

²³²Thorium, ²³⁸Uran

Methodennummer 1

Anwendbarkeit Bestimmung in Blut und Harn

Analyt. Meßprinzip Sektorfeld- oder Quadrupol-ICP-MS (Inductively Coupled-Plasma-Massenspektrometrie)

Abgeschlossen im Juli 1998

Zusammenfassung

Mit der hier beschriebenen Methode der Sektorfeld (SF)- und Quadrupol (Q)-ICP (inductively coupled plasma)-MS (Massenspektrometrie) (SF-ICP-MS, Auflösung: 300) können berufsbedingte Thorium- und Urangelhalte im Harn einfach, empfindlich und spezifisch bestimmt werden. Mit der SF-ICP-MS ist der ökologisch bedingte Konzentrationsbereich erfaßbar, für die Quadrupol-ICP-MS gilt dies nicht. Bei dem vorliegenden Verfahren werden Thorium und Uran mit der SF-ICP-MS bzw. der Q-ICP-MS nach einem UV-Aufschluß bestimmt. Die aufgeschlossene Harnprobe wird über einen pneumatischen Zerstäuber in das ICP eingebracht und das Signal der MS mit Hilfe des Standardadditionsverfahrens (SF-ICP-MS: umweltmedizinischer Bereich) oder gegen eine mit wäßrigen Standards aufgenommene Kalibrierkurve (Q-ICP-MS: arbeitsmedizinischer Bereich) ausgewertet.

Thorium

Arbeitsmedizinischer Bereich (Quadrupol-ICP-MS)

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 8,5 \%$
Streubereich $u = 19,2 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Thorium pro Liter
Harn und $n = 10$ Bestimmungen

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s = 8,5 \%$
Streubereich $u = 19,2 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Thorium pro Liter
Harn und $n = 10$ Tagen

Richtigkeit: Wiederfindungsrate $r = 96 \%$

Nachweisgrenze: 1 ng Thorium pro Liter Harn

Umweltmedizinischer Konzentrationsbereich (Sektorfeld-ICP-MS)

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 2,1 \%$
Streubereich $u = 3,8 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Thorium pro Liter
Harn und $n = 10$ Bestimmungen

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s = 3,5 \%$
Streubereich $u = 6,4 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Thorium pro Liter
Harn und $n = 10$ Tagen

Richtigkeit: Wiederfindungsrate $r = 96 \%$

Nachweisgrenze: 0,1 ng Thorium pro Liter Harn

Uran

Arbeitsmedizinischer Bereich (Quadrupol-ICP-MS)

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 8,3 \%$
Streubereich $u = 18,8 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Uran pro Liter
Harn und $n = 10$ Bestimmungen

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s = 12,5 \%$
Streubereich $u = 28,3 \%$
bei einer Konzentration von 14 ng Uran pro Liter
Harn und $n = 10$ Tagen

Richtigkeit: Wiederfindungsrate $r = 101 \%$

Nachweisgrenze: 1 ng Uran pro Liter Harn

Umweltmedizinischer Konzentrationsbereich (Sektorfeld-ICP-MS)

Präzision in der Serie: Standardabweichung (rel.) $s_w = 2,4 \%$
Streubereich $u = 4,3 \%$
bei einer Konzentration von 15 ng Uran pro Liter
Harn und $n = 10$ Bestimmungen

Präzision von Tag zu Tag: Standardabweichung (rel.) $s = 2,9 \%$
Streubereich $u = 5,4 \%$
bei einer Konzentration von 15 ng Uran pro Liter
Harn und $n = 10$ Tagen

Richtigkeit: Wiederfindungsrate $r = 101 \%$

Nachweisgrenze: 0,1 ng Uran pro Liter Harn

Thorium

Thorium (Th) ist ein zu den Actinoiden gehörendes radioaktives Element mit der Ordnungszahl 90 und einem Atomgewicht von 232,04 g/mol. Zahlreiche Isotope (^{212}Th – ^{236}Th) sind bekannt, mit Halbwertszeiten, die zwischen 0,11 μs und $1,4 \cdot 10^{10}$ Jahren liegen.

Thorium findet in Form seines Oxids und Dicarbids in Mischung mit denen des Urans als Brutstoff in Hochtemperatur-Reaktoren Verwendung. Daneben wird Thorium in Glasglühkörpern eingesetzt. Zusammen mit Beryllium-Targets dient Thorium als Neutronenquelle [1].

Die akute Toxizität von Thoriumverbindungen ist relativ gering. Eingeatmet können sie Würgen und Erbrechen auslösen, injiziert erzeugen Thoriumnitratlösungen Hämolyse. Thoriumdioxid, das bis Ende der 40er Jahre als Kontrastmittel für die Angiographie verwendet wurde, reichert sich im retikulo-endothelialen System an und kann aufgrund örtlich erhöhter Strahlenbelastung zu Krebs führen [2]. Die Grenzwerte für eine Inkorporation sind laut der Strahlenschutzverordnung extrem niedrig und liegen je nach Verbindung zwischen 30 und 60 Bq pro Jahr.

