxy)-1, 1,1-Trifluor-Ethan; $\text{C}_3\text{H}_2\text{ClF}_5\text{O}$) handelt es sich ebenfalls um einen halogenierten Äther, der für die Inhalationsanästhesie verwendet wird. Isofluran hat einen MAC50 von 1,2% bei Sauerstoff/Luft-Gemisch. Mit 60-70% Lachgaszugabe wird die MAC um weitere etwa 50% reduziert.

Metabolismus

Isofluran wird oxidativ zu Trifluoressigsäure, Kohlendioxid, Chlorid und Fluorid abgebaut. Im Menschen wird Isofluran hauptsächlich hepatisch metabolisiert und dies vor allem Oxidation des α - Kohlenstoffes über das Zytochrom P450 2E1 des endoplasmatischen Retikulum der Hepatozyten (Miller 2005). Die Metabolisierungsrate von Isofluran liegt jedoch bei lediglich etwa 0,2%, weshalb nur sehr geringe Mengen an Trifluoressigsäure anfallen. Als Endprodukte der Biotransformation von Isofluran entstehen sowohl anorganisches Fluorid als auch Trifluoressigsäure, wobei der Hauptmetabolit die Trifluoressigsäure ist (Baden 1994) und Fluorid nur in klinisch nicht signifikanter Größenordnung anfällt.

Toxizität und Genotoxizität

Als Hauptgrund für die fehlende direkte Nephro- und Hepatotoxizität von Isofluran wird die geringe Anzahl von degradierten Nebenprodukten angesehen. Vorsicht ist jedoch geboten bei Patienten mit bereits bestehender Lebererkrankung. Nach der Einführung von Isofluran gab es initial keinen Verdacht einer Hepatotoxizität, als es jedoch vermehrt Hinweise auf Leberfunktionsstörungen gab, wurden diese Fälle näher untersucht ohne einen Zusammenhang zwischen Isofluran und der erhöhten Leberwerte festzustellen (Stoelting 1987). Allerdings kam es in den folgenden Jahren zu Kasuistiken von fulminanten Leberversagen nach wiederholter Isofluran Exposition (Brunt 1991; Turner 2000). Bei der wiederholten Anwendung von Isofluran – wie auch bei anderen halogenierten Inhalationsanästhetika – besteht dennoch die Gefahr einer Hepatotoxizität, welche auf eine Hypoxie durch Kreislaufbeeinträchtigung zurückzuführen ist. So kam es u.a. in den '90 iger Jahren vermehrt zu Fällen von Hepatotoxizität, die in der Literatur beschrieben sind (Carrigan 1987; Sinha 1996). In einer in vivo Untersuchung von Ratten konnte jedoch nach 1,25 MAC Exposition von Isofluran jedoch keine erhöhte Lebergewebsalkylierung und daraus resultierende Hepatotoxizität festgestellt werden (Njoku 1997).

Fluoridierte Inhalationsanästhetika stehen aufgrund einer Abnahme der glomerulären Filtrationsrate generell in Verdacht nephrotoxisch zu sein, allerdings kommt es bei Isofluran nur zu minimalen Veränderungen der Nierendurchblutung. Es kann jedoch durch Fluoridionen zu einer direkten Nephrotoxizität kommen. Nach 6 Stunden Isoflurannarkose konnte lediglich eine maximale Fluorid Konzentration von 4,4µmol/l gemessen werden, weshalb von einer isofluranassoziierten Nephrotoxizität abzusehen ist (Cousins 1973). Bei einer Langzeitanwendung von Isofluran kann es jedoch zu wesentlich höheren Fluoridkonzentrationen kommen. Daher wurden Studien durchgeführt, bei denen Patienten unter anderem im Rahmen von Langzeitbeatmung an Kindern bis zu 497 MAC-Stunden Isofluran erhielten und Serum-Fluoridwerte von 26,1 bis zu über 50µmol/l erreicht wurden. Dennoch konnten keine Veränderungen des Serum- Kreatinins oder der Urin- Osmolalität festgestellt werden (Murray 1992, Mazze 1974; Arnold 1993; Nuscheler 1998).

Es kann unter bestimmten Voraussetzungen unter Anwendung von Isofluran jedoch zu erhöhter Bildung von CO kommen - sogar in toxischen Dosen (Anders 2005) – wobei wie auch bei Desfluran insbesondere die Zusammensetzung des Atemkalke für die Bildung von CO verantwortlich ist. Atemkalke die einen hohen Anteil von starken Basen (NaOH; KOH) enthalten, haben ein größeres Potential zur Bildung von CO in toxischen Konzentrationen, daher sollte auch bei Isofluran Anwendung darauf geachtet werden Absorber ohne starke Basen zu verwenden (Kharasch 2002). Außerdem ist wiederum der Feuchtigkeitsgehalt für die Bildung von CO von Bedeutung: je niedriger die Feuchtigkeitskonzentration, desto größer die CO-Bildung (Fang 1995).

Isofluran scheint weder mutagen noch karzinogen zu sein (Eger 1978), so konnte auch im Gegensatz zu Halothan beim Letalitätstest der Taufliege *Drosophila melanogaster* in Konzentrationen von 2% selbst in Kombination mit 75% Lachgas keine Mutagenität nachgewiesen werden (Baden 1987). Isofluran besitzt jedoch eine teratogene Wirkung, wenn es bei hoher Konzentration und über Stunden bis Tage verwendet wird. Wobei man vermutet, dass die teratogene Wirkung sekundär durch eine Beeinflussung des Herz-Kreislaufsystems, des Respirationstraktes und der weiteren Organsysteme bedingt ist (Baden 2000). Ferner konnte in vitro ein dosisabhängiger SCE-Anstieg in humanen Lymphozyten nach Isofluranexposition nachgewiesen werden (Hoerauf 1999), so dass ein genotoxisches Potenzial nicht ausgeschlossen werden kann.

Tabelle 2:

Vergleich der untersuchten Inhalationsanästhetika; es ist zu beachten, dass der MAC und der MAC unter Lachgas alterabhängig sind und mit steigendem Alter abnehmen. Die unten angeführten Werte sind Richtwerte und beziehen sich auf einen etwa 40-jährigen gesunden Patienten.

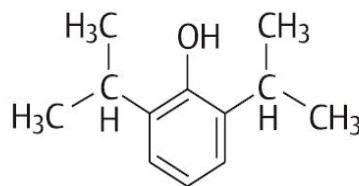
	MAC	MAC + 70% N ₂ O	Verteilungskoeffizient Blut/Gas	Metabolisierungsrate Leber
Sevofluran	1,7%	0,7%	0,69	3-5 %
Desfluran	6,0%	2,8%	0,42	<0,02%
Isofluran	1,2%	0,5%	1,4	0,2%

1.5. Propofol

Geschichte

1977 wurde Propofol (2,6-Diisopropylphenol; C₁₂H₁₈O) zum ersten Mal synthetisiert und klinisch erprobt. Die ursprünglich getestete Substanz war in Cremephor EL gelöst. Da Cremephor jedoch starke allergische Reaktionen bei den Probanden hervorrief, wurde der Lösungsmittel durch eine Öl-Wasser-Emulsion (10% Sojaöl, 1,2% Eiphaspatid, 2,5% Glycerin) ersetzt. Dies führte lediglich zu einer geringen und klinisch nicht relevanten Histaminfreisetzung (Heck 1999). Propofol ist anschließend 1986 in Großbritannien, 1988 in Deutschland und 1989 in den USA für den kommerziellen Gebrauch zugelassen worden (Herstellerinformation).

Abbildung 4:



Chemische Strukturformel von Propofol

Eigenschaften

Propofol ist ein Sedativum zur Einleitung und Erhaltung der Narkose beatmeter Patienten. Da Propofol über keine klinisch relevante Analgosedierung verfügt, wird es häufig in Kombination mit Alfentanil, Fentanyl oder Lachgas angewandt. Propofol hat jedoch keine Zulassung zur Anwendung bei Einleitung und/oder Erhaltung einer Allgemeinanästhesie bei Kindern unter 1 Monat. Ferner sollte Propofol nicht für die Langzeitsedierung von Kindern auf Intensivstationen genutzt werden, da diese Anwendung noch nicht hinreichend untersucht worden ist (Herstellerinformation) und es zu erhöhten Infektionsraten kommen kann (Trépanier CA 2003).

Metabolismus

Propofol wird in der Leber durch Konjugierung an Glukoronsäuren metabolisiert. Ferner werden Glukoronide und Sulfate 2,6-Diisopropyl-1,4-Chinol gebildet. Vom applizierten Propofol werden 88% in Form der inaktiven Metabolite über die Niere ausgeschieden, darüber hinaus findet u.a. in der Lunge eine extrahepatische Metabolisierung statt. Zwar wird Propofol schnell Metabolisiert, das Abklingen der Wirkung geschieht allerdings im Wesentlichen durch Umverteilung ins Fettgewebe durch die ausgeprägte Lipophilie Propofols. Daher kann die komplette Ausscheidung bis zu 12 Stunden nach Gabe andauern, was z.B. eine Grünfärbung des Urins zur Folge haben kann.

Toxizität und Genotoxizität

Bei der Maus beträgt die intravenöse LD50 (mittlere letale Dosis, die bei 50% der Population tödlich ist) 53mg/kg Körpergewicht (KG) und bei der Ratte 42mg/kg KG. Jedoch konnten in Studien zur Toxizität bei chronischer Anwendung weder bei Ratten noch Hunden pathologische Veränderungen oder toxische Wirkungen nachgewiesen werden (Zeneca Fachinformation). Auch in-vitro Versuche mit sowohl *Salmonella Thyphimurium* (Ames-Test) als auch *Saccharomyces Cerevisiae* (Trapani 2000) und in-vivo Untersuchungen an Mäusen und chinesischen Hamstern erbrachten keine Anhaltspunkte für eine mutagene Wirkung von Propofol (Zeneca Fachinformation). Tomioka untersuchte ferner CHO-Zellen in vitro mit dem SCE-Test und konnte keinen signifikanten SCE-Anstieg nach Propofol-Applikation feststellen (2000). Auch bei einer in vivo Studie an kindlichen Lymphozyten konnte kein signifikanter SCE-Anstieg festgestellt werden (Krause 2003).

Es gibt also bisher in der Literatur keine Hinweise auf eine potentiell genotoxische und/oder mutagene Wirkung von Propofol. Im klinischen Gebrauch gilt es als sicheres Anästhetikum, obwohl eine neurotoxische und fertilitätssenkende Wirkung von Propofol in Tierexperimentellen Versuchen beschrieben worden ist (Honegger 1996; Tatone 1998; Spahr-Schopfer 2000).

1.5 Schwester-Chromatid-Austausch

Geschichte

Seit über 55 Jahren interessiert sich die Zytogenetik für das Phänomen SCE. Es ist das Endprodukt reziproker Austausche von DNS-Sequenzen zwischen Schwesterchromatiden eines Chromosoms an offensichtlich identischen Loci. Dabei handelt es sich um einen symmetrischen Austausch, der grundsätzlich nicht zu einer Veränderung der Chromosomenmorphologie führt (Perry und Evans 1975).

Bei Studien von Ringchromosomen in Pflanzenkulturen wurden SCEs erstmalig in der Literatur erwähnt. Das Interesse stieg jedoch erst nach der Entwicklung der autoradiographischen Technik an Metaphasenchromosomen von *Vicia Faba* wobei SCEs nachgewiesen wurden (Taylor 1958).

Durch die Einführung des halogenierten Basenanalogs 5-Brom-2Desoxyuridin (BrdU) 1972 vereinfachte sich die Differenzierung von Chromatiden und letztlich der Identifizierung von SCEs. Ferner führten Verbesserungen der Färbetechnik zu einer Kombination aus Fluoreszenz- und Giemsa-Färbung (FPG-Technik), welche eine lichtmikroskopische Auswertung von Präparaten ermöglichte. Eine weitere Verbesserung der differenzierten Darstellung von SCEs wurde 1973 erreicht mit der Einführung des Fluorochroms 33258 Hoechst. Dadurch wird die Fluoreszenz von BrdU-substituierter DNS kräftiger als von thymidinhaltiger DNS dargestellt (Latt 1973).

Außer dem Bisbenzimidazolfarbstoff 33258 Hoechst hat man auch mit weiteren Fluo-

reszenzfarbstoffen, wie z.B. Acridin-Orange oder 4'-6-Diamidinphenylindol (DAPI) mit Erfolg gearbeitet (Latt 1973). Ein weiterer Durchbruch gelang Perry und Wolff 1974, als sie eine zusätzliche Giemsa-Färbung für die Herstellung nicht ausbleichende und sehr gut differenzierbare Chromosomenpräparate (FPG-Technik) entwickelten. Dadurch ließ sich schon 1974 eine Induktion von SCEs durch die zur Chromosomeninstabilität führende Substanz Mitomycin C nachweisen (Latt 1974).

Als Studien belegten dass SCEs durch viele unterschiedliche Faktoren, wie z.B. verschiedene Kanzerogene, ionisierende Strahlung, Rauchen induziert werden können, führte dies zu einem weiteren Anstieg des Interesses an dem Zellphänomen SCE (Perry und Evans 1975; White 1979; Baden 1980; Bielfeld 1989; Tucker 1993).

Allerdings gilt es zu berücksichtigen, dass über die exogen induzierten SCEs hinaus, auch das Phänomen der spontan auftretenden SCEs zu beobachten ist. Es gibt in den Metaphasen der Zellteilung immer eine gewisse basale SCE-Rate, die sich zum einen aus einer geringen echten Spontanrate unbekannter Genese und zum anderen färbungsbedingt einem durch BrdU-Substitution entstehenden Anteil zusammensetzt (Bender 1992; Park 1992).

Dies führte zu der Beobachtung, dass man für die Induktion von SCEs oft eine vielfach niedrigere Substanzkonzentration benötigte, als es für die reine Bruchinduktion benötigte. Nachdem weitere Studien diesen Effekt bestätigten, gelangte man zu der Überzeugung, dass SCE-Tests zur Erprobung möglicher mutagener und/oder kanzerogener Einflüsse von bestimmten Substanzen auf das Erbgut genutzt werden könnten (Perry und Evans 1975).

Beschreibung des Zellphänomens Schwester-Chromatid-Austausch

SCE bezeichnet das Phänomen der Abweichung vom regulären semikonservativen Replikationsmuster der Chromosomen in eukaryoten Zellen. Die semikonservative DNS-Replikation bedeutet, dass der neu synthetisierte DNS-Doppelstrang immer aus jeweils einen ursprünglichen sowie einem vollständig neu synthetisierten Einzelstrang besteht.

Der Nachweis lässt sich durch Austausch von verschiedenen markierten Schwesterchromatiden in Metaphasenchromosomen erbringen. Nach zwei aufeinander folgenden Zellteilungen führt dies zu folgendem Resultat:

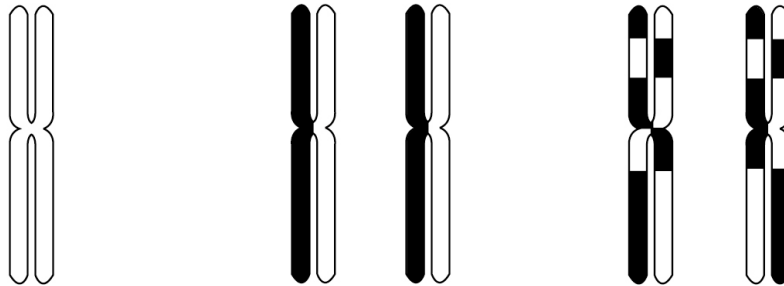
Die replizierte DNS enthält nun je einen komplett neu synthetisierten und einen ursprünglichen – „elterlichen“; beide sind komplementär zu einander. Im Rahmen der zweiten Zellteilung entstehen zweierlei DNS:

1. Eines der beiden neuen DNS-Moleküle enthält noch einen ursprünglichen DNS-Strang.
2. Das andere DNS-Molekül beinhaltet keinen ursprünglichen DNS-Strang mehr und besteht somit aus zwei neugebildeten Strängen.

Gelingt es das elterliche und das neusynthetisierte Chromatid eines Metaphasechromosoms nach geeigneter Markierung zu unterscheiden, lässt sich feststellen, welches Chromatid in der S-Phase vor der ersten Zellteilung und welches vor der zweiten Zellteilung entstanden ist. Durch die spezifische Substitution von BrdU anstatt der Base Thymidin kommt es zu einer veränderten Färbbarkeit des entsprechenden Chromatids. Sind beide DNS-Stränge mit BrdU substituiert, färben sie sich mit bestimmten Farbstoffen weniger intensiv an, als wenn einer der beiden DNS-Stränge noch die „elterliche“ und daher nicht mit BrdU substituierte DNS enthält. Hierdurch bilden sich Chromosomen mit longitudinal unterschiedlich gefärbten Chromatiden. Ist die longitudinale Asymmetrie unterbrochen (hell und dunkel gefärbte Chromatiden wechseln die Seite), ist hier ein SCE entstanden.

Beispiele veranschaulichen die folgenden beiden Abbildungen:

Abbildung 5:



1.

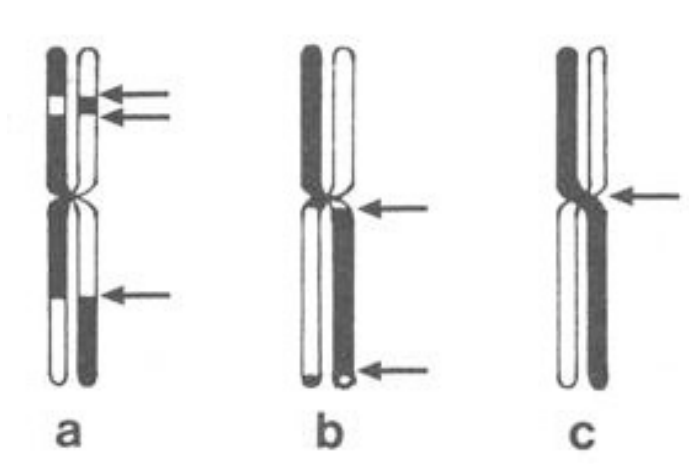
2.

3.

