

Acrylnitril, 2-Bromethanol, Chloracetaldehyd, 2-Chlorethanol, 1,2-Dibromethan, 2,2'-Dichlordiethylether, 1,2-Dichlorethan, 1,1-Dichlorethen, Ethylenoxid, Monochloressigsäure, 1,1,2-Trichlorethan, Vinylbromid und Vinylchlorid – Bestimmung von Thiodiglykolsäure in Urin mittels UPLC-MS/MS

Keywords

Vinylchlorid; Thiodiglykolsäure; Biomonitoring; Urin; UPLC-MS/MS; ESI-

Biomonitoring-Methode

T. Jäger¹

M. Bader¹

W. Petreanu²

G. Scherer²

T. Göen^{3,*}

A. Hartwig^{4,*}

MAK Commission^{5,*}

¹ Methodenentwicklung, BASF SE, Corporate Health Management ESG/CB – H306, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen

² Methodenprüfung, ABF – Analytisch-biologisches Forschungslabor GmbH, Semmelweisstraße 5, 82152 Planegg

³ Leitung der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

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.goen@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Citation Note:

Jäger T, Bader M, Petreanu W, Scherer G, Göen T, Hartwig A, MAK Commission. Acrylnitril, 2-Bromethanol, Chloracetaldehyd, 2-Chlorethanol, 1,2-Dibromethan, 2,2'-Dichlordiethylether, 1,2-Dichlorethan, 1,1-Dichlorethen, Ethylenoxid, Monochloressigsäure, 1,1,2-Trichlorethan, Vinylbromid und Vinylchlorid – Bestimmung von Thiodiglykolsäure in Urin mittels UPLC-MS/MS. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf. 2022 Sep;7(3):Doc066. https://doi.org/10.34865/bi7501d7_3or

Manuskript abgeschlossen:
29 Okt 2020

Publikationsdatum:
30 Sep 2022

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. With this method, thiodiglycolic acid (thiodiacetic acid, TDAA), one of the main metabolites of vinyl chloride, acrylonitrile, 2-bromoethanol, chloroacetaldehyde, 2-chloroethanol, 1,2-dibromoethane, 2,2'-dichlorodiethyl ether, 1,2-dichloroethane, 1,1-dichloroethene, ethylene oxide, monochloroacetic acid, 1,1,2-trichloroethane, and vinyl bromide is determined in urine. The urine samples are diluted with 0.033% formic acid and mixed with a deuterated internal standard. TDAA is separated from matrix compounds by liquid chromatography and is subsequently detected with tandem mass spectrometry using electrospray ionisation. Quantitative evaluation is carried out via external calibration in ultra-pure water.

1 Kenndaten der Methode

Matrix	Urin
Analytisches Messprinzip	Hochleistungsflüssigkeitschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (UPLC-MS/MS)

Parameter und entsprechende Arbeitsstoffe

Arbeitsstoff	CAS-Nr.	Parameter	CAS-Nr.
Acrylnitril	107-13-1		
2-Bromethanol	540-51-2		
Chloracetaldehyd	107-20-0		
2-Chlorethanol	107-07-3		
1,2-Dibromethan	106-93-4		
2,2'-Dichlordiethylether	111-44-4		
1,2-Dichlorethan	107-06-2	Thiodiglykolsäure	123-93-3
1,1-Dichlorethen	75-35-4		
Ethylenoxid	75-21-8		
Monochloressigsäure	79-11-8		
1,1,2-Trichlorethan	79-00-5		
Vinylbromid	593-60-2		
Vinylchlorid	75-01-4		

Zuverlässigkeitskriterien

Thiodiglykolsäure (TDAA)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer Konzentration von 0,38 mg, 1,2 mg bzw. 10,1 mg TDAA pro Liter Urin und n = 10 Bestimmungen	$s_w = 5,8\%, 4,2\%$ bzw. 2,6 % $u = 13,1\%, 9,4\%$ bzw. 5,8 %
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer Konzentration von 0,38 mg, 1,2 mg bzw. 10,1 mg TDAA pro Liter Urin und n = 6 Bestimmungen	$s_w = 2,7\%, 4,1\%$ bzw. 6,5 % $u = 6,6\%, 10,0\%$ bzw. 15,9 %
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.) bei einer Konzentration von 0,2 mg, 1,0 mg bzw. 10,0 mg TDAA pro Liter Urin und n = 10 Bestimmungen	$r = 96\%, 102\%$ bzw. 99 %
Nachweisgrenze:	0,03 mg TDAA pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,09 mg TDAA pro Liter Urin	

2 Allgemeine Informationen zu Vinylchlorid und weiteren TDAAs-Bildnern

Vinylchlorid, das bei Raumtemperatur gasförmig vorliegt, ist eine chemische Grundsubstanz und wird überwiegend zur Herstellung von Polyvinylchlorid (PVC) verwendet (IARC 2012 b). Etwa dreiviertel des hergestellten PVC werden im Bausektor in Form von Fensterrahmen, Verkleidungen, Fußbodenbelägen, Rohren und Kabelummantelungen verwendet. In Europa wurden 2019 gut 5 Millionen Tonnen PVC verarbeitet, was etwa 10 % der in Europa hergestellten Kunststoffmenge entspricht (PlasticsEurope 2020). Für Deutschland liegen Daten für 2014 vor: in diesem Jahr wurden rund 1,52 Millionen Tonnen PVC verarbeitet (AGPU 2016).

Zu einer beruflichen Exposition gegen Vinylchlorid kommt es vor allem bei der Vinylchlorid- und PVC-Herstellung sowie in PVC-verarbeitenden Betrieben. Dabei wird Vinylchlorid hauptsächlich inhalativ und nur zu einem sehr geringen Anteil dermal aufgenommen (Hartwig und MAK Commission 2019 d). In der Europäischen Union waren 1999 fast 40 000 Beschäftigte an ihren Arbeitsplätzen gegen Vinylchlorid exponiert (IARC 2012 b).

Grundsätzlich besteht auch die Möglichkeit, dass die Allgemeinbevölkerung gegen Vinylchlorid exponiert ist. So kann es zu einer inhalativen Exposition durch das Einatmen belasteter Luft, zu einer oralen Exposition durch Aufnahme von belastetem Trinkwasser oder kontaminierter Nahrung sowie zu einer dermalen Exposition durch Hautkontakt zu verbrauchernahen PVC-Produkten kommen. Allerdings ist die potentielle Vinylchloridexposition für einen Großteil der Allgemeinbevölkerung sehr gering (NTP 2021).

Darüber hinaus lässt sich Vinylchlorid auch im Hauptstromrauch von Zigaretten (1,3–16 ng/Zigarette) und Zigarren (14–27 ng/Zigarre) nachweisen (Hoffmann et al. 1976; IARC 2004), so dass auch das Rauchen zu einer Vinylchloridbelastung führen kann.

Vinylchlorid wurde von der Internationalen Agentur für Krebsforschung (*International Agency for Research on Cancer*, IARC) in Gruppe 1 (krebserregend beim Menschen) (IARC 2012 b) und von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1 (Stoffe, die beim Menschen Krebs erzeugen und bei denen davon auszugehen ist, dass sie einen Beitrag zum Krebsrisiko leisten) eingestuft (DFG 2022; Henschler 1987). Details zur toxikologischen Bewertung können den entsprechenden Begründungen der Kommission (Hartwig und MAK Commission 2019 d; Henschler 1987) sowie den IARC-Monografien (IARC 1974, 1979, 1987, 2008 b, 2012 b) entnommen werden.

Aufgenommenes Vinylchlorid wird entweder unverändert abgeatmet oder nach oxidativer Biotransformation in Metaboliten umgewandelt, die renal ausgeschieden werden. Ein vereinfachtes Metabolismusschema des Vinylchlorids ist in **Abbildung 1** dargestellt.