Uran

Uran (U) ist ein zu den Actinoiden gehörendes radioaktives Element mit der Ordnungszahl 92 und einem Atomgewicht von 238,03 g/mol. Folgende natürliche Isotope sind bekannt (in Klammern Angaben der Häufigkeit und Halbwertszeit): ^{234}U (0,005 %; $2,46 \cdot 10^5$ Jahre), ^{235}U (0,711 %; $7,04 \cdot 10^8$ Jahre), ^{238}U (99,283 %; $4,47 \cdot 10^9$ Jahre). Jedes dieser drei Isotope ist ein α -Strahler.

Uran ist in Form seines Oxids und seiner Mischoxide mit Plutonium derzeit der wichtigste Kernbrennstoff. Neben ^{235}U wird für diesen Zweck auch ^{238}U nutzbar gemacht.

Für nicht-nukleare Zwecke verwendet man Uran, dem sein ^{235}U -Anteil weitgehend entzogen ist. Es dient als Werkstoff hoher Dichte in der Luftfahrtindustrie, als Strahlenschutzmaterial, als Zusatz zu Katalysatoren sowie in geringem Maße auch in Photozellen und Röntgenröhren [1].

Uranverbindungen sind stark giftig und verursachen Leberschäden und innere Blutungen, wobei die löslichen Uranylverbindungen am giftigsten sind [2].

Die Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe der Deutschen Forschungsgemeinschaft hat für Uranverbindungen einen MAK-Wert (berechnet als Uran) von $0,25 \text{ mg/m}^3$ (1998) – gemessen als einatembaren Aerosolanteil – evaluiert [3]. Wegen der natürlichen Radioaktivität von Uran und seinen Verbindungen sind die Grenzwerte der Strahlenschutzverordnung zu berücksichtigen.

Autor: *P. Schramel*

Prüfer: *M. Fleischer*

²³²Thorium, ²³⁸Uran

Methodennummer 1

Anwendbarkeit Bestimmung in Blut und Harn

Analyt. Meßprinzip Sektorfeld- oder Quadrupol-ICP-MS (Inductively Coupled-Plasma-Massenspektrometrie)

Abgeschlossen im Juli 1998

Inhaltsverzeichnis

- 1 Grundlage des Verfahrens
- 2 Geräte, Chemikalien und Lösungen
 - 2.1 Geräte
 - 2.2 Chemikalien
 - 2.3 Lösungen
 - 2.4 Vergleichsstandards
 - 2.4.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)
 - 2.4.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)
- 3 Probenahme und Probenaufbereitung
 - 3.1 Probenahme
 - 3.2 UV-Aufschluß
- 4 Arbeitsbedingungen mit der ICP-MS
 - 4.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)
 - 4.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)
- 5 Analytische Bestimmung
 - 5.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)
 - 5.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)
- 6 Kalibrierung und Berechnung des Analysenergebnisses
 - 6.1 Arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich
 - 6.2 Umweltmedizinischer Konzentrationsbereich
- 7 Standardisierung der Meßergebnisse und Qualitätssicherung
- 8 Beurteilung des Verfahrens
 - 8.1 Präzision
 - 8.1.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)
 - 8.1.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

8.2	Richtigkeit
8.3	Nachweisgrenzen
8.3.1	Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)
8.3.2	SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)
9	Störeinflüsse
10	Diskussion der Methode
11	Literatur

1 Grundlage des Verfahrens

Bei dem vorliegenden Verfahren werden Thorium und Uran mit der SF-ICP bzw. der Q-ICP-MS nach einem UV-Aufschluß bestimmt. Die aufgeschlossene Harnprobe wird über einen pneumatischen Zerstäuber in das ICP eingebracht und das Signal der MS mit Hilfe des Standardadditionsverfahrens (SF-ICP-MS: umweltmedizinischer Bereich) oder gegen eine mit wäßrigen Standards aufgenommene Kalibrierkurve (Q-ICP-MS: arbeitsmedizinischer Bereich) ausgewertet.

2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

2.1 Geräte

ICP-Massenspektrometer (Quadrupol- und/oder Sektorfeld-) mit Probenwechsler, PC und Drucker

Mikroliterpipette, variabel zwischen 10 und 100 μL (z. B. von Eppendorf)

Mikroliterpipette, variabel zwischen 100 und 1000 μL (z. B. von Eppendorf)

Milliliterpipette, variabel zwischen 1 und 5 mL (z. B. von Eppendorf)
und/oder 1 und 10 mL (z. B. von Rainin)

10-, 100- und 1000-mL-Meßkolben

100-mL-Meßpipetten

Probengefäße (ca. 15–20 mL) aus Kunststoff oder Quarzglas (abhängig vom Probenwechsler)

UV-Aufschlußgerät mit 20-mL-Quarzgefäßen (z. B. UV 1000, Kürner)

2.2 Chemikalien

Thorium-Stammlösung (1 g/L) in Form von $\text{Th}(\text{NO}_3)_4 \cdot 4\text{H}_2\text{O}$ in 5proz. HNO_3 (z. B. Spex)

Uran-Stammlösung (1 g/L) in Form von U_3O_8 in 5proz. HNO_3 (z. B. Spex)

Iridium-Stammösung (1 g/L) in Form von $\text{IrCl}_3 \cdot 3\text{H}_2\text{O}$ in 10proz. HCl (z. B. Spex)

hochreines Wasser (entsprechend ASTM Typ 1) bzw. aqua bidest.

