

Furan – Bestimmung von Furan in Ausatemluft mittels GC-MS/MS

Biomonitoring-Methode

C.-E. Ziener¹
C. Otto¹
O. Lorenz Contreras¹
B. Roßbach²
K. Lüddens-Dämgen²
T. Göen^{3,*}
A. Hartwig^{4,*}
MAK Commission^{5,*}

Keywords

Furan; Biomonitoring;
endexpiratorische Ausatemluft;
GC-MS/MS; SPME

- ¹ Methodenentwicklung, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (BAuA), Nöldnerstraße 40/42, 10317 Berlin
 - ² Methodenprüfung, Universitätsmedizin der Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz
 - 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:

Ziener C-E, Otto C,
Lorenz Contreras O, Roßbach B,
Lüddens-Dämgen K, Göen T,
Hartwig A, MAK Commission.
Furan – Bestimmung von
Furan in Ausatemluft
mittels GC-MS/MS.
Biomonitoring-Methode. MAK
Collect Occup Health Saf. 2024
Mrz;9(1):Doc026. https://doi.org/10.34865/bi11000d9_1or

Manuskript abgeschlossen:
27 Apr 2023

Publikationsdatum:
28 Mrz 2024

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

Das Werk enthält Elemente,
die von der Creative Commons
Namensnennung 4.0
International Lizenz
ausgeschlossen sind.



Abstract

The working group “Analyses in Biological Materials” of the German Senate Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area (MAK Commission) developed and verified the presented method for the biomonitoring of furan exposure.

This method focuses on the determination of furan in human end-exhaled air. Samples are collected in 20-ml screw-top glass vials (headspace vials) into which the subjects exhale through a PTFE tube. The vials are then sealed using screw caps with PTFE-lined silicone septa. After enrichment of the furan from the gas phase by solid-phase microextraction (SPME), the extract is analysed by gas chromatography. Detection is performed using a triple-quadrupole mass spectrometer with electron-impact ionisation in Multiple Reaction Monitoring (MRM) mode. End-exhaled-air samples spiked with furan are used for external calibration.

The procedure has been comprehensively validated, and the reliability data have been confirmed by replication and verification of the procedure in a second, independent laboratory. Good precision and accuracy data show that the method provides reliable and accurate analytical results. The limit of quantitation of 0.06 ng furan/l end-exhaled air is sufficient to determine occupational exposure as well as exposure to furan after smoking or shortly after coffee consumption.

1 Kenndaten der Methode

Matrix	Endexpiratorische Ausatemluft		
Analytisches Messprinzip	Gaschromatographie mit Tandem-Massenspektrometrie (GC-MS/MS)		
Parameter und entsprechender Arbeitsstoff			
Arbeitsstoff	CAS-Nr.	Parameter	CAS-Nr.
Furan	110-00-9	Furan	110-00-9

Zuverlässigkeitskriterien

Furan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,2\%, 2,0\%$ bzw. $2,7\%$
	Streubereich	$u = 5,0\%, 4,5\%$ bzw. $6,1\%$
bei einer dotierten Konzentration von 1,5 ng, 5,0 ng oder 51 ng Furan pro Liter endexpiratorischer Ausatemluft und $n = 10$ Bestimmungen		
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,3\%, 7,2\%$ bzw. $5,5\%$
	Streubereich	$u = 14,3\%, 16,3\%$ bzw. $12,4\%$
bei einer dotierten Konzentration von 1,5 ng, 4,9 ng oder 49 ng Furan pro Liter endexpiratorischer Ausatemluft und $n = 10$ Bestimmungen		
Richtigkeit:	Wiederfindung (rel.)	$r = 107\%, 108\%$ bzw. $94,8\%$
bei einer dotierten Konzentration von 1,5 ng, 5,0 ng oder 50 ng Furan pro Liter endexpiratorischer Ausatemluft und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	0,02 ng Furan pro Liter endexpiratorischer Ausatemluft	
Bestimmungsgrenze:	0,06 ng Furan pro Liter endexpiratorischer Ausatemluft	

2 Allgemeine Informationen zu Furan

Furan ist ein fünfgliedriger aromatischer Sauerstoffheterozyklus, der bei Raumtemperatur flüssig ist, bereits bei 31°C siedet und somit eine hohe Flüchtigkeit aufweist. Furan wird als Ausgangssubstanz zur Herstellung anderer Substanzen verwendet und hierfür industriell synthetisiert (Hoydonckx et al. 2007). Es entsteht aber auch unbeabsichtigt bei der Verbrennung organischen Materials und ist z. B. in Zigaretten- und Holzrauch und in den Abgasen von Diesel- und Benzinmotoren enthalten (IARC 1995). Zu seiner ungewollten Bildung kommt es zudem auch bei der Verarbeitung oder Behandlung von Lebensmitteln unter Einwirkung von Hitze (Batool et al. 2021).

Zur Toxizität beim Menschen liegen bisher nur wenige Daten vor (Hartwig und MAK Commission 2017; NIOSH 2016). In Tierversuchen zeigten sich nach oraler Gabe vor allem in der Leber und in den Gallengängen toxische Effekte, die bei Langzeitexposition zu Karzinomen führten (Hartwig und MAK Commission 2017). Furan ist in die Kanzerogenitäts-Kategorie 1B sowie in die Mutagenitätskategorie 2 der CLP-Verordnung eingestuft (Europäisches Parlament und Europäischer Rat 2008). Damit gilt die Substanz als wahrscheinlich kanzerogen beim Menschen und als bedenklich, weil sie möglicherweise vererbliche Mutationen in den Keimzellen von Menschen auslöst. Die Kommission geht davon aus, dass für Furan ein nicht-genotoxischer Wirkmechanismus im Vordergrund steht, bei Einhaltung der maximalen Arbeitsplatz-Konzentration genotoxische Effekte eine untergeordnete Rolle spielen und Furan unter diesen Bedingungen keinen Beitrag zum Krebsrisiko der Beschäftigten leistet. Folglich wurde Furan von der Kommission unter Ableitung eines MAK-Wertes der Kanzerogenitäts-Kategorie 4 zugeordnet (DFG 2023; Hartwig und MAK Commission 2017).

Zur beruflichen Exposition gegen Furan liegen bisher keine Daten vor (IARC 1995; NTP 1993). Unter REACH wurde Furan als Zwischenprodukt registriert (ECHA 2019). Demnach sind Beschäftigte in den Bereichen Herstellung und Verwendung von Furan, beim Transfer des Stoffes in und aus technischen Anlagen sowie bei Abfüll- und Wiegeprozessen tätig. Da die hohe Flüchtigkeit des Furans seine Handhabung und Verwendung in geschlossenen Systemen erfordert, scheint die Möglichkeit einer beruflichen Exposition zunächst begrenzt. Jedoch kann es bei unzureichend dichten Systemen oder Leckagen aufgrund der hohen Flüchtigkeit des Furans zu toxikologisch relevanten Expositionen kommen.

Außerhalb der gezielten Verwendung von Furan ist eine berufliche Exposition in Bereichen denkbar, in denen die Substanz unbeabsichtigt entsteht oder aus Produkten sowie Materialien freigesetzt wird. So gehört Furan zum Beispiel zu den bekannten eritzungsbedingten Prozesskontaminanten in Lebensmitteln (Andres et al. 2017). Erfolgt die Be- und Verarbeitung der Lebensmittel dabei in einem gewerblichen oder industriellen Maßstab, ist eine Exposition der Beschäftigten nicht *a priori* auszuschließen. So wurde in der Abluft einer industriellen Frittieranlage eine Emissionskonzentration von 170 µg Furan/m³ gemessen (Moortgat et al. 1992). Während der thermischen Zubereitung verschiedener Lebensmittel in einer Haushaltsküche wurden durch punktuelle Messungen in der Raumluft Furankonzentrationen von bis zu 200 µg/m³ ermittelt. Die Belastung der Raumluft variierte dabei in Abhängigkeit von den verwendeten Lebensmitteln und der Art der Zubereitung. Untersucht wurden u. a. die Zubereitung verschiedener Kaffeegetränke, das Toasten verschiedener Brotsorten, das Backen von Pizza und die Herstellung von Kartoffelchips (Crews 2009).

Furan wird am Arbeitsplatz vor allem inhalativ aufgenommen, eine orale oder dermale Aufnahme ist ebenfalls möglich (NTP 2016). Dabei kann die Aufnahme über die Haut nach Modellberechnungen signifikant zur Toxizität von Furan beitragen. Entsprechend wurde Furan von der Kommission mit einer „H“-Markierung versehen (Hartwig und MAK Commission 2017). Zur Verteilung im Organismus, zur Metabolisierung und zur Ausscheidung von Furan liegen bisher keine systematischen Beobachtungen am Menschen vor. In einer Inhalationsstudie an Ratten wurde gezeigt, dass eine Furanexposition zu einer im Blut messbaren Furanbelastung führt. Die Furankonzentration im Blut stieg dabei mit der Expositionskonzentration an (Kedderis et al. 1993). Die Autoren entwickelten aufgrund ihrer Messdaten ein toxikokinetisches Modell, wonach ca. 16 % des aufgenommenen Furans innerhalb von 24 Stunden unverändert abgeatmet werden. Dies stimmte gut mit dem Ergebnis einer früheren Studie an Ratten überein, in der ca. 14 % des verabreichten Furans innerhalb von 24 Stunden unverändert mit der Ausatemluft ausgeschieden wurden (Burka et al. 1991).