Schematische Darstellung der Entstehung von SCEs

1. ursprüngliches Chromosom mit zwei identisch gefärbten Chromatiden
2. nach erster Zellteilung ein ursprüngliches („elterliches“) Chromatid und ein neu-synthetisiertes dunkel gefärbtes Chromatid
3. nach zweiter Zellteilung longitudinale Asymmetrie der Geschwisterchromatiden als Ausdruck von Schwester-Chromatid-Austauschen

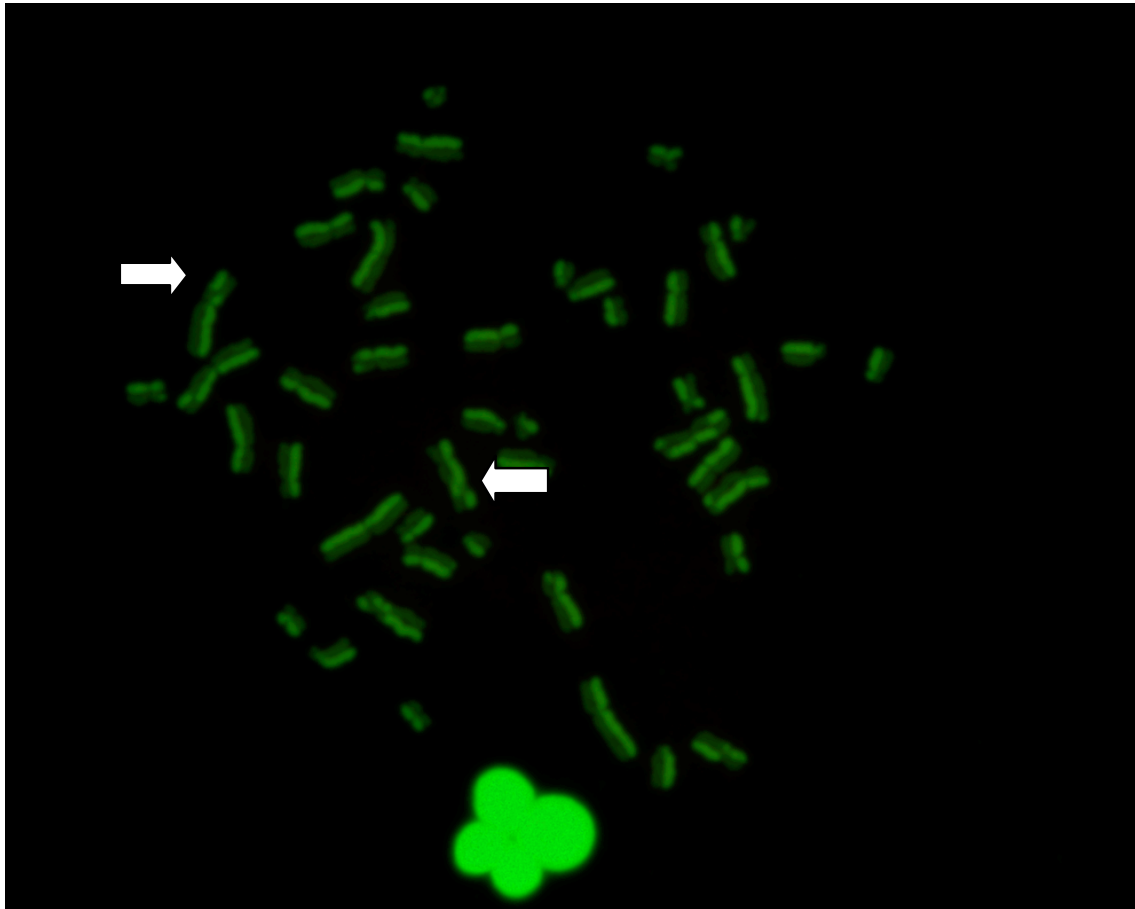
Abbildung 6:



Schematische Darstellung von SCEs

1. drei SCE (siehe Pfeile)
2. zwei SCE (einer in Nähe des Zentromer)
3. Überschlagung der Chromatiden am Zentromer – kein SCE

Abbildung 7:



Sister Chromatid Exchange (SCE)

Es sind die 46 Chromosomen eines humanen T- Lymphozyten in der zweiten Teilungs-Metaphase zu sehen. Durch die Zugabe von BrdU färben sich die beiden Geschwister Chromatiden unterschiedlich – das ursprüngliche Chromatid ist dunkel, das neusynthetisierte ist hell dargestellt. Die SCE-Rate ist die Anzahl Kontinuitätsbrüche pro Metaphase aller 46 Chromosomen. Der linke Pfeil zeigt ein SCE; der rechte stellt zwei SCE da.

Die Induktion von SCE hat sich allgemein als ein sensibler und quantitativer Indikator mit einer hohen Validität für die mutagene und/oder kanzerogene Potenz einer Substanz etabliert (Husum 1985; Eger und Laster 1997; Tomioka 2000). Zwar ist der genaue Mechanismus der SCE-Bildung durch chemische Stoffe noch nicht vollständig geklärt, dennoch wird vermutet, dass der Austausch auf eine chromosomale Instabilität zurückzuführen ist. Die SCE entspricht Reparatur des Chromatidbruchs und ist als Resultat einer spezifischen DNS-Läsion anzusehen. Der Chromatidaustausch findet zwischen zwei identischen Loci statt, weshalb es sich per Definitionem nicht um eine direkte Mutation handelt. Durch diese Vielseitigkeit ist der SCE-Test zu einem wichtigen und anerkannten Screening-Test zur Untersuchung von potentiell genotoxischen Effekten von Chemikalien am menschlichen Erbgut geworden.

2. Probanden, Material und Methode

Es handelt sich bei dieser Studie um eine klinische Doppelblindstudie. Nach dem Einverständnis der lokalen Ethikkommission wurden die Patienten vor den elektiven, chirurgischen Eingriffen gründlich anamnestisch befragt und klinisch untersucht.

In dieser Studie wurden insgesamt 80 unselektierte Erwachsene in 4 Gruppen von jeweils 20 Patienten im Alter von 17 bis 89 Jahren untersucht. Alle Probanden unterzogen sich einem elektiven, chirurgischen Eingriff in Allgemeinanästhesie.

2.1 Demographische Daten

Sevofluran

Die 20 Patienten der Sevoflurangruppe enthielt 17 männliche (=85%) und 3 weibliche (=15%) mit einem Durchschnittsalter von 56,60 Jahren (35 bis 73 Jahre). Es befanden sich 4 Raucher (= 20%) und 16 Nicht-Raucher (=80%) in der Sevofluran Gruppe. Bei 6 (=30%) Patienten wurde zusätzlich Lachgas (N₂O) verabreicht, während 14 Patienten (=70%) lediglich Sevofluran erhielten.

Desfluran

Die Desflurangruppe setzte sich aus 5 männlichen (=25%) und 15 weiblichen (=75%) Patienten zusammen und das Durchschnittsalter betrug 54,20 Jahre (17 bis 87 Jahre). Es waren 4 Raucher (=20%) und 16 Nicht-Raucher (=80%) in der Desflurangruppe, ferner erhielten 4 Patienten (=20%) N₂O zusätzlich zu Desfluran im Rahmen der Narkoseerhaltung.

Isofluran

Die Isoflurangruppe bestand aus 16 männlichen (=80%) und 4 weiblichen (=20%) Patienten die ein Durchschnittsalter von 58,95 Jahren (23 bis 89 Jahre) hatten. In dieser Gruppe befanden sich 5 Raucher (=25%) und 15 Nicht-Raucher (=75%). Es wurde bei 4 Patienten (=20%) zusätzlich zum Isofluran auch N₂O zur Narkoseaufrechterhaltung eingesetzt.

Propofol

Die mit Propofol behandelte Gruppe umfasste 20 Patienten 7 weibliche (=35%) und 13 männliche (=65%) mit einem Durchschnittsalter von 59,40 Jahren (19 bis 90 Jahre). Es waren 8 Raucher (=40%) und 12 Nicht-Raucher(=60%) in der Propofolgruppe.

2.2 Narkoseführung

Die Probanden aller 4 Gruppen erhielten am OP-Tag vor der Anästhesie eine standardisierte orale Midazolam-Medikation. Anschließend wurden die Narkosen wie folgt eingeleitet und durchgeführt:

Sevofluran

Die erste Gruppe erhielt eine Narkose Sevofluran und bestand aus 17 Männern und 3 Frauen. Die Anästhesie wurde nach Legen eines intravenösen Zugangs jeweils mit i.v.-Gabe von Sufentanil (0,3µg/kg KG) und Etomidat (0,3µg/kg KG) eingeleitet. Anschließend wurde Rocuronium (0,6mg/kg KG) i.v. verabreicht und unmittelbar danach endo-

tracheal intubiert. Die Inhalationsanästhesie mit Sevofluran wurde im Laufe der Narkose mit 2,0-2,5% et Sevofluran aufrecht erhalten. Ferner wurde 6 Patienten eine Sauerstoff/Lachgas-Kombination (40%/60%) verabreicht, wodurch die Sevoflurankonzentration auf etwa 1,0% reduziert wurde. Zum Hautschnitt wurde erneut Sufentanil (0,15 µg/kg KG) verabreicht und bei Anzeichen einer unzulänglichen Narkosetiefe - wie z. B. Tränenfluss oder hämodynamische Reaktion - wurde wiederholt Sufentanil 5 -10 µg appliziert. Vor Narkosebeginn sowie nach 1,5 MAC-Stunden Exposition mit Sevofluran wurde den Patienten 2ml venöses Vollblut mit einer heparinisierten Spritze entnommen. Der Atemkalk „Drägersorb 800“ mit einer Feuchtigkeit von 12-15% diente als CO₂-Absorber.

Desfluran

Die zweite Gruppe erhielt eine Desflurannarkose und enthielt 5 Männer und 15 Frauen. Es wurde eine standardisierte intravenöse Anästhesieeinleitung mit Sufentanil (0,3µg/kg KG) und Etomidat (0,3µg/kg KG) durchgeführt. Ferner wurde zur Relaxierung vor der endotrachealen Intubation Rocuronium (0,6mg/kg KG) appliziert. Die Anästhesie wurde anschließend nach den individuellen Patientenbedürfnissen mit Desfluran 6% et in 40% Sauerstoff aufrechterhalten. 4 Patienten erhielten eine Kombinations-Anästhesie durch die Zufuhr eines Sauerstoff/Lachgas Gemisches (40%/60%) und dadurch konnte die Desflurankonzentration auf circa 3,0% reduziert werden. Vor Hautschnitt wurde Sufentanil 0,15µg/kg KG verabreicht und bei Bedarf zur Schmerzbehandlung durch weitere 5 – 10 µg i.v. ergänzt, sofern Zeichen einer unzureichenden Narkosetiefe vorlagen (Tränenfluss, hämodynamische Reaktionen). Den Patienten wurden vor Narkosebeginn sowie nach 1,5 MAC- Stunden Exposition mit Desfluran 2ml venöses Vollblut mit heparinisierte Spritze entnommen. Als Atemkalk diente „Drägersorb 800“ mit einer Feuchtigkeit von 12-15% als CO₂-Absorber.

Isofluran

Die dritte Gruppe wurde mit Isofluran behandelt und enthielt 16 Männer und 4 Frauen. Es wurde ebenfalls eine standardisierte Anästhesieeinleitung mit Sufentanil (0,3µg/kg KG), Etomidat(0,3µg/kg KG) und Rocuronium (0,6mg/kg KG) durchgeführt. Die Anästhesie wurde nach den individuellen Patientenbedürfnissen mit Isofluran 0,6-1,0% et in 40% Sauerstoff aufrechterhalten. In 4 Fällen wurde Isofluran in einem Sauerstoff/Lachgas-Gemisch (40/60%) appliziert. Vor Hautschnitt wurde Sufentanil 0,15µg/kg KG verabreicht und bei Bedarf zur Schmerzbehandlung durch weitere 5 – 10 µg i.v. ergänzt, sofern es Anzeichen einer unzureichenden Narkosetiefe gab (Tränenfluss, hämodynamische Reaktionen). Den Patienten wurden vor Narkosebeginn sowie nach 1,5 MAC-Stunden Exposition mit Isofluran 2ml heparinisiertes Vollblut abgenommen. Als Atemkalk diente „Drägersorb 800“ mit einer Feuchtigkeit von 12-15% als CO₂- Absorber.

Propofol

Die vierte Gruppe erhielt eine Propofolnarkose und bestand aus 13 Männern und 7 Frauen. Nach dem Legen eines venösen Zuganges wurde die Anästhesie mit der Injektion von Alfentanil (40ug/kg) und einer Bolusinjektion von Propofol (Disoprivan 1%, 2 - 3 mg/kg) eingeleitet. Zur Muskelrelaxierung im Rahmen der endotrachealen Intubation verabreichte man Rocuronium (0,6mg/kg KG). Zur Aufrechterhaltung der Narkose applizierte man kontinuierlich Propofol in einer Dosis von 8 - 10 mg/kg/h. Bei klinischen Anzeichen von Schmerzen wurde ein Alfentanilbolus von 5-10µg verabreicht. Den mit Propofol behandelten Patienten wurde ebenfalls unmittelbar vor Narkoseeinleitung und nach 1,5 Stunden 2ml venöses, heparinisiertes Vollblut abgenommen. Als Atemkalk diente „Drägersorb 800“ mit einer Feuchtigkeit von 12-15% als CO₂-Absorber.

2.3. Materialien

Lösungen und Testsubstanzen

Die folgenden Lösungen und Testsubstanzen wurden verwendet:

Aceton

Aceton pro analysi, Merck/Deutschland

Acridin-Orange

Gelöst in Phosphatpuffer pH 6.0, 10mg/l; Sigma-Aldrich, Steinheim/Deutschland

BrdU

5-Bromo-2-Desoxyuridin von Serva, FeinbiochemieCompound A, Heidelberg;
15µg/l Medium

Alfentanil

Alfentanilhydrochlorid; Fa. Janssen-Cilag, Neuss/ Deutschland

Chromosomenmedium

Chromosome Med 1A von Gibco, Paisley Schottland, Life Technologies

Colcemid

Colcemid-Solution von Gibco, Paisley Schottland, Life Technologies; 10µg/ml

Desfluran

Suprane, Baxter, Unterschleissheim/Deutschland

Fixativ

Methanol/Eisessig (3:1)

Methanol pro analysi, Merck/Deutschland

100% Essigsäure, Riedel-de Haen, Seelze/Deutschland

Hypotone Kaliumchlorid-Lösung

Kaliumchlorid pro analysi, Merck/Deutschland

2.795g KCL in 500 ml bidestiliertem Wasser lösen (0.075 M)

Isofluran

Forene, Baxter, Unterschleissheim/Deutschland

Midazolam

Dormicum, Roche, Grenzach-Wyhlen/Deutschland

PBS

PBS von Gibco BRL, Paisley Schottland, Life Technologies

Propofol

Disoprivan 1%, Astra Zeneca, Wedel/Deutschland

Sevofluran

Sevorane, Abbott, Wiesbaden/Deutschland

Sufentanil

Sufentanildihydrogencitrat; Janssen-Cilag, Neuss/Deutschland

Geräte**Brutschrank**

Typ BB 6220, Heraeus, Hanau/Deutschland

Computer

Scenic, Siemens, Deutschland

Drägersorb 800

Drägerwerk Lübeck/Deutschland

Digitalkamera

ColorView12, Olympus, Deutschland

Fluoreszenz-Mikroskop

Typ BX 40, Olympus Optical Hamburg/Deutschland

Megafuge

1.0, Heraeus, Hanau/Deutschland

2.4 Methode

Zellkultivierung

Unter sterilen Bedingungen wurde für jede einzelne Probe 5 ml des Chromosomenmediums 1A Phytohämagglutinin zur Stimulierung der humanen Lymphozyten in ein Zentrifugenröhrchen pipettiert. Danach wurden jeder Probe 12-14 Tropfen des heparinisierten, venösen Vollblutes sowie 100ul 5-BrdU hinzugefügt.

Anschließend erfolgte bei 37 Grad Celsius im Brutschrank die Züchtung der T-Lymphozyten unter einer 4%-igen CO₂-Atmosphäre. Der zelluläre Spindelapparat wurde nach 70 Stunden Inkubationszeit durch die Applikation von 50ul Colcemid (0.1ug/ml) zerstört, womit die Mitosen in der Metaphase - in der die Chromatiden am besten zu differenzieren sind - arretiert wurden. Nach weiteren zwei Stunden war die Inkubation beendet.

Die Proben wurden nun zentrifugiert (10 Min. bei 1000 U/Min.), mit hypotoner KCL-Lösung (0.075M) für weitere 25 Minuten in einem warmen Wasserbad inkubiert und daraufhin wiederholt für 10 Minuten bei 1000 U/Min zentrifugiert. Der Überstand wurde vorsichtig absaugt und die übriggebliebene Zellsuspension durch tropfenweise Zugabe eines Essigsäure-Methanol-Gemisches (1:4) fixiert. Dieser Vorgang des Zentrifugierens, Resuspendierens und Fixierens wurde insgesamt viermal vorgenommen. Anschließend wurden die Proben für mindestens 24 Stunden bei -20 Grad Celsius eingefroren.

Um die zu mikroskopierenden Präparate herzustellen wurden die Zellen nun aus etwa 1 Meter Höhe auf entfettete Objektträger getropft, luftgetrocknet und letztendlich mit Acridin-Orange für 5 Minuten gefärbt und kurz in PBS gespült.

Die angefertigten Objektträger wurden eingedeckelt und wiederum für mindestens 24

Stunden bei minus 20 Grad Celsius gelagert. Die Auswertung der Präparate erfolgte mit dem Auflichtfluoreszenz-Mikroskop (Olympus) bei 1000-facher Vergrößerung und unter Anwendung von Ölimmersion.

Zählkriterien und Statistik

Mindestens 25 Metaphasen mit 44-46 zählbaren Chromosomen pro Probe wurden ausgewählt. Chromosomen, die in einer Metaphase übereinanderliegen, wurden nicht mitgezählt. Im Zentromer befindliche Austausche wurden nicht als SCE angesehen, da nicht differenziert werden konnte, ob es sich um einen regulären SCE oder eine Drehung des Chromosoms handelt. Die SCE Rate bei Metaphasen mit weniger als 46 Chromosomen wurde immer auf SCE-Anzahl/46 Chromosomen berechnet. Die Standardabweichung und der Mittelwert der Probe wurden als SCE-Anzahl/46 Chromosomen berechnet.

Quantitative Größen wurden anhand von Mittelwert und Standardabweichung, Minimum und Maximum sowie den Quartilen beschreibend dargestellt und mittels Sharpiro Wilk-Test auf Normalverteilung geprüft. Es zeigten sich keine signifikanten Abweichungen von einer Normalverteilung, so dass parametrische Verfahren zur statistischen Analyse eingesetzt werden konnten.

So wurden die vier Medikamente mittels einfaktorieller Varianzanalyse hinsichtlich der erzielten Differenz in den SCE-Werten sowie auch der SCE-Werte vorher und nachher verglichen. Die SCE- Werte vorher und nachher wiesen dabei signifikante Unterschiede in ihrer Verteilung in den vier Medikamentengruppen auf, so dass Post-Hoc-Paarvergleiche nach Games-Howell durchgeführt wurden.

Um zu prüfen, ob es zwischen den SCE-Werten und dem Alter der Patienten ein Zusammenhang bestand, wurde eine Korrelationsanalyse nach Spearman-Rho durchgeführt.

Der Einfluss von Alter und Nikotinabusus auf die SCE-Werte wurde in den vier Medikamentengruppen mittels t-Test für unabhängige Stichproben untersucht. Es wurde stets zweizeitig getestet und ein Signifikanzniveau von 5% zugrunde gelegt.