Argon (Schweißargon) für das ICP

65proz. HNO_3 (z. B. „Suprapur“-Qualität, z. B. Merck)

2.3 Lösungen

1 M HNO_3 (zum Spülen der Glasgeräte):

In einen 1000-mL-Meßkolben, in den etwa 500 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden, pipettiert man 70 mL 65proz. HNO_3 und füllt den Kolben anschließend unter vorsichtigem Umschwenken mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf.

1,4 M HNO_3 :

In einen 1000-mL-Meßkolben, in den etwa 500 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden, pipettiert man 100 mL 65proz. HNO_3 und füllt den Kolben anschließend unter vorsichtigem Umschwenken mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf.

Diese Lösungen sind bei 4 °C mehrere Monate haltbar.

Lösung des internen Standards:

Ausgangslösung: 1 mL der Iridium-Stammösung wird in einen 100-mL-Meßkolben, in den etwa 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden, einpipettiert und mit 10 mL 65proz. HNO_3 versetzt. Anschließend wird der Meßkolben bis zur Marke mit hochreinem Wasser aufgefüllt (10 mg/L).

Arbeitslösung: 1 mL dieser Ausgangslösung wird in einen 100-mL-Meßkolben pipettiert, in den etwa 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden. Man versetzt mit 10 mL 65proz. HNO_3 und füllt den Kolben anschließend mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf (100 µg/L).

Ausgangslösung:

Jeweils 1 mL der Thorium und Uran-Stammösung wird in einen 100-mL-Meßkolben pipettiert, in den ca. 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden. Man pipettiert 10 mL 65proz. HNO_3 zu und füllt den Kolben mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf (10 mg/L).

Zwischenlösung:

1 mL der Ausgangslösung wird in einen 100-mL-Meßkolben pipettiert, in den ca. 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden. Man pipettiert 10 mL 65proz. HNO_3 zu und füllt den Kolben mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf (100 µg/L).

Diese Lösungen müssen jeden Tag frisch angesetzt werden.

2.4 Vergleichsstandards

2.4.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)

1 mL der *Zwischenlösung* (vgl. Abschnitt 2.3) wird in einen 100-mL-Meßkolben pipettiert, in den ca. 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden. Anschließend pipettiert man 10 mL 65proz. HNO₃ zu und füllt den Kolben mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf (Arbeitslösung II: 1 µg/L).

10 mL der Arbeitslösung II werden in einen 100-mL-Meßkolben pipettiert, in den ca. 50 mL hochreines Wasser vorgelegt wurden. Man pipettiert 10 mL 65proz. HNO₃ zu und füllt den Kolben mit hochreinem Wasser bis zur Marke auf (Arbeitslösung I: 0,1 µg/L).

Aus den Arbeitslösungen I und II werden durch Verdünnen mit 1,4 M HNO₃ Vergleichsstandards hergestellt, die zwischen 0 und 100 ng Thorium und Uran pro Liter enthalten.

Man verfährt nach folgendem Pipettierschema:

Tab. 1. Pipettierschema zur Herstellung der Vergleichsstandards im arbeitsmedizinischen Konzentrationsbereich (Q-ICP-MS).

Vol. der Arbeitslösung [mL]		Vol. interner Standard [mL]	Endvol. [mL]	Konzentration [ng/L]
I	II			
–	–	0,1	10	–
0,5	–	0,1	10	5
1,0	–	0,1	10	10
–	0,2	0,1	10	20
–	0,5	0,1	10	50
–	1,0	0,1	10	100

Die Vergleichsstandards müssen täglich frisch hergestellt werden.

2.4.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

Stammlösung:

0,2 mL der *Zwischenlösung* (vgl. Abschnitt 2.3) werden in einen 10-mL-Meßkolben pipettiert. Anschließend wird der Meßkolben mit 1,4 M HNO₃ bis zur Marke aufgefüllt (2 µg/L).

Standardadditionslösung:

1 mL der *Stammlösung* wird in einen 10-mL-Meßkolben pipettiert. Anschließend wird der Meßkolben bis zur Marke mit 1,4 M HNO₃ aufgefüllt (0,2 µg/L).

Diese Lösungen müssen täglich frisch hergestellt werden.