Damit bieten sich sowohl Messungen im Blut als auch in der Ausatemluft zur Beurteilung einer Furanbelastung an, wobei gerade im Arbeitsbereich die nicht-invasive Probenahme für die Ausatemluft als Probenahmematrix spricht. Furannmessungen in humanen Blut- und Ausatemluftproben erfolgten bereits in verschiedenen Zusammenhängen; so z. B. zur Erfassung der Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung, zur Abschätzung ernährungsbedingter Furanbelastungen oder beim Einsatz chemisch-analytischer Screening-Methoden. [Tabelle 1](#) zeigt eine Zusammenfassung derartiger Studien unter Angabe der verwendeten Analyseverfahren und der gemessenen Konzentrationen. Aus im Blut gemessenen Furankonzentrationen kann mit Hilfe des Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten für Furan, der in der Literatur mit 6,59 (Kedderis et al. 1993) und 6,84 (Kramer et al. 2016) angegeben ist, die in der Ausatemluft zu erwartende Konzentration abgeschätzt werden. Studien zur inneren Furanbelastung beruflich exponierter Beschäftigter liegen bislang nicht vor.

Tab. 1 Furankonzentrationen in Blut und in der Ausatemluft von beruflich nicht gegen Furan exponierten Personen

Untersuchungs-kollektiv	Probenmaterial	Furankonzentration ^{a)} [ng/l]	Probenahme; Messmethode	Ziel der Messung	Literatur
1 NR (♂)	Ausatemluft	1,2	Kühlfalle; GC-FID/ECD/ MSD	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	Conkle et al. 1975
54 NR (35 ♂; 19 ♀)	Ausatemluft	quantifizierbar in 3,9% der Proben (n = 387), davon 68 % der Messwerte im Bereich 0,1–2,9	Teflon bags, TENAX® GC als Adsorbens, TD-GC-MS	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	Krotoszynski et al. 1979

Tab. 1 (Fortsetzung)

Untersuchungs-kollektiv	Probenmaterial	Furankonzentration ^{a)} [ng/l]	Probenahme; Messmethode	Ziel der Messung	Literatur
2 NR (1 ♂; 1 ♀)	Ausatemluft	1,6–36	Tedlar bags, GC-MS	Untersuchung von Furan in der Ausatemluft innerhalb der ersten 8 min nach Kaffeekonsum	Crews 2009
22 NR; 6 R (14 ♂; 14 ♀)	Blut	< 0,68 (NWG)–24,5	NTD-GC-MS	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	Mochalski et al. 2013
	Ausatemluft	< 0,03 (NWG)–6,5	Tedlar bags, HS-SPME-GC-MS		
2086 NR; 833 R (Erwachsene)	Blut	R: 190 ^{b)} NR: < 25 (NWG) ^{b)}	HS-SPME-GC-MS	Messung der Furanbelastung der Allgemeinbevölkerung	NCEH 2021

GC-FID/ECD/MSD: Gaschromatographie mit Flammenionisationsdetektion oder Elektroneneinfangdetektion oder massenspektrometrischer Detektion; HS-SPME: Headspace-Festphasenmikroextraktion; NR: Nichtraucher; NTD: Extraktion mittels Needle-Trap-Device; NWG: Nachweisgrenze; R: Raucher; TD: thermische Desorption; VOCs: flüchtige organische Verbindungen

^{a)} Konzentrationsangaben in abweichenden Maßeinheiten in den Quellen wurden in ng/l umgerechnet.

^{b)} 95. Perzentil

3 Grundlage des Verfahrens

Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht die Bestimmung von Furan in endexpiratorischer Ausatemluft. Die Probenahme erfolgt mit 20-ml-Schraubgläsern, in die die zu untersuchenden Personen mit einem PTFE-Röhrchen ausatmen. Die Gläschen werden im Anschluss mit Lochschraubkappen mit PTFE-kaschierten Silikonsepten verschlossen. Nach Extraktion und Anreicherung des Furans mittels SPME, die direkt in den Probengläsern erfolgt, wird es mittels GC-MS/MS bestimmt. Für die externe Kalibrierung werden mit Furan dotierte Ausatemluftproben verwendet.

4 Geräte, Chemikalien und Lösungen

4.1 Geräte

- Gaschromatograph mit Split/Splitless-Injektor und Quadrupol-Massenspektrometer (z. B. Triple-Quadrupol-Massenspektrometer, Agilent GC 7890B mit Agilent MS-MS 7010B, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn)
- Gaschromatographische Kapillarsäule: stationäre Phase: Polyethylenglykol; Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0,25 mm; Filmdicke: 0,25 µm (z. B. Nr. 19091N-1331, HP-INNOWax, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn)
- Autosampler: XYZ-Roboter zur automatisierten Festphasenmikroextraktion mit Station für die Konditionierung der SPME-Faser (z. B. MPS RoboticPro, GERSTEL GmbH & Co. KG, Mühlheim an der Ruhr)
- Inlet-Liner für die SPME, gerade (ungepackt), 0,75 mm Innendurchmesser (z. B. Nr. 2637505, Supelco Inc., Bellefonte, USA)
- SPME-Faser aus Quarzglas: 1 cm Faserlänge, 75 µm CAR/PDMS (Carboxen®/Polydimethylsiloxan)-Beschichtung, 23 ga Kanüle (z. B. Nr. 57343-U, Supelco Inc., Bellefonte, USA)
- PTFE-Röhrchenzuschnitte: 13 cm Länge, 4,5 mm Außendurchmesser, 2,5 mm Innendurchmesser (z. B. PTFE-Chemieschlauch, Nr. 92582, RCT Reichelt Chemietechnik GmbH + Co., Heidelberg)
- Variabel einstellbare Einkanalpipetten (0,5–10 µl, 10–100 µl, 100–1000 µl, 0,5–5 ml) mit passenden Pipettenspitzen (z. B. Research® plus, Eppendorf AG, Hamburg)

- Analysenwaage (z.B. Sartorius AG, Göttingen)
- Gasdichte 10- μ l-, 50- μ l-, 100- μ l- und 250- μ l-Mikroliterspritzen mit nichtaustauschbaren Kanülen mit abgeschrägter Spitze (z.B. Spritzen der 1700 Serie, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- Gasdichte 10- μ l-, 25- μ l-, 50- μ l-, 100- μ l-, 250- μ l- und 500- μ l-Mikroliterspritzen mit nichtaustauschbaren Kanülen mit Seitenlochöffnung (z.B. Spritzen der 1700 Serie, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- Gasdichte 1-ml- und 5-ml-Spritzen mit nichtaustauschbaren Kanülen mit Seitenlochöffnung (z.B. Spritzen der 1000 Serie, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- 20-ml-Schraubgläser und Lochschraubkappen mit 1,3 mm dicken Silikon/PTFE-Septen (z.B. Nr. GHS6*-20R-SWFR16-H (Ersatzsepten, Nr. GHS8-SW15FR01/14), Glastechnik Gräfenroda GmbH, Geratal)
- 10-ml-Schraubgläser und Lochschraubkappen mit PTFE-beschichteten Silikonsepten (z.B. Nr. 093640-038-00 oder Nr. 093640-040-00, GERSTEL GmbH & Co. KG, Mühlheim an der Ruhr)
- 1,5-ml-Schraubgläser (z.B. Nr. 093640-046-00, GERSTEL GmbH & Co. KG, Mühlheim an der Ruhr)
- Lochschraubkappen (GPI 9-425-Gewinde) mit PTFE-beschichteten Silikonsepten (z.B. Nr. 5182-0730, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn)
- 2,2-l-Glaskolben mit Gewindeöffnung (Verdünnungsflaschen für statische Gasansätze) (z.B. Nr. 591190-2000, Static Dilution Bottle von KIMBLE®, DWK Life Sciences GmbH, Wertheim)
- Ventilverschlusskappen (GPI 24-400-Gewinde) mit integriertem PTFE-Drucktastenventil (z.B. Mininert® Valves Nr. 33304 mit austauschbaren Silikon-Septen Nr. 33310-U, Supelco Inc., Bellefonte, USA)

4.2 Chemikalien

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

- Furan, $\geq 98,0\%$, stabilisiert mit 2,6-Di-*tert*-butyl-4-methylphenol (z.B. Nr. 43861-1ML, Merck KGaA, Darmstadt)
- Dimethylsulfoxid (DMSO) zur Headspace-Analyse, $\geq 99,99\%$ (z.B. Nr. HN47.1, ROTISOLV®, Carl Roth GmbH + Co. KG, Karlsruhe)
- Stickstoff 5.0 (z.B. Linde GmbH, Pullach)
- Helium 6.0 (z.B. Linde GmbH, Pullach)
- Hochreines Wasser (z.B. PURELAB® flex 3, ELGA LabWater, High Wycombe, Vereinigtes Königreich)

4.3 Kalibrierstandards

Die Herstellung der Kalibrierstandards erfolgt zweckmäßig im klimatisierten Labor bei 20 °C Raumtemperatur. Die exakten Volumina der statischen Verdünnungsflaschen und der 20-ml-Schraubgläser werden vor ihrer Nutzung gravimetrisch bestimmt. Hierzu werden die mit den Kappen verschlossenen Flaschen und Gläser leer gewogen und anschließend, nach blasenfreier Befüllung mit hochreinem Wasser, erneut gewogen. Aus der Massendifferenz wird mittels der Dichte des Wassers, unter Berücksichtigung der mit einer Genauigkeit von 0,1 °C gemessenen Wassertemperatur, das entsprechende Volumen berechnet.

