

1-Bromopropane and 2-bromopropane – Determination of 1-bromopropane and 2-bromopropane in urine by dynamic headspace GC/MS

[1- und 2-Bromopropan – Bestimmung von 1- und 2-Bromopropan in Urin mittels dynamischer Headspace GC/MS]

Biomonitoring Methods in German language

B. Roßbach¹, E. Rißler¹, L.T. Budnik², S. Finger², Th. Göen^{3,*}, A. Hartwig^{4,*}, MAK Commission^{5,*}

DOI: 10.1002/3527600418.bi10694d0022

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 verified the presented biomonitoring method.

The analytical method described herein permits the sensitive determination of both unmetabolised 1-bromopropane and 2-bromopropane in urine. Prior to the determination using GC-MS in the Single-Ion-Mode (SIM), the analytes are extracted and enriched using Headspace Solid Phase Dynamic Extraction (SPDE). To this end, the urine samples are incubated at 50 °C and the analytes are extracted from the gas phase using SPDE. The headspace extract is then injected into the gas chromatograph for separation and mass spectrometric analysis. Calibration standards are prepared in urine and processed in the same way as the samples to be analysed. Deuterated benzene is used as the internal standard (IS).

Keywords

1-Bromopropan; 2-Bromopropan; Urin; Biomonitoring; Analysen in biologischem Material; Headspace-Solid Phase Dynamic Extraction; HS-SPDE; Gaschromatographie-Massenspektrometrie; GC-MS

Author Information

¹ Entwickler der Methode, Institut für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Johannes Gutenberg-Universität Mainz, Obere Zahlbacher Straße 67, 55131 Mainz

² Prüfer der Methode, Zentralinstitut für Arbeitsmedizin und Maritime Medizin (ZfAM), Marckmannstraße 129 b, Haus 3, 20539 Hamburg

³ 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

⁴ 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

⁵ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* Email: Th. Göen (thomas.goen@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

1- und 2-Brompropan – Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Urin mittels dynamischer Headspace-GC/MS

Matrix:	Urin
Arbeitsstoffe:	1-Brompropan und 2-Brompropan
Analyt. Messprinzip:	Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (HS-GC/MS)
Abgeschlossen im:	Oktober 2013

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

Arbeitsstoff	CAS	Parameter	CAS
1-Brompropan	106-94-5	1-Brompropan	106-94-5
2-Brompropan	75-26-3	2-Brompropan	75-26-3

Zusammenfassung

Das beschriebene Analysenverfahren ermöglicht die sensitive Bestimmung von nicht metabolisiertem 1- und 2-Brompropan im Urin. Die Bestimmung der Analyten erfolgt mittels GC-MS im Single-Ion-Modus (SIM) nach Extraktion und Anreicherung der Analyten mit Headspace-Solid Phase Dynamic Extraction (SPDE). Dazu werden die Urinproben bei 50 °C inkubiert, die Analyten aus der Gasphase extrahiert und die angereicherten Analyten in den Gaschromatographen überführt und massenspektrometrisch analysiert. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Urin angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben. Als interner Standard (IS) wird deuteriertes Benzol eingesetzt.

Zuverlässigkeitskriterien des Verfahrens

1-Brompropan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,83 \%, 2,34 \%$ bzw. 2,41 %
	Streubereich	$u = 9,37 \%, 5,73 \%$ bzw. 5,90 %
	bei dotierten Konzentrationen von 0,22 µg, 2,17 µg bzw. 16,3 µg 1-Brompropan pro Liter Urin und n = 7 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,76 \%, 2,05 \%$ bzw. 2,91 %
	Streubereich	$u = 16,5 \%, 5,02 \%$ bzw. 7,12 %
	bei dotierten Konzentrationen von 0,22 µg, 2,17 µg bzw. 16,3 µg 1-Brompropan pro Liter Urin und n = 7 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 95,3 \%, 106 \%$ bzw. 107 %
	bei dotierten Konzentrationen von 0,22 µg, 2,17 µg bzw. 16,3 µg 1-Brompropan pro Liter Urin und n = 7 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,01 µg 1-Brompropan pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	0,03 µg 1-Brompropan pro Liter Urin	

2-Brompropan

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,89 \%, 3,47 \%$ bzw. 6,08 %
	Streubereich	$u = 16,9 \%, 8,49 \%$ bzw. 14,9 %
	bei dotierten Konzentrationen von 0,21 µg, 2,10 µg bzw. 15,7 µg 2-Brompropan pro Liter Urin und n = 7 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,00 \%, 5,50 \%$ bzw. 6,77 %
	Streubereich	$u = 17,1 \%, 13,5 \%$ bzw. 16,6 %
	bei dotierten Konzentrationen von 0,21 µg, 2,10 µg bzw. 15,7 µg 2-Brompropan pro Liter Urin und n = 7 Bestimmungen	

Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 88,0 \%$, $92,3 \%$ bzw. 108 % bei dotierten Konzentrationen von $0,21 \mu\text{g}$, $2,10 \mu\text{g}$ bzw. $15,7 \mu\text{g}$ 2-Brompropan pro Liter Urin und $n = 7$ Bestimmungen
Nachweisgrenze:	$0,01 \mu\text{g}$ 2-Brompropan pro Liter Urin	
Bestimmungsgrenze:	$0,04 \mu\text{g}$ 2-Brompropan pro Liter Urin	

Allgemeine Informationen zu 1- und 2-Brompropan

1-Brompropan wird überwiegend als Lösungsmittel für Fette, Wachse oder Harze eingesetzt. Ein Anwendungsbereich ist beispielsweise die Entfettung von Metallteilen, optischen Instrumenten oder elektronischen Bauteilen. Als weitere Einsatzbereiche sind die Verwendung als Lösungsmittel in Sprühklebern oder als Synthesebaustein zur Herstellung von Pharmaka, Insektiziden, quartären Ammoniumverbindungen, Geschmacksstoffen oder Duftstoffen beschrieben. 1-Brompropan wird zudem als Ersatzstoff für Substanzen eingesetzt, die die Ozonschicht schädigen. Herstellungsbedingt kann 1-Brompropan durch kleine Mengen an 2-Brompropan verunreinigt sein. Durch verbesserte Herstellungsverfahren konnte der Anteil von 2-Brompropan zwischenzeitlich von 0,1 bis 0,2 % auf 0,05 % und weniger reduziert werden [Hartwig 2011; NTP 2013; Valentine et al. 2007].

