

Alkohole, Ketone und Ether – Bestimmung von Alkoholen, Ketonen und Ethern in Urin mittels Headspace-GC-MS

Biomonitoring-Methode

Keywords

Alkohole, Ketone, Ether, Urin,
Biomonitoring,
Headspace-Gaschromatographie,
Massenspektrometrie, GC-MS

T. Göen^{1,4,*}
J. Müller¹
E. Eckert¹
H.-W. Hoppe²

M. Bader³
S. Bäcker³
A. Hartwig^{5,*}
MAK Commission^{6,*}

- ¹ Entwickler der Methode, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ² Prüfer der Methode, Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen, Deutschland
- ³ Prüfer der Methode, BASF SE, Corporate Health Management – ESG/CB-H 306, Carl-Bosch-Straße 38, 67056 Ludwigshafen, Deutschland
- ⁴ Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen, Deutschland
- ⁵ Vorsitzende 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, Deutschland
- ⁶ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn, Deutschland

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

Abstract

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

The analytical method described hereinafter permits the simultaneous determination of various alcohols, ketones and ethers in urine. Methanol, ethanol, 1-propanol, 2-propanol, 1-butanol, 2-butanol, *tert*-butanol and isobutanol are determined in the group of alcohols. In the group of ketones, acetone, 2-butanone (methyl ethyl ketone), 2-pentanone, 3-pentanone, 3-methyl-2-butanone, cyclopentanone, 2-hexanone, 3-hexanone, 3,3-dimethyl-2-butanone (methyl-*tert*-butyl ketone), 4-methyl-2-pentanone (methyl isobutyl ketone), cyclohexanone, 2-heptanone, 3-heptanone and 4-heptanone are determined. In addition, this method can be used for the determination of the ethers methyl-*tert*-butyl ether (MTBE), tetrahydrofuran (THF) and 1,4-dioxane. For determination, the internal standards (ISTD) are added into gas-tight headspace vials containing the urine samples. The solutions are heated to 60 °C in the autosampler and then an aliquot of the headspace phase is transferred to the gas chromatograph and analysed by mass spectrometry. Calibration standards are prepared in water and processed in the same way as the samples to be analysed.

Citation Note:

Göen T, Müller J, Eckert E, Hoppe H-W, Bader M, Bäcker S, Hartwig A, MAK Commission. Alkohole, Ketone und Ether – Bestimmung von Alkoholen, Ketonen und Ethern in Urin mittels Headspace-GC-MS. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf. 2020 Jul;5(2):Doc043. DOI: [10.34865/bi6756d5_2or](https://doi.org/10.34865/bi6756d5_2or)

Manuskript abgeschlossen:
11 Apr 2019

Publikationsdatum:
31 Jul 2020

License: This article is distributed under the terms of the Creative Commons 4.0 International License. See license information at <https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/>



1 Kenndaten der Methode

Matrix

Urin

Analytisches Messprinzip

Headspace-GC-MS

Parameter und entsprechende Arbeitsstoffe

Arbeitsstoff	CAS-Nr.	Parameter	CAS-Nr.
Alkohole			
Methanol	67-56-1	Methanol	67-56-1
Ethanol	64-17-5	Ethanol	64-17-5
1-Propanol	71-23-8	1-Propanol	71-23-8
2-Propanol	67-63-0	2-Propanol Aceton	67-63-0 67-64-1
1-Butanol	71-36-3	1-Butanol	71-36-3
2-Butanol	78-92-2	2-Butanol	78-92-2
<i>tert</i> -Butanol	75-65-0	<i>tert</i> -Butanol	75-65-0
Isobutanol (2-Methyl-1-propanol)	78-83-1	Isobutanol	78-83-1
Ketone			
Aceton	67-64-1	Aceton	67-64-1
2-Butanon (Methylethylketon)	78-93-3	2-Butanon	78-93-3
2-Pentanon	107-87-9	2-Pentanon	107-87-9
3-Pentanon	96-22-0	3-Pentanon	96-22-0
3-Methyl-2-butanon (Methylisopropylketon)	563-80-4	3-Methyl-2-butanon	563-80-4
Cyclopentanon	120-92-3	Cyclopentanon	120-92-3
2-Hexanon	591-78-6	2-Hexanon	591-78-6
3-Hexanon	589-38-8	3-Hexanon	589-38-8
3,3-Dimethyl-2-butanon (Methyl- <i>tert</i> -butylketon)	75-97-8	3,3-Dimethyl-2-butanon	75-97-8
4-Methyl-2-pentanon (Methylisobutylketon)	108-10-1	4-Methyl-2-pentanon	108-10-1
Cyclohexanon	108-94-1	Cyclohexanon	108-94-1
2-Heptanon	110-43-0	2-Heptanon	110-43-0
3-Heptanon	106-35-4	3-Heptanon	106-35-4
4-Heptanon	123-19-3	4-Heptanon	123-19-3
Ether			
Methyl- <i>tert</i> -butylether (MTBE)	1634-04-4	MTBE <i>tert</i> -Butanol	1634-04-4 75-65-0
Tetrahydrofuran (THF)	109-99-9	THF	109-99-9
1,4-Dioxan	123-91-1	1,4-Dioxan	123-91-1

Zuverlässigkeitskriterien

Methanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,2\%$ bzw. $2,3\%$
	Streubereich	$u = 14,0\%$ bzw. $5,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 2,9 mg bzw. 29,4 mg Methanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,9\%$ bzw. $3,1\%$
	Streubereich	$u = 7,0\%$ bzw. $7,3\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 2,9 mg bzw. 29,4 mg Methanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 94,3\%$ bzw. $98,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 2,9 mg bzw. 29,4 mg Methanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,2 mg Methanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,6 mg Methanol pro Liter Urin	

Ethanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,6\%$ bzw. $2,2\%$
	Streubereich	$u = 10,4\%$ bzw. $5,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 3,0 mg bzw. 30,2 mg Ethanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,7\%$ bzw. $2,6\%$
	Streubereich	$u = 6,5\%$ bzw. $6,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 3,0 mg bzw. 30,2 mg Ethanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 91,0\%$ bzw. 101%
	bei einer dotierten Konzentration von 3,0 mg bzw. 30,2 mg Ethanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,1 mg Ethanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,3 mg Ethanol pro Liter Urin	

1-Propanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,7\%$ bzw. $2,4\%$
	Streubereich	$u = 21,9\%$ bzw. $5,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 1-Propanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,1\%$ bzw. $4,1\%$
	Streubereich	$u = 21,4\%$ bzw. $9,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 1-Propanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 91,7\%$ bzw. $97,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 1-Propanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 1-Propanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,09\text{ mg}$ 1-Propanol pro Liter Urin	

2-Propanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,5\%$ bzw. $1,8\%$
	Streubereich	$u = 5,7\%$ bzw. $4,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,4\text{ mg}$ 2-Propanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,8\%$ bzw. $1,4\%$
	Streubereich	$u = 11,3\%$ bzw. $3,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,4\text{ mg}$ 2-Propanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 98,3\%$ bzw. $98,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,4\text{ mg}$ 2-Propanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,02\text{ mg}$ 2-Propanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,06\text{ mg}$ 2-Propanol pro Liter Urin	

1-Butanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,1\%$ bzw. $2,2\%$
	Streubereich	$u = 18,4\%$ bzw. $5,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $1,0\text{ mg}$ bzw. $9,9\text{ mg}$ 1-Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 10,2\%$ bzw. $4,4\%$
	Streubereich	$u = 24,2\%$ bzw. $10,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $1,0\text{ mg}$ bzw. $9,9\text{ mg}$ 1-Butanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 77,0\%$ bzw. $98,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $1,0\text{ mg}$ bzw. $9,9\text{ mg}$ 1-Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,10\text{ mg}$ 1-Butanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,30\text{ mg}$ 1-Butanol pro Liter Urin	

2-Butanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,2\%$ bzw. $1,8\%$
	Streubereich	$u = 14,0\%$ bzw. $4,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 2-Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,4\%$ bzw. $3,8\%$
	Streubereich	$u = 12,8\%$ bzw. $9,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 2-Butanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 91,9\%$ bzw. $94,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,3\text{ mg}$ 2-Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,05\text{ mg}$ 2-Butanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,15\text{ mg}$ 2-Butanol pro Liter Urin	

tert-Butanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,3\%$ bzw. $2,2\%$
	Streubereich	$u = 16,6\%$ bzw. $4,9\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $4,9\text{ mg}$ <i>tert</i> -Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,2\%$ bzw. $4,0\%$
	Streubereich	$u = 7,5\%$ bzw. $9,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $4,9\text{ mg}$ <i>tert</i> -Butanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 93,9\%$ bzw. $93,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $4,9\text{ mg}$ <i>tert</i> -Butanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,05\text{ mg}$ <i>tert</i> -Butanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,15\text{ mg}$ <i>tert</i> -Butanol pro Liter Urin	

Isobutanol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,6\%$ bzw. $3,2\%$
	Streubereich	$u = 8,0\%$ bzw. $7,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,2\text{ mg}$ Isobutanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,8\%$ bzw. $2,6\%$
	Streubereich	$u = 11,3\%$ bzw. $6,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,2\text{ mg}$ Isobutanol pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 102\%$ bzw. $95,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,5\text{ mg}$ bzw. $5,2\text{ mg}$ Isobutanol pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,05\text{ mg}$ Isobutanol pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,15\text{ mg}$ Isobutanol pro Liter Urin	

Aceton

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,9\%$ bzw. $3,9\%$
	Streubereich	$u = 13,4\%$ bzw. $8,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $8,3\text{ mg}$ bzw. $83,2\text{ mg}$ Aceton pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,0\%$ bzw. $4,3\%$
	Streubereich	$u = 16,5\%$ bzw. $10,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $8,3\text{ mg}$ bzw. $83,2\text{ mg}$ Aceton pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 116\%$ bzw. 107%
	bei einer dotierten Konzentration von $8,3\text{ mg}$ bzw. $83,2\text{ mg}$ Aceton pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ Aceton pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ Aceton pro Liter Urin	

2-Butanon (Methylethylketon)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,1\%$ bzw. $2,4\%$
	Streubereich	$u = 18,4\%$ bzw. $5,3\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,6\%$ bzw. $2,5\%$
	Streubereich	$u = 8,5\%$ bzw. $5,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Butanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 105\%$ bzw. 107%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 2-Butanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 2-Butanon pro Liter Urin	

2-Pentanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,0\%$ bzw. $3,7\%$
	Streubereich	$u = 9,1\%$ bzw. $8,3\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,7\%$ bzw. $2,3\%$
	Streubereich	$u = 11,0\%$ bzw. $5,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Pentanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 103\%$ bzw. 110%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,02 mg 2-Pentanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,06 mg 2-Pentanon pro Liter Urin	

3-Pentanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,3\%$ bzw. $4,4\%$
	Streubereich	$u = 7,6\%$ bzw. $10,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ 3-Pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,9\%$ bzw. $3,2\%$
	Streubereich	$u = 4,5\%$ bzw. $7,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ 3-Pentanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 95,5\%$ bzw. 111%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ 3-Pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,02 mg 3-Pentanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,06 mg 3-Pentanon pro Liter Urin	