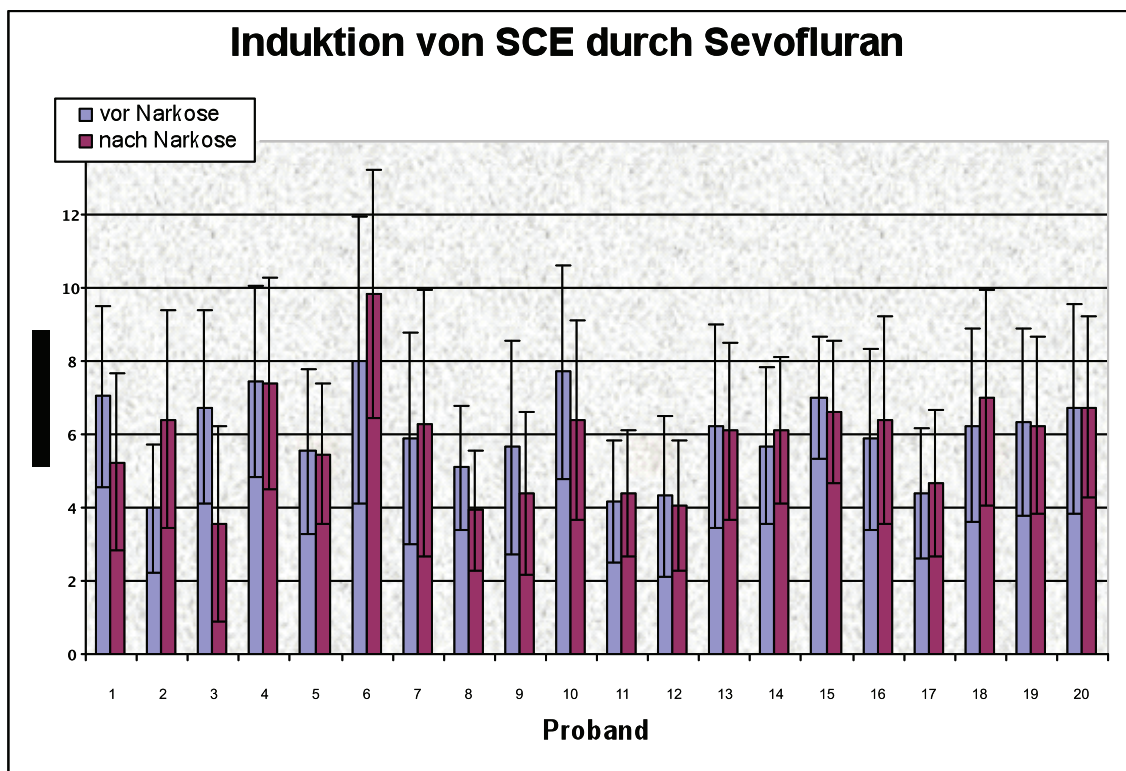
Eine Alpha- Adjustierung für multiples Testen fand nicht statt, die Ergebnisse haben demnach explorativen und beschreibenden Charakter. Für die Berechnung des Beta-Fehlers wurde anhand der Literatur ein SCE-Unterschied von 1,0 als signifikant angesehen. Dadurch ergab sich ein Beta-Fehler von 0,82 und somit eine Power von 82%. Für die Durchführung der statistischen Berechnungen wurde IBM SPSS Statistics 21 (SPSS Inc. An IBM Company, Chicago, IL) eingesetzt. Zur Post-Hoc-Power- Analyse wurde BiAS für Windows (Version 9.14, Epsilon-Verlag, Frankfurt a.M. Germany) verwendet

3. Ergebnisse

3.1 Sevofluran

Die SCE-Mittelwerte pro Metaphase aller mit Sevofluran behandelten Patienten waren vor Narkose $6,00 \pm 1,18$ und nach Narkose $5,86 \pm 1,47$ ($p=0,75$ Wilcoxon-Test).

Abbildung 8:



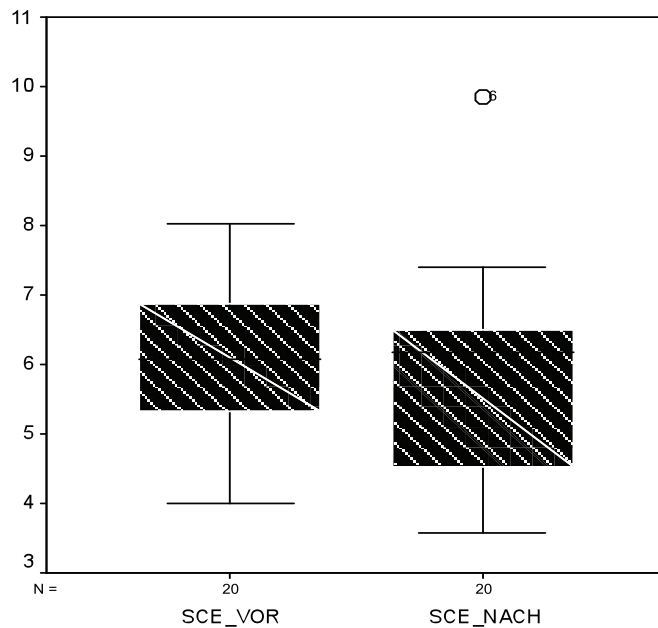
Individuelle SCE-Raten vor / nach Narkose mit Sevofluran

Tabelle 3:

SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran.

Patienten	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Total	20	$6,00 \pm 1,18$	$5,86 \pm 1,47$	$-0,14 \pm 1,22$

Abbildung 9:



Darstellung der Sevofluranergebnisse als Whisker-Plots. Die Box entspricht dem Bereich, in dem die mittleren 50 % der Daten liegen. Der Median ist als durchgehender Strich in der Box eingezeichnet. Die Antennen des Whisker sind jeweils die untere als 2,5-%-Quantil und obere als 97,5-%-Quantil. Innerhalb der Whiskergrenzen liegen somit 95 % aller beobachteten Werte.

Weder in der weiblichen Gruppe (5,55 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 5,06 SCEs pro Metaphase nach Narkose) noch in der männlichen Gruppe (6,08 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 6,00 SCEs pro Metaphase nach Narkose) zeigte sich ein signifikanter Unterschied der SCE- Frequenz ($p=0,42$; nach Wilcoxon-Test).

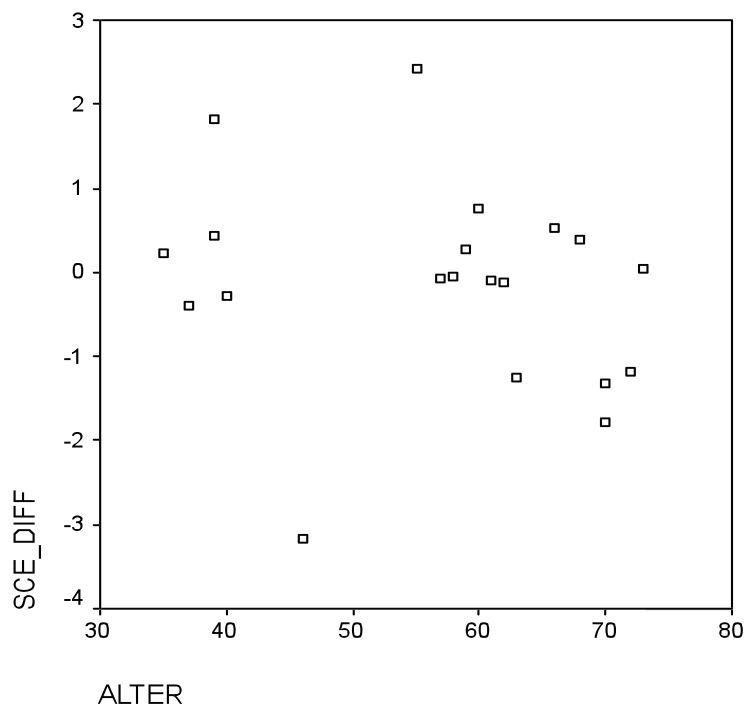
Tabelle 4:

Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran

Geschlecht	N	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Männlich	17	6,08 +/- 1,20	6,00 +/- 1,46	0,08 +/-1,30
Weiblich	3	5,55+/-1,20	5,06 +/- 1,47	0,14 +/-1,22

Es ließ sich kein alterabhängiger SCE-Anstieg feststellen; ($p=0,27$ Spearman-Rho-test).

Abbildung 10:



Altersabhängige SCE-Rate Sevofluran

Tabelle 5:

Alter Patienten Sevofluran

N	Mittelwert	Standardabw	Minimum	Maximum
20	56,60	12,68	35	73

Bei den Nicht-Rauchern war der SCE- Mittelwert vor Narkose $5,85 \pm 1,19$ pro Metaphase und $5,51 \pm 1,18$ SCEs pro Metaphase nach Narkose, während bei den Rauchern der Wert $6,63 \pm 1,04$ SCEs pro Metaphase vor Narkose und $7,27 \pm 1,85$ SCEs pro Metaphase nach Narkose betrug. Es konnte kein signifikanter Anstieg der SCE-Frequenz festgestellt werden ($p=0,12$; Wilcoxon-Test).

Tabelle 6:

Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran unter Berücksichtigung von Rauchgewohnheiten:

Raucher	N	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	4	$6,63 \pm 1,04$	$7,27 \pm 1,85$	$0,64 \pm 0,87$
Nein	16	$5,85 \pm 1,19$	$5,51 \pm 1,18$	$-0,34 \pm 1,24$

Bei Monotherapie mit Sevofluran wurde ein SCE- Mittelwert von 6,25 +/- 1,16 vor Narkose und 6,06 +/-1,57 pro Metaphase nach Narkose ermittelt. Bei Kombinationsanästhesie mit Sauerstoff/Lachgas-Applikation betrug der SCE Mittelwert 5,42 +/- 1,12 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 5,39 +/- 1,17 SCEs pro Metaphase nach Narkose. Es konnte kein signifikanter Unterschied der beiden Gruppen festgestellt werden (p=0,66 Wilcoxon-Test).

Tabelle7:

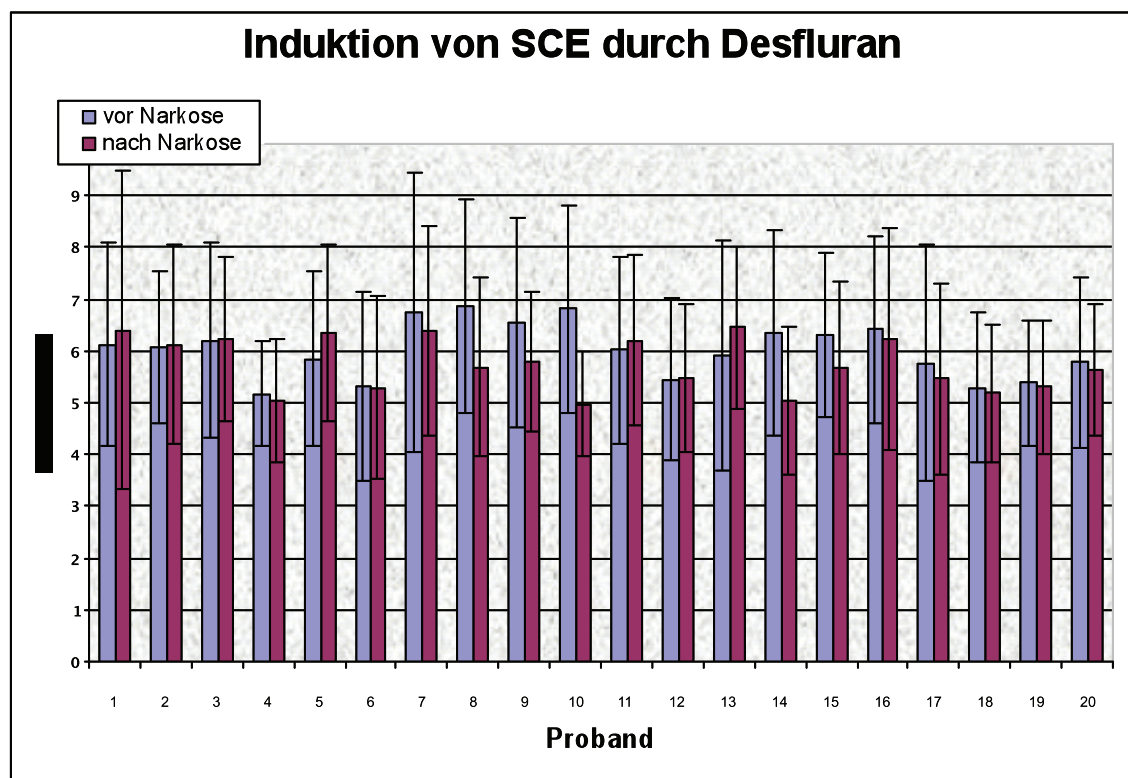
Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran in Bezug auf die Anwendung von Lachgas

N ₂ O	N	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	6	5,42 +/-1,12	5,39 +/-1,17	-0,03+/-1,80
Nein	14	6,30 +/- 1,16	6,06 +/- 1,57	-0,19 +/- 0,96

3.2. Desfluran

Die SCE-Mittelwerte der mit Desfluran behandelten Patienten betrugen vor Narkose 6,02 +/- 0,52 und nach Narkose 5,75 +/- 0,51 (p=0,07 Wilcoxon-Test).

Abbildung 11:

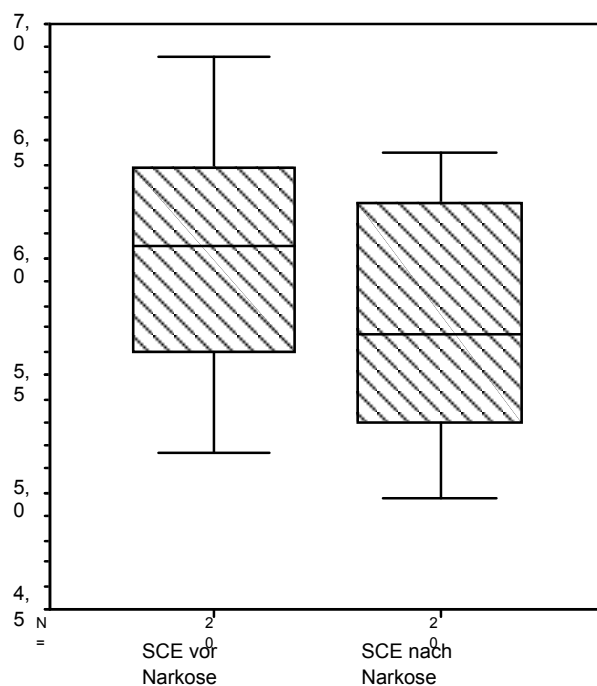


Individuelle SCE Raten Desfluran

Tabelle 8:
SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran.

Patienten	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Total	20	6,02 +/- 0,52	5,75 +/- 0,51	-0,27 +/- 0,60

Abbildung 12:



Darstellung der Desfluranergebnisse als Whisker-Plots

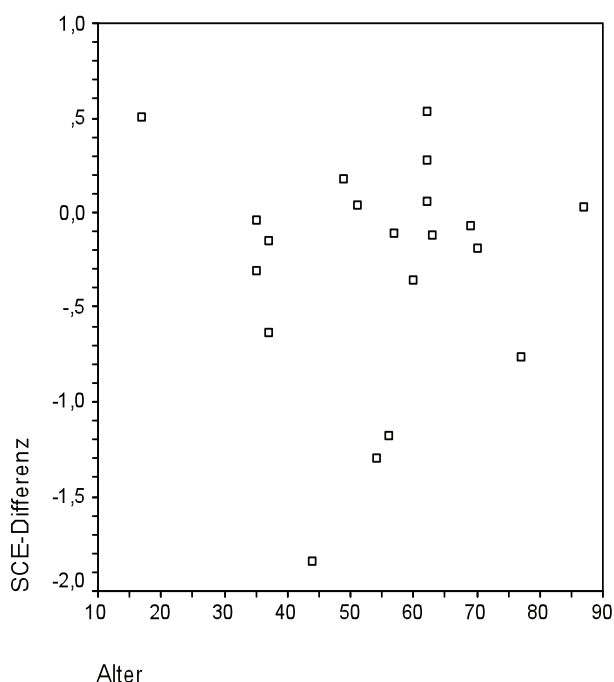
Weder in der männlichen Gruppe (5,85 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 5,83 SCEs pro Metaphase nach Narkose) noch in der weiblichen Gruppe (6,08 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 5,72 SCEs pro Metaphase nach Narkose) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der SCE- Frequenz ($p=0,40$ Wilcoxon-Test).

Tabelle 9:
Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran

Geschlecht	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Männlich	5	5,85 +/- 0,52	5,83 +/- 0,54	-0,03 +/- 0,14
Weiblich	15	6,08 +/- 0,53	5,72 +/- 0,52	-0,35 +/- 0,68

Auch in Bezug auf einen SCE-Anstieg bei steigenden Alter, konnte keine Signifikanz festgestellt werden ($p=0,84$ Spearman-Rho-Test).

Abbildung 13:



Altersabhängige SCE-Rate Desfluran

Tabelle 10:

Alter Patienten Desfluran

N	Mittelwert	Standardabw	Minimum	Maximum
20	54,20	16,58	17	87

Bei den Nicht-Rauchern wurde ein SCE- Mittelwert von $6,04 \pm 0,58$ vor Narkose und $5,68 \pm 0,53$ SCEs pro Metaphase nach Narkose ermittelt, während der Wert $5,93 \pm 0,14$ SCEs pro Metaphase vor Narkose und $6,04 \pm 0,39$ nach Narkose bei den Rauchern betrug. Es konnte kein signifikanter Anstieg der SCE-Frequenz festgestellt werden ($p=0,12$ Wilcoxon-Test).

Tabelle 11:

Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran in Bezug auf Rauchgewohnheiten:

Raucher	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	4	$5,93 \pm 0,14$	$6,04 \pm 0,39$	$0,11 \pm 0,33$
Nein	16	$6,04 \pm 0,58$	$5,68 \pm 0,53$	$-0,37 \pm 0,63$

Im Rahmen einer Monotherapie mit Desfluran wurde ein SCE- Mittelwert von 6,06 +/- 0,47 vor Narkose und 5,78 +/- 0,51 pro Metaphase nach Narkose ermittelt. Bei der kombinierten Gabe von Desfluran und Sauerstoff/Lachgas betrug der SCE Mittelwert 5,87 +/- 0,78 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 5,61 +/- 0,59 SCEs pro Metaphase nach Narkose (p=0,07 Wilcoxon-Test).

