

## **2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan (Halothan)**

**(CAS-Nr. 151-67-7)**

### **Epidemiologische Untersuchungen:**

In den 70er Jahren sind in mehreren Ländern retrospektive epidemiologische Studien (überwiegend Fragebogenaktionen) zum Einfluss einer Tätigkeit in der Anästhesiologie auf die Schwangerschaft durchgeführt worden. Ein kausaler Zusammenhang mit der Exposition gegenüber anästhetischen Gasen, für die zu dieser Zeit effektive Absaugungsvorrichtungen noch nicht zur Verfügung standen, lag diesen Untersuchungen zwar als Vorstellung zugrunde, konnte aber der Studienanlage entsprechend nicht untersucht werden, weil Expositionsdaten nicht erhoben wurden.

Die meisten dieser Studien dokumentieren einen Zusammenhang zwischen einer Tätigkeit in der Anästhesiologie und einer erhöhten Aborthäufigkeit und/oder einer erhöhten Häufigkeit von angeborenen Anomalien (s. Anhang 1). Sie sind in der Literatur mehrfach einer Kritik unterzogen worden. Probleme bei einer zusammenfassenden Beurteilung sind insbesondere:

1. die mangelnde Erfassung von zahlreichen bekannten individuellen disponierenden Faktoren wie Arzneimittelkonsum, Infektionen, Vorerkrankungen (lediglich die Rauchgewohnheiten und das Alter der Mütter wurden in einigen Studien erfasst),
2. die Existenz von schwer quantifizierbaren arbeitsplatzspezifischen disponierenden Faktoren wie Stress,
3. die Möglichkeit von verfälschten Antworten dadurch, dass den sachkundigen betroffenen Eltern das Ziel der Befragung bekannt war,
4. die Diskrepanzen in den Ereignishäufigkeiten bei vergleichbaren Gruppen in den verschiedenen Studien.

Da ein kausaler Zusammenhang mit der Halothanexposition aus methodischen Gründen nicht hergestellt, sondern nur vermutet werden kann (Halothan war im Untersuchungszeitraum ein vielverwendetes Allgemeinanästhetikum), können die epidemiologischen Studien für die Einstufung von Halothan als reproduktionstoxischer Stoff nur im Sinne eines unterstützenden Hinweises gewertet werden.

### **Tierexperimentelle Untersuchungen:**

Es wurden zahlreiche Untersuchungen, die meisten vor 10-20 Jahren, zum Einfluss von Halothan auf Schwangerschaftsverlauf und Missbildungshäufigkeit bei Ratten und Mäusen, und zwar in sehr unterschiedlichen Dosierungsbereichen von Expositionen in der Nähe der MAK (5 ppm) bis zu anästhetischen Konzentrationen (bei Ratten und Mäusen ebenso wie beim Menschen > 10000 ppm), durchgeführt (Anhang 2). Positivbefunde im anästhetischen Dosierungsbereich sind mit Vorsicht

zu bewerten: Die Effekte könnten auf die Narkose als solche zurückgehen, Kontrollversuche mit anderen Narkoseverfahren sind jedoch in der Regel nicht durchgeführt worden.

Im folgenden werden diejenigen Studien, die gut dokumentiert sind, nach Endpunkten unterteilt aufgeführt; detaillierte Angaben zu diesen Studien sowie weitere, weniger gut dokumentierte Untersuchungen finden sich in Anhang 2.

### **Embryoletale und fetotoxische Effekte:**

Im niedrigen Dosisbereich nahe dem MAK-Wert fanden Popova et al. (1979) bei Ratten, die 4h/d über die gesamte Schwangerschaftsdauer mit 9 ppm behandelt wurden, weniger Mütter mit ausschließlich lebenden Feten und mehr Periimplantationsverluste. Halsey et al. (1981) sahen mit 10 ppm bei Ratten und Bruce et al. (1973) mit 16 ppm bei Mäusen keine Positivbefunde bis auf ein geringfügig verringertes Geburtsgewicht bei den Ratten.

Im höheren Dosierungsbereich stehen Positivbefunden ebenfalls Negativbefunde gegenüber. Wharton et al. (1979) behandelten männliche und weibliche Mäuse 9 Wochen lang und die trächtigen Weibchen dann weiter über 17 Schwangerschaftstage mit Dosierungen ab 1000 ppm (4h/d, 5d/w) und fanden bei den Nachkommen ein verringertes Körpergewicht. 10000 ppm waren maternal toxisch. Lansdown et al. (1976) fanden bei Ratten, die über die ganze Schwangerschaftsdauer mit 1600 ppm (8h/d) behandelt worden waren, ein geringeres Gewicht der Feten. Die Tiere waren nicht paargefüttert, die halothanexponierten Mütter hatten weniger Futter aufgenommen. Mazze et al. fanden bei Ratten nach Exposition der trächtigen Weibchen gegenüber 8000 ppm an drei Tagen (6h/d) ebenfalls eine Verringerung des Fetengewichts; die Gewichtszunahme während der Schwangerschaft war bei den behandelten Müttern geringer. In den genannten drei Studien fand sich kein Hinweis auf erhöhte Resorptionshäufigkeit. Wittmann (1974) verabreichte 8000 ppm nur an einem Tag (6 oder 12h) an den Schwangerschaftstagen 6-10 und fand über alle Behandlungszeitpunkte gemittelt eine erhöhte Aborthäufigkeit. Dagegen sahen Patsalos et al. (1980) bei Ratten nach 5000 ppm vom 5. Schwangerschaftstag an (8h/d), Koeter and Rodier (1986) bei Mäusen nach 5000 ppm nur am 14. Schwangerschaftstag (6h) und Basford and Fink (1968) bei Ratten nach 8000 ppm nur an einem Tag im Zeitraum 6.-10.Tag (12h) keinen Einfluss von Halothan auf das Fetengewicht. Kennedy et al. (1976) fand bei Ratten nach 14000 ppm über 5 Tage (1h/d) keine Substanzeffekte auf Resorptionshäufigkeit und Zahl der lebenden Feten.