3-Methyl-2-butanon (Methylisopropylketon)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,9\%$ bzw. $2,7\%$
	Streubereich	$u = 13,2\%$ bzw. $6,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ 3-Methyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,4\%$ bzw. $2,6\%$
	Streubereich	$u = 15,2\%$ bzw. $6,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ 3-Methyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 98,8\%$ bzw. 110%
bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ 3-Methyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 3-Methyl-2-butanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 3-Methyl-2-butanon pro Liter Urin	

Cyclopentanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,0\%$ bzw. $6,7\%$
	Streubereich	$u = 18,0\%$ bzw. $15,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ Cyclopentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,9\%$ bzw. $8,5\%$
	Streubereich	$u = 9,1\%$ bzw. $20,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ Cyclopentanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 95,9\%$ bzw. 109%
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,5\text{ mg}$ Cyclopentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,05\text{ mg}$ Cyclopentanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,15\text{ mg}$ Cyclopentanon pro Liter Urin	

2-Hexanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,8\%$ bzw. $4,5\%$
	Streubereich	$u = 8,5\%$ bzw. $10,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Hexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,2\%$ bzw. $4,9\%$
	Streubereich	$u = 9,8\%$ bzw. $11,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Hexanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 85,0\%$ bzw. 112%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Hexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 2-Hexanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 2-Hexanon pro Liter Urin	

3-Hexanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,7\%$ bzw. $2,7\%$
	Streubereich	$u = 13,0\%$ bzw. $6,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,1\text{ mg}$ 3-Hexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,9\%$ bzw. $4,9\%$
	Streubereich	$u = 11,5\%$ bzw. $11,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,1\text{ mg}$ 3-Hexanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 99,3\%$ bzw. 110%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,1\text{ mg}$ 3-Hexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 3-Hexanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 3-Hexanon pro Liter Urin	

3,3-Dimethyl-2-butanon (Methyl-*tert*-butylketon)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,5\%$ bzw. $4,7\%$
	Streubereich	$u = 12,4\%$ bzw. $10,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,9\text{ mg}$ 3,3-Dimethyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,9\%$ bzw. $5,1\%$
	Streubereich	$u = 4,5\%$ bzw. $12,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,9\text{ mg}$ 3,3-Dimethyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 92,1\%$ bzw. 109%
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,9\text{ mg}$ 3,3-Dimethyl-2-butanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 3,3-Dimethyl-2-butanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 3,3-Dimethyl-2-butanon pro Liter Urin	

4-Methyl-2-pentanon (Methylisobutylketon)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,0\%$ bzw. $1,8\%$
	Streubereich	$u = 6,7\%$ bzw. $4,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,2\text{ mg}$ 4-Methyl-2-pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,9\%$ bzw. $8,2\%$
	Streubereich	$u = 14,0\%$ bzw. $19,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,2\text{ mg}$ 4-Methyl-2-pentanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 112\%$ bzw. $92,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,2\text{ mg}$ 4-Methyl-2-pentanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 4-Methyl-2-pentanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 4-Methyl-2-pentanon pro Liter Urin	

Cyclohexanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 10,0\%$ bzw. $4,2\%$
	Streubereich	$u = 22,7\%$ bzw. $9,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ Cyclohexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 5,1\%$ bzw. $4,4\%$
	Streubereich	$u = 12,1\%$ bzw. $10,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ Cyclohexanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 103\%$ bzw. $99,7\%$
bei einer dotierten Konzentration von $0,3\text{ mg}$ bzw. $2,6\text{ mg}$ Cyclohexanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,05\text{ mg}$ Cyclohexanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,15\text{ mg}$ Cyclohexanon pro Liter Urin	

2-Heptanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,2\%$ bzw. $2,2\%$
	Streubereich	$u = 16,3\%$ bzw. $5,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,4\%$ bzw. $9,5\%$
	Streubereich	$u = 8,1\%$ bzw. $22,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Heptanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 87,3\%$ bzw. 109%
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 2-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 2-Heptanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 2-Heptanon pro Liter Urin	

3-Heptanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,5\%$ bzw. $3,7\%$
	Streubereich	$u = 14,7\%$ bzw. $8,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 3-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,5\%$ bzw. $10,6\%$
	Streubereich	$u = 22,4\%$ bzw. $25,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 3-Heptanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 89,3\%$ bzw. 112%
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 3-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 3-Heptanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 3-Heptanon pro Liter Urin	

4-Heptanon

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,6\%$ bzw. $3,0\%$
	Streubereich	$u = 17,1\%$ bzw. $6,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 4-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,6\%$ bzw. $8,8\%$
	Streubereich	$u = 20,3\%$ bzw. $20,9\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 4-Heptanon pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 98,1\%$ bzw. 106%
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,0\text{ mg}$ 4-Heptanon pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ 4-Heptanon pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ 4-Heptanon pro Liter Urin	

Methyl-tert-butylether (MTBE)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,9\%$ bzw. $2,4\%$
	Streubereich	$u = 15,6\%$ bzw. $5,3\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,0\text{ mg}$ MTBE pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,2\%$ bzw. $5,3\%$
	Streubereich	$u = 21,8\%$ bzw. $12,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,0\text{ mg}$ MTBE pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 96,8\%$ bzw. 121%
bei einer dotierten Konzentration von $0,1\text{ mg}$ bzw. $1,0\text{ mg}$ MTBE pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,005\text{ mg}$ MTBE pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,015\text{ mg}$ MTBE pro Liter Urin	

Tetrahydrofuran (THF)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,4\%$ bzw. $2,0\%$
	Streubereich	$u = 16,7\%$ bzw. $4,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,2\text{ mg}$ THF pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 4,8\%$ bzw. $2,8\%$
	Streubereich	$u = 11,4\%$ bzw. $6,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,2\text{ mg}$ THF pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 90,6\%$ bzw. 113%
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $2,2\text{ mg}$ THF pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,01\text{ mg}$ THF pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,03\text{ mg}$ THF pro Liter Urin	

1,4-Dioxan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,0\%$ bzw. $4,6\%$
	Streubereich	$u = 15,9\%$ bzw. $10,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,7\text{ mg}$ 1,4-Dioxan pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,6\%$ bzw. $4,6\%$
	Streubereich	$u = 15,7\%$ bzw. $10,8\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,7\text{ mg}$ 1,4-Dioxan pro Liter Urin und $n = 8$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 86,4\%$ bzw. $98,6\%$
bei einer dotierten Konzentration von $0,2\text{ mg}$ bzw. $1,7\text{ mg}$ 1,4-Dioxan pro Liter Urin und $n = 10$ Bestimmungen		
Nachweisgrenze:	$0,10\text{ mg}$ 1,4-Dioxan pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,30\text{ mg}$ 1,4-Dioxan pro Liter Urin	

2 Allgemeine Informationen zu den Arbeitsstoffen

Die Strukturformeln aller Analyten, die mit der vorliegenden Methode erfasst werden, sind in Abbildung 1 dargestellt.

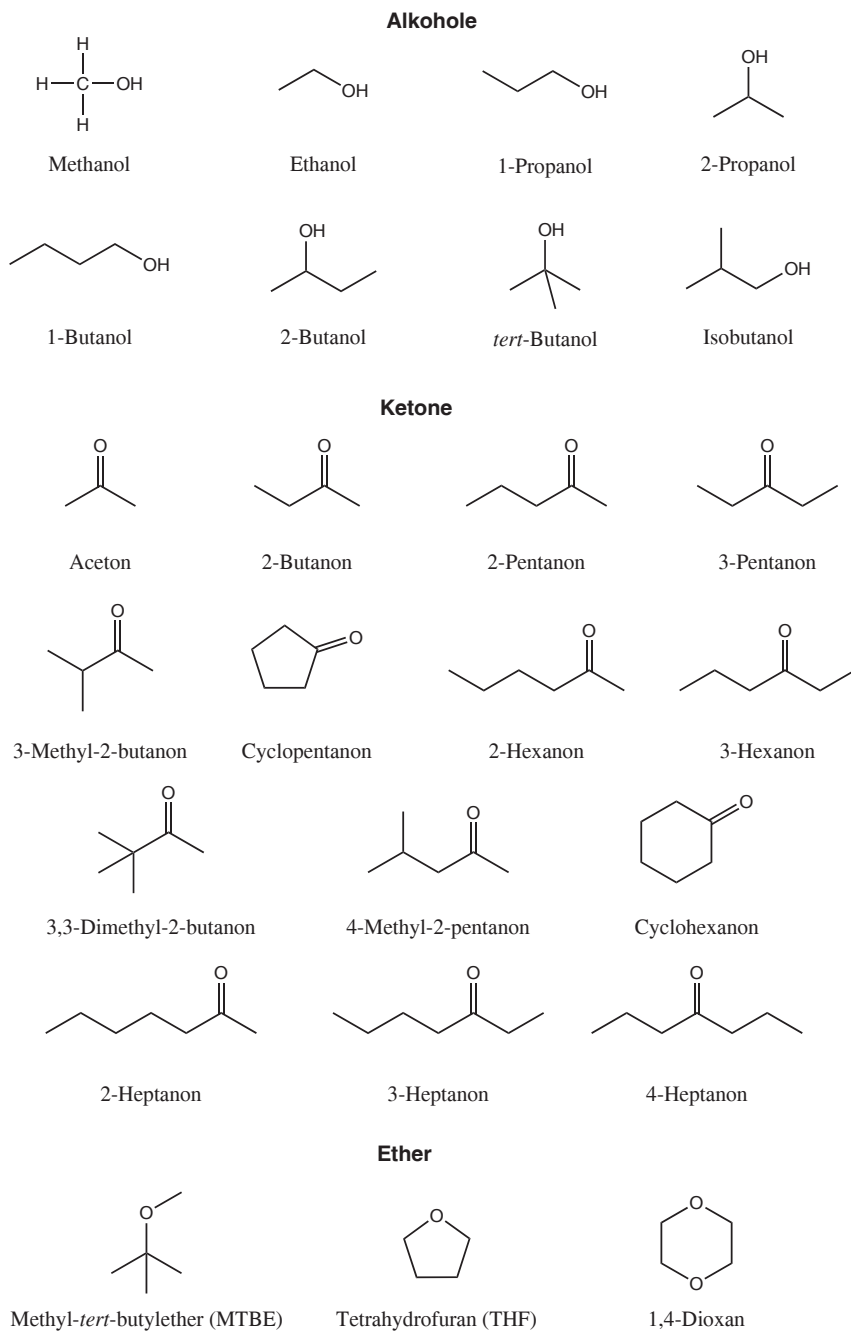


Abb. 1 Strukturformeln der Analyten

In Tabelle 1 sind Einstufungen und Beurteilungswerte der Kommission für die Arbeitsstoffe der Methode zusammengefasst, die dem Stand der MAK- und BAT-Werte-Liste von 2019 entsprechen (DFG 2019). Zu den fett gedruckten Arbeitsstoffen in Tabelle 1 wurden von der Kommission Beurteilungswerte im biologischen Material festgesetzt, die

mit der hier vorgestellten Methode überprüft werden können. Auf diese sieben Arbeitsstoffe wird daher im Folgenden näher eingegangen. Die Erläuterungen zu den verwendeten Abkürzungen in Tabelle 1 können der MAK- und BAT-Werte-Liste entnommen werden (DFG 2019).