- Stammgas (8,5 mg Furan/l)
Auf eine mit Stickstoff gespülte 2,2-l-Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. In die so vorbereitete Flasche werden 20 μ l Furan mit einer gasdichten Spritze injiziert. Die Bestimmung der injizierten Furanmasse erfolgt dabei durch Differenzwägung der Spritze mittels Analysenwaage (Masse der gefüllten Spritze minus Masse der entleerten Spritze nach Injektion). Das durch vollständige Verdampfung des Furans entstehende Gasgemisch wird im Dunkeln bei Raumtemperatur mindestens sechs Stunden oder über Nacht equilibriert. Das Stammgas wird für jeden Verwendungstag neu angesetzt.

- **Dotiergas I (18,2 µg Furan/l)**
Auf eine mit Stickstoff gespülte 2,2-l-Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten, gasdicht verschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze (Kanüle mit Seitenlochöffnung) 4,7 ml Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 4,7 ml des Stammgases mit der gasdichten Spritze injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert. Das Dotiergas I wird an jedem Verwendungstag neu angesetzt.
- **Dotiergas II (0,91 µg Furan/l)**
Auf eine mit Stickstoff gespülte 2,2-l-Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten, gasdicht verschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze (Kanüle mit Seitenlochöffnung) 235 µl Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 235 µl des Stammgases mit der gasdichten Spritze injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert. Das Dotiergas II wird an jedem Verwendungstag neu angesetzt.

Die Kalibrierstandards werden in 20-ml-Schraubgläsern angesetzt, in die zuvor Ausatemluft vorgelegt wurde. Dabei sollte die Person, die die Ausatemluft vorlegt, beruflich nicht gegen Furan exponiert sein, nicht rauchen und mindestens 20 Minuten zuvor keinen Kaffee getrunken haben. Die Vorlage der Ausatemluft erfolgt dabei entsprechend der Anleitung zur Probenahme von Ausatemluft (siehe [Abschnitt 5](#)). Zum Ansetzen der gewählten Furankonzentrationen in den Schraubgläsern werden die benötigten Dotiergasvolumina mit gasdichten Spritzen (Kanüle mit Seitenlochöffnung) in die kurzzeitig geöffneten 20-ml-Schraubgläser injiziert. Die alternativ mögliche Injektion der Dotiergasvolumina durch das Septum kann zu nicht-reproduzierbarer Furanadsorption am Septummaterial an der Einstichstelle führen.

Die Silikonsepten der Ventilverschlusskappen der Gasverdünnungsflaschen sind jeweils nach drei Injektionen zu tauschen. [Tabelle 2](#) enthält beispielhafte Dotierschemata zur Herstellung von Kalibrierstandards für die Bestimmung von Furan in der Ausatemluft. Angegeben sind drei mögliche Kalibrierreihen im unteren, mittleren sowie oberen Konzentrationsbereich. Um die verwendete Ausatemluft auf ihre Blindwertfreiheit zu prüfen, wird jeweils auch eine undotierte Ausatemluftprobe mitgeführt.

Für das angegebene Dotierschema wurde mit einer Furaneinwaage von 18,8 mg, einem Volumen der Verdünnungsflaschen von 2,2 l und einem Volumen der 20-ml-Schraubgläser von 19,5 ml gerechnet. Bei Anwendung der Methode müssen die tatsächlich gravimetrisch ermittelten Massen und Volumina verwendet werden, um die Furankonzentration in den Kalibrierstandards zu berechnen.

Tab. 2 Dotierschema zur Herstellung von Kalibrierstandards für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft

Kalibrierstandard ^{a)}	Volumen Schraubglas ^{b)} [ml]	Volumen Dotiergas II [µl]	Volumen Dotiergas I [µl]	Furankonzentration [ng/l]
U0		–	–	0,0
U1		5	–	0,23
U2		15	–	0,70
U3	19,5	25	–	1,2
U4		35	–	1,6
U5		45	–	2,1
U6		55	–	2,6

Tab. 2 (Fortsetzung)

Kalibrierstandard ^{a)}	Volumen Schraubglas ^{b)} [ml]	Volumen Dotiergas II [µl]	Volumen Dotiergas I [µl]	Furankonzentration [ng/l]
M0		–	–	0,0
M1		65	–	3,0
M2		80	–	3,7
M3	19,5	95	–	4,4
M4		110	–	5,1
M5		125	–	5,8
M6		140	–	6,5
O0		–	–	0,0
O1		–	5	4,7
O2		–	20	18,7
O3	19,5	–	35	32,7
O4		–	50	46,7
O5		–	65	60,7
O6		–	80	74,6

^{a)} Beispiele verschiedener Konzentrationsbereiche: U – unterer; M – mittlerer; O – oberer

^{b)} Ausatemluft vorgelegt

5 Probenahme, Beurteilung der Probenintegrität und Probenaufbereitung

5.1 Probenahme

Die Probenahme der Ausatemluft muss zur Vermeidung von Kontaminationen in einer Furan-freien Umgebung erfolgen. Eine Kontaminationsgefahr besteht dabei nicht nur an Arbeitsplätzen mit möglicher Furanbelastung, sondern auch in Umgebungen, in denen Kaffee zubereitet wird oder die mit Zigarettenrauch belastet sind. Für die Gewinnung einer endexpiratorischen Ausatemluftprobe werden ein 20-ml-Schraubglas, eine Lochschraubkappe mit eingelegtem Septum und ein PTFE-Röhrchen genutzt. Das hier gewählte Glas zeichnet sich durch einen geringen Öffnungsquerschnitt von 10 mm aus. Die relativ große, sechskantige Schraubkappe ist robust und ermöglicht eine leichte Handhabung. Die zu beprobende Person atmet normal, hält dann fünf Sekunden die Luft an und atmet anschließend möglichst vollständig durch das PTFE-Röhrchen, das den Ausatemluftstrom in das Schraubglas leitet, aus. Das Glas wird anschließend rasch mit der Schraubkappe gasdicht verschlossen (siehe [Abbildung 1](#)). Von jeder zu beprobenden Person werden direkt nacheinander zwei Ausatemluftproben gewonnen. Diese Proben sollten möglichst innerhalb einer Woche analysiert werden. Auch wenn der Transport der Proben ohne Kühlung erfolgen kann, sollten sie im Labor kühl und dunkel gelagert werden (siehe [Abschnitt 12](#)).



Abb. 1 Gewinnung einer Ausatemluftprobe: a) 20-ml-Schraubglas, Lochschraubkappe mit eingelegtem PTFE-beschichtetem Septum und PTFE-Röhrchen, b) Probenahme und c) gasdicht verschlossenes 20-ml-Schraubglas mit Ausatemluftprobe

5.2 Beurteilung der Probenintegrität

Vor allem wenn Probenahmen unbeaufsichtigt erfolgen, sollte die Probenintegrität geprüft werden. Ausatemluftproben weisen charakteristische Wasser- und Kohlendioxidgehalte auf, die zur Beurteilung ihrer Integrität genutzt werden können (Ziener 2014). Ausatemluft verlässt den Körper mit ca. 35 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 100 %. Da die Umgebungstemperaturen bei Probenahmen in der Regel deutlich niedriger sind, kommt es zwangsläufig zur Kondensation von Feuchte in den Probengefäßen (siehe [Abbildung 1c](#)). Die Probengefäße können so auf sichtbares Kondensat geprüft werden. Aufwendiger, aber zuverlässiger, ist die gravimetrische Bestimmung der Kondensatmassen, deren Bewertung sich an Erfahrungswerten und selbst festzulegenden Toleranzbereichen orientieren kann. Suspekt sind fehlendes Kondensat oder eine zu geringe Kondensatmasse.

