

Ein Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft für ein Biomonitoring Furan-Exponierter

Chris-Elmo Ziener^{1,2}, Charleen Otto¹, Otto Lorenz Contreras¹

baua: Fokus

Furan (CAS 110-00-9) ist ein bei Raumtemperatur flüssiger aromatischer Sauerstoffheterozyklus mit hoher Flüchtigkeit. Der Stoff wird zur Synthese anderer Substanzen hergestellt, entsteht aber auch unbeabsichtigt bei der Verbrennung organischen Materials und der Verarbeitung von Lebensmitteln unter Hitzeeinwirkung. Furan zeigte in Tierversuchen toxische Effekte an Galle und Leber und ist wahrscheinlich karzinogen für den Menschen. Ein Biomonitoring berufsbedingter Furan-Belastungen ist daher wünschenswert, jedoch bisher nicht etabliert. Die Messung von Furan in der Ausatemluft bietet hierfür einen Ansatzpunkt, da ein Teil des aufgenommenen Furans abgeatmet wird. Das hier vorgestellte Analysenverfahren erlaubt die Bestimmung erwarteter arbeitsschutzrelevanter sowie raucherspezifischer Furan-Konzentrationen in Ausatemluft.

Inhalt

1	Einleitung.....	2
2	Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft.....	5
2.1	Grundlage des Verfahrens	5
2.2	Kenndaten des Verfahrens	5
2.3	Geräte und Chemikalien	6
2.4	Kalibrierstandards.....	7
2.5	Qualitätskontrollproben.....	10
2.6	Probenahme.....	12
2.7	Beurteilung der Probenintegrität.....	14
2.8	Probenaufbereitung	15
2.9	Instrumentelle Arbeitsbedingungen.....	15
2.10	Analytische Bestimmung.....	16
2.11	Kalibrierung und Berechnung der Analysenergebnisse	17
2.12	Qualitätssicherung.....	18
2.13	Beurteilung des Verfahrens.....	18
2.14	Lagerfähigkeit der Ausatemluftproben.....	20
2.15	Störeinflüsse.....	23
3	Anwendungstest – Vergleich Nichtraucher versus Raucher	23
4	Diskussion des Verfahrens.....	26
	Literatur	27
	Anhang 1	30
	Anhang 2	31

¹ Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin

² Korrespondenzautor E-Mail: ziener.chris-elmo@baua.bund.de

1 Einleitung

Furan, CAS-Nummer 110-00-9, ist ein fünfgliedriger, bei Raumtemperatur flüssiger aromatischer Sauerstoffheterozyklus, der bereits bei 31 °C siedet und somit eine hohe Flüchtigkeit aufweist. Furan wird als Ausgangssubstanz zur Herstellung anderer Substanzen verwendet und hierfür industriell synthetisiert [1]. Es entsteht aber auch unbeabsichtigt bei der Verbrennung organischen Materials und ist so z. B. im Zigaretten- und Holzrauch und in den Abgasen von Diesel- und Benzinmotoren enthalten [2]. Zu seiner ungewollten Bildung kommt es zudem auch bei der Verarbeitung oder Behandlung von Lebensmitteln unter Einwirkung von Hitze [3].

Zur Toxizität beim Menschen liegen bisher keine Erfahrungen vor [4, 5]. In Tierversuchen zeigten sich nach oralen Gaben toxische Effekte, vor allem in der Leber und in Gallengängen, die bei Langzeitexposition zu Karzinomen führten [4]. Furan ist in die Karzinogenitäts-Kategorie 1B der CLP-Verordnung eingestuft [6] und gilt damit als wahrscheinlich karzinogen für Menschen. Die Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft, kurz MAK-Kommission, erwartet jedoch bei Einhaltung der Maximalen Arbeitsplatzkonzentration (MAK-Wert) keinen Beitrag zum Krebsrisiko der Beschäftigten [4, 7].

Zur beruflichen Exposition gegenüber Furan liegen bisher keine Daten vor [2, 8]. Unter REACH wurde Furan als Zwischenprodukt registriert³. Tätigkeiten Beschäftigter erfolgen demnach in den Bereichen Herstellung und Verwendung von Furan in geschlossenen industriellen Anlagen, beim Transfer des Stoffs in und aus technischen Anlagen sowie bei Abfüll- und Wiegeprozessen. Die Expositionsmöglichkeiten erscheinen dabei zunächst begrenzt, da die hohe Flüchtigkeit des Furans seine Handhabung und Verwendung in geschlossenen Systemen erfordert [8]. Jedoch ist anzunehmen, dass bei unzureichend geschlossenen Systemen oder Leckagen die hohe Flüchtigkeit zu toxikologisch relevanten Expositionen führen kann. Zumal der niedrige Arbeitsplatzgrenzwert von 56 µg/m³ [9] hohe Dichtigkeitsanforderungen an die verwendeten technischen Systeme stellt.

Außerhalb der gezielten Verwendung von Furan sind berufliche Expositionen in Bereichen denkbar, wo die Substanz ungewollt entsteht oder unbeabsichtigt aus Produkten und Materialien freigesetzt wird. Furan gehört zum Beispiel zu den bekannten eritzungsbedingten Prozesskontaminanten in Lebensmitteln [10]. Erfolgt die Be- und Verarbeitung der Lebensmittel dabei in einem industriellen oder gewerblichen Maßstab, sind Expositionen Beschäftigter nicht a priori auszuschließen. So wurde in der Abluft einer industriellen Frittieranlage eine Emissionskonzentration von 170 µg Furan/m³ gemessen [11]. Während der thermischen Zubereitung verschiedener Lebensmittel in einer Haushaltsküche wurden durch punktuelle Messungen in der Raumluft⁴ Furan-Konzentrationen von bis zu 200 ng/l – umgerechnet 200 µg/m³ – ermittelt [12]. Die Belastung der Raumluft variierte dabei in Abhängigkeit von den jeweils verwendeten Lebensmitteln und der Zubereitungsart. Untersucht wurden u. a. die Zubereitung verschiedener Kaffeegetränke, das Toasten verschiedener Brotsorten, das Backen von Pizza im Herd und die Herstellung von Kartoffelchips mittels Fritteuse.

Furan wird am Arbeitsplatz vor allem durch Inhalation in den Organismus aufgenommen [13]. Aufnahmen durch Verschlucken und durch Hautkontakt sind jedoch ebenfalls möglich [13], dabei kann die Aufnahme über die Haut nach Modellberechnungen signifikant zur Toxizität von Furan beitragen [4]. Zur Verteilung, Metabolisierung und Ausscheidung von Furan beim Menschen liegen bisher keine systematischen Beobachtungen vor. In einer Inhalationsstudie mit Ratten wurde gezeigt, dass eine Furan-Exposition zu einer im Blut messbaren Furan-Belastung führt [14]. Die Furan-Konzentration im Blut stieg dabei mit der Expositionskonzentration an. Die Autoren entwickelten aufgrund ihrer Messdaten ein toxiko-

³ Furan. Registration Dossier. ECHA, veröffentlicht 17. Mai 2013, zuletzt bearbeitet 27. Februar 2019; <https://echa.europa.eu/de/registration-dossier/-/registered-dossier/10633/1/2> (abgerufen 04.05.2021)

⁴ die Probenahmen der Luft erfolgten mit 0,7 Liter Beuteln (Tedlar bags)

kinetisches Modell, wonach ca. 16 % des aufgenommenen Furans innerhalb von 24 Stunden unverändert abgeatmet werden. Das stimmt mit dem Ergebnis einer früheren Studie an Ratten gut überein, in der ca. 14 % des verabreichten Furans innerhalb von 24 Stunden unverändert mit der Ausatemluft ausgeschieden wurden [15]. Damit bieten sich zur Beurteilung einer Furan-Belastung Exponierter Messungen im Blut und in der Ausatemluft an. Furan-Messungen in humanen Blut- und Ausatemluftproben erfolgten bereits in verschiedenen Zusammenhängen; so z. B. zur Erfassung der Hintergrundbelastung der Bevölkerung, zur Erkundung ernährungsbedingter Furan-Belastungen oder ungezielt bzw. zufällig bei einem Einsatz chemisch-analytischer Screening-Methoden. Tabelle 1 fasst solche Studien unter Angabe der eingesetzten Analysenverfahren und der gemessenen Konzentrationen zusammen. Aus den im Blut gemessenen Konzentrationen lassen sich mit Hilfe des Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten für Furan – angegeben in der Literatur mit 6,59 [14] und 6,84 [16] – die entsprechenden Konzentrationen in der Ausatemluft abschätzen.

Studien zur inneren Furan-Belastung beruflich Exponierter liegen bislang nicht vor. Für ein Biomonitoring Furan-Exponierter ist die nicht-invasiv beprobbare Ausatemluft gegenüber Blut zu bevorzugen. Die bisher nur in Studien eingesetzten Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft, siehe Tabelle 1, sind jedoch wenig routinetauglich. Sie basieren z. B. auf der Nutzung großvolumiger Beutel für die Probenahmen – 0,7 Liter [12], 3 Liter [17] und 20 Liter [18] – und sind damit nur schwer automatisierbar. Auch liegen für diese Verfahren keine ausreichenden Validierungsdaten vor.

Vor diesem Hintergrund sollte ein Analysenverfahren entwickelt und validiert werden, das eine routinemäßige Analyse von Ausatemluftproben beruflich exponierter Personen ermöglicht. Der Arbeitsbereich des Verfahrens sollte sich am Arbeitsplatzgrenzwert von 0,056 mg Furan/m³, das entspricht 56 ng Furan/l, orientieren. Dabei wird angenommen, dass die arbeitsschutzrelevanten Furan-Konzentrationen in der Ausatemluft in dieser Größenordnung und darunter liegen, also im unteren Nanogramm-pro-Liter-Bereich.

In der vorliegenden Arbeit wird das Ergebnis dieser Verfahrensentwicklung vorgestellt. Die Art der Verfahrensbeschreibung orientiert sich an den Veröffentlichungen der Arbeitsgruppe „Biomonitoring“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft⁵.

.....
⁵ s. MAK-Collection online unter <https://series.publisso.de/pgseries/overview/mak>

Tab. 1 Konzentrationen von Furan im Blut und der Ausatemluft von beruflich nicht gegenüber Furan exponierten Personen

untersuchte Personen	Probenmaterial	Furan-Konzentration ^a [ng/l]	Probenahme; Messmethode	Ziel der Messung	Publikationsjahr; Literaturquelle
1 Mann, Nichtraucher	Ausatemluft	1,2	Kühlfallensystem; GC-FID/ECD/MSD	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	1975; [19]
54 Nichtraucher, darunter 35 Männer, 19 Frauen	Ausatemluft	quantifizierbar in 3,9 % der Proben (n = 387), davon 68 % der Messwerte im Bereich 0,1 – 2,9	Teflon bags, TENAX, TD-GC-MS	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	1979; [18]
1 Mann, 1 Frau, beide Nichtraucher	Ausatemluft	1,6 – 36	Tedlar bags, GC-MS	Furan-Belastung der Ausatemluft innerhalb der ersten 8 min nach Kaffeekonsum	2009; [12]
28 gesunde Personen: darunter 14 Frauen, 14 Männer, 6 Raucher	Blut Ausatemluft	< 0,68 (NG) – 24,5 < 0,03 (NG) – 6,5	NTD-GC-MS Tedlar bags, HS-SPME-GC-MS	Screening flüchtiger Substanzen (VOCs)	2013; [17]
Erwachsene: 833 Raucher 2086 Nichtraucher	Blut	95. Perzentil: 190 < 25 (NG)	HS-SPME-GC-MS	Furan-Belastung der Bevölkerung	2021; [20]

NG: Nachweisgrenze, NTD: Extraktion mittels needle trap device

^a Konzentrationsangaben mit abweichenden Maßeinheiten in den Quellen wurden in ng/l umgerechnet

2 Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft

2.1 Grundlage des Verfahrens

Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht die Bestimmung von Furan in menschlicher endexpiratorischer Ausatemluft. Die Probenahmen erfolgen entweder mit 20-ml-Schraubgläsern (Headspace Vials) oder mit Gassammelrohren Typ BAuA [21], in die die zu Untersuchenden pusten. Die Probenahmegefäße werden im Anschluss mit Lochschraubkappen und PTFE-kaschierten Silikon-Septen verschlossen. Nach Anreicherung des Furans mittels Festphasenmikroextraktion (SPME – Solid Phase Micro Extraction), die direkt in den Probengefäßen erfolgt, wird das Extrakt gaschromatographisch analysiert. Ein Triple Quadrupol-Massenspektrometer mit Elektronenstoßionisation im Multiple-Reaction-Monitoring-Modus dient der Detektion. Für die externe Kalibrierung werden mit Furan dotierte Ausatemluftproben verwendet.