Als kritische Eigenschaften von 1-Brompropan werden dessen irritative, neurotoxische, fertilitätsbeeinträchtigende und kanzerogene Wirkung genannt. Aufgrund von Ergebnissen aus Langzeitstudien mit Ratten und Mäusen ist die Verbindung als krebserzeugend für den Menschen anzusehen und wurde von der Kommission in die Kanzerogenitäts-Kategorie 2 eingestuft. Für 2-Brompropan wurden ebenfalls neurotoxische Eigenschaften nachgewiesen. Im Tierversuch konnte nach inhalativer Exposition systemisch verfügbares 1-Brompropan nachgewiesen werden. Zudem ist die Verbindung in der MAK- und BAT-Werte-Liste mit „H“ markiert, da auch bei dermalen Exposition eine Aufnahme toxikologisch relevanter Mengen möglich ist [DFG 2018; Hartwig 2011].

Die Ausscheidung von resorbiertem 1-Brompropan erfolgt bei Nagern überwiegend durch Exhalation der unveränderten Substanz bzw. durch Exhalation flüchtiger Stoffwechselprodukte wie z. B. Kohlenstoffdioxid. Ein weiterer wichtiger Eliminationsweg ist die Ausscheidung von Metaboliten mit dem Urin, wobei es entweder zu einer direkten Konjugation mit Glutathion und anschließendem Abbau zur *S-n*-Propylmerkaptursäure kommt oder zu einer CYP450-vermittelten oxidativen Verstoffwechselung über 1-Brom-2-hydroxypropan, aus dem seinerseits zahlreiche Folgeprodukte hervorgehen können. Eine eingehende Darstellung des Metabolismus von 1-Brompropan findet sich u. a. in der entsprechenden Begründung der Kommission [Hartwig 2011]. Die Konzentration der *S-n*-Propylmerkaptursäure im Urin kann zum quantitativen Nachweis der inneren Belastung mit 1-Brompropan herangezogen werden. Der Zusammenhang zwischen der Konzentration von 1-Brompropan in der Arbeitsplatzluft und diesem Marker ist durch eine EKA-Korrelation beschrieben [DFG 2018; Drexler und Hartwig 2011]. Ein entsprechendes

Analyseverfahren, das u. a. auch eine Quantifizierung der isomeren, metabolisch aus 2-Brompropan entstehenden, *S-iso*-Propylmerkaptursäure ermöglicht, wurde in der Methodensammlung der Kommission bereits veröffentlicht [Eckert et al. 2016].

Neben den genannten Merkaptursäuren wurden in der Vergangenheit auch Bromid im Urin sowie unverändertes Brompropan im Urin zum Nachweis einer Exposition gegen 1-Brompropan herangezogen. Hierbei fand sich insbesondere für das nicht verstoffwechselte 1-Brompropan im Nachschichturin eine Korrelation zur Luftkonzentration. Nach Schätzungen werden jedoch nur 0,002 % der inhalativ aufgenommenen Menge an 1-Brompropan unverändert im Urin ausgeschieden [Ichihara et al. 2004; Kawai et al. 2001]. Bei Luftkonzentrationen am unteren Ende der EKA-Korrelation (≤ 1 ppm) sind nach Kawai et al. [2001] 1-Brompropankonzentrationen von 0,6 $\mu\text{g/L}$ Urin und niedriger zu erwarten. Das nachfolgend beschriebene Verfahren soll einen sicheren Nachweis von 1-Brompropan und 2-Brompropan auch in diesem niedrigen Konzentrationsbereich ermöglichen.

Inhaltsverzeichnis

1	Grundlage des Verfahrens	356
2	Geräte, Chemikalien und Lösungen	356
2.1	Geräte	356
2.2	Chemikalien	357
2.3	Interner Standard	357
2.4	Vergleichsstandards	357
3	Probenahme und Probenaufbereitung	359
3.1	Probenahme	359
3.2	Probenaufbereitung	359
4	Instrumentelle Arbeitsbedingungen	360
4.1	Headspace-SPDE	360
4.2	Gaschromatographie	360
4.3	Massenspektrometrie	360
5	Analytische Bestimmung	361
6	Kalibrierung	361
7	Berechnung der Analysenergebnisse	362
8	Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung	362
9	Beurteilung des Verfahrens	362
9.1	Präzision	362
9.2	Richtigkeit	363
9.3	Matrixeffekte	363
9.4	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	364
9.5	Störeinflüsse	365
10	Diskussion des Verfahrens	366
11	Literatur	368
12	Anhang	370

1 Grundlage des Verfahrens

Das beschriebene Analysenverfahren ermöglicht die sensitive Bestimmung von nicht metabolisiertem 1- und 2-Brompropan im Urin. Die Bestimmung der Analyten erfolgt mittels GC-MS im Single-Ion-Modus (SIM) nach Extraktion und Anreicherung der Analyten mit Headspace-Solid Phase Dynamic Extraction (SPDE). Dazu werden die Urinproben bei 50 °C inkubiert, die Analyten aus der Gasphase extrahiert und die angereicherten Analyten in den Gaschromatographen überführt und massenspektrometrisch analysiert. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Urin angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben. Als interner Standard (IS) wird deuteriertes Benzol eingesetzt.

2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

2.1 Geräte

- Gaschromatograph mit Split/Splitless-Injektor, massenselektivem Detektor (MSD) und Datenverarbeitungssystem
- Automatischer Probengeber mit SPDE-Option (z. B. Chromtech GmbH), im Einzelnen bestehend aus:
 - Combi-PAL-Probengebersystem mit Steuerungssoftware („Cycle Composer“)
 - Gasdichte 2,5 mL-Spritze
 - Extraktionskanüle 74 × 0,8 mm mit konischer Spitze und seitlicher Öffnung, Adsorbensbelegung: Polydimethylsiloxan mit 10 % Aktivkohle (50 µm Filmdicke)
 - Spritzenthermostat
 - Probenthermostat („Single Magnet Mixer“)
 - Thermostat zur Kühlung der Extraktionskanüle („Extraction Cooler“)
 - Vorrichtung zum Spülen und Ausheizen der Extraktionskanüle („Flush Station“)
 - Vorrichtung zur Aufnahme des Desorptionsgases in die Spritze nach erfolgter Extraktion („Gas Station“)
- Gaschromatographische Säule: VF-WAXms (modifiziertes Polyethylenglykol) 60 m × 0,25 mm × 0,5 µm (z. B. Agilent Technologies)
- 20 mL-Headspace-Gewindegläschen (z. B. CS-Chromatographie Service GmbH)
- Magnetische Headspace-Schraubkappen mit PTFE-kaschierten Septen (z. B. CS-Chromatographie Service GmbH)
- 8 mL-Gewindegläschen mit Schraubkappen und PTFE-kaschierten Septen (z. B. CS-Chromatographie Service GmbH)
- Mikroliterspritzen 1–10 µL bzw. 10–100 µL (z. B. VWR)
- Mikroliterpipetten, variabel zwischen 10 und 100 µL sowie zwischen 100 und 1000 µL mit passenden Pipettenspitzen (z. B. Eppendorf)
- Handdispenser zur Zugabe von 2 µL-Aliquoten (z. B. Eppendorf Multipette)
- 10 mL- und 100 mL-Messkolben (z. B. Brand)

