

The MAK Collection for Occupational Health and Safety

Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Tetrachlorethen – Bestimmung von Trichloressigsäure in Urin mittels Headspace-Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Biomonitoring-Methode

W. Will¹, M. Bader¹, E. Berger-Preiss², T. Göen^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

¹ Methodenentwicklung, BASF SE, Occupational Medicine and Health Protection, GUA/CB, 67056 Ludwigshafen

² Methodenprüfung, Fraunhofer Institut für Toxikologie und Experimentelle Medizin (ITEM), Nikolai-Fuchs-Straße 1, 30625 Hannover

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, Schillerstraße 25 und 29, 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)

Keywords: Trichlorethen; 1,1,1-Trichlorethan; 1,1,2,2-Tetrachlorethan; Tetrachlorethen; Trichloressigsäure; TCA; Urin; Headspace-GC-MS

Citation Note: Will W, Bader M, Berger-Preiss E, Göen T, Hartwig A, MAK Commission. Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Tetrachlorethen – Bestimmung von Trichloressigsäure in Urin mittels Headspace-Gaschromatographie-Massenspektrometrie. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2017 Jan;2(1):262-276]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2026. https://doi.org/10.34865/bi7603d0021_w

Neuveröffentlichung (Online): 07 Aug 2026

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7603d0021>

Manuskript abgeschlossen: 03 Nov 2011

Erstveröffentlichung (Online): 26 Jan 2017

Zur Vermeidung von Interessenkonflikten hat die Kommission *Regelungen und Maßnahmen* etabliert.



Dieses Werk ist lizenziert unter einer
Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz.

Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Tetrachlorethen – Bestimmung von Trichloressigsäure in Urin mittels Headspace-Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Matrix:	Urin
Arbeitsstoffe:	Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Tetrachlorethen
Analyt. Messprinzip:	Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (HS-GC-MS)
Abgeschlossen im:	November 2011

Übersicht über die mit dieser Methode erfassbaren Parameter und die entsprechenden Arbeitsstoffe:

Arbeitsstoff	CAS	Parameter	CAS
Trichlorethen	79-01-6	Trichloressigsäure (TCA)	76-03-9
1,1,1-Trichlorethan	71-55-6		
1,1,2,2-Tetrachlorethan	79-34-5		
Tetrachlorethen	127-18-4		

Zusammenfassung

Das beschriebene Verfahren ermöglicht die Bestimmung von Trichloressigsäure (TCA) im Urin. Die Methode beruht auf der quantitativen thermolytischen Zersetzung von TCA in wässriger Lösung in Kohlendioxid und Chloroform (Trichlormethan). Als Analyt wird Chloroform bestimmt, das nach Injektion per Headspace-Technik und gaschromatographischer Trennung mit einem massenselektiven Detektor im Selected-Ion-Monitoring-Modus quantifiziert wird. Die Kalibrierung

D264 Deckblatt zu Trichlorethen

erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Poolurin oder Wasser angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben.

Zuverlässigkeitskriterien der Methode

Trichloressigsäure (TCA)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel)	$s_w = 4,0\%$; 5,5% bzw. 4,0%
	Streubereich	$u = 8,9\%$; 12,5% bzw. 9,1%
	bei einer dotierten Konzentration von 0,5; 5,0 bzw. 50 mg TCA pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel)	$s_w = 8,2\%$; 5,7% bzw. 4,6%
	Streubereich	$u = 18,6\%$; 12,8% bzw. 10,4%
	bei einer dotierten Konzentration von 0,5; 5,0 bzw. 50 mg TCA pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel)	$r = 95 - 118\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 5 mg TCA pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,01 mg TCA pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,03 mg TCA pro Liter Urin	

Allgemeine Informationen zu den Arbeitsstoffen

Trichloressigsäure ist als Metabolit mehrerer als Lösungsmittel verwendeter chlorierter Kohlenwasserstoffe wie 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Tetrachlorethen und vor allem Trichlorethen bekannt [Angerer et al. 1980; Monster 1986].

