

*Abschlussbericht zum Vorhaben
„Entwicklung eines neuen Verfahrens zur
Bestimmung von N-Nitrosaminen in der
Luft am Arbeitsplatz im Rahmen der
Arbeitssicherheit (NNOccSafe)“
(FP0461)*

Laufzeit
01.02.2021 – 31.07.2025

Bericht vom 23.10.2025

Jana Hinz

Inhaltsverzeichnis

Inhaltsverzeichnis

Kurzfassung deutsch

Kurzfassung englisch

1. Problemstellung

2. Forschungszweck/-ziel

3. Methodik

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Permeationsverhalten von Nitrosaminen

Entwicklung und Vergleich der GC-IMS Methoden

Analyse von neun Nitrosaminen im (Trink-) Wasser

Analyse von neun Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz

VOC-Analytik

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

8. Anhang/Anhänge

Kurzfassung deutsch

Das Projekt „Entwicklung eines neuen Verfahrens zur Bestimmung von N-Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz im Rahmen der Arbeitssicherheit (NNOccSafe)“, Kennziffer FP0461, hatte zum Gesamtziel die Erstellung einer alternativen Analysenmethode für Nitrosamine mit verbesserter Sensitivität und verringerten Arbeitsaufwand im Vergleich zum derzeitigen Stand der Technik, der Kopplung aus Gaschromatographie und einem Thermal Energy Analyser (GC-TEA). Die neue Methode sollte dabei auf der Kopplung von Gaschromatographie und Ionenmobilitätsspektrometrie (GC-IMS) basieren und mit einer anreicherungsstarken und automatisierbaren Probenvorbereitungs- und Injektionstechnik gekoppelt werden. Das GC-IMS System versprach in diesem Zusammenhang zusätzlich eine hohe Robustheit und, aufgrund vergleichsweise geringer Anschaffungs- und Betriebskosten, eine verbesserte Ökonomie.

Im Rahmen des Forschungsprojekts wurden zwei Methoden entwickelt: zum einen zur Analyse von Nitrosaminen in Trinkwassern und zum anderen zur Analyse von Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz. Dazu wurden die Techniken Festphasenmikroextraktion (SPME, SPME Arrow), Großvolumeninjektion (LVI), In Tube Extraction (ITEX, eine Form der dynamischen Headspace), statische Headspace, Festphasenextraktion (SPE), und Thermodesorption (TD) in Kombination mit der GC-IMS evaluiert, verglichen, und kombiniert, um jeweils die stärkste Anreicherung der Analyten zu erwirken. Für die Wasseranalytik der Nitrosamine ergab sich so eine Methode aus einer kombinierten zweifachen Anreicherung mittels SPE und ITEX (SPE-ITEX-GC-IMS) und für die Luftanalytik eine TD-basierte Probenahme und Injektion, gekoppelt an das GC-IMS System (TD-GC-IMS). Für beide Methoden wurden umfangreiche Optimierungs- und Validierungsmessungen durchgeführt, sodass sie schlussendlich auf reale Matrices angewendet und mit dem jeweiligen Stand der Technik verglichen werden konnten.

Die ersten Ergebnisse konnten im Bereich der Kalibriergasgeneration erreicht werden: das Permeationsverhalten von neun Nitrosaminen wurde mithilfe eines Kalibriergasgenerators untersucht und Kalibriergase im Konzentrationsbereich von 2 – 37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ wurden erstellt. Mithilfe dieser Kalibriergase konnten im Nachgang verschiedene Messreihen im Rahmen der Methodenentwicklung und -optimierung durchgeführt werden.

Für die erarbeitete TD-GC-IMS Methode wurden verschiedene Validierungsparameter geprüft. Unter verschiedenen Lagerbedingungen konnte eine Lagerstabilität unter Verwendung der Edelstahlprobenträger mit den Swagelok-Verschlusskappen von 10 Tagen bestätigt werden. Die Nachweisstärke lag mit Bestimmungsgrenzen der neun Nitrosamine zwischen 0,009 und 0,044 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ leicht unter der der GC-TEA Technik, jedoch im Bereich der derzeit geltenden Toleranz- und Akzeptanzwerten. Bei einer geringen Konzentration von nitrosierbaren Vorläufersubstanzen konnte über den Einsatz einer für diese Messreihe aufgebaute Prüfgasstrecke bestätigt werden, dass auch bei hoher Stickoxidkonzentration (Übersteigung des Arbeitsplatzgrenzwerts mit dem Faktor 2) keine artefizielle Nitrosaminbildung auf dem Probenträger erfolgte. Bei der Analyse realer Luftproben in einer Abfalldeponie unter Tage konnte lediglich das Nitrosamin NDMA sicher auf den Probenträgern nachgewiesen werden. Die ermittelte Konzentration lag im staubarmen Bereich zwischen 0,655 und 1,09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, was gut mit den Ergebnissen der parallelen GC-TEA Messung von 0,62 und 0,67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ übereinstimmt.

Messparameter der SPE-ITEX-GX-IMS Methode wurde nach einer statistischen Versuchsplanung strategisch optimiert und im Anschluss auf verschiedene Trinkwasser angewendet. Nachweisgrenzen für die neun Nitrosamine in dieser Matrix lagen zwischen 1 und 22 ng/L. Dies entspricht zwar den Anforderungen an die Trinkwasser-Reinheit einiger Nationen im europäischen und nordamerikanischen Raum, übersteigt jedoch die mittels Massenspektrometrie erreichten Nachweisgrenzen um den Faktor 100. Die Untersuchung der Trinkwasser ergab keine Verunreinigung mit Nitrosaminen.

Während relevante Erkenntnisse über die Probenahme und Analytik von Nitrosaminen im Projekt gewonnen wurden und der Grundstein für den Forschungsansatz zu alternativen Techniken zur GC-TEA Methode gelegt wurde, können die entwickelten Methoden jedoch nicht ohne weitere, umfangreiche Optimierungen und Weiterentwicklungen zum Einsatz kommen.

Kurzfassung englisch

The research project 'Development of a new method for determining N-nitrosamines in workplace air within the framework of occupational safety (NNOccSafe)', reference number FP0461, had the overall objective of creating an alternative analysis method for nitrosamines with improved sensitivity and reduced workload compared to the current state of the art, which is a combination of gas chromatography and a thermal energy analyser (GC-TEA). The new method was to be based on the combination of gas chromatography and ion mobility spectrometry (GC-IMS) and coupled with a highly concentrating and automatable sample preparation and injection technique. Additionally, in this context, the GC-IMS system promised high robustness and, due to comparatively low acquisition and operating costs, improved economic aspects.

Two methods were developed as part of the research project: one for analysing nitrosamines in drinking water and the other for analysing nitrosamines in the air at the workplace. To this end, the techniques of solid-phase microextraction (SPME, SPME Arrow), large-volume injection (LVI), in-tube extraction (ITEX, a form of dynamic headspace), static headspace, solid-phase extraction (SPE) and thermal desorption (TD) in combination with GC-IMS were evaluated, compared and combined in order to achieve the strongest enrichment of the analytes in each case. For the water analysis of nitrosamines, this resulted in a method combining two enrichment strategies using SPE and ITEX (SPE-ITEX-GC-IMS) for water analysis, and for air analysis, a TD-based sampling and injection method coupled with the GC-IMS system (TD-GC-IMS) was used. Extensive optimisation and validation measurements were carried out for both methods so that they could ultimately be applied to real matrices and compared with the respective state of the art.