Tabelle 12:

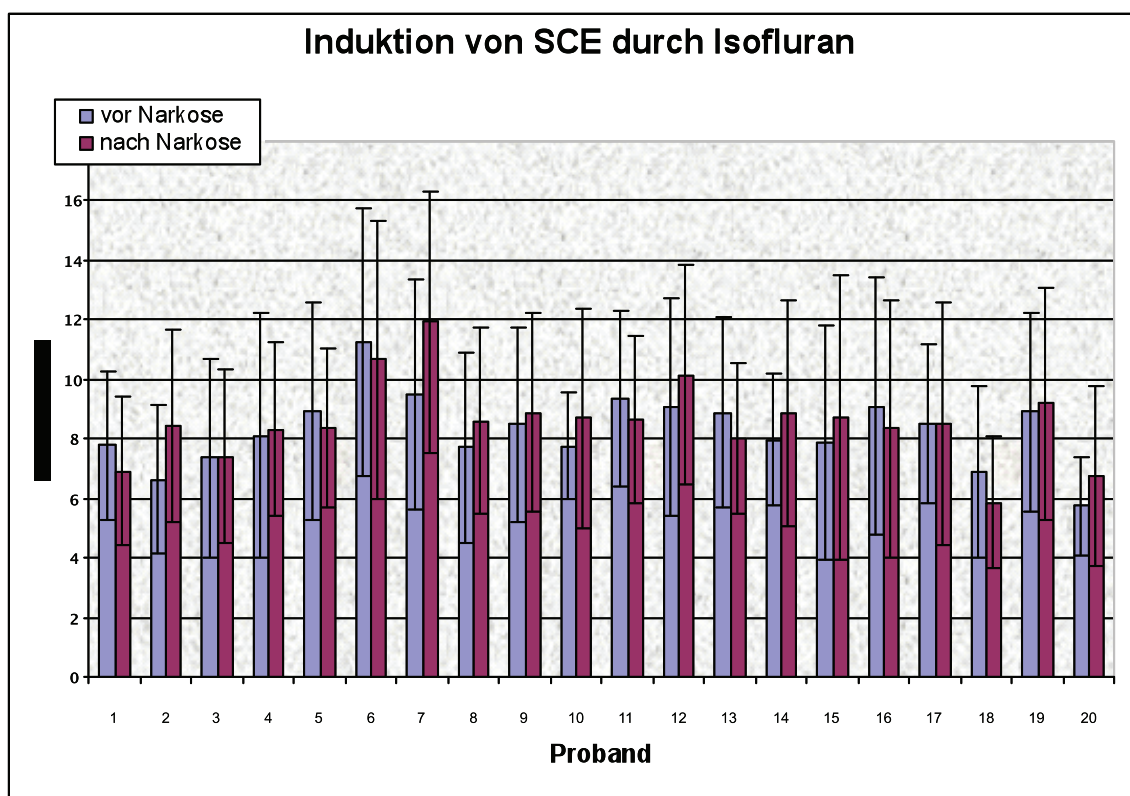
Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran in Bezug auf die Anwendung von Lachgas

N ₂ O	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	6	5,87 +/-0,78	5,61 +/-0,59	-0,27+/-0,63
Nein	14	6,06 +/- 0,47	5,78 +/- 0,51	-0,27 +/- 0,62

3.3.Isofluran

In der Isoflurangruppe betrugen die SCE-Mittelwerte vor Narkose 8,50 +/- 1,42 und 8,56 +/-1,70 nach Narkose, dabei ließ sich kein signifikanter Unterschied nachweisen (p=0,17 Wilcoxon-Test).

Abbildung 14:

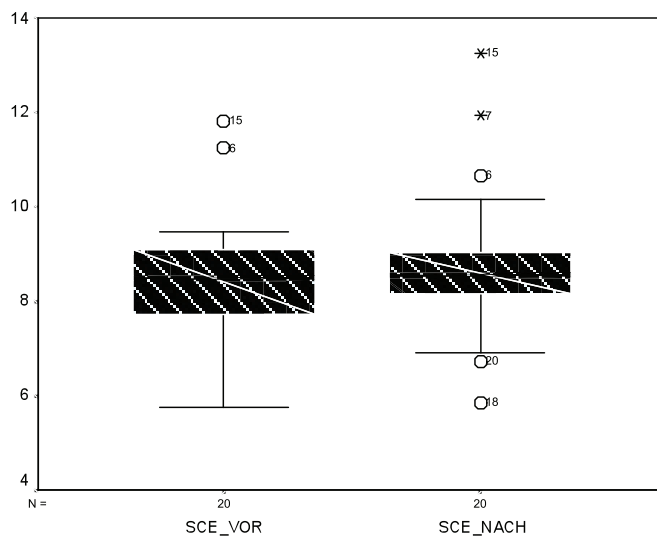


Individuelle SCE-Raten vor / nach Narkose mit Isofluran

Tabelle 13:
SCE-Raten vor und nach Narkose mit Isofluran.

Patienten	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Total	20	8,49	8,79	0,30+/-1,00

Abbildung 15:



Darstellung der Isofluranergebnisse als Whisker-Plots

Weder in der männlichen Gruppe (8,60 SCEs +/- 1,56 pro Metaphase vor Narkose und 8,90 +/- 1,85 SCEs pro Metaphase nach Narkose) noch in der weiblichen Gruppe (8,04 +/- 0,57 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 8,35 +/- 0,99 SCEs pro Metaphase nach Narkose) zeigte sich ein signifikanter Anstieg der SCE-Frequenz ($p=0,96$; nach Wilcoxon-Test).

Tabelle 14:
Ergebnisse der Isoflurangruppe; Unterteilung in männlich und weiblich

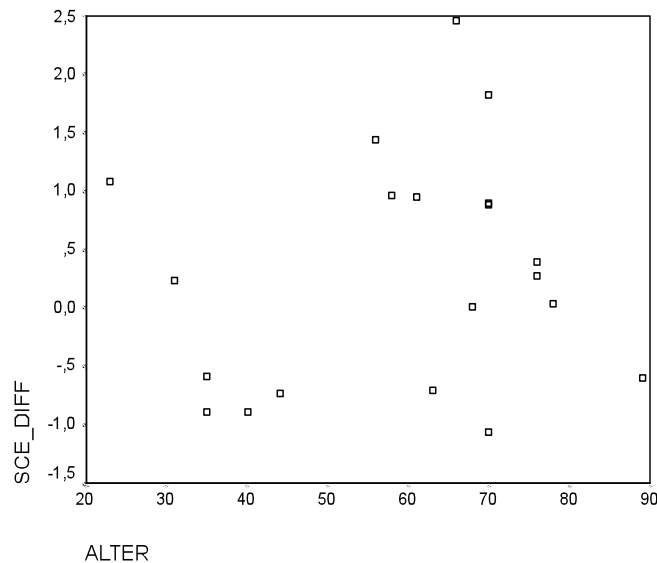
Geschlecht	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Männlich	16	8,60+/-1,56	8,90+/-1,85	0,30+/-1,06
Weiblich	4	8,04+/-0,57	8,35+/-0,99	0,31+/-0,85

Auch bei steigendem Alter konnte kein signifikanter SCE-Anstieg nachgewiesen werden ($p=0,84$; nach Spearman-Rho-Test).

Tabelle 15:
Alter Patienten Isofluran

N	Mittelwert	Standardabw	Minimum	Maximum
20	58,95	18,21	23	89

Abbildung 16:



Altersabhängige SCE-Rate Isofluran

Der Durchschnittliche SCE-Wert betrug bei den Nicht-Rauchern vor Narkose 8,23 +/- 1,40 und 8,58 +/- 1,64 nach Narkose und bei den Rauchern 9,27 +/- 1,29 vor Narkose und 9,41 +/- 1,94 nach Narkose. Auch hierbei war kein signifikanter Unterschied ersichtlich. (p= 0,61; Wilcoxon-Test)

Tabelle 16:
Ergebnisse der Isoflurangruppe; Unterteilung in Raucher und Nichtraucher

Raucher	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	5	9,27+/-1,29	9,41+/-1,94	0,14+/-1,39
Nein	15	8,23+/-1,40	8,58+/-1,64	0,36+/-0,89

Bei den Patienten der Isoflurangruppe die zusätzlich Lachgas erhielten, betrug SCE-Mittelwert vor Narkose 8,48 +/- 0,84 sowie 8,35 +/-0,99 nach Narkose, wohingegen der SCE-Mittelwert in der ausschließlich mit Isofluran behandelten Gruppe 8,49 +/- 1,55 vor Narkose und 8,58 +/- 1,64 nach Narkose betrug. Auch hier war kein signifikanter Unterschied festzustellen. (p= 0,89; Wilcoxon)

Tabelle 17:

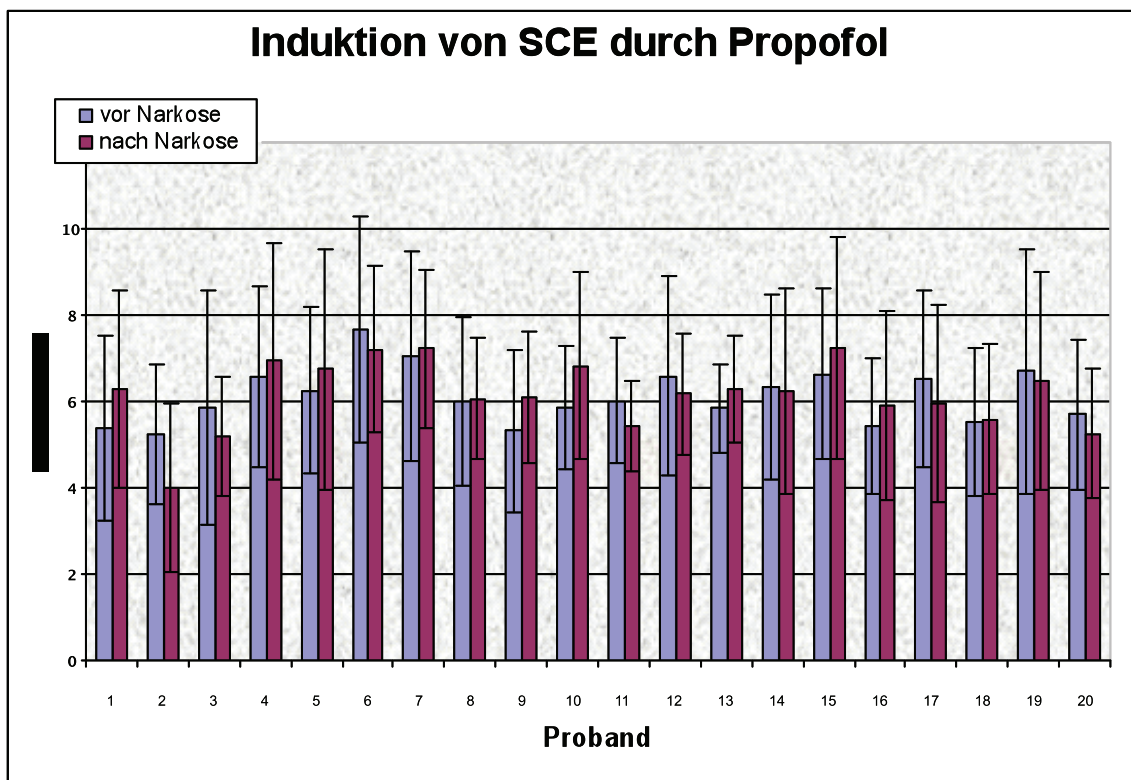
Ergebnisse der Isoflurangruppe; nach Lachgas Anwendung aufteilt

N ₂ O	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	4	8,48+/-0,84	8,88+/-2,16	0,41+/-1,62
Nein	16	8,49+/-1,55	8,77+/-1,66	0,27+/-0,86

3.4 Propofol

Die Mittelwerte vor Narkose (6,12 +/- 0,63 SCEs pro Metaphase) und nach Narkose (6,15 +/- 0,80 SCEs pro Metaphase) ergaben sich keine statistisch signifikanten Unterschiede (p=0,75 Wilcoxon).

Abbildung 17:



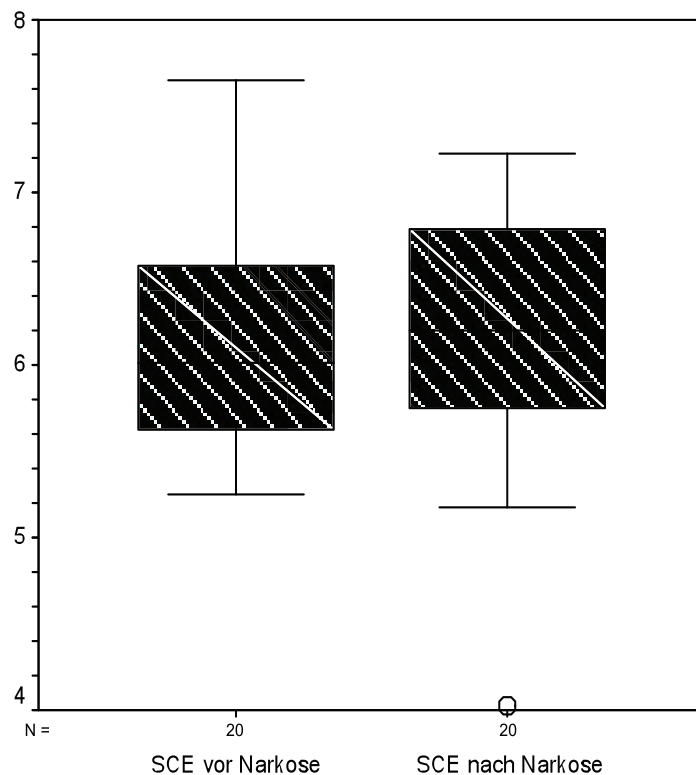
Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol.

Tabelle 18:

SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol

Patienten	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Total	20	6,12 +/- 0,63	6,15+/-0,80	0,30+/-0,60

Abbildung 18 :



Die Propofolergebnisse als Whisker-Plots

Weder in der männlichen Gruppe (6,13 +/- 0,69 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 6,03 +/-0,82 SCEs pro Metaphase nach Narkose) noch in der weiblichen Gruppe (6,12 +/- 0,56 SCEs pro Metaphase vor Narkose und 6,39 +/- 0,77 SCEs pro Metaphase nach Narkose) zeigt sich ein signifikanter Anstieg der SCE-Frequenz; (p=0,24 Wilcoxon-Test).

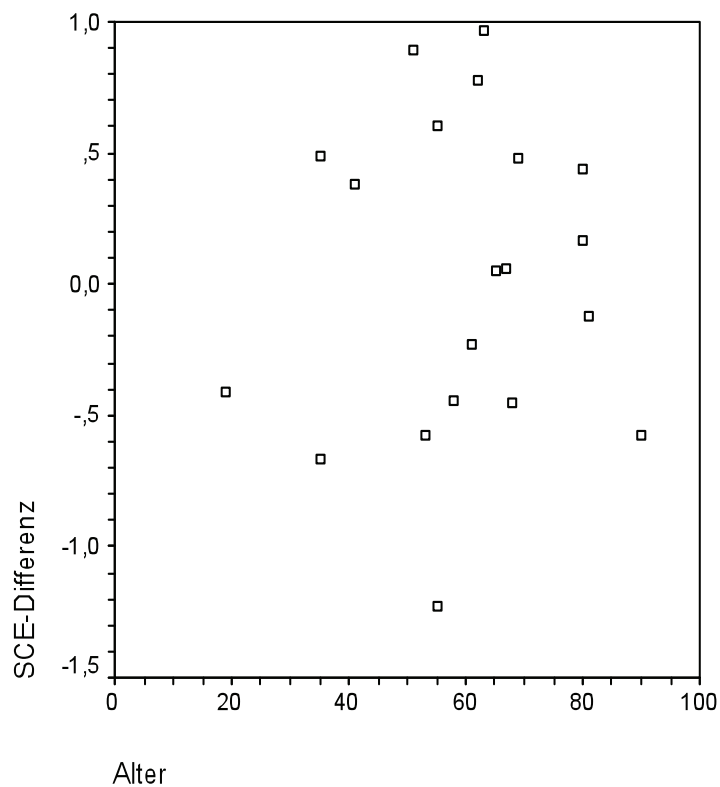
Tabelle 19:

Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol

Geschlecht	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Männlich	13	6,13+/- 0,69	6,03 +/-0,82	-0,10+/-0,58
Weiblich	7	6,12+/- 0,56	6,39 +/- 0,77	-0,27 +/-0,60

Ferner wurde der altersabhängige Unterschied untersucht, wobei sich kein signifikanter SCE- Anstieg mit steigendem Alter feststellen lassen konnte (p=0,92; Spearman-Rho-Test).

Abbildung 19:



Altersabhängige SCE-Rate Propofol

Tabelle 20:

Alter Patienten Propofol

N	Mittelwert	Standardabw	Minimum	Maximum
20	59,40	17,54	19	90

Bei den Nicht-Rauchern wurde eine SCE-Rate von $5,95 \pm 0,74$ vor und $5,89 \pm 0,89$ nach Narkose festgestellt, während die Raucher einen Wert von $6,39 \pm 0,31$ und $6,55 \pm 0,46$ hatten. Auch bei diesem Vergleich konnte kein signifikanter Unterschied festgestellt werden ($p=0,38$; Wilcoxon- Test).

Tabelle 21:

Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol in Bezug auf Rauchgewohnheiten

Raucher	n	SCE-Rate vor	SCE-Rate nach	SCE-Differenz
Ja	8	$6,39 \pm 0,31$	$6,55 \pm 0,46$	$0,16 \pm 0,54$
Nein	12	$5,95 \pm 0,74$	$5,89 \pm 0,89$	$-0,06 \pm 0,64$

4. Diskussion

Sowohl die Inhalationsanästhetika Sevofluran, Desfluran und Isofluran als auch das Injektionsanästhetikum Propofol werden im klinischen Alltag oft eingesetzt. Während es bezüglich Propofols bisher keinen Anhalt einer Genotoxizität gibt, kann eine mögliche toxische und/oder genotoxische Wirkung von Sevofluran, nicht gänzlich ausgeschlossen werden. Weder in Bezug auf Isofluran noch Desfluran gibt es eindeutige Hinweise auf eine Genotoxizität, wobei es unterschiedliche Ergebnisse diesbezüglich gibt.

Seit längerem gilt als erwiesen, dass halogenierte Inhalationsanästhetika wie z.B. Sevofluran, Desfluran und Isofluran mit dem Atemkalk der Absorber in Narkosegeräten reagieren können (Frink 1992; Morio 1992; Gonowki 1994; Cunningham 1996; Förster und Dudziak 1997). Beim Gebrauch von Sevofluran kann es im Rahmen der Anästhesie unter bestimmten Vorraussetzungen zur Bildung von Compound A kommen, einem Degradationsprodukt, das sich in Versuchen mit Ratten als nephrotoxisch erwiesen hat (Morio 1992; Gonowski 1994; Kharasch 1998). Da Compound A in CHO in vitro SCEs induziert, wurden humane Lymphozyten vor und nach einer Narkose mit Sevofluran untersucht. Bei weder Isofluran noch Desfluran kommt es zur Bildung von Compound A, jedoch kann es bei Desfluran (und im geringer Masse auch Isofluran) durch Anwendung von trockenem Atemkalk zu CO-Bildung kommen; unter bestimmten Voraussetzungen, sogar in toxischen Dosierungen. Um eine mögliche Genotoxizität von Desfluran und Isofluran zu beleuchten, wurde diese Stoffe ebenfalls auf ein eventuelle in vivo SCE-Induktion untersucht.