Trichlorethen

Trichlorethen wird von der Kommission in die Kategorie 1 der krebserzeugenden Arbeitsstoffe sowie in die Kategorie 3B der Keimzellmutagene eingestuft. Zudem besitzt Trichlorethen eine „H“-Markierung, die auf eine relevante Hautresorbierbarkeit hinweist [DFG 2016]. Eine Zusammenfassung der toxikologischen Einstufung von Trichlorethen kann den toxikologisch-arbeitsmedizinischen Begründungen der Kommission entnommen werden [Greim 1996; Greim 2001; Greim 2008; Henschler 1977]. Für ein biologisches Monitoring wurde von der Kommission für den Metaboliten TCA eine EKA-Korrelation aufgestellt und ein BAR in Höhe von 0,07 mg TCA je Liter Urin evaluiert [Drexler und Hartwig 2011; Lehnert und Henschler 1986]. Die ACGIH hat für den Arbeitsstoff Trichlorethen einen BEI (Biological Exposure Index) von derzeit 15 mg TCA je Liter Urin evaluiert [ACGIH 2016].

Trichlorethen kann vor allem inhalativ oder dermal vom Menschen aufgenommen werden. Nach inhalativer Exposition werden etwa 70 – 80% der Dosis resorbiert, wobei der oxidative Metabolismus den Haupteliminationsweg darstellt. Den Hauptmetaboliten beim oxidativen Metabolismus von Trichlorethen stellt dabei die Trichloressigsäure (TCA) dar. Über den reduktiven Metabolismus können auch

Merkaptursäuren gebildet werden, die aber nur zu einem sehr geringen Anteil entstehen [Greim 1996; Lehnert und Henschler 1986].

Wegen der starken Plasmaproteinbindung von TCA erfolgt die Ausscheidung im Urin recht langsam. Die Eliminationshalbwertszeit wird in der BAT-Begründung von 1986 mit etwa 100 h [Lehnert und Henschler 1986], in einer neueren Untersuchung an exponierten Personen, die gegenüber chloriertem Trinkwasser exponiert waren, mit 2,1 bis 6,3 Tagen, entsprechend 50 bis 151 h [Bader et al. 2004] angegeben. Eine Zuordnung der Biomonitoringergebnisse zur äußeren Exposition an einem bestimmten Arbeitstag einer Woche ist demnach kaum möglich. Zur Abschätzung einer beruflichen Exposition gegenüber Trichlorethen mit Hilfe des Biomarkers TCA im Urin wird deshalb vorrangig eine Probenahme nach mehreren vorangegangenen Schichten empfohlen [ACGIH 2016; Csanády et al. 2010; DFG 2016].

Weitere chlorierte Kohlenwasserstoffe

Auch weitere chlorierte Kohlenwasserstoffe führen nach Exposition zur Bildung von TCA, das über den Urin ausgeschieden wird. Eine Zusammenfassung der toxikologischen Einstufung dieser Arbeitsstoffe kann Tabelle 1 entnommen werden.

Tab. 1 Toxikologische Einstufung verschiedener chlorierter Kohlenwasserstoffe durch die Kommission [DFG 2016].

Arbeitsstoff	MAK-Wert [ppm (mg/m ³)]	Krebserzeugend Kategorie	H; S Markierung	Beurteilungswert im biologischem Material
1,1,1-Trichlorethan	200 (1100)	–	H	BAT-Wert: 550 µg/L Blut
1,1,2,2-Tetrachlorethan	1 (7,0)	3B	H	–
Tetrachlorethen	–	3B	H	EKA-Korrelation in Blut

Den oben genannten Verbindungen ist gemeinsam, dass sie nach Exposition hauptsächlich unverändert wieder abgeatmet werden, während nur ein geringer Anteil im Körper metabolisiert wird. Ein wichtiges Metabolisierungsprodukt ist bei allen genannten Arbeitsstoffen TCA. Aufgrund der geringen Metabolisierungsrate wird TCA aber auch nur zu einem recht kleinen Anteil von 1 – 2% der Expositions-dosis über den Urin ausgeschieden. Zusammen mit der langen Eliminationshalbwertszeit von TCA und hohen individuellen Schwankungen erlaubt die Menge an ausgeschiedenem TCA daher in der Regel keinen verlässlichen Rückschluss auf die Höhe der Expositions-dosis. TCA ist deshalb nur bedingt ein geeigneter Biomarker für die in Tabelle 1 genannten chlorierten Kohlenwasserstoffe [Henschler 1973; Lehnert und Henschler 1983 a; Lehnert und Henschler 1983 b].

Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan und Tetrachlorethen – Bestimmung von Trichloressigsäure in Urin mittels Headspace-Gaschromatographie-Massenspektrometrie

Matrix:	Urin
Arbeitsstoffe:	Trichlorethen, 1,1,1-Trichlorethan, 1,1,2,2-Tetrachlorethan, Tetrachlorethen
Analyt. Messprinzip:	Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (HS-GC-MS)
Abgeschlossen im:	November 2011

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlage des Verfahrens	267
2	Geräte, Chemikalien und Lösungen	267
2.1	Geräte	267
2.2	Chemikalien	267
2.3	Vergleichsstandards	268
3	Probenahme und Probenaufbereitung	269
4	Instrumentelle Arbeitsbedingungen	269
4.1	Gaschromatographie	269
4.2	Massenspektrometrie	269
5	Analytische Bestimmung	270
6	Kalibrierung	270
7	Berechnung der Analysenergebnisse	270
8	Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung	270
9	Beurteilung des Verfahrens	271
9.1	Präzision	271
9.2	Richtigkeit	271
9.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	272
9.4	Störeinflüsse	272

10	Diskussion der Methode	272
11	Literatur	273
12	Anhang	275

1 Grundlage des Verfahrens

Das beschriebene Verfahren ermöglicht die Bestimmung von Trichloressigsäure (TCA) im Urin. Die Methode beruht auf der quantitativen thermolytischen Zersetzung von TCA in wässriger Lösung in Kohlendioxid und Chloroform (Trichlormethan). Als Analyt wird Chloroform bestimmt, das nach Injektion per Headspace-Technik und gaschromatographischer Trennung mit einem massenselektiven Detektor im Selected-Ion-Monitoring-Modus quantifiziert wird. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Poolurin oder Wasser angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben.

2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

2.1 Geräte

- Gaschromatograph mit Headspace-Aufsatz, massenselektiver Detektor (MSD) und Datenverarbeitungssystem
- Gaschromatographische Säule: Länge: 50 m; innerer Durchmesser: 0,32 mm; Filmdicke: 1 µm; stationäre Phase: 14%-Cyanopropylphenyl-86%-Dimethylpolysiloxan (z. B. Optima® 1701 von Macherey-Nagel)
- Liner ohne Glaswolle (z. B. Agilent)
- Analysenwaage (z. B. Sartorius)
- Mikroliterpipetten, variabel zwischen 100 und 1000 µL (z. B. Eppendorf)
- Verschiedene Messkolben und Bechergläser (z. B. Brand)
- 20 mL-Headspace-Probengläschen (z. B. Machery-Nagel)

2.2 Chemikalien

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

- Trichloressigsäure (z. B. Merck, Nr. 1.00807.0100)
- Hochreines Wasser (z. B. aus Milli-Q-System)
- Helium 4.9 (z. B. Air Liquide)

2.3 Vergleichsstandards

- Stammlösung TCA (1000 mg/L)
100 mg Trichloressigsäure werden in einem 100 mL-Messkolben genau eingewogen und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.
- Dotierlösung I (DL I, 10 mg/L)
1000 µL der TCA-Stammlösung werden in einen 100 mL-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.
- Dotierlösung II (DL II, 0,5 mg/L)
5000 µL der Dotierlösung I werden in einen 100 mL-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.
- Dotierlösung III (DL III, 0,01 mg/L)
2000 µL der Dotierlösung II werden in einen 100 mL-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

Die Stamm- und Dotierlösungen werden bei –20°C gelagert. Und diesen Bedingungen sind die Lösungen mindestens zwei Jahre lang ohne nennenswerte Verluste haltbar.

Die Vergleichsstandardlösungen werden in Wasser oder in Poolurin von unbelasteten Personen der Allgemeinbevölkerung angesetzt. Dazu werden 100 µL an Poolurin oder Wasser in 20 mL Headspace-Probengläschen vorgelegt und mit den drei Dotierlösungen für TCA nach dem in Tabelle 2 dokumentierten Pipettierschema ver-

Tab. 2 Pipettierschema zur Herstellung von Vergleichsstandards zur Bestimmung von TCA in Urin.