3 Probenahme und Probenaufbereitung

3.1 Probenahme

Wie bei allen Spurenelementanalysen, wird von den Reagenzien und den verwendeten Gefäßmaterialien höchster Reinheitsgrad verlangt. Dies gilt auch bei der Probenahme. Die zur Probenahme verwendeten Kunststoffgefäße müssen vor der Benutzung zur Verhinderung einer möglichen exogenen Kontamination einzeln mit 1 M Salpetersäure gereinigt werden, indem man sie mindestens zwei Stunden gefüllt stehen läßt und anschließend mit hochreinem Wasser gründlich ausspült und trocknet. Für die Bestimmung im Bereich der Nachweisgrenze läßt sich die Reinigung durch Erwärmen der Salpetersäure weiter verbessern.

Die Urinsammlung und -lagerung sollte in Polyethylengefäßen erfolgen, wobei immer 24-h-Sammelurin vorzuziehen ist. Ist die Bestimmung nicht sofort durchführbar, kann der Urin für eine Woche im Kühlschrank bei ca. + 4 °C aufbewahrt werden, wobei der Harn angesäuert werden sollte (ca. 10 mL HNO₃ pro Liter Harn). Bei längerer Lagerung empfiehlt sich ein Einfrieren bei -18 °C.

Zur weiteren Aufarbeitung werden die Harnproben aufgetaut und auf Raumtemperatur gebracht.

3.2 UV-Aufschluß

Vor der Entnahme des Aliquots für den UV-Aufschluß wird die Harnprobe gründlich geschüttelt, um eine homogene Verteilung der Probe zu erreichen.

Anschließend pipettiert man 4 mL Harn, 2 mL HNO₃ und 14 mL H₂O in die 20-mL-Aufschlußgefäße (Verdünnung 1 : 5). Diese werden in das UV-Aufschlußgerät positioniert und ca. eine Stunde mit UV-Licht aufgeschlossen. Die farblosen bis leicht gelblichen Lösungen werden danach auf Raumtemperatur gebracht.

Bei jeder Analysenserie wird ein Reagenzienlerwert mitgeführt. Dabei wird anstelle von Harn hochreines Wasser eingesetzt.

4 Arbeitsbedingungen mit der ICP-MS

4.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)

Plasma-Leistung:	1,1 kW
Probenzufuhr:	peristaltische Pumpe, Förderleistung < 1 mL/min
Zerstäuber:	Cross Flow
Zerstäuberkammer:	Quarzglas oder Raynon
Plasmabedingungen:	Brenngas 15 L/min
	Zerstäubergas ca. 0,9 L/min (Optimierung notwendig)
	Plasmagas 0.8 L/min

Die angeführten Plasmabedingungen dienen nur als Orientierungshilfe. Die einzelnen Parameter müssen an den jeweils verwendeten Geräten optimiert werden.

Tab. 2. Q-ICP-MS-Parameter.

Element	Masse	Interner Standard	Zeit [ms]		Omni Range
			Replicate	Dwell	
Ir	193	←	4000	200	0,0
Th	232		4000	200	0,0
U	238		4000	200	0,0

Element Equations: Ir 193 = Ir 193
Th 232 = Th 232
U 238 = U 238

4.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

Plasma-Leistung: 1,2 kW
 Probenzufuhr: peristaltische Pumpe, Förderleistung < 1 mL/min
 Zerstäuber: Meinhard
 Zerstäuberkammer: Scott-Type (wassergekühlt)
 Plasmabedingungen: Brenngas 15 L/min
 Zerstäubergas ca. 0,7 L/min (Optimierung notwendig)
 Plasmagas 0,8 L/min

Die angeführten Plasmabedingungen dienen nur als Orientierungshilfe. Die einzelnen Parameter müssen an den jeweils verwendeten Geräten optimiert werden.

Tab. 3. MS-Parameter für die SF-ICP-MS.

Isotop	Accurate Mass [Dalton]	Mass Windos [%]	Mass Range [amu]	Magnet Mass [amu]	Scan Type	Segment Duration [s]
⁷ Li	7,0160	200	6,993–7,039	7,016	Escan	0,200
¹⁹³ Ir	192,9629	150	192,481–193,445	192,963	Escan	2,250
²³² Th	232,0381	150	231,458–232,618	232,038	Escan	4,500
²³⁸ U	238,0508	150	237,456–238,646	232,038	Escan	4,500

Tab. 4. MS-Parameter für die SF-ICP-MS.

Isotop	Settling Time	Sample Time	Sample per Peak	Interner Standard	Integration Type	Integration Windos
⁷ Li	0,300	0,0100	10		Average	80
¹⁹³ Ir	0,300	0,0500	30		Average	80
²³² Th	0,300	0,1000	30	¹⁹³ Ir	Average	80
²³⁸ U	0,001	0,1000	30	¹⁹³ Ir	Average	80

5 Analytische Bestimmung

5.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)

Die aufgeschlossenen Harnproben werden mit 0,1 mL interner Standardlösung versetzt und in das Plasma eingebracht (vgl. Abb. 1). Liegen die Meßwerte außerhalb des linearen Bereichs der Kalibrierkurve, so werden die Harnproben mit hochreinem Wasser verdünnt und erneut aufgearbeitet. Bei jeder Analysenserie wird eine Qualitätskontrollprobe mitanalysiert. Ein Reagenzienleerwert wird gegebenenfalls berücksichtigt.