Tab. 1 MAK-Werte, Einstufungen und Beurteilungswerte der Kommission zu den Arbeitsstoffen der Methode

Arbeitsstoff	MAK-Wert	Beurteilungswerte in biologischem Material
Alkohole		
Methanol	MAK-Wert: 100 ml/m ³ (130 mg/m ³); SchwGr: C; Hautres: H	BAT-Wert: 15 mg/l (Methanol in Urin) ^{a), b)}
Ethanol	MAK-Wert: 200 ml/m ³ (380 mg/m ³); SchwGr: C; KanzKat: 5; KmutKat: 5	–
2-Propanol	MAK-Wert: 200 ml/m ³ (500 mg/m ³); SchwGr: C	BAT-Wert: 25 mg/l (Aceton in Urin) ^{a)} BAT-Wert: 25 mg/l (Aceton in Blut) ^{a)}
1-Butanol	MAK-Wert: 100 ml/m ³ (310 mg/m ³); SchwGr: C	BAT-Wert: 10 mg/g Kreatinin (1-Butanol in Urin) ^{a)} BAT-Wert: 2 mg/g Kreatinin (1-Butanol in Urin) ^{c)}
2-Butanol	– ^{e)}	–
tert-Butanol	MAK-Wert: 20 ml/m ³ (62 mg/m ³); SchwGr: C	–
Isobutanol	MAK-Wert: 100 ml/m ³ (310 mg/m ³); SchwGr: C	–
Ketone		
Aceton	MAK-Wert: 500 ml/m ³ (1200 mg/m ³); SchwGr: B ^{d)}	BAT-Wert: 80 mg/l (Aceton in Urin) ^{a)}
2-Butanon	MAK-Wert: 200 ml/m ³ (600 mg/m ³); SchwGr: C; Hautres: H	BAT-Wert: 2 mg/l (2-Butanon in Urin) ^{a)}
2-Pentanon	– ^{e)}	–
2-Hexanon	MAK-Wert: 5 ml/m ³ (21 mg/m ³); Hautres: H	BAT-Wert: 5 mg/l (2,5-Hexandion plus 4,5-Dihydroxy-2-hexanon (nach Hydrolyse) in Urin) ^{a), b)}
4-Methyl-2-pentanon	MAK-Wert: 20 ml/m ³ (83 mg/m ³); SchwGr: C; Hautres: H	BAT-Wert: 0,7 mg/l (4-Methyl-2-pentanon in Urin) ^{a)}
Cyclohexanon	MAK-Wert: –; Hautres: H; KanzKat: 3B	EKA: 1,2-Cyclohexandiol in Urin ^{b)} EKA: Cyclohexanol in Urin ^{a)}
3-Heptanon	MAK-Wert: 10 ml/m ³ (47 mg/m ³); SchwGr: D	–
Ether		
MTBE	MAK-Wert: 50 ml/m ³ (180 mg/m ³); SchwGr: C; KanzKat: 3B	– ^{e)}
THF	MAK-Wert: 50 ml/m ³ (150 mg/m ³); SchwGr: C; Hautres: H; KanzKat: 4	BAT-Wert: 2 mg/l (THF in Urin) ^{a)}
1,4-Dioxan	MAK-Wert: 20 ml/m ³ (73 mg/m ³); SchwGr: C; Hautres: H; KanzKat: 4	BAT-Wert: 200 mg/g Kreatinin (2-Hydroxyethoxyessigsäure in Urin) ^{a)}

^{a)} Probenahmezeitpunkt: Expositionsende bzw. Schichtende

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

^{c)} Probenahmezeitpunkt: vor nachfolgender Schicht

^{d)} Hinweis auf Voraussetzung für Gruppe C siehe MAK-Begründung

^{e)} MAK-Wert oder Beurteilungswert konnte nicht abgeleitet werden, aber Begründung liegt vor

Methanol Methanol ist der einfachste Vertreter aus der Gruppe der Alkohole und liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose und leicht flüchtige Flüssigkeit vor. Methanol wird im großen Umfang als Lösungsmittel verwendet und dient zudem als Ausgangsstoff in der chemischen Industrie für die Produktion einer Vielzahl weiterer Chemikalien, wie Formaldehyd, Ameisensäure und Essigsäure (Falbe und Regitz 1991). Für Methanol wurde von der Kommission ein MAK-Wert von 100 ml/m³ aufgestellt und eine H-Markierung (Gefahr durch Hautresorption)

vergeben. Details zur toxikologischen Bewertung von Methanol können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission entnommen werden (Greim 1999 b; Hartwig und MAK Commission 2019). Methanol wird sowohl inhalativ als auch oral und dermal gut resorbiert und verteilt sich unabhängig vom Aufnahmeweg schnell im Organismus. Es wird sowohl unverändert als auch metabolisiert über Urin und Faeces ausgeschieden bzw. über die Ausatemluft abgeatmet (Greim 1999 b).

Im Urin wird Methanol hauptsächlich unverändert und in Form des Metaboliten Formiat ausgeschieden. Aufgrund einer nicht vernachlässigbaren endogenen Formiatbildung ist die Bestimmung von Formiat in Urin nicht als Biomarker einer Methanolbelastung geeignet. Auch Methanol wird in geringem Umfang endogen gebildet, so dass auch bei beruflich nicht gegenüber Methanol belasteten Personen Hintergrundgehalte an Methanol in Blut und Urin vorliegen. Der durchschnittliche Hintergrundgehalt im Urin der Allgemeinbevölkerung liegt im Mittel zwischen 0,7 und 2,1 mg Methanol/l. Die Halbwertszeit für die Methanolausscheidung im Urin wird mit 1,5 bis etwa 2 Stunden angegeben. Da die Halbwertszeit von Methanol im Blut deutlich kürzer ist als die im Urin, ist ein Humanbiomonitoring unter Verwendung von Urin zu bevorzugen, wobei die Probenahme direkt nach Expositions- bzw. nach Schichtende erfolgen sollte. In Korrelation zum MAK-Wert wurde für Methanol ein BAT-Wert von 15 mg/l Urin abgeleitet (Kreis et al. 2019).

2-Propanol 2-Propanol ist der einfachste sekundäre Alkohol und liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose und leicht flüchtige Flüssigkeit vor. Es wird als Lösungs- und Verdünnungsmittel sowie als Ausgangsstoff für die Synthese von Aceton und anderen Chemikalien verwendet (IARC 1999). Für 2-Propanol wurde ein MAK-Wert von 200 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung von 2-Propanol können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission (Greim 1996 b; Hartwig und MAK Commission 2018) sowie einer IARC-Monographie (IARC 1999) entnommen werden. 2-Propanol wird inhalativ und auch oral gut resorbiert, während die Aufnahme über die Haut eher gering ist. Etwa 85 % des aufgenommenen 2-Propanols werden in der Leber durch das Enzym Alkoholdehydrogenase zu Aceton oxidiert. Das gebildete Aceton wird im Körper teilweise weiter zu Ameisensäure, Kohlendioxid und Wasser verstoffwechselt (Schaller und Triebig 1991). Die Ausscheidung von 2-Propanol erfolgt über die Ausatemluft und über den Urin sowohl unverändert als auch in Form des Hauptmetaboliten Aceton. Die Eliminationshalbwertszeit von 2-Propanol wird mit 2,5–6,4 Stunden angegeben, die Eliminationshalbwertszeit des aus 2-Propanol gebildeten Acetons ist mit 11,0–22,4 Stunden deutlich länger (Hartwig und MAK Commission 2018; IARC 1999). Der Acetongehalt in Blut und Urin hat sich als geeigneter Biomarker einer beruflichen 2-Propanolbelastung herausgestellt. Daher hat die Kommission für 2-Propanol in Korrelation zum MAK-Wert einen BAT-Wert von 25 mg Aceton/l Blut bzw. Urin abgeleitet, wobei die Probenahme am Expositions- bzw. Schichtende erfolgen sollte (Schaller 2011; Schaller und Triebig 1991). Aceton wird endogen gebildet und kommt daher auch bei beruflich nicht belasteten Personen im Urin vor. Physiologisch werden in der Regel weniger als 3 mg/l Aceton im Urin ausgeschieden. Erhöhte physiologische Hintergrundgehalte von 30–40 mg/l werden bei schlecht eingestellten Diabetikern sowie bei fastenden Personen beobachtet (Schaller und Triebig 1996 b). Bei der Beurteilung der Werte ist an eine mögliche Exposition gegen Aceton selbst zu denken.

1-Butanol 1-Butanol ist ein primärer Alkohol, der unter Normalbedingungen als farblose, brennbare Flüssigkeit mit charakteristischem Geruch vorliegt. Es findet Verwendung als Lösungs- und Extraktionsmittel sowie als Ausgangsstoff bzw. Zwischenprodukt für die Synthese von verschiedenen Ethern und Estern (Falbe und Regitz 1991; Koss 2004). Für 1-Butanol wurde auf Grundlage der Reizwirkung auf die Augen ein MAK-Wert von 100 ml/m³ abgeleitet. Details zur toxikologischen Bewertung von 1-Butanol können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission entnommen werden (Greim 1999 a; Hartwig 2015). 1-Butanol wird rasch über die Lunge und den Magen-Darm-Trakt aufgenommen. Zur Aufnahme von 1-Butanol über die Haut liegen keine Erfahrungen beim Menschen vor (Greim 1999 a; Hartwig 2015). Bei inhalativer Exposition gegen 1-Butanol liegt die Resorptionsrate beim Menschen zwischen 40 und 60 %. Aus Tierstudien ist bekannt, dass 1-Butanol zu 1-Butanal metabolisiert und weiter zu Buttersäure oxidiert werden kann. Nachfolgend erfolgt ein Abbau zum Hauptmetaboliten Kohlendioxid. Dementsprechend erfolgt die Elimination von 1-Butanol bei Ratten vorwiegend über die Ausatemluft (83 % der Dosis) und nur zu etwa 4 % über den Urin. Im Urin erfolgt die Ausscheidung überwiegend in Form von Konjugaten

des 1-Butanols (Sulfat, Glucuronid) (Greim 1999 a; Koss 2004). Unter Berücksichtigung der Praktikabilität und der vorhandenen Datenlage wird die Bestimmung von 1-Butanol im Urin als geeigneter Biomarker einer beruflichen 1-Butanolbelastung empfohlen. Daher hat die Kommission für 1-Butanol in Korrelation zum MAK-Wert einen BAT-Wert von 2 mg 1-Butanol/l Urin (Probenahme vor nachfolgender Schicht) bzw. 10 mg 1-Butanol/l Urin (Probenahme am Expositions- bzw. Schichtende) abgeleitet (Lewalter et al. 2001; Weistenhöfer et al. 2016). Der Hintergrundgehalt von 1-Butanol im Urin der Allgemeinbevölkerung ist mit Gehalten von 20–47 µg/l recht gering (Lewalter et al. 2001).