- Analysenwaage (z. B. Mettler-Toledo)
- Urinsammelgefäße aus Glas mit PTFE-kaschiertem Schraubverschluss (z. B. VWR)

2.2 Chemikalien

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

- Aceton (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 1.00012)
- Benzol-d₆, 99,5 % (z. B. Dr. Ehrenstorfer Nr. C10535200)
- 1-Brompropan, 99 % (z. B. Sigma-Aldrich Nr. B78106)
- 2-Brompropan, 99 % (z. B. Sigma-Aldrich Nr. B78114)
- Methanol (z. B. Merck Nr. 1.06007)
- Tetraethylglykoldimethylether, 99 % (z. B. Sigma-Aldrich Nr. 172405)
- Helium 5.0 (z. B. Linde)
- Stickstoff 5.0 (z. B. Linde)
- Bidest. Wasser

2.3 Interner Standard

• IS-Stammlösung

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 9 mL Tetraethylglykoldimethylether vorgelegt. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze werden 3 µL Benzol-d₆ (Dichte 0,950 mg/µL), entsprechend einer Masse von 2,85 mg, hinzugegeben. Der Kolben wird mit Tetraethylglykoldimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Die Konzentration der resultierenden Stammlösung beträgt 285 mg/L.

• IS-Dotierlösung

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 8 mL Tetraethylglykoldimethylether vorgelegt. Mit Hilfe einer Pipette werden 400 µL der IS-Stammlösung hinzugegeben und der Kolben wird mit Tetraethylglykoldimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Die Konzentration der resultierenden Dotierlösung beträgt 11,4 mg/L.

Die Lösungen sind nach dem Umfüllen in 8 mL-Gewindegläschen bei +4 °C mindestens sechs Monate haltbar.

2.4 Vergleichsstandards

• Stammlösung

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 9 mL Tetraethylglykoldimethylether vorgelegt. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze werden je 2 µL 1-Brompropan (Dichte 1,354 mg/µL) und 2-Brompropan (Dichte 1,310 mg/µL),

entsprechend einer Masse von 2,708 mg bzw. 2,620 mg hinzugegeben und der Kolben wird mit Tetraethylenglykoldimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Für die Stammlösung ergeben sich Konzentrationen von 270,8 mg 1-Brompropan/L und 262,0 mg 2-Brompropan/L.

- Dotierlösung I

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 5 mL Tetraethylenglykoldimethylether vorgelegt, anschließend wird der Kolben verschlossen und gewogen. Mittels einer geeigneten Pipette werden etwa 2,0 mL der Stammlösung hinzugegeben und der Kolben wird erneut verschlossen und gewogen. Anschließend wird der Kolben mit Tetraethylenglykoldimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Durch Differenzbildung wird die Masse der zugesetzten Stammlösung ermittelt und diese mit Hilfe der Dichte des Lösungsmittels Tetraethylenglykoldimethylether (1,009 g/mL) in das entsprechende Volumen umgerechnet. Bei einem Zusatz von exakt 2,0 mL der Stammlösung ergeben sich für die resultierende Lösung Konzentrationen von 54,2 mg 1-Brompropan und 52,4 mg 2-Brompropan je Liter.

- Dotierlösung II

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 9 mL Tetraethylenglykoldimethylether vorgelegt. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze werden 100 µL der Stammlösung hinzugegeben und der Kolben wird mit Tetraethylenglykoldimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Für diese Lösung ergeben sich Konzentrationen von 2,71 mg 1-Brompropan und 2,62 mg 2-Brompropan je Liter.

- Dotierlösung III

In einem mit Stickstoff vorgespülten 10 mL-Messkolben werden ca. 9 mL Tetraethylenglykoldimethylether vorgelegt. Mit Hilfe einer Mikroliterspritze werden 4 µL der Stammlösung hinzugegeben und der Kolben wird mit Tetraethylenglykol-

Tab. 1: Pipettierschema zur Herstellung der Vergleichsstandards in Poolurin.

Vergleichsstandard	Dotierlösung	Volumen Poolurin	Volumen Dotierlösung	1-Brompropankonz.	2-Brompropankonz.
		[µL]	[µL]	[µg/L]	[µg/L]
1	–	5000	0	0	0
2	III	5000	10	0,22	0,21
3	II	5000	2	1,08	1,05
4	II	5000	10	5,42	5,24
5	I	5000	2	21,7	21,0

dimethylether bis zur Marke aufgefüllt. Die Konzentrationen der resultierenden Lösung betragen 0,108 mg 1-Brompropan und 0,105 mg 2-Brompropan je Liter.

Die Stammlösung und die Dotierlösungen sind nach dem Umfüllen in 8 mL-Gewindegläsern bei +4 °C mindestens sechs Monate haltbar.

Mit Hilfe der Dotierlösungen können durch Verdünnung mit Poolurin Vergleichsstandards in einem Konzentrationsbereich von ca. 0,02 bis 100 µg/L hergestellt werden. Abhängig von den zu erwartenden Analytenkonzentrationen ist eine Fünfpunktkalibrierung bestehend aus einer undotierten Urinprobe und vier Vergleichsstandards im Konzentrationsbereich zwischen 0,2 und 20 µg/L in den meisten Fällen ausreichend. Diese wurde auch zur Ermittlung der Präzisions- und Wiederfindungsdaten verwendet (siehe Abschnitt 9).