5.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

Man pipettiert zwischen 4,80 und 4,95 mL der aufgeschlossenen Probe in ein 20-mL-Autosampler-Gefäß und versetzt mit der Lösung des internen Standards und der Standardadditionslösung gemäß dem in Tabelle 5 aufgeführten Pipettierschemas.

Tab. 5. Pipettierschema für das Standardadditionsverfahren.

Probe		Interner Standard	Add. Standard	Bezeichnung	zugesezt Th- und U-Konzentration, bezogen auf das eingesezte Harnvolumen [ng/L]
Harn [mL]	Wasser [mL]	[mL]	[mL]		
4,95	–	0,05	–	ADD1	–
4,90	–	0,05	0,05	ADD2	10
4,85	–	0,05	0,1	ADD3	20
4,80	–	0,05	0,15	ADD4	30
–	4,95	0,05	–	Leerwert	–

Standardadditions-Lösung: 0,2 µg/L



Die Lösungen ADD1 bis ADD4 werden in das Plasma eingebracht und analysiert. Man erhält so vier Meßpunkte zur Ermittlung des Analysenergebnisses. Bei jeder Probenserie wird ein Reagenzienleerwert mitgemessen.

6 Kalibrierung und Berechnung des Analysenergebnisses

6.1 Arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich

Zur Erstellung einer Kalibrierkurve werden die Vergleichsstandards (Abschnitt 2.4.1) analog zu den Harnproben in das Plasma eingebracht. Man erstellt die Kalibrierkurven, indem man die Peakhöhen des Thoriums und Urans gegen die eingesetzten Konzentrationen aufträgt. Es ist nicht notwendig, bei jeder Analysenserie eine vollständige Kalibrierkurve aufzunehmen. Es genügt, bei jeder Analysenserie einen Vergleichsstandard mitzumessen. Die Werte, die für diesen Standard ermittelt werden, setzt man dann zu demjenigen Wert ins Verhältnis, der aus der vollständigen Kalibrierkurve für diesen Standard ermittelt wurde. Mit dem bzw. den Quotienten korrigiert man jedes Meßergebnis, das durch Ablesung an der Kalibrierkurve erhalten wurde. Eine neue Kalibrierkurve sollte erstellt werden, wenn sich die analytischen Bedingungen ändern oder die Ergebnisse der Qualitätssicherung systematische Abweichungen erkennen lassen.

Die Kalibrierkurve ist zwischen der Nachweisgrenze und bis zu je 1000 ng Uran und Thorium pro Liter Harn linear.

Zur Berechnung des Analysenergebnisses geht man mit den ermittelten Peakflächen des Thoriums- bzw. Urans in die entsprechende Kalibrierkurve ein und ermittelt die dazugehörigen Konzentrationen in ng pro Liter Harn. Das Meßergebnis wird, wie oben beschrieben, korrigiert. Mögliche Harnverdünnungen müssen berücksichtigt werden.

6.2 Umweltmedizinischer Konzentrationsbereich

Die Thorium- und Urangehalte der Harnprobe werden graphisch mit Hilfe des Standardadditionsverfahrens ermittelt. Dazu werden die um den Reagenzienleerwert korrigierten Peakhöhen der undotierten sowie der drei dotierten Proben auf den eingesetzten internen Standard normiert und gegen die Thorium- und Urankonzentration aufgetragen. Es resultiert je eine Gerade, deren Schnittpunkt mit der Konzentrationsachse den Thorium- bzw. Urangehalt in ng pro Liter Harn angibt.

Geräte neuerer Generation verfügen über computergestützte Auswertungsprogramme, die diese Auswertung selbsttätig vornehmen.

Der lineare Arbeitsbereich erstreckt sich bis zu 1000 ng Thorium bzw. Uran pro Liter Harn.

7 Standardisierung der Meßergebnisse und Qualitätssicherung

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer [4, 5] und den speziellen Vorbemerkungen dieser Methodensammlung verfahren. Zur Präzisionskontrolle wird eine Harnkontrollprobe mit untersucht, die eine konstante Thorium- und Urankonzentration aufweist. Da käufliches Kontrollmaterial nicht zur Verfügung steht, muß dieses selbst hergestellt werden. Dazu versetzt man Harn mit einer definierten Menge an Thorium und Uran. Von diesem Kontrollmaterial wird ein Halbjahresbedarf hergestellt, in Stechampullen aliquotiert und tiefgefroren aufbewahrt. Die Konzentration dieses Kontrollmaterials sollte in der Mitte des am häufigsten auftretenden Konzentrationsbereichs liegen. Der Sollwert und die Toleranzbereiche dieses Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode (an 20 Tagen je eine Analyse des Kontrollmaterials) ermittelt [4, 6].