2.2 Kenndaten des Verfahrens

Matrix: Ausatemluft

Analytisches Messprinzip: Gaschromatographie gekoppelt mit Tandemmassenspektrometrie (GC-MS/MS)

Parameter und entsprechender Arbeitsstoff:

Arbeitsstoff	CAS-Nr.	Parameter	CAS-Nr.
Furan	110-00-9	Furan	110-00-9

Zuverlässigkeitskriterien (Zusammenfassung; Details s. Abschnitt 2.13)

Furan in Ausatemluft

Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubglas

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 2,2 \%$, $2,0 \%$ bzw. $2,7 \%$
 Streubereich $u = 5,0 \%$, $4,5 \%$ bzw. $6,1 \%$
 bei einer dotierten Konzentration von $1,5 \text{ ng}$, $5,0 \text{ ng}$ bzw. 51 ng
 Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s_w = 6,3 \%$, $7,2 \%$ bzw. $5,5 \%$
 Streubereich $u = 14,3 \%$, $16,3 \%$ bzw. $12,4 \%$
 bei einer dotierten Konzentration von $1,5 \text{ ng}$, $4,9 \text{ ng}$ bzw. 49 ng
 Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Richtigkeit: Wiederfindungsrate (rel.) $r = 107 \%$, 108% bzw. 95%
 bei einer dotierten Konzentration von $1,5 \text{ ng}$, $5,0 \text{ ng}$ bzw. 50 ng
 Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Nachweisgrenze: $0,02 \text{ ng}$ Furan pro Liter Ausatemluft

Bestimmungsgrenze: $0,06 \text{ ng}$ Furan pro Liter Ausatemluft

Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 2,2 \%$, $1,7 \%$ bzw. $0,74 \%$
Streubereich $u = 5,0 \%$, $3,8 \%$ bzw. $1,7 \%$
bei einer dotierten Konzentration von $1,6 \text{ ng}$, $5,2 \text{ ng}$ bzw. 51 ng
Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s_w = 5,0 \%$, $4,0 \%$ bzw. $2,1 \%$
Streubereich $u = 11,3 \%$, $9,0 \%$ bzw. $4,8 \%$
bei einer dotierten Konzentration von $1,6 \text{ ng}$, $5,3 \text{ ng}$ bzw. 53 ng
Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Richtigkeit: Wiederfindungsrate (rel.) $r = 92 \%$, 97% bzw. 90%
bei einer dotierten Konzentration von $1,6 \text{ ng}$, $5,2 \text{ ng}$ bzw. 52 ng
Furan pro Liter Ausatemluft ($n = 10$)

Nachweisgrenze: $0,04 \text{ ng}$ Furan pro Liter Ausatemluft

Bestimmungsgrenze: $0,13 \text{ ng}$ Furan pro Liter Ausatemluft

2.3 Geräte und Chemikalien

Die aufgeführten Geräte und Chemikalien wurden in der Verfahrensentwicklung, der Validierung und dem Anwendungstest verwendet. Sie können bei einer Nacharbeitung durch adäquate Produkte, auch anderer Hersteller, ersetzt werden.

2.3.1 Geräte

Analysensystem: GC-MS/MS mit Autosampler

- Gaschromatograph mit Split-/Splitless-Injektor und Triple-Quadrupol-Massenspektrometer (Agilent GC 7890B mit Agilent MS-MS 7010B; Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn)
- gaschromatographische Kapillarsäule: stationäre Phase: Polyethylenglycol, Länge: 30 m ; innerer Durchmesser: $0,25 \text{ mm}$; Filmdicke: $0,25 \mu\text{m}$ (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, HP-Innowax, Nr. 19091N-1331)
- SPME Inlet Liner, Straight Design (unpacked), $0,75 \text{ mm}$ ID (Supelco, Bellefonte, USA, Nr. 2637505)
- Autosampler: XYZ-Roboter zur automatisierten Festphasenmikroextraktion (SPME) mit SPME-Faser-Konditionierstation (MPS Robotic Pro (Gerstel Inc., Mühlheim/Ruhr); eigenmodifiziertes Proben tray zur Aufnahme der Gassammelrohre Typ BAuA
- SPME-Faser (für Autosampler): Faserlänge 1 cm , Quarzglas, $75 \mu\text{m}$ CAR/PDMS- Beschichtung, Kanüle 23 ga (Supelco, Bellefonte, USA, Nr. 57343-U)

Materialien für die Ausatemluftprobenahme

Probenahme mit 20-ml-Schraubgläsern

- 20-ml-Schraubgläser, Form: Headspace-Vial mit Lochschraubkappen und eingelegten $1,3 \text{ mm}$ dicken Silikon/PTFE-Septen (Glastechnik Gräfenroda GmbH, Gräfenroda, Nr. GHS6B-20R-SWFR16-H; Ersatzsepten GHS8-SW15FR01/14)
- PTFE-Rohr, 13 cm Zuschnitte, Außendurchmesser $4,5 \text{ mm}$, Innendurchmesser $2,5 \text{ mm}$ (PTFE-Chemieschlauch, Nr. 92582; Reichelt Chemietechnik, Heidelberg)

Probenahme mit Gassammelrohr Typ BAuA

- Gassammelrohre Typ BAuA [21], Volumen ca. $37,5 \text{ ml}$, Verschlusskappen: Loch-

schraubkappen, Gewinde GPI 13-425, Öffnung 7 mm (Open-Top Compression Cap, Kimble-Chase, Vineland, USA, Nr. 410119-1307) mit Septen aus Silikon und einseitiger PTFE-Beschichtung, 11 mm (Supelco, Bellefonte, USA, Nr. 27369-U)

- Mundstücke: Lochschraubkappen, Gewinde GPI 13-425, Polypropylen, Öffnung 7,8 mm (Glastechnik Gräfenroda GmbH, Gräfenroda, Nr. G074-CR/13)

Sonstige Geräte

- Verdünnungsflaschen für statische Gasansätze (Glaskolben mit Gewindeöffnung), ca. 2,2 l, (Static Dilution Bottle - Kimble, DWK Life Sciences, Mainz, Nr. 591190-2000), Ventilverschlusskappen (Septum-PTFE-Druckknopfventil), GPI 24-400, (Mininert® Valves mit austauschbaren Silikon-Septen, Supelco, Bellefonte, USA, Nr. 33304 bzw. 33310-U)
- gasdichte Mikroliterspritzen, nichtaustauschbare Kanülen mit Seitenlochöffnung, Volumen: 10, 25, 50, 100, 250 und 500 µl (1700 Series Syringes, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- gasdichte Spritzen, 1 und 5 ml, nichtaustauschbare Kanülen mit Seitenlochöffnung (1000 Series Syringes, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- gasdichte Mikroliterspritzen, nichtaustauschbare Kanülen mit abgeschrägter Spitze für Septumpenetrationen, Volumen: 10, 50, 100 und 250 µl (1700 Series Syringes, Hamilton Bonaduz AG, Bonaduz, Schweiz)
- Einkanal-Pipetten, mechanisch, variabel: 0,5–10 µl, 10–100 µl, 100–1000 µl, 0,5–5 ml (Research (Plus) Serie, Eppendorf AG, Hamburg)
- Elektronische Analysenwaage (Sartorius AG, Göttingen)
- 10-ml-Schraubgläser mit Lochschraubkappen und Silikon/PTFE-Septen (Gerstel Inc., Mühlheim/Ruhr, Deutschland, Nr. 093640-038-00 bzw. Nr. 093640-040-00)
- 1,5-ml-Schraubgläser (Gerstel Inc., Mühlheim/Ruhr, Deutschland, Nr. 093640-046-00); Lochschraubkappe, Gewinde GPI 9-425, Silikon-Septen mit einseitiger PTFE-Beschichtung (Agilent Technologies Deutschland GmbH, Waldbronn, Nr. 5182-0728 bzw. Nr. 5182-0730)

2.3.2 Chemikalien

- Furan, analytischer Standard, Reinheit $\geq 98,0\%$, stabilisiert mit 2,6-Di-tert-butyl-4-methylphenol, (Sigma-Aldrich Chemie GmbH, Taufkirchen, Nr. 43861-1ML)
- Helium, verdichtet, Reinheit 6.0 (Linde AG, Berlin)
- Stickstoff, verdichtet, Reinheit 5.0 (Linde AG, Berlin)
- Dimethylsulfoxid (DMSO), Reinheit: $\geq 99,99\%$, Headspace Grade (ROTISOLV®, Carl Roth, Karlsruhe, Deutschland, Nr. HN47.1)
- Reinstwasser (erzeugt mit Purelab flex 3, ELGA Labwater GmbH, Celle)

2.4 Kalibrierstandards

Die Herstellung der Kalibrierstandards erfolgt im klimatisierten Labor bei 20 °C.

Die Volumen der verwendeten statischen Verdünnungsflaschen, der 20-ml-Schraubgläser und der Gassammelrohre werden vor ihrer Nutzung gravimetrisch bestimmt; siehe hierzu die Hinweise im Anhang 1 „Volumenschwankung der 20-ml-Schraubgläser“ bzw. im Anhang 2 „Volumenschwankung der Gassammelrohre Typ BAuA“.

Stammgas (Zielkonzentration ca.⁶ 8,5 mg/l). Auf eine mit Stickstoff gespülte Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. In die so vorbereitete Flasche werden für einen statischen Gasansatz 20 µl Furan mit einer gasdichten Spritze injiziert. Die Bestimmung der injizierten Furan-Masse erfolgt dabei durch Differenzwägung der Spritze mittels Analysenwaage – Masse der gefüllten Spritze minus Masse der entleerten Spritze nach

.....
⁶ die tatsächliche Konzentration ergibt sich aus der jeweiligen Furan-Einwaage

Injektion. Das durch vollständige Verdampfung des Furans entstehende Gas wird im Dunkeln mind. 6 Stunden oder über Nacht bei Raumtemperatur equilibriert. Das Stammgas wird für jeden Verwendungstag frisch erzeugt.

Die folgenden Ansätze unterscheiden sich je nach eingesetztem Probenahmegefäßtyp.

Bei Probenahmen mit 20-ml-Schraubgläsern:

Dotiergas I (Zielkonzentration ca.⁷ 0,91 µg/l). Auf eine mit Stickstoff gespülte Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten gasdicht geschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze – Kanülenspitze mit Seitenloch – 235 µl Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 235 µl des Stammgases mit der gasdichten Spritze injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert.

Dotiergas II (Zielkonzentration ca.⁷ 18,2 µg/l). Auf eine mit Stickstoff gespülte Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten gasdicht geschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze 4,7 ml Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 4,7 ml des Stammgases mit der gasdichten Spritze – Kanülenspitze mit Seitenloch – injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert.