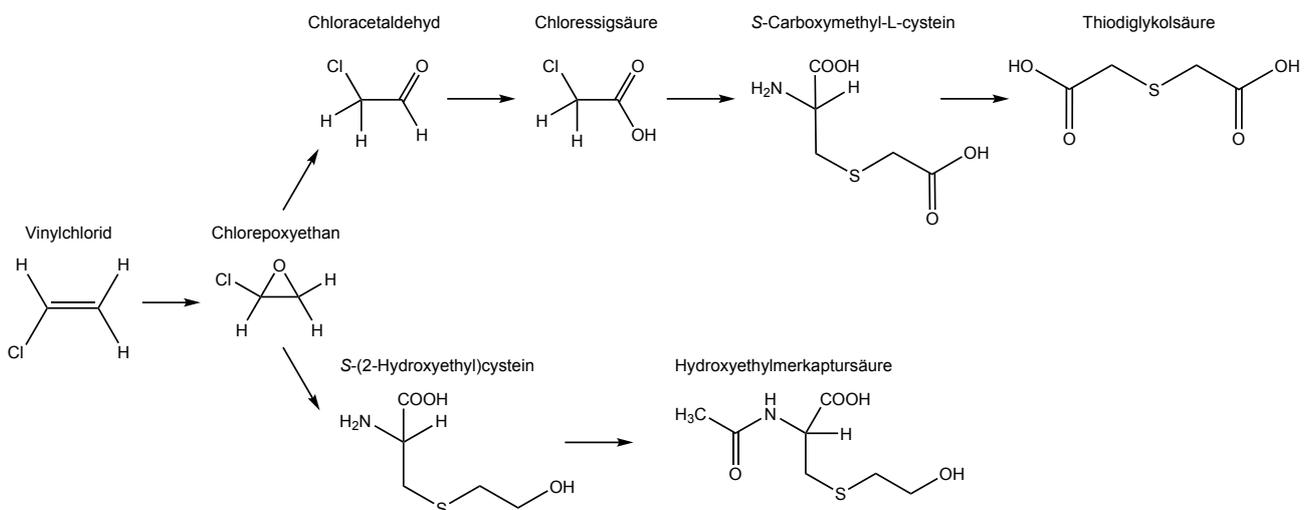


Abb. 1 Vereinfachtes Metabolismusschema des Vinylchlorids

Die Bestimmung von TDAA in Urin dient der Erfassung einer beruflichen Vinylchloridexposition, da S-(Carboxymethyl)cystein nur als Zwischenprodukt auftritt, das im weiteren Verlauf zu TDAA abgebaut wird, und S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure (N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cystein) nur in geringen Mengen gebildet wird (Müller und Norpoth 1989). Die EKA-Korrelation (Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe), die die Beziehung zwischen der Vinylchloridkonzentration in der Luft und der TDAA-Ausscheidung über 24 Stunden nach Schichtbeginn wiedergab (Kraus und Schettgen 2010; Müller und Norpoth 1989), wurde 2021 ausgesetzt. Grund für die Aussetzung der EKA-Korrelation war eine Studie von Cheng et al. (2001), die zeigte, dass der Zusammenhang zwischen Vinylchlorid in der Arbeitsplatzluft und TDAA im Urin bei Konzentrationen $< 5 \text{ ml/m}^3$ nicht mehr statistisch signifikant ist.

Von der Kommission wurde für Vinylchlorid ein Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert (BAR) von 1,5 mg TDAA/l Urin abgeleitet (Kraus und Schettgen 2010).

Bei der Bewertung der Analyseergebnisse ist zu beachten, dass TDAA auch aus anderen Arbeitsstoffen als Vinylchlorid, beispielsweise aus Acrylnitril, 2-Bromethanol, Chloracetaldehyd, 2-Chlorethanol, 1,2-Dibromethan, 2,2'-Dichlordiethylether, 1,2-Dichlorethan, 1,1-Dichlorethen, Ethylenoxid, Monochloressigsäure, 1,1,2-Trichlorethan und Vinylbromid sowie aus Pharmaka wie Cyclophosphamid, Ifosfamid, Carmustin, Lomustin, Mannomustin, Dibenamin, Phenoxybenzamin und Clomethiazol gebildet werden kann (Müller und Norpoth 1989). Zudem kann TDAA auch von Personen ausgeschieden werden, die nicht gegen Vinylchlorid oder gegen die oben genannten Substanzen exponiert sind. Als mögliche Ursache für die Ausscheidung endogen gebildeter TDAA wird die Bildung reaktiver Metaboliten im Rahmen des Fettsäurestoffwechsels diskutiert (Müller et al. 1979).

Hinsichtlich der grundsätzlichen Fragestellung, welche Arbeitsstoffe zu TDAA verstoffwechselt werden, kann auf den Nachtrag zur MAK-Begründung für 2,2'-Dichlordiethylether verwiesen werden (Henschler 1978). In diesem Dokument wird darauf hingewiesen, dass TDAA als Urinmetabolit von drei Verbindungsgruppen auftritt, von 1. Vinylhalogeniden, 2. Ethylhalogeniden und 3. Ethylhalogenid-haltigen Verbindungen, aus welchen oxidativ Ethylhalogenid-Gruppen abgespalten werden können. Dabei scheint die Verstoffwechslung der halogenhaltigen TDAA-Bildner stets über das Brom- bzw. Chloracetaldehyd und/oder die Monobrom- bzw. Monochloressigsäure als Intermediate zu verlaufen (Henschler 1983 b). Allgemein kann festgehalten werden, dass die strukturell unterschiedlichen Arbeitsstoffe via Glutathion-Konjugation verstoffwechselt werden. Diese Konjugate werden zu S-(Carboxymethyl)cystein abgebaut, aus dem schließlich TDAA gebildet wird (Müller et al. 1976; Müller und Norpoth 1989; Vermeulen et al. 1989; Yllner 1971).

Im Folgenden wird kurz auf die anderen Arbeitsstoffe eingegangen, die zu TDAA verstoffwechselt und mit dem Urin ausgeschieden werden, wobei die Daten zur TDAA-Bildung und -Ausscheidung zumeist aus tierexperimentellen Studien stammen. Die von der Kommission für die TDAA-Bildner vorgenommenen Bewertungen sind in [Tabelle 1](#) zusammengefasst. Nur für Vinylchlorid wurde ein auf TDAA beruhender Beurteilungswert in biologischem Material abgeleitet. Da der Nachweis von TDAA nicht substanzspezifisch ist, kann der BAR von 1,5 mg TDAA/l Urin für alle TDAA-Bildner angewendet werden. Für Acrylnitril und Ethylenoxid existieren mit der jeweiligen Mercaptursäure bzw. dem jeweiligen Globinaddukt spezifischere Biomarker, für die auch Beurteilungswerte abgeleitet wurden (DFG 2022; Eckert et al. 2022; Jäger et al. 2021).

Details zur toxikologischen Bewertung können den bei den einzelnen Arbeitsstoffen aufgeführten Begründungen der Kommission entnommen werden. Für 2-Bromethanol und Vinylbromid liegen keine Stoffdokumentationen der Kommission vor.

Tab. 1 MAK-Werte, Markierungen, Einstufungen und Beurteilungswerte der Kommission für die mit dieser Methode erfassbaren TDAA-Bildner (DFG 2022)

Arbeitsstoff	Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen, Markierungen, Einstufungen	Beurteilungswerte in biologischem Material
Acrylnitril	Hautres: H; Sens: Sh; KanzKat: 2	BAR: S-(2-Cyanoethyl)mercaptursäure in Urin ^{a), b)} : 15 µg/g Kreatinin BAR: N-(2-Cyanoethyl)valin in der Erythrozytenfraktion des Vollblutes ^{c)} : 12 pmol/g Globin EKA: vgl. Abschn. XVI.1 N-(2-Cyanoethyl)valin in der Erythrozytenfraktion des Vollblutes ^{c)}
Chloracetaldehyd	Hautres: H; KanzKat: 3	–
2-Chlorethanol	MAK: 2 ml/m ³ ; 6,7 mg/m ³ ; Spzbg: II(1); SchwGr: C; Hautres: H	–
1,2-Dibromethan	Hautres: H; KanzKat: 2	–
2,2'-Dichlordiethylether	MAK: 0,5 ml/m ³ ; 3,0 mg/m ³ ; Spzbg: II(2); SchwGr: D; Hautres: H	–
1,2-Dichlorethan	Hautres: H; KanzKat: 2	–
1,1-Dichlorethen	MAK: 2 ml/m ³ ; 8,0 mg/m ³ ; Spzbg: II(2); SchwGr: C; KanzKat: 3	–
Ethylenoxid	Hautres: H; KanzKat: 2; KmutKat: 2	BAR: S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure in Urin ^{a), b)} : 5 µg/g Kreatinin BAR: N-(2-Hydroxyethyl)valin in der Erythrozytenfraktion des Vollblutes ^{c)} : 60 pmol/g Globin EKA: vgl. Abschn. XVI.1 N-(2-Hydroxyethyl)valin in der Erythrozytenfraktion des Vollblutes ^{c)}
Monochloressigsäure	MAK: 0,5 ml/m ³ ; 2,0 mg/m ³ ; Spzbg: I(2); SchwGr: C	–
1,1,2-Trichlorethan	MAK: 1 ml/m ³ ; 5,5 mg/m ³ ; Spzbg: I(2); SchwGr: D; Hautres: H; KanzKat: 3	–
Vinylchlorid	KanzKat: 1	BAR: TDAA in Urin ^{d)} : 1,5 mg/l EKA: nicht festgelegt, vgl. Abschn. XVI.2

BAR: Biologischer Arbeitsstoff-Referenzwert; EKA: Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe; Hautres: Gefahr durch Hautresorption; KanzKat: Kanzerogenitäts-Kategorie; KmutKat: Keimzellmutagenitäts-Kategorie; MAK: maximale Arbeitsplatzkonzentration; SchwGr: Schwangerschaftsgruppe; Spzbg: Spitzenbegrenzungs-Kategorie (Überschreitungs faktor)

^{a)} Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

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

^{c)} Probenahmezeitpunkt: nach mindestens drei Monaten Exposition

^{d)} Probenahmezeitpunkt: vor nachfolgender Schicht

Acrylnitril wird vor allem für die Herstellung von Acrylfasern verwendet, die durch Polymerisation von Acrylnitril mit weiteren Comonomeren hergestellt werden. Zudem wird Acrylnitril für die Herstellung von Harzen, Nitrilkautschuk und Elastomeren verwendet (IARC 1999 c). In tierexperimentellen Studien an Ratten wurde nach oraler Applikation von Acrylnitril TDAA als untergeordnetes Stoffwechselprodukt im Urin nachgewiesen (Greim 1999; Lewalter und Bolt 1994).