Aceton Aceton ist der einfachste, auf den weltweiten Verbrauch bezogen jedoch zugleich bedeutendste Vertreter aus der Gruppe der aliphatischen Ketone und liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose und aromatisch riechende Flüssigkeit vor. Aceton findet in großem Umfang Verwendung als Lösungs- und Extraktionsmittel sowie als Ausgangsstoff für zahlreiche Synthesen (Falbe und Regitz 1991). Aufgrund von Irritationen und Befindlichkeitsstörungen wurde für Aceton ein MAK-Wert von 500 ml/m³ festgelegt. Zudem wurde Aceton der Schwangerschaftsgruppe B zugeordnet. Details zur toxikologischen Bewertung von Aceton und Hinweise für die Voraussetzung zur Eingruppierung in Schwangerschaftsgruppe C können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission entnommen werden (Greim 1993; Hartwig 2013). Aceton wird vor allem inhalativ gut aufgenommen und zu etwa 45 % resorbiert. Die Aufnahme über die Haut ist eher gering. In den Körper aufgenommenes Aceton wird dosisabhängig metabolisiert, wobei vor allem bei steigenden Konzentrationen auch unverändertes Aceton abgeatmet oder über den Urin ausgeschieden wird. Die Metabolisierung erfolgt über eine Cytochrom-P450-abhängige Oxidation zu Methylglyoxal bzw. 1,2-Propandiol mit nachfolgendem Abbau zu Kohlendioxid und Wasser. Die Elimination von Aceton erfolgt vorzugsweise über die Ausatemluft. Etwa 1–15 % einer aufgenommenen Acetondosis werden über den Urin ausgeschieden (Greim 1993; Schaller und Triebig 1996 a). Die Halbwertszeit von Aceton im Plasma wird beim Menschen mit 3,5–4 Stunden angegeben (Greim 1996 a). Aceton wird endogen gebildet und kommt daher auch bei beruflich nicht belasteten Personen im Urin vor. Die physiologischen Ausscheidungsmengen an Aceton im Urin liegen in der Regel unterhalb von 3 mg/l. Erhöhte physiologische Hintergrundbelastungen von 30–40 mg/l werden bei schlecht eingestellten Diabetikern sowie bei fastenden Personen beobachtet. Zudem ist eine mögliche Acetonausscheidung durch Exposition gegen 2-Propanol zu beachten, da dieses zu Aceton metabolisiert wird. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission für Aceton einen BAT-Wert von 80 mg Aceton/l Urin abgeleitet, wobei die Probenahme direkt nach Expositions- bzw. nach Schichtende erfolgen sollte (Schaller und Triebig 1996 b).

2-Butanon (Methylethylketon) 2-Butanon ist neben Aceton eines der industriell am häufigsten genutzten Ketone. 2-Butanon liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose, aromatisch riechende Flüssigkeit vor und wird allgemein auch als Methylethylketon bezeichnet. 2-Butanon wird wie Aceton vorwiegend als Lösungsmittel verwendet und dient weiterhin zur Entparaffinierung von Schmierölen (Falbe und Regitz 1991). Für 2-Butanon wurde von der Kommission auf Grundlage der Reizwirkung an Augen, Nase und Rachen ein MAK-Wert in Höhe von 200 ml/m³ festgelegt und eine H-Markierung (Gefahr durch Hautresorption) vergeben. Details zur toxikologischen Bewertung von 2-Butanon können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission entnommen werden (Greim 1996 c; Henschler 1977). 2-Butanon wird nach inhalativer, dermaler und oraler Aufnahme rasch resorbiert. Die Resorptionsrate liegt beim Menschen nach inhalativer Exposition zwischen 53–70 % (Greim 1996 c). Etwa 25 % des resorbierten 2-Butanons werden unverändert über die Atemluft wieder abgeatmet. Der restliche Anteil wird metabolisiert und entweder über die Lunge oder den Urin eliminiert. Der Anteil an renal eliminiertem, unveränderten 2-Butanol beträgt dabei nur etwa 0,1 %. Als Metabolite im Urin wurden 3-Hydroxy-2-butanon, 2-Butanol sowie 2,3-Butandiol identifiziert. Im Tierversuch wurde für 2-Butanon im Blut eine Eliminations-Halbwertszeit von 4,5 Stunden ermittelt (Angerer 1990; Greim 1996 c). Anhand der bekannten toxikokinetischen Daten zu 2-Butanon kann davon ausgegangen werden, dass es unter beruflicher Belastung zu keiner Akkumulation im Körper kommt. Aufgrund der Datenlage und der Tatsache, dass in Studien eine enge Korrelation zwischen der Konzentration an 2-Butanon in der Luft am Arbeitsplatz und der 2-Butanon-Ausscheidung im Urin gefunden wurde, hat die Kommission in Korrelation zum MAK-Wert einen BAT-Wert für 2-Butanon in Höhe von 2 mg 2-Butanon/l Urin abgeleitet. Die Probenahme sollte am Expositions- bzw. am Schichtende erfolgen (Angerer 1990; Nasterlack 2014 a).

4-Methyl-2-pentanon (Methylisobutylketon) 4-Methyl-2-pentanon, auch als Methylisobutylketon bezeichnet, liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose Flüssigkeit mit süßlichem Geruch vor. 4-Methyl-2-pentanon wird in großem Umfang als Lösungs- und Extraktionsmittel bei verschiedenen industriellen Prozessen verwendet. Zudem entsteht es als Zwischenprodukt einiger Synthesen in der industriellen Polymerproduktion (IARC 2013; Schaller und Triebig 1993). Auf Grundlage der schleimhautreizenden Wirkung von 4-Methyl-2-pentanon hat die Kommission einen MAK-Wert von 20 ml/m³ abgeleitet und eine H-Markierung (Gefahr durch Hautresorption) vergeben. Details zur toxikologischen Bewertung von 4-Methyl-2-pentanon können den entsprechenden MAK-Begründungen der Kommission (Greim 1996 d, 2000) sowie einer IARC-Monographie (IARC 2013) entnommen werden. Die IARC (2013) hat 4-Methyl-2-pentanon zudem in die Kanzerogenitätsgruppe 2B eingeordnet (möglicherweise krebserzeugend beim Menschen). Von der Kommission erfolgte für 4-Methyl-2-pentanon keine Einstufung in eine der Kanzerogenitäts-Kategorien. Für die Exposition am Arbeitsplatz ist vor allem eine inhalative Aufnahme von 4-Methyl-2-pentanon von Bedeutung, wobei die pulmonale Resorption beim Menschen etwa 60 % beträgt (Greim 1996 d; IARC 2013). Die Ausscheidung von 4-Methyl-2-pentanon erfolgt im Rahmen einer zweiphasigen Eliminationskinetik recht schnell mit Halbwertszeiten im Blut von 12 Minuten und 70 Minuten (Greim 1996 d). Der wichtigste Eliminationsweg von 4-Methyl-2-pentanon stellt dabei die Abatmung über die Lungen dar. Die Ausscheidung über den Urin ist von untergeordneter Bedeutung, wobei nur 0,04 % unverändert über den Urin ausgeschieden werden (Greim 1996 d; IARC 2013; Schaller und Triebig 1993). Der Metabolismus von 4-Methyl-2-pentanon wurde bislang nur am Tier untersucht, wobei als Hauptmetabolite im Blut 4-Methyl-2-pentanol und 4-Hydroxy-4-methyl-2-pentanon nachgewiesen wurden. Im Urin beruflich belasteter Personen konnten diese Metabolite bislang nicht nachgewiesen werden (IARC 2013; Schaller und Triebig 1993). Anhand der bekannten toxikokinetischen Daten zu 4-Methyl-2-pentanon kann davon ausgegangen werden, dass es unter beruflicher Belastung zu keiner Akkumulation im Körper kommt. Die Ausscheidung erfolgt nach Expositionsende sehr rasch, wobei die höchste Konzentration an 4-Methyl-2-pentanon in Urin direkt nach Expositionsende gefunden wird. Verschiedene Studien belegen dabei eine lineare Korrelation der 4-Methyl-2-pentanon-Expositionsdosis mit dem 4-Methyl-2-pentanon-Gehalt im Urin. Daher hat die Kommission in Korrelation zum MAK-Wert einen BAT-Wert für 4-Methyl-2-pentanon in Höhe von 0,7 mg 4-Methyl-2-pentanon/l Urin abgeleitet. Die Probenahme sollte direkt am Expositions- bzw. Schichtende erfolgen (Nasterlack 2014 b; Schaller und Triebig 1993).

Tetrahydrofuran (THF) THF gehört zur Stoffklasse der cyclischen Ether und liegt unter Normalbedingungen als klare, farblose und leicht flüchtige Flüssigkeit mit etherartigem Geruch vor. THF wird vielfältig eingesetzt. Es dient als Lösungsmittel und ist zudem ein wichtiges Zwischenprodukt in der Polyamid-, Polyester- und Polyurethanproduktion (IARC 2019). Da THF morphologische Veränderungen an der Nasenschleimhaut verursacht, hat die Kommission einen MAK-Wert von 50 ml/m³ abgeleitet und eine H-Markierung (Gefahr durch Hautresorption) vergeben. Zudem wurde THF von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 4 eingestuft. Auch die IARC (2019) stuft THF als möglicherweise krebserzeugend beim Menschen ein (Gruppe 2B). Details zur toxikologischen Bewertung von THF können der entsprechenden MAK-Begründung der Kommission (Greim 2003) sowie einer IARC-Monographie (IARC 2019) entnommen werden. THF wird inhalativ schnell und in hohem Umfang resorbiert. Studien belegen zudem eine gute dermale Penetration (Greim 2003; IARC 2019). THF wird im Organismus schnell vor allem zu Kohlendioxid, welches über die Ausatemluft wieder abgegeben wird, metabolisiert. Als weiterer Metabolit wurde im Tierversuch 4-Hydroxybutansäure (gamma-Hydroxybuttersäure) beschrieben (IARC 2019). THF weist ein geringes Bioakkumulationspotential auf (ECHA 2020; IARC 2019). Ratten schieden einen Großteil einer radioaktiv markierten THF-Dosis als Kohlendioxid über die Ausatemluft wieder aus. Die Ausscheidung über den Urin ist mit etwa 2–4 % von untergeordneter Bedeutung. Generell erfolgt die Ausscheidung einer THF-Dosis zum Großteil innerhalb der ersten 24 Stunden (ECHA 2020). Hintergrundgehalte an THF in Blut oder Urin von Personen ohne berufliche Exposition gegenüber THF sind bisher nicht beschrieben (Lewalter 1996). Studien belegen eine gute Korrelation des THF-Gehaltes in Urin mit der äußeren THF-Exposition. Die Korrelation mit THF in Blut ist dagegen deutlich schlechter. In Korrelation zum MAK-Wert hat die Kommission daher einen BAT-Wert für THF in Höhe von 2 mg THF/l Urin abgeleitet, wobei die Probenahme am Expositions- bzw. Schichtende erfolgen sollte (Lewalter 1996; Lewalter und Leng 2003).