The first results were achieved in the area of calibration gas generation: the permeation behaviour of nine nitrosamines was investigated using a calibration gas generator and calibration gases in the concentration range of 2–37 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ were produced. These calibration gases were then used to carry out various measurement series as part of method development and optimisation.

Various validation parameters were tested for the TD-GC-IMS method developed. Under various storage conditions, a stability of 10 days was confirmed using stainless steel sample cartridges with Swagelok sealing caps. With quantification limits for the nine nitrosamines between 0.009 and 0.044 $\mu\text{g}/\text{m}^3$, the sensitivity was slightly lower than that of the GC-TEA technique, but within the range of the currently applicable tolerance and acceptance values. With a low concentration of nitrosatable precursor substances, the use of a test gas facility set up for this series of measurements confirmed that even at high nitrogen oxide concentrations (exceeding the occupational exposure limit by a factor of 2), no artificial nitrosamine formation occurred on the sampler. When analysing real air samples in an underground landfill site, only the nitrosamine NDMA could be reliably detected on the sample carriers. The concentration determined was in the range between 0.655 and 1.09 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ for the measurement location with low dust pollution, which corresponds well with the results of the parallel GC-TEA measurement of 0.62 and 0.67 $\mu\text{g}/\text{m}^3$.

The measurement parameters of the SPE-ITEX-GX-IMS method were strategically optimised according to a statistical experimental design and then applied to various drinking waters. Detection limits for the nine nitrosamines in this matrix ranged between 1 and 22 ng/L. Although this meets the drinking water purity requirements of some countries in Europe and North America, it exceeds the detection limits achieved by mass spectrometry by a factor of 100. The analysis of the drinking water revealed no contamination with nitrosamines.

While relevant findings on the sampling and analysis of nitrosamines were gained in the project and the foundation was laid for research into alternative techniques to the GC-TEA method, the methods developed cannot be used without further extensive optimisation and refinement.

1. Problemstellung

Schwerpunktmäßig ergaben sich über die Projektlaufzeit hinweg keine Änderungen an der den Forschungsarbeiten zugrunde liegenden Problemstellung. N-Nitrosamine haben sich in verschiedenen Bereichen des Arbeits-, Umwelt- und Produktschutzes in den letzten Jahren neben anderen Schadstoffen zu einem branchenübergreifenden, persistenten und für die Gesundheit wichtigen Fragenkomplex entwickelt. In Arbeitsstätten treten sie häufig und vielseitig auf und stellen eine ernst zu nehmende, potentielle Gefährdung für die Beschäftigten dar. Sowohl für die Arbeitgeber als auch die Berufsgenossenschaften bedeutet dies die Verantwortung, ein sicheres Arbeiten in risikobehafteten Bereichen zu ermöglichen und die Exposition verlässlich einzuschätzen und zu überprüfen.

Nitrosamine, organischen Stickstoffverbindungen mit der charakteristischen $R_2\text{-NNO}$ -Struktur, werden klassischerweise durch die Reaktion eines sogenannten nitrosierenden Reagenzes mit einem nitrosierbaren Stoff, i.d.R. einer sekundären Aminverbindung, unter bestimmten Bedingungen gebildet. Ihre Bildungsmechanismen sind dabei so vielfältig, dass sie, beispielsweise in industriellen Prozessen, häufig unvermeidbar als unerwünschte Verunreinigungen im Spuren- bis Ultraspurenbereich ($\mu\text{g/L}$ bis ng/L , parts per million bis parts per trillion, ppm bis ppt Level) entstehen und daher in technischen Arbeitsumgebungen und der Umwelt präsent sind [1–3]. Reaktionsträger und -katalysatoren für die Nitrosaminbildung sind z.B. Nitrite, salpetrige Säure, nitrose Gase, katalytisch wirkende Metallionen, Formaldehyd, sowie jeweils transformierbare Vorläufersubstanzen. Die Bildungswege reichen von direkter Erzeugung der NNO-Gruppe durch die Nitrosierung bis hin zu einer Umschichtung der NNO-Gruppe von einem eventuell wenig im Fokus stehenden Nitrosamin auf einen Stoff, der ein stark kanzerogenes Nitrosamin bildet (eine sog. Transnitrosierung). Einige beispielhafte Mechanismen sind: Ester katalysierte Bildung, Anlagerung von Stickoxiden an Doppelbindungen von ungesättigten Fettsäuren, Bronopol katalysierte Bildung (es entstehen Formaldehyd und Nitrite, die mit anwesenden sekundären Aminen reagieren), Entstehung aus N,N-dialkyl aromatischen Aminen bei Raumtemperatur und die Bildung aus Kohlenhydraten und Aminosäuren[2]. Diese Vielfalt der Bildungsmechanismen zeigt die Brisanz der Problemstellung und erklärt die nahezu ubiquitäre Präsenz der Nitrosamine, zumal die angeführten Reaktionsträger zahlreich als Hilfs- oder Inhaltsstoffe von Roh-, Zwischen- und Fertigprodukten in beispielsweise Pharmazeutika, kosmetische Pflegeartikel, Pestizide, Herbizide und Gummierzeugnisse vorliegen [4–6]. Demzufolge besteht das hohe Risikopotential für Beschäftigte verschiedenster Branchen den Nitrosaminen gegenüber ausgesetzt zu werden.

Die akut toxische und krebserzeugende Wirkung von Nitrosaminen ist bereits in den 1950er Jahren anhand von N-Nitrosodimethylamin (NDMA) in Tierversuchen nachgewiesen worden [7,8]. Sie wirkt sich je nach Art der Exposition auf unterschiedliche Organe aus, häufig Lunge, Leber, Nieren und Speiseröhre [3,9]. Relevant für den Arbeitsschutz sind dabei neben der inhalativen Exposition gegenüber gasförmigen leicht- und schwerflüchtigen Nitrosaminen auch anhaftende Nitrosamine, Stäube und Aerosole, sowie die dermale Exposition. Studien haben gezeigt, dass Nitrosamine eine gute Hautresorption aufweisen [10–12]. Im Körper bilden Nitrosamine Verbindungen, die in der Lage sind, das Erbgut, die DNA, chemisch zu verändern (alkylieren) und auf diesem Wege eine Krebsentstehung zu initiieren[9]. Laut der technischen Regel für Gefahrstoffe Nummer 552 (TRGS 552) für N-Nitrosamine der Kategorien 1A und 1B gibt es für Nitrosamine bisher keine Grenze, bei deren Einhaltung davon ausgegangen werden kann, dass kein Risiko einer krebserzeugenden Wirkung besteht. Für die Luft am Arbeitsplatz wurden daher risikobasierte Grenzwerte festgelegt, es gelten eine Toleranzkonzentration von $0.75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und eine Akzeptanzkonzentration von $0.075 \mu\text{g}/\text{m}^3$ [1].