Die Dotiergase werden für jeden Verwendungstag frisch erzeugt.

Kalibrierstandards. Der Ansatz der Kalibrierstandards erfolgt in 20-ml-Schraubgläsern, in die zuvor Ausatemluft vorgelegt wurde. Die Ausatemluft spendende Person soll Nichtraucher und mindestens 20 Minuten Kaffee-abstinent sein und keine berufliche Furan-Exposition aufweisen. Die Vorlage der Ausatemluft erfolgt dabei entsprechend der Anleitung zur Probenahme von Ausatemluft, siehe Abschnitt 2.6. Zur Einstellung der benötigten Furan-Konzentrationen in den Schraubgläsern wird das benötigte Volumen Dotiergas mit gasdichten Spritzen – Kanülenspitzen mit Seitenloch – in die kurzzeitig geöffneten 20-ml-Schraubgläser injiziert. Die Silikon-Septen der Ventilverschlusskappen der Dotiergasflaschen sind jeweils nach drei Injektionen zu tauschen. Tabelle 2 enthält ein beispielhaftes Dotierschema. Es basiert auf folgenden Annahmen: Furan-Einwaage: 18,8 mg⁸, Volumen der Verdünnungskolben: 2,2 l, Volumen der 20-ml-Schraubgläser 19,5 ml. Bei der Abarbeitung der Methode sind statt der Annahmen die tatsächlich gravimetrisch ermittelten Massen bzw. Volumen zu verwenden.

⁷ die tatsächliche Konzentration ergibt sich aus der jeweiligen Furan-Einwaage

⁸ Dichte Furan: 0,94 g/ml bei 20°C

Tab. 2 Dotierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft in 20-ml-Schraubgläsern

Kalibrierstandard ^a	20-ml-Schraubglas reales Volumen [ml] ^b	Dotiervolumen [µl]		Konzentration Kalibrierstandard [ng/l]
		Dotiergas I ^c	Dotiergas II ^d	
U1	19,5	5		0,23
U2	19,5	15		0,70
U3	19,5	25		1,2
U4	19,5	35		1,6
U5	19,5	45		2,1
U6	19,5	55		2,6
M1	19,5	65		3,0
M2	19,5	80		3,7
M3	19,5	95		4,4
M4	19,5	110		5,1
M5	19,5	125		5,8
M6	19,5	140		6,5
O1	19,5		5	4,7
O2	19,5		20	18,7
O3	19,5		35	32,7
O4	19,5		50	46,7
O5	19,5		65	60,7
O6	19,5		80	74,7

^a Beispiele verschiedener Konzentrationsbereiche: U – unterer; M – mittlerer, O – oberer

^b Ausatemluft vorgelegt

^c Furan-Konzentration 0,91 µg/l

^d Furan-Konzentration 18,2 µg/l

Bei Probenahmen mit Gassammelrohren Typ BAuA (37,5 ml):

Dotiergas I (Zielkonzentration ca.⁹ 4 µg/l). Auf eine mit Stickstoff gespülte Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten gasdicht geschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze 1 ml Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 1 ml des Stammgases mit der gasdichten Spritze – Kanülenspitze mit Seitenloch – injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert.

Dotiergas II (Zielkonzentration ca.⁹ 19 µg/l). Auf eine mit Stickstoff gespülte Verdünnungsflasche wird eine Ventilverschlusskappe aufgeschraubt. Aus der so vorbereiteten gasdicht geschlossenen Flasche werden mit einer gasdichten Spritze 5 ml Gas entnommen und verworfen. Anschließend werden 5 ml des Stammgases mit der gasdichten Spritze – Kanülenspitze mit Seitenloch – injiziert. Das Gas wird mindestens eine Stunde bei Raumtemperatur, ohne direkte Sonneneinstrahlung, equilibriert.

Die Dotiergase werden für jeden Verwendungstag frisch erzeugt.

.....
⁹ die tatsächliche Konzentration ergibt sich aus der jeweiligen Furan-Einwaage

Kalibrierstandards. Der Ansatz der Kalibrierstandards erfolgt in Gassammelrohren Typ BAuA, in die zuvor Ausatemluft vorgelegt wurde. Die die Ausatemluft spendende Person soll Nicht-raucher und mindestens 20 Minuten Kaffee-abstinent sein und keine berufliche Furan-Exposition aufweisen. Die Vorlage der Ausatemluft erfolgt dabei entsprechend der Anleitung zur Probenahme von Ausatemluft mit Gassammelrohren Typ BAuA, siehe Abschnitt 2.6. Zur Einstellung der benötigten Furan-Konzentrationen in den Gassammelrohren wird das benötigte Volumen Dotiergas mit gasdichten Spritzen – Kanülenspitzen mit Seitenloch – in die kurzzeitig einseitig geöffneten Gassammelrohre injiziert. Tabelle 3 enthält ein beispielhaftes Dotierschema. Es basiert auf folgenden Annahmen: Furan-Einwaage: 18,8 mg¹⁰, Volumen der Verdünnungskolben: 2,2 l, Volumen der Gassammelrohre: 37,50 ml. Bei der Abarbeitung der Methode sind statt der Annahmen die tatsächlich gravimetrisch ermittelten Massen bzw. Volumina zu verwenden.

Tab. 3 Dotierschema zur Herstellung der Kalibrierstandards für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft in in Gassammelrohren Typ BAuA

Kalibrierstandard ^a	Volumen Gassammelrohr [ml] ^b	Dotiervolumen [µl]		Konzentration Kalibrierstandard [ng/l]
		Dotiergas I ^c	Dotiergas II ^d	
U1	37,50	5		0,52
U2	37,50	10		1,0
U3	37,50	15		1,6
U4	37,50	20		2,1
U5	37,50	25		2,6
U6	37,50	30		3,1
M1	37,50		2,5	1,3
M2	37,50		5	2,6
M3	37,50		10	5,2
M4	37,50		15	7,8
M5	37,50		20	10,4
M6	37,50		25	12,9
O1	37,50		25	12,9
O2	37,50		50	25,9
O3	37,50		75	38,8
O4	37,50		100	51,8
O5	37,50		125	64,7
O6	37,50		150	77,7

^a Beispiele verschiedener Konzentrationsbereiche: U – unterer; M – mittlerer, O – oberer

^b Ausatemluft vorgelegt

^c Furan-Konzentration 3,88 µg/l

^d Furan-Konzentration 19,4 µg/l

2.5 Qualitätskontrollproben

Die Furan-Konzentrationen der Kontrollproben sollen im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegen. Im Folgenden ist beispielhaft die Herstellung von Kontrollproben mit einer Konzentration von 5 ng Furan pro Liter Ausatemluft beschrieben.

Stammlösung I. Mit einer Pipette werden 4980 µl DMSO in ein 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Schraubglas wird mit einer Septum-Lochschaubkappe verschlossen und gewogen. Anschließend werden 20 µl Furan mit einer gasdichten Spritze durch das Septum in das Glas injiziert. Die Furan-Einwaage wird durch Differenzwägung ermittelt.

¹⁰ Dichte 0,94 g/ml bei 20°C

Stammlösung II. Mit einer Pipette werden 4750 µl DMSO in ein 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Schraubglas wird mit einer Septum-Lochschaubkappe verschlossen. Anschließend werden 250 µl Stammlösung I mit einer Mikroliterspritze durch das Septum in das Glas injiziert.

Die folgenden Ansätze unterscheiden sich je nach eingesetztem Probenahmegefäßtyp.

Bei Probenahmen mit 20-ml-Schraubgläsern:

Stammlösung III. Mit einer Pipette werden 4975 µl DMSO in ein 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Schraubglas wird mit einer Septum-Lochschaubkappe verschlossen. Anschließend werden 25 µl Stammlösung II mit einer Mikroliterspritze durch das Septum in das Glas injiziert.

Dotierlösung. Mit einer Pipette werden 980 µl Reinstwasser in ein 1,5-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Schraubglas wird mit einer Septum-Lochschaubkappe verschlossen. Anschließend werden 20 µl Stammlösung III mit einer Mikroliterspritze durch das Septum in das Glas injiziert.

Kontrollproben. In die 20-ml-Schraubgläser, deren Volumen gravimetrisch bestimmt wurde – siehe Anlage 1, werden Ausatemluftproben eines Matrixspenders ohne berufliche Furan-Exposition vorgelegt – siehe Abschnitt 2.6. Für jede Probe wird durch Differenzwägung die enthaltene Wassermasse – das Atemkondensat – ermittelt. Anschließend wird die Wassermasse in den 20-ml-Schraubgläsern durch entsprechende Zugaben von Reinstwasser mit Hilfe einer Mikroliterpipette normiert – auf zum Beispiel 50 mg pro 20-ml-Schraubglas. Mit einer Mikroliterspritze werden jeweils 5 µl der Dotierlösung in das kurzzeitig geöffnete 20-ml-Schraubglas injiziert. Tabelle 4 zeigt ein beispielhaftes Dotierschema; angenommene Furan-Einwaage: 18,8 mg.

Tab. 4 Beispiel-Dotierschema zur Herstellung von Kontrollproben in 20-ml-Schraubgläsern

	Herstellung/Dotierung	Furan-Konzentration ¹¹
Stammlösung I	4980 µl DMSO, Zugabe 20 µl Furan-Standard	3760 mg/l
Stammlösung II	4750 µl DMSO, Zugabe 250 µl Stammlösung I	188 mg/l
Stammlösung III	4975 µl DMSO, Zugabe 25 µl Stammlösung II	0,94 mg/l
Dotierlösung	980 µl Reinstwasser, Zugabe 20 µl Stammlösung III	18,8 µg/l
Kontrollprobe	19,5 ml Furan-freie Ausatemluft, Zugabe 5 µl Dotierlösung	4,8 ng/l

Bei Probenahmen mit Gassammelrohren Typ BAuA (37,5 ml):

Stammlösung III. Mit einer Pipette werden 4800 µl DMSO in ein 10-ml-Schraubglas vorgelegt. Das Schraubglas wird mit einer Septumschaubkappe verschlossen. Anschließend werden 200 µl Stammlösung II mit einer Mikroliterspritze durch das Septum in das Vial injiziert.

¹¹ die tatsächliche Konzentration ergibt sich aus der jeweiligen Furan-Einwaage

Dotierlösung. Mit einer Pipette werden 995 µl Reinstwasser in ein 1,5 ml Gläschen vorgelegt. Das Gläschen wird mit einer Septumschraubkappe verschlossen. Anschließend werden 5 µl Stammlösung III mit einer Mikroliterspritze durch das Septum in das Vial injiziert.

Kontrollproben. In die Gassammelrohre werden Ausatemluftproben eines Matrixspenders ohne berufliche Furan-Exposition vorgelegt – siehe 2.6. Für jede Probe wird durch Differenzwägung die enthaltene Wassermasse – das Atemkondensat – ermittelt. Anschließend wird die Wassermasse in den Rohren durch entsprechende Zugaben von Reinstwasser mit Hilfe einer Mikroliterpipette normiert – auf zum Beispiel 50 mg pro Gassammelrohr. Mit einer Mikroliterspritze werden jeweils 5 µl der Dotierlösung in die kurzzeitig einseitig geöffneten Gassammelrohre injiziert. Tabelle 5 zeigt ein beispielhaftes Dotierschema; angenommene Furan-Einwaage: 18,8 mg.