8 Beurteilung des Verfahrens

8.1 Präzision

8.1.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)

Zur Ermittlung der Präzision in der Serie wurde Poolharn von Personen, die nicht gegenüber Thorium und Uran belastet waren, mit definierten Mengen Thorium und Uran versetzt. Es entstand eine Harnlösung, die Thorium und Uran in einer Konzentration von je 14 ng pro Liter enthielt. Bei einer zehnfachen Bestimmung dieser Harnprobe ergab sich eine relative Standardabweichung von 7,9 % (Thorium) und 8,3 % (Uran) entsprechend einem Streubereich von 17,9 bzw. 18,8 %.

Darüber hinaus wurde die Präzision von Tag zu Tag bestimmt. Hierzu wurde die dotierte Poolharnlösung an zehn verschiedenen Tagen aufgearbeitet und analysiert. Es ergab sich eine relative Standardabweichung von 8,5 % (Thorium) und 12,5 % (Uran), entsprechend einem Streubereich von 19,2 und 28,3 %.

8.1.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

Zur Ermittlung der Präzision in der Serie wurde Poolharn von Personen, die nicht gegenüber Thorium und Uran belastet waren mit definierten Mengen Thorium und Uran versetzt. Es entstand eine Harnlösung, die Thorium in einer Konzentration von 14 ng pro Liter und Uran in einer Konzentration von 15 ng pro Liter enthielt. Bei einer zehnfachen Bestimmung dieser Harnprobe ergab sich eine relative Standardabweichung von 2,1 % (Thorium) und 2,4 % (Uran) entsprechend einem Streubereich von 3,8 bzw. 4,3 %.

Darüber hinaus wurde die Präzision von Tag zu Tag bestimmt. Hierzu wurde die dotierte Poolharnlösung an zehn verschiedenen Tagen aufgearbeitet und analysiert. Es

ergab sich eine relative Standardabweichung von 3,5 % (Thorium) und 2,9 % (Uran), entsprechend einem Streubereich von 6,4 und 5,4 %.

8.2 Richtigkeit

Zur Überprüfung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurde Poolharn von Personen, die nicht gegenüber Thorium und Uran belastet waren mit definierten Mengen an Thorium und Uran versetzt. Es entstand eine Harnlösung die Thorium und Uran in einer Konzentration von je 20 ng pro Liter enthielt. Diese Lösung wurde anschließend entsprechend Abschnitt 3 je fünfmal aufgearbeitet und sowohl mit der Q-ICP-MS als auch der SF-ICP-MS analysiert. Die mittleren Wiederfindungsraten lagen jeweils bei 96 % (Thorium) und 101 % (Uran).

8.3 Nachweisgrenzen

8.3.1 Q-ICP-MS (arbeitsmedizinischer Konzentrationsbereich)

Unter den angegebenen Analysenbedingungen lag die Nachweisgrenze bei jeweils 1 ng pro Liter Harn.

8.3.2 SF-ICP-MS (umweltmedizinischer Konzentrationsbereich)

Unter den angegebenen Analysenbedingungen lag die Nachweisgrenze bei jeweils 0,1 ng pro Liter Harn.

Da keine Reagenzienleerwerte auftraten, wurde die Nachweisgrenze sowohl bei Verwendung eines Q-ICP-MS als auch beim SF-ICP-MS aus dem 3fachen Signal-Rausch-Verhältnis abgeschätzt.

9 Störeinflüsse

Störungen durch Massenüberlagerungen („polyatomic interferences“) sind auf den hier verwendeten Massen/Ladungs-Verhältnissen ^{232}Th und ^{238}U nicht zu beobachten. Daher kann bei der Verwendung eines SF-ICP-MS die niedrigste Auflösungsstufe (300) verwendet werden. Dadurch erhöht sich dessen Empfindlichkeit etwa um einen Faktor 10 gegenüber einem Quadrupol-MS.

Bei der Bestimmung humanbiologischer Proben ist ein Probenaufschluß zur Zerstörung der organischen Matrix dringend zu empfehlen. Hierdurch werden spektrale und nicht-spektrale Interferenzen deutlich vermindert und die Langzeitstabilität des ICP-MS erheblich verbessert.

Die Anforderungen an einen Probenaufschluß sind dabei normalerweise nicht sehr hoch, da im Falle einer nicht vollständigen Zerstörung der organischen Matrix im ICP

noch genügend thermische Leistung zur vollständigen Zerstörung zur Verfügung steht. In diesem Zusammenhang hat sich der UV-Aufschluß der Harnproben bestens bewährt [7, 8]. Hier werden nur verhältnismäßig geringe Säuremengen – z. B. 100 µL konzentrierte HNO₃ auf 10 mL Urin [9] – zugesetzt, da H₂O₂ (bzw. die daraus gebildeten OH-Radikale) das eigentliche Aufschlußreagenz darstellt. Der geringe Reagenzienzusatz führt zu deutlich geringeren Blindwerten und macht eine Verdünnung der Probe entbehrlich.