Die Forschungen zeigen, dass die meisten bisher untersuchten Nitrosamine krebserzeugend sind. Zum Schutz der Menschen kommt daher zur Risikominimierung das ALARA-Prinzip („as low as reasonable achievable“) zur Anwendung: Unternehmen ist die Pflicht auferlegt, durch organisatorische oder persönliche Schutzmaßnahmen die Summenkonzentration an Nitrosaminen so weit wie möglich zu reduzieren [1,13,14]. Das Auftreten von Nitrosaminen ist insbesondere in der Gummi- und Kautschukindustrie sowie der Metallverarbeitung gut dokumentiert. Seit den späten 1980er Jahren hat sich insbesondere in der Gummiindustrie die Nitrosaminbelastung verringert, beispielsweise durch Substitution von Nitrosamin- bildenden Stoffen [15]. Zeitgleich geraten

Nitrosamine nun in anderen Industriezweigen aufgrund ihres kanzerogenen Potentials immer wieder in öffentliche Diskussionen, u.a. in Nahrungs- und Genussmitteln [16–19], im Zusammenhang mit Herbizid Anwendungen (Glyphosat) [20], in Pharmazeutika (Valsartan) [21], in Kosmetika [22,23], in der Fleischverarbeitung[24], in landwirtschaftlichen Betrieben[25], der chemischen Industrie, der Lederindustrie, der Eisen- und Stahlindustrie [3], der Trink- und Abwasseraufbereitung [3,26], oder auch in Bedarfsgegenständen aus Latex (Babynuckel, Luftballons)[27], technischen Gummiartikeln und Reifen. Dabei wird dabei nicht nur Wert auf die Prüfung der Qualität der Erzeugnisse selbst gelegt, sondern auch auf die Überwachung der Nitrosaminexposition am Arbeitsplatz [15]. So zählen beispielsweise Reifenlager und Deponien chemischer Abfälle zu potentiell belasteten Bereichen, in denen regelmäßige Arbeitsplatzmessungen vorgenommen werden müssen.

Es gibt bereits mehrere Ansätze, Nitrosamine in Erzeugnissen zu zerstören, um den Endverbraucher vor einer Exposition zu schützen, z.B. durch UV-Behandlung, reduktive Zusätze wie Ascorbinsäure oder Alpha Tocopherol, sowie Nitritzerstörung oder -vermeidung in Produkten [22,24]. Mitarbeitende in den einschlägigen Unternehmen und Betrieben hingegen müssen, wenn die Nitrosaminexposition nicht komplett durch Substitution der nitrosierbaren oder nitrosierenden Reagenzien verhindert werden kann, auf persönliche Schutzausrüstung oder technische Schutzmaßnahmen zurückgreifen. Zudem tritt immer wieder das Problem auf, dass selbst wenn das Nitrosamin erfolgreich abgebaut werden kann, die Vorläufersubstanzen wesentlich persistenter sind und daher eine längerfristige Quelle für die Nitrosaminbildung darstellen [24]. Somit ergibt sich stetig die Problematik des wirksamen Schutzes der Gesundheit, der Prävention und der Risikominimierung. Im Sinne des präventiven Arbeitsschutzes ist der wesentliche Eckpfeiler die verlässliche, sensitive und umfassende Bestimmung und Bewertung der Nitrosaminkonzentration in der Luft am Arbeitsplatz mit nachweisstarken, robusten und möglichst schnellen Analyseverfahren. Hier zählt ein stetiger Fortschritt in der Entwicklung neuer Verfahren und Techniken, die in der Lage sind, die Nitrosaminkonzentrationen immer sensitiver, fehlerunanfälliger und zeitnaher am Arbeitsplatz und in Konsumgütern überwachen zu können.

2. Forschungszweck/-ziel

Schwerpunktmäßig ergaben sich über die Projektlaufzeit hinweg keine Änderungen an der Zielstellung für das Forschungsvorhaben. Jedoch konnte mit dem Gewinn an neuen Ergebnissen und Einsichten das Spektrum der für das Projekt relevanten Einsatzgebiete und Interessensgruppen noch einmal erweiternd nachgeschärft werden.

Die aktuelle etablierte Technologie zur Messung von Nitrosaminen am Arbeitsplatz, welche die Sammlung der Analyten auf einem Thermosorb-N-Probenträger mit anschließender Lösemittel-elution und Analyse mittels Gaschromatographie und einem spezifische Detektor, dem Thermal Energy Analyser (TEA), umfasst [28], befindet sich hinsichtlich ihrer Nachweisstärke an ihrem Leistungslimit. Mit dem Augenmerk auf der Einhaltung des ALARA-Prinzips als Orientierungshilfe war es daher die Motivation und auch das Gesamtziel des Projektes, ein neues Verfahren bereitzustellen, mit dem in erster Linie die Nitrosamine in der Luft und in zweiter Linie auch in anderen Matrices empfindlicher bei gleichzeitiger Robustheit und Ergebnisvalidität gemessen werden können. Dieses Ziel gründete auf der Entwicklung eines neuen, möglichst hoch-automatisierten Labor-Messsystems auf Basis der Kopplung der Gaschromatographie mit verschiedenen Ionenmobilitätsspektrometrischen Detektoren (IMS), einer multifunktionalen Injektorseite und einer modernen, hochwirksamen Anreicherungstechnologie. In den längerfristigen Fokus wurde zusätzlich die Neuentwicklung einer ins Messsystem integrierbaren (on-/inline) Probenahme- und Anreicherungstechnik gelegt, mit dem Augenmerk, über ein Laborsystem hinaus ein vor-Ort-einsetzbares Analysensystem für eine herstellbegleitende Analyse direkt am Arbeitsplatz zu ermöglichen. Generell soll das Potential bestehen, die entwickelte Methodik nicht nur auf Nitrosamine anzuwenden, sondern auch auf weitere gesundheitsgefährdende Spurenstoffe zu übertragen.

Die Forschungsergebnisse sollen primär für die Berufsgenossenschaften als Unfallversicherungsträger Anwendung finden, um in den unterschiedlichen Berufsfeldern das Risiko einer Nitrosaminexposition der Arbeitnehmenden verlässlich einschätzen zu können. Die praktische Umsetzung ist hierbei beim Institut für Arbeitsschutz (IFA) der DGUV angesiedelt, welches den Institutionen der Unfallversicherungsträger zu diesem Zweck in Form von Beratung, betrieblichen Messungen und der Bereitstellung von Fachinformationen zur Seite steht. Am IFA wird weiterhin die Forschung an und Entwicklung von neuen Messverfahren durchgeführt, um den sich stets weiter entwickelnden Ansprüchen an Nachweisstärke, Genauigkeit, Robustheit, und Einsatzbereich gerecht zu werden. In diesen Aufgaben können die Forschungsergebnisse des Projekts NNOccSafe das IFA maßgeblich unterstützen und dort ansetzen, wo einschlägige aktuelle Messverfahren an ihre Grenzen stoßen. Darüber hinaus bieten die Resultate aufgrund der branchenübergreifenden Nitrosaminproblematik das Potential für den industriellen Arbeits-, Umwelt, und Produktschutz. Speziell KMU (Klein- und mittelständische Unternehmen) aus den erwähnten Branchen haben zumeist keine Möglichkeit zur umfangreichen, hausinternen Entwicklung komplexer Spurenanalytik. In der Basis wurde mit der Ionenmobilitätsspektrometrie bereits auf eine kostengünstige Detektion geachtet, sodass eine ökonomische, für konkrete Anwendungsfälle konzipierte, robuste und nachweisstarke Messtechnik einen wirtschaftlichen Anreiz speziell für KMU schaffen kann, die das Messverfahren in ihr Portfolio übernehmen möchten. Ebenso war es eine Zielstellung, dass die Technologie am Ende variabel entweder als Labor- oder herstellbegleitende Vor-Ort- Messtechnik konzipierbar sein und sich für verschiedene Probenmatrices wie etwa Kosmetika, Lebensmittel, Umweltproben, pharmazeutische oder agrarkulturelle Proben eignen soll. Dies eröffnet branchenübergreifend zusätzliche potentielle Nutzerkreise. Die aus dem Projekt gewonnenen Erkenntnisse liefern zudem Gerätetechnikherstellern das Potenzial, ihre jeweiligen Geschäftsfelder im Austausch mit ihren Kunden zu erweitern, z.B. durch Produktoptimierungen oder Neuproduktentwicklungen, sowie ihre Kompetenz und z.T. Vorreiterrolle aus der Projektbegleitung ihren Kunden gegenüber zu demonstrieren.