Tab. 5 Beispiel-Dotierschema zur Herstellung von Kontrollproben in Gassammelrohren Typ BAuA

	Herstellung/Dotierung	Furan-Konzentration ¹²
Stammlösung I	4980 µl DMSO, Zugabe 20 µl Furan-Standard	3760 mg/l
Stammlösung II	4750 µl DMSO, Zugabe 250 µl Stammlösung I	188 mg/l
Stammlösung III	4800 µl DMSO, Zugabe 200 µl Stammlösung II	7,5 mg/l
Dotierlösung	995 µl Reinstwasser, Zugabe 5 µl Stammlösung III	37,6 µg/l
Kontrollprobe	37,50 ml furanfreie Ausatemluft, Zugabe 5 µl Dotierlösung	5,0 ng/l

Die Stammlösung I ist im Kühlschrank bei 4°C mindestens 8 Wochen haltbar. Die Stammlösungen II und III, die Dotierlösungen und die Kontrollproben sollten zeitnah zur Verwendung hergestellt werden.

2.6 Probenahme

Die Probenahmen der Ausatemluft sollen zur Vermeidung von Kontaminationen in einer Furan-freien Umgebungsluft erfolgen. Eine Kontaminationsgefahr besteht dabei nicht nur an Arbeitsplätzen mit Furan-Exposition, sondern auch in Umgebungen, in denen Kaffee zubereitet wird oder die mit Zigarettenrauch belastet sind.

Probenahmegefäß 20-ml-Schraubglas

Für die Gewinnung einer Ausatemluftprobe wird ein 20-ml-Schraubglas, eine Lochschraubkappe mit eingelegtem Septum und ein PTFE-Rohr genutzt, siehe Abbildung 1. Das hier gewählte Glas zeichnet sich durch einen geringen Öffnungsquerschnitt von 10 mm aus und die relativ große, robuste und sechskantige Schraubkappe erleichtert ihre Handhabung. Die zu beprobende Person atmet normal, hält dann 5 s die Luft an und pustet anschließend ihre Lunge möglichst vollständig durch das PTFE-Rohr, das den Ausatemluftstrom in das Schraubglas leitet, leer, siehe Abbildung 2. Das Glas wird anschließend rasch mittels der Schraubkappe gasdicht verschlossen, siehe Abbildung 3.

Probenahmegefäß Gassammelrohr Typ BAuA

Die zu beprobende Person atmet normal, hält dann 5 s die Luft an und pustet anschließend ihre Lunge möglichst vollständig durch das beidseitig offene Gassammelrohr Typ BAuA leer,

¹² die tatsächliche Konzentration ergibt sich aus der jeweiligen Furan-Einwaage

siehe Abbildung 4. Das Rohr wird anschließend rasch mittels Septumschraubkappen gasdicht verschlossen. Zur Vermeidung eines Mund-Glaskontaktes können Lochschraubkappen als Mundstücke genutzt werden.



Abb. 1 Material zur Gewinnung einer Ausatemluftprobe: 20-ml-Schraubglas, Lochschraubkappe mit eingelegtem PTFE-beschichtetem Septum, PTFE-Rohr



Abb. 2 Gewinnung einer Ausatemluftprobe mittels PTFE-Rohr und 20-ml-Schraubglas



Abb. 3 Gasdicht verschlossenes 20-ml-Schraubglas mit einer Ausatemluftprobe



Abb. 4 Gewinnung einer Ausatemluftprobe mittels Gassammelrohr Typ BAuA, (Quelle: [21]; <https://doi.org/10.1155/2014/904512>)

Für beide Probengefäßtypen gilt: Von jeder zu beprobenden Person werden zwei Ausatemluftproben konsekutiv gewonnen. Die Proben sollten möglichst innerhalb einer Woche analysiert werden. Die Proben sind kühl und dunkel zu lagern, auch wenn der Transport der Proben zum Labor ohne Kühlung erfolgen kann – siehe Abschnitt 2.14.

2.7 Beurteilung der Probenintegrität

Vor allem wenn Probenahmen unbeaufsichtigt erfolgen, ist eine Überprüfung der Probenintegrität vorzusehen. Die Ausatemluftproben enthalten charakteristische Wasser- und Kohlendioxidgehalte, die zur Beurteilung ihrer Integrität genutzt werden können [22]. Ausatemluft verlässt den Körper mit ca. 35 °C und einer relativen Luftfeuchtigkeit von 100 %. Da die Umgebungstemperaturen bei Probenahmen in der Regel deutlich niedriger sind, kommt es zwangsläufig zur Kondensation von Feuchte in den Probengefäßen – siehe Abbildung 3. Die Probengefäße können so auf sichtbares Kondensat geprüft werden. Aufwendiger, aber zuverlässiger, ist die gravimetrische Bestimmung der Kondensatmassen, deren Bewertung sich an Erfahrungswerten und selbst festzulegenden Toleranzen orientieren kann. Suspekt sind fehlendes Kondensat bzw. zu geringe Kondensatmassen. Die hier vorgestellte gaschromatographisch-massenspektrometrische Messmethode erlaubt, simultan zur Furan-Messung, die Erfassung eines Kohlendioxid-Messsignals. Dieses Signal kann semiquantitativ durch Vergleich mit dem Kohlendioxid-Signal einer Raumluftprobe, der Furan-Kalibrierstandards oder anderer Ausatemluftproben beurteilt werden. Abbildung 5 zeigt das Chromatogramm einer Raumluftprobe (a) im Vergleich zu einer typischen Ausatemluftprobe (b). Wie zu erwarten, liefert eine Ausatemluftprobe im Vergleich zu einer Raumluftprobe ein um Zehnerpotenzen größeres Kohlendioxid-Messsignal. Eine exakte Quantifizierung der Kohlendioxidgehalte ist durch entsprechende Kalibrierung mittels Testgasen möglich. Suspekt sind vor allem Proben mit Kohlendioxidgehalten auf Raumluftniveau.

Zur Erzeugung des Messsignals werden die Einstellungen des Massenspektrometers, siehe Abschnitt 2.9.3, wie folgt ergänzt: Vor das Zeitsegment für die Furan-Detektion wird ein Zeitsegment für die Kohlendioxid-Detektion entsprechend Tabelle 6 gesetzt.

Tab. 6 Einstellungen des Massenspektrometers zur Erfassung von Kohlendioxid

Analyt	Zeitsegment Startzeit [min]	Retentionszeit [min]	Detektionsmodus	Ion [m/z]
Kohlendioxid	1,0	1,2	MS1 SIM	22

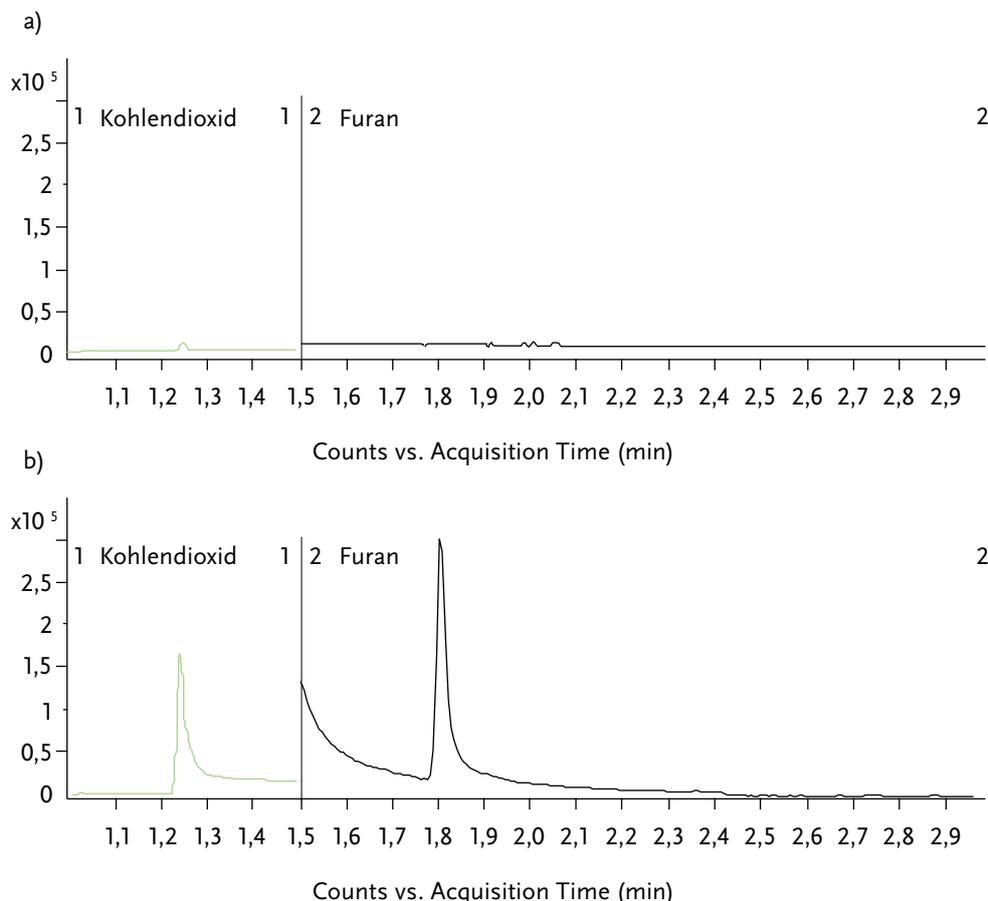


Abb. 5 Chromatogramme von Furan-Analysen mit simultaner Kohlendioxid erfassung, erstes Zeitsegment ab 1,0 min m/z 22 – Kohlendioxid, zweites Zeitsegment ab 1,5 min m/z 68,0 → 39,1 – Furan
(a) Chromatogramm einer Raumluftprobe, Kohlendioxidgehalt ca. 0,04 % **(b)** Chromatogramm einer Ausatemluftprobe eines Rauchers, Kohlendioxidgehalt ca. 4 %

2.8 Probenaufbereitung

Die Proben werden dem Autosampler des Analysensystems direkt – ohne Probenaufbereitung – zugeführt.

2.9 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

2.9.1 Festphasenmikroextraktion (SPME)

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

2.9.2 Gaschromatographie

Injektionstechnik:	Split-Injektion; Split-Verhältnis 1:10
Injektortemperatur:	200 °C
SPME-Faser-Desorptionszeit:	1 min (Probenaufgabe, Thermodesorption)
Trägergas; Fluss:	Helium; 1 ml/min
Ofentemperatur (Trennsäule):	45 °C, 3 min isotherm Post Run 100 °C für 2 min

2.9.3 Massenspektrometrie

Transfer-Line-Temperatur:	200 °C
Ionisationsart:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV
Quellentemperatur:	230 °C
Quadrupoltemperatur:	150 °C
Quenchgas (Helium):	4 ml/min
Kollisionsgas (Stickstoff):	1,5 ml/min
Detektionsmodus:	Multiple-Reaction-Monitoring-Modus (MRM)
Parameterspezifische Einstellungen:	siehe Tabelle 7
Start des Zeitsegments für Furan:	nach 1,5 min

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

Tab. 7 Retentionszeit und detektierte Ionenspuren von Furan

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenübergänge m/z		Kollisionsenergie [eV]
		Ausgangs-Ion (Q1)	Produkt-Ion (Q3)	
Furan	1,8	68,0	39,1	23
		68,0	40,1	13

2.10 Analytische Bestimmung

Furan wird mittels Festphasenmikroextraktion, die automatisiert und direkt in den Probehältern – den 20-ml-Schraubgläsern bzw. den Gassammelrohren Typ BAuA – erfolgt, angereichert, mit der SPME-Faser in den Injektor des Gaschromatographen überführt und dort thermisch desorbiert. Nach der gaschromatographischen Auftrennung der Probe erfolgt seine massenspektrometrische Detektion. Für seine Identifizierung werden die Retentionszeit und die spezifischen Ionenübergänge, siehe Tabelle 7, genutzt. Die angegebene Retentionszeit dient der Orientierung und ist vom Methoden-Anwender zu überprüfen. Abweichungen können sich aus einem Unterschied in der Trennleistung der jeweils eingesetzten Säule ergeben. Abbildung 6 zeigt typische Chromatogramme von Ausatemluftproben mit nativen Furan-Gehalten. Für die Quantifizierung wird der Ionenübergang m/z 68,0 → 39,1 verwendet. Es werden beide konsekutiv gewonnenen Proben einer Person, siehe Abschnitt 2.6, analysiert. Für die Berechnung der Analyseergebnisse werden die Mittelwerte der Doppelbestimmungen verwendet.