Die Herstellung der Vergleichsstandards erfolgt direkt in den zur Analyse verwendeten 20 mL-Headspace-Gläschen. Hierzu werden diese zunächst für ca. 15 s mit Stickstoff vorgespült und lose durch Auflegen der Schraubkappen verschlossen. Anschließend werden jeweils 5 mL Poolurin in die Gläsern pipettiert. Die Dotierlösungen werden mit Mikroliterspritzen gemäß dem in Tabelle 1 gezeigten Schema in die vorbereiteten Gläsern gegeben.

Die Vergleichsstandards sollen möglichst für jede Analysenserie frisch angesetzt und sofort analysiert werden. Von einer Lagerung der hergestellten Vergleichsstandards ist abzuraten (siehe Abschnitt 9.5).

3 Probenahme und Probenaufbereitung

3.1 Probenahme

Die Urinproben werden in verschließbaren Glasgefäßen mit PTFE-kaschierten Schraubverschlüssen gesammelt. Hierbei ist auf eine kontaminationsfreie Umgebung zu achten. Unmittelbar im Anschluss an die Urinabgabe sollte ein 5 mL-Aliquot der Probe in ein bereitstehendes, mit Stickstoff vorgespültes 20 mL-Headspace-Gewindegläsern überführt werden.

Im Headspace-Gläschen kann die Probe nur wenige Tage im Kühlschrank gelagert werden. Eine längerfristige Lagerung von Proben (über eine Woche) ist auch bei Kühlung mit Analytverlusten verbunden.

3.2 Probenaufbereitung

5 mL der Urinprobe werden mit 2 µL der IS-Dotierlösung versetzt. Dazu wird das Headspace-Gläschen aufgeschraubt, mittels Handdispenser werden 2 µL der IS-Dotierlösung zugesetzt und das Gläsern wird sofort wieder verschlossen. Die Probe wird durch Umschwenken gut vermischt. Die resultierende Konzentration des internen Standards in der Probe beträgt 4,56 µg/L.

4 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

4.1 Headspace-SPDE

Inkubation:	18 min bei 50 °C
Sorptionsmittel:	Polydimethylsiloxan mit 10 % Aktivkohle
Spritzentemperatur:	60 °C
Kanülentemperatur:	–5 °C
Extraktionsvolumen:	1250 µL
Hubzahl:	40
Flussrate bei Extraktion:	200 µL/s
Desorptionsgas:	Stickstoff 5.0
Desorptionsvolumen:	250 µL
Desorptionstemperatur:	250 °C (GC-Injektor)
Desorptionsgeschwindigkeit:	50 µL/s
Spülvorgang:	18 min bei 250 °C (Spülen mit Stickstoff)

4.2 Gaschromatographie

Kapillarsäule:	Material:	Fused Silica
	Stationäre Phase:	VF-WAXms
	Länge:	60 m
	Innerer Durchmesser:	0,25 mm
	Filmdicke:	0,5 µm
Detektor:	MSD	
Temperaturen:	Säule:	Ausgangstemperatur 38 °C, 2 min isotherm; Anstieg mit 5 °C/min auf 90 °C, Anstieg mit 30 °C/min auf 220 °C, 5 min isotherm
	Injektor:	250 °C
	Transfer line:	280 °C
	Helium 5.0	
	Fluss:	1,5 mL/min, konstant
Trärgas:		
Injektionsvolumen:	250 µL	
Split:	1:10	

4.3 Massenspektrometrie

Ionisationsart:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV

Quellentemperatur:	230 °C
Quadrupoltemperatur:	150 °C
Dwell time:	100 ms
Detektionsmodus:	Single Ion Monitoring

Alle Parameter sind Richtwerte und gegebenenfalls nach Herstellerangaben zu optimieren.

5 Analytische Bestimmung

Die nach Abschnitt 3.2 aufbereiteten Proben werden mit Hilfe des beschriebenen SPDE-Systems extrahiert. Zur Analyse mittels GC/MS werden die Analyten im GC-Injektor thermisch von der Anreicherungsphase desorbiert und mit Hilfe des Desorptionsgases auf die Säule des GC/MS-Systems überführt. Zur Identifizierung und Quantifizierung der Analyten werden die zeitlichen Verläufe der in Tabelle 2 genannten Ionenspuren im SI-Modus registriert. In jeder Analysenserie werden zwei Qualitätskontrollproben (siehe Abschnitt 8) sowie ein Reagenzienleerwert bestehend aus bidestilliertem Wasser mit analysiert.

Die in Tabelle 2 angegebenen Retentionszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhaltens der Analyten zu überzeugen. In Abbildung 1 (im Anhang) ist beispielhaft das Chromatogramm einer dotierten Poolurinprobe dargestellt.

Tab. 2: Retentionszeiten und detektierte Ionenspuren zur Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Urin.

Analyt	Retentionszeit	Ionenspur [m/z]	
	[min]	Quantifier	Qualifier
2-Brompropan	6,17	122	124
1-Brompropan	7,32	122	124
Benzol- d_6 (IS)	9,52	84	82

6 Kalibrierung

Die nach Abschnitt 2.4 hergestellten Vergleichsstandards werden analog zu dem Probenmaterial gemäß Abschnitt 3 aufgearbeitet und unter den in den Abschnitten 4 und 5 beschriebenen Arbeitsbedingungen analysiert.

Die Kalibriergeraden werden erstellt, indem der Quotient aus der Peakfläche des Analyten und der Peakfläche des IS gegen die jeweils dotierte Konzentration aufgetragen wird. Die Kalibriergeraden verlaufen für beide Analyten zwischen der Nachweisgrenze und 100 µg/L linear. Als üblicher Arbeitsbereich hat sich eine Kalibrierung bis 20 µg/L in den meisten Fällen als mehr als ausreichend erwiesen. In Abbildung 2 sind beispielhaft die Kalibriergeraden beider Analyten dargestellt.

7 Berechnung der Analysenergebnisse

Die Berechnung des Analytgehaltes in den Urinproben erfolgt mithilfe der zur Analysenserie gehörenden Kalibrierfunktion (Abschnitt 6). Zur Bestimmung des Analytgehaltes einer Urinprobe wird der Quotient aus der jeweiligen Peakfläche der Analyten und des IS bestimmt und in die nach Abschnitt 6 erstellte Kalibrierfunktion eingesetzt. Man erhält den Analytgehalt in $\mu\text{g/L}$.

Eventuelle Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt, wobei bei der Methodenentwicklung keine Reagenzienleerwerte beobachtet wurden.