3. Methodik

Die Arbeits- und Zeitabläufe im Projekt FP0461 wird in den Berichten zum Zweck einer schematischen Übersicht in Form von Gantt-Diagrammen dargestellt. Aufgrund von Ausführungsbeschränkungen mussten diese Diagramme über die Projektlaufzeit hinweg jedoch angepasst werden, um den tatsächlichen Ablauf der Forschungsarbeiten zu repräsentieren. Die Details zu den aufgetretenen Problemen können in den Zwischenberichten der Jahre 2021 und 2022 detailliert eingesehen werden. Die Darstellung der geplanten und tatsächlichen Arbeits- und Zeitabläufe, inklusive des gewährten Verlängerungszeitraums kann in Anhang 1 eingesehen werden. Zum Zweck der inhaltlichen Übersichtlichkeit wurde die geplante Forschung in in sich geschlossene Arbeitspakete aufgeteilt, deren Durchführung zur Erläuterung der im Projekt angewendeten Methodik im Nachfolgenden kurz dargestellt werden soll.

Arbeitspaket 1: Im Rahmen des ersten Arbeitspakets wurde zunächst das Analysensystem, einer Kopplung aus Multifunktionsinjektor, Gaschromatograph, und Ionenmobilitätsspektrometer mit einer Röntgen-Ionenquelle (OPTIC-GC-Röntgen-IMS), in Form eines detaillierten Lastenhefts definiert und zur Ausschreibung gebracht. Veröffentlicht wurde diese am 14. Mai 2021, woraufhin nach Ablauf der Frist die Aufträge an die Anbieterfirmen Chromtech, Shimadzu und Schumann Analytics vergeben wurden. Ebenfalls wurden alle erforderlichen Dokumente im Sicherheitsbereich (Gefährdungsbeurteilung, Betriebsanweisung) erstellt.

Arbeitspaket 2: Im zweiten Arbeitspaket wurde das Permeationsverhalten von neun Nitrosaminen untersucht und auf dieser Basis mögliche Kalibriergaskonzentrationen und Luftprobenahmebedingungen eruiert. Zur Verwendung kam hier ein Schumann-Analytics Kalibriergasgenerator mit vier beheizbaren Permeationskammern und einer Mischkammer. In den Permeationskammern werden die Permeationsröhrchen, die jeweils ein Nitrosamin als Reinstoff beinhalten, gelagert und von Gas umspült, während die Analyten durch das Röhrchenmaterial permeieren. Die Flüsse aus den Permeationskammern werden über die Einstellung von Flussraten gesplitted oder ungesplitted in die Mischkammer und von dort aus in die Vorrichtung zum Anschluss von Probenträgern geleitet.

Arbeitspaket 3: Arbeitspaket 3 sah die Erstellung und Optimierung der GC-IMS-Parameter der Analysensysteme OPTIC-GC-Röntgen-IMS und GC-Tritium-IMS vor. Substanzdatenbanken der Nitrosamine wurden mit den entsprechenden Mess-Softwares der Analysensysteme erstellt und die instrumentseitigen absoluten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen für den direkten Vergleich der Analysatorarten und Ionenquellen ermittelt.

Arbeitspaket 4: In diesem Arbeitspaket wurden insgesamt sechs verschiedene Probenvorbereitungstechniken (Large Volume Injektion, In Tube Extraction (ITEX), statische Headspace, Festphasenextraktion, SPME Arrow und Thermodesorption) auf ihre Eignung für die Nitrosaminanalytik in verschiedenen Matrices (Wasser und Luft) und ihr Anreicherungspotential untersucht. Diejenigen Techniken, die sich als vielversprechend herausstellten, wurden weiter optimiert und in Kombination mit der GC-IMS Experimenten hinsichtlich einiger Validierungsparameter wie Nachweis- und Bestimmungsgrenze, Lagerstabilität, Präzision, Wiederfindung, und Linearität der Kalibrierung unterzogen.

Arbeitspaket 5: Im Rahmen des fünften Arbeitspaket wurden die entwickelten GC-IMS-Methoden auf reale Proben angewendet. So wurden Luftproben unter Tage und in einem Reifenlager mittels Thermodesorptions-Probenträgern genommen und Trinkwasser mit einer Kombination aus Festphasenextraktion und ITEX aufbereitet und auf ihren inhärenten Nitrosamingehalt untersucht. Die Ergebnisse wurden wo möglich mit einer etablierten Referenztechnik verglichen und es wurde ein Fazit zur Eignung der GC-IMS Methoden für die Nitrosaminanalytik im angestrebten Konzentrationsbereich erstellt.

Arbeitspaket 6: AP 6 sah die Grundsteinlegung einer vollständigen Automatisierung der TD-GC-IMS-Methode vor. Für dieses Arbeitspaket konnten bis zum Ende der Projektlaufzeit jedoch keine Ergebnisse erzielt werden. Dies ist in den mannigfaltigen Ausführungsbeschränkungen, die in vergangenen Zwischenberichten ausführlich dargelegt

wurden, sowie eine nicht zu realisierende Kopplung der Capping- und Decapping-Station des Autosamplers des OPTIC-GC-Röntgen-IMS Systems zu begründen.

Wie in Kapitel 2 erläutert sollen die im Projekt erwirkten Ergebnisse und Erkenntnisse die Grundlage zur Anwendung der erarbeiteten Methoden auf weitere gesundheitsschädliche Spurenstoffe bilden. Außerhalb der in der Vorhabensbeschreibung der Antragsunterlagen für das Projekt FP0461 definierten Arbeitsschritte wurden hierzu bereits erste Versuche durchgeführt, anhand derer die grundlegende Eignung der TD-GC-Röntgen-IMS Methode auf eine Auswahl an arbeitsschutzrechtlich relevanten flüchtigen organischen Substanzen (Volatile Organic Compounds, VOCs) beurteilt werden soll. Die Ergebnisse sind in Kapitel 4 einzusehen.

4. Ergebnisse des Gesamtvorhabens

Permeationsverhalten von Nitrosaminen

Das Permeationsverhalten von Nitrosaminen ist eine wichtige Kenngröße zur Erstellung von definierten Nitrosamin-Kalibriergasstandards, welche wiederum für weitere Methodenentwicklungsschritte verwendet werden können. Das Permeationsverhalten der Nitrosamie, und im Besonderen die Difusionsrate durch das PE-Material, unterscheiden sich stark von Nitrosamin zu Nitrosamin. Der generelle Nutzungszyklus eines Permeationsröhrchens folgt jedoch stets einem ähnlichen Verlauf, nachfolgend illustriert durch die über 28 Wochen dokumentierten Permeationsraten von ND-iso-PA einzusehen in Abbildung 1.