Propofol wurde ebenfalls durch Anwendung des SCE-Tests auf eine mögliche Genotoxizität in untersucht, wobei sich in der Literatur kein Anhalt ergab, dass Propofol eine genotoxische Wirkung in tierexperimentellen Studien besitzt (Tatone 1998). Auch bei Kindern konnte nach Propofol kein Anstieg der SCE-Rate festgestellt werden (Krause 2003). Um dies näher zu untersuchen, wurden in diesem Versuch auch humane Lymphozyten auf einen in vivo Anstieg der SCE-Rate vor und nach einer Propofolnarkose geprüft.

4.1 Methode

Um Substanzen auf eine potenzielle Genotoxizität zu untersuchen, stehen mehrere verschiedene Testsysteme zur Verfügung. Hierzu zählen unter anderem der Ames-Test, die Erfassung von Chromosomenaberrationen, Mikronuklei (MN), Comet Assay- (CA) und der SCE-Test. In dieser Studie wurde der SCE-Test angewandt, um eine mögliche Genotoxizität der untersuchten Anästhetika zu beleuchten und zwar aufgrund folgender Überlegungen:

Der Ames-Test ist ein in vitro Test und beruht auf dem Phänomen, dass die Ames-Testbakterien wegen eines DNS-Defekts die Aminosäuren Histidin nicht synthetisieren können. Falls Rückmutanten jedoch nach einer Noxen-Exposition wiederum in der Lage sind Histidin zu synthetisieren, lässt dies den Rückschluss auf ein mutagenes Potential der jeweiligen Noxe zu. Für die volatilen Anästhetika und deren Metabolite fällt der Ames-Test jedoch überwiegend negativ aus (Baden 1982; Morio 1992), weshalb für die Problemstellung dieser Studie nicht in Frage kommt. Zudem haben der Ames- und der SCE-Test verschiedene Endpunkte bezüglich des Nachweises von potentieller Mutagenität und außerdem konnte der Ames-Test teilweise keine Mutagenität aufspüren, welche jedoch mit anderen Tests zu Tage trat (Waskell 1978).

Als ebenfalls ungeeignet zur Untersuchung eines möglichen genotoxischen Risikos von Anästhetika erweist sich die Erfassung von Chromosomenaberrationen. Auch bei unterschiedlich langer Exposition von chinesischen Hamstern mit verschiedenen Konzentrationen von Halothan kam es im Gegensatz zur Positivkontrolle zu keinem vermehrten Auftreten von Chromosomenaberrationen (Hobbhahn 1998). Ferner wurde Compound A auf ein mögliches genotoxisches Potenzial mit dem Chromosomenaberrations-Test untersucht, ohne dass dies bestätigt werden konnte (Morio 1992).

Mikronuklei können bei der Zellteilung entstehen, wenn ganze Chromosomen oder Chromosomenfragmente verloren gehen. In den Zellen der neuen Generation kommt es dann zur Bildung kleiner kernartiger Strukturen (Hobbhahn 1998). Dies wird ebenfalls als Zeichen einer chromosomalen Schädigung angesehen. Zwar ist der MN-Test sehr empfindlich, jedoch als Parameter für eine zytogenetische Schädigung unspezifisch. Ferner gibt es nur wenige Studien die den Zusammenhang vom Auftreten der MN bei Anwendung von volatilen Anästhetika untersucht haben. So konnte in einer Untersuchung an Ratten die 4 mmol/kg Sevofluran exponiert wurden, kein signifikanter Anstieg der MN-Rate festgestellt werden (Robbiano 1998).

Beim Comet-Assay-Test (CA) handelt es sich ebenfalls um eine Technik zum Feststellen von DNS-Doppelstrangbrüchen, welche 1984 von Östling und Johanson entwickelt wurde. Sie beruht auf dem Prinzip der Gelelektrophorese, wobei Zellen in Agarose eingebettet lysiert und einem elektrischen Feld ausgesetzt werden. Während der Elektrophorese wandert die negativ geladene DNS zum Pluspol und werden dabei aufgrund der Poren in der Agarose der Größe nach getrennt. Da die chromosomale DNS allerdings zu groß ist, um als Ganzes im elektrischen Feld zu wandern, kann lediglich beschädigte, fragmentierte DNS aus dem Zellkern austreten. Dadurch erscheinen die angefärbten Zellen unter dem UV-Mikroskop mit einem Schweif aus DNS-Bruchstücken, wodurch es zum Aussehen eines Kometen kommt (Speit, Rothfuss 2012). Die Vorteile des CA bestehen in der recht einfachen und schnellen Untersuchungsmethode, sowie der geringen Kosten. Außerdem können quasi alle eukaryoten Zellen genutzt werden und der Test sowohl in vitro wie auch in vivo angewandt werden (Collins 2004). Dahingegen werden bei dem CA lediglich Einzelstrangbrüche festgestellt und nicht es können keine Reparaturen aufgrund einer chromosomalen Instabilität nachgewiesen werden. Zudem gibt es kein standardisiertes Testprotokoll für die Anwendung und die Auswertung ist recht arbeitsintensiv. In der Literatur gib es gegensätzliche Daten in Bezug auf eine mögliche Genotoxizität bei volatilen Inhalationsanästhetika; so konnte im Rahmen einer Studie bei Isofluran ein in vitro Anstieg von CA festgestellt werden (Jaloszynski 1999). Zwar konnte dies in einer anderen Studie initial bestätigt werden, allerdings normalisierten sich die CA-Werte wieder nach mehreren Tagen (Karabiyik 2001). Ferner ließ sich bei Desfluran ebenfalls in humanen Lymphozyten ein signifikanter Anstieg der CA-Werte feststellen (2005).

Mit dem SCE-Test lässt sich ein genotoxisches Potenzial von zumindest Compound A nachweisen, da es abhängig von der Expositionsdauer von CHO mit Compound A zu einem signifikanten SCE- Anstieg kommt (Eger und Laster 1997). Ferner wurden auch Isofluran (White 1979; Husum 1984; Hoerauf 1999) und Desfluran mit dem SCE-Test bereits untersucht (Akin 2005). Ebenfalls Propofol wurde bereits mit dem SCE-Test auf einen möglichen genotoxischen Effekt untersucht; zum einen in CHO (Tomioka 2000) und zum anderen in Kindern (Krause 2003). Aufgrund dessen fiel die Entscheidung für den SCE-Test zur Untersuchung eines humanen genotoxischen Potenzials von Sevofluran, Desfluran, Isofluran und Propofol.

Ein SCE ist als zytologisches Korrelat des Austausches von DNS-Replikationen an homologen Loci der ursprünglichen Chromosomen. Der exakte Mechanismus, der dem Phänomen des SCEs zu Grunde liegt, ist bislang nach wie vor noch nicht vollständig

geklärt. Man vermutet, dass diese Austausche Fehler in der DNS-Replikation sind, die wahrscheinlich direkt an der Replikationsgabel entstehen (Tucker 1996). Bekannt ist, dass SCEs auch physiologisch im Rahmen der Zellteilung in Säugetieren vorkommen. Jedoch besteht für viele als mutagen und karzinogen angesehene Substanzen ein dosisabhängiger Effekt, was die Entstehung von SCEs betrifft. Deshalb wird der SCE-Test gern angewandt, um zu prüfen, ob ausgewählte Stoffe DNS-Brüche induzieren können (Tucker 1996).

Jedoch gibt es außer dem noch nicht vollständig geklärten Mechanismus noch weitere Nachteile des SCE-Tests. Zum einen können durch Stoffe wie Natrium- und Kaliumchlorid, die nachweislich nicht genotoxisch sind, signifikante Anstiege der SCE-Raten induziert werden. Zum anderen kann BrdU, welches zum Nachweisen von SCEs benötigt wird auch SCEs induzieren und damit die SCE-Rate beeinflussen. Deshalb gilt es bei der Interpretation der Ergebnisse zu berücksichtigen, dass die gebildeten SCEs zumindest teilweise durch die angewandte Methode selbst induziert werden. Die Spezifität des SCE-Tests liegt bei 45%, während sie beim Ames-Test 86% beträgt (Hobbhahn 1998).

Die Vorteile überwiegen dennoch: Der SCE-Test wird weltweit angewandt und anerkannt (Tucker 1993). Die Sensitivität ist mit 73% hoch insbesondere im Vergleich zum Ames-Test (45%) (Eger 1997; Hobbhahn 1998). Ferner können SCEs in jeder eukaryoten Zelle gemessen nachgewiesen werden, die unter Zugabe von BrdU 2 Zellzyklen wachsen und in der Metaphase arretiert werden können. Hinzukommt dass der SCE-Nachweis in Tieren und Menschen sowohl in vivo als auch in vitro möglich ist. Das genotoxische Potenzial einer Substanz kann außerdem recht schnell untersucht werden (Perry und Evans 1975). Letztlich bietet der Test die Möglichkeit einer statistischen Analyse der SCE-Verteilung pro Zelle.

Weltweit gab es mehrere Arbeitsgruppen die den SCE-Test nutzten, um Mutagenität von Chemikalien zu untersuchen (Husum 1980, 1983, 1985; Park 1992; Eger und Laster 1997; Hoerauf und Schroegendorfer 1999; Hoerauf und Wiesener 1999). Vorwiegend wurde als Grundlage die Methode von Perry und Wolff (1974) genommen. Diese Studie modifizierte die Methode in so fern, als dass man nach dem Auftropfen der behandelten Zellen auf eine Bizbenzimidbehandlung unter ultravioletttem Licht zur Differenzierung zwischen der neu und alt synthetisierten DNS verzichtete. Jedoch hatte dies keinen negativen Einfluss auf die Qualität der Präparate zur Folge.

Als Fazit kann man ziehen, dass der SCE-Test seit über 50 Jahren eine weltweit anerkannte und angewandte Methode darstellt, wenn es gilt das genotoxische Potenzial einer Substanz zu untersuchen. Deshalb ist der SCE-Test geeignet, um im Rahmen der Fragestellung dieser Studie eine mögliche Genotoxizität beim Menschen durch Sevofluran, Desfluran, Isofluran und Propofol zu beleuchten.

4.2. Basale SCE-Rate

In der Literatur ist das Phänomen der basalen – also spontanen und gewissermaßen physiologischen – SCE-Rate noch nicht vollständig geklärt. Diese nicht exogen induzierten SCEs setzen sich aus einer geringen echten Spontanrate, dessen Ursprung noch ungeklärt ist und von Mensch zu Mensch variiert, sowie einen durch die BrdU-Substitution herbeigeführten Anteil zusammen (Bender 1992; Park 1992). Neugeborene und Kinder < 10 Jahren scheinen eine geringere Spontanrate im Vergleich zu Erwachsenen zu haben (Park 1992). Worauf man die echte Spontanrate von etwa 8 SCE pro Zelle zurückführen kann, ist bisher ungeklärt.

Darüber hinaus gibt es verschiedene Störfaktoren in Bezug auf die basale SCE. Das Rau-

chen, Geschlecht und Alter sind die Wesentlichsten (Bender 1991). Rauchen induziert vermutlich direkte DNS-Schäden, so dass es einen dosisabhängigen Anstieg der basalen SCE-Rate bei Rauchern um etwa 0,08 pro Zigarette am Tag gibt (Lambert et al 1978; Latt 1984; Husum 1984). Dabei ist besonders interessant, dass nach dem Aufhören des Rauchens zunächst die SCE-Rate in der darauf folgenden Woche ansteigt, um dann auf dem Niveau für etwa 4-16 Wochen zu bleiben, ehe es wieder abfällt (Wulf et al 1985). Die basale SCE Rate bei Frauen ist etwa 0,55 – 0,70 SCE pro Zelle höher als bei Männern (Hedner et al 1982; Wulf & Niebuhr 1985). Beim Geschlecht wird vermutet, dass es an der Länge des X-Chromosoms liegt, da es aufgrund der Größe eine höhere Wahrscheinlichkeit an SCEs hat (Margolin, Shelby 1985; Wulf & Niebuhr 1985, Steenland et al 1986; Bender et al 1988). Dennoch gibt es auch gegensätzliche Ergebnisse, bei denen kein geschlechterspezifischer Unterschied der spontanen SCE-Rate nachgewiesen werden konnte (Hoerauf & Schroegendoerfer 1999). Ferner wird ein alterabhängiger SCE-Anstieg beschrieben, wobei es in der Altersgruppe 0 – 10 Jahre zu einer durchschnittlichen SCE-Rate von 6,22 +/- 0,16 und von 11,11 +/- 0,78 bei 11- 20 jährigen kommt (Park 1992). Da die spontane SCE-Rate mit zunehmendem Alter steigt, ist von spontanen Brüchen, die repariert werden auszugehen (Wulf 1986).

Es gibt also einen statistisch signifikanten Einfluss von Rauchen, Geschlecht und Alter in Bezug auf die spontane SCE-Rate in vivo, wobei Rauchen und Geschlecht die größte Bedeutung haben. Allerdings tragen Rauchen und Geschlecht lediglich zu 20% zur spontanen SCE-Rate bei, während die Entstehung der übrigen 80% nach wie vor ungeklärt ist (Husum 1987).

4.3. Sevofluran

Die standardisierte Allgemeinanästhesie mit Sevofluran und die damit verbundene in vivo Exposition, führte in dieser Studie zu keiner Zunahme von SCEs in humanen peripheren Lymphozyten. Auch nach Aufteilung der Patienten in Subpopulationen nach Geschlecht, Rauchgewohnheiten und Kombinationsanästhesie mit Lachgas konnte kein Anstieg der SCE-Rate festgestellt werden. Außerdem ließ sich kein altersabhängiger SCE-Anstieg nachweisen.

Inhalationsanästhetika reagieren mit Atemkalken und dabei hat Sevofluran eine höhere Instabilität als z.B. Isofluran, Halothan und auch Desfluran, insbesondere bei Kontakt mit stark basischen Stoffen. Durch diese Instabilität im Rahmen der Reaktion von Sevofluran mit basischen Atemkalken wie z.B. Sodalime oder Baralyme, entstehen mindestens 5 Degradationsprodukte Compound A bis E (Cunningham 1996, Goeters C 2000), allerdings kommt es lediglich zu Konzentrationen von unter 0,5 ppm (Kharasch 1995). Compound B kann in Spuren isoliert werden und hat in Tierversuchen zu keiner Toxizität geführt (Morio 1992), wohingegen Compound C – E bislang noch nicht nachhaltig untersucht worden sind. Am besten untersucht ist Compound A, welches auch als einziges Degradationsprodukt in relevanten Dosen gebildet wird.

Eine Genotoxizität des Inhalationsanästhetikums Sevofluran wird seit längerem kontrovers diskutiert. Wobei lediglich Compound A besondere Aufmerksamkeit erregt, da es als sowohl potentiell nephrotoxisch (Morio 1992; Keller 1995; Goeters 2000) als auch genotoxisch angesehen wird (Eger & Laster 1997). Die übrigen Zerfallsprodukte werden lediglich in messbarem Umfang bei Anwendung von besonders wasserarmem Atemkalk gebildet (Förster 2000).

Es gibt verschiedene Studien die auf eine potentielle Genotoxizität von Compound A bei Ratten hindeuten. Dabei gilt als gesichert, dass Anästhetika vom Typ der Vinyl-ether die DNS schädigen und zu Produktion von SCEs führen können (Baden 1977 & 1980; White 1979). Im Vergleich zu anderen Vinylether-Anästhetika wie z.B. Fluroxene, Divinyläther und Ethyläther, kann Compound A schon bei erheblich niedrigeren Konzentrationen und ohne metabolische Aktivierung zur Induktion von SCEs führen. Daher wird die Fähigkeit von Compound A SCEs zu induzieren und somit einen potentiellen DNS-Schaden hervorzurufen, als noch ausgeprägter angesehen (Eger & Laster 1997). Somit konnte bei CHOs nach einer 2-stündigen in vitro Belastung mit ansteigenden Konzentrationen von Compound A ein signifikanter SCE-Anstieg ($p < 0.001$) nachgewiesen werden (Eger & Laster 1997). Wobei von besonderem Interesse ist, dass die untersuchten Konzentrationen von Compound A (27 – 468 ppm) unter bestimmten Voraussetzungen auch unter Low-Flow- Narkosen mit Sevofluran im klinischen Einsatz erreicht werden können. Durch diese erwiesene Klastogenität von Compound A in CHOs stellt sich zwangsläufig die Frage, ob Compound A diesen Effekt auch beim Menschen erzeugen kann. Es gibt bisher jedoch keine eindeutigen Hinweise, darauf dass Compound A beim Menschen genotoxisch ist.

Doch welche Konzentrationen von Compound A werden letztendlich unter Sevoflurannarkosen beim Mensch erreicht? Es gibt Studien bei Erwachsenen mit sowohl hohen als auch niedrigen Frischgaszuflüssen (FGZ), wohingegen bei Kindern lediglich Niedrigflusssysteme angewandt worden sind (Bito; 1994 & 1998; Ebert 1998; Eger & Koblin 1997; Frink 1996). Die typischen inspiratorischen Konzentrationen von Compound A bei Erwachsenen liegen bei Niedrigfluss – oder geschlossenen Narkosesystemen zwischen 8 und 24 ppm bei Verwendung von Natriumhydroxid (Sodalime) und zwischen 20-32 ppm bei Bariumhydroxid (Baralyme) als Atemkalk (Kharasch 1998). Allerdings wurden erheblich niedrigere Konzentrationen von Compound A bei Kindern unter Low-Flow-Bedingungen (2 l/min) gemessen. So kam es zu einer maximalen inspiratorischen Konzentration von $5,4 \pm 4,4$ ppm (Frink 1996; Kharasch 1998). Bei Rückatmungssystemen mit einer FGZ von ebenfalls 2 l/min können Compound A Konzentrationen von bis zu 40ppm entstehen, wobei die meisten Patienten Konzentrationen zwischen 3 – 10 ppm ausgesetzt werden (Jones 1996). Unter diesen Voraussetzungen wäre davon auszugehen, dass während einer Sevoflurannarkose unter Standardbedingungen lediglich zu einem vernachlässigbaren Risiko bezüglich einer eventuellen Genotoxizität im Menschen kommt.

Allerdings gilt es zu beachten, dass verschiedene Faktoren unter einer Sevoflurannarkose die Bildung von Compound A beeinflussen können. Als maßgebliche Faktoren die Einfluss haben auf die Compound A-Konzentration gelten: die Temperatur des Absorbers, die Sevoflurankonzentration, die Ventilation des Patienten, die Bildung von CO₂ sowie die Zusammensetzung und der Feuchtigkeitsgehalt des Atemkalkes (Fang 1995 & 1996; Goeters 2000). Es entsteht möglichst wenig Compound A bei relativ kühlen CO₂-Absorbern (Bedi 2000) sowie unter Anwendung von komplett geschlossenen Narkosesystemen wie z.B. dem Dräger Physioflex Narkosegerät (Suzuki 2000).