### **Morphologische Veränderungen:**

Chang et al (1975; 1976) beschreiben bei Ratten elektronenmikroskopische Veränderungen in Niere und Gehirn nach 10 ppm über die gesamte Schwangerschaft (8h/d, 5d/w). Im höheren Dosierungsbereich ab 1000 ppm werden Ossifikationsverzögerungen und/oder Skelettanomalien von fast allen Arbeitsgruppen, die gezielt danach gesucht hatten, berichtet. Wharton et al. (1979) fanden in der oben zitierten Studie an Mäusen Ossifikationsverzögerungen bei 1000 ppm und zusätzlich Skelettvarianten und eine verzögerte Entwicklung des

Nierenbeckens bei 3000 ppm. Basford and Fink (1968) beobachteten bei eintägiger Exposition von Ratten gegenüber 8000 ppm (12h) zwischen Tag 6 und 10 vermehrt Wirbelanomalien und Lumbalrippen bei Ratten. Mazze et al. (1986) fanden nach Behandlung von Ratten mit 8000 ppm (6h/d) an Tag 14-16 vermehrt Entwicklungsvarianten an inneren Organen, jedoch keine Skelettanomalien. Kennedy et al. (1976) fanden in einer Studie mit 14 000 ppm (1h/d) an Tag 11-15 Ossifikationsstörungen bei Ratten. Dagegen beobachteten Lansdown et al. (1976) bei 1600 und 3200 ppm über die ganze Schwangerschaft (8h/d) bei Ratten keine Ossifikationsverzögerungen. Ein Hinweis auf das Auftreten von Gaumenspalten und fehlenden Gliedmaßen nach eintägiger Behandlung von Mäusen mit 10000 ppm (3h/d; Smith et al. 1971) ist nicht ausreichend detailliert.

### **Postnatale Entwicklungsstörungen:**

Bei Behandlung von Ratten über die gesamte oder annähernd gesamte Dauer der Schwangerschaft und unterschiedlich langer postnataler Behandlung der Nachkommen wurden mit Dosen ab ca. 10 ppm Lerndefizite (Quimby et al. 1975, Levin et al. 1986) und ab 25 ppm Verzögerung von Dendritenwachstum und Synapsenbildung (Uemura et al. 1985 a,b) beschrieben. Bei den genannten Studien wurde eine Behandlung ausschließlich in utero nicht durchgeführt, so dass sie für die Frage der Einstufung von Halothan als reproduktionstoxischer Stoff nur unterstützend herangezogen werden können. Mit höheren Dosierungen wurden auch Untersuchungen nur in utero vorgenommen. So fanden sich bei Mäusen nach Behandlung an Tag 14 mit 5000 ppm (6h; Koeter and Rodier 1986, Rodier and Koeter 1986) Verzögerung der Augen- und Ohrenöffnung sowie der motorischen Entwicklung und Hypoaktivität bei den Jungtieren. Bei eintägiger Behandlung von trächtigen Ratten an Tag 3 oder 7 mit der bereits anästhetischen Dosierung von 12000 ppm fanden Smith et al. (1978) Lerndefizite bei den Nachkommen. Chalon et al (1983) sahen bei 7 Wochen alten Nachkommen von Mäusen, die an den Tagen 14 und 17 mit 20000 ppm (0,5h/d) behandelt worden waren, ein verringertes Hirngewicht.

### **Fertilität:**

Fundierte Positivbefunde liegen nicht vor.

### **Einstufungsvorschlag:**

Fruchtschädigend (entwicklungsschädigend) Kategorie 2 (R 61)

### **Begründung des Einstufungsvorschlags:**

Epidemiologische Untersuchungen zeigen fruchtschädigende Wirkungen bei in der Anästhesiologie beschäftigten Frauen. Ein kausaler Zusammenhang mit einer Halothanexposition kann aus methodischen Gründen nicht hergestellt werden. Aus Tierversuchen liegen eindeutige Nachweise einer fruchtschädigenden Wirkung von Halothan ohne Anzeichen ausgeprägter maternaler Toxizität vor. Es wird deshalb die Einstufung in Kategorie 2 (R61) vorgeschlagen.