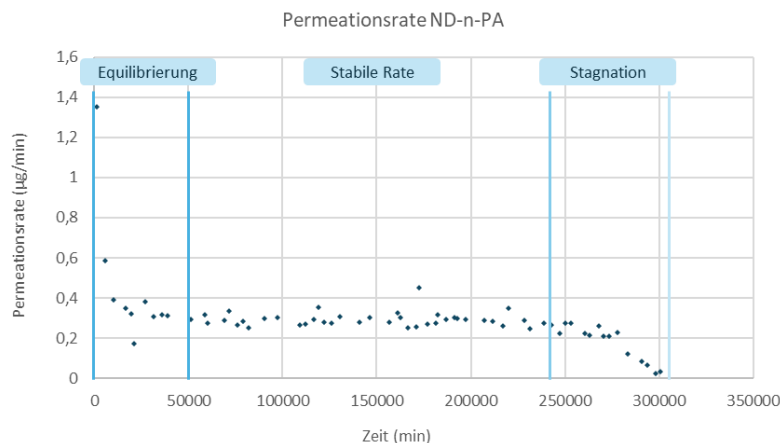


Abbildung 1 Verlauf der Permeation von N-Nitrosodi-iso-Propylamin, aufgenommen vom Zeitpunkt des Einlegens in den Generator bis zum vollständigen Verbrauch des Reinstandards.

Die Verwendung eines Permeationsröhrchens für die Beaufschlagung von Probenträgern und Filtern mit einem bestimmten Nitrosamin muss demnach in dem Zeitabschnitt liegen, in dem eine stabile Permeationsrate vorliegt. Die so über die Einstellung der Gasflüsse generierten kleinstmöglichen mittleren Luftkonzentrationen der einzelnen Nitrosamine sind in Tabelle 1 einzusehen.

Tabelle 1 Generierte Luftkonzentrationen (Mittelwerte \pm absolute Standardabweichung) der neun arbeitsschutzrechtlich relevanten Nitrosamine bei einem Kammerfluss von 150 mL/min, einem Splitfluss von 140 mL/min, und einem Mischkammerfluss von 1600 mL/min, basierend auf den jeweiligen beobachteten Permeationsraten.

Nitrosamin	Kammertemperatur (°C)	Aggregatzustand	Dampfdruck (mmHg) [29]	$c(\text{NNO}_{\mu\text{g}/\text{m}^3})$ ($\mu\text{g}/\text{m}^3$)
NDMA	25	Flüssig	2,1 (20 °C)	$13,9 \pm 0,91$
NMEA	35	Flüssig	4,4 (40 °C)	$22,9 \pm 1,64$
NDEA	25	Flüssig	0,81 (20 °C)	$13,5 \pm 1,18$
ND-iso-PA	25	Fest	0,33 (20 °C)	$3,56 \pm 0,69$
ND-n-PA	25	Flüssig	0,086 (20 °C)	$12,0 \pm 1,76$
NMOR	25	Fest	0,036 (20 °C)	$1,75 \pm 0,32$
NPYR	25	Flüssig	0,072 (20 °C)	$5,54 \pm 1,02$
NPIP	35	Flüssig	0,44 (40 °C)	$15,0 \pm 1,51$
NDBA	35	Flüssig	0,16 (40 °C)	$37,2 \pm 4,12$

Es geht hervor, dass die generierten Kalibriergaskonzentrationen aufgrund der unterschiedlich ausgeprägten Permeation der einzelnen Nitrosamine deutlich über der geforderten Konzentration von $0,01 \mu\text{g}/\text{m}^3$ und ebenfalls über den derzeit geltenden Akzeptanz- und Toleranzkonzentrationen von jeweils $0,075$ und $0,75 \mu\text{g}/\text{m}^3$ für NDMA bzw. als Gesamt-Nitrosaminkonzentration liegen. Ein zusätzlicher Verdünnungsschritt war aufgrund der

Pumpenleistung des Generators nicht möglich. Dies hat zur Folge, dass die Belegungszeiten und die verwendeten Flüsse verringert werden mussten, um die Probenträger mit absoluten Nitrosamin-Massen entsprechend der Anforderungen an geringe Nachweis- und Bestimmungsgrenzen zu beaufschlagen.

Weiterhin lässt sich aus den Daten näherungsweise ableiten, welche äußeren Systemparameter und Analyteigenschaften einen Einfluss auf das Ausmaß der Permeation nehmen. Dargestellt als Boxplot-Diagramm, lässt sich ein Trend der Permeationsraten der Nitrosamine abhängig von ihren physiko-chemischen Eigenschaften (hier repräsentiert durch ihren Dampfdruck bei Raumtemperatur) und der eingestellten Kammertemperatur abschätzen (vergl. Abbildung 2). Generell werden höhere Permeationsraten – und damit höhere generierte Luftkonzentrationen – bei denjenigen Analyten mit einem höheren Dampfdruck verzeichnet. Abweichungen von dieser Annäherung ergeben sich zum einen durch den Aggregatzustand, sodass das Nitrosamin ND-iso-PA, welches wie NMOR als Kristalle im Röhrchen vorliegt, jedoch einen vergleichsweise hohen Dampfdruck bei 20 °C aufweist, die zweitniedrigsten Permeationsraten aufzeigt. Zum anderen hebt sich N-Nitrosodibutylamin deutlich ab und zeigt ein ausgeprägtes Permeationsverhalten trotz seines vergleichsweise geringen Dampfdrucks bei 40 °C. Es kann demnach keine Aussage darüber getroffen werden, welche weiteren Eigenschaften der Nitrosamine (Dipolbildung, Wirkungsquerschnitt) für ihr Permeationsverhalten bzw. ihre Interaktion mit dem Permeationmaterial PE verantwortlich ist. Etwaige nachfolgende Projekte, deren Fokus auf der Nitrosamin-Grundlagenforschung liegt, dürften daher in der wissenschaftlichen Community und der Nitrosaminanalytik generell auf hohes Interesse stoßen.

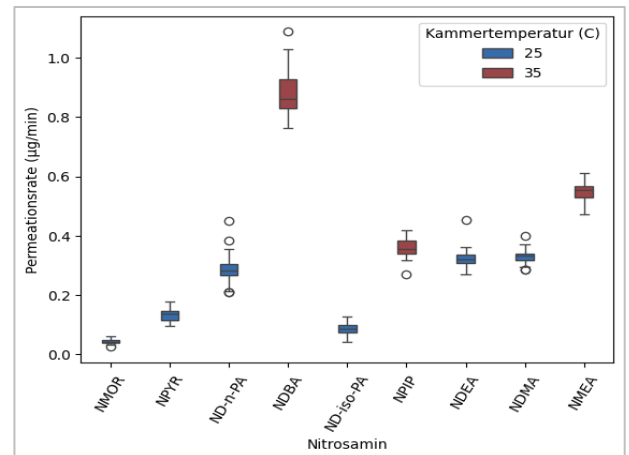


Abbildung 2 Boxplot-Darstellung der aufgenommenen stabilen Permeationsraten der neun Nitrosamine. Auf der x-Achse sind die Nitrosamine nach aufsteigendem Dampfdruck (siehe Tabelle 1) angeordnet.