2-Bromethanol wird als Lösungsmittel und als Ausgangsmaterial für die organische Synthese verwendet.

Jones und Wells (1981) postulieren, dass 2-Bromethanol von Ratten über zwei Wege metabolisiert wird. Zum einen erfolgt eine Umwandlung in Ethylenoxid, aus dem nach Glutathion-Konjugation S-(2-Hydroxyethyl)cystein und die korrespondierende Mercaptursäure gebildet werden. Zum anderen wird 2-Bromethanol zunächst zu Bromacetaldehyd und Monobromessigsäure oxidiert und anschließend in Form von N-Acetyl-S-(carboxymethyl)cystein ausgeschieden.

Die weitere Metabolisierung von intermediärem Bromacetaldehyd bzw. von im Stoffwechsel gebildeter Monobromessigsäure zu TDAA wurde in Studien an der Ratte gezeigt (Wormhoudt et al. 1997).

Chloracetaldehyd wird hauptsächlich als organisches Zwischenprodukt bei der Herstellung von 2-Aminothiazol und weiterer Verbindungen verwendet (NRC 2012).

Chloracetaldehyd wird nach inhalativer, oraler oder dermaler Aufnahme innerhalb von 24 Stunden beinahe vollständig und hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Bei Ratten wurden nach Applikation von 50 mg Chloracetaldehyd/kg Körpergewicht über eine Magensonde neben S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure 9,2% der Dosis als TDAA identifiziert (Green und Hathway 1977; Greim 1998 a).

2-Chlorethanol ist ein Zwischenprodukt in der Synthese von Ethylenoxid und Ethylenglykol sowie bei der Herstellung von Indigo, Dichlorethylformal und Thiodiethylenglykol. Darüber hinaus wird es als Lösungsmittel eingesetzt (US EPA 2012).

2-Chlorethanol wird nach inhalativer, oraler oder dermaler Aufnahme innerhalb von 24 Stunden beinahe vollständig und hauptsächlich mit dem Urin ausgeschieden. Bei Ratten wurden nach oraler Applikation von 5 mg radioaktiv markiertem Chlorethanol/kg Körpergewicht zu je 45% Thiodiglykolsäure und 2-(Carboxymethylsulfinyl)essigsäure als Hauptmetaboliten nachgewiesen. Bei oraler Gabe von 50 mg/kg Körpergewicht rührte die Radioaktivität im Urin zu 70% von TDAA her (Hartwig und MAK Commission 2019 a).

1,2-Dibromethan wurde als Lösungsmittel, in der organischen Synthese, aber auch in Imprägniermitteln und als Beugungsmittel, z. B. für Getreide, eingesetzt (IARC 1999 d). Anwendungen heutzutage beinhalten die Behandlung von Holz zur Bekämpfung von Termiten und Käfern, die Kontrolle von Motten in Bienenstöcken sowie die Herstellung von Farbstoffen und Wachsen (ATSDR 2021).

In einer Studie mit Ratten wurden nach oraler Gabe von 1,2-Dibromethan 67–76% unverändert exhaliiert; 34–38% wurden in anorganisches Bromid umgewandelt (Miller und Haggard 1943). 2-Bromacetaldehyd, das mit Glutathion konjugiert und anschließend zu Mercaptursäuren verstoffwechselt wird, stellt den Hauptmetaboliten dar (Guengerich 1994). Zwei wichtige Metaboliten von 1,2-Dibromethan sind N-Acetyl-S-(2-hydroxyethyl)cystein und S-(2-Hydroxyethyl)cystein (Henschler 1977). Daneben wurde auch TDAA als Metabolit im Urin von Ratten identifiziert (Wormhoudt et al. 1997).

2,2'-Dichlordiethylether wird vor allem für die Herstellung von Pestiziden und anderen Chemikalien verwendet. Darüber hinaus wird es als Lösungsmittel, als Bestandteil von Farben und Lacken sowie als Rostschutzmittel eingesetzt (ATSDR 2017; IARC 1975).

Die Substanz wird nach Aufnahme in vivo oxidativ gespalten, wobei als Zwischenprodukte Chlorethanol und Chloracetaldehyd anzunehmen sind. Bei Ratten wurden die Metaboliten S-(Carboxymethyl)cystein und TDAA im Urin nachgewiesen (ATSDR 2017; Henschler 1978; Lingg et al. 1979; Müller et al. 1979).

1,2-Dichlorethan wird hauptsächlich für die Herstellung von Vinylchlorid eingesetzt. Daneben wird es in der Produktion von Tri- und Tetrachlorethen, Ethylenaminen und Trichlorethan, in Farben und Lacken, als Bestandteil von Metallentfettungsmitteln sowie als Lösungsmittel verwendet (IARC 1999 b).

Nach intraperitonealer Injektion wurden von Mäusen 51–73% des verabreichten 1,2-Dichlorethans mit dem Urin ausgeschieden. Es wurden drei Hauptmetaboliten gefunden: Monochloressigsäure (6–23%), S-(Carboxymethyl)cystein (44–46% frei + 0,5–5% konjugiert) und TDAA (33–34%) (Yllner 1971). Untersuchungen an der Ratte (Osborne-Mendel) ergaben nach einmaliger oraler Dosis (150 mg/kg Körpergewicht in Maiskeimöl) oder inhalativer (150 ml/m³, 6 Stunden) Applikation, dass jeweils 85% der metabolisierten Menge mit dem Harn ausgeschieden wurden. Nach oraler Gabe stellte TDAA mit einem Anteil von 70% einen von zwei Hauptmetaboliten in Urin dar (Henschler 1983 a, 1989).

1,1-Dichlorethen wird als Reaktand in der organischen Synthesechemie verwendet, in der Produktion von PVC-Copolymeren und selten als Lösungsmittel (ATSDR 2022).

1,1-Dichlorethen wird, ausgehend vom gebildeten Epoxid, durch spontane Umlagerung und anschließende Hydrolyse zu Monochloressigsäure verstoffwechselt. Diese wurde als Metabolit im Urin von Ratten und Mäusen nachgewiesen. In Gegenwart von Glutathion-Transferasen wird die Monochloressigsäure mit Glutathion konjugiert. Das entstehende S-(2-Carboxymethyl)cystein bildet in weiteren Abbauschritten Dithioglykolsäure, Thioglykolsäure und Thiodiglykol

säure, die alle nachgewiesen werden konnten. Dieser Abbau stellt bei der Ratte den Hauptabbauweg dar (ATSDR 2022; Henschler 1979).

Ethylenoxid wird hauptsächlich in der Produktion von Ethylenglykol verwendet. Geringe Mengen werden auch zur Sterilisierung, als Begasungsmittel oder Insektizid eingesetzt (IARC 2012 a). Die Allgemeinbevölkerung ist Ethylenoxid hauptsächlich durch Rauchen (7 µg pro Zigarette) ausgesetzt (IARC 2004).

Ethylenoxid kann beim Menschen über die Epoxidhydrolase und Glutathion-S-Transferase metabolisiert werden (Li et al. 2011). Außerdem erfolgt eine spontane Hydrolyse und Konjugation mit Glutathion (Filser und Klein 2018). Die Detoxifizierung von Ethylenoxid durch Glutathion führt zur Ausscheidung der Metaboliten S-(2-Hydroxyethyl)mercaptursäure, S-(2-Hydroxyethyl)-L-cystein und TDAA mit dem Urin (Hartwig und MAK Commission 2019 b; Scheick et al. 1997).

Monochloressigsäure wird für die Herstellung von Celluloseethern, als Herbizid und zur Herstellung von Glycin und Thiodiglykolsäure verwendet, sowie zur Herstellung verschiedener Farbstoffe und synthetischen Koffeins (US EPA 2000).

Monochloressigsäure wird von Mäusen zu S-(Carboxymethyl)cystein und TDAA metabolisiert, die mit dem Urin ausgeschieden werden (Greim 1998 b; Hartwig und MAK Commission 2019 c).

