

*The MAK Collection for Occupational Health and Safety*

# Aromaten im Blut mittels Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion

## Biomonitoring-Methode

T. Göen<sup>1,\*</sup>, J. Müller<sup>2</sup>, H.-W. Hoppe<sup>3</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

**1** Methodenentwicklung, Leitung der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

**2** Methodenentwicklung, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

**3** Methodenprüfung, Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen

**4** Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

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

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

**Keywords:** Benzol; Toluol; Chlorbenzol; Ethylbenzol; *o*-Xylol; *m*-Xylol; *p*-Xylol; Biomonitoring; Blut; Headspace-GC-MS

**Citation Note:** Göen T, Müller J, Hoppe H-W, Hartwig A, MAK Commission. Aromaten im Blut mittels Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion. Biomonitoring-Methode. MAK Collect Occup Health Saf [Original-Ausgabe. Weinheim: Wiley-VCH; 2018 Apr;3(2):975-996]. Korrigierte Neuveröffentlichung ohne inhaltliche Bearbeitung. Düsseldorf: German Medical Science; 2025. [https://doi.org/10.34865/bi7143d0022\\_w](https://doi.org/10.34865/bi7143d0022_w)

**Neuveröffentlichung (Online):** 12 Dez 2025

Vormals erschienen bei Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA; <https://doi.org/10.1002/3527600418.bi7143d0022>

**Manuskript abgeschlossen:** 24 Nov 2016

**Erstveröffentlichung (Online):** 24 Apr 2018

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



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

# Aromatic Compounds in Blood – Determination using Headspace Gas Chromatography with Mass Spectrometric Detection

## [Aromaten im Blut mittels Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion]

### Biomonitoring Methods in German language

T. Göen<sup>1,\*</sup>, J. Müller<sup>2</sup>, H.-W. Hoppe<sup>3</sup>, A. Hartwig<sup>4,\*</sup>, MAK Commission<sup>5,\*</sup>

DOI: 10.1002/3527600418.bi7143d0022

#### 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 here described analytical method enables the simultaneous determination of benzene, toluene, chlorobenzene, ethylbenzene, o-xylene, m-xylene, p-xylene, styrene, n-propylbenzene, isopropylbenzene (cumene), 1,2,3-trimethylbenzene (hemimellitene), 1,2,4-trimethylbenzene, 1,3,5-trimethylbenzene (mesitylene) and 1,2,3,5-tetramethylbenzene (isodurene) in blood. For determination, the blood samples are introduced into headspace vials. The vials are sealed and heated to 50 °C in the autosampler. Subsequently, an aliquot of the vapour phase is injected into the GC system and analysed using mass spectrometry. Calibration standards are prepared in ovine blood and processed in the same way as the samples to be analysed.

#### Keywords

Benzol; Toluol; Chlorbenzol; Ethylbenzol; o-Xylool; m-Xylool; p-Xylool; Styrol; n-Propylbenzol; Isopropylbenzol; Cumol; 1,2,3-Trimethylbenzol; Hemellitol; 1,2,4-Trimethylbenzol; 1,3,5-Tri-methylbenzol; Mesitylen; 1,2,3,5-Tetramethylbenzol; Isodurool; Blut; Biomonitoring; Analysen in biologischem Material; Gaschromatographie; Massenspektrometrie; Headspace; GC-MS

#### Author Information

<sup>1</sup> Entwickler der Methode und Leiter der Arbeitsgruppe „Analysen in biologischem Material“, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

<sup>2</sup> Entwickler der Methode, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität Erlangen-Nürnberg, Schillerstraße 25 und 29, 91054 Erlangen

<sup>3</sup> Prüfer der Methode, Medizinisches Labor Bremen, Haferwende 12, 28357 Bremen

<sup>4</sup> 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

<sup>5</sup> Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

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

# Aromaten im Blut mittels Head-space-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion

---

<b>Matrix:</b>	Blut
<b>Arbeitsstoffe:</b>	Aromatische Verbindungen
<b>Analyt. Messprinzip:</b>	Headspace-Gaschromatographie mit massenspektrometrischer Detektion (GC-MS)
<b>Abgeschlossen im:</b>	November 2016

---

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

Arbeitsstoff	CAS	Parameter	CAS
Benzol	71-43-2	Benzol	71-43-2
Toluol	108-88-3	Toluol	108-88-3
Chlorbenzol	108-90-7	Chlorbenzol	108-90-7
Ethylbenzol	100-41-4	Ethylbenzol	100-41-4
m-Xylol	108-38-3	m-Xylol	108-38-3
p-Xylol	106-42-3	p-Xylol	106-42-3
o-Xylol	95-47-6	o-Xylol	95-47-6
Styrol	100-42-5	Styrol	100-42-5
iso-Propylbenzol (Cumol)	98-82-8	iso-Propylbenzol	98-82-8
n-Propylbenzol	103-65-1	n-Propylbenzol	103-65-1
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	108-67-8	Mesitylen	108-67-8
1,2,4-Trimethylbenzol	95-63-6	1,2,4-Trimethylbenzol	95-63-6
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	526-73-8	Hemellitol	526-73-8
1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol)	527-53-7	Isodurol	527-53-7

---

## Zusammenfassung

Das beschriebene Analysenverfahren ermöglicht die simultane Bestimmung von Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Ethylbenzol, o-Xylol, m-/p-Xylol, Styrol, n-Propylbenzol, iso-Propylbenzol (Cumol), 1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol), 1,2,4-Trimethylbenzol, 1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen) und 1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol) im Blut. Für die Bestimmung werden die in gasdichte Headspace-Probengefäße abgefüllten Blutproben im Autosampler auf 50 °C erwärmt und anschließend ein Aliquot des Dampfraums über der Probe in den Gaschromatographen überführt und massenspektrometrisch analysiert. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Schafblut angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben.