Kalibrierpunkt	vorgelegte Menge an Wasser oder Poolurin [µL]	Volumen Dotierlösung	Volumen Wasser [µL]	TCA-Konzentration [mg/L]
K1	100	500 µL DL III	500	0,05
K2	100	1000 µL DL III	–	0,10
K3	100	100 µL DL II	900	0,50
K4	100	200 µL DL II	800	1,0
K5	100	1000 µL DL II	–	5,0
K6	100	100 µL DL I	900	10,0
K7	100	500 µL DL I	500	50,0
K8	100	1000 µL DL I	–	100

setzt. Hierdurch werden Vergleichsstandards in einem Konzentrationsbereich von 0,05 – 100 mg TCA je Liter Urin (bezogen auf ein eingesetztes Probenvolumen von jeweils 100 µL) hergestellt, die direkt vermessen werden. Als Leerwert wird Wasser oder der verwendete Poolurin mitgeführt. Im Rahmen der Methodvalidierung konnten keine signifikanten Unterschiede in den Steigungen der Kalibriergeraden in Wasser oder in Poolurin festgestellt werden.

3 Probenahme und Probenaufbereitung

Die Urinproben werden in verschließbaren Kunststoffbehältern gesammelt und bei -20°C gelagert. Auf diese Weise ist der Urin mindestens ein halbes Jahr haltbar.

Vor der Analyse werden die Urinproben in einem Wasserbad bei 40°C aufgetaut und gut durchmischt. Ein Aliquot von $100\ \mu\text{L}$ wird in ein $20\ \text{mL}$ Headspace-Proben-
gläschen pipettiert, mit $1000\ \mu\text{L}$ Wasser verdünnt und zur Analyse mittels Head-
space-GC-MS eingesetzt.

4 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

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

4.1 Gaschromatographie

Kapillarsäule	Stationäre Phase:	Optima® 1701 (14% Cyanopropylphenyl 86% Dimethylpolysiloxan)
	Länge:	50 m
	Innerer Durchmesser:	0,32 mm
	Filmdicke:	1 μm
Temperaturen:	Headspace-Ofen:	95°C (120 min)
	Säule:	Ausgangstemperatur 40°C , 4 min isotherm, dann Anstieg $10^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 100°C , dann Anstieg $30^{\circ}\text{C}/\text{min}$ auf 200°C , 3 min bei Endtemperatur
	Injektor:	250°C
	Transferline:	280°C
Trärgas:	Helium 4.9	
	Fluss:	1,0 mL/min
Injektionsvolumen:	$500\ \mu\text{L}$ aus der Gasphase	
	Split 10:1	

4.2 Massenspektrometrie

Ionisationsart:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV
Dwell time:	50 ms
Solvent delay:	7 min
Detektionsmodus:	Single Ion Monitoring (SIM)

Alle anderen Parameter sind nach Herstellerangaben zu optimieren.

5 Analytische Bestimmung

Zur analytischen Bestimmung der nach Abschnitt 3 vorbereiteten Urinproben werden nach der Erwärmung der Probe für 2 h bei 95°C im Headspace-Ofen jeweils 500 µL aus der Gasphase der Probe in das GC-MS-System injiziert. Die Identifizierung des Analyten erfolgt anhand der Retentionszeit und charakteristischer Ionenspuren. Unter den angegebenen GC-Bedingungen (siehe Abschnitt 4) beträgt die Retentionszeit für Trichlormethan, als charakteristisches Zerfallsprodukt von TCA, 7,1 min. Die Detektion erfolgt anhand der Ionenspuren $m/z = 83$ (Quantifier) und $m/z = 47$ (Qualifier). Bei jeder Analysenserie werden zwei Qualitätskontrollproben und ein Reagenzienleerwert, bestehend aus bidest. Wasser, mitanalysiert.

Die angegebene Retentionszeit kann nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten der Substanz zu überzeugen. In den Abbildungen 1 und 2 (im Anhang) sind die Chromatogramme von zwei mit TCA dotierten Urinproben dargestellt.

6 Kalibrierung

Die Vergleichsstandards in Poolurin oder Wasser (siehe Abschnitt 2.3) werden analog zu den Urinproben entsprechend den Abschnitten 4 und 5 analysiert. Die Kalibriergeraden werden erstellt, indem die Peakfläche des Analyten Trichlormethan gegen die Konzentration der Vergleichsstandards aufgetragen wird. Die Linearität der Kalibriergerade wurde zwischen der Nachweisgrenze und einem TCA-Gehalt von 100 mg/L positiv geprüft. Aufgrund der geringen Analysenschwankungen ist es bei umfangreicheren Analysenserien ausreichend, Einpunktkalibrierungen vorzunehmen.