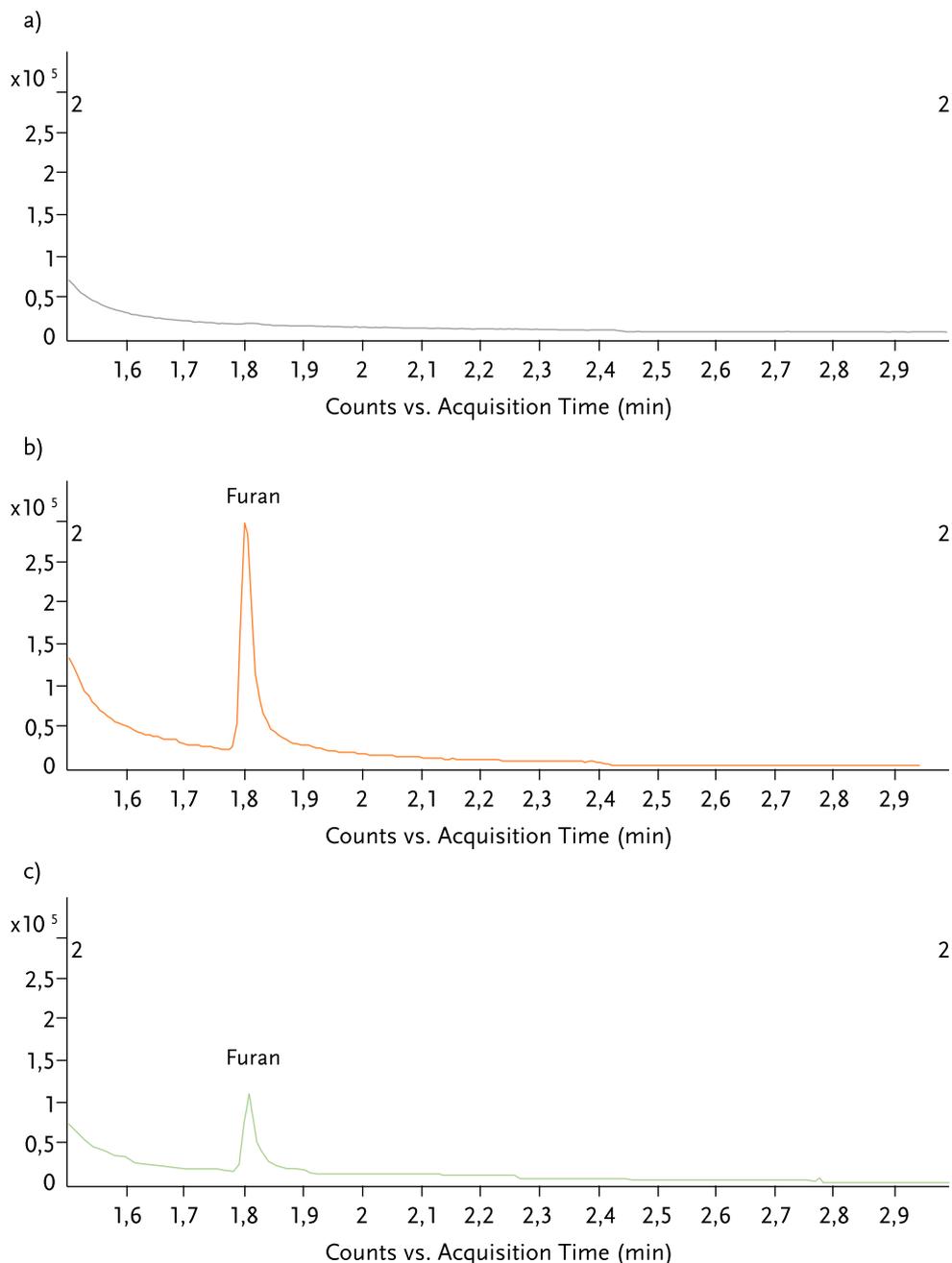


Abb. 6 Chromatogramme von Ausatemluftproben mit nativen Furan-Gehalten:

a) < Bestimmungsgrenze, Nichtraucher, mindestens 20 Minuten Kaffee-abstinent und ohne berufliche Furan-Exposition, dargestellt ist die Summe der Ionenübergänge m/z 68,0 \rightarrow 39,1 und 40,1 **b)** 7,2 ng/l, Raucher, mindestens 20 Minuten Kaffee-abstinent und ohne berufliche Furan-Exposition, dargestellt ist der Ionenübergang m/z 68,0 \rightarrow 39,1 **c)** dieselbe Messung wie b), dargestellt ist der Ionenübergang m/z 68,0 \rightarrow 40,1

2.11 Kalibrierung und Berechnung der Analysenergebnisse

Für die Kalibrierung, die extern erfolgt, werden die Kalibrierstandards wie die Proben ohne weitere Vorbehandlung direkt in den Arbeitsbereich des Autosamplers platziert und analysiert. Die Furan-Peakflächen der Kalibrierproben werden als Funktion der jeweils eingestellten Furan-Konzentration dargestellt. Im gesamten Arbeitsbereich des Verfahrens konnte die Linearität der Funktion nachgewiesen werden. Die Kalibrierfunktionen werden deshalb als Regressionsgerade berechnet. In Abbildung 7 wird beispielhaft eine so erhaltene Kalibrierfunktion gezeigt. Die zur Herstellung der Kalibrierstandards verwendete Ausatemluft ist auf

ihre Blindwertfreiheit zu prüfen. Hierzu wird bei jeder Kalibrierung eine undotierte Ausatemluftprobe des Matrixspenders analysiert. Ein vorhandener Blindwert ist bei der Ermittlung der Messsignale zu berücksichtigen. Die Furan-Peakflächen der analysierten Proben werden über die entsprechende Kalibrierfunktion in Konzentrationseinheiten umgerechnet.

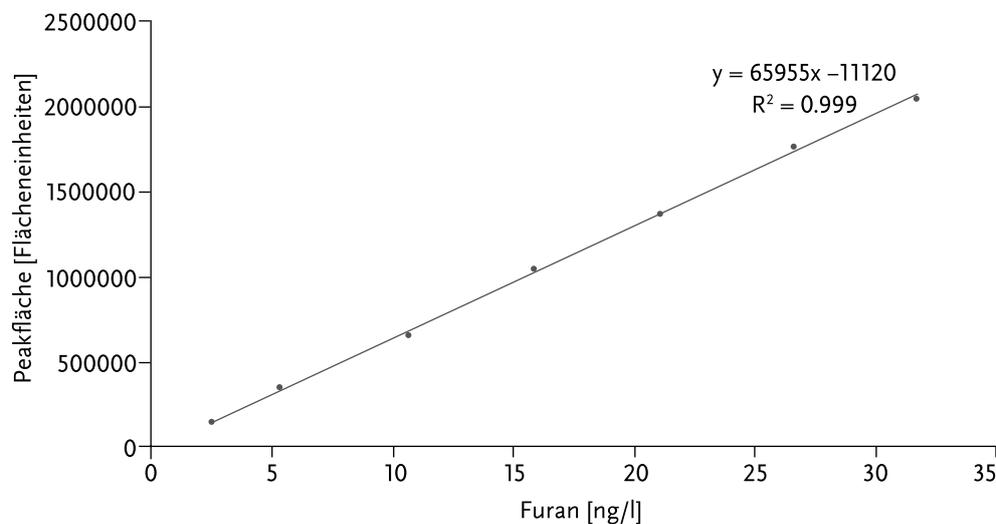


Abb. 7 Kalibriergerade für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft – der gewählte Konzentrationsbereich eignet sich zur Erfassung typischer Belastungen von Rauchern; Probengefäße: 20-ml-Schraubgläser

2.12 Qualitätssicherung

Zur Qualitätssicherung wird mit jeder Analysenserie mindestens eine Kontrollprobe analysiert. Da entsprechendes Kontrollprobenmaterial kommerziell nicht verfügbar ist, wird dieses selbst hergestellt. Die Herstellung erfolgt separiert und unabhängig von den Kalibrierstandards nach einem eigenständigen Ansatzverfahren, wie unter 2.5 beschrieben. Die Bewertung der Ergebnisse der Kontrollprobenanalysen erfolgt anhand laboratoriumsinterner Fehlergrenzen, die die Leistungsfähigkeit des Verfahrens und die Anforderungen, die sich aus der Analysenaufgabe ergeben, berücksichtigen.

2.13 Beurteilung des Verfahrens

Zur Beurteilung der Zuverlässigkeit des Verfahrens wurden die nachfolgend beschriebenen Validierungsversuche durchgeführt.

2.13.1 Präzision

Die Präzision in der Serie wurde auf drei verschiedenen Furan-Konzentrationsniveaus im Arbeitsbereich 0,2 bis 75 ng/l untersucht. Hierzu wurden für jede Konzentrationsstufe Furan-dotierte Ausatemluftproben hergestellt, jeweils 10 mit den beiden in den Abschnitten 2.4 und 2.5 beschriebenen Verfahren, und analysiert. Zusätzlich wurden 10 konsekutiv – innerhalb von 8 min – mit 20-ml-Schraubgläsern gewonnene Ausatemluftproben eines Rauchers analysiert; letzter Zigarettenkonsum ca. 40 min vor der Probenahme. Die in den jeweiligen Messserien erhaltenen Präzisionsdaten sind in Tabelle 8 aufgeführt. Die Präzisionsangabe für die analysierten Raucherproben beinhaltet neben der analytischen Präzision die Präzision der Probenahme unter Feldbedingungen. Die im Abschnitt 2.2 „Kenndaten des Verfahrens“ angegebenen Präzisionsmessdaten beziehen sich auf die Analyse der entsprechend Abschnitt 2.4 dotierten Ausatemluftproben.

Für die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag wurden ebenfalls Furan-dotierte Ausatemluftproben in drei Konzentrationsstufen verwendet. Die Proben wurden am ersten Messtag, wie unter 2.4 beschrieben, hergestellt und bis zur Messung im Dunkeln bei Raumtemperatur

(ca. 20 °C) aufbewahrt. An 10 Messtagen wurden jeweils zwei Proben je Konzentrationsstufe analysiert. Die erhaltenen Tag-zu-Tag-Präzisionen sind aus den Mittelwerten der Doppelbestimmungen errechnet und in Tabelle 9 aufgeführt. Sie sind durch die in Abschnitt 2.14 beschriebenen Furan-Lagerverluste beeinflusst und führen deshalb zu einer Unterschätzung der Präzision.