1,1,2-Trichlorethan wird, ebenso wie 1,2-Dichlorethan, hauptsächlich in der Vinylchloridproduktion und für die Synthese polychlorierter organischer Verbindungen eingesetzt. Es findet außerdem Anwendung als Lösungsmittel für Fette, Öle oder Wachse (IARC 1999 a).

Im Urin von Nagern wurden die Metaboliten Monochloressigsäure, S-(Carboxymethyl)cystein, TDAA, 1,2-Dichlorethanol und Oxalsäure identifiziert. Nach intraperitonealer Applikation von 0,1 oder 0,2 g [1,2-¹⁴C]1,1,2-Trichlorethan/kg Körpergewicht fanden sich im Urin von Mäusen 73–87 % der applizierten Dosis wieder. Die Hauptmetaboliten waren (% der Urinradioaktivität): Monochloressigsäure (6–31 %), S-(Carboxymethyl)cystein (29–46 % frei und 3–10 % konjugiert) und TDAA (38–42 %) (Henschler 1981; Yllner 1971).

Vinylbromid wird unter anderem als Zwischenprodukt in der Synthese pharmazeutischer Produkte, bei der Herstellung von Vinylmagnesiumbromid und zur Synthese verschiedener Polymere verwendet (IARC 2008 a).

Vinylbromid wird in vitro von Cytochrom P450 2E1 zu Bromethylenoxid umgesetzt, das sich zu Bromacetaldehyd umlagern kann (IARC 2008 a). Analog zum Vinylchlorid muss von einer weiteren Verstoffwechslung zu TDAA ausgegangen werden (Henschler 1978).

Von Personen ohne berufliche Exposition gegen Vinylchlorid oder weitere TDAA-Bildner wurden im Rahmen der Methodenentwicklung 50 Spontanurinproben mit Kreatininkonzentrationen zwischen 0,17 g/l und 4,87 g/l vermessen. TDAA wurde in 44 Proben (88 %) mit einem Medianwert von 0,21 mg/l bzw. 0,20 mg/g Kreatinin detektiert (siehe Tabelle 2). Das 95. Perzentil lag mit 0,41 mg/l bzw. 0,43 mg/g Kreatinin deutlich unter dem aktuellen BAR von 1,5 mg/l. Die Ergebnisse bestätigen frühere Untersuchungen aus den Jahren 1997–2002 (Daten nicht publiziert). Die mittlere TDAA-Konzentration von 38 Urinproben aus diesem Zeitraum lag bei 0,29 mg/l bzw. 0,20 mg/g Kreatinin, mit einem Maximalwert von 0,71 mg/l bzw. 0,63 mg/g Kreatinin.

Tab. 2 TDAA-Gehalte in 50 Spontanurinproben von 50 Personen ohne berufliche Exposition gegen Vinylchlorid oder weitere TDAA-Bildner

	TDAA [mg/l]	TDAA [mg/g Kreatinin]
Mittelwert ± SD	0,23 ± 0,14	0,22 ± 0,10
Median	0,21	0,20
95. Perzentil	0,41	0,43
Bereich	< BG–0,84	< BG–0,50

BG: Bestimmungsgrenze

Von der Kommission ist bereits ein analytisches Verfahren zur Bestimmung von TDAA in Urin publiziert (Müller 1982). In dieser Vorschrift wird getrockneter Urin mit einem Diazomethan-Ether-Gemisch umgesetzt und anschließend der Methylester der TDAA gaschromatographisch getrennt und massenspektrometrisch detektiert. Dabei handelt es sich um ein aufwändiges Verfahren unter Verwendung von Diazomethan als Derivatisierungsmittel, das aufgrund seiner Kanzerogenität substituiert werden sollte. Deshalb wurde ein UPLC-MS/MS-Verfahren mit ähnlichen Zuverlässigkeitsdaten ohne Verwendung von Diazomethan entwickelt.

3 Grundlage des Verfahrens

Das hier beschriebene Verfahren erlaubt die selektive und sensitive Quantifizierung von TDAA in Urin sowohl im arbeitsmedizinischen als auch im umweltmedizinischen Bereich. Die Urinproben werden mit 0,033%iger Ameisensäure verdünnt und mit deuteriertem internen Standard versetzt. Der Analyt wird flüssigkeitschromatographisch von Begleitkomponenten getrennt und anschließend mittels Tandem-Massenspektrometrie unter Verwendung der Elektrosprayionisierung detektiert. Die quantitative Auswertung erfolgt mittels externer Kalibrierung in hochreinem Wasser.

4 Geräte, Chemikalien und Lösungen

4.1 Geräte

- UPLC-Anlage (z. B. Waters Acquity UPLC H-Class, Waters GmbH, Eschborn)
- Tandem-Massenspektrometer (z. B. Waters Xevo TQS, Waters GmbH, Eschborn)
- Trennsäule: Zorbax SB-C8 RRHD (1,8 µm; 2,1 × 150 mm (z. B. Agilent Technologies Germany GmbH & Co. KG, Waldbronn)
- Analysenwaage (z. B. Sartorius AG, Göttingen)
- Wasseraufbereitungsanlage (z. B. Merck Milli-Q®, Merck KGaA, Darmstadt)
- Vortexmischer (z. B. Multi Reax, Heidolph Instruments GmbH & Co. KG, Schwabach)
- Verschiedene Pipetten und Multipipetten® mit passenden Pipettenspitzen (z. B. Eppendorf AG, Hamburg)
- 10-ml- und 5000-ml-Messkolben (z. B. witeg Labortechnik GmbH, Wertheim)
- 1,5-ml-Reaktionsgefäße (z. B. Eppendorf AG, Hamburg)
- 1,8-ml-Probenfläschchen (z. B. Agilent Technologies Germany & Co. KG, Waldbronn)
- Urinbecher (z. B. Uroboxen®, Diagonal GmbH & Co. KG, Münster)

4.2 Chemikalien

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

- Acetonitril, > 99,9 % (z. B. Nr. 10001334, Fluka™, Honeywell Deutschland Holding GmbH, Offenbach)
- Ameisensäure, 98–100 % (z. B. Nr. 05311.3010, Bernd Kraft GmbH, Duisburg)
- Hochreines Wasser (z. B. Milli-Q® Direct Wasseraufbereitungssystem, Merck KGaA, Darmstadt)
- 2,2'-Thiodiessigsäure, 98 % (z. B. Nr. T30007, Merck KGaA, Darmstadt)

- 2,2'-Thiodiessig-2,2,2',2'-d₄-säure, 99 % (z. B. Nr. D-7812, C/D/N Isotopes Inc., Point-Claire, Kanada)
- Argon 5.0 (z. B. Linde GmbH, Pullach)

4.3 Lösungen

- 0,033 % Ameisensäure
1,67 ml konzentrierte Ameisensäure werden in einen 5000-ml-Messkolben pipettiert. Der Messkolben wird mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt. Die Lösung hat einen pH-Wert von 2,9.

4.4 Interner Standard (ISTD)

- ISTD-Stammlösung (1000 mg/l)
10 mg d₄-TDAA werden in einen 10-ml-Messkolben eingewogen und in 5 ml hochreinem Wasser gelöst. Der Messkolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.
- ISTD-Dotierlösung (10 mg/l)
100 µl der ISTD-Stammlösung werden in einen 10-ml-Messkolben pipettiert und dieser anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.

Die Stamm- und die Dotierlösung des internen Standards werden im Kühlschrank bei 4 °C gelagert.

4.5 Kalibrierstandards

- Stammlösung (1000 mg/l)
10 mg TDAA werden in einen 10-ml-Messkolben eingewogen und in 5 ml hochreinem Wasser gelöst. Der Messkolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.
- Verdünnungslösung I (100 mg/l)
1000 µl der Stammlösung werden in einen 10-ml-Messkolben pipettiert. Der Messkolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.
- Verdünnungslösung II (10 mg/l)
100 µl der Stammlösung werden in einen 10-ml-Messkolben pipettiert. Der Messkolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Markierung aufgefüllt.

Die Stammlösung und die Verdünnungslösungen werden im Kühlschrank bei 4 °C gelagert.

Die Kalibrierstandards werden durch Dotieren von je etwa 1 ml Wasser mit der Stammlösung bzw. den Verdünnungslösungen gemäß dem in [Tabelle 3](#) angegebenen Pipettierschema hergestellt. Die Aufarbeitung der Kalibrierstandards erfolgt analog zu den Urinproben gemäß [Abschnitt 5.2](#).

Tab. 3 Pipettierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards für die Bestimmung von TDAA in Urin

Kalibrierstandard	Verdünnungslösung II [µl]	Verdünnungslösung I [µl]	Stammlösung [µl]	Wasser [µl]	Analytkonzentration [mg/l]
0	–	–	–	1000	0,0
1	10	–	–	990	0,1
2	20	–	–	980	0,2
3	50	–	–	950	0,5
4	–	10	–	990	1,0
5	–	20	–	980	2,0
6	–	50	–	950	5,0
7	–	–	10	990	10,0
8	–	–	20	980	20,0
9	–	–	50	950	50,0

5 Probenahme und Probenaufbereitung

5.1 Probenahme

Die Urinproben werden in Urinbechern gesammelt und anschließend bis zur Probenaufbereitung bei 4 °C gelagert. Für eine längere Lagerung (> 3 Tage) sollten die Urinproben bei –18 °C eingefroren werden.