3 Grundlage des Verfahrens

Das beschriebene Analysenverfahren ermöglicht die simultane Bestimmung verschiedener Alkohole, Ketone und Ether in Urin. In der Gruppe der Alkohole werden Methanol, Ethanol, 1-Propanol, 2-Propanol, 1-Butanol, 2-Butanol, *tert*-Butanol und Isobutanol erfasst. In der Gruppe der Ketone werden Aceton, 2-Butanon (Methylethylketon), 2-Pentanon, 3-Pentanon, 3-Methyl-2-butanon, Cyclopentanon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, 3,3-Dimethyl-2-butanon (Methyl-*tert*-butylketon), 4-Methyl-2-pentanon (Methylisobutylketon), Cyclohexanon, 2-Heptanon, 3-Heptanon und 4-Heptanon erfasst. Zusätzlich enthält die Methode die Ether Methyl-*tert*-butylether (MTBE), Tetrahydrofuran (THF) sowie 1,4-Dioxan. Für die Bestimmung werden die in gasdichte Headspace-Probengefäße abgefüllten Urinproben mit den internen Standards (ISTD) versetzt, im Autosampler auf 60 °C erwärmt und anschließend ein Aliquot des Dampfraums über der Probe in den Gaschromatographen überführt und massenspektrometrisch analysiert. Die Kalibrierung erfolgt mit Kalibrierstandards, die in Wasser angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben.

4 Geräte, Chemikalien, Lösungen

4.1 Geräte

- Gaschromatograph mit massenspektrometrischem Detektor (z. B. Agilent 5890 A mit Agilent 5975 C, Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn)
- Headspace-Autosampler (z. B. PerkinElmer Inc., Rodgau)
- Kapillargaschromatographische Säule: stationäre Phase: 6 %-Cyanopropyl-Phenyl-Methylpolysiloxan, Länge: 60 m; innerer Durchmesser: 0,32 mm; Filmdicke: 1,8 µm (z. B. VF-624 ms von Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Nr. CP9105)
- 20-ml-Headspace-Gläschen (z. B. Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Nr. 5183-4474)
- Aluminiumbördelkappen mit teflonkaschierten Butylgummisepten (z. B. Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Nr. 5183-4479)
- Mikroliterspritze, 25 µl (z. B. Hamilton Medical AG, Bonaduz, Schweiz, Nr. 80439)
- Verschiedene Pipetten (z. B. Eppendorf AG, Hamburg)
- Verschiedene Messkolben (z. B. VWR International GmbH, Darmstadt)
- Taumelrollenmischer (z. B. VWR International GmbH, Darmstadt)
- Analysenwaage (z. B. Sartorius AG, Göttingen)

4.2 Chemikalien

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

- Methanol (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 100837)
- Ethanol, absolut (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 100983)
- 1-Propanol (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 100997)
- 2-Propanol (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 109634)
- 1-Butanol (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 101990)

- 2-Butanol (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 109630)
- *tert*-Butanol (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 50621)
- Isobutanol (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 294829)
- Aceton (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 100014)
- 2-Butanon (Methylethylketon) (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 109708)
- 2-Pentanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 46211)
- 3-Pentanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 40129)
- 3-Methyl-2-butanon (z. B. TCI Deutschland GmbH, Eschborn, Nr. M0173)
- Cyclopentanon (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 802670)
- 2-Hexanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 47733-U)
- 3-Hexanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 103020)
- 3,3-Dimethyl-2-butanon (Methyl-*tert*-butylketon) (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. P45605)
- 4-Methyl-2-pentanon (Methylisobutylketon) (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 106146)
- Cyclohexanon (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 102888)
- 2-Heptanon (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 818711)
- 3-Heptanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. H6511)
- 4-Heptanon (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 803505)
- MTBE (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 101995)
- THF (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 109731)
- 1,4-Dioxan (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 296309)
- D₈-2-Propanol (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 175897)
- D₅-4-Methyl-2-pentanon (z. B. Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 487724)
- Hochreines Wasser (z. B. Merck KGaA, Darmstadt, Nr. 115333)
- Helium 5.0 (z. B. Linde AG, Pullach)

4.3 Interne Standards (ISTD)

- ISTD-Dotierlösung (210 mg/l D₅-4-Methyl-2-pentanon, 890 mg/l D₈-2-Propanol)
In einen 100-ml-Messkolben werden 50 ml hochreines Wasser vorgelegt und 25 µl D₅-4-Methyl-2-pentanon sowie 100 µl D₈-2-Propanol hinzupipettiert. Der Kolben wird anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

Die ISTD-Dotierlösung ist im Kühlschrank bei 4 °C mindestens ein Jahr haltbar.

4.4 Kalibrierstandards

- Stammlösung 1
In einen 10-ml-Messkolben werden je 750 mg Methanol und Ethanol, 1125 mg Aceton, je 125 mg 1-Propanol, 2-Propanol, Isobutanol, *tert*-Butanol und 2-Butanol, 250 mg 1-Butanol, je 62,5 mg 3-Methyl-2-butanon, 2-Butanon, 3,3-Dimethyl-2-butanon, 4-Methyl-2-pentanon, 2-Pentanon, 3-Pentanon, Cyclopentanon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, Cyclohexanon, 2-Heptanon, 3-Heptanon, 4-Heptanon und THF sowie je 25 mg MTBE und 1,4-Dioxan genau eingewogen und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Die Stammlösung 1 enthält eine Konzentration von je 75 g/l an Methanol und Ethanol, 112,5 g/l an Aceton, je 12,5 g/l an 1-Propanol, 2-Propanol, Isobutanol, *tert*-Butanol und 2-Butanol, 25 g/l an 1-Butanol, je 6,25 g/l an 3-Methyl-2-butanon, 2-Butanon, 3,3-Dimethyl-2-butanon, 4-Methyl-2-pentanon, 2-Pentanon, 3-Pentanon, Cyclopentanon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, Cyclohexanon, 2-Heptanon, 3-Heptanon, 4-Heptanon und THF sowie je 2,5 g/l an MTBE und 1,4-Dioxan.
- Stammlösung 2
2 ml der Stammlösung 1 werden in einen 25-ml-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt. Die Stammlösung 2 enthält eine Konzentration von je 6 g/l an Methanol und Ethanol, 9 g/l an Aceton, je 1 g/l an 1-Propanol, 2-Propanol, Isobutanol, *tert*-Butanol und 2-Butanol, 2 g/l an 1-Butanol, je 0,5 g/l an 3-Methyl-2-butanon, 2-Butanon, 3,3-Dimethyl-2-butanon, 4-Methyl-2-pentanon, 2-Pentanon, 3-Pentanon, Cyclopentanon, 2-Hexanon, 3-Hexanon, Cyclohexanon, 2-Heptanon, 3-Heptanon, 4-Heptanon und THF sowie je 0,2 g/l an MTBE und 1,4-Dioxan.
- Dotierlösung 1
1 ml der Stammlösung 2 wird in einen 50-ml-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.
- Dotierlösung 2
0,1 ml der Stammlösung 2 werden in einen 50-ml-Messkolben pipettiert und mit hochreinem Wasser bis zur Marke aufgefüllt.

Die Stamm- und Dotierlösungen sind im Kühlschrank bei 4 °C mindestens ein Jahr haltbar.

Die Herstellung der Kalibrierstandards erfolgt in Wasser, da die Steigungen der Kalibriergeraden der einzelnen Analyten in Wasser und Urin ähnlich sind und somit zu ähnlichen Analysenergebnissen führen (siehe Abschnitte 8 und 9). In 20-ml-Headspace-Gläschen wird jeweils das entsprechende Volumen an Wasser sowie die aufgelisteten Aliquote der Dotierlösungen nach Tabelle 2 vorgelegt und das Gefäß mit einer Aluminium-Bördelkappe mit teflonkaschiertem Butylgummiseptum verschlossen. Mit einer 25-µl-Mikroliterspritze werden dann jeweils 10 µl der ISTD-Dotierlösung durch das Septum zugegeben. Die so präparierten Kalibrierstandards werden dann für 1 Stunde auf dem Taumelrollenmischer gut durchmischt und können anschließend direkt für die Messung verwendet werden.

Tab. 2 Pipettierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards zur Bestimmung von Alkoholen, Ketonen und Ethern im Urin

Kalibrierstandard	Dotierlösung 1 [μ l]	Dotierlösung 2 [μ l]	vorgelegtes Wasser [μ l]
0	–	–	2000
1	–	50	1950
2	–	100	1900
3	–	150	1850
4	–	200	1800
5	–	300	1700
6	50	–	1950
7	100	–	1900
8	150	–	1850
9	200	–	1800
10	300	–	1700
11	500	–	1500
12	1000	–	1000

Die sich daraus ergebenden Gehalte der Analyten in den Kalibrierstandards sind in Tabelle 3 dargestellt.

Tab. 3 Aus dem Pipettierschema in Tabelle 2 resultierende Analytkonzentrationen in den Kalibrierstandards

Kalibrierstandard	Methanol, Ethanol [mg/l]	Aceton [mg/l]	1-Butanol [mg/l]	1-Propanol, 2-Propanol, Isobutanol, <i>tert</i> -Butanol, 2-Butanol [mg/l]	MTBE, 1,4-Dioxan [mg/l]	restliche Analyten [mg/l]
0	–	–	–	–	–	–
1	0,3	0,45	0,1	0,05	0,01	0,025
2	0,6	0,90	0,2	0,10	0,02	0,05
3	0,9	1,35	0,3	0,15	0,03	0,075
4	1,2	1,8	0,4	0,20	0,04	0,10
5	1,8	2,7	0,6	0,30	0,06	0,15
6	3,0	4,5	1,0	0,50	0,10	0,25
7	6,0	9,0	2,0	1,0	0,20	0,50
8	9,0	13,5	3,0	1,5	0,30	0,75
9	12	18	4,0	2,0	0,40	1,0
10	18	27	6,0	3,0	0,60	1,5
11	30	45	10	5,0	1,0	2,5
12	60	90	20	10	2,0	5,0

5 Probenahme und Probenaufbereitung

Die Proben werden bis zur Analyse bei -20°C gelagert. Vor der Analyse werden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und gut durchmischt. Die Probenaufarbeitung erfolgt analog zu der Herstellung der Kalibrierstandards, indem jeweils 2 ml der Urinprobe im 20-ml-Headspace-Gläschen vorgelegt werden und dieses mit einer Aluminiumbördelkappe mit teflonkaschiertem Butylgummiseptum verschlossen wird. Anschließend werden jeweils 10 μ l

der ISTD-Dotierlösung durch das Septum zugegeben. Die so präparierten Proben werden dann für 1 Stunde auf dem Taumelrollenmischer gut gemischt und können anschließend direkt für die Messung verwendet werden.