Zwischen der verwendeten Sevoflurankonzentration und der Compound A-Bildung besteht ein linearer Zusammenhang (Bito 1994; Goeters 2000), woraus zu schließen ist, dass je höher der FGZ im Narkosesystem ist, desto weniger Compound A wird gebildet (Bito 1995; Fang 1995). Das ist darauf zurückzuführen, dass der Gasdurchfluss im System höher ist und daher weniger Compound A rückgeatmet wird (Jones 1996). Daher empfiehlt die amerikanische FDA auch so lange die Wirkung von Compound A im Menschen nicht endgültig geklärt ist, Sevofluran nicht mit einem FGZ unter 2 l/min anzuwenden, um eine möglichst niedrige Compound A- Belastung für den Patienten zu erreichen (Herstellerinformation 1998, Förster 2000; Goeters 2000; Di Filippo 2002). In einer Stu-

die mit Low-Flow-Anästhesie (0,5 l/min) konnten jedoch in Kombination mit Amsorb als CO₂-Absorbern und unter Anwendung eines geschlossenen Narkosesystems mit hoher Zirkulation von Sevofluran lediglich minimale Mengen Compound A festgestellt werden (Di Filippo 2002). Dahingehend gibt es in Europa derzeit keine empfohlenen Einschränkungen bezüglich des FGZs.

Es gibt ferner mehrere Studien, die darauf hindeuten, dass man durch Modifizierung der Zusammensetzung des Atemkalkes die Degradation von Sevofluran zu unter anderem Compound A beeinflussen kann (Fang 1995 & 1996; Förster & Dudziak 1997; Förster & Warnken 1997; Janshon 1997; Bito 1998; Murray 1999). Während Kalzium- und Bariumhydroxid (BaOH) kaum mit Sevofluran reagierten, konnte nach Anwendung von Natriumhydroxid (NaOH) und Kaliumhydroxid (KOH) größere Mengen an Compound A gemessen werden (Förster und Warnken 1997), wobei die Bildung von Compound A bei KOH am größten war (Higuchi 2000). Daher kann man schlussfolgern, dass nicht wie angenommen Kalziumhydroxid (Strum 1994) sondern KOH ursächlich für die Bildung von Compound A verantwortlich ist. Zudem wurden Compound A-Konzentrationen von 8 – 24 ppm bei Anwendung von Sodalime und 20 – 32 ppm bei Baralyme festgestellt (Kharasch 1998). Der gemessene Unterschied lässt sich durch den unterschiedlichen Anteil von KOH: Sodalime enthält 2,1% NaOH und 2,9% KOH, wohingegen Baralyme 7,4%BaOH und 4,7% KOH enthält (Bremerich 1999). Es bleibt festzuhalten, dass es im Rahmen von Sevoflurannarkosen abhängig vom angewandten Atemkalk zu Compound A-Konzentrationen kommen kann, bei denen eine potenzielle Genotoxizität nicht ausgeschlossen werden kann. Daher wird empfohlen Atemkalke zu nutzen, welche frei von sowohl Natrium- als auch Kaliumhydroxid sind, um der Bildung von Compound A vorzubeugen.

Außerdem ist der Feuchtigkeitsgehalt des Atemkalkes für die Entstehung von Compound A aus Sevofluran entscheidend, so dass es vermehrt zu Compound A Bildung bei Werten von unter 5% Wassergehalt kommt (Förster 1997). Im Regelfall hat der Atemkalk einen Wassergehalt von 12- 15%, jedoch kann es unter bestimmten Voraussetzungen wie z.B. längere Nichtbenutzung oder versehentliches Anlassen des Narkosegerätes über mehrere Tage, zum Austrocknen des Atemkalkes kommen (Janshon 1997). Wenn die Narkosegeräte dann wieder in Betrieb genommen werden, führt dies zu einer starken Erwärmung und Blaufärbung des Atemkalkes, sowie zu Kondenswasserbildung in den Atemschläuchen. Dadurch kommt es sukzessive zur vermehrten Degradation von Sevofluran zu Compound A, wobei ein potenzielles Gesundheitsrisiko wiederum nicht auszuschließen ist.

Daher wird es als sinnvoll erachtet, den Atemkalk entweder mit einem Feuchtigkeitsindikator zu versehen oder die neueren Atemkalke zu verwenden, bei denen eine wesentlich geringere oder gar keine Reaktion mit Sevofluran auftritt. In einer Studie wurde der Atemkalk Amsorb, der aus Kalziumhydroxid und Kalziumchlorid besteht, mit 2 vol% Sevofluran bei einem FGZ von lediglich 1 l/min inkubiert (Murray 1999) und die Compound A-Konzentration stieg darunter nicht über die bereits von vornherein vorhandene Konzentration von 1,3 – 3,3 ppm an. Bei einer weiteren Studie wurde wasserfreies Lithiumhydroxid als Kohlendioxidabsorber eingesetzt und es wurden dabei lediglich Compound A-Konzentrationen im Bereich der Nachweisbarkeitsgrenze um 1 ppm im Inspirationsgas gemessen (Förster 2000). Dahingegen fielen bei Anwendung der herkömmlichen Atemkalke (Intersorb und Drägersorb) wesentlich höhere Konzentrationen von Compound A an (32,5 +/- 4,5ppm) (Murray 1999; Förster 2000). Dadurch gilt als gesichert, dass durch die Anwendung von Amsorb oder Lithiumhydroxid als Atemkalk lediglich minimale Dosen von Compound A aus Sevofluran gebildet wird. Daher wird durch Verwendung der neueren Absorber die Patientensicherheit in Bezug auf eine mögliche Genotoxizität unter

Sevoflurannarkose erheblich erhöht, da es nur zu vernachlässigbarer Bildung von Compound A kommt.

In dieser Untersuchung wurde eine Sevoflurannarkose mit einem mittleren Wert von 2,0- 2,5 Vol. % ohne Lachgas und 0,7% mit Lachgas bei einem FGZ von 3 l/min durchgeführt. Als Atemkalk diente Drägersorb 800 (Natronkalk, Fa. Dräger) mit einer Feuchtigkeit von 12 – 15% als CO₂- Absorber. Während der Narkose wurden im Narkosesystem keine separaten Messungen auf das Vorhandensein von Sevoflurandegradationsprodukten wie Compound A durchgeführt. Die Proben wurden nach 1.5 MAC-Stunden entnommen und es ist davon auszugehen, dass die erreichten Compound A Konzentrationen deutlich unter 10ppm lagen, da im Rahmen anderer Studien bei Low-Flow-Anästhesie (2 l/min) und ansonsten ähnlicher Bedingungen lediglich maximale inspiratorische Compound A- Konzentrationen von 5,4 +/- 4,4 ppm ermittelt wurden (Frink 1996). Daher ist davon auszugehen, dass es in dieser Studie zu keiner für den Menschen erwiesenermaßen gesundheitsgefährdenden Konzentration von Compound A gekommen ist. So konnte in dieser Studie auch kein signifikanter Anstieg der SCE-Rate im Rahmen einer standardisierten Allgemeinanästhesie mit dem Inhalationsanästhetikum Sevofluran nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stimmen mit den Ergebnissen anderer Studien überein.

4.4. Desfluran

Eine standardisierte Desflurannarkose führte in dieser Untersuchung zu keiner Zunahme von SCEs in humanen peripheren Lymphozyten. Auch für die Subpopulationen Geschlecht, Nikotinabusus sowie Kombinationsanästhesie mit Lachgas und Alter ließ sich kein Anstieg der SCE-Rate feststellen.

Desfluran wird als das halogenierte Inhalationsanästhetikum angesehen, dass sowohl in vivo als auch in vitro am beständigsten gegen eine Metabolisierung ist (Eger 1987 a+b; Koblin 1988). Da es lediglich zu 0,01- 0,02% biotransformiert wird (Sutton 1991; Pohl 1996), liegt es nahe, dass Desfluran eine geringe Genotoxizität besitzt, wobei ein direkte Genotoxizität nicht ausgeschlossen werden kann. Studien diesbezüglich haben bisher keine eindeutige Mutagenität nachweisen können. Dennoch gibt es Indizien für mögliche chromosomale Veränderungen. Bei Halothan, Enfluran und Isofluran konnte eine teratogene Wirkung nachgewiesen werden, wenn sie bei hoher Konzentration und über Stunden bis Tage verwendet werden. Es wird vermutet, dass die teratogene Wirkung sekundär durch Beeinflussung des kardiovaskulären Systems, des Respirationstraktes etc. bedingt ist. Desfluran wurde in dieser Studie nicht untersucht, dennoch wird eine ähnliche Wirkung vermutet (Baden 2000).

Ferner konnte bei gesunden Probanden in humanen peripheren Lymphozyten nach 5-60 minütiger in vitro Exposition von Desfluran mit dem Comet Assay-Test ein signifikanter Anstieg von DNS- Fragmentierung nachgewiesen werden (Karpinski 2005). Das Ausmaß der DNS-Schäden war nach 5 minütiger Exposition am größten und mit Zunahme der Dauer sank die Anzahl von DNS- Fragmenten, blieb jedoch signifikant erhöht im Vergleich zur nicht-exponierten Kontrollgruppe. Auch mit dem SCE-Test wurde Desfluran auf eine mögliche Genotoxizität geprüft. Es wurden 15 weibliche Patienten im Rahmen einer standardisierten Desflurannarkose auf einen Anstieg der SCE- Rate untersucht. Dabei wurden vor, während (60 & 120 Min) und nach der Narkose (1., 3., 7 & 12. postoperativer Tag) venöses Blut abgenommen und auf SCEs geprüft. Es konnte ein signifikanter Anstieg der SCE-Rate sowohl während der Narkose als auch bis einschließlich zum 7. postoperativen Tag festgestellt werden, allerdings hatten sich die Werte wieder am 12. post-op-Tag normalisiert, wobei der höchste SCE-Wert nach 120min Narkosedauer

nachgewiesen werden konnte (Akin 2005). Darüber hinaus gibt es bisher keine anderen Hinweise auf eine mögliche Genotoxizität von Desfluran in der Literatur (Snyder 2001), weshalb das Risiko einer Desflurannarkose in Bezug auf eine Mutagenität aufgrund der vorliegenden Datenlage als vernachlässigbar anzusehen ist. Somit stimmen die in dieser Studie erhobenen Daten mit der aktuellen Literatur überein. Es bedarf jedoch weiterer Untersuchungen insbesondere auch um ein erwerbsmäßiges Risiko durch eine Langzeit, niedrigdosierte Exposition von Operationspersonal eindeutig auszuschließen. Auch in der hier vorgestellten Untersuchung ergab sich kein Hinweis auf genotoxisches Potential von Desfluran.

4.5. Isofluran

Im Rahmen dieser Studie ließ sich kein Anstieg der SCE-Rate nach in vivo Exposition mit Isofluran unter den Bedingungen einer standardisierten Inhalationsanästhesie nachweisen. Auch nach Aufteilung in Subpopulationen wie Rauchgewohnheiten, Kombinationsanästhesie mit Lachgas, geschlechterspezifisch und alterabhängig konnte keine signifikante Veränderung der SCE-Frequenz festgestellt werden.

1984 untersuchten Husum et al erstmals in vivo Patienten, die im Rahmen einer Allgemeinanästhesie Isofluran erhielten auf einen möglichen SCE-Anstieg. In früheren Studien konnte bereits nachgewiesen werden, dass vinylhaltige Verbindungen wie Fluroxene, Ethyl-Vinyl- Äther und Divinyl unter Anwesenheit von mikrosomalen Ratten Leberenzymen beim Ames-Test auf eine mögliche Genotoxizität hindeuteten (Baden 1977; Waskell 1978; Baden & Simmon 1980), wohingegen Isofluran sowohl mit als auch ohne mikrosomale Rattenleberenzyme in der gleichen Studie keine Genotoxizität aufwies. Dies ließ sich jedoch mit dem SCE-Test in vivo nicht reproduzieren, da es zu keinem Anstieg der SCE-Rate kam (Husum 1984). Auch nicht in einer vergleichbaren in vivo Studie mit Rauchern die vor und nach Isoflurananästhesie auf SCEs untersucht wurden (Husum 1985). Außerdem gaben Untersuchungen mit sowie dem Ames-Test (Baden 1977; Waskell 1978) als auch CHO-Zellen, die in vitro mit Isofluran belastet wurden (White 1979), keinen Anhaltspunkt auf eine Mutagenität von Isofluran.

Reitz gelang es jedoch 1993 nach Kombinationsanästhesie mit einem Isofluran-Lachgasmisch in vivo DNS-Einzelstrangbrüche nachzuweisen. Ebenso konnte Hoerauf et al 1999 unter in vitro Bedingungen einen Anstieg der SCE-Rate bei Isofluranexposition feststellen. Hierbei wurden gesunden, nichtrauchenden Probanden Blut abgenommen, welches mit steigenden Konzentrationen von Isofluran - die sowohl subanästhetisch als auch anästhetisch waren - inkubiert wurde. Diese Resultate konnten in vivo unter Operationspersonal reproduziert werden, so dass es bei nachweislicher Exposition von lediglich Spuren von Isofluran und Lachgas während der Arbeitszeit zu einem Anstieg der SCE-Rate kam (Hoerauf 1999). Alle untersuchten Personen waren Nicht- Raucher und waren 3 Monate niedrigen Dosen (Isofluran Ø 0,5ppm und N₂O Ø 11,8ppm über 8 Stunden) ausgesetzt, woraufhin sich eine signifikant höhere SCE-Frekvenz feststellen ließ. Ferner konnte bei einer ähnlichen Studie bei Op-Personal ebenfalls eine erhöhte SCE-Rate nachgewiesen werden, wobei die Probanden niedrigdosiert Isofluran (Ø 5,3 ppm) und Lachgas (Ø 12,8ppm) über 8 Stunden ausgesetzt war. Hierbei konnte jedoch kein signifikanter Anstieg der MN-Rate festgestellt werden (Hoerauf 1999, Sessler 1997). Auch waren in dieser Studie die gemessenen Unterschiede zwar gering aber dennoch signifikant, dass sie in etwa einem Konsum von 11-20 Zigaretten in Bezug auf den festgestellten Anstieg der SCE-Rate entsprachen (Husum 1982, Hoerauf 1999). In einer weiteren Studie mit Op-Personal welches Konzentrationen von Isofluran von unter 0,1ppm ausgesetzt war,

konnte ebenfalls eine erhöhte SCE-Rate sowie ein signifikanter MN-Anstieg gemessen werden (Bilban 2004). Auch SARDAS konnte 1991 einen signifikanten Unterschied der SCE-Frequenz bei nichtrauchendem Op-Personal ermitteln im Vergleich zu ebenfalls nichtrauchenden Personen, die außerhalb des Op's arbeiteten. Jedoch war bei dieser Studie die Exposition nicht standardisiert und daher unterschiedlich lang, außerdem gab es keine Daten über die Konzentration die im Rahmen der Exposition erreicht wurden. Bei BOZKURT et al konnte bei Op-Personal in vivo allerdings keine erhöhte SCE-Rate im Vergleich zu Personen die nicht im Op arbeiten festgestellt werden (2002).

Mit dem CA-Test durchgeführte Studien kamen ebenfalls zu gegensätzlichen Ergebnissen: Eine dosisabhängige Zunahme von DNS-Schäden konnte somit in vitro in humanen Lymphozyten nachgewiesen werden, die mit Isofluran in Konzentrationen inkubiert wurden, welche man auch während Narkosen erreichen kann (Jaloszynski 1999). SARDAS konnte mit dem Comet Assay-Test einen signifikanten Anstieg nach Isoflurananästhesie feststellen, der sich jedoch nach 5 Tagen wieder normalisiert hatte (1998). Zu dem gleichen Ergebnis kam eine weitere in vivo Studie, die unmittelbar einen Anstieg der DNS-Schäden während und nach einer Narkose mit Isofluran feststellen konnte, der sich jedoch wiederum innerhalb von 5 Tagen auf den Ausgangswert normalisierte (Karabiyik 2001). Eine unlängst durchgeführte in vivo Studie an Schweizer Albino Mäusen führte zu einem signifikanten Anstieg von DNS-Schäden unter Anwendung des Comet- Assay-Test (Brozovic 2011), wobei allerdings auch eine gewisse Organspezifität nachgewiesen werden konnte, da die Schäden in peripheren Lymphozyten und Nierenzellen am ausgeprägtesten waren. Eine andere Untersuchung, welche ebenfalls den Comet-Assay-Test anwandte, konnte jedoch keinen Anstieg der DNS-Schäden im Rahmen einer standardisierten Isoflurannarkose feststellen (Braz 2011).

Diese Studie konnte keinen in vivo Anstieg der SCE-Rate im Rahmen einer standardisierten Isoflurannarkose nachweisen, da die Datenlage allerdings nicht eindeutig ist, insbesondere bezüglich einer möglichen Genotoxizität bei erwerbsmäßiger niedrigdosierter Langzeitexposition, bedarf es weiter Studien um eindeutig zu klären, ob Isofluran ein gesundheitsgefährdendes Potential in Form von Genotoxizität und/oder Mutagenität besitzt.

4.6. Propofol

Auch in Bezug auf Propofol konnte diese Studie keinen signifikanten Anstieg der SCE-Rate nach standardisierter in vivo Exposition mit Propofol belegen. Die Unterteilung in Subpopulationen wie Nikotinabusus, Geschlecht sowie Alter konnte keine Veränderung der SCE-Rate aufdecken.

Zwar gibt es derzeit keine klinischen oder tierexperimentiellen Daten, die auf eine mögliche Genotoxizität von Propofol hinweisen (Reitz 1996; Tomioka 2000; Herstellerinformation), aber es gibt theoretische Überlegungen, dass Propofol ein genotoxisches Potenzial besitzt. Im Rahmen einer Propofolanästhesie kommt es nämlich im Vergleich zu einer Isoflurananästhesie zu einer geringeren Schwangerschaftsrate (Vincent 1995) und außerdem kann Propofol die Fertilitätsrate in Mäusen reduzieren (Tatone 1998). Als zugrundeliegender Mechanismus wird vermutet, dass es zu einer DNS-Schädigung kommen könnte, da i.v. verabreichtes Propofol an mehrere Blutproteine bindet (Simons 1991; Jauniaux 1998).

Diese Hypothese wurde untersucht indem man CHO-Zellen 2 Stunden mit ansteigenden Konzentrationen von Propofol (0.2 – 20 µg/ml) inkubierte. Die verabreichten Propofoldosen entsprachen, denen die während normalen Narkosen erreicht werden und

zwischen 1,5 - 10,0 µg/ml liegen (Tomioka 2000; Gan 2001). Da es zu keinem SCE-Anstieg in den CHO-Kernzellen kam, konnte geschlossen werden, dass weder Propofol noch seine Metabolite Chromosomenschäden verursachen. Auch in-vitro Versuche mit sowohl *Salmonella Thyphimurium* (Ames-Test) als auch *Saccharomyces Cerevisiae* (Trapani 2000) konnten keinen Nachweis einer Mutagenität oder Genotoxizität von Propofol erbringen.