8 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den speziellen Vorbemerkungen dieses Bandes verfahren [Bader et al. 2010; Bundesärztekammer 2014].

Zur Präzisionskontrolle werden bei jeder Analysenserie zwei Qualitätskontrollproben mit untersucht, die bekannte Konzentrationen an 1- und 2-Brompropan aufweisen (Q_{low} bzw. Q_{high}). Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Dazu werden 5 mL-Poolurinaliquote in stickstoffgespülten Headspace-Gläschen jeweils mit einer Standardlösung der Analyten versetzt, so dass die Konzentration des Kontrollmaterials im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegt (z. B. $Q_{\text{low}} c = 0,2 \mu\text{g/L}$ und $Q_{\text{high}} c = 2,0 \mu\text{g/L}$). Nach ausreichender Durchmischung wird das so hergestellte Qualitätskontrollmaterial im Kühlschrank aufbewahrt. Vom Kontrollmaterial wird der Wochenbedarf hergestellt, da sich die Herstellung größerer Mengen aufgrund der begrenzten Haltbarkeit der Proben nicht empfiehlt.

Die Sollwerte und Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode ermittelt [Bader et al. 2010]. Die Messwerte der mit jeder Analysenserie untersuchten Kontrollproben sollten jeweils innerhalb der ermittelten Toleranzbereiche liegen.

9 Beurteilung des Verfahrens

Die Zuverlässigkeit des Verfahrens wurde durch eine umfassende Validierung sowie durch Nachstellung und Validierung der Methode in einem unabhängigen Labor bestätigt.

9.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in der Serie wurde Poolurin von beruflich nicht gegenüber Brompropan exponierten Personen mit drei verschiedenen Konzentrationen dotiert und je siebenfach parallel aufgearbeitet und analysiert. Die Dotierung der

Proben erfolgte dabei wie unter Abschnitt 2.4 beschrieben. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 3 zusammengestellt.

Die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag erfolgte, indem die dotierten Poolurinproben an sieben aufeinanderfolgenden Tagen aufgearbeitet und analysiert wurden. Die in Headspace-Gläschen hergestellten Proben wurden bis zur Analyse auf dem Kopf stehend bei +4 °C im Kühlschrank aufbewahrt. Dadurch wurden Analytverluste durch Kontakt der Gasphase mit dem Septum des Headspace-Gläschens vermieden. Die ermittelten Präzisionsdaten sind in Tabelle 4 dargestellt.

Tab. 3: Präzisionen in Serie für die Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Urin (n = 7).

Analyt	Dotierte Konzentration	Standardabweichung (rel.) s_w	Streubereich u
	[$\mu\text{g/L}$]	[%]	[%]
1-Brompropan	0,22	3,83	9,37
	2,17	2,34	5,73
	16,3	2,41	5,90
2-Brompropan	0,21	6,89	16,9
	2,10	3,47	8,49
	15,7	6,08	14,9

9.2 Richtigkeit

Zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurde Poolurin von beruflich nicht gegenüber Brompropan exponierten Personen mit drei unterschiedlichen Konzentrationen an 1- und 2-Brompropan dotiert und analysiert. Bei siebenfacher Bestimmung dieser Proben ergaben sich die in Tabelle 5 dargestellten relativen Wiederfindungsraten.

9.3 Matrixeffekte

Zusätzlich wurden die Präzision und Richtigkeit der Methode in unterschiedlichen Urinproben untersucht. Dazu wurden sechs Individualurine (Kreatiningehalt von 0,29 bis 2,91 g/L) undotiert sowie mit den Analyten dotiert, aufgearbeitet und analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchungen sind in den Tabellen 6 und 7 dargestellt.

Zur weiteren Überprüfung des Verfahrens auf Matrixeffekte wurden Vergleichsstandards sowohl in Wasser als auch in Poolurin hergestellt, aufbereitet und analysiert.

Tab. 4: Präzisionen von Tag zu Tag für die Bestimmung von 1- und 2-Bromopropan in Urin (n = 7).

Analyt	Dotierte Konzentration	Standardabweichung (rel.) s_w	Streubereich u
	[$\mu\text{g/L}$]	[%]	[%]
1-Bromopropan	0,22	6,76	16,5
	2,17	2,05	5,02
	16,3	2,91	7,12
2-Bromopropan	0,21	7,00	17,1
	2,10	5,50	13,5
	15,7	6,77	16,6

Tab. 5: Relative Wiederfindung für die Bestimmung von 1- und 2-Bromopropan in Urin (n = 7).

Analyt	Dotierte Konzentration	Mittlere rel. Wiederfindung r	Bereich
	[$\mu\text{g/L}$]	[%]	[%]
1-Bromopropan	0,22	95,3	90–101
	2,17	106	102–110
	16,3	107	104–112
2-Bromopropan	0,21	88,0	81–97
	2,10	92,3	88–97
	15,7	108	92–113

Der Anstieg der Kalibriergeraden in Wasser bzw. Urin für die jeweiligen Analyten ist Tabelle 8 zu entnehmen ($R^2 > 0,999$). Ein Vergleich der Steigung der Kalibriergeraden deutet auf einen vernachlässigbaren Einfluss der Probenmatrix auf die Untersuchungsergebnisse hin.

9.4 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen erfolgte in Anlehnung an die Kalibriergeradenmethode nach DIN 32645 [DIN 2008], unter Verwendung von zehn Kalibrierstandards in Urin im Konzentrationsbereich zwischen 0,02 und 0,20 $\mu\text{g/L}$ sowie einer undotierten Urinprobe. Die so ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind Tabelle 9 zu entnehmen.

Tab. 6: Präzisionen in Serie für die Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Individualurinproben ($n = 6$).

Analyt	Dotierte Konzentration	Standardabweichung (rel.) s_w	Streubereich μ
	[$\mu\text{g/L}$]	[%]	[%]
1-Brompropan	1,08	6,30	16,2
2-Brompropan	1,05	6,50	16,7

Tab. 7: Relative Wiederfindung für die Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Individualurinproben ($n = 6$).

Analyt	Dotierte Konzentration	Mittlere rel. Wiederfindung r	Bereich
	[$\mu\text{g/L}$]	[%]	[%]
1-Brompropan	1,08	101	88–108
2-Brompropan	1,05	96,6	86–105

Tab. 8: Vergleich der Kalibriergeraden in Wasser bzw. Poolurin.