6 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

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

6.1 Headspace-Autosampler

Äquilibrationszeit:	60 min bei 60 °C
Transferleitung zum GC:	120 °C
Nadeltemperatur:	70 °C
Druckaufbau:	18 psi für 0,5 min
Injektionszeit:	0,08 min

6.2 Gaschromatographie

Kapillarsäule:	Stationäre Phase:	VF-624 ms (6 %-Cyanopropyl-Phenyl-Methylpolysiloxan)
	Länge:	60 m
	Innerer Durchmesser:	0,32 mm
	Filmdicke:	1,8 µm
Temperatur:	Headspace-Ofen:	60 °C (60 min)
	Säule:	Ausgangstemperatur 45 °C, 10 min halten, Anstieg 5 °C/min auf 110 °C, 5 min halten, dann Anstieg 10 °C/min auf 220 °C
	Injektor:	130 °C
	Transferleitung:	280 °C
Trärgas:	Helium 5.0	
Flussrate:	1,2 ml/min	
Injektion:	Split 1 : 5	

6.3 Massenspektrometrie

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

Alle angeführten Parameter sind gerätespezifisch und müssen vom Anwender individuell eingestellt werden. Die angegebenen Parameter können daher lediglich als Orientierungshilfe herangezogen werden. Alle anderen Parameter sind nach Herstellerangaben zu optimieren.

7 Analytische Bestimmung

Zur analytischen Bestimmung der nach Abschnitt 5 vorbereiteten Urinproben wird nach der Erwärmung der Probe für 1 Stunde bei 60 °C im Headspaceofen ein Aliquot aus dem Dampfraum der Probe in das GC-MS-System injiziert. Die Identifizierung der Analyten erfolgt anhand der Retentionszeiten und charakteristischer Ionenspuren. Es werden die zeitlichen Verläufe der in Tabelle 4 aufgeführten Ionenspuren im SIM-Modus registriert. Bei jeder Analysenserie werden mindestens zwei Qualitätskontrollproben sowie ein Reagenzienleerwert (hochreines Wasser statt der Urinprobe) mitgeführt.

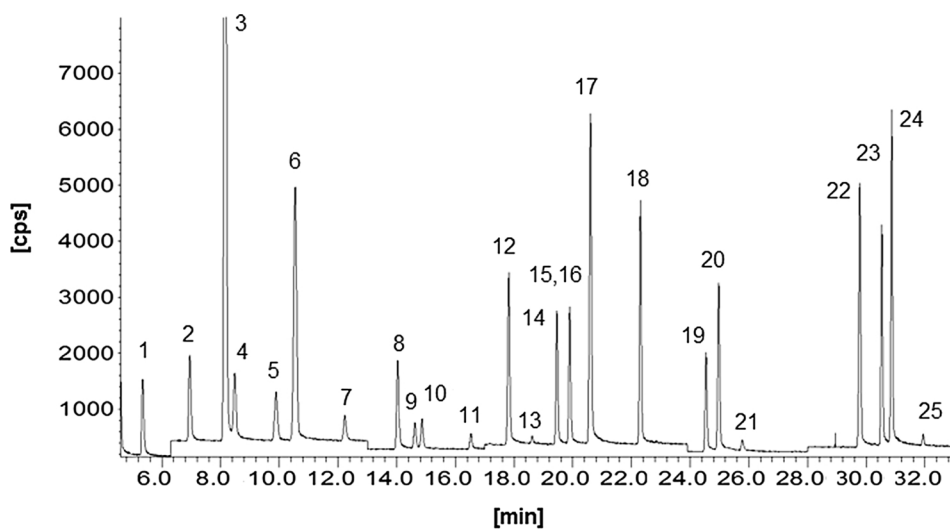
Tab. 4 Retentionszeiten und detektierte Ionenspuren der Analyten und ISTD

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenspur [m/z]	
		Quantifier	Qualifier
Methanol	5,3	31	29
Ethanol	7,0	31	45
Aceton	8,2	43	58
2-Propanol	8,5	45	43
<i>tert</i> -Butanol	9,9	59	41
MTBE	10,6	73	57
1-Propanol	12,2	31	59
2-Butanon	14,0	43	72
2-Butanol	14,6	45	59
THF	14,9	42	72
Isobutanol	16,5	43	74
3-Methyl-2-butanon	17,3	43	86
1-Butanol	18,6	56	43
2-Pentanon	19,5	43	86
3-Pentanon	19,9	57	86

Tab. 4 (Fortsetzung)

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenspur [m/z]	
		Quantifier	Qualifier
1,4-Dioxan	19,9	88	–
3,3-Dimethyl-2-butanon	20,6	57	100
4-Methyl-2-pentanon	22,3	43	58
3-Hexanon	24,5	43	100
2-Hexanon	25,0	43	58
Cyclopentanon	25,8	55	84
4-Heptanon	29,8	71	43
3-Heptanon	30,5	57	114
2-Heptanon	30,9	43	58
Cyclohexanon	31,9	55	98
D ₈ -2-Propanol	8,5	49	–
D ₅ -4-Methyl-2-pentanon	22,3	63	–

Die angegebenen Retentionszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten der Substanzen zu überzeugen. Ein Chromatogramm einer mit den Standardlösungen dotierten Urinprobe ist in Abbildung 2 abgebildet.



1	Methanol	10	THF	18	4-Methyl-2-pentanon
2	Ethanol	11	Isobutanol	19	3-Hexanon
3	Aceton	12	3-Methyl-2-butanon	20	2-Hexanon
4	2-Propanol	13	1-Butanol	21	Cyclopentanon
5	tert-Butanol	14	2-Pentanon	22	4-Heptanon
6	MTBE	15	3-Pentanon	23	3-Heptanon
7	1-Propanol	16	1,4-Dioxan	24	2-Heptanon
8	2-Butanon	17	3,3-Dimethyl-2-butanon	25	Cyclohexanon
9	2-Butanol				

Abb. 2 GC-MS-Chromatogramm einer mit Standardlösungen dotierten Urinprobe

8 Kalibrierung

Die Kalibrierstandards (siehe Abschnitt 4.4) werden analog zu den Urinproben entsprechend Abschnitt 6 analysiert. Die Kalibrierfunktionen werden unter Verwendung der quadratischen Regression in der Regel automatisch von der Gerätesoftware ausgegeben. Da dieses Verfahren jedoch geräteabhängig für einige Analyten inakzeptable Validierungsdaten im niedrigen Konzentrationsbereich ergeben kann, wird empfohlen für den niedrigen Konzentrationsbereich bei ausgewählten Analyten (siehe Tabelle 5) eine lineare Kalibriergerade zu erstellen, indem die Quotienten aus den Peakflächen der Analyten und der internen Standards gegen die jeweils dotierte Konzentration aufgetragen werden. Für die alkoholischen Analyten wird der interne Standard D₈-2-Propanol und für die mit der Methode erfassten Ether und Ketone wird der interne Standard D₅-4-Methyl-2-pentanon verwendet. In Abbildung 3 sind beispielhaft Kalibrierfunktionen von zwei Analyten dargestellt.

Tab. 5 Lineare Kalibrierbereiche für ausgewählte Analyte in Urin

Analyt	Bereich der linearen Kalibrierung [mg/l]
2-Butanon	0,025–1,00
2-Pentanon	0,025–0,50
3-Pentanon	0,025–0,50
Cyclopentanon	0,025–1,50
2-Hexanon	0,025–0,50
3-Hexanon	0,025–0,50
3,3-Dimethyl-2-butanon	0,025–0,50
4-Methyl-2-pentanon	0,025–1,00
2-Heptanon	0,025–0,25
3-Heptanon	0,025–0,50
4-Heptanon	0,025–0,80
THF	0,025–0,80
1,4-Dioxan	0,010–0,20

9 Berechnung der Analyseergebnisse

Der Analytgehalt der Urinproben wird von der Gerätesoftware mittels quadratischer und/oder linearer Regression berechnet und ausgegeben (siehe Abschnitt 8). Man erhält den Analytgehalt in mg/l. Eventuell auftretende Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt.

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 Kapitelverfahren (Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2014). Zur Präzisionskontrolle werden in jeder Analysenserie zwei Qualitätskontrollen mit untersucht, die eine bekannte und konstante Analytkonzentration aufweisen. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Dazu wird Poolurin mit Dotierlösungen der Analyten versetzt, so dass die Konzentration des Kontrollmaterials im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegt. Das Qualitätskontrollmaterial wird zu je 2 ml in 20-ml-Headspace-Gläschen aliquotiert und bei –20 °C eingefroren. Der Sollwert und die Toleranzbereiche (Mittelwert ± zwei Standardabweichungen) des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode ermittelt (Bader et al. 2010).

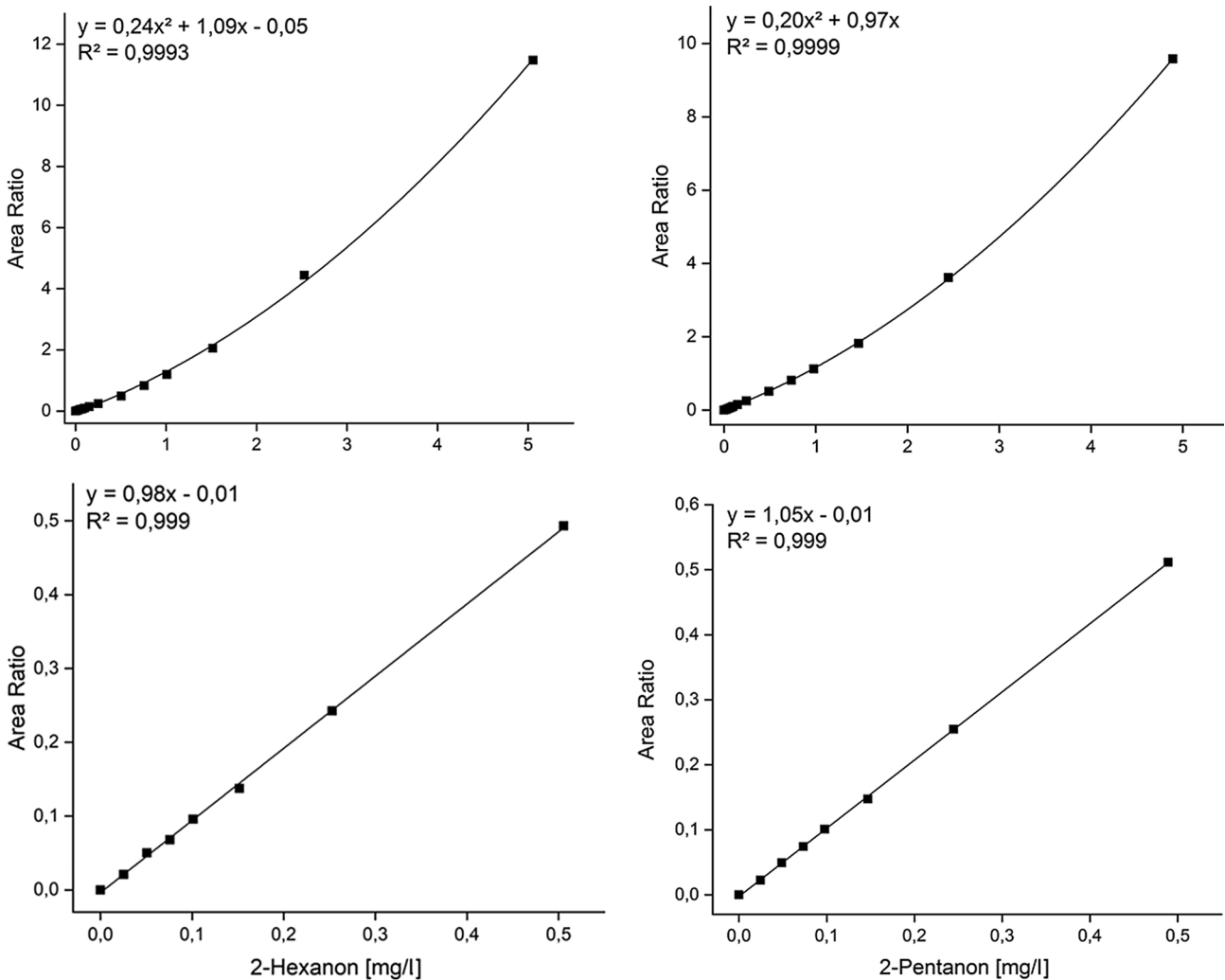


Abb. 3 Beispielhafte Darstellung der Kalibrierfunktionen für die Analyten 2-Hexanon (links) und 2-Pentanon (rechts). Oben: quadratische Regression über den gesamten Kalibrierbereich, unten: lineare Kalibrierung im unteren Konzentrationsbereich

11 Beurteilung des Verfahrens

Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde durch eine umfassende Validierung sowie durch Nachstellung und Validierung der Methode in zwei unabhängigen Laboren bewiesen.