## Zuverlässigkeitsskriterien der Methode

### Benzol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,3\%$ bzw. 1,8 %
	Streubereich	$u = 2,9\%$ bzw. 4,1 %
	bei einer dotierten Konzentration von 14 µg bzw. 56 µg Benzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,7\%$
	Streubereich	$u = 14,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 10 µg Benzol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 90\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 14 µg Benzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,7 µg Benzol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,1 µg Benzol pro Liter Blut	

### Toluol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,7\%$ bzw. 3,6 %
	Streubereich	$u = 3,8\%$ bzw. 8,1 %
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg bzw. 348 µg Toluol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,0\%$
	Streubereich	$u = 16,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Toluol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	

Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 92\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg Toluol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,7 µg Toluol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,1 µg Toluol pro Liter Blut	

### **Chlorbenzol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,6\%$ bzw. 3,0 %
	Streubereich	$u = 6,0\%$ bzw. 6,7 %
	bei einer dotierten Konzentration von 53 µg bzw. 213 µg Chlorbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 6,9\%$
	Streubereich	$u = 14,4\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 50 µg Chlorbenzol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 87\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 53 µg Chlorbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,9 µg Chlorbenzol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,7 µg Chlorbenzol pro Liter Blut	

### **Ethylbenzol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,0\%$ bzw. 3,7 %
	Streubereich	$u = 4,5\%$ bzw. 8,4 %
	bei einer dotierten Konzentration von 86 µg bzw. 344 µg Ethylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,0\%$
	Streubereich	$u = 14,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Ethylbenzol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 87\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 86 µg Ethylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,9 µg Ethylbenzol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,7 µg Ethylbenzol pro Liter Blut	

**m-/p-Xylol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,1\%$ bzw. $2,9\%$
	Streubereich	$u = 4,8\%$ bzw. $6,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $85\text{ }\mu\text{g}$ bzw. $341\text{ }\mu\text{g}$	
	m-/p-Xylol pro Liter Blut und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,2\%$
	Streubereich	$u = 15,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $130\text{ }\mu\text{g}$ m-/p-Xylol	
	pro Liter Blut und $n = 20$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 88\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $85\text{ }\mu\text{g}$ m-/p-Xylol	
	pro Liter Blut und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,9 $\mu\text{g}$ m-/p-Xylol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,7 $\mu\text{g}$ m-/p-Xylol pro Liter Blut	

**o-Xylol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,8\%$ bzw. $3,1\%$
	Streubereich	$u = 4,0\%$ bzw. $7,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $87\text{ }\mu\text{g}$ bzw. $348\text{ }\mu\text{g}$	
	o-Xylol pro Liter Blut und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 7,2\%$
	Streubereich	$u = 15,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $130\text{ }\mu\text{g}$ o-Xylol pro	
	Liter Blut und $n = 20$ Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 89\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $87\text{ }\mu\text{g}$ o-Xylol pro	
	Liter Blut und $n = 10$ Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	0,9 $\mu\text{g}$ o-Xylol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	2,7 $\mu\text{g}$ o-Xylol pro Liter Blut	

**Styrol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,1\%$ bzw. $4,0\%$
	Streubereich	$u = 4,6\%$ bzw. $9,1\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $88\text{ }\mu\text{g}$ bzw. $354\text{ }\mu\text{g}$	
	Styrol pro Liter Blut und $n = 10$ Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 8,1\%$
	Streubereich	$u = 17,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von $60\text{ }\mu\text{g}$ Styrol pro	
	Liter Blut und $n = 20$ Bestimmungen	

## 980 Biomonitoring Methods

Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.) bei einer dotierten Konzentration von 88 µg Styrol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	$r = 70\%$
Nachweisgrenze:	1,0 µg Styrol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	3,0 µg Styrol pro Liter Blut	

### iso-Propylbenzol (Cumol)

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer dotierten Konzentration von 86 µg bzw. 345 µg Cumol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	$s_w = 2,1\%$ bzw. $3,3\%$ $u = 4,8\%$ bzw. $7,6\%$
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Cumol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	$s_w = 9,0\%$ $u = 18,8\%$
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.) bei einer dotierten Konzentration von 86 µg Cumol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	$r = 86\%$
Nachweisgrenze:	1,0 µg Cumol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	3,0 µg Cumol pro Liter Blut	

### n-Propylbenzol

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer dotierten Konzentration von 84 µg bzw. 337 µg n-Propylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	$s_w = 2,8\%$ bzw. $3,3\%$ $u = 6,2\%$ bzw. $7,5\%$
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich bei einer dotierten Konzentration von 60 µg n-Propylbenzol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	$s_w = 8,8\%$ $u = 18,4\%$
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.) bei einer dotierten Konzentration von 84 µg n-Propylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	$r = 87\%$
Nachweisgrenze:	1,0 µg n-Propylbenzol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	3,0 µg n-Propylbenzol pro Liter Blut	

**1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 2,1\%$ bzw. $3,2\%$
	Streubereich	$u = 4,8\%$ bzw. $7,2\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 85 µg bzw. 339 µg Mesitylen pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,9\%$
	Streubereich	$u = 20,7\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Mesitylen pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 85\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 85 µg Mesitylen pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	1,5 µg Mesitylen pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	4,5 µg Mesitylen pro Liter Blut	

**1,2,4-Trimethylbenzol**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 3,3\%$ bzw. $4,6\%$
	Streubereich	$u = 7,5\%$ bzw. $10,3\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 86 µg bzw. 342 µg 1,2,4-Trimethylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 9,1\%$
	Streubereich	$u = 19,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg 1,2,4-Trimethylbenzol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 90\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 86 µg 1,2,4-Trimethylbenzol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	1,5 µg 1,2,4-Trimethylbenzol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	4,5 µg 1,2,4-Trimethylbenzol pro Liter Blut	

**1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.)	$s_w = 1,8\%$ bzw. $4,9\%$
	Streubereich	$u = 4,0\%$ bzw. $11,0\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg bzw. 348 µg Hemellitol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	

Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 8,4\%$ $u = 17,6\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Hemellitol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 90\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg Hemellitol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	1,5 µg Hemellitol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	4,5 µg Hemellitol pro Liter Blut	