Simultan zum Furan kann auch das in den Proben enthaltene Kohlendioxid erfasst werden. Das CO₂-Signal kann semiquantitativ durch Vergleich mit dem Kohlendioxidssignal einer Raumluftprobe, eines Furankalibrierstandards oder anderer Ausatemluftproben beurteilt werden. [Abbildung 2](#) zeigt beispielhaft das Chromatogramm einer Raumluftprobe im Vergleich zu einer typischen Ausatemluftprobe. Wie zu erwarten, liefert die Ausatemluftprobe im Vergleich zu der Raumluftprobe ein deutlich größeres Kohlendioxidmesssignal. Eine exakte Quantifizierung der Kohlendioxidgehalte ist durch entsprechende Kalibrierung mittels Testgas möglich. Suspekt sind vor allem Proben mit Kohlendioxidgehalten auf Raumluftniveau.

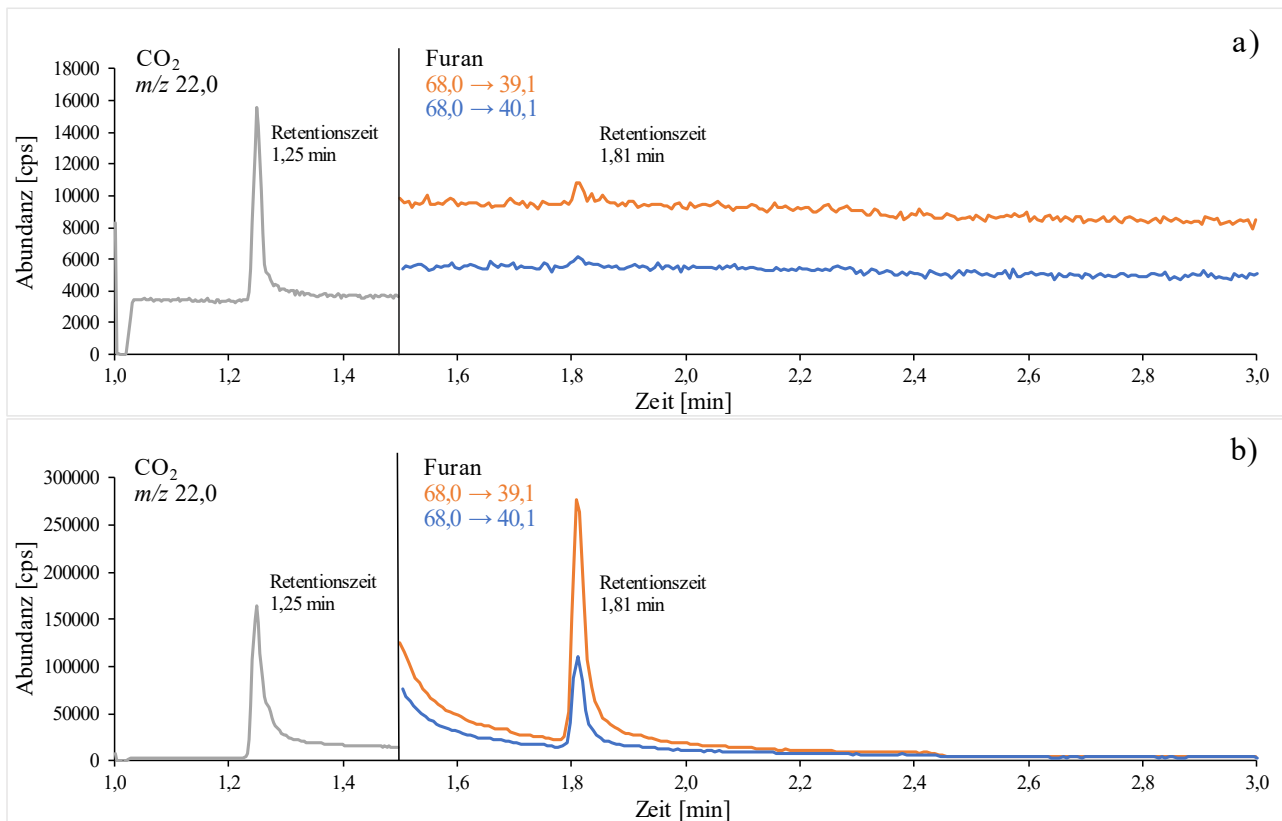


Abb. 2 Chromatogramme von Furananalysen mit simultaner Kohlendioxidfassung: a) Chromatogramm einer Raumluftprobe, Kohlendioxidgehalt ca. 0,04 %; b) Chromatogramm einer Ausatemluftprobe eines Rauchers, Kohlendioxidgehalt ca. 4 %

Zur Erfassung des Kohlendioxids werden die Einstellungen des Massenspektrometers (siehe [Abschnitt 6.3](#)) ergänzt. Vor das Zeitfenster für die Furandektion wird ein Zeitfenster für die Kohlendioxiddetektion entsprechend [Tabelle 3](#) eingerichtet.

Tab. 3 Einstellungen des Massenspektrometers zur Erfassung von Kohlendioxid in Ausatemluft

Analyt	Retentionszeit [min]	Detektionsmodus	Ion [m/z]
Kohlendioxid	1,25	MS1 SIM	22 ^{a)}

^{a)} Die Prüfer der Methode haben das Kohlendioxid auf der Ionenspur m/z 44 gemessen.

5.3 Probenaufbereitung

Die Proben werden ohne weitere manuelle Probenaufbereitung gemessen.

6 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

Die analytischen Messungen erfolgten an einer Gerätekonfiguration bestehend aus einem Gaschromatographen mit Tandem-Massenspektrometer sowie einer SPME-Einheit.

6.1 Festphasenmikroextraktion (SPME)

Extraktionsort:	Proben-Tray des Autosamplers
Extraktionszeit:	10 min
Extraktionstemperatur:	Raumtemperatur (20 °C)
Ausheizen der SPME-Faser:	in der Konditionierstation unter Stickstoff bei 300 °C: nach mehrstündiger Standzeit vor dem Start einer Messserie für 60 min, innerhalb einer Messserie unmittelbar vor jeder Extraktion jeweils für 8 min (Pre-Bakeout)

6.2 Gaschromatographie

Kapillarsäule:	stationäre Phase:	Polyethylenglykol
	Länge:	30 m
	Innendurchmesser:	0,25 mm
	Filmdicke:	0,25 µm
Temperaturen:	Säule:	Ausgangstemperatur 45 °C, 3 min isotherm; 100 °C für 2 min nach jeder Probe
	Injektor:	200 °C
	Transfer-Line:	200 °C
Trägergas:	Helium 6.0	Flussrate: 1,0 ml/min, konstant
Injektion:	Split-Injektion	Split-Verhältnis 1 : 10
SPME-Faser:	Probenaufgabe durch Thermodesorption	Desorptionszeit: 1 min

6.3 Massenspektrometrie

Ionisierung:	Elektronenstoßionisierung (EI)
Ionisierungsenergie:	70 eV
Quellentemperatur:	230 °C
Quadrupoltemperatur:	150 °C
Quenchgas:	Helium (4 ml/min)
Kollisionsgas:	Stickstoff (1,5 ml/min)
Kollisionsenergie:	siehe Tabelle 4
Detektionsmodus:	<i>Multiple-Reaction-Monitoring</i> (MRM)

Die angegebenen Einstellungen sind gerätespezifisch und müssen vom Anwender der Methode geprüft und gegebenenfalls adaptiert werden.

Tab. 4 Retentionszeit und detektierte Massenübergänge für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft

Analyt	Retentionszeit [min]	Massenübergang [<i>m/z</i>]		Status	Kollisionsenergie [eV]
		Ausgangs-Ion (Q1)	Produkt-Ion (Q3)		
Furan	1,81	68,0	39,1	Quantifier	23
		68,0	40,1	Qualifier	13

7 Analytische Bestimmung

Furan wird mittels Festphasenmikroextraktion, die in den 20-ml-Schraubgläsern automatisiert erfolgt, angereichert, auf der SPME-Faser in den Injektor des Gaschromatographen überführt und dort thermisch desorbiert. Auf der analytischen Säule erfolgt die gaschromatographische Auftrennung der Probe. Die zeitlichen Verläufe der in [Tabelle 4](#) aufgeführten Massenübergänge werden im MRM-Modus des Triple-Quadrupol-Massenspektrometers aufgezeichnet. Die in [Tabelle 4](#) angegebene Retentionszeit kann nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten des Analyten zu überzeugen. Es werden beide konsekutiv gewonnenen Proben einer Person (siehe [Abschnitt 5](#)) analysiert. Für die Berechnung des Analysenergebnisses wird der Mittelwert der beiden Bestimmungen verwendet. [Abbildung 3](#) zeigt exemplarisch Chromatogramme nativer Ausatemluftproben, diese stammen von einem Nichtraucher sowie von einem Raucher.