Tab. 8 Präzision in der Serie für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft

Furan-Konzentration [ng/l]	Anzahl der in Serie analysierten Proben n	Standardabweichung (relativ) s_w [%]	Streubereich u (P = 95 %) [%]
Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubgläser			
dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 2.4			
1,5	10	2,2	5,0
5,0	10	2,0	4,5
51	10	2,7	6,1
dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 2.5			
1,5	10	2,8	6,3
5,0	10	2,0	4,5
50	10	2,0	4,5
undotierte Ausatemluftproben – Raucher			
7,2	10	6,4	14,5
Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA			
dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 2.4			
1,6	10	2,2	5,0
5,2	10	1,7	3,8
51	10	0,74	1,7
dotierte Ausatemluftproben – Herstellung nach Abschnitt 2.5			
1,6	10	3,6	8,1
5,2	10	2,4	5,4
52	10	1,2	2,7

$$u = s_w * t_p; (t_p - \text{Student-Faktor, zweiseitig, bei } n = 10 \text{ und } P = 95 \%: 2,262) [23]$$

Tab. 9 Präzision von Tag zu Tag für die Bestimmung von Furan in Ausatemluft

dotierte Konzentration [ng/l]	Anzahl der Messtage n	Standardabweichung (relativ) s_w [%]	Streubereich u (P = 95%) [%]
Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubgläser			
1,5	10	6,3	14,3
4,9	10	7,2	16,3
49	10	5,5	12,4
Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA			
1,6	10	5,0	11,3
5,3	10	4,0	9,0
53	10	2,1	4,8

$$u = s_w * t_p; (t_p - \text{Student-Faktor, zweiseitig, bei } n = 10 \text{ und } P = 95 \%: 2,262) [23]$$

2.13.2 Richtigkeit

Die Richtigkeit des Verfahrens wurde für drei verschiedene Furan-Konzentrationsniveaus im Arbeitsbereich 0,2 bis 75 ng/l ermittelt. Hierzu wurden jeweils 10 Kontrollproben, wie unter 2.5 beschrieben, hergestellt und analysiert. Die erhaltenen Wiederfindungsraten sind in Tabelle 10 aufgeführt.

Tab. 10 Richtigkeit der Bestimmung von Furan in Ausatemluft

eingestellte Konzentration [ng/l]	Anzahl der Messungen n	Standard-abweichung (relativ) s_w [%]	mittlere relative Wiederfindung r [%]	relative Wiederfindung; Bereich [%]
Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubgläser				
1,5	10	2,8	107	102–113
5,0	10	2,0	108	105–111
50	10	2,0	95	92–97
Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA				
1,6	10	3,6	92	87–98
5,2	10	2,4	97	94–101
52	10	1,2	90	88–92

2.13.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenze, siehe Tabelle 11, wurde in Anlehnung an das Kalibrierkurvenverfahren der DIN 32645 [24] ermittelt. Hierzu wurde eine Kalibrierfunktion im Bereich der erwarteten Nachweis- und Bestimmungsgrenze aufgenommen. Die Kalibrierpunkte waren äquidistant; kleinste und größte Konzentration der Kalibrierproben unterschieden sich um den Faktor 10. Die Kalibrierproben wurden durch Dotierung von Ausatemluftproben, analog zur Beschreibung in 2.4, erzeugt.

Tab. 11 Nachweis- und Bestimmungsgrenze für Furan in Ausatemluft

	Nachweisgrenze [ng/l]	Bestimmungsgrenze [ng/l]
Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubgläser		
Furan in Ausatemluft	0,02	0,06
Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA		
Furan in Ausatemluft	0,04	0,13

2.14 Lagerfähigkeit der Ausatemluftproben

Zur Beurteilung der Lagerfähigkeit der Ausatemluftproben erfolgten Lagerversuche bei verschiedenen Temperaturen, 4 °C, 20°C und 35 °C, über eine Woche.

Probenahmegefäß: 20-ml-Schraubglas

Von drei Personen ohne berufliche Furan-Exposition wurden 216 endexpiratorische Ausatemluftproben, 72 pro Person – dreimal 24 konsekutiv – als Matrixmaterial mit 20-ml-Schraubgläsern, wie unter Abschnitt 2.6 beschrieben, gewonnen. Pro Person wurden 63 Proben mit Furan, entsprechend Abschnitt 2.4, dotiert, zur Einstellung der Zielkonzentrationen 1,5 ng, 5,0 ng und 50 ng Furan pro Liter Ausatemluft in jeweils 21 Proben. Die Furan-Analysen erfolgten am Tag 0 (Ansatztag), 3 Proben je Person und Konzentration, sowie nach 4 und 7 Tagen, jeweils 9 Lagerproben je Person und Konzentration. Zusätzlich wurden 3 undotierte Proben pro Person und Konzentration zum Nachweis der Blindwertfreiheit analysiert.

Die Ergebnisse des Lagerversuchs sind in den Tabellen 12 und 13 dargestellt. Demnach nahmen die Furan-Konzentrationen in den Lagerproben mit der Lagerzeit und steigender Lagertemperatur tendenziell ab. Bei einer Lagerzeit von vier Tagen und einer Lagertemperatur von 35 °C betrug der Verlust maximal 16 %. Die Proben können deshalb grundsätzlich – auch bei sommerlichen Temperaturen – ungekühlt transportiert werden. Nach einer Lagerzeit von 7 Tagen zeigten die im Kühlschrank bei 4 °C gelagerten Proben mit maximal 14 % die geringsten Verluste. Deshalb sollten die Proben bis zur Analytik möglichst gekühlt bei 4 °C gelagert werden und ihre Analyse zeitnah nach der Probenahme, jedoch möglichst innerhalb einer Woche, erfolgen.

Probenahmegefäß: Gassammelrohr Typ BAuA

Die Durchführung des Lagerversuchs erfolgte analog der Beschreibung für die 20-ml-Schraubgläser. Die Ergebnisse des Versuchs sind in den Tabellen 14 und 15 dargestellt. Bei einer Lagerzeit von vier Tagen betrug der Verlust maximal 7 % – unabhängig von der Lagertemperatur. Die Proben können deshalb grundsätzlich – auch bei sommerlichen Temperaturen – ungekühlt transportiert werden. Nach einer Lagerzeit von 7 Tagen wurden Verluste von maximal 15 % beobachtet und das bei der erhöhten Lagertemperatur von 35°C. Bei den Lagertemperaturen 4 und 20 °C waren die Verluste noch geringer und unterschieden sich zwischen den beiden Temperaturen kaum. Damit können die Ausatemluftproben in Gassammelrohren auch ungekühlt, bei Raumtemperatur gelagert werden.

Die Lagerzeit wird verbunden mit einem entsprechenden Hinweis auf eine mögliche Konzentrationsunterschätzung am Messergebnis vermerkt.

Tab. 12 Lagerstabilität von Ausatemluftproben: Einfluss der Lagerzeit auf die Furan-Konzentration, Datenzusammenfassung ohne Unterscheidung nach der Lagertemperatur; Probenahmegefäße: 20-ml-Schraubgläser

Lagerzeit in Tagen	mittlere relative Wiederfindung in %		
	s _{rel.} in % (Probenanzahl)		
	Furan-Zielkonzentration		
	1,5 ng/l	5,0 ng/l	50 ng/l
0	100*	100*	100*
	1,6 (9)	2,1 (9)	1,1 (9)
4	92	90	89
	7,0 (27)	5,5 (27)	3,5 (27)
7	83	79	89
	8,8 (27)	7,8 (27)	4,4 (27)

* Wertsetzung – gemessene Konzentration gleich 100 %

Tab. 13 Lagerstabilität von Ausatemluftproben: Einfluss von Lagertemperatur- und –zeit auf die Furan-Konzentration; Probenahmegefäße: 20-ml-Schraubgläser

Lagertemperatur in °C	mittlere relative Wiederfindung in % s _{rel.} in % (Probenanzahl)		
	Furan-Zielkonzentration		
	1,5 ng/l	5,0 ng/l	50 ng/l
Lagerzeit 4 Tage			
4	97 5,0 (9)	95 2,0 (9)	91 2,4 (9)
20	93 4,3 (9)	91 1,1 (9)	88 2,2 (9)
35	85 4,8 (9)	84 3,0 (9)	86 3,3 (9)
Lagerzeit 7 Tage			
4	90 4,9 (9)	86 1,6 (9)	93 1,0 (9)
20	84 5,5 (9)	80 1,7 (9)	90 1,0 (9)
35	75 3,6 (9)	72 4,3 (9)	84 1,5 (9)

Tab. 14 Lagerstabilität von Ausatemluftproben: Einfluss der Lagerzeit; Datenzusammenfassung ohne Unterscheidung nach der Lagertemperatur; Probengefäße: Gassammelrohre Typ BAuA

Lagerzeit in Tagen	mittlere relative Wiederfindung in % s _{rel.} in % (Probenanzahl)		
	Furan-Zielkonzentration		
	1,5 ng/l	5,0 ng/l	50 ng/l
0	100* 2,8 (9)	100* 6,0 (9)	100* 1,4 (9)
4	93 6,0 (27)	99 5,4 (27)	97 2,7 (27)
7	95 4,8 (27)	87 7,1 (27)	93 2,6 (27)

* Wertsetzung – gemessene Konzentration gleich 100 %

Tab. 15 Lagerstabilität von Ausatemluftproben: Einfluss von Lagertemperatur- und –zeit; Probengefäße: Gassammelrohre Typ BAuA

Lagertemperatur in °C	mittlere relative Wiederfindung in % s_{rel} in % (Probenanzahl)		
	Furan-Zielkonzentration		
	1,5 ng/l	5,0 ng/l	50 ng/l
Lagerzeit 4 Tage			
4	93	100	97
	4,0 (9)	4,0 (9)	2,5 (9)
20	93	99	97
	8,7 (9)	4,6 (9)	2,7 (9)
35	93	98	95
	5,0 (9)	7,5 (9)	2,2 (9)
Lagerzeit 7 Tage			
4	95	88	93
	4,3 (9)	4,8 (9)	1,6 (9)
20	95	89	93
	5,7 (9)	5,9 (9)	2,6 (9)
35	94	85	92
	4,8 (9)	9,7 (9)	3,2 (9)

2.15 Störeinflüsse

Die Handhabung gasförmiger Proben und Kalibriermaterialien erfordert gasdichte Gefäße und Spritzen. Undichtigkeiten äußern sich in einer verringerten Präzision und Richtigkeit der Messungen. Die Ventilverschlusskappen der Verdünnungsflaschen für den statischen Gasansatz und die gasdichten Spritzen bzw. deren PTFE-gedichtete Kolben für die Gasdotierungen erlauben nur eine begrenzte Anzahl von Nutzungen. Sie sind deshalb regelmäßig zu ersetzen. Bewährt hat sich eine Protokollierung der Spritzenutzungen und ein Austausch nach ca. 50 Injektionen – besonders bei Spritzen bis zu einem Volumen von 100 µl.

Die für die Festphasenextraktion genutzte Carboxen/PDMS-Faser reichert Furan hervorragend an. Da Spuren von Furan auch in der Laborluft vorkommen können, sollte die Extraktionsfaser vor ihrer Nutzung, aber auch bei längerer Unterbrechung einer Analysensequenz, ausreichend ausgeheizt und auf Blindwertfreiheit geprüft werden.

3 Anwendungstest – Vergleich Nichtraucher versus Raucher

Hintergrund und Ziel. Mit einem Anwendungstest sollte die Leistungsfähigkeit des entwickelten Analysenverfahrens überprüft werden. Da bei Rauchern messbare Furan-Belastungen zu erwarten waren [20], wurden Ausatemluftproben von Rauchern als Testmaterial ausgewählt. Zur Kontrolle wurden zusätzlich Ausatemluftproben von Nichtrauchern in den Test einbezo-

gen. So sollte geklärt werden, ob die Furan-Belastungen der Ausatemluft von Rauchern mit dem zu testenden Analysenverfahren quantifizierbar sind und sich diese von Nichtrauchern unterscheiden. Gleichzeitig sollten Hinweise zur Reproduzierbarkeit der Beprobung von Ausatemluft gewonnen werden.