Alternativ kann ein oxidativer Säureaufschluß, meist mit HNO₃ im geschlossenen System (Druckaufschluß) [10, 11], eine befriedigende Aufschlußlösung zur Analyse erbringen. Allerdings ist einschränkend zu berücksichtigen, daß im Anschluß an einen Säureaufschluß relativ hohe Säurekonzentrationen vorliegen, die durch Verdünnung herabgesetzt werden müssen.

Die Verwendung von Iridium als internem Standard hat sich wegen der relativen Nähe zu den Analytmassen als sehr geeignet herausgestellt. Die Voraussetzung für die Verwendung von Iridium ist allerdings, daß dieses Element nicht im Ultraspurenbereich in anderen Proben analysiert werden muß (Memory-Effekte).

Ein kräftiges Schütteln der Proben nach deren Lagerung ist dringend zu empfehlen, da durch eine Sedimentation der Harnproben eine Adsorption der Analyten an den Sedimenten auftritt, die zu einer Fehlmessung führen kann [12].

Bei der Verwendung eines SF-ICP-MS-Gerätes ist die Einbeziehung von ⁷Li in das MS-Programm empfehlenswert, da die Stabilität der Massenkalisierung durch die elektrische Ansteuerung des Magneten über einen größeren Bereich erhöht wird.

10 Diskussion der Methode

Die hier vorgestellte Methode gestattet eine einfache und schnelle Bestimmung von Thorium und Uran in Harnproben [13, 14]. Dabei ist sowohl die Analyse eines Elementes als auch die simultane Bestimmung von Thorium und Uran sowohl im arbeitsmedizinischen als auch im umweltmedizinischen Konzentrationsbereich möglich.

Zur Erfassung des arbeitsmedizinischen Konzentrationsbereiches ist die Verwendung eines Q-ICP-MS-Gerätes ausreichend. Zur Bestimmung des umweltmedizinisch bedingten Konzentrationsbereiches ist dagegen der Einsatz eines SF-ICP-MS-Gerätes erforderlich. Damit lassen sich Thorium- und Urankonzentrationen bis in den unteren ng pro Liter-Bereich erfassen.

Bei der Untersuchung von 23 Harnproben beruflich nicht Thorium- und Uran-belasteter Personen ergaben sich folgende Mittelwerte:

Thorium: 7,4±3,7 ng/L (Streubereich: 1–15 ng/L)

Uran: 7,9±3,1 ng/L (Streubereich: 2–18 ng/L)

Es ist allerdings zu beachten, daß manche Mineralwässer eine hohe Konzentration von Uran aufweisen. Personen, die viel von solchen Mineralwässern pro Tag konsumieren, können ohne weiteres Konzentrationen im Harn von > 100 ng/L aufweisen. Dies kann bei der Beurteilung von arbeitsmedizinischen Untersuchungen von Bedeutung sein.

Für die analytische Bestimmung von Thorium und Uran unter Verwendung von Iridium als internem Standard hat es sich gezeigt, daß bei Harnproben, deren Thorium- und Urankonzentrationen ausschließlich im arbeitsmedizinischen Konzentrationsbereich liegen, mit externen wäßrigen Standards gearbeitet werden kann. Die Richtigkeit der Kalibration muß allerdings in diesem Fall immer mit dem Standardadditionsverfahren überprüft werden.

Die Prüfer der Methode haben mit einem Q-ICP-MS gearbeitet, wobei nicht-aufgeschlossene Harnproben analysiert wurden. Dabei gelangt ein Großteil der Matrix in das ICP-MS. Diese Art der Prüfung stellte „Worst-case-Bedingungen“ dar. Durch den UV-Aufschluß der Harnproben werden störende Matrixbestandteile minimiert. Die analytischen Zuverlässigkeitskriterien können sich dadurch nur verbessern, was ein Vergleich mit denen des Prüfers bestätigt.

Für die routinemäßige Untersuchung von Harnproben ist daher ein UV-Aufschluß der Harnproben unbedingt erforderlich, da sonst aufgrund der hohen Salzkonzentration in den Proben mit Verstopfungen am Probenzuführungssystem und in den Cones zu rechnen ist, deren Beseitigung sehr zeitaufwendig ist.

Prinzipiell ist mit dem vorliegenden Verfahren beim Einsatz eines SF-ICP-MS auch die Bestimmung von ^{235}U bis in den umweltbedingten Konzentrationsbereich möglich. Dies scheitert jedoch in der Regel daran, daß die entsprechenden Kalibrierstandards nicht zur Verfügung stehen.