Entwicklung und Vergleich der GC-IMS Methoden

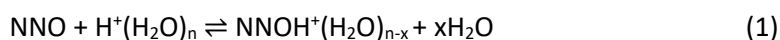
Abgekoppelt von den Probenvorbereitungs- und Injektionsmethoden, die im Rahmen des Projekts FP0461 NNOccSafe entwickelt, optimiert, evaluiert, und verglichen wurden, bestand ein grundlegender Baustein der Methodenentwicklung in der Untersuchung und Bewertung der GC- und IMS-Messparameter für das OPTIC-GC-Röntgen-IMS-System und das GC-Tritium-IMS System. Das Messsystem, welches den Field Asymmetric Ion Mobility Spectrometry (FAIMS) Detektor beinhaltet und aufgrund seiner gekoppelten Thermodesorptionseinheit vielfach für die Analyse der Nitrosamine aus Luftproben eingesetzt wurde, konnte bereits im 2020 hinsichtlich der geeignetsten Methodenparameter im Rahmen einer BSc-Arbeit evaluiert werden.

Die Entwicklung der GC-Tritium-IMS-Methode zur Anwendung in der Nitrosaminanalytik fokussierte sich in erster Linie auf den Vergleich verschiedener GC-Temperaturprogramme zur Optimierung der Trennung und der Gesamtlaufzeit der Messung, sowie der Bewertung der Selektivität und der Instrument-eigenen Nachweisstärke für neun Nitrosamine in Methanol. Grundlegend sollen die durchgeführten Arbeiten jedoch als Ausgangs- und Referenzpunkt für die nachfolgende Forschung zur Trennung und Detektion von neuen verschiedenen Nitrosaminen mittels GC-IMS dienen, insbesondere hinsichtlich ihres Ionisierungsverhaltens, der Möglichkeit einer flüssigen Injektion von analytischen Standards in Methanol, und der quantitativen Auswertung der generierten Analyt-Signale im Ionenmobilitätsspektrum. Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten wurden im August 2023 als originaler Journal Artikel publiziert [30]. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.

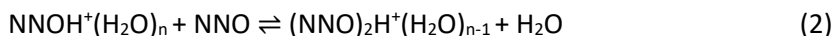
In Ionenmobilitätsspektren werden die Signale der Analyten entsprechend ihrer Retentionszeit in der ersten Dimension (y-Achse) und ihrer Driftzeit in der zweiten Dimension (x-Achse) eingeordnet, während ihre Intensität durch die Farbe (Konturplot) angezeigt wird. Die positiven Reaktanden werden aus Stickstoff und Wasser durch

die Tritium-Ionenquelle erzeugt und erscheinen als kontinuierliches Signal bei einer Driftzeit von etwa 7,35 ms. Darüber hinaus erzeugt jedes Nitrosamin zwei Signale im IMS-Spektrum, die den gebildeten Ionenspezies Monomer und Dimer entsprechen. Die Nitrosamin-Monomere und -Dimere haben je nach ihrer Ladung, Masse, und ihrem Kollisionsquerschnitt, d. h. ihrer Mobilität [31], unterschiedliche Geschwindigkeiten in der Driftröhre, was in unterschiedlichen Driftzeiten resultiert.

Abhängig von Temperatur und Feuchtigkeit des IMS-Systems nehmen die Reaktandionen die Form von hydratisierten Protonen an, die mit einer unterschiedlichen Anzahl von Wassermolekülen (n) Cluster bilden und als Protonen-/Ladungsdonatoren fungieren [32]. Dies wird durch die erheblichen Dipolmomente der Nitrosamine unterstützt, die einen schnellen Protonentransfer ermöglichen und Anlass zu der Annahme geben, dass Nitrosamine eine hohe Protonenaffinität aufweisen, obwohl dazu in der Literatur nur wenige Veröffentlichungen vorliegen [33]. Die Wechselwirkung von protonierten Wasserclustern mit den Nitrosaminen kann verschiedenen Mechanismen folgen. In einem möglichen Szenario wird dabei das Proton auf das Nitrosaminmolekül übertragen, während die verbleibenden Wassermoleküle freigesetzt werden. Als paralleler Reaktionsweg kann der Reaktandion-Wassercluster während der Ionisierung durch eine Substitution von Wassermolekülen durch das spezifische Nitrosamin umgeformt werden [34,35], dargestellt in Gleichung 1.



mit NNO als Nitrosaminmolekül, $\text{H}^+(\text{H}_2\text{O})_n$ als Reaktandion, und $\text{NNOH}^+(\text{H}_2\text{O})_{n-x}$ als monomerische Produktion. Ionen mit unterschiedlichem Hydrationsgrad, d. h. mit unterschiedlichen n, befinden sich im Gleichgewicht zueinander und nehmen Wassermoleküle auf bzw. geben diese ab, während sie sich entlang der Driftröhre bewegen [34]. Abhängig von der Konzentration der Nitrosamine und vom IMS-System (Temperatur und Feuchtigkeit) kann ein zweites Nitrosaminmolekül eine weitere Wassergruppe aus dem Reaktandionencluster ersetzen, um das entsprechende protonengebundene Dimer zu bilden [34,36], siehe Gleichung 2.



mit $(\text{NNO})_2\text{H}^+$ als das protonierte Dimermolekül. Wie bei den Monomeren setzt sich auch das im IMS-Spektrum erhaltene Dimersignal aus protonengebundenen Analytmolekülen zusammen, die mit einer unterschiedlichen Anzahl von Wassermolekülen (n) gruppiert sind und innerhalb eines festgelegten Gleichgewichts untereinander ausgetauscht werden [34].

Vor der Trennung der Analyten bzw. ihrer Ionenspezies nach ihrer Driftzeit, durchlaufen die Nitrosamine eine GC-Trennung. Vorversuche ergaben, dass die mittelpolare Rtx-200-Säule (Restek®) gegenüber den weniger polaren MXT-5 und MXT-50 Säulen (Restek®) eine gute Trennung der Nitrosamine NMOR, ND-n-PA, und NPYR ermöglicht, sodass diese stationäre Phase zur Nutzung im Projekt gewählt wurde. Für alle getesteten Temperaturprogramme konnten alle Analytsignale in Retentionszeit- sowie Driftzeitdimension zureichend voneinander getrennt werden. Ebenfalls für alle Temperaturprogramme konnte eine gute Präzision der Retentions- und Driftzeiten bestimmt werden, sodass aus Effizienzgründen das Temperaturprogramm 1 gewählt wurde (siehe Tabelle 2).