Methode. Die Ausatemluft von sechs Nichtrauchern und sieben Rauchern, alle älter als 18 Jahre und ohne berufliche Furan-Exposition, wurde auf ihre Furan-Belastung untersucht. Der Raucherstatus und der Kaffeekonsum wurden erfragt. Von jeder Person wurden am Probenahmetag jeweils konsekutiv zwei Proben am Morgen und zwei Proben am Nachmittag mit Gassammelrohren Typ BAuA gewonnen. Vor den Probenahmen wurde eine Karenzzeit hinsichtlich Rauchen und Kaffeekonsum von mindestens 20 Minuten eingehalten. Die Probenahmen und die Analysen erfolgten wie im Abschnitt 2 beschrieben. Zur Beurteilung der Integrität der Ausatemluftproben wurden ihre Kondensat- und Kohlendioxidgehalte bestimmt, siehe Abschnitt 2.7. Die externe Kalibrierung der Kohlendioxid-Messung erfolgte mittels kohlendioxiddotierter angefeuchteter Luftproben. Alle Personen erteilten schriftlich ihre Bereitschaft zur Teilnahme an dem Anwendungstest. Die Proben wurden bei der Probenahme anonymisiert.

Ergebnisse. Die Ergebnisse der Befragung, der Kondensat-, Kohlendioxid- und Furan-Bestimmungen sind in Tabelle 16 zusammengefasst. Die Integrität der Ausatemluftproben wurde durch ihre typischen Kondensat- und Kohlendioxidgehalte nachgewiesen. Die Furan-Belastungen der Nichtraucher lagen bei beiden Probenahmezeitpunkten unterhalb der Bestimmungsgrenze (BG) von 0,3 ng/l – errechnet aus der Tageskalibrierung. Dagegen wiesen alle Raucher eine quantifizierbare Furan-Belastung der Ausatemluft auf. Diese lag zwischen 1,1 und 15,7 ng Furan/l und stieg bei sechs der sieben Raucher über den Tag – teilweise deutlich – an, siehe Abbildung 8. Der mittlere Probenvariationskoeffizient für die gemessenen Furan-Konzentrationen der jeweils sieben Doppelproben der Raucher betrug am Morgen 4,6 % und am Nachmittag 3,4 %, berechnet nach [25]. Ein Einfluss des Kaffeekonsums auf die Furan-Belastung der Ausatemluft ist nicht erkennbar.

Diskussion. Ein Unterschied in der Furan-Belastung der Ausatemluft zwischen Nichtrauchern und Rauchern wurde auch von Sanchez und Sacks [26] beobachtet. Sie schlussfolgerten, dass Furan in der Ausatemluft ein Biomarker für aktives Rauchen sein könnte. Im National Health and Nutrition Examination Survey der CDC (USA) in dem Untersuchungen zur Furan-Hintergrundbelastung der US-Bevölkerung durch Furan-Messungen im Blut erfolgten [20], zeigten Raucher ebenfalls eine im Vergleich zu Nichtrauchern auffällig höhere Belastung. Bei den untersuchten Nichtrauchern ($n = 2086$) lag sie unterhalb der Nachweisgrenze der dort eingesetzten Messmethode von 25 ng/l. Dagegen wurde für die untersuchten Raucher ($n = 833$) eine Belastung von 57 ng Furan/l Blut für das 50. Perzentil ermittelt. Daraus lässt sich mit Hilfe des Blut-Luft-Verteilungskoeffizienten, hier mit 6,84 [16] angenommen, ein korrespondierender Median für die Konzentration in der Ausatemluft von ca. 8 ng/l abschätzen. Damit erscheinen die Messergebnisse des Anwendungstests plausibel, sowohl hinsichtlich des Belastungsunterschiedes zwischen Nichtrauchern und Rauchern als auch hinsichtlich des Belastungsniveaus der Raucher.

Die Messergebnisse für die Furankonzentration der jeweils konsekutiv gewonnenen Doppelproben (1. und 2. Probe) stimmen gut überein und dokumentieren eine hohe Reproduzierbarkeit der Ausatemluft-Beprobung.

Tab. 16 Datenzusammenfassung: Raucherstatus, Kaffeekonsum, Probenintegrität und Furan-Messdaten der Testpersonen

Person Nr.	Raucherstatus	Kaffeekonsum	Ausatemluft – am Morgen				Ausatemluft – am Nachmittag			
			Furan [ng/L]		Kohlendioxid [Vol.%]	Kondensat [mg]	Furan [ng/L]		Kohlendioxid [Vol.%]	Kondensat [mg]
			1./2. Probe	Mittelwert	1./2. Probe	1./2. Probe	1./2. Probe	Mittelwert	1./2. Probe	1./2. Probe
1	Nichtraucher	ja	< BG/< BG	< BG	3,2/3,7	23/28	< BG/< BG	< BG	3,7/3,7	29/24
2	Nichtraucher	ja	< BG/< BG	< BG	4,6/5,2	24/29	< BG/ < BG	< BG	4,4/4,8	27/26
3	Nichtraucher	nein	< BG/< BG	< BG	5,1/5,0	34/24	< BG/< BG	< BG	4,7/5,0	30/23
4	Nichtraucher	ja	< BG/< BG	< BG	3,4/4,2	17/18	< BG/< BG	< BG	3,8/3,7	9/13
5	Nichtraucher	ja	< BG/< BG	< BG	4,7/4,9	28/24	< BG/< BG	< BG	4,7/4,8	27/22
6	Nichtraucher	ja	< BG/< BG	< BG	5,2/5,0	60/63	< BG/< BG	< BG	5,0/5,3	64/61
7	Raucher	ja	1,1/1,1	1,1	4,0/3,7	30/30	2,5/2,6	2,6	4,3/4,3	23/25
8	Raucher	ja	3,2/3,3	3,3	4,7/4,9	31/25	6,1/5,9	6,0	4,8/4,1	22/21
9	Raucher	ja	2,9/2,9	2,9	5,4/5,2	42/46	7,6/8,6	8,1	5,2/5,2	36/41
10	Raucher	ja	11,2/12,5	11,8	4,8/5,2	13/14	12,8/12,3	12,5	6,2/5,7	14/12
11	Raucher	ja	5,3/6,5	5,9	4,4/5,7	25/30	2,4/2,4	2,4	5,0/4,4	30/23
12	Raucher	ja	11,8/10,8	11,3	7,5/6,3	10/17	16,1/15,4	15,7	6,2/6,2	11/18
13	Raucher	nein	3,9/4,1	4,0	4,4/4,9	30/29	9,8/10,4	10,1	5,1/5,1	29/31

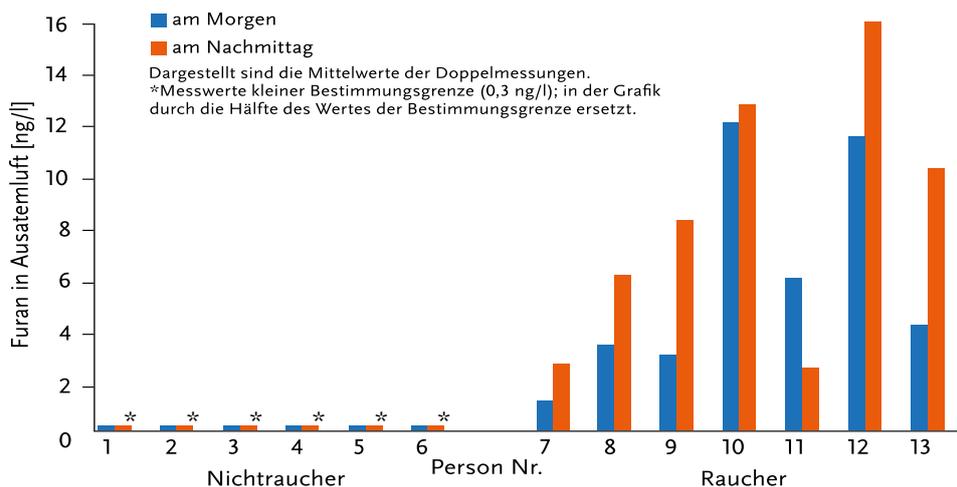


Abb. 8 Furan-Konzentration in Ausatemluft – Nichtraucher versus Raucher, Probenahmen jeweils am Morgen und am Nachmittag

4 Diskussion des Verfahrens

Die maximale Arbeitsplatz-Konzentration für Furan beträgt 0,056 mg/m³ [7], das sind 56 ng/l. Auch wenn bisher keine Publikationen mit Belastungsdaten beruflich Furan-Exponierter vorliegen, ist zu erwarten, dass die arbeitsschutzrelevanten Furan-Konzentrationen in der Ausatemluft in dieser Größenordnung und tiefer liegen, also im unteren Nanogramm-pro-Liter-Bereich. In diesem Bereich liegen auch die Furan-Konzentrationen in der Ausatemluft von Rauchern. Das vorgestellte gaschromatographische Analysenverfahren ermöglicht das Messen solcher Konzentrationen, wie durch einen Anwendungstest bei Rauchern gezeigt werden konnte.

Für das Verfahren wurde eine Bestimmungsgrenze von bis zu 0,06 ng Furan/l Ausatemluft ermittelt. Erreicht wird diese hohe Messempfindlichkeit vor allem durch die der Gaschromatographie vorgelagerte automatisierte Festphasenmikroextraktion.

Ausatemluft enthält viele flüchtige Substanzen, die wie Furan eine kleine Molmasse aufweisen. Zudem zeigt das Elektronenstoßionisations-Massenspektrum von Furan keine einzigartigen Massenfragmente. Um die Spezifität der Furan-Messung dennoch zu sichern, erfolgt nach der gaschromatographischen Auftrennung der Proben eine Tandem-Massenspektrometrie. Die so erhaltenen Messsignale zeigten keine relevanten Störungen durch Matrixbestandteile.

Präzision und Richtigkeit des Verfahrens sind ausreichend und liegen in Bereichen, wie sie für spurenanalytische Verfahren für das Biomonitoring von Furan [27, 28] und anderer flüchtiger organischer Verbindungen (VOCs) [27, 28] im Blut berichtet und akzeptiert werden. Messungen im Blut können hier als Referenz genutzt werden, wenn Furan-in-Ausatemluft als Surrogat-Parameter für den Parameter Furan-in-Blut betrachtet wird.

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

Die Beprobungen der Ausatemluft mittels Gassammelrohren besitzen eine hohe Reproduzierbarkeit. Der mittlere Probenvariationskoeffizient für die Furan-Konzentration lag bei konsekutiv gesammelten Doppelproben der Ausatemluft von sieben Rauchern unter 5 %. Dabei umfasst dieser Wert nicht nur die Streuung durch den Beprobungsvorgang, sondern auch

die der analytischen Messung. Für Beprobungen mit den 20-ml-Schraubgläsern liegen solche Messerfahrungen noch nicht vor.

Für die Qualitätssicherung ist bisher kein Kontrollprobenmaterial kommerziell verfügbar. Das Verfahren sieht deshalb seine Selbstherstellung vor. Die Kontrollproben werden dabei im Gegensatz zu den Kalibrierproben mit Dotierlösungen statt mit Dotiergasen erzeugt. Ein umgekehrtes Vorgehen erscheint grundsätzlich möglich, erfordert jedoch zunächst die Durchführung entsprechender Validierungsexperimente. Die Verwendung von Kontroll- und Kalibriermaterialien, die auf unterschiedlichen Wegen erzeugt wurden, verbessert das Erkennen von Kalibrierfehlern, wie sie z. B. durch die enorme Flüchtigkeit des Furans entstehen können.

Inwieweit die Messung des Parameters „Furan in Ausatemluft“ eine zuverlässige Beurteilung der Furan-Belastung einer Person erlaubt, ist noch durch entsprechende Validierungsstudien zu untersuchen. Das gilt auch für die Nutzung des Parameters zur Beurteilung des Raucherstatus einer Person, wie von Sanchez und Sacks [26] diskutiert. Das vorgestellte Analysenverfahren eignet sich für solche Studien als messmethodische Grundlage.