5.2 Probenaufbereitung

Die Urinproben werden auf Raumtemperatur gebracht und anschließend gut durchmischt. In ein 1,8-ml-Probenfläschchen werden 890 µl der 0,033%igen Ameisensäure vorgelegt, 100 µl ISTD-Dotierlösung dazugegeben und anschließend 10 µl der Probe hinzupipettiert. Das Probenfläschchen wird verschlossen, für 10 Sekunden auf einem Vortexmischer geschüttelt und die Probe zur Analyse eingesetzt.

6 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

Die analytische Bestimmung erfolgt an einer UPLC-Anlage mit Tandem-Massenspektrometer (UPLC-MS/MS).

6.1 Hochleistungsflüssigkeitschromatographie

Trennsäule:	Agilent Zorbax SB-C8 RRHD (1,8 µm; 2,1 × 150 mm)
Trennprinzip:	Reversed Phase
Injektionsvolumen:	10 µl
Säulentemperatur:	30 °C
Flussrate:	0,2 ml/min
Laufmittel:	A: Ameisensäure (0,033 %; pH = 2,9) B: Acetonitril
Laufzeit:	8 min
Gradientenprogramm:	siehe Tabelle 4

Tab. 4 Gradientenprogramm für die Bestimmung von TDAA in Urin

Zeit [min]	Laufmittel A [%]	Laufmittel B [%]
0,0	95	5
6,0	10	90
7,0	10	90
7,1	95	5
8,0	95	5

6.2 Massenspektrometrie

Ionisierung:	Elektrosprayionisierung (ESI-)
Detektionsmodus:	<i>Multiple Reaction Monitoring</i> (MRM)
Capillary:	0,90 kV
Cone:	24 V
Quellentemperatur:	150 °C
Desolvationstemperatur:	500 °C
Cone-Gasfluss:	150 l/h
Desolvationsgasfluss:	1000 l/h
Kollisionsgas:	Argon
Kollisionsgasfluss:	0,15 ml/h
Parameterspezifische Einstellungen:	siehe Tabelle 5

Die gerätespezifischen Parameter müssen vom Anwender individuell für das eingesetzte MS/MS-System ermittelt und eingestellt werden. Die in diesem Abschnitt genannten gerätespezifischen Parameter sind für das hier verwendete System (Waters Acquity UPLC H-Class, Waters Xevo-TQS Tandem-Massenspektrometer) bestimmt und optimiert worden.

Für TDAA wurden zwei Fragmentenübergänge ausgewählt. Ein Übergang dient zur Quantifizierung (Quantifier) und der andere zur Bestätigung (Qualifier). Für den ISTD wurde nur ein Massenübergang verwendet. Die ausgewählten Fragmentenübergänge sind zusammen mit den Retentionszeiten in [Tabelle 5](#) zusammengefasst.

Tab. 5 Retentionszeiten und MRM-Parameter für die Bestimmung von TDAA in Urin

Analyt/ISTD	Retentionszeit [min]	Massenübergang [m/z]	Status	Kollisionsenergie [V]	Dwelltime [s]
TDAA	3,3	149 → 105	Quantifier	12	0,025
	3,3	149 → 61	Qualifier	8	0,025
d ₄ -TDAA	3,3	153 → 109	ISTD	8	0,025

7 Analytische Bestimmung

10 µl der verdünnten Urinproben (siehe [Abschnitt 5.2](#)) werden in das UPLC-MS/MS-System injiziert und mittels *Reversed-Phase*-Chromatographie getrennt. Die Identifizierung des Analyten erfolgt anhand der Retentionszeit und der spezifischen Massenübergänge. Die in [Tabelle 5](#) für TDAA angegebene Retentionszeit kann nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der von ihm verwendeten Säule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten des Analyten zu überzeugen. Exemplarische Chromatogramme für die Bestimmung

von TDAA sind in [Abbildung 2](#) dargestellt.

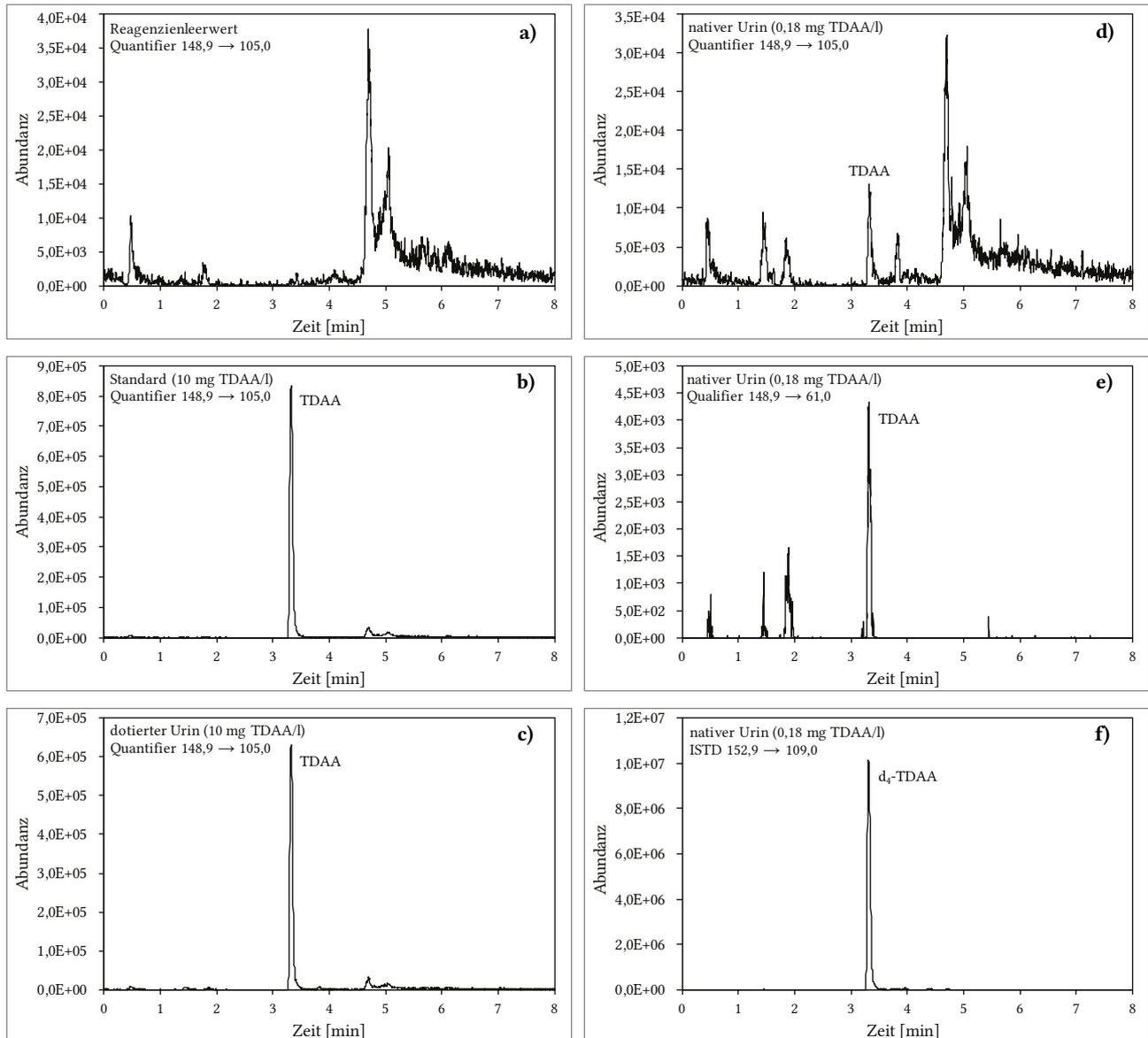


Abb. 2 Chromatogramme eines a) Reagenzienleerwerts, eines b) mit 10 mg TDAA/l dotierten Kalibrierstandards, einer c) mit 10 mg TDAA/l dotierten Urinprobe sowie einer d)–f) nativen Urinprobe (0,18 mg TDAA/l)

8 Kalibrierung

Im Rahmen der Methodenentwicklung hat sich gezeigt, dass sich die Steigung der Kalibriergerade in Urin nicht von der in Wasser unterscheidet (siehe [Abbildung 3](#)). Deshalb können die Kalibrierstandards in Wasser angesetzt werden, so dass der in Urinmatrix auftretende TDAA-Hintergrundgehalt bei der Kalibrierung nicht berücksichtigt werden muss. Die Kalibrierstandards werden wie unter [Abschnitt 4.5](#) beschrieben hergestellt, analog zu den Urinproben verdünnt (siehe [Abschnitt 5.2](#)) und analysiert. Die Kalibriergerade wird erstellt, indem das Peakflächenverhältnis von Analyt und deuteriertem ISTD gegen die dotierte Konzentration des Analyten aufgetragen wird. Am eingesetzten Analysen-

gerät ist die Kalibriergerade von der Bestimmungsgrenze bis 50,0 mg/l linear. **Abbildung 4** zeigt eine exemplarische Kalibriergerade.