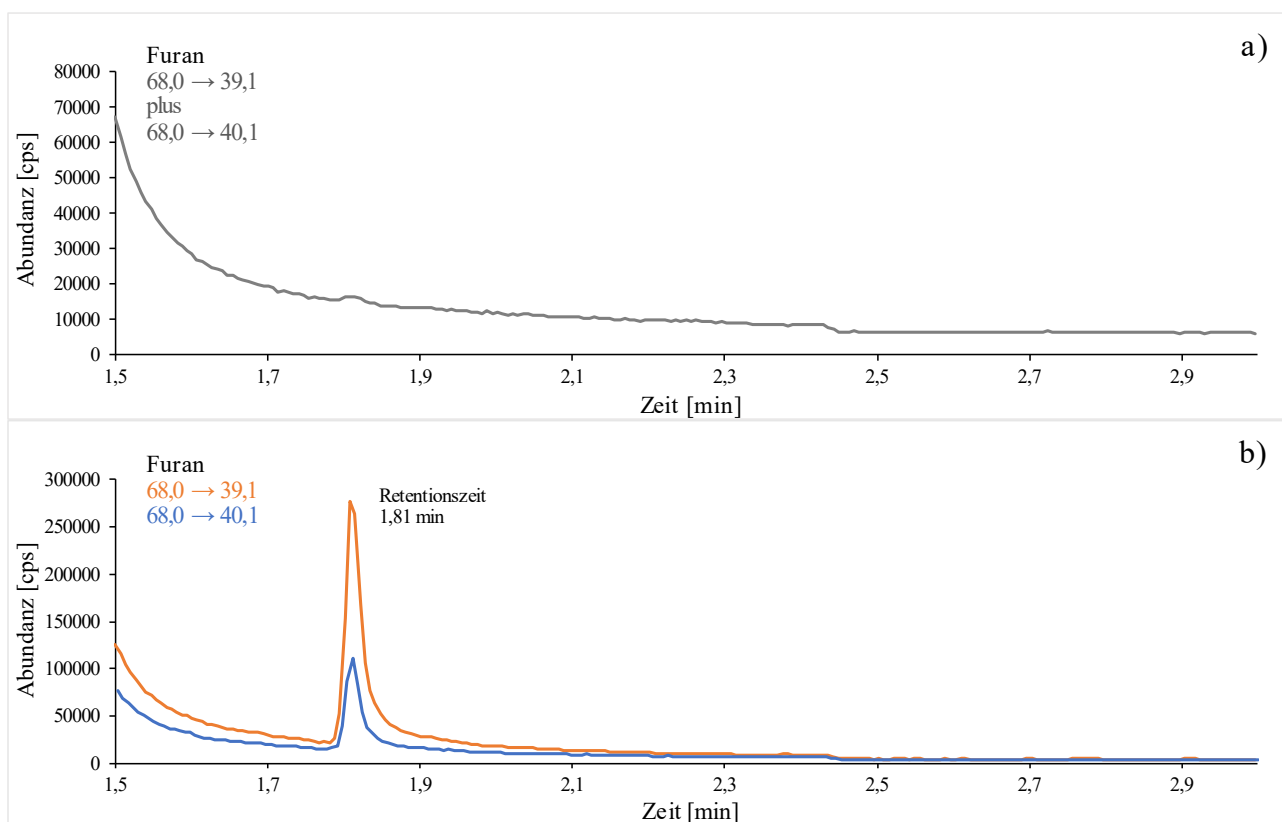


Abb. 3 Chromatogramme nativer Ausatemluftproben: a) Furangehalt < Bestimmungsgrenze; Nichtraucher ohne berufliche Furanexposition, Kaffeekonsum mindestens 20 min zurückliegend; dargestellt ist die Summe der Ionenübergänge m/z 68,0 \rightarrow 39,1 und m/z 68,0 \rightarrow 40,1; b) Furangehalt = 7,2 ng/l; Raucher ohne berufliche Furanexposition, Kaffeekonsum mindestens 20 min zurückliegend; dargestellt ist der Ionenübergang m/z 68,0 \rightarrow 39,1 sowie der Ionenübergang m/z 68,0 \rightarrow 40,1

8 Kalibrierung

In jeder Analysenserie wird eine Kalibrierreihe mitgeführt und die Kalibriergerade neu erstellt. Dazu werden die gemäß [Abschnitt 4.3](#) angesetzten Kalibrierstandards mittels GC-MS/MS analysiert. Die Kalibriergerade wird erstellt, indem die Peakflächen des Furans gegen die jeweilige Analytkonzentration aufgetragen werden. In allen

drei in [Tabelle 2](#) angeführten Konzentrationsbereichen verlaufen die Kalibriergeraden linear. Die Steigung und der Achsenabschnitt der Kalibriergeraden werden mittels linearer Regression berechnet. [Abbildung 4](#) zeigt exemplarisch eine Kalibriergerade für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft.

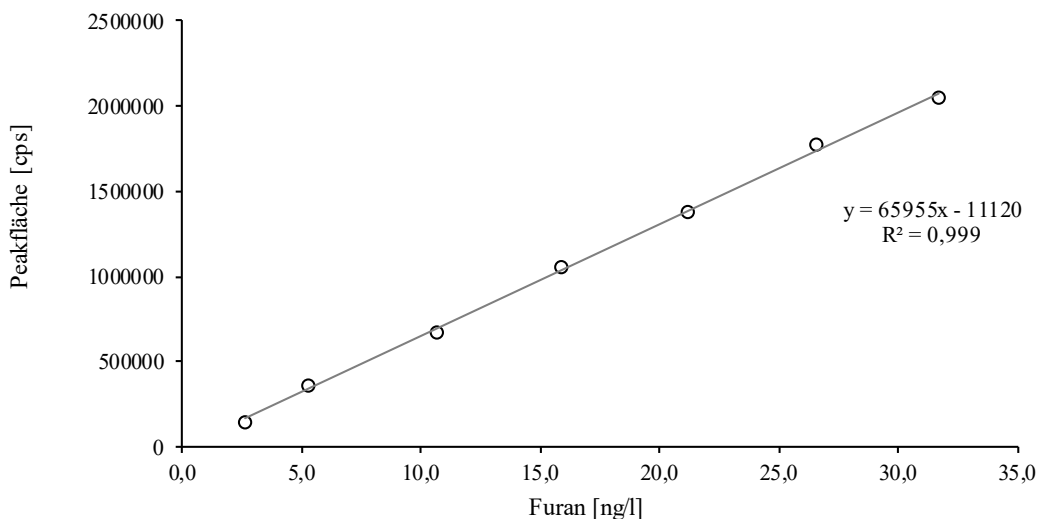


Abb. 4 Kalibriergerade für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft – der gewählte Konzentrationsbereich von 2,6 ng/l bis 31,7 ng/l eignet sich zur Erfassung typischer Furanbelastungen bei Rauchern

9 Berechnung der Analyseergebnisse

Die Berechnung der Furankonzentrationen in den Ausatemluftproben erfolgt mithilfe der zur Analysenserie gehörenden Kalibrierfunktion ([Abschnitt 8](#)). Mit Hilfe der Auswertesoftware des GC-MS/MS-Systems werden die Peakflächen für Furan ermittelt, in die Kalibrierfunktion eingesetzt und die Analytgehalte in ng/l errechnet. Ein eventuell vorhandener Blindwert muss bei der Berechnung der Analyseergebnisse durch Subtraktion berücksichtigt werden.

Liegt der Messwert außerhalb des gewählten Kalibrierbereiches, ist dieser zu erweitern, da eine Verdünnung der entsprechenden Probe nicht möglich ist.

10 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analyseergebnisse 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 wird mit jeder Analysenserie mindestens eine Kontrollprobe analysiert. Da entsprechendes Kontrollmaterial kommerziell nicht verfügbar ist, wird dieses selbst hergestellt. Dabei sollte die Furankonzentration der Kontrollproben im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegen. Der Sollwert und die Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode ermittelt ([Bader et al. 2010](#)).

Das Qualitätskontrollmaterial wird unabhängig von den Kalibrierstandards nach einem eigenständigen Ansatzverfahren hergestellt. Im Folgenden ist beispielhaft die Herstellung von Kontrollproben mit einer Konzentration von 4,8 ng Furan pro Liter Ausatemluft beschrieben.