1,3	Geradengleichung in Wasser	Geradengleichung in Poolurin	Differenz der Kalibriergeradensteigung [%]
1-Brompropan	$y = 0,01741 \cdot x$	$y = 0,01729 \cdot x$	-0,7
2-Brompropan	$y = 0,00780 \cdot x$	$y = 0,00758 \cdot x$	-2,8

Tab. 9: Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für die Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Urin.

Analyt	Nachweisgrenze	Bestimmungsgrenze
	[$\mu\text{g/L}$]	[$\mu\text{g/L}$]
1-Brompropan	0,01	0,03
2-Brompropan	0,01	0,04

9.5 Störeinflüsse

Bei der Bestimmung von 1- und 2-Brompropan in Urin können Probenkontamination und Analytverluste die Analyse stören. Daher sollten die Urinproben in kontaminationsfreier Umgebung gewonnen werden, wobei Glasbehälter mit PTFE-kaschierten Schraubverschlüssen als Urinsammelbehälter zu empfehlen sind. Ein Aliquot der gewonnenen Urinproben sollte, wie für Headspace-Analysen üblich, unmittelbar nach der Probenahme in ein mit Stickstoff gespültes Headspace-Gläschen überführt werden.

Neben der vergleichsweise hohen Flüchtigkeit der Analyten ist deren zum Teil begrenzte Stabilität in wässrigen Lösungen zu beachten. Insbesondere für 2-Brompropan wurden bei längerer Lagerung der in Wasser bzw. Urin angesetzten Standards erhebliche Analytverluste beobachtet. Zu diesen Verlusten kommt es durch eine Hydrolyse des 2-Brompropans zum Isopropanol. Die entsprechende Zersetzung des 1-Brompropans zu 1-Propanol verläuft dagegen sehr viel langsamer [Vollhardt und Schore 2011], so dass hier kaum Verluste auftreten. Aufgrund der begrenzten Stabilität des 2-Brompropans in wässrigem Medium sollten die bei +4 °C im Kühlschrank gelagerten Proben auch innerhalb einer Woche analysiert werden. Ein Einfrieren der Proben bei –20 °C bringt in Bezug auf die Analytverluste keine Vorteile und auch bei einer Aufbewahrung der Urinproben in Kunststoffgefäßen bei –80 °C sind erhebliche Verluste zu erwarten [B'Hymer und Cheever 2005].

Die in Wasser bzw. Urin angesetzten Vergleichsstandards und Qualitätskontrollproben sollten wegen der begrenzten Stabilität der Analyten ebenfalls frisch hergestellt werden. Hingegen sind die zur Herstellung von Vergleichsstandards und Qualitätskontrollmaterialien verwendeten, in Tetraäthylenglykoldimethylether angesetzten Lösungen auch bei einer Lagerung bei +4 °C über sechs Monate stabil.

Um Verschleppungen der Analyte zu vermeiden, muss die Konditionierungsphase des SPDE-Systems ausreichend bemessen sein. In der Praxis hat sich eine Konditionierung des Systems über die gesamte Dauer der Probeninkubation bewährt.

10 Diskussion des Verfahrens

Das hier beschriebene Verfahren ermöglicht den sensitiven Nachweis von 1- und 2-Brompropan im Urin nach Anreicherung mit Headspace-Solid Phase Dynamic Extraction. Gegenüber den bisher in der Literatur beschriebenen Verfahren, für die Nachweisgrenzen bis 0,5 µg/L angegeben werden [B'Hymer und Cheever 2005; Ichihara et al. 2004; Kawai et al. 2001], konnte durch den Einsatz der SPDE-Technik eine erhebliche Steigerung der Detektionsempfindlichkeit bis in den Bereich von 10 ng/L erreicht werden. Die Sensitivität der Methode sollte damit generell eine sichere Erfassung von Expositionen auch im unteren Bereich der für 1-Brompropan in der Luft und *S-n*-Propylmerkaptursäure im Urin aufgestellten EKA-Korrelation (Luftkonzentrationen $\leq 1 \text{ mL/m}^3$) [DFG 2018] ermöglichen.

Durch Nutzung der Headspace-Technik werden weitestgehend matrixfreie Chromatogramme erhalten. Die Analyten werden gut von möglichen weiteren Probenbestandteilen, wie z. B. Aceton abgetrennt, so dass störungsfreie Ionenchromatogramme erhalten werden.

Mit Präzisionsdaten $\leq 7 \%$ zeichnet sich das Verfahren durch eine sehr gute Reproduzierbarkeit aus und auch in Bezug auf die Richtigkeit bestätigen mittlere relative Wiederfindungsraten zwischen 88 und 108 % die Zuverlässigkeit des Verfahrens. Im Rahmen der Validierung konnte zudem gezeigt werden, dass die Analyseergebnisse durch Matrixeffekte kaum beeinflusst werden. Dies ermöglicht grundsätzlich die Verwendung von Kalibrierstandards, die in Wasser statt in Poolurin angesetzt werden. Der lineare Bereich der Kalibrierung reicht dabei bis mindestens 100 µg/L.

Ein kritischer Aspekt des Verfahrens dürfte die begrenzte Stabilität der wässrigen Analytlösungen sein. Diese verhindert u. a. eine langfristige Lagerung angesetzter Vergleichsstandards und Qualitätskontrollmaterialien. Da Vergleichsstandards und Kontrollmaterialien jeweils frisch aus denselben Dotierlösungen angesetzt werden, treten bei der Auswertung die Konzentrationsveränderungen der Dotierlösungen nicht direkt zu Tage. Diese äußern sich jedoch in einer Veränderung der Kalibriergeradensteigungen. Im Sinne der Qualitätssicherung erscheint es daher geboten, neben dem Verlauf der Analytenkonzentrationen in den eingesetzten Kontrollmaterialien auch die Entwicklung der Steigungen der Kalibriergeraden zu beobachten.

Bei der SPDE wird die Gasphase der Probe in Kontakt mit einem Sorptionsmittel gebracht. Das Sorptionsmittel (z. B. Polydimethylsiloxan mit 10 % aktiviertem Kohlenstoff) ist als Beschichtung auf die Innenwand einer Edelstahlkanüle an einer temperierbaren Spritze angebracht. Die Anreicherung der Analyten erfolgt durch wiederholtes Aufziehen und Reinjizieren von Aliquoten der Probegasphase mit Hilfe der Spritze. Optional kann die Spritzennadel gekühlt werden, um die Anreicherung flüchtiger Substanzen weiter zu erhöhen. Die thermische Desorption der Analyten erfolgt nach Einbringen der Spritzenkanüle in den heißen GC-Injektor durch Injektion von Stickstoff als Desorptionsgas.