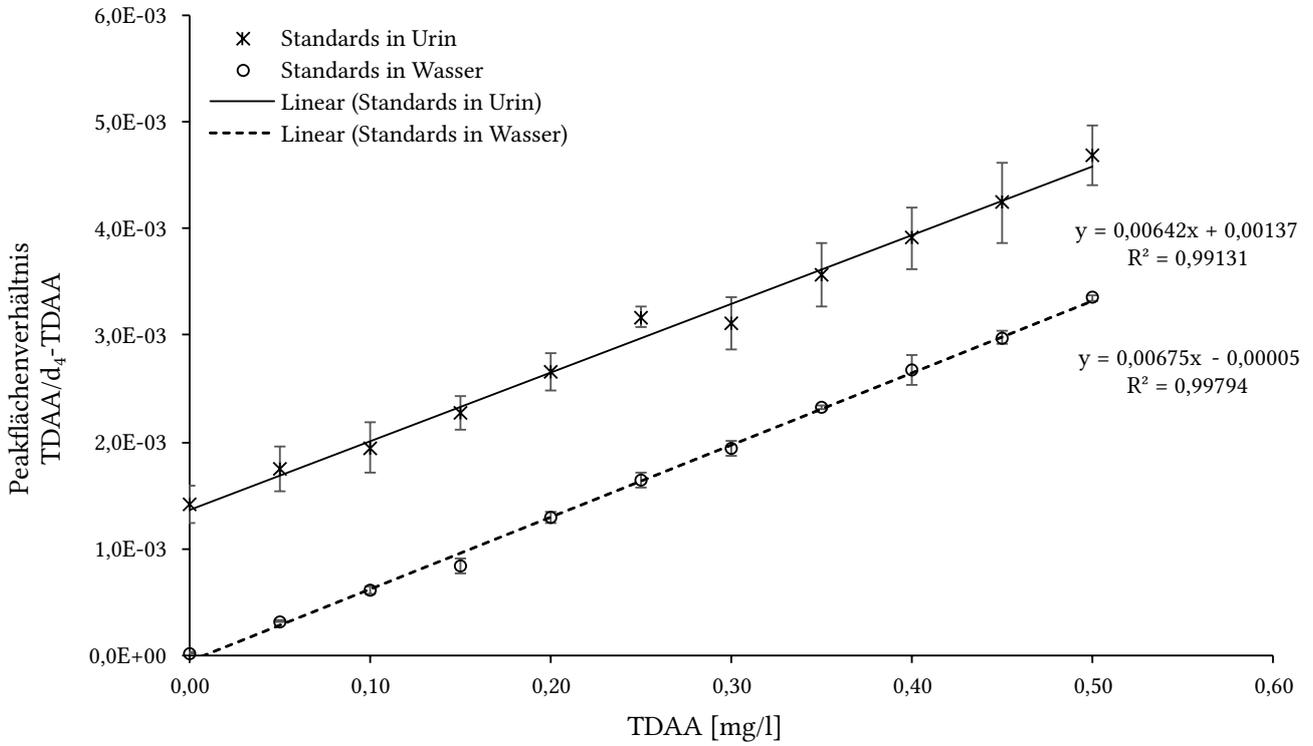


Abb. 3 Zur Berechnung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze von TDAA in Wasser bzw. Urin angesetzte Kalibriergeraden (MW ± SD; n = 3)

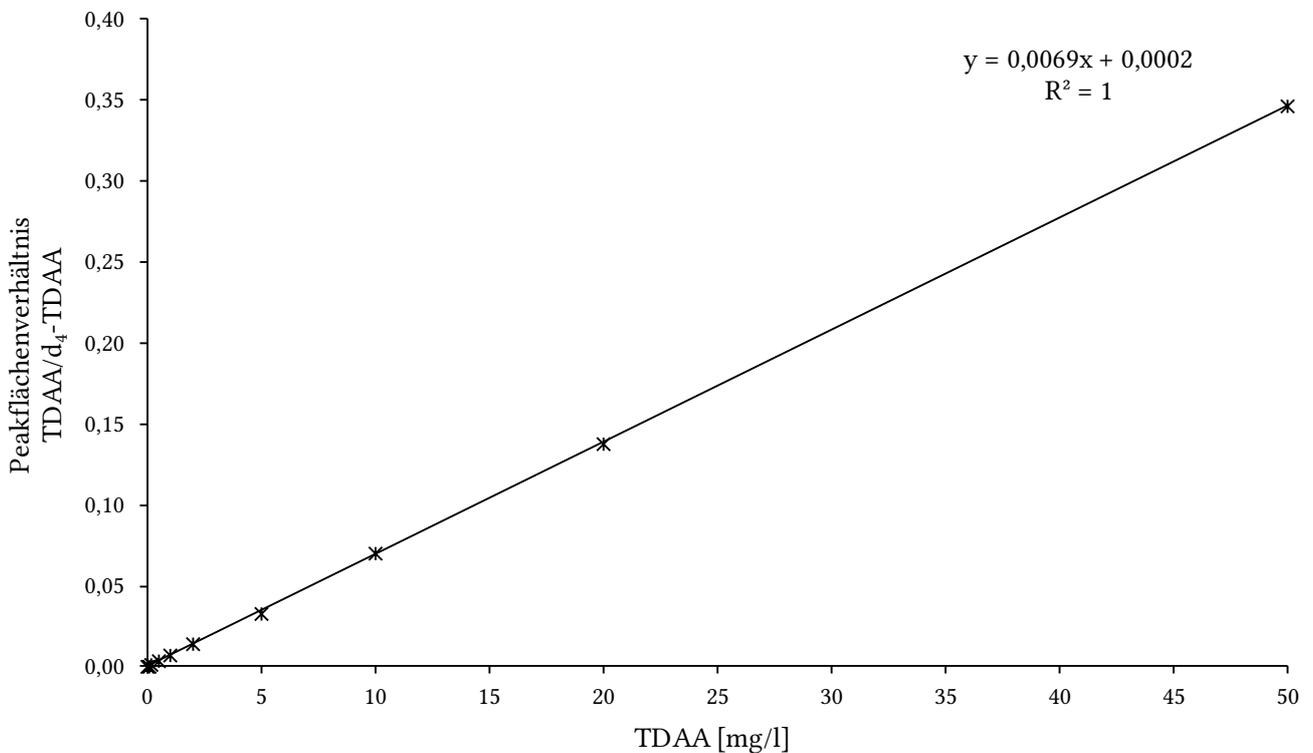


Abb. 4 Kalibriergerade für die Bestimmung von TDAA in Urin

9 Berechnung der Analysenergebnisse

Zur Berechnung des Analytgehaltes einer Urinprobe wird der Quotient aus der Peakfläche des Analyten und der Peakfläche des ISTDs gebildet. Mithilfe der zur Analysenserie gehörenden Kalibrierfunktion (vgl. [Abschnitt 8](#)) kann aus dem ermittelten Quotienten der Analytgehalt in mg/l Urin berechnet werden. Beim Auftreten eines Reagenzienleerwerts muss dieser gegebenenfalls durch Subtraktion berücksichtigt werden.

Liegt das Messergebnis oberhalb des Kalibrierbereiches, wird die entsprechende Probe mit hochreinem Wasser verdünnt, erneut aufgearbeitet und analysiert.

10 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den Angaben in dem von der Kommission veröffentlichten allgemeinen Kapitel verfahren (Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2014).

Zur Qualitätssicherung der einzelnen Analysenserien werden drei Qualitätskontrollproben mit bekannten Analytkonzentrationen parallel zu den Proben aufgearbeitet und analysiert. Für TDAA steht derzeit kein käufliches Kontrollmaterial zur Verfügung, daher muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Hierzu wird Poolurin mit TDAA zu 0,2 mg/l (niedrige Qualitätskontrolle), 1,0 mg/l (mittlere Qualitätskontrolle) bzw. 10,0 mg/l (hohe Qualitätskontrolle) dotiert, aliquotiert und bis zur Verwendung bei -18°C tiefgefroren. Bei jeder Analysenserie werden diese Qualitätskontrollmaterialien aufgearbeitet und mitvermessen. Gleichzeitig wird zu jeder Analysenserie ein Reagenzienleerwert mitgeführt.

Die Sollwerte und die Toleranzbereiche der Qualitätskontrollmaterialien werden im 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 Prüfung der Methode in einem zweiten, unabhängigen Labor bestätigt.