**1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol)**

Präzision in der Serie:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 4,5\%$ bzw. $6,4\%$ $u = 10,3\%$ bzw. $14,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg bzw. 347 µg Isodurol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Präzision von Tag zu Tag:	Standardabweichung (rel.) Streubereich	$s_w = 9,8\%$ $u = 20,5\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 60 µg Isodurol pro Liter Blut und n = 20 Bestimmungen	
Richtigkeit:	Wiederfindungsrate (rel.)	$r = 93\%$
	bei einer dotierten Konzentration von 87 µg Isodurol pro Liter Blut und n = 10 Bestimmungen	
Nachweisgrenze:	3,0 µg Isodurol pro Liter Blut	
Bestimmungsgrenze:	9,0 µg Isodurol pro Liter Blut	

**Allgemeine Informationen zu den Arbeitsstoffen**

Die weitaus meisten technisch eingesetzten aromatischen Lösungsmittel stellen Gemische verschiedener Aromaten dar, so dass belastete Personen häufig gleichzeitig gegenüber mehreren der genannten Aromaten exponiert sind. Die meisten der mit der vorliegenden Methode bestimmbareren Aromaten wurden durch die Kommission bereits toxikologisch eingestuft. Eine Zusammenfassung der einzelnen Einstufungen ist in Tabelle 1 dargestellt. Details zu den toxikologischen Einstufungen können den jeweiligen MAK- und BAT-Begründungen der Einzelstoffe entnommen werden.

Der Metabolismus der Einzelstoffe verläuft durchaus unterschiedlich. Benzol wird primär am aromatischen Ring zum Phenol oxidiert, woraus sich Hydrochinon und Catechol sowie weitere Reaktionsprodukte bilden können. Diese Oxidationsprodukte können im Weiteren nach Konjugation ausgeschieden werden oder sie reagieren mit Glutathion oder mit nukleophilen Makromolekülen in der Zelle [Henschler 1992]. Die Alkylbenzole werden dagegen überwiegend an der aliphatischen Seitenkette oxidiert, wobei Carbonsäuren entstehen, die frei oder als Konjugate im Harn ausgeschieden werden, z. B. Xylol in Form von Methylhippursäuren [Greim 1998a],

**Tab. 1** Einstufung von aromatischen Verbindungen durch die Kommission [MAK- und BAT-Werte Liste 2017].<sup>a</sup>

Substanz	H-, S-Mark.	Krebs-erzeugend Kat.	Keimzell-mutagen Kategorie	Beurteilungs-wert im Blut	Arbeitsplatz-grenzwert (MAK)
Benzol	H	1	3A	–	–
Toluol	H	–	–	BAT: 600 µg/L	50 mL/m <sup>3</sup>
Chlorbenzol	–	–	–	–	5 mL/m <sup>3</sup>
Ethylbenzol	H	4	–	–	20 mL/m <sup>3</sup>
Xylol (alle Isomere)	H	–	–	–	100 mL/m <sup>3</sup>
Styrol	–	5	–	–	20 mL/m <sup>3</sup>
iso-Propylbenzol	H	3B	–	–	10 mL/m <sup>3</sup>
Trimethylbenzol (alle Isomere)	–	–	–	–	20 mL/m <sup>3</sup>

<sup>a</sup> für n-Propylbenzol und Isodurol liegt bisher keine Einstufung durch die Kommission vor.

Toluol ebenso als Hippursäuren oder aber auch als o- und p-Kresol [Greim 1993], Chlorbenzol als Sulfat- und Glucuronsäure-Konjugate der Chlorphenole und Chlor-katechole [Greim 1995], und Styrol in Form von Mandelsäure, Phenylglyoxylsäure, Benzoësäure oder Hippursäure [Henschler 1987]. Mit der vorliegenden Methode werden die Aromaten aber ausnahmslos unmetabolisiert im Blut analysiert. Die Methode eignet sich daher vorwiegend für akute Expositionen, die bis zu wenige Stunden vor der Probenahme stattgefunden haben. Abbildung 1 zeigt die Strukturen der mit der vorliegenden Methode bestimmbaren Analyten.

Benzol wird als Ausgangsmaterial für die Synthese vieler Benzolderivate, wie beispielsweise Styrol, Phenol, Cyclohexan und Anilin eingesetzt. Aufgrund seiner kanzerogenen Eigenschaften ist Benzol als Lösungsmittel nicht mehr in Verwendung [Römpf 2017]. Benzol wird nach oraler und inhalativer Exposition gut resorbiert und teilweise unverändert wieder abgeatmet. Es kumuliert in fetthaltigen Geweben und ist plazentagängig. Auch eine perkutane Resorption von Benzol ist möglich [Henschler 1992, 1988].

Toluol wird insbesondere als Lösungsmittel für Farben, Harze, Lacke und Klebstoffe und auch für die Extraktion von Naturstoffen verwendet. Außerdem ist Toluol in Benzin enthalten. Es ist weiterhin ein wichtiger Ausgangsstoff für chemische Synthesen [Römpf 2017, Henschler 1986]. Die Aufnahme von Toluol kann sowohl inhalativ [Greim 1993], als auch dermal [Greim 1998b] erfolgen.

Technisches Xylol besteht aus einer Mischung von o-, m- und p-Xylol, so dass in der Praxis zumeist eine Exposition gegenüber allen drei Isomeren vorliegt. Xylole werden sowohl als Lösungsmittel für Öle, Fette, Harze, Lacke und Farben als auch zur Entfernung von Schmierfetten von Metallen verwendet. o-Xylol und p-Xylol stellen zudem Ausgangsstoffe für die Herstellung von Phthalsäureanhydrid und Terephthalsäure dar [Weissermehl und Arpe 1978; Römpf 2017]. Xylol wird

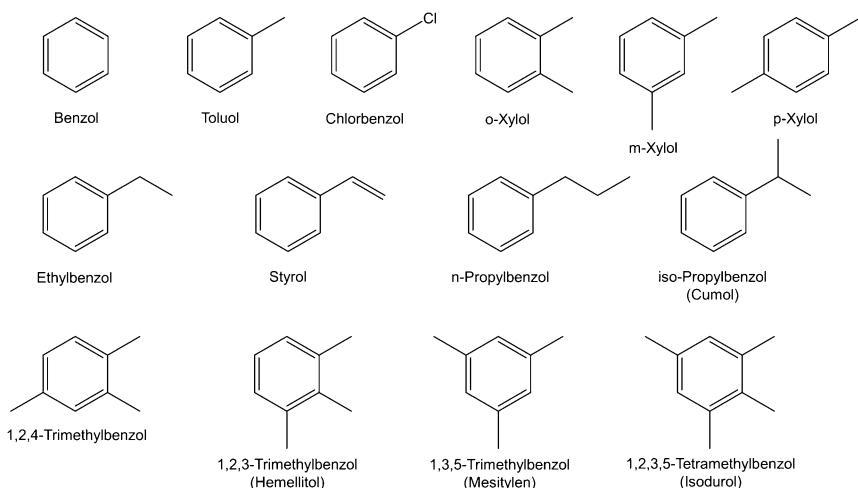


Abb. 1 Strukturen der Analyten.

hauptsächlich inhalativ aufgenommen. Zusätzlich ist aber auch die dermale Resorption von Bedeutung.

Ethylbenzol wird durch Alkylierung von Benzol mit Ethylen hergestellt und wird sowohl als Lösungs- und Verdünnungsmittel als auch als Ausgangsstoff für die Styrolsynthese verwendet [Weissermehl und Arpe 1978; Römpf 2017]. Die Aufnahme erfolgt über die Lunge, in geringerem Umfang auch durch die Haut.

Trimethylbenzol kommt natürlicherweise in Petroleum vor. Man findet es in Treibstoff und in Mischungen aromatischer Lösungsmittel. In der Regel stellt technisches Trimethylbenzol eine Mischung aus den Isomeren 1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol), 1,2,4-Trimethylbenzol (Pseudocumol) und 1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen) dar, wobei die Anteile der einzelnen Isomere stark variieren. Lösungsmittel, die Trimethylbenzol enthalten, werden insbesondere in der Farb-, Druck-, und Kunststoffindustrie verwendet. Außerdem wird es bei der Produktion von Oberflächenbeschichtungsmitteln, Adhäsiven, Gummi und Lösungsmitteln verwendet [Drexler und Greim 2008].

Chlorbenzol ist ein wichtiges Lösungsmittel in der Industrie für Öle, Fette, Harze, Gummi und Ethylcellulose. Außerdem dient es als Medium zur Hitzeübertragung und kommt als Zwischenprodukt in der industriellen Synthese von Insektiziden, Pigmenten und anderen Chemikalien vor [Römpf 2017]. Die Aufnahme von Chlorbenzol am Arbeitsplatz erfolgt überwiegend inhalativ.

Styrol, n-Propylbenzol und iso-Propylbenzol (Cumol) dienen in der Industrie als Ausgangsmaterialien, Zwischenprodukte und Endprodukte in vielfältigen Prozessen.

Styrol wird insbesondere für die Produktion von Polymeren (Polystyrol) verwendet. Der Hauptaufnahmeweg ist inhalativ. Die Aufnahme über die Haut spielt nur eine untergeordnete Rolle [Henschler 1987].

n-Propylbenzol wird häufig als Lösungsmittel für Celluloseacetat und in der Textilfärbeindustrie eingesetzt. Cumol wird dagegen vorrangig für die Synthese von Aceton, Phenol und  $\alpha$ -Methylstyrol eingesetzt. Aus arbeitsmedizinischer Sicht stehen die inhalative und percutane Resorption im Vordergrund [Lehnert und Greim 2001].

## Inhaltsverzeichnis

1	Grundlage des Verfahrens	985
2	Geräte, Chemikalien und Lösungen	986
2.1	Geräte	986
2.2	Chemikalien	986
2.3	Vergleichsstandards	987
3	Probenahme und Probenaufbereitung	988
4	Instrumentelle Arbeitsbedingungen	988
4.1	Headspace-Autosampler	988
4.2	Gaschromatographie	988
4.3	Massenspektrometrie	989
5	Analytische Bestimmung	989
6	Kalibrierung	990
7	Berechnung der Analysenergebnisse	990
8	Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung	990
9	Beurteilung des Verfahrens	991
9.1	Präzision	991
9.2	Richtigkeit	992
9.3	Nachweis- und Bestimmungsgrenzen	992
9.4	Störeinflüsse	994
10	Diskussion der Methode	994
11	Literatur	995
12	Anhang	996

## 1 Grundlage des Verfahrens

Das beschriebene Analysenverfahren ermöglicht die simultane Bestimmung von Benzol, Toluol, Chlorbenzol, Ethylbenzol, o-Xylol, m-/p-Xylol, Styrol, n-Propylbenzol, iso-Propylbenzol (Cumol), 1,2,4-Trimethylbenzol, Hemellitol (1,2,3-Trimethylbenzol), Mesitylen (1,3,5-Trimethylbenzol) und Isodurol (1,2,3,5-Tetramethylbenzol) im Blut. Für die Bestimmung werden die in gasdichte Headspace-Probengefäße abgefüllten Blutproben im Autosampler auf 50 °C erwärmt und anschließend ein Aliquot des Dampfraums über der Probe in den Gaschromatographen injiziert und massenspektrometrisch analysiert. Die Kalibrierung erfolgt mit Vergleichsstandards, die in Schafblut angesetzt und in der gleichen Weise behandelt werden wie die zu analysierenden Proben. Die Quantifizierung erfolgt ohne Verwendung eines internen Standards.

## 2 Geräte, Chemikalien und Lösungen

### 2.1 Geräte

- Gaschromatograph mit massenspektrometrischem Detektor (z. B. Agilent 5890 A mit Agilent 5975 C)
- Headspace-Autosampler (z. B. Perkin Elmer TurboMatrix HS 40 Trap)
- Kapillargaschromatographische Säule: stationäre Phase: 6 %-Cyanopropyl-Phenyl-Methylpolysiloxan, Länge: 60 m; innerer Durchmesser: 0,32 mm; Filmdicke: 1,8 µm; (z. B. VF 624 ms, Agilent, Nr. CP9105)
- 20 mL-Headspace-Gläschen (z. B. Agilent, Nr. 5183-4474)
- Aluminium-Bördelkappen mit teflonkaschierten Butylgummisepten (z. B. Agilent, Nr. 5183-4479)
- Bördelzange (z. B. Agilent, Nr. 5190-3189)
- 25 µL-Mikroliterspritze (z. B. Hamilton SYR 25 µL, 702 N)
- Mikroliterpipetten, variabel zwischen 10 und 100 µL sowie zwischen 100 und 1000 µL mit passenden Pipettenspitzen (z. B. Eppendorf Multipette M4; Eppendorf Reference 10–100 µL und 100–1000 µL)
- 25 mL- und 50 mL-Messkolben (z. B. VWR)
- Taumelrollenmischer (z. B. VWR)
- 10 mL-EDTA-Blutentnahmeröhrchen (z. B. Sarstedt S-Monovette®)

### 2.2 Chemikalien

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

- Benzol (z. B. Merck, Nr. 1.01783)
- Chlorbenzol, ≥ 99,5 % (z. B. VWR, Nr. 319996)
- Ethanol, absolut (z. B. Merck, Nr. 1.00983)
- Ethylbenzol (z. B. Merck, Nr. 801372)
- iso-Propylbenzol (Cumol) (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 36698)
- n-Propylbenzol (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 82118)
- Styrol (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 45993)
- 1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol), 95 % (z. B. Alfa Aesar, Nr. L19756)
- Toluol (z. B. Merck, Nr. 1.00849)
- 1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol) (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 45935)
- 1,2,4-Trimethylbenzol (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 45996)
- 1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen) (z. B. Sigma-Aldrich, Nr. 63908)
- m-Xylol, 99 % (z. B. Alfa Aesar, Nr. L03788)
- p-Xylol, 99 % (z. B. Alfa Aesar, Nr. A10534)
- o-Xylol, 99 % (z. B. Alfa Aesar, Nr. A11358)
- Schafblut (mit EDTA, z. B. Fiebig)

## 2.3 Vergleichsstandards

### Ausgangslösung.

In einen 25 mL-Messkolben werden etwa 10 mL Ethanol vorgelegt und dann 10  $\mu$ L Benzol, 50  $\mu$ L Chlorbenzol, je 100  $\mu$ L o-/m-/p-Xylol und je 300  $\mu$ L der restlichen Aromaten hinzu pipettiert. Der Kolben wird mit Ethanol bis zur Marke aufgefüllt und die Lösung gut durchmischt.

Die Ausgangslösung ist im Kühlschrank bei +7 °C mindestens zwei Jahre haltbar.

### Dotierlösung.

250  $\mu$ L der Ausgangslösung werden in einen 50 mL-Messkolben pipettiert und dieser mit Ethanol bis zur Marke aufgefüllt. Die Dotierlösung enthält folgende Analytkonzentrationen: 1,8 mg/L Benzol, 11,1 mg/L Chlorbenzol, 17,6 mg/L o-Xylol, 17,2 mg/L m-Xylol, 17,3 mg/L p-Xylol, 54,6 mg/L Styrol, je 51,6 mg/L an Cumol, n-Propylbenzol und Mesitylen, 52,8 mg/L 1,2,4-Trimethylbenzol, 53,4 mg/L Hemel-litol und 54 mg/L Isodurol.

Die Dotierlösung ist im Kühlschrank bei +7 °C mindestens zwei Jahre haltbar.

In 20 mL-Headspace-Gläschen werden je 2 mL Schafblut vorgelegt und die Gläschchen mit einer Aluminium-Bördelkappe verschlossen. Mit einer 25  $\mu$ L-Dosierspritze (Mikroliterspritze) werden die in Tabelle 2 aufgelisteten Volumina Dotierlösung durch das Septum zum Schafblut gegeben. Die so präparierten Vergleichsstandards werden für eine Stunde auf den Taumelrollenmischer gelegt und können anschließend direkt für die Messung verwendet werden.

**Tab. 2** Pipettierschema zur Herstellung der Vergleichsstandards zur Bestimmung von aromatischen Verbindungen in Blut.

Kalibrier-lösung	Volumen der Dotierlösung [ $\mu$ L]	Konzentration des Vergleichsstandards [ $\mu$ g/L]			
		Benzol	Chlorbenzol	o-/m-/p-Xylol	restl. Aromaten
K0	-	0	0	0	0
K1	1	0,9	5,6	8,6–8,8	25,8–27,3
K2	2	1,8	11,1	17,2–17,6	51,6–54,6
K3	4	3,6	22,2	34,4–35,2	103,0–109,0
K4	7	6,3	38,9	60,2–61,6	181,0–191,0
K5	10	9,0	55,5	86,0–88,0	258,0–273,0
K6	15	13,5	83,3	129,0–132,0	387,0–410,0
K7	20	18,0	111,0	172,0–176,0	516,0–546,0

### 3 Probenahme und Probenaufbereitung

Blutproben beruflich exponierter Arbeiter sollten am Arbeitsplatz möglichst unmittelbar nach Expositionsende entnommen werden. Für die Blutproben werden unter Verwendung von EDTA-Blutentnahmeröhrchen ca. 5 mL Vollblut aus der Armvene entnommen und die mit EDTA präparierten Monovetten gründlich gemischt. Anschließend werden 2 mL der gewonnenen Blutprobe in ein verschlossenes 20 mL-Headspace-Gläschen injiziert. Bis zur Analyse werden die so gewonnenen Proben bei -18 °C gelagert. Vor der Analyse werden die Proben bei Raumtemperatur aufgetaut und gut durchmischt.

### 4 Instrumentelle Arbeitsbedingungen

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

#### 4.1 Headspace-Autosampler

Equilibrierungszeit:	60 min bei 50 °C
Transfer line:	110 °C
Druckaufbau:	114 kPa für 0,5 min
Injektionszeit:	0,08 min
Nadel-Temperatur:	70 °C

#### 4.2 Gaschromatographie

Kapillarsäule:	Stationäre Phase:	VF 624 ms (6 %-Cyanopropyl-94 %-Phenylmethylpolysiloxan)
Länge:	60 m	
Innerer Durchmesser:	0,32 mm	
Filmdicke:	1,8 µm	
Detektor:	Massenselektiver Detektor (MSD)	
Temperaturen:	Headspace-Ofen:	50 °C (60 min)
	Säule:	Ausgangstemperatur 45 °C, 10 min halten, Anstieg mit 5 °C/min auf 110 °C, 5 min halten, dann Anstieg mit 10 °C/min auf 220 °C, 11 min bei Endtemperatur
	Injektor:	230 °C
	Transfer line:	280 °C
Trägergas:	Helium 5.0	
	Fluss:	1,2 mL/min
	Injektion:	Split 1:5

### 4.3 Massenspektrometrie

Ionisationsart:	Elektronenstoßionisation (EI)
Ionisationsenergie:	70 eV
Quellentemperatur:	230 °C
Quadrupoltemperatur:	150 °C
Dwell time:	50 ms
Detektionsmodus:	Single Ion Monitoring (SIM)

Alle Parameter sind Richtwerte und gegebenenfalls nach Herstellerangaben zu optimieren.

## 5 Analytische Bestimmung

Zur analytischen Bestimmung der nach Abschnitt 3 vorbereiteten Blutproben werden die Proben für 1 h bei 50 °C im Headspaceofen erwärmt. Anschließend wird ein Aliquot der jeweiligen Gasphase über eine Dosierschleife in das GC-MS-System injiziert. Die Identifizierung des Analyten erfolgt anhand der Retentionszeit und charakteristischer Ionenspuren. Es werden die zeitlichen Verläufe der in Tabelle 3 aufgeführten Ionenspuren im SIM-Modus registriert. Bei jeder Analysenserie werden eine Qualitätskontrollprobe und ein Reagenzienleerwert, bestehend aus bidest. Wasser, mitanalysiert.

**Tab. 3** Retentionszeiten und detektierte Ionenspuren der Analyten.

Analyt	Retentionszeit [min]	Ionenspur [m/z]	
		Quantifier	Qualifier
Benzol	17,2	78	77
Toluol	23,3	91	92
Chlorbenzol	28,6	112	-
Ethylbenzol	28,9	91	106
m-/p-Xylool	29,5	91	106
o-Xylool	30,8	91	106
Styrol	30,8	104	78
iso-Propylbenzol	32,1	105	120
n-Propylbenzol	33,3	91	120
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	33,8	105	120
1,2,4-Trimethylbenzol	34,8	105	120
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	35,8	105	120
1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol)	38,2	134	120

Die angegebenen Retentionszeiten können nur als Anhaltspunkt dienen. Der Anwender hat sich selbst von der Trennleistung der verwendeten Kapillarsäule und dem daraus resultierenden Retentionsverhalten der Substanzen zu überzeugen. In Abbildung 2 (siehe Anhang) ist beispielhaft das GC/MS-Chromatogramm eines Aromatenstandards abgebildet.

## **6 Kalibrierung**

Die Vergleichsstandards (siehe Abschnitt 2.3) werden analog zu den Blutproben entsprechend den Abschnitten 4 und 5 analysiert. Die Kalibriergeraden werden erstellt, indem die Peakflächen der Analyten gegen die jeweils dotierte Konzentration aufgetragen werden. Die Kalibriergeraden verlaufen für alle Analyten zwischen der Nachweisgrenze und dem obersten Kalibrierpunkt linear.

## **7 Berechnung der Analysenergebnisse**

Die Berechnung des Analytgehaltes in den Blutproben erfolgt mithilfe der zur Analysenserie gehörenden Kalibrierfunktion (Abschnitt 6). Zur Bestimmung des Analytgehaltes in einer Blutprobe wird die jeweilige Peakfläche der Analyten bestimmt und in die nach Abschnitt 6 erstellten Kalibrierfunktionen eingesetzt. Eventuelle Reagenzienleerwerte werden durch Subtraktion berücksichtigt. Man erhält den Analytgehalt in µg/L.

## **8 Standardisierung der Messergebnisse und Qualitätssicherung**

Zur Sicherung der Qualität der Analysenergebnisse wird gemäß den Richtlinien der Bundesärztekammer und den speziellen Vorbemerkungen dieser Publikationsreihe verfahren [Bundesärztekammer 2008; Bader et al. 2010]. Zur Präzisionskontrolle wird bei jeder Serie mindestens eine Qualitätskontrollprobe mit bekannter und konstanter Analytkonzentration mit untersucht. Da käufliches Material nicht zur Verfügung steht, muss das Kontrollmaterial selbst hergestellt werden. Dazu wird Schafblut mit einer Standardlösung aller Analyten versetzt, so dass die Konzentration des Kontrollmaterials im entscheidungsrelevanten Konzentrationsbereich liegt. Nach ausreichender Durchmischung wird das so hergestellte Qualitätskontrollmaterial in Headspacegläschchen aliquotiert (je 2 mL) und bei -18 °C aufbewahrt. Der Sollwerte und die Toleranzbereiche des Qualitätskontrollmaterials werden im Rahmen einer Vorperiode ermittelt [Bader et al. 2010]. Die Messwerte der mit jeder Analysenserie untersuchten Kontrollprobe 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 zweiten, unabhängigen Labor bewiesen.

### 9.1 Präzision

Zur Ermittlung der Präzision in Serie wurde das hergestellte Qualitätskontrollmaterial (vergleiche Abschnitt 8) verwendet. Dazu wurde das QC-Material je zehnfach parallel aufgearbeitet und analysiert. Die Ergebnisse dieser Untersuchung sind in Tabelle 4 zusammengestellt.

**Tab. 4** Präzisionen in Serie für die Bestimmung der Aromaten im Blut (n = 10).

Analyt	Dotierte Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	Präzision in Serie	
		Standardabweichung (rel.) $s_w$ [%]	Streubereich $u$ [%]
Benzol	14	1,3	2,9
	56	1,8	4,1
Toluol	87	1,7	3,8
	348	3,6	8,1
Chlorbenzol	53	2,6	6,0
	213	3,0	6,7
Ethylbenzol	86	2,0	4,5
	344	3,7	8,4
m-/p-Xylool	85	2,1	4,8
	341	2,9	6,6
o-Xylool	87	1,8	4,0
	348	3,1	7,0
Styrol	88	2,1	4,6
	354	4,0	9,1
iso-Propylbenzol	86	2,1	4,8
	345	3,3	7,6
n-Propylbenzol	84	2,8	6,2
	337	3,3	7,5
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	85	2,1	4,8
	339	3,2	7,2
1,2,4-Trimethylbenzol	86	3,3	7,5
	342	4,6	10,3
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	87	1,8	4,0
	348	4,9	11,0
Tetramethylbenzol (Isodurol)	87	4,5	10,3
	347	6,4	14,5

## 992 Biomonitoring Methods

Die Bestimmung der Präzision von Tag zu Tag erfolgte, indem Aliquote einer dotierten Blutprobe an zwanzig aufeinander folgenden Tagen aufgearbeitet und analysiert wurden. Die ermittelten Präzisionsdaten sind in Tabelle 5 dargestellt.

**Tab. 5** Präzisionen von Tag zu Tag für die Bestimmung der Aromaten im Blut (n = 20).

Analyt	Dotierte Konzentration [ $\mu\text{g}/\text{L}$ ]	Präzision von Tag zu Tag	
		Standardabweichung (rel.) $s_{\text{w}} [\%]$	Streubereich $u [\%]$
Benzol	10	6,7	14,0
Toluol	60	8,0	16,7
Chlorbenzol	50	6,9	14,4
Ethylbenzol	60	7,0	14,7
m-/p-Xylol	130	7,2	15,1
o-Xylol	130	7,2	15,1
Styrol	60	8,1	17,0
iso-Propylbenzol	60	9,0	18,8
n-Propylbenzol	60	8,8	18,4
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	60	9,9	20,7
1,2,4-Trimethylbenzol	60	9,1	19,0
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	60	8,4	17,6
Tetramethylbenzol (Isodurol)	60	9,8	20,5

## 9.2 Richtigkeit

Zur Bestimmung der Richtigkeit der Methode wurden Wiederfindungsversuche durchgeführt. Dazu wurden zehn Schafblutaliquote mit den Aromaten dotiert und analysiert. Die Ergebnisse sind in Tabelle 6 dargestellt.

## 9.3 Nachweis- und Bestimmungsgrenzen

Die Nachweisgrenze wurde aus dem 3-fachen Signal-Rausch-Verhältnis abgeschätzt und die Bestimmungsgrenze analog (9-faches Signal-Rausch-Verhältnis) festgesetzt. Die so ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind Tabelle 7 zu entnehmen.

**Tab. 6** Relative Wiederfindung für die Bestimmung der Aromaten im Blut (n = 10).

Analyst	Dotierte Konzentration [ $\mu$ g/L]	Mittlere rel. Wiederfindungsrate [%]	Bereich [%]
Benzol	14	90,3	88–92
Toluol	87	92,2	89–94
Chlorbenzol	53	86,5	83–90
Ethylbenzol	86	86,8	83–90
m-/p-Xylol	85	88,4	84–91
o-Xylol	87	88,8	85–92
Styrol	88	70,0	66–73
iso-Propylbenzol	86	86,3	83–89
n-Propylbenzol	84	86,5	81–90
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	85	84,7	81–87
1,2,4-Trimethylbenzol	86	89,7	84–94
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	87	89,8	86–93
1,2,3,5-Tetramethylbenzol (Isodurol)	87	93,0	85–99

**Tab. 7** Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der Analyten.

Analyst	Nachweisgrenze [ $\mu$ g/L]	Bestimmungsgrenze [ $\mu$ g/L]
Benzol	0,7	2,1
Toluol	0,7	2,1
Chlorbenzol	0,9	2,7
Ethylbenzol	0,9	2,7
m-/p-Xylol	0,9	2,7
o-Xylol	0,9	2,7
Styrol	1,0	3,0
iso-Propylbenzol	1,0	3,0
n-Propylbenzol	1,0	3,0
1,3,5-Trimethylbenzol (Mesitylen)	1,5	4,5
1,2,4-Trimethylbenzol	1,5	4,5
1,2,3-Trimethylbenzol (Hemellitol)	1,5	4,5
Tetramethylbenzol (Isodurol)	3,0	9,0

## 9.4 Störeinflüsse

Die beiden Analyten m- und p-Xylol lassen sich mit der vorliegenden Methode nicht separat quantifizieren, da sie chromatographisch nicht getrennt werden und zudem den gleichen Massenzerfall aufweisen. Eine chromatographische Trennung und separate Quantifizierung von m- und p-Xylol ist allerdings auch nicht zwingend notwendig, da in der arbeitsmedizinischen Praxis zumeist eine Mischexposition gegenüber allen drei Xyloisomeren vorliegt.

So kann für die Kalibrierung auch ein m-, p-, o-Xylolgemisch im Verhältnis 20:20:60 eingesetzt werden, was der gängigen Zusammensetzung von Xylolgemischen am Arbeitsplatz entspricht. Die Kalibrierung mit diesem Gemisch führt in der Laborpraxis nur zu vernachlässigbaren Fehlern, da die Kalibriergeraden von m- und p-Xylol nur geringe Unterschiede in der Steigung aufweisen.

## 10 Diskussion der Methode

Die hier beschriebene Methode eignet sich zur simultanen Quantifizierung von 14 Aromaten im Blut. Die Analyten lassen sich mit der Methode sowohl sensitiv, mit Nachweisgrenzen im Bereich von 0,7 µg/L bis 3,0 µg/L, als auch präzise, mit relativen Standardabweichungen zwischen 1,8 % und 6,4 % (Präzision in Serie), bestimmen. Auch ohne Verwendung eines internen Standards wurden für die einzelnen Analyten relative Wiederfindungsraten zwischen 81 % und 99 % erreicht. Der Arbeitsbereich der Methode ist im validierten Konzentrationsbereich für alle Analyten linear.

Die Methodenvalidierung wurde vom Entwickler der Methode in Schafblut durchgeführt. Der Prüfer der Methode fand bei der Kalibrierung auf Basis von gepooltem Humanblut 10 bis 25 % höhere Wiederfindungsraten im Vergleich zu Tierblut, was auf speziesbedingte Matrixeffekte hinweist. Allerdings muss zur Bewertung dieses Sachverhalts bedacht werden, dass Blut im Allgemeinen eine stark variierende Matrix ist, dessen Bestandteile, wie beispielsweise Fettanteil oder Hämatokrit sich individuell unterscheiden.

Der Verwender der Methode muss für die von ihm verwendete Kalibermatrix eine hinreichende Wiederfindung und die Richtigkeit seiner Messergebnisse durch Vergleichsmessungen sicherstellen und gegebenenfalls die speziesbedingten Unterschiede durch einen Korrekturfaktor berücksichtigen.

### Verwendete Messgeräte:

Gaschromatograph 5890 A mit massenspektrometrischem Detektor MSD 5975 C (Agilent, Santa-Clara, USA) und automatischem Headspace-Injektionssystem TurboMatrix HS 40 Trap (Perkin Elmer, Waltham, USA).

## 11 Literatur

Bader M, Barr D, Göen Th, Schaller KH, Scherer G, Angerer J, Arbeitsgruppe Analysen in biologischem Material (2010) Zuverlässigkeitsskriterien einer analytischen Methode. In: Angerer J, 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>

Bundesärztekammer (2008) Richtlinien der Bundesärztekammer zur Qualitätssicherung laboratoriumsmedizinischer Untersuchungen. Dt. Ärztebl. 105, A341–355

DFG (Deutsche Forschungsgemeinschaft) (2017) MAK- und BAT-Werte-Liste 2017, Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Mitteilung Nr. 53, Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/9783527812110>

Drexler H, Greim H (Hrsg) (2008) Trimethylbenzol (alle Isomeren), Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte), Expositionssäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), Biologische Leitwerte (BLW) und Biologische Arbeitsstoff-Referenzwerte (BAR), 15. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim, <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb2555113ismd0015>

Greim H (Hrsg) (1993) Toluol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 19. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10888d0019>

Greim H (Hrsg) (1995) Chlorbenzol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 21. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10890d0021>

Greim H (Hrsg) (1998 a) Xylol (alle Isomeren), Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 27. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb133020d0027>

Greim H (Hrsg) (1998 b) Toluol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 27. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10888d0027>

Henschler D (Hrsg) (1986) Toluol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 11. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10888d0011>

Henschler D (Hrsg) (1987) Styrol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 13. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb10042d0013>

Henschler D (Hrsg) (1988) Benzol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 14. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7143d0014>

Henschler D (Hrsg) (1992) Benzol, Gesundheitsschädliche Arbeitsstoffe, Toxikologisch-arbeitsmedizinische Begründung von MAK-Werten, 18. Lieferung, VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.mb7143d0018>

Lehnert G, Greim H (Hrsg) (2001) iso-Propylbenzol (Cumol), Biologische Arbeitsstoff-Toleranz-Werte (BAT-Werte) und Expositionssäquivalente für krebserzeugende Arbeitsstoffe (EKA), 10. Lieferung, Wiley-VCH, Weinheim <https://doi.org/10.1002/3527600418.bb9882d0010.pub2>

## 996 Biomonitoring Methods

Römpf (2017) Thieme Römpf Online. Lexikon. Georg Thieme Verlag KG, Stuttgart  
Weissermehl K, Arpe HJ (Hrsg) (1978) Industrielle Organische Chemie. VCH, Weinheim, 2.  
überarbeitete und erweiterte Auflage

Entwickler der Methode: Th. Göen, J. Müller

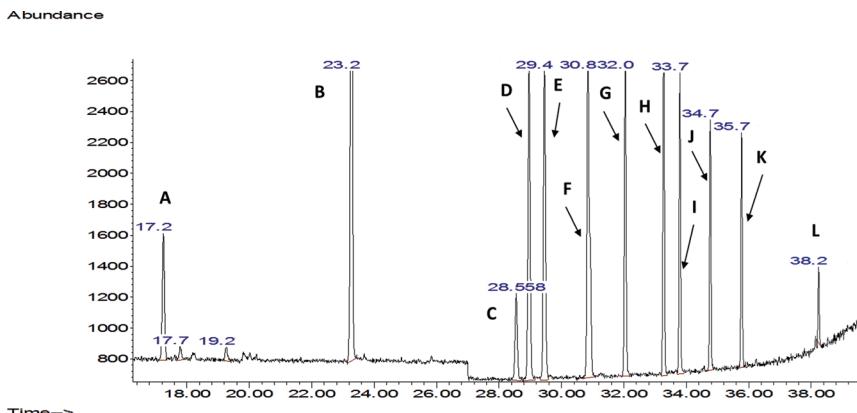
Prüfer der Methode: H.-W. Hoppe

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-Kommission

## 12 Anhang



**Abb. 2** Chromatogramm einer Standardlösung mit einem Gehalt an Benzol von 14 µg/L und je 80 bis 90 µg/L von den anderen Analyten. A – Benzol, B – Toluol, C – Chlorbenzol, D – Ethylbenzol, E – m-/p-Xylol, F – Styrol und o-Xylol, G – iso-Propylbenzol, H – n-Propylbenzol, I – Mesitylen, J – 1,2,4-Trimethylbenzol, K – Hemellitol, L – Isodurol.