Literatur

- [1] Hoydonckx HE, Van Rhijn WM, Van Rhijn W, De Vos DE, Jacobs PA. (2007). Furfural and Derivatives. Ullmann's Encyclopedia of Industrial Chemistry. Weinheim: Wiley-VCH. doi: 10.1002/14356007.a12_119.pub2
- [2] IARC (International Agency for Research on Cancer) (1995). Furan. IARC monographs on the evaluation of the carcinogenic risk of chemicals to humans, Band 63, IARC, Lyon, FR, 393-407.
- [3] Batool Z, Xu D, Zhang X, Li X, Li Y, Chen Z, et al. (2021). A review on furan: Formation, analysis, occurrence, carcinogenicity, genotoxicity and reduction methods. Critical reviews in food science and nutrition. 61:395-406. doi: 10.1080/10408398.2020.1734532
- [4] Hartwig, A. and (2017). Furan [MAK Value Documentation in German language, 2017]. In: The MAK-Collection for Occupational Health and Safety (eds and). doi: 10.1002/3527600418.mb11000d0063
- [5] NIOSH. (2016). Immediately dangerous to life or health (IDLH) value profile: furan. By Dotson GS, Maier A, Parker A, Haber L.: US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, National Institute for Occupational Safety and Health, DHHS (NIOSH) Publication 2016-171, Cincinnati, OH.
- [6] Verordnung (EG) Nr. 1272/2008 Des Europäischen Parlaments und des Rates vom 16. Dezember 2008 über die Einstufung, Kennzeichnung und Verpackung von Stoffen und Gemischen, zur Änderung und Aufhebung der Richtlinien 67/548/EWG und 1999/45/EG und zur Änderung der Verordnung (EG) Nr. 1907/2006.
- [7] Deutsche Forschungsgemeinschaft. Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe (2021). MAK- und BAT-Werte-Liste 2021. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Mitteilung 57. German Medical Science, Düsseldorf 2021. doi: 10.34865/mbwl_2021_deu

- [8] U.S. Department of Health and Human Services (1993). Toxicology and carcinogenesis studies of furan (CAS No. 110-00-9) in F344 rats and B6C3F1 mice (gavage studies). National Toxicology Program technical report series 402. NIH Publication No. 93-2857.1-286.
- [9] Ausschuss für Gefahrstoffe (2006). Technische Regeln für Gefahrstoffe. Arbeitsplatzgrenzwerte. TRGS 900. Ausgabe: Januar 2006, zuletzt geändert und ergänzt: GMBI 2020, S. 902 [Nr. 42] (vom 27.10.2020).
- [10] Andres S, Schultrich K, Monien B, Buhrke T, Bakhiya N, Frenzel F, et al. (2017). Heat-induced contaminants in foodstuffs: Acrylamide, furan, and fatty acid esters of monochloropropanediols and glycidol. Bundesgesundheitsblatt, Gesundheitsforschung, Gesundheitsschutz. 60(7):737-44. doi: 10.1007/s00103-017-2564-3
- [11] Moortgat M, Schamp N, Van Langenhove H. (1992). Assessment of odour nuisance problems in Flanders: a practical approach. Studies in Environmental Science. 51: Elsevier. p. 447-52.
- [12] Crews C. (2009). Consumer exposure to furan from heat – processed food and kitchen air. EFSA Supporting Publications.6(9):30E.
- [13] U.S. Department of Health and Human Services (2011). Furan. In: Report on Carcinogens. Twelfth Edition. 205-7.
- [14] Kedderis GL, Carfagna MA, Held SD, Batra R, Murphy JE, Gargas ML. (1993). Kinetic analysis of furan biotransformation by F-344 rats in vivo and in vitro. Toxicology and applied pharmacology.123(2):274-82. doi: 10.1006/taap.1993.1246
- [15] Burka LT, Washburn KD, Irwin RD. (1991). Disposition of [¹⁴C]furan in the male F344 rat. J Toxicol Environ Health.34(2):245-57. doi: 10.1080/15287399109531564
- [16] Kramer C, Mochalski P, Unterkofler K, Agapiou A, Ruzsanyi V, Liedl KR. (2016). Prediction of blood:air and fat:air partition coefficients of volatile organic compounds for the interpretation of data in breath gas analysis. J Breath Res.10(1):017103. doi: 10.1088/1752-7155/10/1/017103
- [17] Mochalski P, King J, Klieber M, Unterkofler K, Hinterhuber H, Baumann M, et al. (2013). Blood and breath levels of selected volatile organic compounds in healthy volunteers. The Analyst.138(7):2134-45. doi: 10.1039/c3an36756h
- [18] Krotoszynski BK, Bruneau GM, O'Neill HJ. (1979). Measurement of Chemical Inhalation Exposure in Urban Population in the Presence of Endogenous Effluents. Journal of analytical toxicology.3(6):225-34. doi: 10.1093/jat/3.6.225
- [19] Conkle JP, Camp BJ, Welch BE. (1975). Trace composition of human respiratory gas. Arch Environ Health.30(6):290-5. doi: 10.1080/00039896.1975.10666702

- [20] U. S. Department of Health and Human Services. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Environmental Health (2021). Fourth national report on human exposure to environmental chemicals. Updated tables, March 2021: volume four: Analysis of Chemicals Found in Cigarette Smoke in a Special Sample of U.S. Adults, NHANES 2011-2016.
https://stacks.cdc.gov/view/cdc/105343/cdc_105343_DS1.pdf
- [21] Ziener C-E, Braunsdorf P-P. (2014). Trace analysis in end-exhaled air using direct solvent extraction in gas sampling tubes: tetrachloroethene in workers as an example. International journal of analytical chemistry. 2014;904512. doi: 10.1155/2014/904512
- [22] Ziener C-E. (2014). Biomonitoring in Ausatemluft am Beispiel Tetrachlorethen-Exponierter. Zentralblatt für Arbeitsmedizin, Arbeitsschutz und Ergonomie.64(6):397-400.
doi: 10.1007/s40664-014-0071-z
- [23] Bader M, Barr D, Göen T, Schaller KH, Scherer G, Angerer J (2010). Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J, Hartwig A (Hrsg.) Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Bd 2: Analysen in biologischem Material, 19.Lieferung. Wiley-VCH, Weinheim, 284-336.
doi: 10.1002/3527600418.bireliabd0019
- [24] DIN (Deutsches Institut für Normung) (Hrsg) (2008). DIN 32645:2008-11. Chemische Analytik – Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen – Begriffe, Verfahren, Auswertung. Beuth, Berlin. doi: 10.31030/1465413
- [25] Haefelfinger, P., Wall, M. (1981). Ermittlung der Vergleichbarkeit einer Analysenmethode im Falle der Bestimmung von Medikamenten in Plasma. Z. Anal. Chem. 307, 271-276.
doi 10.1007/BF00496165.
- [26] Sanchez JM, Sacks RD. (2006). Development of a multibed sorption trap, comprehensive two-dimensional gas chromatography, and time-of-flight mass spectrometry system for the analysis of volatile organic compounds in human breath. Analytical chemistry. 2006;78(9):3046-54. doi: 10.1021/ac060053k
- [27] Centers for Disease Control and Prevention (CDC). National Center for Environmental Health (USA) (2018). Laboratory Procedure Manual. Volatile Organic Compounds (VOCs) & Trihalomethanes/MTBE. Whole Blood. Headspace Solid-Phase Microextraction with Benchtop GC MS. (Version vom 27.11.2018).
- [28] Göen T, Müller J, Hoppe H-W, Hartwig A & MAK Commission (2018). Aromaten im Blut mittels Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion [Biomonitoring Methods in German language]. In The MAK-Collection for Occupational Health and Safety (eds and). doi: 10.1002/3527600418.bi7143d0022

Anhang 1 – Volumenschwankung der 20-ml-Schraubgläser

Untersuchung und Bewertung der Volumenschwankung einer Stichprobe der 20-ml-Schraubgläser, die zur Herstellung der Kalibrierstandards verwendet werden.

Hersteller der Gläser Glastechnik Gräfenroda GmbH, Gräfenroda
 Produktnummer GHS6B-20R-SWFR16-H
 Nennvolumen 20 ml

Ergebnis der gravimetrischen Volumenbestimmung:
 Umfang der Stichprobe: 130 Stück

Minimum	Mittelwert	Maximum
19,276 ml	19,464 ml	19,732 ml
Abweichung vom Mittelwert		Abweichung vom Mittelwert
0,188 ml		0,268 ml

Standardabweichung: 0,093 ml; relativ 0,48 %

Bewertung der Volumenschwankung

Als Referenz für die Bewertung der Volumenschwankung lassen sich die Volumen-Genauigkeitsanforderungen an 20-ml-Messkolben heranziehen:

DIN EN ISO 1042 „Laborgeräte aus Glas – Messkolben“ (August 1999)

Messkolben – Nennvolumen 20 ml – Grenzabweichungen

Genauigkeitsklasse	Enghals	Weithals
Klasse A	± 0,040 ml	± 0,060 ml
Klasse B	± 0,080 ml	± 0,120 ml

Die Spannweite der Einzelvolumen der 20-ml-Schraubgläser ist deutlich größer als die bei Messkolben akzeptierten Spannweiten und das mittlere tatsächliche Volumen ist mit 19,5 ml 0,5 ml niedriger als das Nennvolumen. Damit führt die Nutzung des Nennvolumens oder die des mittleren tatsächlichen Volumens der 20-ml-Schraubgläser zu Ungenauigkeiten bei der Konzentrationsberechnung der Kalibrierstandards. Die Genauigkeit der Konzentrationsberechnungen kann durch Verwendung des jeweils tatsächlichen Volumens eines Glases erhöht werden.

Anhang 2 – Volumenschwankung der Gassammelrohre Typ BAuA

Untersuchung und Bewertung der Volumenschwankung einer Stichprobe der Gassammelrohre Typ BAuA, die zur Herstellung der Kalibrierstandards verwendet werden.

Gassammelrohr Typ BAuA Sonderanfertigung/8099-ZGSR-205/20-H
Hersteller Glastechnik Gräfenroda GmbH, Gräfenroda

Ergebnis der gravimetrischen Volumenbestimmung:
Umfang der Stichprobe: 750 Stück

Minimum	Mittelwert	Maximum
36,564 ml	37,512 ml	38,515 ml
Abweichung vom Mittelwert		Abweichung vom Mittelwert
0,948 ml		1,003 ml

Standardabweichung: 0,135 ml; relativ 0,36 %

Bewertung der Volumenschwankung

Als Referenz für die Bewertung der Volumenschwankung lassen sich die Volumen-Genauigkeitsanforderungen an 50-ml-Messkolben heranziehen:

DIN EN ISO 1042 „Laborgeräte aus Glas – Messkolben“ (August 1999)

Messkolben – Nennvolumen 50 ml – Grenzabweichungen

Genauigkeitsklasse	Enghals	Weithals
Klasse A	± 0,060 ml	± 0,100 ml
Klasse B	± 0,120 ml	± 0,200 ml

Die Spannweite der Einzelvolumen der Gassammelrohre ist deutlich größer als die bei Messkolben, vergleichbaren Volumens, akzeptierten Spannweiten. Die Genauigkeit der Konzentrationsberechnungen kann durch Verwendung des jeweils tatsächlichen Volumens eines Gassammelrohres erhöht werden.

Zitiervorschlag

Ziener, Chris-Elmo; Otto, Charleen; Lorenz Contreras, Otto (2024). Ein Analysenverfahren zur Bestimmung von Furan in Ausatemluft für ein Biomonitoring Furan-Exponierter. Dortmund: Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin (baua: Fokus). DOI 10.21934/baua:fokus20240102. Februar2024.

Im Text wird eine geschlechtergerechte Sprache verwendet. Dort, wo das nicht möglich ist oder die Lesbarkeit eingeschränkt würde, gelten die personenbezogenen Bezeichnungen für alle Geschlechter.