11.1 Präzision

Präzision in der Serie

Zur Bestimmung der Präzision in der Serie wurde Urin mit drei TDAA-Konzentrationen dotiert und dieses Material an einem Tag je zehnmal aufgearbeitet und analysiert. Die Ergebnisse dieser Messungen sind in [Tabelle 6](#) zusammengefasst.

Tab. 6 Präzision in der Serie für die Bestimmung von TDAA in Urin (n = 10)

Analyt	Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
TDAA	0,38	5,8	13,1
	1,20	4,2	9,4
	10,1	2,6	5,8

Präzision von Tag zu Tag

Für die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag wurde dasselbe Material verwendet, das auch für die Bestimmung der Präzision in der Serie verwendet wurde. Durch Aufarbeitung und Analyse der drei unterschiedlich dotierten Urine an sechs verschiedenen Tagen wurden die in [Tabelle 7](#) aufgeführten Präzisionsdaten ermittelt.

Tab. 7 Präzision von Tag zu Tag für die Bestimmung von TDAA in Urin (n = 6)

Analyt	Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
TDAA	0,38	2,7	6,6
	1,20	4,1	10,0
	10,1	6,5	15,9

11.2 Richtigkeit

Um die Richtigkeit der Methode zu bestimmen, wurden Poolurinproben mit 0,2 mg TDAA/l, 1,0 mg TDAA/l bzw. 10,0 mg TDAA/l dotiert, zehnfach aufgearbeitet und analysiert. Zusätzlich wurden die undotierten Urine aufgearbeitet und die TDAA-Hintergrundgehalte bestimmt. Die Berechnung der relativen Wiederfindungen erfolgte anhand der ermittelten Gehalte in den dotierten Urinen unter Abzug eventueller TDAA-Hintergrundgehalte in den undotierten Urinproben. Die so erhaltenen relativen Wiederfindungen sind in [Tabelle 8](#) aufgeführt.

Tab. 8 Relative Wiederfindung für die Bestimmung von TDAA in Urin (n = 10)

Analyt	Dotierte Konzentration [mg/l]	Mittlere rel. Wiederfindung r [%]	
		MW \pm SD	Bereich
TDAA	0,2	96,0 \pm 10,9	78,0–113
	1,0	101,5 \pm 5,1	90,6–108
	10,0	99,2 \pm 2,6	96,3–104

11.3 Matrixeffekte

Zur Überprüfung von Matrixeffekten wurden zehn Individualurine (Kreatininwerte im Bereich von 0,17–2,61 g/l) sowohl undotiert als auch nach Dotierung mit 0,5 mg bzw. 5,0 mg TDAA/l aufgearbeitet und analysiert. Es ergab sich eine mittlere relative Wiederfindung von $94 \pm 8\%$ (80–106%) für die niedrige und $97 \pm 3\%$ (92–101%) für die hohe Konzentration.

11.4 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenze erfolgte nach DIN 32645 (DIN 2008). Hierzu wurde eine äquidistante 10-Punkt-Kalibrierung in Poolurin erstellt (Konzentrationsbereich von 0,05–0,5 mg TDAA/l), zusammen mit einem Leerwert aufgearbeitet und analysiert (siehe [Abbildung 3](#)). [Tabelle 9](#) zeigt die ermittelte Nachweis- und Bestimmungsgrenze für die Bestimmung von TDAA in Urin.

Tab. 9 Nachweis- und Bestimmungsgrenze für die Bestimmung von TDAA in Urin

Analyt	Matrix	Nachweisgrenze [mg/l]	Bestimmungsgrenze [mg/l]
TDAA	Urin	0,03	0,09

11.5 Störeinflüsse

Die bisherigen Erfahrungen mit dem hier beschriebenen Verfahren zur Bestimmung von TDAA zeigen kein erhöhtes Risiko für externe Kontamination. Es ist allerdings sinnvoll, in jeder Analysenserie einen Reagenzienleerwert mitzuführen, um gegebenenfalls aufarbeitungsbedingte Kontaminationen oder Verunreinigungen der Reagenzien zu erkennen. Im Zuge der Methodenentwicklung war die Verwendung des deuterierten internen Standards erforderlich, da es ohne ISTD insbesondere bei hohen TDAA-Konzentrationen zu falsch niedrigen Messwerten kam. Im Rahmen der Methodenprüfung, bei der anstelle der Agilent Zorbax SB-C8 RRHD-Säule eine Acquity UPLC BEH C8-Säule (1,7 µm; 2,1 × 150 mm) (Waters GmbH, Eschborn) verwendet wurde, wurde dies nicht beobachtet, so dass je nach verwendeter Säule gegebenenfalls auf den deuterierten ISTD verzichtet werden kann.

12 Diskussion der Methode

Die hier dargestellte UPLC-MS/MS-Methode erlaubt die Bestimmung von TDAA in Urin. Die Methode ist schnell, selektiv und weist eine gute Richtigkeit und Linearität auf. Die Bestimmungsgrenze ist ausreichend, um die TDAA-Hintergrundgehalte in den meisten Urinproben zu quantifizieren. Bei einer Vermessung von 50 Urinproben der beruflich nicht belasteten Allgemeinbevölkerung lagen nur etwa 12 % der TDAA-Messwerte unterhalb der Bestimmungsgrenze.

Vergleicht man die Validierungsdaten dieser Methode mit denen der bereits von der Kommission publizierten Methode mit Diazomethan-Derivatisierung, so sind die Validierungsdaten der hier vorgestellten UPLC-MS/MS-Methode ähnlich oder besser.

Verwendete Messgeräte Hochleistungsflüssigkeitschromatographie-System (Waters Acquity UPLC H-Class, Waters GmbH, Eschborn) mit Tandem-Massenspektrometer (Waters Xevo TQS, Waters GmbH, Eschborn).

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (www.dfg.de/mak/interessenkonflikte) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- AGPU (Arbeitsgemeinschaft PVC und Umwelt) (2016) Everything about PVC from manufacturing to recycling. https://www.vinylplus.de/wp-content/uploads/2018/01/AGPU_Everything-About-PVC_en.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2017) Toxicological profile for bis(2-chloroethyl)ether. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp127.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2021) 1,2-Dibromoethane. Toxic substances portal. <https://www.cdc.gov/TSP/substances/ToxSubstance.aspx?toxid=131>, abgerufen am 28 Jul 2022
- ATSDR (Agency for Toxic Substances and Disease Registry) (2022) Toxicological profile for 1,1-dichloroethene. Atlanta, GA: ATSDR. <https://www.atsdr.cdc.gov/ToxProfiles/tp39.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- 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. Band 2: Analysen in biologischem Material. 19. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. S. 284–336. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019>
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Ärztebl 111(38): A1583–A1618
- Cheng T-J, Huang Y-F, Ma Y-C (2001) Urinary thiodiglycolic acid levels for vinyl chloride monomer-exposed polyvinyl chloride workers. J Occup Environ Med 43(11): 934–938. <https://doi.org/10.1097/00043764-200111000-00002>

- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2022) MAK- und BAT-Werte-Liste 2022. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 58. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2022_deu
- DIN (Deutsches Institut für Normung), Hrsg (2008) DIN 32645:2008-11. Chemische Analytik – Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen – Begriffe, Verfahren, Auswertung. Berlin: Beuth. <https://doi.org/10.31030/1465413>
- Eckert E, Bader M, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2022) Ethylenoxid – Addendum: Ableitung von BAR. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 7(1): Doc015. https://doi.org/10.34865/BB7521d7_1ad
- Filser JG, Klein D (2018) A physiologically based toxicokinetic model for inhaled ethylene and ethylene oxide in mouse, rat, and human. Toxicol Lett 286: 54–79. <https://doi.org/10.1016/j.toxlet.2017.07.896>
- Green T, Hathway DE (1977) The chemistry and biogenesis of the S-containing metabolites of vinyl chloride in rats. Chem Biol Interact 17(2): 137–150. [https://doi.org/10.1016/0009-2797\(77\)90080-1](https://doi.org/10.1016/0009-2797(77)90080-1)
- Greim H, Hrsg (1998 a) Chloracetaldehyd. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 27. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10720d0027>
- Greim H, Hrsg (1998 b) Monochloressigsäure. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 26. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7911d0026>
- Greim H, Hrsg (1999) Acrylnitril. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 28. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10713d0028>
- Guengerich FP (1994) Metabolism and genotoxicity of dihaloalkanes. Adv Pharmacol 27: 211–236. [https://doi.org/10.1016/s1054-3589\(08\)61034-0](https://doi.org/10.1016/s1054-3589(08)61034-0)
- Hartwig A, MAK Commission (2019 a) 2-Chlorethanol. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(2): 559–612. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10707d0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 b) Ethylenoxid. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(3): 1392–1424. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7521d0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 c) Monochloressigsäure, Natriummonochloracetat. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(2): 769–792. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7911d0067>
- Hartwig A, MAK Commission (2019 d) Vinylchlorid. MAK Value Documentation in German language. MAK Collect Occup Health Saf 4(3): 1537–1576. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7501d0067>
- Henschler D, Hrsg (1977) 1,2-Dibromäthan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 5. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10693d0005>
- Henschler D, Hrsg (1978) 2,2'-Dichlordiäthyläther. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb11144d0006>
- Henschler D, Hrsg (1979) Vinylidenchlorid. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 7. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7535d0007>
- Henschler D, Hrsg (1981) 1,1,2-Trichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 8. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7900d0008>
- Henschler D, Hrsg (1983 a) 1,2-Dichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 9. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10706d0009>
- Henschler D, Hrsg (1983 b) 2-Chlorethanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 9. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10707d0009>
- Henschler D, Hrsg (1987) Vinylchlorid. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 12. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7501d0012>
- Henschler D, Hrsg (1989) 1,2-Dichlorethan. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten. 15. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10706d0015>
- Hoffmann D, Patrianakos C, Brunnenmann KD, Gori GB (1976) Chromatographic determination of vinyl chloride in tobacco smoke. Anal Chem 48(1): 47–50. <https://doi.org/10.1021/ac60365a063>
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1974) Vinyl chloride. In: Some anti-thyroid and related substances, nitrofurans and industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Band 7. Lyon: IARC. S. 291–318. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1555/8983baef8abd23cb37581dd1bc561c3bfa1cc3.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1975) Bis(2-chloroethyl)ether. In: Some aziridines, N-, S- & O-mustards and selenium. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to man. Band 9. Lyon: IARC. S. 117–123. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1557/79ca28bbd0b1e28bb839602c5a3054c078c6c7b1.pdf, abgerufen am 19 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1979) Vinyl chloride, polyvinyl chloride and vinyl chloride-vinyl acetate copolymers. In: Some monomers, plastics and synthetic elastomers, and acrolein. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risk of chemicals to

- humans. Band 19. Lyon: IARC. S. 377–438. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/1567/e0810d3fef3e385f8bc9539070f40f1c466e6ac8.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1987) Vinyl chloride. In: Overall evaluation of carcinogenicity: An updating of IARC monographs, Volumes 1 to 42, Supplement 7. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC. S. 373–376. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/3283/b2fe295e10e63fd88e772d2ab60ae9a1e3ddd446.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 a) 1,1,2-Trichloroethane. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 71. Lyon: IARC Press. S. 1153–1161. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- 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. Band 71. Lyon: IARC Press. S. 501–529. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 c) Acrylonitrile. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 71. Lyon: IARC Press. S. 43–108. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>, abgerufen am 19 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999 d) Ethylene dibromide (1,2-dibromoethane). In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 71. Lyon: IARC Press. S. 641–669. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono71.pdf>, abgerufen am 19 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2004) Tobacco smoke and involuntary smoking. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 83. Lyon: IARC Press. https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK316407/pdf/Bookshelf_NBK316407.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2008 a) Vinyl bromide. In: 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoroide, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 97. Lyon: IARC Press. S. 445–457. <https://inchem.org/documents/iarc/iarcmono/v97iarc.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2008 b) Vinyl chloride. In: 1,3-Butadiene, ethylene oxide and vinyl halides (vinyl fluoroide, vinyl chloride and vinyl bromide). IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 97. Lyon: IARC Press. S. 311–443. <https://inchem.org/documents/iarc/iarcmono/v97iarc.pdf>, abgerufen am 22 Apr 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012 a) Ethylene oxide. In: Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC Press. S. 379–396. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2012 b) Vinyl chloride. In: Chemical agents and related occupations. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Lyon: IARC Press. S. 451–478. <https://monographs.iarc.who.int/wp-content/uploads/2018/06/mono100F.pdf>, abgerufen am 04 Jul 2022
- Jäger T, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2021) Acrylnitril – Addendum zur Reevaluierung von EKA und BAR. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf 6(1): Doc011. https://doi.org/10.34865/bb10713d6_1ad
- Jones AR, Wells G (1981) The comparative metabolism of 2-bromoethanol and ethylene oxide in the rat. *Xenobiotica* 11(11): 763–770. <https://doi.org/10.3109/00498258109045880>
- Kraus T, Schettgen T (2010) Vinylchlorid, Addendum. 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). 17. Lieferung. Weinheim: Wiley-VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0017>
- Lewalter J, Bolt HM (1994) Acrylnitril. In: Lehnert G, Greim H, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 7. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10713d0007a>
- Li Q, Csanády GA, Kessler W, Klein D, Pankratz H, Pütz C, Richter N, Filser JG (2011) Kinetics of ethylene and ethylene oxide in subcellular fractions of lungs and livers of male B6C3F1 mice and male Fischer 344 rats and of human livers. *Toxicol Sci* 123(2): 384–398. <https://doi.org/10.1093/toxsci/kfr194>
- Lingg RD, Kaylor WH, Pyle SM, Tardiff RG (1979) Thiodiglycolic acid: A major metabolite of bis(2-chloroethyl)ether. *Toxicol Appl Pharmacol* 47(1): 23–34. [https://doi.org/10.1016/0041-008X\(79\)90067-X](https://doi.org/10.1016/0041-008X(79)90067-X)
- Miller DP, Haggard HW (1943) Intracellular penetration of bromide as a feature in the toxicity of alkyl bromides. *J Ind Hyg Toxicol* 25: 423–433
- Müller G (1982) Thiodiessigsäure (Bis(carboxymethyl)sulfid). In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D, Hrsg. Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 6. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi12393d0006>
- Müller G, Norporth K (1989) Vinylchlorid. In: Lehnert G, Henschler D, Hrsg. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA). 4. Lieferung. Weinheim: VCH. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7501d0004>

- Müller G, Norpoth K, Eckard R (1976) Identification of two urine metabolites of vinyl chloride by GC-MS-investigations. *Int Arch Occup Environ Health* 38(1): 69–75. <https://doi.org/10.1007/BF00378322>
- Müller G, Norpoth K, Eckard R (1979) Identification of S-(carboxymethyl)-L-cysteine and thiodiglycolic acid, urinary metabolites of 2,2'-bis-(chloroethyl)-ether in the rat. *Cancer Lett* 7(5): 299–305. [https://doi.org/10.1016/S0304-3835\(79\)80057-9](https://doi.org/10.1016/S0304-3835(79)80057-9)
- NRC (National Research Council) (2012) Chloroacetaldehyde. In: *Acute exposure guideline levels for selected airborne chemicals*. Band 12. Washington, DC: The National Academies Press. S. 48–81. <https://doi.org/10.17226/1337>
- NTP (National Toxicology Program) (2021) Vinyl halides. Report on carcinogens, fifteenth edition. Research Triangle Park: NTP. <https://ntp.niehs.nih.gov/go/roc15>, abgerufen am 01 Aug 2022
- PlasticsEurope (2020) *Plastics – the facts 2020*. An analysis of European plastics production, demand and waste data. Brussels: PlasticsEurope. https://www.vinylplus.de/wp-content/uploads/2021/06/Plastics_the_facts-WEB-2020_versionJun21_final.pdf, abgerufen am 07 Jul 2022
- Scheick C, Spiteller G, Dasenbrock C (1997) Thiodiacetic acid—a metabolite of ethylene oxide. *Z Naturforsch C J Biosci* 52(1–2): 70–76
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2000) Chloroacetic acid. Cincinnati, OH: US EPA. <https://www.epa.gov/sites/default/files/2016-09/documents/chloroacetic-acid.pdf>, abgerufen am 28 Jul 2022
- US EPA (US Environmental Protection Agency) (2012) Provisional peer-reviewed toxicity values for 2-chloroethanol (CASRN 107-07-3). EPA/690/R-12/007F. Cincinnati, OH: US EPA. <https://cfpub.epa.gov/ncea/pprtv/documents/Chloroethanol2.pdf>, abgerufen am 19 Jul 2022
- Vermeulen NPE, de Jong J, van Bergen EJC, van Welie RTH (1989) N-acetyl-S-(2-hydroxyethyl)-L-cysteine as a potential tool in biological monitoring studies? A critical evaluation of possibilities and limitations. *Arch Toxicol* 63(3): 173–184. <https://doi.org/10.1007/BF00316366>
- Wormhoudt LW, Commandeur JN, Ploemen JHTM, Abdoelgafoer RS, Makansi A, van Bladeren PJ, Vermeulen NPE (1997) Urinary thiodiacetic acid. A selective biomarker for the cytochrome P450-catalyzed oxidation of 1,2-dibromoethane in the rat. *Drug Metab Dispos* 25(4): 508–515
- Yllner S (1971) Metabolism of chloroacetate-1-¹⁴C in the mouse. *Acta Pharmacol Toxicol* 30(1–2): 69–80. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0773.1971.tb00635.x>