Außerdem wurde Propofol unlängst in vivo mit dem CA-Test auf mögliche DNS-Schäden während Narkosen bei minimal invasiver Chirurgie untersucht. Hierbei konnte ebenfalls kein signifikanter Unterschied von DNS-Schäden in peripheren humanen Lymphozyten, die sowohl vor als auch während und nach der Narkose abgenommen wurden, festgestellt werden (Braz 2011). Darüber hinaus konnte in vivo bei erwachsenen Patienten, die sich herzchirurgischen Eingriffen unterzogen, kein erhöhtes Niveau an Chromosomen Aberrationen nachgewiesen werden (Karahalil 2005).

Krause et al untersuchten mit dem SCE-Test periphere T-Lymphozyten von Kindern im Rahmen einer Propofolnarkose in vivo und konnte keinen signifikanten SCE-Anstieg nachweisen, wodurch auch in dieser Studie kein Nachweis einer Genotoxizität erfolgte (Krause 2003).

Ferner gibt es keine Beweise für Mutagenität, Genmutationen oder Teratogenität nach Propofol Anwendung weder mit dem Ames-Test noch durch in vivo und in vitro zytogenetische Untersuchungen (Jauniaux 1998; Trapani 2000; Snyder 2001). Interessanterweise gibt es gar Hinweise, dass Propofol bei akuter Herbizid-Vergiftung sogar organoprotektiv wirken kann und die Regenerierung sowohl in vitro als auch in vivo fördert (Ariyama 2000), was vermutlich auf die Fähigkeit freie Radikale zu fangen zurückzuführen ist (Murphy 1992 & 1996).

Auch die im Rahmen dieser in vivo Studie durchgeführten standardisierten Vollnarkosen mit Propofol führten bei den untersuchten Erwachsenen zu keinem signifikanten Anstieg der SCE-Rate in mitogen stimulierten human T-Lymphozyten. Ferner ließ sich weder in Bezug auf das Geschlecht, Alter noch Nikotinabusus ein signifikanter Unterschied der SCE-Rate feststellen. Diese Studie konnte somit ebenfalls keine potentielle Genotoxizität von Propofol nachweisen.

4.7. Fazit

Als Fazit lässt sich ziehen, dass es bisher keine eindeutigen Ergebnisse gibt, die eine Genotoxizität von Sevofluran, Desfluran, Isofluran sowie Propofol im Menschen eindeutig belegen können. Auch in dieser Studie konnte kein Hinweis auf ein eventuelles genotoxisches Potential der untersuchten Anästhetika im Rahmen von Standardnarkosen bei Erwachsenen festgestellt werden. Somit konnte der Eindruck der Sicherheit in der Anwendung von Sevofluran, Desfluran, Isofluran sowie Propofol im Menschen bestätigt werden. Auch konnte kein Einfluss von weder Alter, Geschlecht, Rauchgewohnheiten noch Kombinationsanästhesie mit Lachgas auf ein erhöhtes Risiko von Genotoxizität festgestellt werden. Jedoch wurden Gruppen von jeweils lediglich 20 Patienten untersucht, weshalb es größerer Anzahlen bedarf, um eindeutig auszuschließen, dass es zu keinem Signifikanten SCE-Anstieg durch die untersuchten Medikamente kommt.

Es kann dennoch nicht grundsätzlich ausgeschlossen werden, dass eine Narkose mit den genannten Anästhetika nicht trotzdem potentiell ein Gesundheitsrisiko darstellt, da ein singuläres kritisches Ereignis bereits ausreicht, um Mutagenität oder gar Karzinogenität zu induzieren. Deshalb kann kein absolut sicherer Grenzwert für vermeintliche Genotoxine festgesetzt werden. Allerdings kann man davon ausgehen, dass es sich lediglich um ein vernachlässigbares Risiko handelt, so fern man die angeführten Vorsichtsmass-

nahmen einhält, um das Risiko zu minimieren.

Ferner gilt es weiterhin eindeutig zu klären, ob eine chronische niedrigdosierte Exposition wie es beim z.B. Operationspersonal vorkommt, ein Gesundheitsrisiko darstellen könnte.

5. Zusammenfassung

Es gibt in der Literatur Hinweise, dass die Anästhetika Sevofluran, Desfluran, Isofluran sowie Propofol ein potentiell Gesundheitsrisiko im Rahmen der Anwendung für Vollnarkosen darstellen können. Ziel dieser Studie war es mit Hilfe eines zytogenetischen Tests die genannten Anästhetika auf ein mögliches genotoxisches Potential zu untersuchen. Der SCE-Test zeigt Unterschiede in homologen Abschnitten von Geschwister-Chromatiden, welches auf eine Instabilität der DNS hindeutet, die jedoch komplett repariert wurde.

Während dieser in vivo Studie wurden jeweils 4 Gruppen mit 20 Patienten unter standardisierten Narkosebedingungen auf einen Anstieg der SCE-Rate nach einer Anästhesie mit Sevofluran, Desfluran, Isofluran oder Propofol untersucht. Es wurde Blut vor und während der Narkose abgenommen und periphere humane Lymphozyten nach Wachstumsstimulation auf einen Anstieg der SCE-Rate untersucht.

Bei keinem der Untersuchten Medikamente kam es zu einem signifikanten ($p < 0,05$) Anstieg der SCE-Rate und auch die Subpopulationen aufgeteilt nach Geschlecht, Alter, Rauchgewohnheiten sowie Kombinationsanästhesie mit Lachgas zeigten keinen signifikanten Unterschied in Bezug auf einen SCE-Anstieg.

Somit bestätigte diese Studie die Sicherheit in der Anwendung von Sevofluran, Desfluran, Isofluran sowie Propofol im Rahmen von genereller Anästhesie bei Menschen. Dennoch kann ein potentiell genotoxisches Potential nicht gänzlich ausgeschlossen werden, weshalb es weiterer Studien bedarf, um ein eventuell gesundheitsgefährdendes Risiko abzuklären. Daher gilt die Empfehlung während der Anwendung der Medikamina die Konzentrationen möglichst gering zu halten.

Ferner gilt es noch abschließend abzuklären, ob eine chronische Langzeitexposition von Sevofluran, Desfluran und Isofluran bei Operationspersonal ein arbeitsmedizinisches Gesundheitsrisiko darstellt.

6. Anhang

6.1 Abkürzungsverzeichnis

BrdU	5-Bromo-2-Desoxyxurid
CA	Comet Assay
CHO	Chinesische Hamster-Ovarienzellen
CMR	Carcinogenic, Mutagenic and toxic to Reproduction (englisch) → krebserzeugend, erbgutverändernd oder fortpflanzungsgefährdend
CO	Kohlenmonoxid
CO₂	Kohlendioxid
DAPI	Diamidinophenylindol
DNS	Desoxyribonukleinsäure
et	end tidal
Fa.	Firma
FDA	Food and Drug Administration, Amerikanische Gesundheitsbehörde
FGZ	Frischgaszufluss
FPG	Fluoreszenz-plus-Giemsa
h	hour (englisch) → Stunde
i.v.	intravenös
KG	Körpergewicht
Kg	Kilogramm
KOH	Kaliumhydrogen
LD	Letale Dosis
LiOH	Lithiumhydrogen
M	Mol
MAC	Minimale alveolare Konzentration
MAK	Maximale Arbeitsplatz-Konzentration
mg	Milligramm
µg	Mikrogramm
MN	Mikronuklei
NaOH	Natriumhydrogen
N₂O	Lachgas
OP	Operation
O₂	Sauerstoff
PBS	Phosphate Buffer Solution
ppm	Parts per Million
SA	Standardabweichung
SCE	Sister Chromatid Exchange (englisch)→ Geschwister-Chromatid-Austausch
U/Min	Umdrehungen pro Minute
ZNS	Zentrales Nervensystem

6.2 Tabellen

Tabelle 22:

Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran

	Pat.Nr.	vor Narkose	STAW.	nach Narkose	STAW.
1	P13	7,04	2,46	5,25	2,41
2	P18	3,99	1,76	6,41	2,97
3	P19	6,74	2,64	3,57	2,67
4	P20	7,46	2,62	7,40	2,88
5	P21	5,54	2,24	5,47	1,93
6	P22	8,02	3,91	9,85	3,38
7	P23	5,91	2,89	6,29	3,64
8	P26	5,09	1,68	3,92	1,65
9	P27	5,65	2,93	4,39	2,21
10	P29	7,70	2,92	6,39	2,74
11	P32	4,17	1,69	4,39	1,74
12	P33	4,31	2,20	4,04	1,78
13	P35	6,23	2,79	6,10	2,42
14	P40	5,68	2,15	6,11	1,98
15	P43	7,00	1,68	6,61	1,93
16	P46	5,87	2,49	6,40	2,84
17	P48	4,38	1,79	4,65	2,01
18	P49	6,25	2,62	7,01	2,95
19	P52	6,34	2,55	6,25	2,39
20	P55	6,70	2,84	6,74	2,47
	t - TEST	Mittelw.	STAW.	Mittelw.	STAW.
p =	0,30504415	6,0035	2,4425	5,8620	2,4495

Tabelle 23:

Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran

	Pat.Nr.	vor Narkose	STAW.	nach Narkose	STAW.
1	37	6,12	1,97	6,40	3,07
2	51	6,07	1,46	6,13	1,92
3	57	6,21	1,89	6,24	1,59
4	64	5,17	1,02	5,05	1,20
5	65	5,85	1,68	6,35	1,72
6	66	5,33	1,82	5,29	1,77
7	67	6,76	2,70	6,40	2,02
8	69	6,86	2,07	5,68	1,73
9	72	6,55	2,03	5,79	1,36
10	74	6,82	2,00	4,98	1,03
11	75	6,02	1,80	6,20	1,64
12	76	5,44	1,57	5,48	1,44
13	77	5,92	2,23	6,45	1,55
14	78	6,34	1,99	5,04	1,44
15	79	6,30	1,58	5,67	1,68
16	80	6,42	1,80	6,23	2,16
17	81	5,77	2,29	5,46	1,86
18	82	5,29	1,45	5,18	1,34
19	83	5,38	1,20	5,31	1,29
20	84	5,79	1,65	5,64	1,27
p =	t - TEST	Mittelw.	STAW.	Mittelw.	STAW.
	0,02916877	6,0205	1,8100	5,7485	1,6540

Tabelle 24:

Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Isofluran

	Pat.Nr.	vor Narkose	STAW.	nach Narkose	STAW.
1	P1	7,80	2,50	6,91	2,51
2	P3	6,63	2,48	8,46	3,23
3	P4	7,37	3,35	7,40	2,93
4	P5	8,09	4,11	8,33	2,89
5	P6	8,96	3,66	8,36	2,66
6	P7	11,24	4,49	10,66	4,70
7	P8	9,47	3,88	11,93	4,38
8	P9	7,71	3,21	8,60	3,15
9	P10	8,49	3,27	8,89	3,33
10	P11	7,75	1,79	8,70	3,71
11	P12	9,37	2,94	8,66	2,80
12	P14	9,08	3,67	10,16	3,66
13	P15	8,88	3,19	7,99	2,53
14	P16	7,97	2,23	8,87	3,80
15	P17	7,90	3,94	8,72	4,78
16	P24	9,08	4,33	8,35	4,33
17	P25	8,50	2,65	8,51	4,06
18	P28	6,91	2,89	5,85	2,22
19	P35	8,90	3,36	9,18	3,93
20	P39	5,75	1,66	6,72	3,02
p =	t - TEST	Mittelw.	STAW.	Mittelw.	STAW.
	0,11476352	8,2926	3,1802	8,5625	3,4312

Tabelle 25:

Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol

	Pat.Nr.	vor Narkose	STAW.	nach Narkose	STAW.
1	31	5,39	2,13	6,28	2,30
2	32	5,25	1,61	4,02	1,95
3	34	5,85	2,73	5,18	1,39
4	38	6,57	2,11	6,95	2,74
5	40	6,25	1,92	6,74	2,80
6	42	7,65	2,62	7,21	1,93
7	43	7,05	2,41	7,22	1,85
8	44	6,00	1,94	6,06	1,40
9	47	5,31	1,86	6,09	1,53
10	50	5,86	1,43	6,83	2,15
11	53	6,02	1,47	5,44	1,05
12	54	6,58	2,31	6,17	1,41
13	56	5,84	1,04	6,28	1,24
14	60	6,35	2,14	6,23	2,38
15	61	6,63	1,97	7,23	2,57
16	62	5,43	1,57	5,91	2,19
17	63	6,52	2,03	5,94	2,29
18	68	5,54	1,71	5,59	1,72
19	70	6,70	2,82	6,47	2,53
20	71	5,70	1,74	5,25	1,49
p =	t - TEST	Mittelw.	STAW.	Mittelw.	STAW.
	0,41242884	6,1245	1,9780	6,1545	1,9455

6.3 Tabellenverzeichnis

Tabelle	Titel	Seite
1	<i>Vergleich der Strukturformeln der Inhalationsanästhetika sowie Diäthyläther</i>	5
2	<i>Vergleich der untersuchten Inhalationsanästhetika</i>	13
3	<i>SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran</i>	23
4	<i>Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran</i>	24
5	<i>Alter Patienten Sevofluran</i>	25
6	<i>Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran in Bezug auf Rauchgewohnheiten</i>	25
7	<i>Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran in Bezug auf die Anwendung von Lachgas</i>	26
8	<i>SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran</i>	27
9	<i>Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran</i>	27
10	<i>Alter Patienten Desfluran</i>	28
11	<i>Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran in Bezug auf Rauchgewohnheiten</i>	28
12	<i>Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran in Bezug auf die Anwendung von Lachgas</i>	29
13	<i>SCE-Raten vor und nach Narkose mit Isofluran</i>	30
14	<i>Ergebnisse der Isoflurangruppe; Unterteilung in männlich und weiblich</i>	30
15	<i>Alter Patienten Isofluran</i>	31
16	<i>Ergebnisse der Isoflurangruppe; Unterteilung in Raucher und Nichtraucher</i>	31
17	<i>Ergebnisse der Isoflurangruppe; nach Lachgas Anwendung aufteilt</i>	32
18	<i>SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol</i>	32
19	<i>Ergebnisse der geschlechterspezifischen SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol</i>	33
20	<i>Alter Patienten Propofol</i>	34
21	<i>Ergebnisse der SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol in Bezug auf Rauchgewohnheiten</i>	34
22	<i>Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Sevofluran</i>	47
23	<i>Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Desfluran</i>	48
24	<i>Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Isofluran</i>	49
25	<i>Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol</i>	50

6.4 Abbildungsverzeichnis

Abbildung	Titel	Seite
1	<i>Chemische Strukturformel von Sevofluran</i>	6
2	<i>Chemische Strukturformel von Desfluran</i>	9
3	<i>Chemische Strukturformel von Isofluran</i>	11
4	<i>Chemische Strukturformel von Propofol</i>	13
5	<i>Schematische Darstellung der Entstehung von SCEs</i>	16
6	<i>Schematische Darstellung von SCEs</i>	16
7	<i>Sister Chromatid Exchange (SCE)</i>	17
8	<i>Individuelle SCE-Raten vor / nach Narkose mit Sevofluran</i>	23
9	<i>Darstellung der Sevofluranergebnisse als Whisker-Plots</i>	24
10	<i>Altersabhängige SCE-Rate Sevofluran</i>	25
11	<i>Individuelle SCE Raten Desfluran</i>	26
12	<i>Darstellung der Desfluranergebnisse als Whisker-Plots</i>	27
13	<i>Altersabhängige SCE-Rate Desfluran</i>	28
14	<i>Individuelle SCE-Raten vor / nach Narkose mit Isofluran</i>	29
15	<i>Darstellung der Isofluranergebnisse als Whisker-Plots</i>	30
16	<i>Altersabhängige SCE-Rate Isofluran</i>	31
17	<i>Individuelle SCE-Raten vor und nach Narkose mit Propofol</i>	32
18	<i>Die Propofolergebnisse als Whisker-Plots</i>	33
19	<i>Altersabhängige SCE-Rate Propofol</i>	34

7. Literaturverzeichnis

- Akin A, Ugur F, Ozkul Y, Esmaoglu A, Gunes I, Ergul H (2005)
Desflurane anaesthesia increases sister chromatid exchanges in human lymphocytes
Acta Anaesthesiol Scand, 49(10) 1559 – 1561
- Anders MW (2005)
Formation and toxicity of anesthetic degradation products
Annu Rev Pharmacol Toxicol., 45: 147-176
- 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
- Ariyama J, Shimada H, Tsuchida H, Hirai KI (2000)
Propofol improves recovery from paraquat acute toxicity in vitro and in vivo
Intensive Care Me, 26: 981 – 987
- Baden JM, Simmon VF (1980)
Mutagenic effects of inhalational anesthetics
Mutation Research, 75: 169 -189
- Baden JM, Kelley M, Mazze RI (1982)
Mutagenity of experimental inhalational anesthetic agents: Sevoflurane, Synthane, Dioxychlorane and dioxylurane
Anesthesiology, 56: 462 – 463
- Baden JM, Kundomal YR (1987)
Mutagenicity of the combination of a volatile anaesthetic and nitrous oxide
Br J Anaesth, 59: 772-775
- Becke M, Schreiber M, Phillipi-Höhne C, Strauss J; Engelhardt K, Sinner B
Anästhetikainduzierte Neurotoxizität
Anaesthesist 2013, 62: 101-104
- Belhomme D, Peynet J, Louzy M, Launay JM, Kitakaze M, Menasché P
Evidence for preconditioning by isoflurane in coronary artery bypass graft surgery
Circulation 1999 Nov 9;100(19 Suppl):II340-4.
- Bender MA, Preston RJ, Leonard RC, Pyatt BE, Gooch PC (1992)
On the distribution of spontaneous SCE in human peripheral blood lymphocytes.
Mutation Research, 281: 227 -232
- Bito H, Ikeda K (1994)
Long-duration, Low-flow sevoflurane anesthesia in humans using two carbon dioxide absorbants
Anesthesiology, 81: 340-345