7 Berechnung der Analysenergebnisse

Zur Bestimmung des TCA-Gehaltes einer Probe wird die Peakfläche des Analyten Trichlormethan bestimmt und in die nach Abschnitt 6 erstellte Kalibrierfunktion eingesetzt. Eventuelle Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt. Man erhält die TCA-Konzentration in mg/L.

8 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den speziellen Vorbemerkungen dieses Bandes verfahren [Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2008]. Zur Präzisionskontrolle werden in jeder Analysenserie zwei Urinproben als Qualitätskontrolle mit untersucht, die eine

bekannte und konstante TCA-Konzentration aufweisen. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Dazu wird Poolurin mit einer definierten Menge an TCA dotiert, in Stechampullen aliquotiert und bei -20°C gelagert. Der TCA-Gehalt dieses Kontrollmaterials sollte im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegen. Der Sollwert und die Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode (an 20 Tagen je eine Analyse des Kontrollmaterials) ermittelt [Bader et al. 2010].

9 Beurteilung des Verfahrens

9.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in Serie wurden Poolurinproben mit dotierten TCA-Konzentrationen von jeweils 0,5 mg/L, 5,0 mg/L und 50 mg/L aufgearbeitet und analysiert. Bei der 10-fachen Bestimmung dieser Urinproben ergaben sich die in Tabelle 3 dokumentierten Präzisionen in der Serie.

Zur Ermittlung der Präzision von Tag zu Tag wurde das gleiche Material wie zur Bestimmung der Präzision in Serie eingesetzt. Die Proben wurden an 10 verschiedenen Tagen aufgearbeitet und analysiert. Die so ermittelten Präzisionsdaten sind ebenfalls in Tabelle 3 dokumentiert.

Tab. 3 Präzisionen in der Serie und von Tag zu Tag für die Bestimmung von TCA im Urin (n = 10).

	Konzentration [mg/L]	Standardabweichung (rel) [%]	Streubereich [%]
Präzision in Serie	0,5	4,0	8,9
	5,0	5,5	12,5
	50	4,0	9,1
Präzision von Tag zu Tag	0,5	8,2	18,6
	5,0	5,7	12,8
	50	4,6	10,4

9.2 Richtigkeit

Zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurde Poolurin mit TCA dotiert (0,5 mg/L; 5,0 mg/L und 50 mg/L) und nach Einpunktkalibrierung bei 5 mg/L analysiert. Pearson-Koeffizienten von durchweg $>0,999$ zeigen eine sehr gute Linearität in dem gemessenen Konzentrationsbereich. Die relativen Wiederfindungsraten lagen bei 95–118%.

Die beschriebene Methode wurde mit geringfügigen Änderungen (anfangs mit GC-ECD) von 1989 bis 2009 bei allen 38 angebotenen Ringversuchen für toxikologische Analysen in biologischem Material im Auftrag der deutschen Gesellschaft für

Arbeitsmedizin und Umweltmedizin e.V. zur Bestimmung von TCA im Urin eingesetzt, wobei mit zwei Ausnahmen (1996 und 1999) immer Ergebnisse innerhalb des Sollwertebereichs erzielt wurden.

9.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweisgrenze wurde aus dem 3-fachen Signal-Rausch-Verhältnis abgeschätzt und die Bestimmungsgrenze analog (9-faches Signal-Rausch-Verhältnis) festgesetzt. Unter den angegebenen Bedingungen der Probenaufbereitung und analytischen Bestimmung ergab sich für TCA eine Nachweisgrenze von 0,01 mg/L bzw. eine Bestimmungsgrenze von 0,03 mg/L.

9.4 Störeinflüsse

Es muss berücksichtigt werden, dass die TCA-Bildung in einigen Fällen auch durch Medikamentengabe (z. B. von Chloralhydrat) beeinflusst werden kann.

Zur Bestimmung von TCA-Gehalten im unteren Konzentrationsbereich empfiehlt es sich, eine separate Kalibriergerade im unteren Konzentrationsbereich (0,05–5 mg/L) zu verwenden.