Die Entwicklung eines solchen SPDE-Verfahrens erfordert die Optimierung zahlreicher Parameter, die die Anreicherung und Desorption der Analyten betreffen. Die Wahl der Anreicherungsbedingungen orientierte sich dabei an Literaturangaben [Sieg et al. 2008], wobei eine weitere Steigerung der Extraktionsausbeute durch den Einsatz eines „Extraction Coolers“ zur Thermostatisierung der Anreicherungsphase auf $-5\text{ }^{\circ}\text{C}$ erreicht werden konnte.

Die Wahl der Desorptionsbedingungen (Desorptionsgeschwindigkeit, Desorptionsgasvolumen) beeinflusst die Größe und Form der Analytensignale. Die beschriebenen Bedingungen wurden dahingehend optimiert, bei gegebener Starttemperatur des Ofenprogramms ($38\text{ }^{\circ}\text{C}$), möglichst hohe Signalintensitäten bei gleichzeitig symmetrischer Peakform zu erhalten. Die chromatographischen Ergebnisse lassen sich ggf. mit einer aktiven Ofenkühlung oder einer Kühlfalle am Beginn der Säule, die eine bessere Fokussierung der Analyten vor Beginn der chromatographischen Trennung ermöglicht, weiter verbessern.

Zur massenspektrometrischen Detektion der Analyten werden die Molekülonen m/z 122 und 124 herangezogen. Die Chromatogramme dieser Ionen weisen gegenüber den Chromatogrammen des mit höheren Intensitäten auftretenden Fragments m/z 43 deutlich weniger Störungen auf (siehe hierzu auch exemplarisch das Massenspektrum des 1-Brompropans in Abbildung 3). Das Fragmention m/z 43 könnte jedoch als zusätzlicher Qualifier herangezogen werden.

Im Verlauf der Methodenentwicklung und Validierung erwies sich die Langzeitstabilität des genutzten Analysesystems als sehr gut. Auch nach mehreren hundert Messungen wurden weder im Bereich des SPDE-Systems noch in Bezug auf das GC/MS-System Leistungseinbußen beobachtet.

Obwohl das Verfahren eine SPDE-Anreicherung vorsieht, ist es auch möglich mit einem anderen Anreicherungs-system, wie beispielsweise ITEX (In Tube Extraction), zu arbeiten. So wurde die Methodenprüfung unter Verwendung eines ITEX-Systems durchgeführt und führte zu vergleichbar guten Ergebnissen bei der Methoden-

validierung. Grundsätzlich können 1- und 2-Brompropan im Urin auch mit statischer Headspace-GC/MS ohne vorhergehende Analytanreicherung bestimmt werden. Im Zusammenhang mit der Methodenprüfung wurde auch dieser Ansatz getestet, wobei bei guter Präzision ($s_w < 8\%$) und Richtigkeit (mittlere rel. Wiederfindung 87,6–105 %) die Nachweisgrenze für 1-Brompropan bei 0,33 µg/L Urin und die für 2-Brompropan bei 0,44 µg/L lag.

Verwendete Messgeräte: Gaschromatograph 6890 A mit Split/Splitless-Injektor, massenspektrometrischem Detektor MSD 5973N (Agilent Technologies) und automatischem Autosampler CombiPal mit Option zur dynamischen Headspace-Anreicherung mittels Solid-Phase-Dynamic-Extraction (SPDE) (CTC Analytics AG, Chromtech GmbH).

11 Literatur

- Bader M, Barr D, Göen Th, Schaller KH, Scherer G, Angerer J, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material (2010) Zuverlässigkeitskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J und Hartwig A (Hrsg): Analytische Methoden zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Band 2: Analysen in biologischem Material, 19. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bireliabd0019>
- B'Hymer C und Cheever KL (2005) Development of a headspace gas chromatographic test for the quantification of 1- and 2-bromopropane in human urine. *J Chromatogr B* 814: 185–189
- Bundesärztekammer (2014) Richtlinie der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. *Dt Ärztebl* 111: A1583–1618
- DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2018) MAK- und BAT-Werte-Liste 2018, Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung Nr. 54, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/9783527818396>
- DIN (Deutsches Institut für Normung e. V.) (2008) DIN 32645 Chemische Analytik – Nachweis-, Erfassungs- und Bestimmungsgrenze unter Wiederholbedingungen – Begriffe, Verfahren, Auswertung. Beuth Verlag, Berlin
- Drexler H und Hartwig A (Hrsg) (2011) 1-Brompropan. Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionsäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 18. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bb10694d0018>
- Eckert E, Göen Th, Hoppe H-W, Hartwig A, MAK Commission (2016) S-Alkylmerkaptursäuren in Urin (Methylmerkaptursäure, Ethylmerkaptursäure, n-Propylmerkaptursäure und iso-Propylmerkaptursäure). The MAK Collection for Occupational Health and Safety 2016, Vol 1, No 3, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.bi10694d0021>
- Hartwig A (Hrsg.) (2011) 1-Brompropan. Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 50. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim
<https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10694d0050>

- Ichihara G, Li W, Ding X, Peng S, Yu X, Shibata E, Yamada T, Wang H, Itohara S, Kanno S, Sakai K, Ito H, Kanefusa K, Takeuchi Y (2004) A survey on exposure level, health status, and biomarkers in workers exposed to 1-bromopropane. *Am J Ind Med* 45: 63–75
- Kawai T, Takeuchi A, Miyama Y, Sakamoto K, Zhang ZW, Higashikawa K, Ikeda M (2001) Biological monitoring of occupational exposure to 1-bromopropane by means of urinalysis for 1-bromopropane and bromide ion. *Biomarkers* 6: 303–312
- NTP (National Toxicology Program) (2013) Monograph on 1-Bromopropane, Report on Carcinogens. US Department of Health and Human Services, National Institutes of Health, Bethesda, MD, USA
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/roc/thirteenth/monographs_final/1bromopropane_508.pdf
- Sieg K, Fries E, Püttmann W (2008) Analysis of benzene, toluene, ethylbenzene, xylenes and n-aldehydes in melted snow water via solid-phase dynamic extraction combined with gas chromatography/mass spectrometry. *J Chromatogr A* 1178: 178–186
- Valentine H, Amarnath K, Amarnath V, Li W, Ding X, Valentine WM, Ichihara G (2007) Globin S-propyl cysteine and urinary N-acetyl-S-propylcysteine as internal biomarkers of 1-bromopropane exposure. *Toxicol Sci* 98: 427–435
- Vollhardt KPC, Schore NE (2011) *Organische Chemie*. 5. Aufl. Wiley-VCH, Weinheim