## Anhang 1: Epidemiologische Studien:

Die größte Untersuchung ist als nationale Studie in den USA durchgeführt worden (Ad hoc Committee 1974). Es wurden 10235 Schwangerschaften von potentiell exponierten Frauen, 8333 Schwangerschaften von Ehefrauen potentiell exponierter Männer, 3007 Schwangerschaften von Frauen aus Kontrollgruppen und 2613 Schwangerschaften von Ehefrauen von Männern aus Kontrollgruppen erfasst. Als exponiert galten Personen, die 1 Jahr vor der Schwangerschaft und während der Schwangerschaft im OP gearbeitet hatten. Die Aborthäufigkeit war bei exponierten Anästhesistinnen mit 17,1% signifikant größer als bei Kinderärztinnen mit 8,9%, aber nicht größer als bei nichtexponierten Anästhesistinnen (15,7%). Bei exponierten Anästhesieschwestern war die Aborthäufigkeit (17,0%) gegenüber Nichtexponierten (14,4%) und Krankenschwestern aus anderen Bereichen (15,1%) nicht auffällig, beim sonstigen exponierten OP-Personal (19,5%) war sie gegenüber beiden Vergleichsgruppen (beide 15,1%) erhöht. Bei den Ehefrauen exponierter Männer ergab sich kein Unterschied in den Gruppen der Anästhesisten und Anästhesiepfleger, wohl aber beim sonstigen pflegerischen und technischen OP-Personal (18,1%) gegenüber der Kontrollgruppe aus anderen Bereichen (10,0%). Angeborene Anomalien waren bei den Kindern exponierter Anästhesieschwestern mit 9,6% gegenüber nichtexponierten Anästhesieschwestern (5,9%) und anderen Krankenschwestern (7,6%) signifikant vermehrt. Bei den exponierten Anästhesistinnen ergab sich eine Tendenz, bei den sonstigen OP-Schwestern kein Unterschied im Vergleich zu den beiden Kontrollgruppen. Bei den Ehefrauen von exponierten Anästhesisten kamen mit 5,4% signifikant mehr angeborene Anomalien vor als bei den Ehefrauen von Kinderärzten (4,2%). Diese Tendenz zeigt sich auch beim Pflegepersonal, es kommt aufgrund der geringen Fallzahlen jedoch hier nicht zu einer statistischen Signifikanz. Alter und Rauchgewohnheiten wurden in die Auswertung miteinbezogen.

In Großbritannien wurden zwei Studien von Knill-Jones et al. (1972, 1975) durchgeführt. In der ersten wurden 893 Schwangerschaften von Anästhesistinnen und 1835 Schwangerschaften von Ärztinnen anderer Fachrichtungen erfasst. Als exponiert galten Anästhesistinnen, die während des ersten und zweiten Trimenons im OP gearbeitet hatten. Die Aborthäufigkeit war bei den exponierten Anästhesistinnen mit 18,2% signifikant höher als bei den Kontrollen (14,7%). Der Unterschied zu den nichtexponierten Anästhesistinnen (13,7%) war wegen kleinerer Fallzahl nicht signifikant. Die Zahl der angeborenen Anomalien war signifikant höher bei den exponierten (6,5%) als bei den nicht-exponierten (2,5%) Anästhesistinnen, der Unterschied zur Kontrollgruppe (4,9%) war jedoch nicht signifikant. Alle Anästhesistinnen zusammen litten häufiger (12%) an einer Infertilität als die Kontrollgruppe (6%). Rauchgewohnheiten und andere Störfaktoren wurden nicht berücksichtigt.

In der zweiten Studie von Knill-Jones et al. (1975) wurde der Einfluss einer Tätigkeit des Vaters in der Anästhesiologie untersucht. Es wurden 5891 Schwangerschaften bei Ehefrauen von exponierten Anästhesisten und 7296 Schwangerschaften bei Ehefrauen von Ärzten anderer Fachrichtungen erfasst. Die Aborthäufigkeit war in beiden Gruppen gleich. Die Zahl der angeborenen Anomalien war bei den Kindern der exponierten Anästhesisten mit 4,5% signifikant höher als bei der Kontrollgruppe (3,2%); dies ging auf als "minor" klassifizierte Veränderungen zurück. Der

Unterschied blieb signifikant, wenn nachträglich für Alter und Rauchgewohnheiten der Mutter korrigiert wurde.

Ebenfalls in Großbritannien wurde die Studie von Pharoah et al. (1977) durchgeführt. Bei 670 Schwangerschaften von Anästhesistinnen, die zum Konzeptionszeitpunkt im OP arbeiteten, verglichen mit 8380 Schwangerschaften von zum Konzeptionszeitpunkt nicht exponierten Ärztinnen, wurde keine erhöhte Aborthäufigkeit gefunden. Dieses von den oben aufgeführten Studien abweichende Ergebnis kann mit der unterschiedlichen Definition der Exposition zusammenhängen. Die Zahl von Kindern mit Geburtsgewichten < 2500 g war in der exponierten Gruppe signifikant erhöht, auch wenn die Rauchgewohnheiten der Mütter in die Auswertung einbezogen wurden. Die Häufigkeit kardialer Missbildungen war mit 1,38% gegenüber der Kontrollgruppe (0,36%) signifikant erhöht. Im nationalen Mittel lag diese Missbildungshäufigkeit bei 0,66%.

In Dänemark untersuchten Askrog and Harvald (1970) die Schwangerschaftsverläufe bei Anästhesieschwestern, Anästhesistinnen und Ehefrauen von Anästhesisten vor und nach dem Zeitpunkt der Arbeitsaufnahme in der Anästhesiologie. Dadurch ergibt sich für "exponierte" und "nichtexponierte" Schwangerschaften eine Altersdifferenz der Mütter von ca. 4 Jahren. Für alle exponierten Gruppen zusammengenommen ergab sich eine signifikante Häufung von Aborten, perinatalen Todesfällen und Frühgeburten. Insgesamt wurden 392 Schwangerschaften untersucht.

Cohen et al. (1971) fanden bei 67 OP-Schwestern die Aborthäufigkeit (29,7%) gegenüber anderen Krankenschwestern (8,8%) erhöht, ähnlich bei 50 Anästhesistinnen (37,8%) gegenüber 81 anderen Ärztinnen (10,3%). Die exponierten Mütter waren im Mittel 3-4 Jahre älter als die nichtexponierten; die Rauchgewohnheiten unterschieden sich nicht. In der exponierten Gruppe kam es früher (8. Woche) zum Abort als in der nichtexponierten Gruppe (10. Woche).