10 Diskussion der Methode

Durch die Eigenschaft von Trichloressigsäure (TCA), in wässriger Lösung bereits bei Temperaturen knapp unter 100°C quantitativ Kohlendioxid abzuspalten, eröffnet sich die hier beschriebene einfache Bestimmungsmethode. Analyt ist das Zersetzungsprodukt Trichlormethan (Chloroform), das nach Injektion per Headspace-Technik und gaschromatographischer Trennung mit einem massenselektiven Detektor im Selected-Ion-Monitoring-Modus quantifiziert wird. Eigene Untersuchungen im Labor der Autoren weisen auf eine vergleichbare Sensitivität auch beim Einsatz der GC-ECD-Technik hin. Die Empfindlichkeit der GC-MS-Methode in der vorgelegten Form ist ausgelegt für Biomonitoring-Untersuchungen beruflich exponierter Personen und kann die TCA-Ausscheidung der Normalbevölkerung, die im Median deutlich unter 0,01 mg/L Urin liegt [Drexler und Hartwig 2011] und u. a. aus Nebenprodukten durch die Chlorierung von Trinkwasser resultiert [Bader et al. 2004; Froese et al. 2002; Zhang et al. 2009], nur teilweise erfassen. Verbesserungen bei der Empfindlichkeit dürften mit den hier eingesetzten Messgeräten durch Vorlage eines größeren Volumens an Urin und gegebenenfalls durch Verzicht auf eine Verdünnung mit Wasser im Headspace-Probengläschen und/oder eine Erhöhung des injizierten Gasvolumens möglich sein. Noch größere Fortschritte sollten Headspace-Sampler erlauben, die konstruktionsbedingt größere Probenmengen auf die Trennsäule aufbringen. Vergleichsuntersuchungen im Labor der Autoren mit einem derartigen Probengeber bestätigen diese Annahme. Danach erscheinen Bestimmungsgrenzen deutlich unter 1 µg/L Urin im Bereich des Möglichen.

Auf der leichten Decarboxylierbarkeit von TCA, hier aber im alkalischen Milieu, beruht auch eine photometrische Methode, bei welcher ein aus dem entstehenden Trichlormethan und Pyridin gebildeter Farbstoff (Fujiwara-Reaktion) bei 530 nm vermessen wird [Eben et al. 1985; Pekari und Aitio 1985]. Mit einer überarbeiteten Version der von der Kommission erstmals 1976 publizierten Methode wird eine Nachweisgrenze für TCA von 3 mg/L Urin erzielt [Eben et al. 1985], die sich durch weitere Modifikationen auf 5 µmol/L Urin (entsprechend etwa 0,8 mg/L Urin) [Pekari und Aitio 1985] verbessern lässt. Beides genügt aber nur zur Objektivierung von beruflichen Belastungen mit Chlorkohlenwasserstoffen, die zu TCA metabolisiert werden. In einer neueren Feldstudie an beruflich exponierten Personen wird die Nachweisgrenze dieser photometrischen Methode ohne Angabe von experimentellen Details mit 1 µg/L Urin angegeben [Furuhi et al. 2000]. Eine derartige Sensitivität erscheint mit dieser Technik allerdings nicht plausibel. Vermutlich liegt die tatsächliche Nachweisgrenze bei 1 mg/L Urin, zumal auch alle in der Studie berichteten Ergebnisse im mg/L-Bereich liegen.

Eine Übersicht über chromatographische Bestimmungsmethoden für TCA in verschiedenen Medien (Wasser, Körperflüssigkeiten und -gewebe) finden sich bei Delinsky et al. (2005) und Johns et al. (2005). Im Vordergrund stehen gaschromatographische Methoden mit massenselektiver Detektion nach Derivatisierung von TCA zum Methylester [Delinsky et al. 2005], wobei die Veresterung auch in eine Headspace-Methode integriert werden kann [Johns et al. 2005]. Daneben kommen aber auch andere chromatographische Verfahren (HPLC, Kapillarelektrophorese u.a.) zum Einsatz. Die Vorteile dieser Methoden, bei denen TCA als solche und nicht nach Decarboxylierung bestimmt wird, bestehen darin, dass je nach Ausarbeitung neben TCA auch andere Substanzen und/oder Metabolite wie z. B. Dichloressigsäure, Trichlorethanol und Chloralhydrat in einem Analysenlauf quantifiziert werden können und dass Bestimmungsgrenzen von deutlich unter 1 µg/L erreichbar sind. Der Nachteil besteht in einem – verglichen mit der vorliegenden Headspace-Methode – erheblich höherem Arbeitsaufwand.