Im Rahmen des vorliegenden Verfahrens beschränkte man sich daher auf die Bestimmung von ^{232}Th und ^{238}U . Bei diesen beiden Isotopen zeigt sich die ICP-MS der sonst zur Analytik von Thorium und Uran eingesetzten α -Spektroskopie überlegen.

Verwendete Geräte:

ICP-Massenspektrometer ELEMENT (Finnigan MAT, Deutschland)

Probenwechsler ASX-400 (CETAC, USA), PC und Drucker

ICP-Massenspektrometer ELAN 5000 (Perkin-Elmer Sciex, Canada)

Probenwechsler AS-90 (Perkin-Elmer, Deutschland), PC und Drucker

UV-Aufschlußgerät UV 1000 (Kürner)

11 Literatur

- [1] *Römpp Chemie Lexikon*. 9., erw. u. neubearb. Aufl., Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1989).
- [2] G. D. Clayton and F. E. Clayton (eds.): *Patty's industrial hygiene and toxicology*. Fourth edition, Volume II, Part C, John Wiley & Sons, New York (1994).
- [3] *Deutsche Forschungsgemeinschaft: MAK- und BAT-Werte-Liste 1998*. Maximale Arbeitsplatzkonzentrationen und Biologische Arbeitsstofftoleranzwerte. Mitteilung 34 der Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe. WILEY-VCH Verlag, Weinheim (1998).
- [4] *Bundesärztekammer: Qualitätssicherung der quantitativen Bestimmungen im Laboratorium*. Neue Richtlinien der Bundesärztekammer. Dt. Ärztebl. 85, A699–A712 (1988).
- [5] *Bundesärztekammer: Ergänzung der „Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung in medizinischen Laboratorien“*. Dt. Ärztebl. 91, C159–161 (1994).

- [6] *J. Angerer* und *K. H. Schaller*: Erfahrungen mit der statistischen Qualitätskontrolle im arbeitsmedizinisch-toxikologischen Laboratorium. *Arbeitsmed. Sozialmed. Präventivmed.* 1, 33–35 (1997).
- [7] *J. Begerow*, *M. Turfeld* und *L. Dunemann*: Determination of physiological platinum levels in human urine using magnetic sector field inductively coupled plasma mass spectrometry in combination with ultraviolet photolysis. *J. Anal. At. Spectrom.* 11, 913–916 (1997).
- [8] *J. Begerow*, *M. Turfeld* und *L. Dunemann*: Determination of physiological palladium, platinum, iridium and gold levels in human blood using double focusing magnetic sector field inductively coupled plasma mass spectrometry. *J. Anal. At. Spectrom.* 12, 1095–1098 (1997).
- [9] *P. Schramel* und *S. Hasse*: Destruction of organic materials by pressurized microwave digestion. *Fresenius J. Anal. Chem.* 346, 794–799 (1993).
- [10] *P. Schramel*, *A. Wolf*, *R. Seif* und *B.-J. Klose*: Eine neue Apparatur zur Druckveraschung von biologischem Material. *Fresenius Z. Anal. Chem.* 302, 62–64 (1980).
- [11] *P. Schramel*: Persönliche Mitteilung, 1998.
- [12] *P. Schramel*, *I. Wendler*, *P. Roth*, *E. Werner*: Method for the Determination of Thorium and Uranium in Urine. *Mikrochim. Acta* 126, 263–266 (1997).
- [13] *H. Zunkley* (Hrsg.): Spurenelemente – Grundlagen, Ätiologie, Diagnose, Therapie. Georg Thieme Verlag, Stuttgart (1983).

Autor: *P. Schramel*
Prüfer: *M. Fleischer*

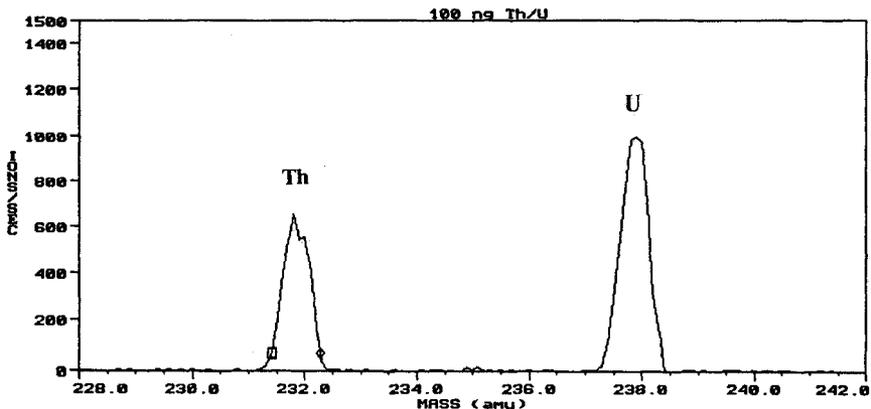


Abb. 1: Q-ICP-MS-Bestimmung von Thorium und Uran in Harn.