Corbett et al. (1974) erfassten 695 Schwangerschaften von Anästhesieschwestern im US-Staat Michigan. Bei 434 davon waren die Mütter während der Schwangerschaft im OP tätig, bei 261 nicht. Die Zahl der Kinder mit angeborenen Anomalien war in der exponierten Gruppe mit 16,4% gegenüber der nichtexponierten Gruppe (5,7%) erhöht. Dies kam durch Zunahme von Hautanomalien, kavernen Hämangiomen, Leistenhernien und muskuloskeletalen Anomalien zustande; andere Anomalien, incl. kardialer Missbildungen, traten nicht vermehrt auf.

In Deutschland stellten Garstka et al. (1975) bei 162 Schwangerschaften von exponierten Anästhesistinnen mit 17,9% eine erhöhte Aborthäufigkeit fest, verglichen mit 151 Schwangerschaften, bei denen keine Exposition von Mutter oder Vater vorgelegen hatte (10,6%). Die Zahl der Frühgeburten war mit 19,7% gegenüber 13,3% erhöht, ebenso die Zahl der angeborenen Anomalien mit 10,2% gegenüber 4,4%. Diese Autoren fragten Anästhesistinnen und Anästhesisten mit missgebildeten Kindern explizit nach der Halothanexposition, die mit im Mittel 1;8 Jahren vor und 6-7 Monaten während der Schwangerschaft angegeben wurde.

In einer indischen Studie (Mirakhur et al. 1975) war bei Anästhesistinnen die Aborthäufigkeit auf 18,4% gegenüber einer Kontrollgruppe mit 5,9% erhöht; bei Anästhesieschwestern lag der Anteil der angeborenen Missbildungen bei 3,9% gegenüber 1,8% bei den Kontrollen.

Einen Hinweis auf die Rolle von Stress bei der erhöhten Aborthäufigkeit von Anästhesiepersonal gibt die Studie von Rosenberg et al.(1973). Sie vergleichen 4 Gruppen von finnischen Krankenschwestern: Anästhesieschwestern, andere OP-Schwestern, Schwestern auf Intensivstationen und Schwestern auf anderen Stationen. Zwar war die Aborthäufigkeit bei den beiden im OP beschäftigten Gruppen mit 19,5% gegenüber den beiden nicht im OP beschäftigten Gruppen (11,4%) signifikant erhöht, doch verdankte sich dies ausschließlich der geringeren Häufigkeit bei Schwestern auf "normalen" Stationen (8,3%). Schwestern, die auf der Intensivstation arbeiten, lagen in der Aborthäufigkeit (16,7%) im Bereich der Anästhesieschwestern (15,0%) und anderen OP-Schwestern (21,5%). Bei den Anästhesieschwestern kam häufiger ein vermindertes Geburtsgewicht vor. Die Halothanexposition schätzten die Anästhesieschwestern auf einer Skala von 0 bis 3 im Mittel auf 2,3, die anderen OP-Schwestern auf 1,5.

In einer späteren finnischen Studie untersuchten Rosenberg and Vanttinen (1978) die Schwangerschaftsverläufe bei Exposition von Anästhesist(inn)en mit einer Kontrollgruppe von Kinderärzt(inn)en. Die Aborthäufigkeit war bei den Anästhesistinnen und Ehefrauen von Anästhesisten (248 Schwangerschaften) mit 10,1% nicht erhöht gegenüber der Kontrollgruppe (266 Schwangerschaften) mit 13,2%. Die Aborte fanden in der exponierten Gruppe früher (8,2 Wochen) als in der Kontrollgruppe (10,9 Wochen) statt.

In einer schwedischen Studie fanden Ericson and Källén (1979) keinen Einfluss einer Tätigkeit in der Anästhesiologie auf die Häufigkeit eines drohenden Aborts, auf das Geburtsgewicht, die perinatale Mortalität und die Häufigkeit von kongenitalen Missbildungen bei 494 Schwangerschaften. Die Zahl der verkürzten Schwangerschaften < 37 Wochen war erhöht. Angaben zur Aborthäufigkeit werden nicht gemacht, da nur ausgetragene Schwangerschaften untersucht wurden. Bei der Datensammlung wurden die Angaben in Beschäftigungs- und Geburtsregistern verwendet; auf persönliche Befragungen wurde verzichtet, so dass eine Verfälschung der Angaben durch Vorinformationen vermieden wurde. Nach Ansicht der Autoren ist deshalb ihr Negativergebnis von besonderer Validität.

Fishel et al (1987) berichten, dass die Erfolgsrate von Embryoimplantationen nach in vitro-Fertilisation unter Anästhesie mit Halothan mit 17% signifikant niedriger lag als unter Anästhesie mit Enfluran (34%). Critchlow et al. (1991) geben an, dass nach Gametentransfer unter Halothananästhesie im Gegensatz zu Enflurananästhesie keine Schwangerschaft ausgetragen wurde.

## **Anhang 2: Tierexperimentelle Untersuchungen:**

### **Untersuchungen mit Expositionen in der Nähe des MAK-Werts:**

Popova et al. (1979) behandelten Ratten über die gesamte Dauer der Schwangerschaft mit 9 ppm (4h/d; 7d/w). Die Zahl der Mütter mit lebenden Feten war vermindert, die von Müttern mit Periimplantationsverlusten erhöht. Wurden männliche Tiere 6 Monate mit dem gleichen Protokoll behandelt und dann mit unbehandelten Weibchen verpaart, so war ebenfalls die Zahl der Mütter mit lebenden Feten vermindert und die der Mütter mit Periimplantationsverlusten erhöht. Die Zahl der befruchteten Weibchen pro behandeltem Männchen war statistisch nicht signifikant vermindert, besonders wenn die Behandlungsdauer auf 8 Monate ausgedehnt wurde.