11 Literatur

- ACGIH (American Conference of Governmental Industrial Hygienists) (2016) TLVs and BEIs 2016, Signature Publications, Cincinnati, OH, USA
- Angerer J, Eben A, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material: Trichloressigsäure (Trichlorethansäure). In: Angerer J, Schaller KH, Henschler D (Hrsg) (1980) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material, 4. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bi7603d0004
- Bader EL, Hrudey SE, Froese KL (2004) Urinary excretion half life of trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to chlorinated drinking water disinfection by-products. *Occup Environ Med* 61: 715–716
- Bader M, Barr D, Göen Th, Schaller KH, Scherer G, Angerer J, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material: Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg) (2010) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bi914bd0019
- Bundesärztekammer (2008) Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dt Ärztebl* 105, A341–355

- Csanády GA, Göen T, Klein D, Drexler H, Filser JG (2010) Trichloroacetic acid in urine as biological exposure equivalent for low exposure concentrations of trichloroethene. *Arch Toxicol* 84: 897–902
- Delinsky AD, Bruckner JV, Bartlett MG (2005) A review of analytical methods for the determination of trichloroethylene and its major metabolites chloral hydrate, trichloroacetic acid and dichloroacetic acid. *Biomed Chromatogr* 19: 617–639
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2016) MAK- und BAT-Werte-Liste 2016, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung Nr. 52, Wiley-VCH, Weinheim DOI: 10.1002/9783527805976
- Drexler H, Hartwig A (Hrsg) (2011) Trichlorethen, Addendum. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 18. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bb7901d0018
- Eben A, Henschler D, Pilz W, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material: Trichlorethansäure (Trichloressigsäure, TCA). In: Angerer J, Schaller K-H, Henschler D (Hrsg) (1985) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. Band 2: Analysen in biologischem Material. 8. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bi7603d0008
- Froese KL, Sinclair MI, Hrudey SE (2002) Trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to disinfection by-products in drinking water: a human exposure trial in Adelaide, Australia. *Environ Health Perspect* 110: 679–687
- Furuhi K, Ukai H, Okamoto S, Takada S, Kawai T, Miyama Y, Mitsuyoshi K, Zhang ZW, Higashikawa K, Ikeda M (2000) Monitoring of occupational exposure to tetrachloroethene by analysis for unmetabolized tetrachloroethene in blood and urine in comparison with urinalysis for trichloroacetic acid. *Int Arch Occup Environ Health* 73: 221–227
- Greim H (Hrsg) (1996) Trichlorethen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 22. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.mb7901d0022
- Greim H (Hrsg) (2001) Trichlorethen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 32. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.mb7901d0032
- Greim H (Hrsg) (2008) Trichlorethen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 45. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.mb7901d0045
- Henschler D (Hrsg) (1973) 1,1,2,2-Tetrachlorethan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 2. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.mb7934d0002
- Henschler D (Hrsg) (1977) Trichlorethylen. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 5. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.mb7901d0005
- Johns DO, Dills RL, Morgan MS (2005) Evaluation of dynamic headspace with gas chromatography/mass spectrometry for the determination of 1,1,1-trichloroethane, trichloroethanol, and trichloroacetic acid in biological samples. *J Chromatogr B* 817: 255–261
- Lehnert G, Henschler D (Hrsg) (1983 a) 1,1,1-Trichlorethan. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 1. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bb7155d0001
- Lehnert G, Henschler D (Hrsg) (1983 b) Tetrachlorethen. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 1. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bb12718d0001
- Lehnert G, Henschler D (Hrsg) (1986) Trichlorethen. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 3. Lieferung, VCH, Weinheim DOI: 10.1002/3527600418.bb7901d0003
- Monster AC (1986) Biological monitoring of chlorinated hydrocarbon solvents. *J Occup Med* 28: 583–588
- Pekari K, Aitio A (1985) Determination of trichloroacetic acid in urine. *IARC Sci Publ* 68: 467–472

Zhang W, Gabos S, Schopflocher D, Li XF, Gati WP, Hrudey SE (2009) Reliability of using urinary and blood trichloroacetic acid as a biomarker of exposure to chlorinated drinking water disinfection byproducts. *Biomarkers* 14: 355–365