Tabelle 2 Übersicht über die verglichenen GC-Temperaturprogramme und die Präzisionen der Retentions- und Driftzeiten der neun Nitrosamine bei einer dreifachen Wiederholung der Injektion

Parameter	Programm 1	Programm 2	Programm 3
Start Temperatur	80 °C (1 min)	60 °C (1 min)	60 °C (2 min)
Rampe	16 °C/min	2 °C/min	7 °C/min
End Temperatur	210 °C (1 min)	130 °C (1 min)	180 °C (5 min)
Präzision Driftzeiten (n = 3)	0,02 – 0,17 %	0,02 – 0,27 %	0 – 0,24 %
Präzision Retentionszeiten (n = 3)	0 – 2,2 %	0,01 – 0,13 %	0 – 0,13 %

Es ergibt sich somit aus der Entstehung der Ionenspezies mit klar unterscheidbaren Driftzeiten, dass jedem Analyten drei Identifikationsmarker zugeordnet werden können: eine Retentionszeit und zwei Driftzeiten. Hierdurch beweist die Driftröhren-IMS-Technik eine hohe Selektivität, durch die eine eindeutige Zuordnung der Signale zu ihren Analyten möglich wird. Die reduzierte Ionenmobilität kann ebenfalls als Selektivitätsmarker fungieren, da sie die Mobilität der Analyten normiert auf die Driftröhrenlänge, angelegte Driftspannung, und Temperatur und Druck normiert darstellt [37]. Die Berechnung erfolgt nach der untenstehenden Gleichung 3

$$K_0 = \frac{d * T_0 * P}{E * T * P_0 * t_D} \quad (3)$$

mit K_0 = reduced ion mobility ($\text{cm}^2 \cdot \text{V}^{-1} \cdot \text{s}^{-1}$), d = Driftröhrenlänge = 9.8 cm, T_0 , P_0 = Standard Temperatur und Druck (273.15 K and 1013.25 mbar), P = Atmosphärendruck zur Zeit der Messung = 1013.25 mbar, E = angelegtes elektrisches Feld = 510 V/cm, t_D = Driftzeit (ms), T = Driftröhrentemperatur = 348.15 K.

Basierend auf der Literaturrecherche und gemäß des besten Wissens der Autorinnen und Autoren ist dies das erste Mal, dass die reduzierten Ionenmobilitäten der Nitrosamine bestimmt und veröffentlicht wurden.

Das Verhältnis von Monomeren zu Dimeren ist abhängig von der Konzentration der zu bestimmenden Analyten und von der Verfügbarkeit der Reaktandionen, da es sich um einen kompetitiven Ionisierungsprozess handelt. Daher ist es unerlässlich, bei einer quantitativen Auswertung beide Spezies zu berücksichtigen, insbesondere bei der Durchführung einer externen Kalibrierung. In dieser Arbeit wurden die Peakvolumina von Monomeren und Dimeren summiert, um ein Nitrosaminsignal in seiner Gesamtheit darzustellen, Trends im Verhältnis der beiden Ionenspezies zueinander zu kompensieren, und die höchste Empfindlichkeit zu erreichen.

Um die Instrument-Nachweis- und Bestimmungsgrenzen (LOD bzw. LOQ) für die neun Nitrosamine zu bestimmen, wurde ein Ansatz gemäß den deutschen Normen DIN EN ISO 22065 und DIN 32645 gewählt. Zehn Wiederholungsmessungen von mit Nitrosaminen versetztem Methanol im geschätzten Bestimmungsgrenzenbereich wurden analysiert und die Standardabweichung bestimmt. Unabhängig aufgenommene Kalibrierungen zwischen 5 und 50 $\mu\text{g}/\text{ml}$ lieferten die Steigung der Kalibrierungskurve für jedes Nitrosamin.

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sind positiv mit der Präzision der Peakvolumina der Wiederholungsmessungen korreliert, welche zwischen 1,25 und 3,68 % liegt. In Tabelle 3 sind die ermittelten Werte für LOD und LOQ zusammengefasst.

Tabelle 3 Berechnete Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der neun Nitrosamine in Methanol nach der DIN EN ISO 22065 und der DIN 32645

	LOD (µg/mL)	LOQ (µg/mL)
NDMA	0,24	0,73
NMEA	0,39	1,16
NDEA	0,38	1,13
ND-iso-PA	0,86	2,59
ND-n-PA	1,24	3,72
NMOR	1,94	5,81
NPYR	0,83	2,50
NPIP	0,49	1,47
NDBA	0,82	2,46

Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen des GC-Tritium-IMS-Geräts für die analysierten Nitrosamine liegen zwischen 0,24 und 1,94 µg/ml bzw. zwischen 0,73 und 5,81 µg/ml, was einer absoluten Masse von 1,22 bis 9,67 pg bzw. 3,66 bis 29,0 pg auf der Säule entspricht.

Auf Basis der Ergebnisse der oben aufgeführten Forschungsarbeiten am GC-Tritium-IMS-System wurde auch für das OPTIC-GC-Röntgen-IMS-System eine Rtx-200 (Restek®) Säule beschafft und installiert. Das GC-Programm wurde von der zuvor entwickelten GC-⁶³Ni-FAIMS-Methode übernommen, sodass die nachfolgend dargelegten Forschungsergebnisse sich lediglich auf die Optimierung der IMS-Messparameter beziehen.

Zur Optimierung des Driftgasflusses (Stickstoff) des Detektors wurden Flüsse zwischen 280 und 835 mL/min evaluiert und die Signalintensität der Nitrosamine, die in einer Konzentration von 10 mg/L flüssig aufgegeben wurden, dokumentiert. Es zeigt sich mit steigendem Driftgasfluss ein deutlicher Trend zur Abnahme des Peakvolumens. Die damit einhergehende Reduzierung der Peakbreite ist wünschenswert, jedoch nicht die der Signalintensität, da die Methode auf die größtmögliche Sensitivität ausgelegt ist. Die Geschwindigkeit des Driftgases, welches den Analyten in der Driftröhre entgegenströmt, durchläuft der Theorie nach ein Optimum: ein ausbleibender oder zu geringer Fluss wirkt sich negativ auf die Trennung in der Driftzeitdimension aus, da die Kollision zwischen den Analyten und den Driftgasmolekülen in diesem Zustand unzureichend ist. Ein zu hoher Driftgasfluss erwirkt einen Verdünnungseffekt im Ionisierungsbereich des IMS-Detektors. Es ergibt sich ein Verlust der detektierbaren Analyten, da die Analytmoleküle mit dem Gasfluss aus dem Ausgang befördert werden, bevor eine Ionisierung stattfinden kann. Dieser Effekt ist deutlich bei den höheren Flussraten zu sehen, insbesondere in Form des Verlustes des NDBA und NMOR Dimersignals bei 835 mL/min. Während die Peakintensitäten bei einem Driftgasfluss von 280 mL/min am höchsten sind, so sind hier Peak-Splitting Phänomene zu beobachten, die mit zunehmendem Fluss abnehmen. Somit wurde sich, auch unter Berücksichtigung der Hersteller-Empfehlung, für einen Driftgasfluss im Bereich der 420 – 480 mL/min entschieden.

Die restlichen Detektorparameter (Makeup-Gasfluss, Stromstärke der Ionenquelle und Öffnungsdauer des Shuttergrids) wurden nach dem Schema eines randomisierten teilfaktoriellen Versuchsplans (Design of Experiment) optimiert. Dabei wurde jede Variable für jeweils zwei Level (+ und -) mit drei Wiederholungsmessungen an zwei Messtagen mit zwei verschiedenen Driftröhrentemperaturen (30 und 130 °C) analysiert.

Die Ergebnisse wurden mithilfe der Tools Minitab (Minitab Inc., Pennsylvania, USA) und Microsoft Excel ausgewertet, wobei der Fokus auf der Bestimmung des Einflusses der drei Faktoren bzw. Detektorparameter auf die Signalintensität (differenzintegrierte Peakfläche) gesetzt wurde. Die Resultate wurden in Form eines Pareto-Diagramms der standardisierten Effekte aufgearbeitet. Aus den erhobenen Daten und dem gewählten Signifikanzniveau, hier $\alpha = 0,05$, wird ein Referenzwert ermittelt, der als Cut-Off-Point für die statistische Signifikanz eines Einflusses funktioniert. Überschreitet der Effekt eines Faktors die Referenzlinie, so hat er eine maßgebliche

Bedeutung für die resultierende Signalintensität. Abbildung 3 zeigt exemplarisch die Pareto-Diagramme zweier Nitrosamine, Daten jeweils aufgenommen bei 30 °C und 130 °C Driftröhrentemperatur.