Chang et al (1975; 1976) fanden nach Behandlung von Ratten mit 10 ppm (8h/d; 5d/w) über die gesamte Dauer der Schwangerschaft bei den Feten elektronenmikroskopisch fassbare Veränderungen in der Niere und im Cortex. Eine statistische Aufarbeitung der Daten erfolgte nicht. Makroskopische Veränderungen wurden nicht beobachtet.

Quimby et al. (1975) exponierten Ratten über die gesamte Dauer der Schwangerschaft gegenüber 8-12 ppm (8h/d; 5d/w) und führten diese Behandlung postnatal noch 60 Tage bei den Nachkommen weiter. Die Tiere wiesen in zwei Lerntest eine erhöhte Fehlerhäufigkeit auf. Expositionen ausschließlich in utero wurden nicht durchgeführt.

Bowman and Smith (1977) fanden nach Verabreichung von 10, 50 und 100 ppm (kontinuierlich) und Weiterbehandlung der Nachkommen über 4 Wochen nach der Geburt verminderte Serotoninspiegel in bestimmten Hirnregionen. Expositionen ausschließlich in utero wurden nicht durchgeführt.

Halsey et al. (1981) fanden nach Vorbehandlung mit 10 ppm (8h/d; 5d/w) von männlichen Ratten über 2 Monate und von weiblichen Ratten über 1 Monat sowie Weiterführung dieser Behandlung über die gesamte Schwangerschaftsdauer keine erhöhte Aborthäufigkeit, die Zahl der Schwangerschaften war nicht vermindert. Bei kombinierter Auswertung aller Versuchsgruppen ergab sich eine geringfügige Abnahme des Fetengewichts. Skelettmissbildungen waren nicht vermehrt.

Bruce et al. (1973) behandelten männliche und weibliche Mäuse 6 Wochen lang mit 16 ppm (7h/d; 5d/w) und verpaarten die Tiere dann unkontrolliert unter 18 Tage lang weitergeführter Exposition. Es wurden keine Einflüsse auf die Zahl der Schwangerschaften, Implantations- und Resorptionshäufigkeit und Häufigkeit von Skelettanomalien beobachtet.

Levin and Bowman (1986) exponierten Ratten vom 2.Tag der Schwangerschaft an gegenüber 12,5 ppm (kontinuierlich) und die Nachkommen weiter über 30 oder 60 Tage mit der gleichen Dosierung. Diese Tiere zeigten Lerndefizite in zwei Tests, die 60 Tage postnatal behandelte Gruppe auch noch in einem dritten. Die gleiche Arbeitsgruppe fand bei Exposition gegenüber 25 ppm (8h/d; 5d/w) vom zweiten Tag der Schwangerschaft an und 60 Tage postnatal eine Verminderung des Dendritenwachstums (Uemura et al. 1985a) und der Synapsendichte (Uemura et al. 1985b); dieser Befund war noch deutlicher ausgeprägt, wenn 100 ppm nach diesem Behandlungsschema oder 25 ppm kontinuierlich verabreicht wurden. Mit 100 ppm

(8h/d; 5d/w) traten diese Effekte auch bei 30tägiger postnataler Behandlung auf (Levin et al. 1987). Versuche mit Exposition ausschließlich in utero wurden nicht durchgeführt.

Exposition von männlichen Ratten 12 Tage lang vor der Verpaarung mit 50 ppm (8h/d; 7d/w) führte nicht zur Beeinträchtigung der Fertilität und zur Erhöhung von Aborthäufigkeit und Missbildungshäufigkeit (Pope and Persaud 1982).

Corbett et al. (1976) berichten in einem Abstract, dass bei kontinuierlicher Verabreichung von 100 ppm über die gesamte Schwangerschaftsdauer keine embryoletalen Effekte auftraten.

Nagelhout et al. (1987) exponierten Ratten vom 3.Tag der Schwangerschaft an gegenüber 250 und 500 ppm (8h/d; 5d/w) und die Nachkommen 10 Tage lang weiter mit der gleichen Dosierung. Bei diesen Tieren waren am 17.Lebenstag Körpergewicht und Hirngewicht vermindert; die Aktivität einer als Myelinmarker dienenden Phosphodiesterase im Gehirn war ebenfalls vermindert. Exposition ausschließlich in utero wurde nicht vorgenommen.

Lansdown et al. (1976) fanden nach Exposition von Ratten über die gesamte Schwangerschaftsdauer gegenüber 1600 ppm (8h/d; 7d/w;) keine erhöhte Resorptionshäufigkeit, aber ein vermindertes Gewicht der Feten, welches sie auf eine verringerte Futteraufnahme der trächtigen Weibchen zurückführten. Ossifikationsstörungen wurden nicht beobachtet. Dieser Effekt ergab sich auch bei 3200 ppm (Pope et al.1978). Behandlung nur an den Tagen 8-12 der Schwangerschaft mit 50 - 3200 ppm (8h/d; 7d/w) ergab keine Auffälligkeiten bezüglich Resorptionshäufigkeit, Gewicht der Feten und Ossifikationszustand.