11.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in Serie wurden Urinproben mit den Analyten dotiert, aufgearbeitet und analysiert. Bei zehnfacher Bestimmung dieser Urinproben ergaben sich die in Tabelle 6 dokumentierten Präzisionen in Serie.

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

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Alkohole			
Methanol	2,9	6,2	14,0
	29,4	2,3	5,2
Ethanol	3,0	4,6	10,4
	30,2	2,2	5,0
1-Propanol	0,5	9,7	21,9
	5,3	2,4	5,4
2-Propanol	0,5	2,5	5,7
	5,4	1,8	4,0
1-Butanol	1,0	8,1	18,4
	9,9	2,2	5,0
2-Butanol	0,5	6,2	14,0
	5,3	1,8	4,1
tert-Butanol	0,5	7,3	16,6
	4,9	2,2	4,9
Isobutanol	0,5	3,6	8,0
	5,2	3,2	7,4
Ketone			
Aceton	8,3	5,9	13,4
	83,2	3,9	8,7
2-Butanon	0,2	8,1	18,4
	2,0	2,4	5,3
2-Pentanon	0,2	4,0	9,1
	2,0	3,7	8,3
3-Pentanon	0,2	3,3	7,6
	2,5	4,4	10,0
3-Methyl-2-butanon	0,3	5,9	13,2
	2,6	2,7	6,0
Cyclopentanon	0,2	8,0	18,0
	2,5	6,7	15,1
2-Hexanon	0,2	3,8	8,5
	2,0	4,5	10,1
3-Hexanon	0,2	5,7	13,0
	2,1	2,7	6,1
3,3-Dimethyl-2-butanon	0,2	5,5	12,4
	1,9	4,7	10,7
4-Methyl-2-pentanon	0,1	3,0	6,7
	1,2	1,8	4,1
Cyclohexanon	0,3	10,0	22,7
	2,6	4,2	9,4
2-Heptanon	0,2	7,2	16,3
	2,0	2,2	5,0
3-Heptanon	0,2	6,5	14,7
	2,0	3,7	8,5
4-Heptanon	0,2	7,6	17,1
	2,0	3,0	6,7

Tab. 6 (Fortsetzung)

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Ether			
MTBE	0,1	6,9	15,6
	1,0	2,4	5,3
THF	0,2	7,4	16,7
	2,2	2,0	4,5
1,4-Dioxan	0,2	7,0	15,9
	1,7	4,6	10,4

Zur Ermittlung der Präzision von Tag zu Tag wurden mit den Analyten dotierte Urinproben aufgearbeitet und analysiert. Bei achtfacher Bestimmung dieser Urinproben ergaben sich die in Tabelle 7 dokumentierten Präzisionsdaten.

Tab. 7 Präzision von Tag zu Tag für die Bestimmung der Analyten im Urin (n = 8)

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Alkohole			
Methanol	2,9	2,9	7,0
	29,4	3,1	7,3
Ethanol	3,0	2,7	6,5
	30,2	2,6	6,2
1-Propanol	0,5	9,1	21,4
	5,3	4,1	9,8
2-Propanol	0,5	4,8	11,3
	5,4	1,4	3,2
1-Butanol	1,0	10,2	24,2
	9,9	4,4	10,5
2-Butanol	0,5	5,4	12,8
	5,3	3,8	9,0
<i>tert</i> -Butanol	0,5	3,2	7,5
	4,9	4,0	9,4
Isobutanol	0,5	4,8	11,3
	5,2	2,6	6,2
Ketone			
Aceton	8,3	7,0	16,5
	83,2	4,3	10,1
2-Butanon	0,2	3,6	8,5
	2,0	2,5	5,8
2-Pentanon	0,2	4,7	11,0
	2,0	2,3	5,4
3-Pentanon	0,2	1,9	4,5
	2,5	3,2	7,5
3-Methyl-2-butanon	0,3	6,4	15,2
	2,6	2,6	6,2
Cyclopentanon	0,2	3,9	9,1
	2,5	8,5	20,2
2-Hexanon	0,2	4,2	9,8
	2,0	4,9	11,5

Tab. 7 (Fortsetzung)

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]	Streubereich u [%]
Ketone			
3-Hexanon	0,2	4,9	11,5
	2,1	4,9	11,7
3,3-Dimethyl-2-butanon	0,2	1,9	4,5
	1,9	5,1	12,1
4-Methyl-2-pentanon	0,1	5,9	14,0
	1,2	8,1	19,1
Cyclohexanon	0,3	5,1	12,1
	2,6	4,4	10,5
2-Heptanon	0,2	3,4	8,1
	2,0	9,5	22,4
3-Heptanon	0,2	9,5	22,4
	2,0	10,6	25,2
4-Heptanon	0,2	8,6	20,3
	2,0	8,8	20,9
Ether			
MTBE	0,1	9,2	21,8
	1,0	5,3	12,6
THF	0,2	4,8	11,4
	2,2	2,8	6,7
1,4-Dioxan	0,2	6,6	15,7
	1,7	4,6	10,8

11.2 Richtigkeit

Zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurde Urin mit jeweils zwei verschiedenen Konzentrationen der Analyten dotiert und analysiert und die relativen Wiederfindungsraten unter Berücksichtigung der im Urin vorhandenen Hintergrundgehalte bestimmt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 8 zusammengefasst.

Tab. 8 Relative Wiederfindung für die Bestimmung der Analyten im Urin (n = 10)

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Wiederfindung (rel.) r (Mittelwert (Bereich)) [%]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]
Alkohole			
Methanol	2,9	94,3 (82,6–105)	9,1
	29,4	98,5 (93,3–101)	2,4
Ethanol	3,0	91,0 (76,9–103)	9,6
	30,2	101 (96,0–104)	2,5
1-Propanol	0,5	91,7 (75,9–101)	9,7
	5,3	97,6 (93,4–101)	2,4
2-Propanol	0,5	98,3 (94,4–104)	3,0
	5,4	98,7 (96,1–101)	1,8
1-Butanol	1,0	77,0 (70,5–88,6)	8,1
	9,9	98,6 (96,2–103)	2,2

Tab. 8 (Fortsetzung)

Analyt	dotierte Konzentration [mg/l]	Wiederfindung (rel.) r (Mittelwert (Bereich)) [%]	Standardabweichung (rel.) s_w [%]
Alkohole			
2-Butanol	0,5	91,9 (81,0–97,9)	6,2
	5,3	94,1 (91,7–96,6)	1,8
<i>tert</i> -Butanol	0,5	93,9 (83,7–104)	7,3
	4,9	93,9 (90,8–96,3)	2,2
Isobutanol	0,5	102 (96,3–106)	3,6
	5,2	96,0 (93,1–102)	3,2
Ketone			
Aceton	8,3	116 (90,9–136)	11,4
	83,2	107 (101–116)	4,2
2-Butanon	0,2	105 (85,7–115)	9,3
	2,0	107 (101–110)	2,4
2-Pentanon	0,2	103 (87,4–108)	5,9
	2,0	110 (105–116)	3,8
3-Pentanon	0,2	95,5 (92,3–103)	3,3
	2,5	111 (102–117)	4,4
3-Methyl-2-butanon	0,3	98,8 (90,2–106)	5,9
	2,6	110 (104–115)	2,7
Cyclopentanon	0,2	95,9 (87,0–112)	8,0
	2,5	109 (99,1–118)	6,7
2-Hexanon	0,2	84,9 (87,7–89,3)	3,8
	2,0	111 (104–122)	4,5
3-Hexanon	0,2	99,3 (89,6–109)	5,7
	2,1	110 (105–114)	2,7
3,3-Dimethyl-2-butanon	0,2	92,1 (87,2–101)	5,5
	1,9	109 (101–116)	4,7
4-Methyl-2-pentanon	0,1	112 (107–119)	3,0
	1,2	92,8 (91,4–96,5)	1,8
Cyclohexanon	0,3	103 (92,0–123)	10,0
	2,6	99,7 (91,6–108)	4,2
2-Heptanon	0,2	87,3 (80,7–102)	7,2
	2,0	109 (101–118)	4,8
3-Heptanon	0,2	89,3 (80,5–103)	6,5
	2,0	112 (103–117)	3,7
4-Heptanon	0,2	98,1 (86,6–114)	7,9
	2,0	106 (102–113)	3,0
Ether			
MTBE	0,1	96,8 (84,2–105)	6,9
	1,0	121 (114–124)	2,4
THF	0,2	90,6 (79,8–102)	7,4
	2,2	113 (108–115)	2,0
1,4-Dioxan	0,2	86,4 (75,3–97,7)	7,0
	1,7	98,6 (92,8–105)	4,6

11.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweisgrenze wurde aus dem 3-fachen Signal-Rausch-Verhältnis abgeschätzt und die Bestimmungsgrenze analog festgesetzt (9-faches Signal-Rausch-Verhältnis). Die so ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tab. 9 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Analyten

Analyt	Nachweisgrenze [mg/l]	Bestimmungsgrenze [mg/l]
Alkohole		
Methanol	0,2	0,6
Ethanol	0,1	0,3
1-Propanol	0,03	0,09
2-Propanol	0,02	0,06
1-Butanol	0,1	0,3
2-Butanol	0,05	0,15
tert-Butanol	0,05	0,15
Isobutanol	0,05	0,15
Ketone		
Aceton	0,01	0,03
2-Butanon	0,01	0,03
2-Pentanon	0,02	0,06
3-Pentanon	0,02	0,06
3-Methyl-2-butanon	0,01	0,03
Cyclopentanon	0,05	0,15
2-Hexanon	0,01	0,03
3-Hexanon	0,01	0,03
3,3-Dimethyl-2-butanon	0,01	0,03
4-Methyl-2-pentanon	0,01	0,03
Cyclohexanon	0,05	0,15
2-Heptanon	0,01	0,03
3-Heptanon	0,01	0,03
4-Heptanon	0,01	0,03
Ether		
MTBE	0,005	0,015
THF	0,01	0,03
1,4-Dioxan	0,1	0,3

11.4 Störeinflüsse

Die beschriebene Methode ermöglicht die zuverlässige Bestimmung von acht Alkoholen, vierzehn Ketonen und drei Ethern in Urin. Die Auswahl des richtigen Regressionsmodells zur Kalibrierung stellt eine besondere Herausforderung der Methode dar. Im Labor der Methodenentwickler hat sich gezeigt, dass für alle Alkohole, für den Ether MTBE sowie für das Keton Cyclohexanon die Verwendung des quadratischen Regressionsmodells für den gesamten Arbeitsbereich zuverlässige, präzise Ergebnisse liefert. Jedoch führt dieses Regressionsmodell für die anderen Ke-

tone sowie für die beiden Ether 1,4-Dioxan und THF nur im oberen Konzentrationsbereich zu validen Ergebnissen. Für den unteren Konzentrationsbereich wird für diese Analyten daher eine lineare Regression verwendet (siehe Tabelle 5). Die Notwendigkeit eine lineare oder quadratische Kalibrierfunktion zu verwenden kann auch gerätespezifisch sein. Dies gilt insbesondere, wenn häufig Proben mit hoher Matrixbelastung analysiert werden. Daher muss im Einzelfall und geräteabhängig geprüft werden, welche Kalibrierfunktion valide Ergebnisse liefert. Für die vorliegende Methode wurde die Zuverlässigkeit des Verfahrens auch über einen größeren Zeitraum, in welchem sich der Gerätezustand (durch Matrixbelastung, etc.) verändern kann, bereits mit Präzisionsdaten von Tag zu Tag belegt.