- Stammlösung I (3760 mg Furan/l)
Mit einer Pipette werden 4980 µl DMSO in einem 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Glas wird mit einer Septumschraubkappe verschlossen und gewogen. Anschließend werden 20 µl Furan mit einer gasdichten Spritze durch das Septum in das Glas injiziert. Die Furaneinwaage wird durch Differenzwägung ermittelt. Die Stammlösung I ist im Kühlschrank bei 4 °C mindestens acht Wochen haltbar.
- Stammlösung II (188 mg Furan/l)
Mit einer Pipette werden 4750 µl DMSO in einem 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Glas wird mit einer Lochschraubkappe mit Septum verschlossen. Anschließend werden mit einer Mikroliterspritze 250 µl der Stammlösung I durch das Septum in das Glas injiziert.
- Stammlösung III (0,94 mg Furan/l)
Mit einer Pipette werden 4975 µl DMSO in einem 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Glas wird mit einer Septumschraubkappe verschlossen. Anschließend werden mit einer Mikroliterspritze 25 µl der Stammlösung II durch das Septum in das Glas injiziert.
- Dotierlösung (18,8 µg Furan/l)
Mit einer Pipette werden 980 µl hochreines Wasser in einem 1,5-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Glas wird mit einer Septumschraubkappe verschlossen. Anschließend werden mit einer Mikroliterspritze 20 µl der Stammlösung III durch das Septum in das Glas injiziert.
- Kontrollproben (4,8 ng Furan/l)
In 20-ml-Schraubgläser, deren Volumen gravimetrisch bestimmt wurde (siehe [Abschnitt 4.3](#)), werden Ausatemluftproben einer Person ohne berufliche Furanexposition vorgelegt (siehe [Abschnitt 5](#)). Für jede Probe wird durch Differenzwägung die enthaltene Wassermasse – das Atemkondensat – ermittelt. Anschließend wird die Wassermasse in den 20-ml-Schraubgläsern durch entsprechende Zugaben von hochreinem Wasser mit Hilfe einer Mikroliterpipette normiert – z. B. auf 50 mg pro 20-ml-Schraubglas. Mit einer Mikroliterspritze werden im Anschluss jeweils 5 µl der Dotierlösung in das kurzzeitig geöffnete 20-ml-Schraubglas injiziert.

Die Stammlösungen II und III, die Dotierlösung und die Kontrollproben sollten direkt vor Verwendung hergestellt werden. Die Herstellung des Qualitätskontrollmaterials ist in [Tabelle 5](#) zusammengefasst dargestellt, dabei wurde von einer Einwaage von 18,8 mg Furan ausgegangen.

Tab. 5 Beispielhaftes Dotierschema für die Herstellung von Qualitätskontrollmaterial zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft

Material	Vorlage von	Zugabe von	Furankonzentration
Stammlösung I	4980 µl DMSO	20 µl Furan	3760 mg/l
Stammlösung II	4750 µl DMSO	250 µl Stammlösung I	188 mg/l
Stammlösung III	4975 µl DMSO	25 µl Stammlösung II	0,94 mg/l
Dotierlösung	980 µl hochreinem Wasser	20 µl Stammlösung III	18,8 µg/l
Qualitätskontrollmaterial	19,5 ml furanfreier Ausatemluft und hochreinem Wasser zur Normierung der Wassermasse	5 µl Dotierlösung	4,8 ng/l

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

Für die Bestimmung der Präzision in der Serie wurden Ausatemluftproben mit 1,5 ng Furan/l, 5,0 ng Furan/l sowie 50 ng bzw. 51 ng Furan/l dotiert. Mit den beiden in den [Abschnitten 4.3](#) und [10](#) beschriebenen Verfahren wurden je Konzentration zehn Proben hergestellt und analysiert. Zusätzlich wurden zehn Ausatemluftproben eines Rauchers analysiert, die direkt nacheinander innerhalb von acht Minuten gewonnen wurden. Der letzte Zigarettenkonsum des Rauchers lag etwa 40 min zurück. Die für die jeweiligen Probensätze erhaltenen Präzisionsdaten sind in [Tabelle 6](#) aufgeführt. Die für die Raucherproben ermittelte Präzision in der Serie spiegelt neben der analytischen Präzision auch die Präzision der Probenahme unter Feldbedingungen wider. Die im [Abschnitt 1](#) „Kenndaten der Methode“ angegebenen Präzisionsdaten beziehen sich auf die entsprechend [Abschnitt 4.3](#) dotierten Ausatemluftproben.

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

Furankonzentration [ng/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u (P = 95 %) [%]
Dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 4.3		
1,5	2,2	5,0
5,0	2,0	4,5
51,0	2,7	6,1
Dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 10		
1,5	2,8	6,3
5,0	2,0	4,5
50,0	2,0	4,5
Native Ausatemluftproben – Raucher		
7,2	6,4	14,5

$u = s_w \times t_p$ (t_p – Student-Faktor, zweiseitig, bei n-1 und P = 95 %: 2,262) (Bader et al. 2010)

Präzision von Tag zu Tag

Für die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag wurden Ausatemluftproben mit 1,5 ng Furan/l, 4,9 ng Furan/l sowie 49 ng Furan/l dotiert. Mit dem in [Abschnitt 4.3](#) beschriebenen Verfahren wurden am ersten Messtag je Konzentration zwanzig Proben hergestellt und bis zur Messung im Dunkeln bei Raumtemperatur (etwa 20 °C) aufbewahrt. An zehn Messtagen wurden jeweils zwei Proben je Konzentration analysiert. Die erhaltenen Präzisionen von Tag zu Tag wurden jeweils aus den Mittelwerten der beiden Proben errechnet und sind in [Tabelle 7](#) aufgeführt. Die Angaben sind durch die in [Abschnitt 11.5](#) beschriebenen Furanverluste aufgrund der Probenlagerung beeinflusst, so dass die analytische Präzision unterschätzt ist.

Tab. 7 Präzision von Tag zu Tag für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft (n = 10)

Dotierte Konzentration [ng/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u (P = 95 %) [%]
1,5	6,3	14,3
4,9	7,2	16,3
49,0	5,5	12,4

$u = s_w \times t_p$ (t_p – Student-Faktor, zweiseitig, bei n-1 und P = 95 %: 2,262) (Bader et al. 2010)

11.2 Richtigkeit

Zur Prüfung der Richtigkeit des Verfahrens wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Hierzu wurden Ausatemluftproben mit 1,5 ng Furan/l, 5,0 ng Furan/l sowie 50 ng Furan/l dotiert. Mit dem in [Abschnitt 10](#) beschriebenen Verfahren wurden je Konzentration zehn Proben hergestellt und analysiert. Die erhaltenen relativen Wiederfindungen sind in [Tabelle 8](#) zusammengestellt.

Tab. 8 Mittlere relative Wiederfindung für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft (n = 10)

Dotierte Konzentration [ng/l]	Wiederfindung (rel.) r [%]	
	Mittelwert	Bereich
1,5	107	102–113
5,0	108	105–111
50,0	94,8	92,0–97,0

11.3 Matrixeffekte

Zur Untersuchung von Matrixeffekten wurden von den Prüfern der Methode zwei Sätze Kalibrierstandards hergestellt und vergleichend analysiert. Zum einen wurde reiner, trockener Stickstoff und zum anderen Ausatemluft in 20-ml-Headspace-Gläschen vorgelegt und mit Furan versetzt. Die Analyse der in einem Konzentrationsbereich von 0,9–92,0 ng Furan/l dotierten Proben ergab die in [Abbildung 5](#) dargestellten Kalibriergeraden. Für die Matrix Ausatemluft ergab sich eine etwa 30 % geringere Steigung der Kalibriergerade. Dementsprechend ist die Verwendung matrixangepasster Kalibrierstandards für die Richtigkeit der Messwerte unabdingbar.

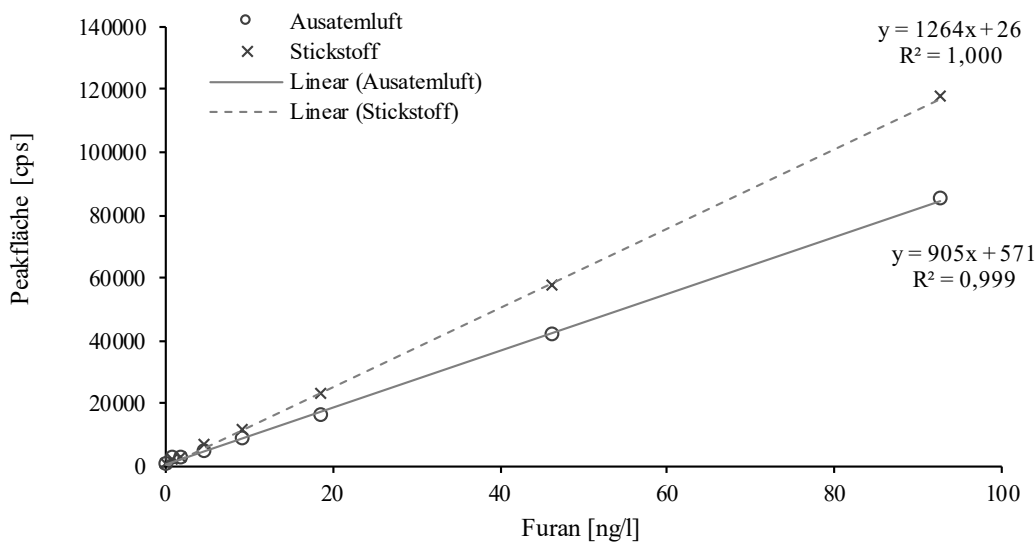


Abb. 5 In reinem, trockenem Stickstoff oder in Ausatemluft angesetzte Kalibriergeraden

11.4 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweis- und die Bestimmungsgrenze ([Tabelle 9](#)) wurden in Anlehnung an das Kalibrierkurvenverfahren nach DIN 32645 (DIN 2008) ermittelt. Hierzu wurde eine Kalibriergerade im Bereich der erwarteten Nachweis- und Bestimmungsgrenze aufgenommen. Die Kalibrierpunkte waren äquidistant; kleinste und größte Konzentration

unterscheiden sich um den Faktor 10. Die für die Ermittlung der Nachweis- und der Bestimmungsgrenze verwendeten Proben wurden durch Dotierung von Ausatemluft, wie in [Abschnitt 4.3](#) beschrieben, hergestellt.