Wharton et al. (1978, 1979) behandelten männliche und weibliche Mäuse vor der Verpaarung 9 Wochen lang mit 500 ppm (0,5 oder 2 h/d; 7d/w) oder mit 1000 ppm (4h/d; 7d/w) und die trächtigen Tiere dann 17 Schwangerschaftstage mit dem gleichen Protokoll. Es wurden keine Hinweise auf Fertilitätsstörungen oder embryo- und fetotoxische Wirkungen gefunden. Eine parallel angelegte Studie ebenfalls mit 1000, 3000 oder 10000 ppm (4h/d; 5d/w; während der Verpaarung und der Schwangerschaft 7d/w) ergab in der niedrigsten Dosisgruppe (1000 ppm) eine Verminderung des Gewichts der Nachkommen am 4. und 7. Lebenstag sowie Ossifikationsverzögerungen; Fertilität und Resorptionshäufigkeit waren unbeeinflusst. Bei 3000 ppm war das Gewicht am 1. Lebenstag vermindert, Ossifikationsstörungen, Skelettvarianten und verzögerte Entwicklung des Nierenbeckens wurden beobachtet. Die Fertilität, gemessen als Zahl der trächtigen Tiere, war gesenkt. Die Dosis von 10000 ppm erwies sich als maternal (und paternal) toxisch; Fertilitätsstörungen, Embryotoxizität und morphologische Anomalien waren in dieser Gruppe stark ausgeprägt. Wurden nur die trächtigen Tiere vom 6. bis zum 15. Schwangerschaftstag an mit dem zuletzt genannten Protokoll behandelt, so wurden bei 1000 ppm (0,4 h/d) Skelettanomalien gesehen; auch hier waren 10000 ppm maternaltoxisch. Eine Fertilitätsstudie an männlichen Mäusen über 17 Wochen mit 3000 ppm (4h/d; 5d/w) ergab keinen auffälligen Befund.

Schmidt (1977) behandelte Mäuse aus zwei Stämmen mit 2900 ppm (0,5 oder 3h/d) vom 1.bis 14. Schwangerschaftstag oder mit 7300 ppm (0,5h) vom 1. bis 14. Schwangerschaftstag, vom 7. bis 14. Schwangerschaftstag oder nur am 9. Schwangerschaftstag. Die Ergebnisse wurden keiner statistischen Auswertung unterzogen. Die Zahl der Präimplantationsverluste und der Resorptionen war bei den

höheren Expositionen offenbar vermehrt. Es fand sich eine Tendenz zu Missbildungen, die in einem i.p.-Versuch wesentlich deutlicher wurde.

Behandlung von Mäusen nur am 14. Tag der Schwangerschaft mit 5000 ppm (6h) bewirkte keine Verminderung des Geburtsgewichtes; bei den Nachkommen war eine Entwicklungsverzögerung (Augen- und Ohrenöffnung, Righting-Reflex, Laufenlernen) (Koeter and Rodier 1986) sowie im Alter von 6 Monaten eine Hypoaktivität (Rodier and Koeter 1986) zu verzeichnen.

In einem nur als Abstract vorliegenden Bericht geben Lane et al. (1981) an, dass Behandlung von Ratten am 9. Schwangerschaftstag mit 5500 - 6000 ppm (kontinuierlich) keinen Einfluss auf Resorptionshäufigkeit und Missbildungshäufigkeit hatte.

Wiggins et al. (1979) behandelten Ratten vom 2. Schwangerschaftstag an und nach der Geburt die Nachkommen weitere 5 Tage mit 5000 ppm (3h/d). Sie fanden eine Reduktion der Myelinsynthese.

Patsalos et al. (1980) behandelten Ratten mit 5000 ppm (8h/d; 7d/w) vom 5. bis 21. Schwangerschaftstag. Sie fanden keinen Einfluss auf Körpergewicht, Hirngewicht, Verhaltensentwicklung und Myelinsynthese; ein Einfluss trat nur bei postnataler Exposition auf.

Basford and Fink (1968) behandelten Ratten jeweils einen Tag im Zeitraum vom 6. bis zum 10. Schwangerschaftstag mit 8000 ppm (12h). Sie fanden vermehrt Wirbelanomalien nach Exposition am 8. und 9. Tag und vermehrtes Auftreten von Lumbalrippen nach Behandlung am 8.-10. Tag. Ein Einfluss auf die Resorptionshäufigkeit und das Fetengewicht wurde nicht festgestellt.

Mazze et al. (1986) fanden nach Behandlung von Ratten mit 8000 ppm (6h/d) über Tag 8-10, 11-13 oder 14-16 der Schwangerschaft eine Verringerung des Fetengewichts, jedoch keine Vermehrung von Resorptionen oder Missbildungen. Allerdings wurden vermehrt Entwicklungsvarianten an inneren Organen gesehen.

In einer Studie an Ratten mit Halothan/N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> versus N<sub>2</sub>O/O<sub>2</sub> verabreichten Wittmann et al. (1974) 8000 oder 12000 ppm (6h/d bzw. 12h/d) jeweils einen Tag zwischen 6. und 10. Schwangerschaftstag. Über alle Behandlungszeitpunkte gemittelt war die Zahl der Aborte erhöht

In einem nur als Abstrakt vorliegenden Bericht geben Smith et al. (1971) an, dass Exposition von Mäusen gegenüber 10000 und 15000 ppm (3h) an Tag 13 oder 14 der Schwangerschaft Missbildungen hervorriefen.

### **Untersuchungen mit anästhetischen Dosierungen (> 10000 ppm):**

Smith et al. (1978) behandelten Ratten 5 min mit 25000 ppm und anschließend 115 min mit 12000 ppm am 3., 7. oder 17. Schwangerschaftstag. Diese Tiere wiesen bei Untersuchung ab dem 75. Lebenstag in zwei Lerntests Defizite auf, wenn die Behandlung am 3. oder 7. Tag erfolgt war.

Kennedy et al. (1976) exponierten Ratten jeweils 5 Tage lang an Tag 1-5, 6-10 und 11-15 der Schwangerschaft gegenüber 14000 ppm (1h/d). Auf die Fertilität der Weibchen, auf die Resorptionshäufigkeit und die Zahl der lebenden Feten hatte diese Behandlung keinen Einfluss. Es fanden sich aber vermehrt - nicht im Detail

dokumentierte - Ossifikationsstörungen nach Behandlung an Tag 11-15, die von den Autoren als nicht substanzspezifisch gewertet werden. Behandlung der männlichen Tiere vor der Verpaarung hatte keinen Einfluss auf die Schwangerschaft. Wurden Kaninchen mit 23000 ppm nach dem gleichen Schema wie die Ratten behandelt, ergab sich kein Einfluss auf Fertilität, Resorptionen, Zahl der lebenden Feten und Missbildungshäufigkeit.

Im Abstrakt einer Dissertation berichtet Schwetz (1970), dass Behandlung von Ratten mit 23000 ppm (1h/d) an den Tagen 9-11 oder 13-15 bzw. von Mäusen mit 14000 ppm (1h/d) an den Tagen 8-10 oder 12-14 der Schwangerschaft einen Anstieg von Resorptionen und Skelettanomalien sowie ein vermindertes Wachstum der Feten zur Folge hatte.

Jacobsen et al. (1970) exponierten Mäuse am 7., 8. oder 9. Schwangerschaftstag gegenüber 15000 ppm (3h). Eine statistische Auswertung wurde nicht durchgeführt, es gab Hinweise auf vermehrte Resorptionshäufigkeit, vermindertes Gewicht der Feten und Ossifikationsdefizite.

Chalon et al. (1983) behandelten Mäuse an den Tagen 14 und 17 der Schwangerschaft mit 20000 ppm (0,5 h/d). Diese Tiere wiesen mit 7 Wochen ein geringeres Hirngewicht auf.

#### **Literatur:**

- [1] Ad Hoc Committee (1974): Occupational disease among operating room personnel: A National Study. Report of an Ad Hoc Committee on the Effect of Trace Anesthetics on the Health of Operating Room Personnel, American Society of Anesthesiologists. *Anesthesiology* 41: 321.
- [2] Askrog V, B Harvald (1970): Teratogen effekt af inhalationsanaesthetika. *Nordisk Medicin* 16: 498.
- [3] Basford AB, BR Fink (1968): The teratogenicity of halothane in the rat. *Anesthesiology* 29: 1167.
- [4] Bowman RE, RF Smith (1977): Behavioral and neurochemical effects of prenatal halothane. *Environ Health Perspec* 21: 189.
- [5] Bruce DL (1973): Murine fertility unaffected by traces of halothane. *Anesthesiology* 38: 473.
- [6] Chang LW, AW Dudley, YK Lee, J Katz (1975): Ultrastructural studies on the pathological changes in the neonatal kidney following in utero exposure to halothane. *Environm Res* 10: 174.
- [7] Chang LW, AW Dudley, J Katz (1976): Pathological changes in the nervous system following in utero exposure to halothane. *Environm Res* 11: 40.
- [8] Chalon J, D Hillman, S Gross, M Eisner, CK Tang, H Turndorf (1983): Intrauterine exposure to halothane increases murine postnatal autotolerance to halothane and reduces brain weight. *Anesth Analg* 62: 565.
- [9] Cohen EN, JW Bellville, BW Brown (1971): Anesthesia, pregnancy, and miscarriage: A study of operating room nurses and anesthesiologists. *Anesthesiology* 35: 343.

- [10] Corbett TH, RG Cornell, JL Endres, K Lieding (1974): Birth defects among children of nurseanesthetists. *Anesthesiology* 4: 341.
- [11] Corbett TH et al. (1976): Ann. Meeting. Amer Soc of Anesthesiologists, Abstr. of Papers. S. 139.
- [12] Critchlow BM, Z Ibrahim, BJ Pollard (1991): General anaesthesia for gamete intra-fallopian transfer. *Eur J Anaesthesiol* 8: 381.
- [13] Ericson A, B Källén (1979): Survey of infants born in 1973 or 1975 to swedish women working in operating rooms during their pregnancies. *Anesth Analg* 58: 302.
- [14] Fishel S, J Webster, B Faratian, P Jackson (1987): General anaesthesia for intrauterine placement of human conceptuses after in vitro fertilization. *J In Vitro Fert Embryo Transf.* 4: 260.
- [15] Garstka G, KL Wagner, M Hamacher (1975): Schwangerschaftskomplikationen bei Anästhesistinnen. *Geburtsh. u. Frauenheilk.* 35: 826.
- [16] Greim H (1989): Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründungen von MAK-Werten: 2-Brom-2-chlor-1,1,1-trifluorethan (Halothan), Nachtrag zum Kapitel Schwangerschaft., Seiten 2-5, VCH, Weinheim.
- [17] Halsey MJ, CJ Green, SJ Monk, C Doré, JF Knight, NP Luff (1981): Maternal and paternal chronic exposure to enflurane and halothane: fetal and histological changes in the rat. *Br J Anaesth* 53: 203.
- [18] Jacobsen L, V Kruse, B Träff (1970): Eksperimentelle studier over halotans mulige teratogene effect. *Nordisk Med* 23: 941.
- [19] Kennedy GL, SH Smith, ML Keplinger, JC Calandra (1976): Reproductive and teratologic studies with halothane. *Toxicol Appl Pharmacol* 35: 467.
- [20] Knill-Jones RP, DD Moir, LV Rodrigues, AA Spence (1972): Controlled survey of women anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 1: 1326.
- [21] Knill-Jones RP, BJ Newman, AA Spence (1975): : Controlled survey of male anaesthetists in the United Kingdom. *Lancet* 2: 807.
- [22] Koeter HBWM, PM Rodier (1986): Behavioral effects in mice exposed to nitrous oxide or halothane: prenatal vs. postnatal exposure. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8: 189.
- [23] Lansdown ABG, WDB Pope, MJ Halsey, PE Bateman (1976): Analysis of fetal development in rats following maternal exposure to subanesthetic concentrations of halothane. *Teratology* 13: 299.
- [24] Lane GA, PM DuBoulay, AR Tait, M Taylor-Busch, PJ Cohen (1981): Nitrous oxide is teratogenic: halothane is not. *Anesthesiology* 55: A 252.
- [25] Levin ED, RE Bowman (1986): Behavioral effect of chronic exposure to low concentrations of halothane during development in rats. *Anesth Analg* 65: 653.
- [26] Levin ED, E Uemura, R DeLuna, P Franks, RE Bowman (1987): Neurobehavioral effects of chronic halothane exposure during developmental and juvenile periods in the rat. *Exp Neurol* 98: 584.