Es muss im Einzelfall geprüft werden, ob das Mitführen interner Standards notwendig ist. Im Rahmen der Methodenprüfung konnte gezeigt werden, dass die Methode auch ohne ISTD sehr valide Ergebnisse liefert.

Es ist zwingend notwendig, bei jeder Analysenserie einen Reagenzienleerwert mitzuführen, da Kontaminationen zum Beispiel durch Analytgehalte in der Laborluft auftreten können. Eventuell auftretende Reagenzienleerwerte sind durch Subtraktion zu berücksichtigen. Nach Injektion von Proben mit hohen Analytgehalten (z. B. hohe Kalibrierstandards) können teilweise Verschleppungen in der nachfolgenden Probe auftreten. Es empfiehlt sich daher, in regelmäßigen Abständen und in jedem Fall nach der Injektion hoher Kalibrierstandards, Wasserleerwerte zu injizieren.

Aceton und 2-Propanol eluieren mit der vorliegenden Methode kurz nacheinander. Bei hohen Analytgehalten kann es daher zu einer teilweisen Überlappung beider Peaks kommen. Die Auflösung der beiden Peaks kann durch eine Anpassung des Temperaturgradienten im vorderen Bereich verbessert werden, was aber zu einer längeren Analysedauer und leicht verschlechterter Peakform der nachfolgenden Analyten führt. Im Rahmen der Methodenprüfung konnte gezeigt werden, dass bei Verwendung einer alternativen Analysensäule (Zebtron ZeZB-624 plus, 60 m × 0,32 mm × 1,8 µm von Phenomenex Ltd. Deutschland, Aschaffenburg, Nr. 7KM-G040-31) die Auftrennung von Aceton und 2-Propanol bei ähnlich guter Auftrennung der restlichen Analyten deutlich verbessert wird.

12 Diskussion der Methode

Die vorgestellte Methode eignet sich zur simultanen Bestimmung von insgesamt 25 Analyten in Urin, darunter acht Alkohole, vierzehn Ketone und drei Ether. Die Methode ist sensitiv (Nachweisgrenze 0,005–0,2 mg/l) und weist auch gute Zuverlässigkeitskriterien auf. Die Nachweisgrenzen liegen um mindestens den Faktor 10 unterhalb der jeweiligen Beurteilungswerte in Urin (vgl. Tabelle 1), so dass Belastungen in Höhe der Beurteilungswerte mit dem Verfahren zuverlässig überwacht werden können. Die Methode ist somit geeignet sowohl arbeitsbedingte als auch umweltbedingte Expositionen gegen die verschiedenen Alkohole, Ketone und Ether zuverlässig zu erfassen. Die Besonderheit der Methode ist die Kalibrierung aller Analyten mittels quadratischer Regression im gesamten Konzentrationsbereich sowie die Kalibrierung mittels linearer Regression für ausgewählte Analyten im unteren Konzentrationsbereich (siehe Tabelle 5). Unter Verwendung dieser kombinierten Auswertungsmethode liefert das Analysenverfahren sehr zuverlässige Ergebnisse, insbesondere unter dem Aspekt der Vielzahl von 25 Analyten. Gerätebedingt ist zu prüfen, ob und für welche Analyten eine lineare Kalibrierung oder eine Kalibrierung mittels quadratischer Regression besser geeignet ist. Sofern notwendig, können in die Methode problemlos weitere interne Standards integriert werden. Für viele Analyten sind isotope markierte Standards kommerziell erhältlich. Für Methanol, Ethanol, 2-Propanol, Aceton, 2-Butanon, 4-Heptanon und 2-Pentanon wurden native Hintergrundgehalte im Urin gemessen.

Verwendete Messgeräte Gaschromatograph mit Headspace-Injektor und massenspektrometrischem Detektor von Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn.

Literatur

- Angerer J (1990) 2-Butanon. In: Lehnert G, Henschler D (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 5. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb7893d0005](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7893d0005)
- Bader M, Barr D, Göen T, Schaller K-H, Scherer G, Angerer J (2010) Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. Allgemeine Vorbemerkungen. In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bd 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 284–336. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bireliabd0019](https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019)
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dtsch Arztebl 111: A1583–A1618. <https://www.aerzteblatt.de/pdf.asp?id=161921>, abgerufen am 08 Mai 2020
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (Hrsg) (2019) MAK- und BAT-Werte-Liste 2019, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung 55. Wiley-VCH, Weinheim. DOI: [10.1002/9783527826155](https://doi.org/10.1002/9783527826155)
- ECHA (European Chemicals Agency) (2020) Information on registered substances. Dataset on tetrahydrofuran (CAS Number 109-99-9), joint submission, first publication 02 Mar 2011, last modification 23 May 2020. <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/15474/1>, abgerufen am 28 Mai 2020
- Falbe J, Regitz M (Hrsg) (1991) Römpp Chemie Lexikon, 9. Aufl. Thieme, Stuttgart
- Greim H (Hrsg) (1993) Aceton. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 19. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6764d0019](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6764d0019)
- Greim H (Hrsg) (1996 a) Aceton. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6764d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6764d0022)
- Greim H (Hrsg) (1996 b) 2-Propanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 23. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6763d0023](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0023)
- Greim H (Hrsg) (1996 c) 2-Butanon. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7893d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7893d0022)
- Greim H (Hrsg) (1996 d) 4-Methylpentan-2-on. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 22. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10810d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10810d0022)
- Greim H (Hrsg) (1999 a) 1-Butanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 28. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7136d0028](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7136d0028)
- Greim H (Hrsg) (1999 b) Methanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 29. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6756d0029](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6756d0029)
- Greim H (Hrsg) (2000) 4-Methylpentan-2-on. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 30. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10810d0030](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10810d0030)
- Greim H (Hrsg) (2003) Tetrahydrofuran. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 37. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb10999d0037](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10999d0037)
- Hartwig A (Hrsg) (2013) Aceton. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 55. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb6764d0055](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6764d0055)
- Hartwig A (Hrsg) (2015) 1-Butanol. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 58. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7136d0058](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7136d0058)
- Hartwig A, MAK Commission (2018) 2-Propanol. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 3: 1493–1500. DOI: [10.1002/3527600418.mb6763d0064](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6763d0064)
- Hartwig A, MAK Commission (2019) Methanol. MAK Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 4: 1476–1507. DOI: [10.1002/3527600418.mb6756d0067](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb6756d0067)
- Henschler D (Hrsg) (1977) 2-Butanon. In: Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 5. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.mb7893d0005](https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7893d0005)
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (1999) Isopropanol. In: Re-evaluation of some organic chemicals, hydrazine and hydrogen peroxide, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 71. IARC Press, Lyon, 1027–1036. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/2279/d7e4bce9c42cec078b965c33b0298cf0a3aff3d.pdf, abgerufen am 08 Mai 2020
- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2013) Methyl isobutyl ketone. In: Some chemicals present in industrial and consumer products, food and drinking-water, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 101. IARC Press, Lyon, 305–323. <https://monographs.iarc.fr/wp-content/uploads/2018/06/mono101-008.pdf>, abgerufen am 08 Mai 2020

- IARC (International Agency for Research on Cancer) (2019) Tetrahydrofuran. In: Some chemicals that cause tumours of the urinary tract in rodents, IARC monographs on the evaluation of carcinogenic risks to humans, Bd 119. IARC Press, Lyon, 205–224. https://publications.iarc.fr/_publications/media/download/5722/be54378b09f7c8f559e7a529f6947cf8aa0515a6.pdf, abgerufen am 08 Mai 2020
- Koss G (2004) Kohlenwasserstoffe. In: Marquardt H, Schäfer SG (Hrsg) Lehrbuch der Toxikologie, 2. Aufl. Wissenschaftliche Verlagsgesellschaft mbH, Stuttgart, 579–620
- Kreis P, Brinkmann B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2019) Addendum zu Methanol. BAT Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 4: 2324–2338. DOI: [10.1002/3527600418.bb6756d0024](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6756d0024)
- Lewalter J (1996) Tetrahydrofuran. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 8. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb10999d0008](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10999d0008)
- Lewalter J, Rettenmeier A, Schaller K-H (2001) 1-Butanol. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 10. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb7136d0010](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7136d0010)
- Lewalter J, Leng G (2003) Tetrahydrofuran, Addendum. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 11. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb10999d0011](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10999d0011)
- Nasterlack M (2014 a) Addendum zu 2-Butanon. 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), 21. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb7893d0021](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7893d0021)
- Nasterlack M (2014 b) Addendum zu 4-Methylpentan-2-on. 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), 21. Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb10810d0021](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10810d0021)
- Schaller K-H, Triebig G (1991) 2-Propanol. In: Lehnert G, Henschler D (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 5. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb6763d0005](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6763d0005)
- Schaller K-H, Triebig G (1993) 4-Methylpentan-2-on. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 6. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb10810d0006](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10810d0006)
- Schaller K-H, Triebig G (1996 a) Aceton. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 8. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb6764d0008](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6764d0008)
- Schaller K-H, Triebig G (1996 b) Aceton, Addendum. In: Lehnert G, Greim H (Hrsg) Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 8. Lieferung. VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb6764d0008b.pub2](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6764d0008b.pub2)
- Schaller K-H (2011) 2-Propanol, 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. Wiley-VCH, Weinheim. Auch erhältlich unter DOI: [10.1002/3527600418.bb6763d0017](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb6763d0017)
- Weistenhöfer W, Leng G, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission (2016) Addendum zu 1-Butanol. BAT Value Documentation in German Language. MAK Collect Occup Health Saf 1: 2080–2081. DOI: [10.1002/3527600418.bb7136d0022](https://doi.org/10.1002/3527600418.bb7136d0022)