- Bito H, Ikeda K (1995)
Effect of total flow rate on the concentration of degradation products generated by reaction between sevoflurane and soda lime
Br J Anesthesiology, 74: 667 – 669
- Bito H, Ikeuchi Y, Ikeda K (1997)
Effects of the water content and exhaustion of soda lime on Compound A concentration in the anesthesia circuit in sevoflurane anesthesia
Anesthesiology, 88: 66-71
- Braz MG, Braz LG, Barbosa BS, Giacobino J, Orosz JE, Salvadori DM, Braz JR (2011)
DNA damage in patients who underwent minimally invasive surgery under inhalation or intravenous anesthesia
Mutat Research, 726: 251 - 254
- Brozovic G, Orsolic N et al. (2011)
The in vivo genotoxicity of cisplatin, isoflurane and halothane evaluated by alkaline comet assay in Swiss albino mice
J Appl Genet. 52(3) 355 – 361
- Cunningham DD, Huang S, Webster J, Mayoral J, Grabenkort RW (1996)
Sevoflurane degradation to Compound A in anesthesia breathing systems
Br J Anesthesiology, 77: 537 -543
- Di Filippo A, Marini F, Pacenti M, Dugheri S, Focardi L, Novelli GP (2002)
Sevoflurane low-flow anaesthesia: best strategy to reduce Compound A concentration
Acta Anaesthesiol Scand, 46(8):1017-1020
- De Hert SG, Van der Linden PJ (2004)
Left ventricular function after cardiopulmonary bypass is related to length-dependent regulation of myocardial function
Anesth Analg. Jul; 99(1):311-2
- De Hert SG, ten Broecke PW, Mertens E, Van Sommeren EW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2002)
Sevoflurane but not Propofol preserves myocardial function in coronary surgery patients
Anesthesiology. 2002 Jul;97(1):42-9.
- De Hert SG, Van der Linden PJ, Cromheecke S, Meeus R, Nelis A, Van Reeth V, ten Broecke PW, De Blier IG, Stockman BA, Rodrigus IE (2004)
Cardioprotective properties of sevoflurane in patients undergoing coronary surgery with cardiopulmonary bypass are related to the modalities of its administration
Anesthesiology, Aug;101(2):299-310.
- Dudziak R, Vettermann J (1996)
Aufnahme, Verteilung und Metabolismus von Sevofluran
Anästhesist, 45: S 1-9

- Ebert TJ, Frink EJ Jr, Kharasch ED (1998)
Absence of biochemical evidence for renal and hepatic dysfunction following 8 hours of 1,25 MAC Sevoflurane anesthesia in volunteers
Anesthesiology, 88: 601-610
- Eger II EI, Ionescu P, Koblin DD, Weiskopf RB (1996)
Compound A: Solubility saline and olive oil; destruction by blood
Anesth Analg, 83: 849 – 853
- Eger II EI, Koblin DD et al (1997)
Nephrotoxicity of sevoflurane vs. Desflurane anesthesia in volunteers
Anesth Analg, 84: 160 – 168
- Eger II EI, Laster MJ, Winegar R, Han C, Gong D (1997)
Compound A induces sister chromatid exchanges in Chinese hamster ovary cells
Anesthesiology, 86: 918- 922
- Eroglu A, Celep F, Erciyes N (2006)
A comparison of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anaesthesiologist to nonanesthesiologist in the same hospital
Anesth Analg, 102(5):1573 -1577
- Fang ZX, Eger II EI (1995)
Factors affecting the concentration of Compound A resulting from the degradation of sevoflurane by soda lime and Baralyme in a standard anesthetic circuit
Anesth Analg, 81: 564 -568
- Fang ZX, Kandel L, Laster MJ, Ionescu P; Eger II EI (1996)
Factors affecting the production of compound A from the interaction of Sevoflurane with Baralyme and soda lime
Anesth Analg, 82: 775 – 781
- Frink EJ, Green WB Jr et al (1996)
Compound A concentrations during Sevoflurane anesthesia in children
Anesthesiology, 84: 566 -571
- Frink EJ, Malan TPh et al (1992)
Quantification of the degradation products of sevoflurane in two CO₂ absorbants during low-flow anesthesia in surgical patients
Anesthesiology, 77: 1064 – 1069
- Förster H, Behne M, Warnken UH, Asskali F, Dudziak R (2000)
Die Anwendung von Lithiumhydroxid als Kohlendioxidabsorbens verhindert das Entstehen von Compound A während Sevoflurananästhesien
Anästhesist, 49:106-112
- Förster H, Dudziak R, (1997)
Über die Ursachen der Reaktion zwischen trockenem Atemkalk und halogenierten Inhalationsanästhetika
Anästhesist, 46:1054 – 1063

- Förster H, Warnken UH, Asskali F (1997)
Unterschiedliche Reaktion von Sevofluran mit einzelnen Komponenten von Atemkalk
Anästhesist, 46:1071 – 1075
- Goeters C, Reinhardt C et al (2000)
Minimal flow Sevoflurane and isoflurane anesthesia and impact on renal function
European Journal of Anesthesiology, 17: 1-10
- Gonowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrell LD, Kerschmann RL (1994)
Toxicity of Compound A in rats. Effect of an 3-hour administration
Anesthesiology, 80: 556 - 565
- Gonowski CT, Laster MJ, Eger II EI, Ferrell LD, Kerschmann RL (1994)
Toxicity of Compound A in rats. Effect of increasing duration of administration
Anesthesiology, 80: 566 – 573
- Hobbhahn J, Funk W (1996)
Sevofluran in der Kinderanästhesie
Anästhesist, 45: S22 -27
- Hobbhahn J, Wiesner G, Taeger K (1998)
Arbeitsplatz – und Umweltbelastung durch Inhalationsanästhetika unter besonderer Berücksichtigung von Sevofluran
Anästhesist, 47: S77- 86
- Hoerauf K, Lierz M et al. (1999)
Genetic damage in operating room personal exposed to isoflurane and nitrous oxide
Occup Environ Med, 56 433- 437
- Hoerauf KH, Schrögenderfer KF et al. (1999)
Sister chromatid exchange in human lymphocytes exposed to isoflurane and nitrous oxide in vitro
British Journal of Anesthesia, 82: 269 – 70
- Hoerauf KH, Wiesener G et al. (1999)
Waste anesthetic gases induce sister chromatid exchanges in lymphocytes of operating room personal
British Journal of Anesthesia, 82: 764 – 766
- Honegger P, Matthieu JM (1996)
Selective toxicity of the general anesthetic Propofol for GABAergic neurons in rat brain cell cultures
J Neurosci Research, 45: 631 – 636
- Husum B, Niebuhr E, Wulf HC, Norgaard I (1983)
Sister chromatid exchanges and structural chromosome aberrations in lymphocytes in operating room personal
Acta Anaesthesiologica , 27: 262 -265

- Husum B, Wulf HC (1980)
Sister chromatid exchanges in lymphocytes in operating room personal
Acta Anaesthesiologica, 24: 22 – 24
- Husum B, Wulf HC, Niebuhr E (1985)
Monitoring of sister chromatid exchanges in lymphocytes of anesthetic nurses
Anesthesiology, 62: 475 – 479
- Husum B, Wulf HC, Niebuhr E (1986)
Sister chromatid exchange frequency correlates with age, sex and cigarette smoking in a 5-year material of 553 healthy adults
Hereditas; 105: 17- 21
- Iyer RA, Anders MW (1996)
Cysteine conjugate beta-lyase-dependent biotransformation of the cysteine S-conjugates of the sevoflurane degradation product 2-(fluoromethoxy)-1,1,3,3,3-pentafluoro-1-propene (compound A).
Anesthesiology, 85: 1454 – 1461
- Iyer RA, Frink EJ et al (1998)“
Cysteine conjugate beta-lyase-dependent metabolism of compound A (2-[fluoromethoxy]-1,1,3,3,3- pentafluoro-1-propene) in human subjects anesthetized with sevoflurane and in rats given compound A.
- Jakobsson J (2012)
Desflurane: a clinical update of a third-generation anaesthetic
Acta Anaesthesiol Scan, 56 (4): 420- 432
- Jaloszynski P, Kujawski M, Wasowicz M, Szulc R, Szyfter K (1999)
Genotoxicity of inhalation anesthetics halothane and isofluranen in human lymphocytes studied in vitro using the comet assay
Mutat Research, 439: 199-206
- Janshon GP, Dudziak R (1997)
Interaktion von trockenem Atemkalk mit Enfluran und Sevofluran
Anästhesist
- Jauniaux E, Gulbis B, et al. (1998)
Placental propofol transfer and fetal sedation during maternal general anesthesia in early pregnancy
The Lancet, Vol 352, pages 290 – 291
- Jones RM, Conzen P (1996)
Toxikologie und klinische Bedeutung der basen-katalysierten Degradation von Sevofluran zu Compound A
Anästhesist, 45: S 10 -13

- Kandel L, Laster MJ et al. (1995)
Nephrotoxicity in rats undergoing a one-hour exposure to compound A
Anesth Analg, 81: 559 – 563
- Karabiyik L, Sardas S, Polat U, Kocabas NA, Karakaya AE (2001)
Comparison of genotoxicity of sevofluran and isoflurane in human lymphocytes studied in vivo using the comet assay
Mutat Research 492: 99-107
- Karpinski TM, Kostrzevska-Poczekaj M, Stachecki I, Mikstacki A, Szyfter K (2005)
Genotoxicity of the volatile anaesthetic desflurane in human lymphocytes in vitro, established by the comet assay
J Appl Genot., 46 (3): 319- 324
- Keijzer C, Perez RS, de Lange JJ (2007)
Compound A and carbon monoxide production from sevoflurane and seven different types of carbon dioxide absorbent in a patient model
Acta Anaesthesiol Scand, 51(1): 31- 37
- Keller KA, Callan C et al (1995)
Inhalation toxicity study of haloalkene degradant of sevofluran, compound A in Sprague-Dawley rats
Anesthesiology, 83: 1220-1232
- Kharasch ED (1998)
Compound A: Toxikologie und klinische Relevanz
Anästhesist, Supp 1: 47: S 7-10
- Kharasch ED, Jubert C (1999)
Compound A uptake and metabolism to mercapturic acids and 3,3,3-trifluoro-2- fluomethoxypropanoic acid during low-flow sevoflurane anesthesia
- Kharasch ED, Powers KM, Artru AA (2002)
Comparison of Amsorb, Sodalime and Baralyme degradation of volatile anesthetics and formation of carbon monoxide and compound A in swine in vivo
Anesthesiology; 96: 173 -182
- Laster MJ, Eger II EI (2005)
Temperatures in Sodalime during degradation of desflurane, isoflurane and sevoflurane by desiccated Sodalime
Anesth Analg, 101 (3) 753 – 757
- Latt SA (1973)
Localization of sister chromatid exchanges in human chromosomes
Proc.Natn.Acad.Sci USA, 70: 3395-3399
- Latt SA (1974)
Sister chromatid exchanges, indicies of human chromosome damage and repair: detectin by fluorescence and induction by Mitomycin C
Proc.Natn.Acad.Sci USA, 71: 3162 – 3166

- Martin JL, Laster MJ et al. (1996)
Metabolism of compound A by renal cysteine-s-conjugate β -lyase is not the mechanism of compound A- induced renal injury in the rat
Anesth Analg, 82: 770- 774
- Mazze RI, Jamison RL (1997)
Low-flow (1l/min) sevoflurane. Is it safe?
Anesthesiology, 86: 1225 -1227
- Miller (1995)
Textbook of anaesthesiology
- Morio M, Fujii K et al. (1992)
Reaction of sevoflurane and its degradationproducts with soda lime: Toxicity of the by-products
Anesthesiology, 77: 1155 – 1164
- Murphy P, Davies M, Stratford M (1996)
Effect of Propofol and thiopentone on free radical mediated oxidative stress of erythrocyte
Br J Anaesth, 76: 536 – 543
- Murphy P, Myers D, Davies M, Webster NR, Jones JG (1992)
The antioxidant potential of propofol (2,6-diisopropylphenol)
Br J Anaesth, 68: 613 - 618
- Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, Mc Crystal CB, Jones DS, Fee JPH (1999)
Amsorb: A new carbon dioxid absorbent for use in anesthetic breathing systems
Anesthesiology, 91: 1342 – 1348
- Murray JM, Renfrew CW, Bedi A, Mc Crystal CB, Jones DS, Fee JPH (1999)
Amsorb: A new carbon dioxid absorbent for use in anesthetic breathing systems
Anesthesiology, 91: 1342 – 1348
- Njoku D, Laster MJ, Gong DH, Eger II EI, Reed GF, Martin JL (1998)
Biotransformation of halothane, enflurane, isoflurane and desflurane to trifluoroacetylated liver proteins: association between acylation and hepatic injury
Anesth Analg, 84 (1):173 - 178
- Nuscheler M, Conzen P, Schwender D, Peter K (1996)
Fluorinduzierte Nephrotoxizität: Fakt oder Fiktion?
Anästhesist, 45: S 32 – 40
- Nuscheler M, Conzen P, Peter K (1996)
Sevofluran: Metabolismus und Toxizität
Anästhesist, 47: S 24 – 32
- Nuscheler M (1999)
Volatile Anästhetika und Niedrigflußanästhesie
Anästhesist, 48: S 185-187

- Park EH, Kim YJ; Byun DH, Lee JY, Lee JS (1992)
Baseline frequency of sister chromatid exchanges in 142 persons of the general Korean population
Mutation Research, 268: 239 -246
- Patel SS, Goa KL (1995)
Desflurane. A Review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and its efficacy in general anaesthesia
Drugs, 50 (4): 742 - 767
- Perry P, Evans HJ (1975)
Cytological detection of mutagen-carcinogen exposure by sister chromatid exchange Nature, 258: 121 – 125
- Perry P, Wolff S (1975)
New Giemsa method for differential staining of sister chromatids
Nature, 251: 156 -158
- Robbiano L, Mereto E, Morando AM, Pastore P, Brambilla G (1998)
Increased frequency of micronucleated kidney cells in rats exposed to halogenated anesthetics
Mutation Research, 413: 1-6
- Sardas S, Cuhruk H, Karakaya AE, Atakurt Y (1992)
Sister-chromatid exchanges in operating room personnel
Mutant Research, 279:117-120
- Sardas S, Karabiyik L, Aygün N, Karakaya (1998)
DNA damage evaluated by the alkaline comet assay in lymphocytes of humans anaesthetized with Isofluran
Mutat Res.; 418(1):1-6
- Simons PJ, Cockshott ID, Gordon EA, Knott S, Ruane RJ (1991)
Species differences in blood profiles, metabolism and excretion of 14C-propofol after intravenous dosing to rat, dog and rabbit
Xenobiotica, 21: 1243 – 1256
- Spahr-Schopfer I, Vutskits L, Toni N, Buchs PA, Parisi L, Muller D (2000)
Differential neurotoxic effects of propofol on dissociated cortical cells and organotypic hippocampal cultures
Anesthesiology, 92:1408 – 1417
- Stabernack CR, Brown R, Laster MJ, Dudziak R, Eger II EI (2000)
Absorbents differ enormously in their capacity to produce compound A and carbon monoxide
Anesth Analg, 90: 1428 -1435

- Strum DP, Eger II EI (1994)
The degradation, absorption and solubility of volatile anesthetics in soda lime depend on water content
Anesth Analg, 77: 340-348
- Szyfter K, Szulc R, Miksatcki, Stachecki I, Rydzanicz, Jalszynski P (2004)
Genotoxicity of inhalation anaesthetics: DNA lesions generated by Sevofluran in vitro and in vivo
J Appl Genet; 45 (3): 369 -374
- Tatone C, Francione A et al. (1998)
An evaluation of Propofol toxicity on mouse oocytes and preimplantation embryos
Human Reproduction, Vol 13, No2, pp. 430 – 435
- Tomoika S, Nakajo N (2000)
No genotoxic effect of Propofol in Chinese hamster ovary cells: Analysis by sister chromatid exchanges
Acta Anaesthesiologica Scand, 44: 1261 – 1265
- Tucker JD, Auletta A et al. (1993)
Sister chromatid exchange: second report of the Gene-Tox program
Mutation Research, 297: 101 – 180
- Tucker JD, Preston RJ (1996)
Chromosome aberrations, micronuclei, aneuploidy, sister chromatid exchanges and cancer risk assessment
Mutation Research, 365: 147 -159
- Trapani G, Altomare C et al (2000)
Propofol in anesthesia. Mechanism of action, structure-activity relationships and drug delivery
Current Medicinal Chemistry, 7(2): 249 – 271
- Venkatesan T, Amar N (2006)
Genotoxic effects of anaesthetic agents
Acta Anaesthesiol Scand. 50(5): 636-637
- Vincent RD Jr, Syrop CH et al. (1995)
An evaluation of the effect of anesthetic technique on reproductive success after laproscopic pronuclear stage transfer. Propofol/nitrous oxide versus isoflurane/nitrous oxide
Anesthesiology, 82: 352 – 358
- Weiskopf RB (2005)
Implications of chemical and physical properties of desflurane for longer surgery
Anaesthesia, 50 : 9 -13
- White AE, Takehisa S, Eger II EI, Wolff S, Stevens WC, (1979)
Sister chromatid exchanges induced by inhaled anesthetics.
Anesthesiology, 50: 426 - 430

Wiesner G, Schiewe-Langgartner F, Lindner R, Gruber M (2008)
Increased formation of sister chromatid exchanges, but not of mikronuclei, in anaesthetized
exposed to low levels of sevofluran
Anaesthesia, 63 (8): 861 – 864

8. Danksagungen

An dieser Stelle möchte ich Herrn Prof. Dr. F. Wappler sowie Prof. Dr. Dr. J. Schulte am Esch danken für ihre Hilfe bei der Erstellung dieser Dissertation.

Einen besonderen Dank möchte ich P.D. Dr. med T. Krause aussprechen für seinen Überblick, seine fachliche sowie wissenschaftliche Kompetenz und dafür mir bei der praktischen Durchführung behilflich gewesen zu sein.

Ferner möchte ich mich bei Fr. M. Weber aus dem Labor der Anästhesiologischen Klinik bedanken für die Hilfe im Labor, sowie bei Hr. Brose für die Hilfe bei der statistischen Auswertung.

Mein persönlicher Dank geht an meine geliebte Ehefrau Rini sowie meine Kinder Katinka, Lisa & Caspar, die mich während meiner Doktorarbeit stets unterstützt und ermutigt haben, wenn auch sie mich in der Zeit, die ich zur Fertigstellung dieser Dissertation brauchte, entbehren mussten. Danke für den Zuspruch, den frischen Kaffee und die kritischen wie auch klugen Fragen!

9. Lebenslauf

Lebenslauf entfällt aus datenschutzrechtlichen Gründen.

10. Eidesstattliche Versicherung

Ich versichere ausdrücklich, dass ich die Arbeit selbständig und ohne fremde Hilfe verfasst, andere als die von mir angegebenen Quellen und Hilfsmittel nicht benutzt und die aus den benutzten Werken wörtlich oder inhaltlich entnommenen Stellen einzeln nach Ausgabe (Auflage und Jahr des Erscheinens), Band und Seite des benutzten Werkes kenntlich gemacht habe.

Ferner versichere ich, dass ich die Dissertation bisher nicht einem Fachvertreter an einer anderen Hochschule zur Überprüfung vorgelegt oder mich anderweitig um Zulassung zur Promotion beworben habe.

Ich erkläre mich einverstanden, dass meine Dissertation vom Dekanat der Medizinischen Fakultät mit einer gängigen Software zur Erkennung von Plagiaten überprüft werden kann.

Unterschrift: