

Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen und Tetrachlorethen – Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut mittels Headspace-GC-MS

Keywords

Chlorierte Kohlenwasserstoffe;
Biomonitoring; Blut; Headspace-
Gaschromatographie;
massenspektrometrische
Detektion

Biomonitoring-Methode

T. Göen^{1,2,*}

J. Müller¹

B. Roßbach³

K. Lüddens-Dämgen³

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

¹ Methodenentwicklung, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

² Leitung der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Methodenprüfung, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Str. 67, 55131 Mainz

⁴ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: T. Göen (thomas.goeen@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Göen T, Müller J, Roßbach B,
Lüddens-Dämgen K,
Hartwig A, MAK Commission.
Dichlormethan, Trichlormethan,
Tetrachlormethan,
1,2-Dichlorethan,
1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen
und Tetrachlorethen –
Bestimmung von chlorierten
Kohlenwasserstoffen in Blut
mittels Headspace-GC-MS.
Biomonitoring-Methode. MAK
Collect Occup Health Saf. 2021
Dez;6(4):Doc098.
DOI: [https://doi.org/10.34865/
bi7509d6_4or_2or](https://doi.org/10.34865/bi7509d6_4or_2or)

Manuskript abgeschlossen:
28 Okt 2020

Publikationsdatum:
30 Dez 2021

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



Abstract

The working group “Analyses in Biological Materials“ of the Permanent Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area developed and verified the presented biomonitoring method.

The analytical method described herein allows the simultaneous determination of dichloromethane, trichloromethane, tetrachloromethane, 1,2-dichloroethane, 1,1,1-trichloroethane, trichloroethene, and tetrachloroethene in blood. For determination, the blood samples are injected into sealed headspace sample vials and equilibrated at 50 °C for one hour in a headspace-autosampler. Afterwards, an aliquot is withdrawn from the sample headspace and is transferred to the gas chromatograph and analysed by mass spectrometry. Calibration standards are prepared in sheep blood and processed analogously to the samples to be analysed.

1 Kenndaten der Methode

Matrix	Blut
Analytisches Messprinzip	Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion

Parameter und entsprechende Arbeitsstoffe

Arbeitsstoff	CAS-Nr.	Parameter	CAS-Nr.
Dichlormethan	75-09-2	Dichlormethan	75-09-2
Trichlormethan	67-66-3	Trichlormethan	67-66-3
Tetrachlormethan	56-23-5	Tetrachlormethan	56-23-5
1,2-Dichlorethan	107-06-2	1,2-Dichlorethan	107-06-2
1,1,1-Trichlorethan	71-55-6	1,1,1-Trichlorethan	71-55-6
Trichlorethen	79-01-6	Trichlorethen	79-01-6
Tetrachlorethen	127-18-4	Tetrachlorethen	127-18-4

Zuverlässigkeitskriterien

Dichlormethan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,80\%$ bzw. $7,61\%$
	Streubereich	$u = 20,3\%$ bzw. $17,6\%$
bei einer dotierten Konzentration von $87,9\ \mu\text{g}$ bzw. $238\ \mu\text{g}$ Dichlormethan pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen		
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,92\%$
	Streubereich	$u = 21,6\%$
bei einer dotierten Konzentration von $94,5\ \mu\text{g}$ Dichlormethan pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen		
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 88,7\%$, $91,8\%$ bzw. $97,6\%$
bei einer dotierten Konzentration von $14,1\ \mu\text{g}$, $81,3\ \mu\text{g}$ bzw. $706\ \mu\text{g}$ Dichlormethan pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$1,0\ \mu\text{g}$ Dichlormethan pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	$3,0\ \mu\text{g}$ Dichlormethan pro Liter Blut	

Trichlormethan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,29\%$ bzw. $8,94\%$
	Streubereich	$u = 21,4\%$ bzw. $20,6\%$
bei einer dotierten Konzentration von $23,3\ \mu\text{g}$ bzw. $101\ \mu\text{g}$ Trichlormethan pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen		
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,00\%$
	Streubereich	$u = 15,3\%$
bei einer dotierten Konzentration von $17,5\ \mu\text{g}$ Trichlormethan pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen		

Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 89,0\%$, $91,7\%$ bzw. $95,2\%$ bei einer dotierten Konzentration von $1,64\ \mu\text{g}$, $9,45\ \mu\text{g}$ bzw. $82,1\ \mu\text{g}$ Trichlormethan pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen
Nachweisgrenze:	0,8 μg Trichlormethan pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,4 μg Trichlormethan pro Liter Blut	

Tetrachlormethan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,51\%$ bzw. $8,62\%$
	Streubereich	$u = 19,6\%$ bzw. $19,9\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $2,99\ \mu\text{g}$ bzw. $11,6\ \mu\text{g}$ Tetrachlormethan pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 12,9\%$
	Streubereich	$u = 28,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,68\ \mu\text{g}$ Tetrachlormethan pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 75,2\%$, $79,3\%$ bzw. $88,8\%$ bei einer dotierten Konzentration von $0,338\ \mu\text{g}$, $1,94\ \mu\text{g}$ bzw. $16,9\ \mu\text{g}$ Tetrachlormethan pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen
Nachweisgrenze:	0,1 μg Tetrachlormethan pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	0,3 μg Tetrachlormethan pro Liter Blut	

1,2-Dichlorethan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,09\%$ bzw. $4,15\%$
	Streubereich	$u = 11,7\%$ bzw. $9,57\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $7,93\ \mu\text{g}$ bzw. $138\ \mu\text{g}$ 1,2-Dichlorethan pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,71\%$
	Streubereich	$u = 16,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $9,20\ \mu\text{g}$ 1,2-Dichlorethan pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 86,0\%$, $90,0\%$ bzw. $93,9\%$ bei einer dotierten Konzentration von $3,01\ \mu\text{g}$, $17,3\ \mu\text{g}$ bzw. $150\ \mu\text{g}$ 1,2-Dichlorethan pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen
Nachweisgrenze:	0,1 μg 1,2-Dichlorethan pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	0,3 μg 1,2-Dichlorethan pro Liter Blut	

1,1,1-Trichlorethan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,45\%$ bzw. $6,06\%$
	Streubereich	$u = 21,8\%$ bzw. $14,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $132\ \mu\text{g}$ bzw. $326\ \mu\text{g}$ 1,1,1-Trichlorethan pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen	

Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,43 \%$
	Streubereich	$u = 16,2 \%$
bei einer dotierten Konzentration von 172 μg 1,1,1-Trichlorethan pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen		
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 79,3 \%, 83,3 \%$ bzw. 90,9 %
	bei einer dotierten Konzentration von 13,6 μg , 78,3 μg bzw. 680 μg 1,1,1-Trichlorethan pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,1 μg 1,1,1-Trichlorethan pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	0,3 μg 1,1,1-Trichlorethan pro Liter Blut	

Trichlorethen

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,78 \%$ bzw. 9,91 %
	Streubereich	$u = 17,9 \%$ bzw. 22,8 %
bei einer dotierten Konzentration von 110 μg bzw. 221 μg Trichlorethen pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen		
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,14 \%$
	Streubereich	$u = 15,6 \%$
bei einer dotierten Konzentration von 111 μg Trichlorethen pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen		
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 81,3 \%, 84,2 \%$ bzw. 84,9 %
	bei einer dotierten Konzentration von 4,80 μg , 27,6 μg bzw. 240 μg Trichlorethen pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,1 μg Trichlorethen pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	0,3 μg Trichlorethen pro Liter Blut	

Tetrachlorethen

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,92 \%$ bzw. 8,77 %
	Streubereich	$u = 22,9 \%$ bzw. 20,2 %
bei einer dotierten Konzentration von 88,4 μg bzw. 486 μg Tetrachlorethen pro Liter Blut und $n = 9$ Bestimmungen		
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,84 \%$
	Streubereich	$u = 17,1 \%$
bei einer dotierten Konzentration von 148 μg Tetrachlorethen pro Liter Blut und $n = 13$ Bestimmungen		
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 79,3 \%, 82,9 \%$ bzw. 85,6 %
	bei einer dotierten Konzentration von 7,91 μg , 45,6 μg bzw. 396 μg Tetrachlorethen pro Liter Blut und $n = 8$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,1 μg Tetrachlorethen pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	0,3 μg Tetrachlorethen pro Liter Blut	

2 Allgemeine Informationen zu chlorierten Kohlenwasserstoffen

Die Strukturformeln aller Analyten, die mit der vorliegenden Methode erfasst werden, sind in [Abbildung 1](#) dargestellt.

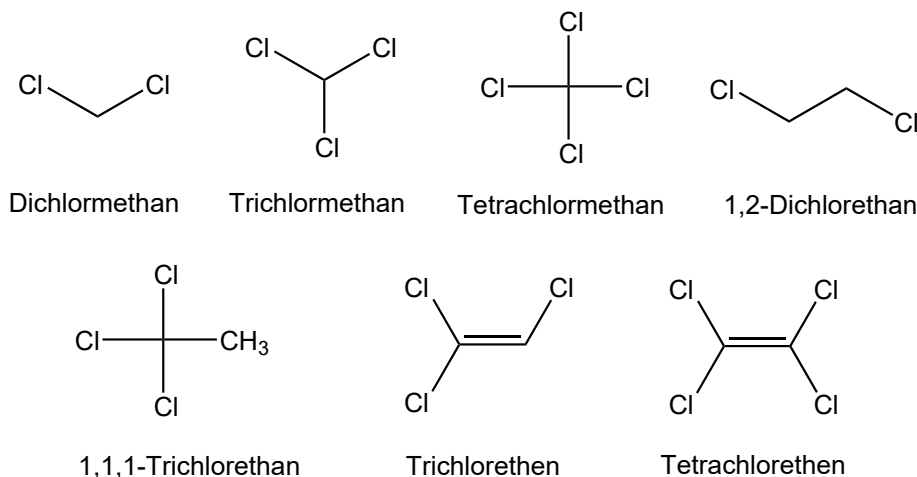


Abb. 1 Strukturformeln der Analyten Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen und Tetrachlorethen

In [Tabelle 1](#) sind Einstufungen und Beurteilungswerte der Kommission für die mit dieser Methode bestimmbaren Arbeitsstoffe zusammengefasst, die dem Stand der MAK- und BAT-Werte-Liste 2021 entsprechen (DFG 2021).

Tab. 1 Einstufungen und Beurteilungswerte der Kommission für die mit dieser Methode erfassbaren chlorierten Kohlenwasserstoffe

Arbeitsstoff	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen	Beurteilungswerte in biologischem Material
Dichlormethan	MAK: 50 ml/m ³ (180 mg/m ³) Spzbg: II(2); SchwGr: B; Hautres: H; KanzKat: 5	BAT: 500 µg/l (Dichlormethan in Vollblut) ^{a)} EKA: vgl. DFG (2021) (Dichlormethan in Vollblut) ^{a)}
Trichlormethan	MAK: 0,5 ml/m ³ (2,5 mg/m ³) Spzbg: II(2); SchwGr: C; Hautres: H; KanzKat: 4	– –
Tetrachlormethan	MAK: 0,5 ml/m ³ (3,2 mg/m ³) Spzbg: II(2); SchwGr: C; Hautres: H; KanzKat: 4	BAT: 3,5 µg/l (Tetrachlormethan in Vollblut) ^{b)}
1,2-Dichlorethan	MAK: – Hautres: H; KanzKat: 2	–
1,1,1-Trichlorethan	MAK: 100 ml/m ³ (550 mg/m ³) Spzbg: II(1); SchwGr: C; Hautres: H	BAT: 275 µg/l (1,1,1-Trichlorethan in Vollblut) ^{c)}
Trichlorethen	MAK: – Hautres: H; KanzKat: 1; KmutKat: 3B	EKA: vgl. DFG (2021) (Trichloressigsäure in Urin) ^{b), d)} BAR: 0,07 mg/l (Trichloressigsäure in Urin) ^{b), d)}
Tetrachlorethen	MAK: 10 ml/m ³ (69 mg/m ³) Spzbg: II(2); SchwGr: C; Hautres: H; KanzKat: 3	BAT: 200 µg/l (Tetrachlorethen in Vollblut) ^{e)} EKA: vgl. DFG (2021) (Tetrachlorethen in Vollblut) ^{e)}

Abkürzungen: BAR, Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; BAT, Biologischer Arbeitsstoff-Toleranz-Wert; EKA, Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; Hautres: H, Gefahr durch Hautresorption; KanzKat, Kanzerogenitäts-Kategorie; KmutKat, Keimzellmutagenitäts-Kategorie; MAK, maximale Arbeitsplatz-Konzentration; SchwGr, Schwangerschaftsgruppe; Spzbg, Spitzenbegrenzungskategorie (Überschreitungs-faktor)

^{a)} Probenahmezeitpunkt: unmittelbar nach Exposition

^{b)} Probenahmezeitpunkt: bei Langzeitexposition am Schichtende nach mehreren vorangegangenen Schichten

^{c)} Probenahmezeitpunkt: vor nachfolgender Schicht, nach mehreren vorangegangenen Schichten

^{d)} Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

^{e)} Probenahmezeitpunkt: 16 Stunden nach Expositionsende

Dichlormethan

Dichlormethan ist eine farblose, leichtflüchtige und bedingt wassermischbare Flüssigkeit, die als Abbeizmittel, Treibmittel, Extraktions- und Lösungsmittel in der chemischen und pharmazeutischen Industrie sowie zur Metallentfettung verwendet wird. Es wird darüber hinaus für die Synthese organischer Chlorverbindungen genutzt (IARC 1999 e; WHO 1996; Witten et al. 1997). Im europäischen Wirtschaftsraum werden jährlich mehr als 100 000 Tonnen Dichlormethan hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 e).

Für Dichlormethan wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 50 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Hartwig 2015) sowie einer IARC-Monografie (IARC 1999 e) entnommen werden.

Die Aufnahme von Dichlormethan erfolgt hauptsächlich inhalativ, seltener dermal oder oral (ATSDR 2000). Bei gleichmäßiger Luftbelastung stellt sich ein Konzentrationsgleichgewicht zwischen Dichlormethan in der Umgebungsluft und im Blut ein. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission einen BAT-Wert von 500 µg Dichlormethan pro Liter Vollblut abgeleitet. Da die Halbwertszeit von Dichlormethan weniger als eine Stunde beträgt, sollte die Probenahme während oder unmittelbar nach der Exposition, frühestens jedoch zwei Stunden nach deren Beginn erfolgen (Bolt et al. 2016).

Unter Ruhebedingungen werden bei Exposition im Bereich des MAK-Wertes etwa 70 % des eingeatmeten Dichlormethans resorbiert. Von diesem resorbierten Anteil werden später maximal 5 % unverändert wieder abgeatmet und die restlichen 95 % über zwei alternative Stoffwechselwege metabolisiert, wobei Kohlenmonoxid bzw. Ameisensäure und Kohlendioxid gebildet werden (ATSDR 2000; Bolt et al. 2016).

Dichlormethan wurde von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (IARC, *International Agency for Research on Cancer*) in Gruppe 2A (wahrscheinlich krebserregend für Menschen) (IARC 1999 e) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 5 (genotoxische Kanzerogene mit geringer Wirkungsstärke) eingestuft (Hartwig 2015).

Trichlormethan

Trichlormethan (Chloroform) ist eine farblose, leichtflüchtige Flüssigkeit, die einen charakteristischen Geruch aufweist. Über 90 % des Trichlormethans werden als Ausgangsmaterial für die Herstellung von Chlordifluormethan (HCFC 22) verwendet. Darüber hinaus wird es als Lösungs- und Extraktionsmittel in der chemischen und pharmazeutischen Industrie verwendet, als Entfettungsmittel eingesetzt und bei der Herstellung von Pestiziden und Farbstoffen genutzt (INERIS 2007). Im europäischen Wirtschaftsraum werden jährlich 100 000–1 000 000 Tonnen Trichlormethan hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 d). Für Trichlormethan wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 0,5 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung von Trichlormethan können der entsprechenden MAK-Begründung (Greim 1999) sowie einer IARC-Monografie (IARC 1999 d) entnommen werden.

Die Aufnahme von Trichlormethan erfolgt vor allem inhalativ, selten oral oder dermal. Nach oraler Exposition werden innerhalb von etwa fünf Minuten maximale Blutspiegel erreicht. Trichlormethan wird hauptsächlich unverändert bzw. in Form von Kohlendioxid abgeatmet und nur in geringen Mengen über den Urin und die Fäzes ausgeschieden (ATSDR 1997). Trichlormethan wird in der Leber durch Cytochrom P450 (CYP)2E1 metabolisiert. Etwa die Hälfte der Substanz wird dabei zu Kohlendioxid abgebaut. Dabei entstehen unter anderem Phosgen und das Dichlormethylradikal als toxische Intermediate (Greim 1999).

Trichlormethan wurde von der IARC in Gruppe 2B (möglicherweise krebserregend für Menschen) (IARC 1999 d) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 (Stoffe mit nicht-genotoxischem Wirkungsmechanismus) eingestuft (Greim 1999).

Tetrachlormethan

Tetrachlormethan ist eine farblose, nicht brennbare Flüssigkeit, die einen charakteristischen Geruch aufweist. Es wird als Ausgangsstoff bei der Herstellung von teilhalogenierten Fluorchlorkohlenwasserstoffen, teilhalogenierten Fluorkohlenwasserstoffen und Hydrofluorolefinen verwendet (US EPA 2020 a). Außerdem wird Tetrachlormethan als Lösungsmittel bei der Herstellung von Halbleitern und bei der Verarbeitung von Ölen, Fetten und von Gummi eingesetzt (IARC 1999 c). Im europäischen Wirtschaftsraum werden jährlich 1000–10 000 Tonnen Tetrachlormethan hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 c). Für Tetrachlormethan wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 0,5 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Greim 2000) sowie einer IARC-Monografie (IARC 1999 c) entnommen werden. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission einen BAT-Wert von 3,5 µg Tetrachlormethan/l Vollblut abgeleitet, wobei die Probenahme während oder unmittelbar nach der Exposition, frühestens jedoch zwei Stunden nach Expositionsbeginn erfolgen sollte (Bolt 2004).

Bei inhalativer Exposition liegt die Resorptionsrate beim Menschen bei etwa 60 % (US EPA 2020 a). Die Substanz wird über CYP2E1 in der Leber metabolisiert. Dabei entsteht zunächst das Trichlormethyl-Radikal, aus dem im weiteren Verlauf unter anderem Kohlendioxid, Trichlormethan und Hexachlorethan gebildet werden. Etwa 10 % des metabolisierten Tetrachlormethans werden in Form von Kohlendioxid abgeatmet (Greim 2000). Tetrachlormethan wird hauptsächlich über die Ausatemluft (initiale Eliminationshalbwertszeit von ein bis drei Stunden) und die Fäzes aus dem Körper eliminiert. Mit dem Urin wird es nur in geringen Mengen ausgeschieden (ATSDR 2005).

Tetrachlormethan wurde von der IARC in Gruppe 2B (möglicherweise krebserregend für Menschen) (IARC 1999 c) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 (Stoffe mit nicht-genotoxischem Wirkungsmechanismus) eingestuft (Greim 2000).

1,2-Dichlorethan

1,2-Dichlorethan ist eine klare, farblose und ölige Flüssigkeit. Im europäischen Wirtschaftsraum werden jährlich 1 000 000–10 000 000 Tonnen der Substanz hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 b). 1,2-Dichlorethan wird als chemisches Zwischenprodukt und als Lösungsmittel verwendet. Darüber hinaus wird 1,2-Dichlorethan für die Synthese weiterer Substanzen eingesetzt, insbesondere für die Synthese von Vinylchlorid. Geringe Mengen werden unter anderem auch für die Herstellung von Vinylidenchlorid, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen, Tetrachlorethen und zahlreichen weiteren Substanzen eingesetzt (ATSDR 2001).

Die Aufnahme von 1,2-Dichlorethan erfolgt inhalativ, oral oder dermal (UBA 2019). Wegen der gegebenen Gefahr durch Hautresorption hat die Kommission 1,2-Dichlorethan mit einem „H“ markiert (Henschler 1989). Details zur toxikologischen Bewertung der Substanz können der MAK-Begründung (Henschler 1989) oder einer IARC-Monografie (IARC 1999 b) entnommen werden.

In einer Studie an Ratten wurde die applizierte Dosis innerhalb von 48 Stunden beinahe vollständig ausgeschieden, wobei Thiodiessigsäure und Thiodiessigsäuresulfoxid mit etwa 85 % die Hauptmetaboliten im Urin darstellten. Ein deutlich geringerer Anteil von unter 10 % wurde in Form von Kohlendioxid abgeatmet (Reitz et al. 1982). 1,2-Dichlorethan wird entweder durch Oxidation über CYP2E1 zum reaktiven 2-Chloracetaldehyd oder durch eine direkte Reaktion mit Glutathion, bei der ein reaktives Episulfonium-Ion entsteht, metabolisiert (UBA 2019).

1,2-Dichlorethan wurde von der IARC in Gruppe 2B (möglicherweise krebserregend für Menschen) (IARC 1999 b) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 (Stoffe, die als krebserzeugend für den Menschen anzusehen sind) eingestuft (Henschler 1989).

1,1,1-Trichlorethan

1,1,1-Trichlorethan ist eine farblose, flüchtige Flüssigkeit, die bei der Metallentfettung und als Lösungsmittel beispielsweise in Klebstoffen, Farben oder Lacken eingesetzt wurde. 1,1,1-Trichlorethan wurde auch als Kühl- und Schmiermittel verwendet und tritt bei der Herstellung von 1,1-Dichlorethen als Zwischenprodukt auf (WHO 1992). 1,1,1-Trichlorethan ist unter der REACH-Verordnung registriert und wird nur für die Verwendung als Zwischenprodukt im Europäischen Wirtschaftsraum hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 a). Für 1,1,1-Trichlorethan wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 100 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Hartwig und MAK Commission 2019) sowie einer IARC-Monografie (IARC 1999 a) entnommen werden. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission einen BAT-Wert von 275 µg 1,1,1-Trichlorethan/l Vollblut abgeleitet, wobei die Probenahme während oder unmittelbar nach der Exposition, frühestens jedoch zwei Stunden nach Expositionsbeginn erfolgen sollte (Bolt et al. 2019).

Nach inhalativer Aufnahme wird 1,1,1-Trichlorethan schnell resorbiert. Eine dermale oder orale Aufnahme der Substanz ist ebenfalls möglich (WHO 1992). 1,1,1-Trichlorethan wird hauptsächlich unverändert wieder abgeatmet. Die Elimination verläuft dabei exponentiell, mit Halbwertszeiten der Anfangs-, Zwischen- und Endphase von etwa 1–9 Stunden, 6–20 Stunden und > 26 Stunden (IARC 1999 a). Nur etwa 10 % des 1,1,1-Trichlorethans werden über CYP-Enzyme metabolisiert. Bei der Verstoffwechslung entstehen hauptsächlich 2,2,2-Trichlorethanolglucuronid und Trichloroessigsäure, welche mit dem Urin ausgeschieden werden (Hartwig und MAK Commission 2019). Aufgrund der geringen Metabolisierungsrate von 1,1,1-Trichlorethan wird angenommen, dass Exposition und Blutspiegel linear korrelieren (Bolt et al. 2019).

1,1,1-Trichlorethan wurde von der IARC in Gruppe 3 (nicht klassifizierbar) eingestuft (WHO 1992). 1,1,1-Trichlorethan ist im Tierversuch nicht kanzerogen und wurde von der Kommission nicht in eine Kanzerogenitäts-Kategorie eingestuft (Hartwig und MAK Commission 2019).

Trichlorethen

Trichlorethen ist eine farblose, nicht brennbare Flüssigkeit, die einen charakteristischen, Chloroform-ähnlichen Geruch aufweist. Es wird hauptsächlich als Lösungsmittel zum Reinigen und Entfetten von Metallen sowie als Ausgangsstoff für die Herstellung fluorierter Kohlenwasserstoffe und fluorierter Polymere verwendet (IARC 2014 b). Außerdem wird Trichlorethen als Extraktionsmittel für Fette, Öle und Wachse sowie in der Verarbeitung von Textilien eingesetzt. Trichlorethen ist auch ein häufiger Bestandteil von Klebstoffen, Farben, Lacken, Abbeizmitteln, Pestiziden und Kaltmetallreinigern (ATSDR 2019). Im europäischen Wirtschaftsraum werden jährlich mehr als 10 000 Tonnen der Substanz hergestellt bzw. in diesen importiert (ECHA 2021 f). Details zur toxikologischen Bewertung können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Greim 1996) sowie einer IARC-Monografie (IARC 2014 b) entnommen werden.

Ein Teil des Trichlorethens wird nach Exposition unverändert abgeatmet. Darüber hinaus wird die Substanz über zwei verschiedene Stoffwechselwege metabolisiert, wobei der oxidative Stoffwechselweg überwiegt. Die Hauptmetaboliten Trichlorethanol und Trichloroessigsäure werden mit dem Urin ausgeschieden. Durch Umsetzung mit Glutathion werden darüber hinaus reaktive Metaboliten gebildet. Die Eliminationskinetik von Trichlorethen unterscheidet sich bei kurzzeitiger bzw. langandauernder Exposition deutlich, da Trichlorethen bei chronischer Exposition in tiefe Kompartimente eindringt und im Körper kumuliert (Bolt 2012).

Trichlorethen wurde von der IARC in Gruppe 1 (krebserzeugend für den Menschen) (IARC 2014 b) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 (Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen) eingestuft (Greim 1996).

Tetrachlorethen

Tetrachlorethen ist eine farblose, nicht entflammbare Flüssigkeit, die zur Herstellung von Fluorchlorkohlenwasserstoffen, als Lösungsmittel in chemischen Reinigungen und zur Metallentfettung eingesetzt wird. Darüber hinaus wird Tetrachlorethen in Farbfentfernern, Druckfarben und Papierbeschichtungen verwendet (IARC 2014 a; NTP 2016; US EPA 2020 b). Für Tetrachlorethen wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 10 ml/m³ abgeleitet. Details zur

toxikologischen Bewertung können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Hartwig und MAK Commission 2017) sowie einer IARC-Monografie (IARC 2014 a) entnommen werden. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission einen BAT-Wert von 200 µg Tetrachlorethen/l Vollblut abgeleitet, wobei die Probenahme 16 Stunden nach Expositionsende erfolgen sollte (Bolt et al. 2018).

Tetrachlorethen wird nach inhalativer, dermalen oder oraler Exposition gut resorbiert und anschließend in geringem Maße (1–3 %) zu Trichlormetaboliten, insbesondere Trichloressigsäure, metabolisiert, die mit dem Urin ausgeschieden werden. Der überwiegende Teil des aufgenommenen Tetrachlorethens wird allerdings unverändert wieder abgeatmet (Hartwig und MAK Commission 2017). Bei Probanden, die für mehrere Tage inhalativ gegen Tetrachlorethen exponiert wurden, reicherte sich die Substanz im Körper an. Darüber hinaus nahm die Konzentration in Blut über mehrere Tage hinweg zu. Die Halbwertszeit von Tetrachlorethen beträgt etwa 25 Stunden (IARC 2014 a). Auch bei niedrigen Belastungen korrelieren Blutspiegel und Expositionshöhe linear (Bolt et al. 2018).

Tetrachlorethen wurde von der IARC in Gruppe 2A (wahrscheinlich krebserregend für Menschen) (IARC 2014 a) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 3 (Verdacht auf krebserzeugende Wirkung) eingestuft (Hartwig und MAK Commission 2017).

3 Grundlage des Verfahrens

Das beschriebene Analyseverfahren ermöglicht die simultane Bestimmung von Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen sowie Tetrachlorethen in Blut. Für die Bestimmung werden die in gasdichte Headspace-Gläschen abgefüllten Blutproben im Autosampler für eine Stunde bei 50 °C äquilibriert. Anschließend wird ein Aliquot des Dampfraums über der Probe aufgegeben. Die Analyten werden gaschromatographisch getrennt und mittels Massenspektrometrie quantifiziert. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Schafsblut angesetzt und analog zu den zu analysierenden Proben behandelt werden.

4 Geräte, Chemikalien und Lösungen

4.1 Geräte

- Gaschromatograph mit massenspektrometrischem Detektor (z. B. Agilent 5890 A mit Agilent 5975 C, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- Headspace-Autosampler (z. B. TurboMatrix HS 40 Trap, PerkinElmer Inc., Rodgau)
- Kapillargaschromatographische Säule: 6 %-Cyanopropyl/phenyl, 94 %-Polydimethylsiloxan, 60 m × 0,32 mm × 1,8 µm (z. B. Agilent VF 624ms, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- Analysenwaage (z. B. Sartorius AG, Göttingen)
- Taumelrollenmischer (z. B. VWR International GmbH, Darmstadt)
- 20-ml-Headspace-Gläschen (z. B. Nr. 5183-4474, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- Aluminium-Bördelkappen mit teflonkaschierten Butylgummisepten (z. B. Nr. 5183-4479, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- Bördelzange (z. B. Nr. 5191-5615, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- 25-µl-Mikroliterspritze (z. B. Nr. 80465, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- Variabel einstellbare Pipetten (10–100 µl und 100–1000 µl) mit den passenden Pipettenspitzen (z. B. Research® plus, Eppendorf AG, Hamburg)

- 25-ml-Messkolben (z. B. VWR International GmbH, Darmstadt)
- EDTA-Monovetten® zur Blutentnahme (z. B. Sarstedt AG & Co. KG, Nümbrecht)

4.2 Chemikalien

Wenn nicht anders angegeben, sind alle genannten Chemikalien mindestens in p. a.-Qualität zu verwenden.

- Ethanol (z. B. Nr. 100983, Merck KGaA, Darmstadt)
- Dichlormethan (z. B. Nr. 107020, Merck KGaA, Darmstadt)
- Trichlormethan (z. B. Nr. 102432, Merck KGaA, Darmstadt)
- Tetrachlormethan (z. B. Nr. 319961, Merck KGaA, Darmstadt)
- 1,2-Dichlorethan (z. B. Nr. 113713, Merck KGaA, Darmstadt)
- 1,1,1-Trichlorethan (z. B. Nr. EHERCA17738300, VWR International GmbH, Darmstadt)
- Trichlorethen (z. B. Nr. 251402, Merck KGaA, Darmstadt)
- Tetrachlorethen (z. B. Nr. 270393, Merck KGaA, Darmstadt)
- Hochreines Wasser (z. B. Nr. 115333, Merck KGaA, Darmstadt)
- Schafsblut mit EDTA (z. B. Fiebig Nährstofftechnik GbR, Idstein-Niederauroff)

4.3 Kalibrierstandards

- Stammlösung
In einem 25-ml-Messkolben werden 10 ml Ethanol vorgelegt und 688 mg Dichlormethan, 75 mg Trichlormethan, 12,5 mg Tetrachlormethan, 125 mg 1,2-Dichlorethan, 688 mg 1,1,1-Trichlorethan, 250 mg Trichlorethen sowie 375 mg Tetrachlorethen eingewogen. Alternativ können die entsprechenden Volumina der Reinsubstanzen auch mit einer Mikroliterspritze zugegeben werden (siehe [Abschnitt 11](#)). Der Messkolben wird mit Ethanol bis zur Markierung aufgefüllt und die Lösung gut durchmischt.
- Dotierlösung
100 µl der Stammlösung werden in einen 25-ml-Messkolben pipettiert. Der Messkolben wird mit Ethanol bis zur Markierung aufgefüllt und die Lösung gut durchmischt.

Die Stamm- und die Dotierlösung sind im Kühlschrank bei 4 °C für ein Jahr haltbar.

Die Herstellung der Kalibrierstandards erfolgt in Schafsblut. In 20-ml-Headspace-Gläschen werden 2 ml Schafsblut vorgelegt und die Gläschen mit Aluminiumbördelkappen mit teflonkaschierten Butylgummisepten verschlossen. Die in [Tabelle 2](#) aufgelisteten Aliquote der Dotierlösung werden mit der 25-µl-Dosierspritze (Mikroliterspritze) durch das Septum zugegeben.

Tab. 2 Pipettierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut

Kalibrierstandard	Volumen Blut [µl]	Volumen Dotierlösung [µl]
0	2000	0
1	2000	1
2	2000	2
3	2000	4
4	2000	7

Tab. 2 (Fortsetzung)

Kalibrierstandard	Volumen Blut [µl]	Volumen Dotierlösung [µl]
5	2000	10
6	2000	15
7	2000	20

Die so präparierten Kalibrierstandards werden dann für eine Stunde auf einen Taumelrollenmischer gelegt und können anschließend direkt für die Messung verwendet werden. Die in den Kalibrierlösungen jeweils enthaltenen Analytkonzentrationen sind in [Tabelle 3](#) dargestellt.

Tab. 3 Analytkonzentrationen in den Kalibrierlösungen für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut

Kalibrierstandard	Dichlormethan / 1,1,1-Trichlorethan [µg/l]	Trichlormethan [µg/l]	Tetrachlor- methan [µg/l]	1,2-Dichlorethan [µg/l]	Trichlorethen [µg/l]	Tetrachlorethen [µg/l]
0	0	0	0	0	0	0
1	55	6	1	10	20	30
2	110	12	2	20	40	60
3	220	24	4	40	80	120
4	385	48	7	70	140	210
5	550	60	10	100	200	300
6	825	90	15	150	300	450
7	1100	120	20	200	400	600

5 Probenahme und Probenaufbereitung

Mit einer EDTA-Monovette® werden ca. 5 ml Vollblut aus der Armvene entnommen. Von dieser Blutprobe werden unmittelbar anschließend 2 ml in ein verschlossenes Headspace-Gläschen injiziert. Die Proben werden bis zur Analyse bei -18 °C gelagert. Vor der Analyse werden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und gut durchmischt. Die Proben können anschließend direkt für die Messung verwendet werden.

6 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

Die analytischen Messungen erfolgten an einer Gerätekopplung bestehend aus einem Gaschromatographen mit Headspace-Injektor, einem massenselektiven Detektor (MSD) und einem Datenverarbeitungssystem.

6.1 Headspace-Autosampler

Equilibrierungszeit:	60 min bei 50 °C
Temperatur der Transferleitung zum GC:	110 °C
Nadel-Temperatur:	70 °C
Druckaufbau:	16,5 psi für 0,5 min
Injektionszeit:	0,08 min

6.2 Gaschromatographie

Kapillarsäule:	Stationäre Phase:	VF 624ms (6 %-Cyanopropyl/phenyl, 94 %-Polydimethylsiloxan)
	Länge:	60 m
	Innendurchmesser:	0,32 mm
	Filmdicke:	1,8 µm
Temperaturen:	Headspace-Ofen:	50 °C (60 min)
	Säule:	Ausgangstemperatur 45 °C, 10 min halten, Anstieg mit 5 °C/min auf 110 °C, 3 min halten, dann Anstieg mit 35 °C/min auf 220 °C, 5 min bei Endtemperatur
	Injektor:	130 °C
	Transfer Line:	280 °C
Trägergas:	Helium 5.0	
	Flussrate:	1,2 ml/min, konstant
Injektion:	Split:	1 : 5

6.3 Massenspektrometrie

Ionisationsart:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV
Quellen-Temperatur:	230 °C
Quadrupol-Temperatur:	150 °C
Dwell time:	50 ms
Detektionsmodus:	Single Ion Monitoring (SIM)

Sämtliche Einstellungen sind gerätespezifisch und müssen vom Anwender individuell angepasst werden. Die angegebenen Parameter können daher lediglich als Orientierungshilfe herangezogen werden.

7 Analytische Bestimmung

Zur analytischen Bestimmung der nach [Abschnitt 5](#) vorbereiteten Blutproben wird nach der Erwärmung der Probe für eine Stunde bei 50 °C im Headspace-Ofen ein Aliquot der Gasphase über der Probe in das GC-MS-System injiziert. Die Identifizierung des Analyten erfolgt anhand der Retentionszeiten und charakteristischer Ionenspuren. Die zeitlichen Verläufe der in [Tabelle 4](#) aufgeführten Ionenspuren werden im SIM-Modus registriert. Bei jeder Analysenserie wird ein Reagenzienleerwert, bestehend aus hochreinem Wasser, mitanalysiert.

Tab. 4 Retentionszeiten und detektierte Ionenspuren der Analyten für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenspuren [m/z]	
		Quantifier	Qualifier
Dichlormethan	9,57	84	86
Trichlormethan	15,11	83	85
Tetrachlormethan	16,09	117	119

Tab. 4 (Fortsetzung)

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenspuren [m/z]	
		Quantifier	Qualifier
1,2-Dichlorethan	16,97	62	98
1,1,1-Trichlorethan	15,62	97	99
Trichlorethen	18,83	130	132
Tetrachlorethen	24,37	166	164

Die angegebenen Retentionszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten der Analyten zu überzeugen. [Abbildung 2](#) zeigt beispielhaft ein Chromatogramm einer mit den Analyten dotierten Blutprobe.

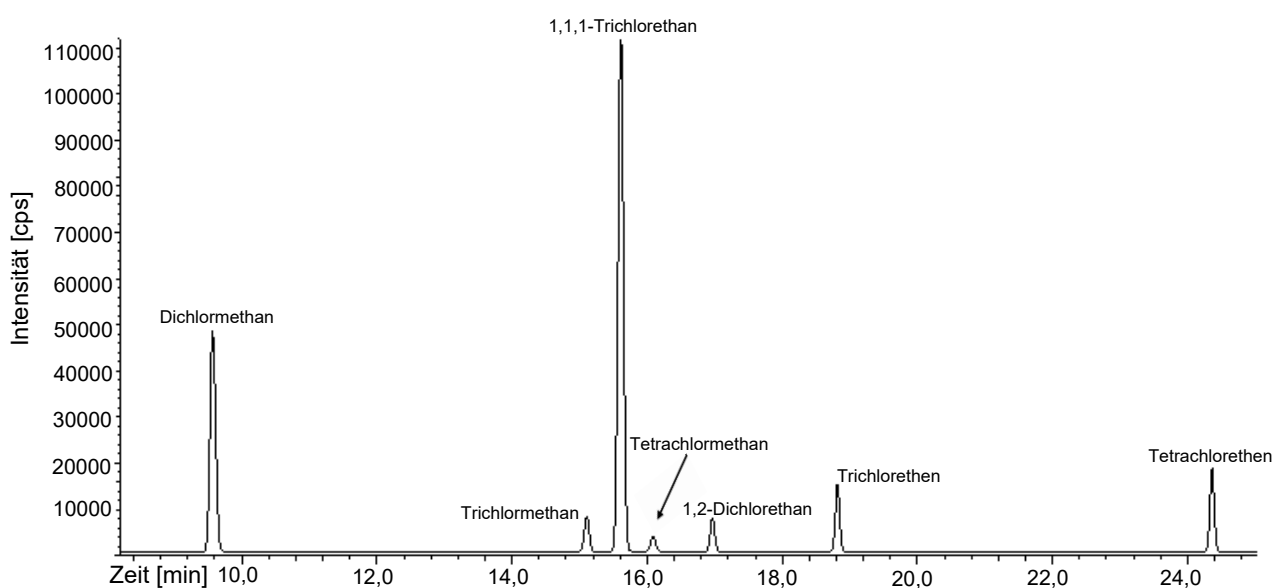


Abb. 2 Chromatogramm einer mit den Analyten Dichlormethan (395 µg/l), Trichlormethan (46 µg/l), Tetrachlormethan (9,45 µg/l), 1,2-Dichlorethan (84,2 µg/l), 1,1,1-Trichlorethan (381 µg/l), Trichlorethen (134 µg/l) und Tetrachlorethen (221 µg/l) dotierten Blutprobe

8 Kalibrierung

Die Kalibrierstandards (siehe [Abschnitt 4.3](#)) werden analog zu den Blutproben entsprechend den [Abschnitten 6](#) und [7](#) analysiert. Die Kalibriergeraden werden erstellt, indem die Peakflächen der jeweiligen Analyten gegen die dotierten Konzentrationen aufgetragen werden. In [Abbildung 3](#) sind beispielhaft die Kalibriergeraden der sieben Analyten dargestellt, sie sind im jeweils gewählten Konzentrationsbereich linear.

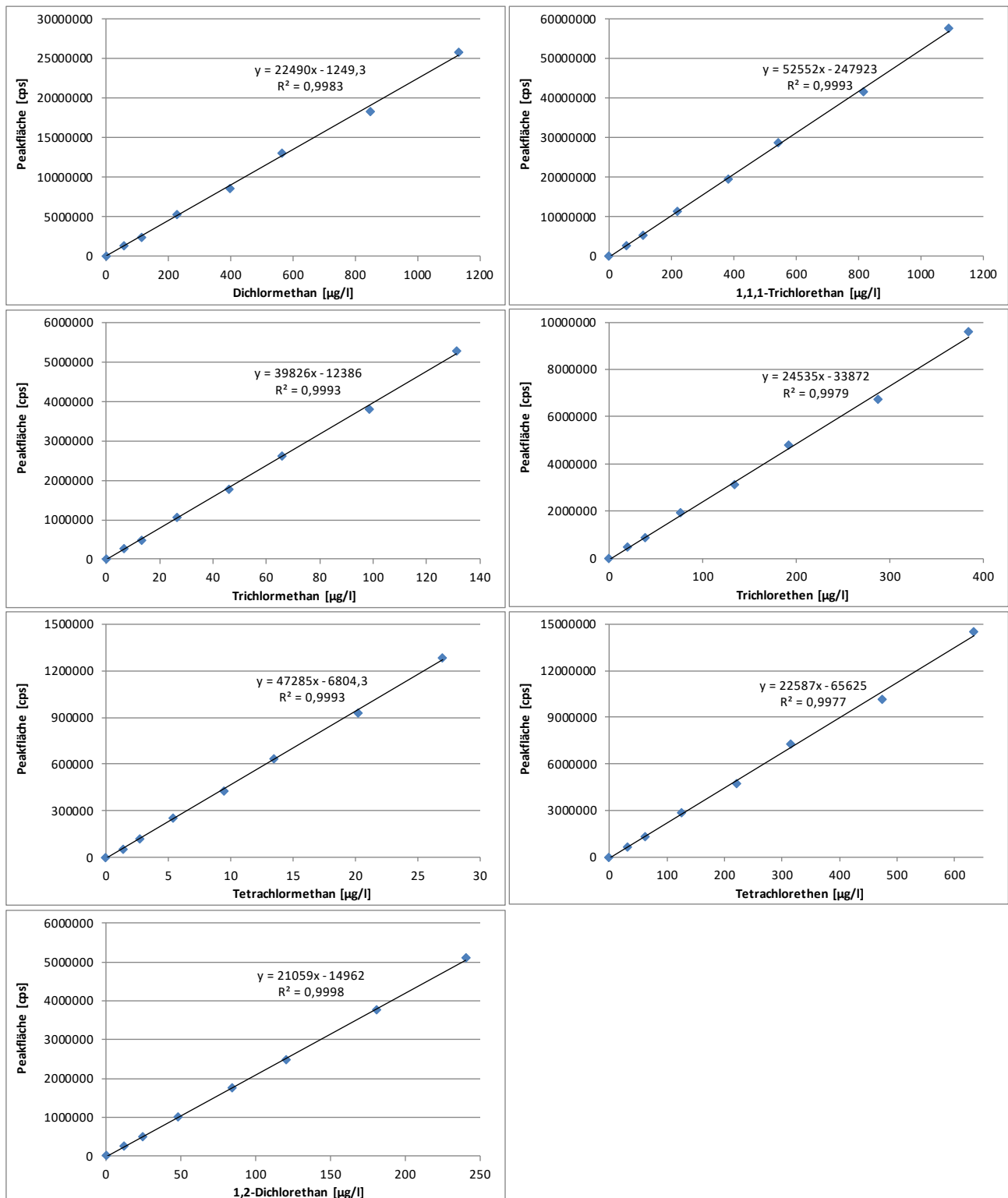


Abb. 3 Kalibriergeraden der Analyten Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen und Tetrachlorethen

9 Berechnung der Analysenergebnisse

Der Analytgehalt der Proben wird berechnet, indem die Peakfläche des jeweiligen Analyten durch die zugehörige Steigung der nach [Abschnitt 8](#) erstellten Kalibrierfunktion geteilt wird. Es ergibt sich der Analytgehalt in $\mu\text{g/l}$. Eventuell auftretende Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt.

10 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den speziellen Vorbemerkungen dieses Bandes verfahren (Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2014). Zur Präzisionskontrolle werden in jeder Analysenserie Qualitätskontrollen mituntersucht, die eine bekannte und konstante Analytkonzentration aufweisen. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Zur Herstellung von Qualitätskontrollmaterial wird Schafsblut mit den jeweiligen Analyten in niedriger (Q_{low}) bzw. hoher (Q_{high}) Konzentration versetzt. Das Qualitätskontrollmaterial wird zu je 2 ml in Headspace-Gläschen aliquotiert und bei $-18\text{ }^{\circ}\text{C}$ eingefroren.

Der Sollwert und die Toleranzbereiche (Mittelwert \pm zwei Standardabweichungen) des Qualitätskontrollmaterials werden in Rahmen einer Vorperiode ermittelt (Bader et al. 2010).

11 Beurteilung des Verfahrens

Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde durch eine umfassende Validierung sowie durch Nachstellung und Validierung der Methode in einem zweiten, unabhängigen Labor bestätigt.

11.1 Präzision

Präzision in der Serie

Zur Ermittlung der Präzision in der Serie wurden Blutproben mit den Analyten dotiert, aufgearbeitet und analysiert. Bei dem Material handelte es sich um das Ringversuchsmaterial G-EQUAS RV62-5A (niedrige Konzentration) sowie G-EQUAS RV62-5B (hohe Konzentration). Bei neunfacher Bestimmung dieser Proben ergaben sich die in [Tabelle 5](#) angegebenen Präzisionen in der Serie.

Tab. 5 Präzision in der Serie für die Bestimmungen von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut ($n = 9$)

Analyt	Dotierte Konzentration [$\mu\text{g/l}$]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Dichlormethan	87,9	8,80	20,3
	238	7,61	17,6
Trichlormethan	23,3	9,29	21,4
	101	8,94	20,6
Tetrachlormethan	2,99	8,51	19,6
	11,6	8,62	19,9
1,2-Dichlorethan	7,93	5,09	11,7
	138	4,15	9,57
1,1,1-Trichlorethan	132	9,45	21,8
	326	6,06	14,0
Trichlorethen	110	7,78	17,9
	221	9,91	22,8
Tetrachlorethen	88,4	9,92	22,9
	486	8,77	20,2

Präzision von Tag zu Tag

Zur Ermittlung der Präzision von Tag zu Tag wurde eine mit den Analyten dotierte Blutprobe aufgearbeitet und analysiert. Bei dem Material handelte es sich um das Ringversuchsmaterial G-EQUAS RV58-5A. Bei dreizehnfacher Bestimmung dieser Blutprobe ergaben sich die in [Tabelle 6](#) dokumentierten Präzisionsdaten.

Tab. 6 Präzision von Tag zu Tag für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut (n = 13)

Analyt	Dotierte Konzentration [µg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Dichlormethan	94,5	9,92	21,6
Trichlormethan	17,5	7,00	15,3
Tetrachlormethan	0,680	12,9	28,0
1,2-Dichlorethan	9,20	7,71	16,8
1,1,1-Trichlorethan	172	7,43	16,2
Trichlorethen	111	7,14	15,6
Tetrachlorethen	148	7,84	17,1

11.2 Richtigkeit

Zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurde Blut mit drei verschiedenen Konzentrationen der jeweiligen Analyten dotiert und analysiert und die in [Tabelle 7](#) aufgeführten relativen Wiederfindungsraten bestimmt.

Tab. 7 Relative Wiederfindungsraten für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut (n = 8)

Analyt	Dotierte Konzentration [µg/l]	Gemessene Konzentration [µg/l]	Wiederfindungsrate (rel.) r [%]
Dichlormethan	14,1	12,5	88,7
	81,3	74,7	91,8
	706	689	97,6
Trichlormethan	1,64	1,46	89,0
	9,45	8,67	91,7
	82,1	78,1	95,2
Tetrachlormethan	0,338	0,254	75,2
	1,94	1,54	79,3
	16,9	15,0	88,8
1,2-Dichlorethan	3,01	2,59	86,0
	17,3	15,6	90,0
	150	141	93,9
1,1,1-Trichlorethan	13,6	10,8	79,3
	78,3	65,3	83,3
	680	619	90,9
Trichlorethen	4,80	3,90	81,3
	27,6	23,3	84,2
	240	204	84,9
Tetrachlorethen	7,91	6,27	79,3
	45,6	37,8	82,9
	396	339	85,6

11.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweisgrenzen wurden aus dem dreifachen Signal/Rausch-Verhältnis abgeschätzt und die Bestimmungsgrenzen analog als neunfaches Signal/Rausch-Verhältnis festgesetzt. Die so ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind der [Tabelle 8](#) zu entnehmen.

Tab. 8 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für die Bestimmung von chlorierten Kohlenwasserstoffen in Blut

Analyt	Nachweisgrenze [µg/l]	Bestimmungsgrenze [µg/l]
Dichlormethan	1,0	3,0
Trichlormethan	0,8	2,4
Tetrachlormethan	0,1	0,3
1,2-Dichlorethan	0,1	0,3
1,1,1-Trichlorethan	0,1	0,3
Trichlorethen	0,1	0,3
Tetrachlorethen	0,1	0,3

11.4 Störeinflüsse

Bei Aufbewahrung der Blutproben in den Monovetten[®], die zur Blutentnahme verwendet wurden, kommt es aufgrund der Flüchtigkeit der Analyten zu Analytverlusten. Aus diesem Grund ist bei Anwendung der Methode darauf zu achten, dass direkt nach der Blutentnahme 2 ml der Probe in ein Headspace-Gläschen gefüllt werden.

Die Stamm- und die Dotierlösung der Analyten sollten in Gefäßen mit möglichst kleinem Dampfraum aufbewahrt werden, da aufgrund der hohen Flüchtigkeit der Substanzen ein erheblicher Teil der im Aufbewahrungsgefäß befindlichen Substanzmenge im Dampfraum vorliegt. Bei großem Dampfraumvolumen kann es beim Öffnen des Gefäßes, z. B. zur Entnahme von Dotierlösung, zu nennenswerten Substanzverlusten kommen. Durch Neueinstellung des Verteilungsgleichgewichtes führen diese in der Folge auch zu einer Verringerung der Analytkonzentration in der jeweiligen Lösung.

Aufgrund der Toxizität der Verbindungen sollte die Herstellung der Stammlösung der Analyten unter einem Abzug erfolgen. Bei der Methodenprüfung konnte unter diesen Bedingungen beim Einwiegen der Substanzen mit einer Analysenwaage jedoch keine Gewichtskonstanz erreicht werden. Es wurde daher bei der Herstellung der Stammlösung auf eine volumetrische Dosierung der Substanzen ausgewichen. Hierfür wurden Mikroliterspritzen mit einem Maximalvolumen von 10 bzw. 100 µl eingesetzt, da mit einer Luftpipette aufgrund des hohen Dampfdrucks der Substanzen nicht die erforderliche Dosiergenauigkeit erreicht werden kann. Die Berechnung der jeweiligen Analytkonzentration in der Stammlösung erfolgte über die Dichte der Reinsubstanzen.

12 Diskussion der Methode

Die beschriebene Methode ermöglicht die zuverlässige Bestimmung von Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen sowie Tetrachlorethen in Blut. Mit Bestimmungsgrenzen zwischen 0,3 und 3 µg/l Blut ist die Methode sensitiv und zeichnet sich auch durch gute Präzisionsdaten aus. So liegen die relativen Standardabweichungen der Präzision von Tag zu Tag zwischen 7,00 % und 12,9 %, was aufgrund der Tatsache, dass ohne internen Standard gearbeitet wird, als gut zu bezeichnen ist.

Generell werden bei beruflich nicht belasteten Personen keine Hintergrundgehalte an Dichlormethan, Trichlormethan, Tetrachlormethan, 1,2-Dichlorethan, 1,1,1-Trichlorethan, Trichlorethen bzw. Tetrachlorethen gefunden. Ein Nachweis der Analyten in Blut zeigt daher stets eine berufliche Belastung an.

Verwendete Messgeräte Gaschromatograph mit massenspektrometrischem Detektor (Agilent 5890 A mit Agilent 5975 C, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn); Headspace-Autosampler (TurboMatrix HS 40 Trap, PerkinElmer Inc., Rodgau); kapillargaschromatographische Säule: 6 %-Cyanopropyl/phenyl, 94 %-Polydimethylsiloxan, 60 m × 0,32 mm × 1,8 µm (Agilent VF 624ms, Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (1997) Toxicological profile for chloroform. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp6.pdf>, abgerufen am 18 Mrz 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2000) Toxicological profile for methylene chloride. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp14.pdf>, abgerufen am 25 Mrz 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2001) Toxicological profile for 1,2-dichloroethane. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp38.pdf>, abgerufen am 18 Mrz 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2005) Toxicological profile for carbon tetrachloride. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/toxprofiles/tp30.pdf>, abgerufen am 26 Jul 2021
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2019) Toxicological profile for trichloroethylene. ATSDR, Atlanta, GA. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp19.pdf>, abgerufen am 10 Mrz 2021
- Bader M, Barr D, Göen T, Schaller KH, Scherer G, Angerer J (2010) Allgemeine Vorbemerkungen. Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Bd 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 284–336. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019>
- Bolt HM (2004) Addendum zu Tetrachlormethan. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 12. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb5623d0012a>
- Bolt HM (2012) Trichlorethen. In: Drexler H, Hartwig A (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 3. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7901d0003>
- Bolt HM, Weistenhöfer W, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2016) Dichlormethan, Addendum. BAT Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 1(4): 2678–2680. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7509d0022>
- Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2018) Addendum zu Tetrachlorethen. BAT Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 3(4): 2092–2097. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb12718d0023>
- Bolt HM, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2019) Addendum zu 1,1,1-Trichlorethan. BAT Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(3): 1664–1666. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7155d0024>
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 111(38): A1583–A1618
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2021) MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 57. German Medical Science, Düsseldorf. DOI: https://doi.org/10.34865/mbwl_2021_deu
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 a) Substance infocard - 1,1,1-trichloroethane. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.688>, abgerufen am 27 Okt 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 b) Substance infocard - 1,2-dichloroethane. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.003.145>, abgerufen am 13 Sep 2021

- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 c) Substance infocard - carbon tetrachloride. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.239>, abgerufen am 13 Sep 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 d) Substance infocard - chloroform. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.603>, abgerufen am 13 Sep 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 e) Substance infocard - dichloromethane; methylene chloride. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.000.763>, abgerufen am 13 Sep 2021
- ECHA (European Chemicals Agency) (2021 f) Substance infocard - trichloroethylene. <https://echa.europa.eu/de/substance-information/-/substanceinfo/100.001.062>, abgerufen am 13 Sep 2021
- Greim H (Hrsg) (1996) Trichlorethen. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7901d0022>
- Greim H (Hrsg) (1999) Chloroform (Trichlormethan). In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologische-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 28. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6766d0028>
- Greim H (Hrsg) (2000) Tetrachlormethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 31. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb5623d0031>
- Hartwig A (Hrsg) (2015) Dichlormethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 59. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7509d0059>
- Hartwig A, MAK Commission (Hrsg) (2017) Tetrachlorethen. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 2(2): 878–895. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb12718d0063>
- Hartwig A, MAK Commission (Hrsg) (2019) 1,1,1-Trichlorethan. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(2): 870–898. DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7155d0067>
- Henschler D (Hrsg) (1989) 1,2-Dichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 15. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10706d0015>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 a) 1,1,1-Trichloroethane. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 71. IARC Press, Lyon, 881–903. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498701/pdf/Bookshelf_NBK498701.pdf, abgerufen am 07 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 b) 1,2-Dichloroethane. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 71. IARC Press, Lyon, 501–529. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498701/pdf/Bookshelf_NBK498701.pdf, abgerufen am 07 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 c) Carbon tetrachloride. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 71. IARC Press, Lyon, 401–432. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498701/pdf/Bookshelf_NBK498701.pdf, abgerufen am 07 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 d) Chloroform. In: Some chemicals that cause tumours of the kidney or urinary bladder in rodents, and some other substances. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 73. IARC Press, Lyon, 131–182. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2435/eabe702c13ae4828853cb8fdb7fa652ae1d3b627.pdf, abgerufen am 01 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 e) Dichloromethane. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 71. IARC Press, Lyon, 251–315. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK498701/pdf/Bookshelf_NBK498701.pdf, abgerufen am 07 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2014 a) Tetrachloroethylene. In: Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 106. IARC Press, Lyon, 219–350. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3205/99b290d7dfbc6f351cf2a4e65ae39ba38ade1865.pdf, abgerufen am 07 Okt 2021
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2014 b) Trichloroethylene. In: Trichloroethylene, tetrachloroethylene, and some other chlorinated agents. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 106. IARC Press, Lyon, 35–217. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3205/99b290d7dfbc6f351cf2a4e65ae39ba38ade1865.pdf, abgerufen am 01 Okt 2021
- INERIS (Institut National de l'Environnement Industriel et des Risques) (2007) Chloroform. CAS-No.: 67-77-3. EINECS-No.: 200-663-8. Risk Assessment. INERIS, Verneuil-en-Halatte. https://echa.europa.eu/documents/10162/13630/trd_rar_env_france_chloroform_en.pdf/75176381-d9f4-435f-b6d0-bbefba5fd92f, abgerufen am 01 Okt 2021
- NTP (National Toxicology Program) (2016) Chloroform. Report on carcinogens, 14. Aufl. NTP, Research Triangle Park, NC. <https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/content/profiles/chloroform.pdf>, abgerufen am 22 Mrz 2021
- Reitz RH, Fox TR, Ramsey JC, Quast JF, Langvardt PW, Watanabe PG (1982) Pharmacokinetics and macromolecular interactions of ethylene dichloride in rats after inhalation or gavage. Toxicol Appl Pharmacol 62(2): 190–204. DOI: [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(82\)90117-X](https://doi.org/10.1016/0041-008X(82)90117-X)
- UBA (Umweltbundesamt) (2019) Gesundheitliche Bewertung von 1,2-Dichlorethan (1,2-DCE) in der Innenraumluft. Mitteilung des Ausschusses für Innenraumrichtwerte (AIR). Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 62: 114–117. DOI: <https://doi.org/10.1007/s00103-018-2849-1>

- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020 a) Risk evaluation for carbon tetrachloride (methane, tetrachloro-). CASRN: 56-23-5. US EPA, Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-10/documents/1_ccl4_risk_evaluation_for_carbon_tetrachloride.pdf, abgerufen am 01 Okt 2021
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2020 b) Risk evaluation for perchloroethylene (ethene, 1,1,2,2,-tetrachloro-). CASRN: 127-18-4. US EPA, Washington, DC. https://www.epa.gov/sites/default/files/2020-12/documents/1_risk_evaluation_for_perchloroethylene_pce_casrn_127-18-4_0.pdf, abgerufen am 01 Okt 2021
- WHO (World Health Organisation) (1992) 1,1,1-Trichloroethane. Environmental Health Criteria, Nr. 136. <https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc136.htm>, abgerufen am 01 Okt 2021
- WHO (World Health Organisation) (1996) Methylene chloride (second edition). Environmental Health Criteria, Nr. 164. <https://inchem.org/documents/ehc/ehc/ehc164.htm>, abgerufen am 01 Okt 2021
- Witten J, Sagunski H, Wildeboer B (1997) Richtwerte für die Innenraumluft: Dichlormethan. Bundesgesundheitsblatt 40: 278–284. DOI: <https://doi.org/10.1007/BF03044087>