Tab. 9 Nachweis- und Bestimmungsgrenze für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft

Analyt	Nachweisgrenze [ng/l]	Bestimmungsgrenze [ng/l]
Furan	0,02	0,06

11.5 Lagerungsfähigkeit der Ausatemluftproben

Zur Beurteilung der Lagerungsfähigkeit von Ausatemluftproben erfolgten Lagerungsversuche über sieben Tage bei verschiedenen Temperaturen (4 °C, 20 °C sowie 35 °C). Dazu wurden von drei Personen ohne berufliche Exposition gegen Furan Ausatemluftproben gewonnen. Pro Person wurden – unter Verwendung von 20-ml-Schraubgläsern – dreimal jeweils 24 aufeinanderfolgende Ausatemluftproben genommen (siehe [Abschnitt 5](#)), so dass insgesamt 216 Proben als Matrixmaterial zur Verfügung standen. Von den Proben einer Person wurden jeweils 63 entsprechend [Abschnitt 4.3](#) mit Furan dotiert (jeweils 21 Proben mit 1,5 ng Furan/l, 5,0 ng Furan/l sowie 50 ng Furan/l Ausatemluft). Die Furananalysen erfolgten am Tag 0 (Ansatztag) sowie nach vier und sieben Tagen. Dabei wurden jeweils drei Proben pro Person, Lagerungstemperatur und Konzentration analysiert. Parallel zu den dotierten Proben wurden undotierte Proben zum Nachweis der Blindwertfreiheit analysiert (n = 9 pro Person).

Die Ergebnisse der Lagerungsversuche sind in [Tabelle 10](#) dargestellt. Demnach nahmen die Furankonzentrationen in den gelagerten Proben mit Lagerungsdauer und steigender Temperatur tendenziell ab. Bei einer Lagerungsdauer von vier Tagen und einer Lagerungstemperatur von 35 °C betrug der Verlust maximal 16%. Die Proben können deshalb grundsätzlich – auch bei sommerlichen Temperaturen – ungekühlt transportiert werden. Nach einer Lagerungsdauer von sieben Tagen zeigten die im Kühlschrank bei 4 °C gelagerten Proben mit maximal 14% die geringsten Verluste. Deshalb sollten die Proben bis zur Analyse möglichst gekühlt bei 4 °C gelagert werden und ihre Analyse zeitnah nach der Probenahme, jedoch möglichst innerhalb einer Woche, erfolgen.

Im Messbericht wird die Lagerungsdauer mit Hinweis auf eine mögliche Konzentrationsunterschätzung vermerkt.

Tab. 10 Lagerstabilität von Ausatemluftproben: Einfluss der Lagerungsdauer und Lagerungstemperatur auf die Furankonzentration (jeweils n = 9)

Lagerungsdauer	Lagerungstemperatur [°C]	Mittlere relative Wiederfindung $r \pm$ relative Standardabweichung SD [%]		
		1,5 ng Furan/l	5,0 ng Furan/l	50 ng Furan/l
0 Tage ^{a)}	-	100 ± 1,6	100 ± 2,1	100 ± 1,1
	4	97,0 ± 5,0	94,8 ± 2,0	91,5 ± 2,4
4 Tage	20	92,6 ± 4,3	90,5 ± 1,1	88,4 ± 2,2
	35	85,3 ± 4,8	83,8 ± 3,0	86,3 ± 3,3
7 Tage	4	89,7 ± 4,9	85,9 ± 1,6	93,0 ± 1,0
	20	83,5 ± 5,5	79,8 ± 1,7	90,2 ± 1,0
	35	74,8 ± 3,6	72,0 ± 4,3	84,0 ± 1,5

^{a)} Der Mittelwert der am Tag 0 gemessenen Konzentrationen wurde jeweils gleich 100 % gesetzt.

11.6 Störeinflüsse

Die Handhabung gasförmiger Proben und Kalibriermaterialien erfordert große Umsicht beim Umgang mit den gasdichten Gefäßen und Spritzen. Undichtigkeiten äußern sich in einer verringerten Präzision und Richtigkeit der Messungen. Die für den statischen Gasansatz verwendeten Ventilverschlusskappen der Verdünnungsflaschen und

die für die Gasdotierungen genutzten PTFE-gedichteten Kolben der gasdichten Spritzen haben nur eine begrenzte Nutzungsdauer. Sie sind deshalb regelmäßig zu ersetzen. Bei den Ventilverschlusskappen hat sich ein Austausch der Silikonsepten jeweils nach drei Injektionen bewährt, bei den gasdichten Spritzen – besonders bei Spritzen mit einem Volumen von bis zu 100 µl – ein Austausch nach etwa 50 Injektionen.

Die für die Festphasenextraktion genutzte Carboxen®/PDMS-Faser ist für eine Anreicherung von Furan sehr gut geeignet. Da Spuren von Furan auch in der Laborluft vorkommen können, sollte die Extraktionsfaser vor ihrer Nutzung, aber auch bei längerer Unterbrechung einer Analysensequenz, ausreichend ausgeheizt und auf Blindwertfreiheit geprüft werden (siehe [Abschnitt 6.1](#)).

Was die Probenahme und das Ansetzen der Standards anbelangt, so wird die Verwendung der in [Abschnitt 4.1](#) genannten 20-ml-Schraubgläser und der Lochschraubkappen mit 1,3 mm dicken PTFE-beschichteten Silikonsepten empfohlen. Die Prüfer der Methode fanden bei der Verwendung von PTFE-kaschierten Septen aus Butylkautschuk, vor allem bei Gläschen, die mit Stickstoff gespült und einige Tage verschlossen gelagert wurden, deutliche Furanblindwerte. Bei Verwendung der empfohlenen PTFE-kaschierten Septen aus Silikon fanden sich deutlich geringere Blindwerte, allerdings ist auch in diesem Fall eine Lagerung der verschlossenen Gläschen nicht ratsam.

12 Diskussion der Methode

Für den beruflichen Umgang mit Furan wurde von der Kommission eine maximale Arbeitsplatz-Konzentration (MAK-Wert) von 0,056 mg/m³ abgeleitet (DFG 2023). Auch wenn bisher keine Daten zu Furankonzentrationen in der Ausatemluft von beruflich gegen Furan exponierten Beschäftigten vorliegen, ist zu erwarten, dass die Konzentrationen in dieser Größenordnung (bis ca. 60 ng/l) liegen. Mit einer Bestimmungsgrenze von 0,06 ng/l ermöglicht das vorgestellte Messverfahren den spezifischen und präzisen Furannachweis in diesem Konzentrationsbereich. Die niedrige Bestimmungsgrenze wird dabei u. a. durch eine der Gaschromatographie vorgeschaltete, automatisierte Festphasenmikroextraktion erreicht.

Die Präzision und die Richtigkeit des Verfahrens sind gut und entsprechen den für die Spurenanalytik von Furan und anderen flüchtigen organischen Verbindungen im Blut publizierten Daten (CDC 2018; Göen et al. 2018). Messungen im Blut können hier, unter der Annahme, dass Furan in der Ausatemluft einen Surrogat-Parameter für das Furan im Blut darstellt, als Referenz genutzt werden.

Da Ausatemluft generell viele niedermolekulare flüchtige Substanzen enthält, erfolgte die Quantifizierung des Analyten mit Tandem-Massenspektrometrie. Die mit GC-MS/MS erhaltenen Messsignale zeigten keine relevanten Störungen durch Matrixbestandteile.

Sofern nur Furankonzentrationen bei Rauchern sowie nach beruflicher oder anderweitiger Belastung erfasst werden sollen, ist es auch möglich mit SPME-GC-MS zu arbeiten. So haben die Prüfer der Methode Furan auf den Massenspuren m/z 68 (Quantifier) und m/z 39 (Qualifier) im *Single-Ion-Monitoring* (SIM)-Modus quantifiziert und bei splitloser Probenaufgabe eine Bestimmungsgrenze von 0,8 ng Furan/l Ausatemluft ermittelt. Bei den Präzisionsdaten wurden aufgrund der geringeren Sensitivität des MSD bei niedrigen Konzentrationen (1,5 ng Furan/l sowie 5,0 ng Furan/l) höhere Standardabweichungen gefunden. Zudem trat bei der Methodenprüfung mit GC-MS eine unspezifische Kontamination auf der Massenspur m/z 39 auf, die vermutlich aus einem größeren Matrixmolekül stammte. Die Störkomponente konnte durch Anpassung der Chromatographie nicht vollständig abgetrennt werden. Wird mit MS/MS quantifiziert, bereitet diese Störung keine Probleme.