12 Anhang

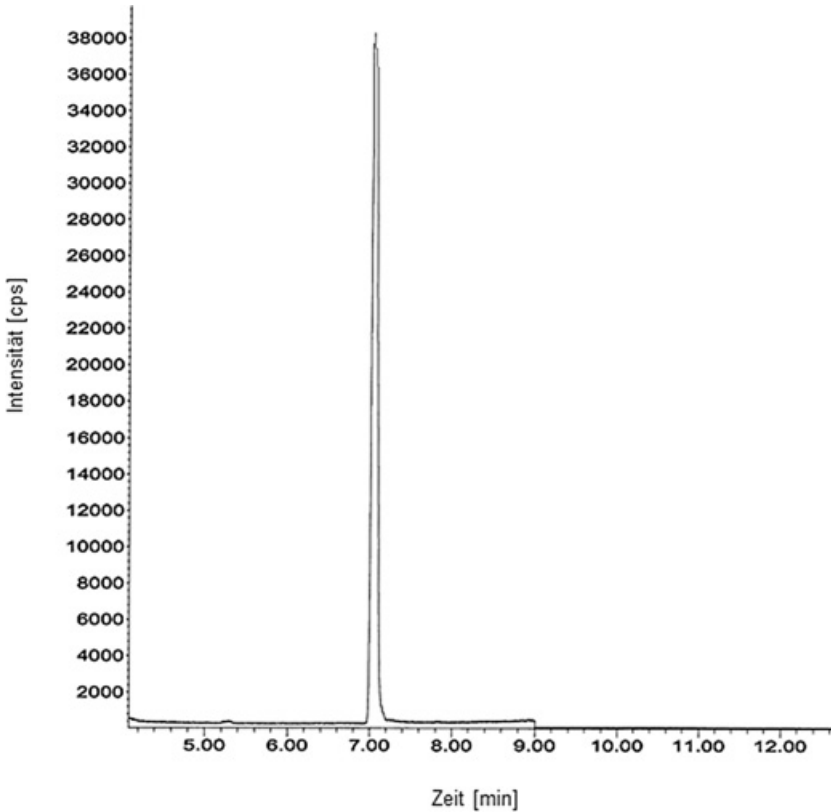


Abb. 1. GC-MS-Chromatogramm einer mit 1320 µg TCA je Liter Urin dotierten Probe.

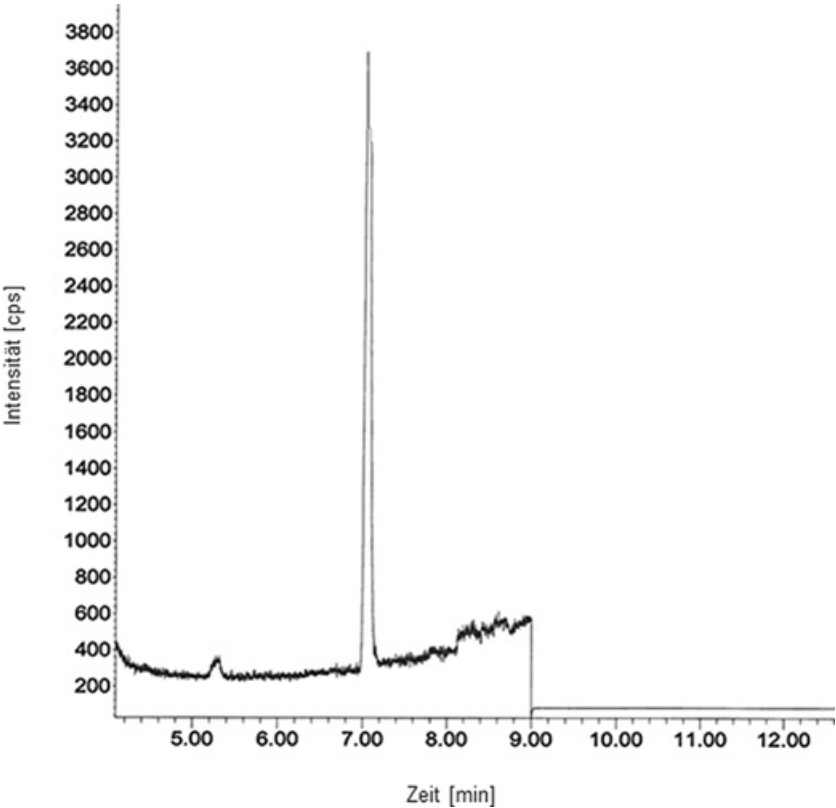


Abb. 2. GC-MS-Chromatogramm einer mit 132 µg TCA je Liter Urin dotierten Probe.