Entwickler der Methode: B. Roßbach, E. Rißler

Prüfer der Methode: L. T. Budnik, S. Finger

Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft: Th. Göen

Vorsitzende der „Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe“, Deutsche Forschungsgemeinschaft: A. Hartwig

Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK Commission

12 Anhang

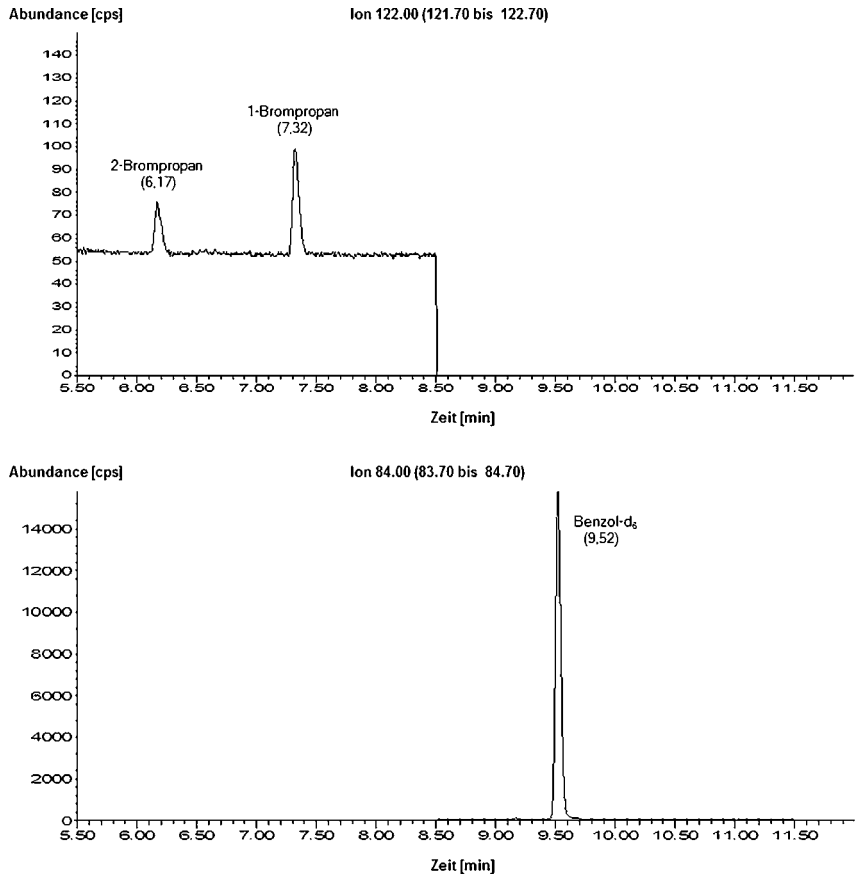


Abb. 1: SIM-Chromatogramme eines mit 0,22 µg 1-Bromopropan/L sowie 0,21 µg 2-Bromopropan/L dotierten Poolurins (Benzol-d₆ (IS): 4,56 µg/L).

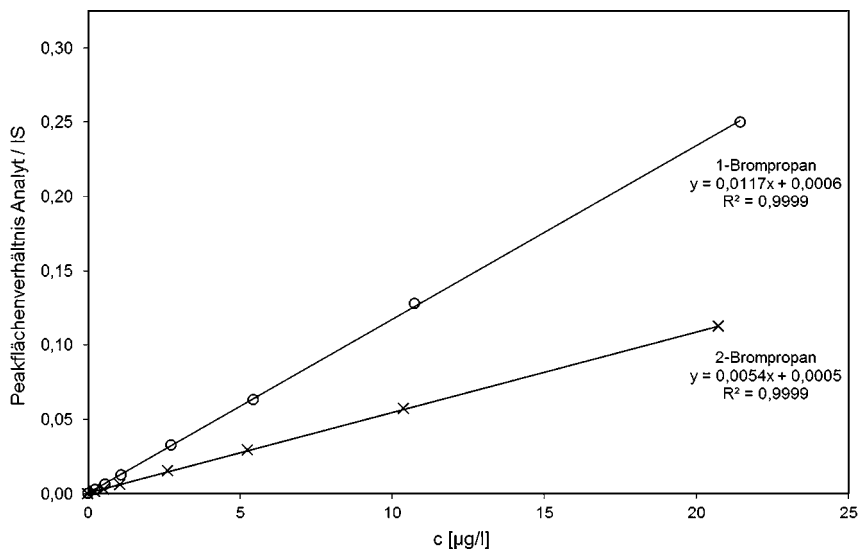


Abb. 2: Kalibriergeraden in Urin für 1- und 2-Brompropan.

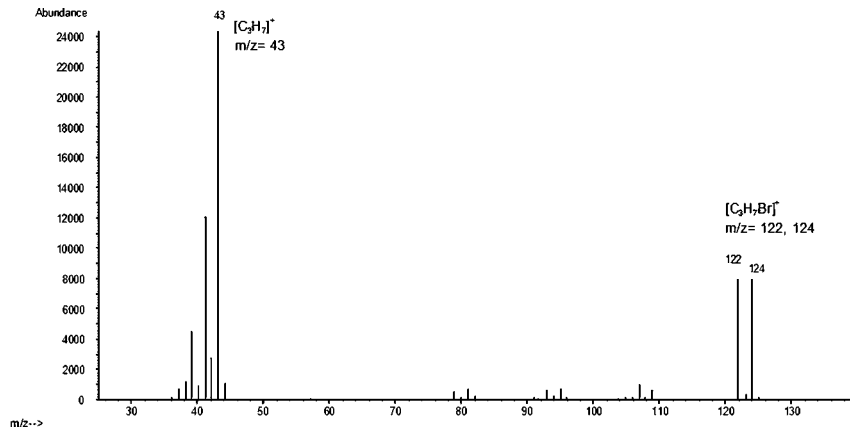


Abb. 3: Massenspektrum von 1-Brompropan.