Die Ausatemluftproben werden mit 20-ml-Schraubgläsern, die sich gasdicht verschließen lassen, gewonnen und dann direkt, ohne weitere Vorbereitung, dem Analysesystem zugeführt. Der personelle Aufwand für die Laboranalytik wird so vor allem durch die Kalibrierung des Messsystems und weniger durch die Probenanzahl bestimmt – was die Abarbeitung umfangreicherer Messserien vereinfacht.

Verwendete Messgeräte Gaschromatograph mit Split/Splitless-Injektor und Triple-Quadrupol-Massenspektrometer (Agilent GC 7890B mit Agilent MS-MS 7010B, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn),

gaschromatographische Kapillarsäule (stationäre Phase: Polyethylenglykol; Länge: 30 m; Innendurchmesser: 0,25 mm; Filmdicke 0,25 µm, Nr. 19091N-1331, HP-INNOWax, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn) und Autosampler (XYZ-Roboter zur automatisierten Festphasenmikroextraktion (SPME) mit Station für die Konditionierung der SPME-Faser, MPS RoboticPro, GERSTEL GmbH & Co. KG, Mühlheim an der Ruhr)

Anmerkungen

Die hier beschriebene Methode zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft basiert auf einer Entwicklungsarbeit der Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin und wurde bereits als Teilaspekt einer Publikation der Bundesanstalt veröffentlicht (Ziener et al. 2024). Die Entwickler der Methode haben diese in die Arbeitsgruppe Biomonitoring der Senatskommission, in der der Erstautor mitarbeitet, zur Beratung, Prüfung und Weiterentwicklung eingebracht. Aus dem Kreis der Arbeitsgruppenmitglieder heraus wurde die Methode nachgestellt und die Zuverlässigkeit des Verfahrens unabhängig bestätigt.

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

- Andres S, Schultrich K, Monien B, Buhrke T, Bakhiya N, Frenzel F, Abraham K, Schäfer B, Lampen A (2017) Erhitzungsbedingte Kontaminanten in Lebensmitteln. Bundesgesundheitsblatt Gesundheitsforschung Gesundheitsschutz 60(7): 737–744. <https://doi.org/10.1007/s00103-017-2564-3>
- 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. Weinheim: Wiley-VCH. S. 284–336. Auch erhältlich unter <https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019>
- Batool Z, Xu D, Zhang X, Li X, Li Y, Chen Z, Li B, Li L (2021) A review on furan: formation, analysis, occurrence, carcinogenicity, genotoxicity and reduction methods. Crit Rev Food Sci Nutr 61(3): 395–406. <https://doi.org/10.1080/10408398.2020.1734532>
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 111(38): A1583–A1618
- Burka LT, Washburn KD, Irwin RD (1991) Disposition of [¹⁴C]furan in the male F344 rat. J Toxicol Environ Health 34(2): 245–257. <https://doi.org/10.1080/15287399109531564>
- CDC (U.S. Centers for Disease Control and Prevention) (2018) Laboratory procedure manual. Analyte: volatile organic compounds (VOCs) & trihalomethanes/MTBE. Matrix: whole blood. Method: headspace solid-phase microextraction with benchtop GC MS. Atlanta, GA: CDC. <https://www.cdc.gov/nchs/data/nhanes/2017-2018/labmethods/VOCWB-J-MET-508.pdf>, abgerufen am 17 Jul 2023
- Conkle JP, Camp BJ, Welch BE (1975) Trace composition of human respiratory gas. Arch Environ Health 30(6): 290–295. <https://doi.org/10.1080/0039896.1975.10666702>
- Crews C (2009) Consumer exposure to furan from heat-processed food and kitchen air. EFSA Support Publ 6(9): 1–65. <https://doi.org/10.2903/sp.efsa.2009.en-30>
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft), Hrsg (2023) MAK- und BAT-Werte-Liste 2023. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 59. Düsseldorf: German Medical Science. https://doi.org/10.34865/mbwl_2023_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>
- ECHA (European Chemicals Agency) (2019) Furan (CAS Number 110-00-9). Registration dossier. Joint submission, first publication 17 May 2013, last modification 27 Feb 2019. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/10633>, abgerufen am 08 Jan 2024
- Europäisches Parlament, Europäischer Rat (2008) Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006 (Text von Bedeutung für den EWR). ABL L (353): 1–1355

- Göen T, Müller J, Hoppe H-W, Hartwig A, MAK Commission (2018) Aromaten im Blut mittels Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion. *MAK Collect Occup Health Saf* 3(2): 975–996. <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7143d0022>
- Hartwig A, MAK Commission (2017) Furan. MAK Value Documentation in German language. *MAK Collect Occup Health Saf* 2(2): 577–618. <https://doi.org/10.1002/3527600418.mbl1000d0063>
- Hoydonckx HE, Van Rhijn WM, Van Rhijn W, De Vos DE, Jacobs PA (2007) Furfural and derivatives. In: *Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry*: John Wiley & Sons, Ltd. https://doi.org/10.1002/14356007.a12_119.pub2
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995) Furan. In: *Dry cleaning, some chlorinated solvents and other industrial chemicals. IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans. Band 63*. Lyon: IARC. S. 393–407. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2095/e981a0a3bc62c95f6ed361ab42aa61bb6b6ded5db.pdf, abgerufen am 14 Dez 2023
- Kedderis GL, Carfagna MA, Held SD, Batra R, Murphy JE, Gargas ML (1993) Kinetic analysis of furan biotransformation by F-344 rats in vivo and in vitro. *Toxicol Appl Pharmacol* 123(2): 274–282. <https://doi.org/10.1006/taap.1993.1246>
- Kramer C, Mochalski P, Unterkofler K, Agapiou A, Ruzsanyi V, Liedl KR (2016) Prediction of blood:air and fat:air partition coefficients of volatile organic compounds for the interpretation of data in breath gas analysis. *J Breath Res* 10(1): 017103. <https://doi.org/10.1088/1752-7155/10/1/017103>
- Krotoszynski BK, Bruneau GM, O'Neill HJ (1979) Measurement of chemical inhalation exposure in urban population in the presence of endogenous effluents. *J Anal Toxicol* 3(6): 225–234. <https://doi.org/10.1093/jat/3.6.225>
- Mochalski P, King J, Klieber M, Unterkofler K, Hinterhuber H, Baumann M, Amann A (2013) Blood and breath levels of selected volatile organic compounds in healthy volunteers. *Analyst* 138(7): 2134–2145. <https://doi.org/10.1039/c3an36756h>
- Moortgat M, Schamp N, Van Langenhove H (1992) Assessment of odour nuisance problems in Flanders: a practical approach. In: *Dragt AJ, van Ham J, Hrsg. Studies in environmental science. Band 51*. Amsterdam: Elsevier. S. 447–452. Auch erhältlich unter [https://doi.org/10.1016/s0166-1116\(08\)70729-5](https://doi.org/10.1016/s0166-1116(08)70729-5)
- NCEH (National Center for Environmental Health (U.S.). Division of Laboratory Sciences) (2021) Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables, March 2021, Volume four: analysis of chemicals found in cigarette smoke in a special sample of U.S. Adults, NHANES 2011-2016. Atlanta, GA: CDC. https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105343/cdc_105343_DS1.pdf, abgerufen am 05 Mrz 2024
- NIOSH (The National Institute for Occupational Safety and Health) (2016) Immediately dangerous to life or health (IDLH) value profile: furan. DHHS (NIOSH) Publication 2016-171. Cincinnati, OH: NIOSH. <https://www.cdc.gov/niosh/docs/2016-171/pdfs/2016-171.pdf>, abgerufen am 08 Jan 2024
- NTP (National Toxicology Program) (1993) Toxicology and carcinogenesis studies of furan (CAS No. 110-00-9) in F344/N rats and B6C3F1 mice (gavage studies). TR 402. Research Triangle Park, NC: NTP. https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr402.pdf, abgerufen am 08 Jan 2024
- NTP (National Toxicology Program) (2016) Furan. In: *15th Report on Carcinogens*. Research Triangle Park, NC: NTP. S. 1–3. <https://ntp.niehs.nih.gov/sites/default/files/ntp/roc/content/profiles/furan.pdf>, abgerufen am 17 Jul 2023
- Ziener C-E (2014) Biomonitoring in Ausatemluft am Beispiel Tetrachlorethen-Exponierter. *Zbl Arbeitsmed* 64(6): 397–400. <https://doi.org/10.1007/s40664-014-0071-z>
- Ziener C-E, Otto C, Lorenz Contreras O (2024) Ein Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft für ein Biomonitoring Furan-Exponierter. *b a u a: Fokus* 1: 1–31. <https://doi.org/10.21934/baua:fokus20240102>