- [27] Mazze RI, M Fujinaga, SA Rice, SB Harris, JM Baden (1986): Reproductive and teratogenic effects of nitrous oxide, halothane, isoflurane, and enflurane in Sprague-Dawley rats. *Anesthesiology* 64: 339.
- [28] Mirakhur RK, AV Badve (1975): Pregnancy and anesthetic practice in india. *Anesthesia* 30: 18.
- [29] Nagelhout JJ, RTL Ferdinand, FC Beuthin (1986): Effect of halothane on brain 2',3',-cyclic nucleotide 3'-phosphodiesterase during neurodevelopment in the rat. *Res Commun Chem Pathol Pharmacol* 53: 261.
- [30] Patsalos PN., BM Rigot, RC Wiggins (1980): A halothane related effect on rat brain myelination: a comparison of chronic prenatal or postnatal exposure. *J Neurochem* 35: 412.
- [31] Pharoah POD, E Alberman, P Doyle (1977): Outcome of pregnancy among women in anaesthetic practice. *The Lancet* 1: 34.
- [32] Pope WDB, MJ Halsey, ABG Lansdown, A Simmonds, PE Bateman (1978): Fetotoxicity in rats following chronic exposure to halothane, nitrous oxide, or methoxyflurane. *Anesthesiology* 16: 11.
- [33] Pope WDP, TVN persaud (1982): Fertility and reproduction after male rat exposure to halothane. *Exp Pathol.* 22: 59.
- [34] Popova S, T Virgieva, J Atanasova, A Atamasov, B Sahatchiev (1979): Embryotoxicity and fertility study with halothane subanesthetic concentration in rats. *Acta anaesth. scand* 23: 505.
- [35] Quimby KL, J Katz, RE Bowman (1975): Behavioral consequences in rats from chronic exposure to 10 ppm halothane during early development. *Anaesth Analg* 54: 528.
- [36] Rodier PM, Koeter HB (1986): General activity from weaning to maturity in mice exposed to halothane or nitrous oxide. *Neurobehav Toxicol Teratol* 8: 195.
- [37] Rosenberg P, A Kirves (1973): Miscarriages among operating theatre staff. *Acta anaesth. scand. Suppl.* 53: 37.
- [38] Rosenberg PH, H Vanttinen (1978): Occupational hazards to reproduction and health in anaesthetists and paediatricians. 22: 202.
- [39] Smith BE, LE Usubiaga, SB Lehrer (1971): Cleft palate induced by halothane anesthesia in C-57 black mice. *Teratology* 4: 242.
- [40] Smith RF, RE Bowman, J Katz (1978): Behavioral effects of exposure to halothane during early development in the rat. *Anesthesiology* 49: 319.
- [41] Schmidt R (1977): Experimentelle Untersuchungen zur pränataltoxikologischen Wirkung von Halan. *Gesamte Hyg.* 23: 623.
- [42] Schwetz BA (1979): Teratogenicity of maternally administered volatile anesthetic in mice and rats. *Dissertation Abstr Intern* 31: 3599-B.
- [43] Uemura E, WP Ireland, ED Levin, RE Bowman (1985): Effects of halothane on the development of rat brain: a Golgi study of dendritic growth. *Exp Neurol* 89: 503.

- [44] Uemura E, ED Levin, RE Bowman (1985): Effects of halothane on synaptogenesis and learning behavior in rats. *Exp Neurol* 89: 520.
- [45] Wharton RS, RI Mazze, JM Baden, BA Hitt, JR Dooley (1978): Fertility, Reproduction and postnatal survival in mice chronically exposed to halothane. *Anesthesiology* 48: 167.
- [46] Wharton RS, AI Wilson, RI Mazze, JM Baden, SA Rice (1979): Fetal morphology in mice exposed to halothane. *Anesthesiology* 51: 532.
- [47] Wiggins RC, GN Fuller, JM Astrello, BM Rigor (1979): Decreased myelin synthesis in developing rats following repeated pre- and perinatal exposure to subanesthetic amounts of halothane. *J Neurochem* 33: 361.
- [48] Wittmann R, A Doenicke, H Heinrich, H Pausch (1974): Die abortive Wirkung von Halothane. *Anaesthesist* 23: 30.