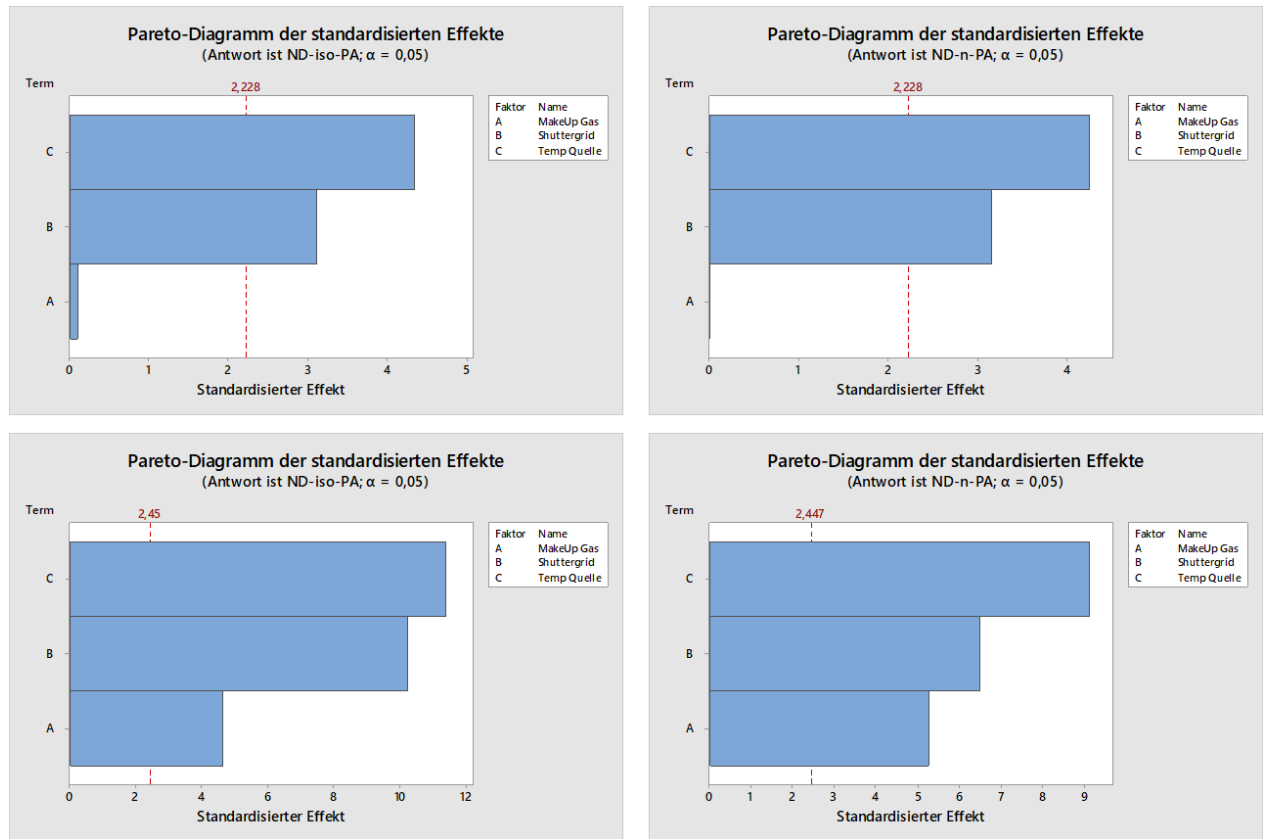


Abbildung 3 Exemplarische Pareto-Diagramme der standardisierten Effekte für ND-iso-PA (links) und ND-n-PA (rechts), jeweils für die niedrigere (oben) und höhere (unten) Driftröhrentemperatur.

Für alle Nitrosamine überschreitet der Faktor Make-Up-Gasfluss (A) nicht die Referenzlinie, wenn eine Driftröhrentemperatur von 30 °C gewählt wird. Bei einer Driftröhrentemperatur von 130 °C fällt dieser Faktor jedoch bei allen Analyten signifikant ins Gewicht. Auch liegen bei der höheren Temperatur die standardisierten Effekte generell in einer größeren Größenordnung, mit Werten bis zu 43,32 (NDBA).

Die Temperatur der Driftröhre hat einen ausgeprägten Effekt: Bei höheren Temperaturen tritt eine Verdampfung der Wassermoleküle im Detektor ein. Diese Reduzierung der verfügbaren Wasserteilchen im IMS-Detektor wirkt sich auch auf die Reaktandionen aus. Der Reaktandionenpeak (RIP) wird weniger intensiv und es stehen weniger Protonendonatoren zur Ionisierung der Nitrosamine zur Verfügung [38,39]. Dieses Phänomen ist in den geringeren Signalintensitäten bei einer Driftröhrentemperatur von 130 °C im Rahmen der Detektorparameter-Optimierung zu beobachten. Hinsichtlich der Sensitivität scheint die Wahl einer geringen Temperatur vorteilhaft, jedoch treten bei geringen Temperaturen in der Driftröhre Adsorptionsphänomene und damit einhergehende Verunreinigungen auf. Unter diesen Berücksichtigungen wurde eine mittlere Driftröhrentemperatur von 87 °C (bzw. einer Heizmanteltemperatur von 0,8 A) gewählt.

Das in der Software Minitab generierte Optimierungsdiagramm zeigt bei der hohen Driftröhrentemperatur eine positive Korrelation zwischen Make-Up-Gasfluss und Signalintensität der Nitrosamine, während die Korrelationskurve bei einer Driftröhrentemperatur von 30 °C flach bzw. bei NDBA, NPYR+NPYP, NMOR, und NMEA negativ verläuft. Dies spiegelt sich in den Pareto-Diagrammen der standardisierten Effekte wider, bei denen der Make-Up-Gasfluss nur bei erhöhter Temperatur einen signifikanten Effekt besitzt. Für die anderen Detektorparameter gilt, dass bei den höheren Einstellungen, d.h. bei einer längeren Shuttergrid-Öffnungszeit und einer höheren Stromstärke der Ionenquelle eine größere Menge Ionen in die Driftregion gelassen bzw. mehr Reaktandionen gebildet werden, sodass eine höhere Signalintensität generiert wird. Jedoch eignen sich die

Maximalwerte nicht (400 μ s Shuttergrid-Öffnungszeit und 1,2 A Ionenquellen-Stromstärke) für die routinemäßige Analyse der Nitrosamine, da hier der Reaktandenpeak die Monomersignale fast vollständig überdeckt. Unter Berücksichtigung dieser Einschränkungen ergibt die Zielgrößenoptimierung der Software Minitab eine Shuttergrid-Öffnung von 200 μ s, eine Ionenquellen-Stromstärke von 1 A und ein Make-Up-Gasfluss von 250 mL/min für die hohe Driftröhrentemperatur. Letzteres wurde jedoch für die tatsächliche Analysentemperatur nach Rücksprache mit dem Hersteller auf 120 mL/min reduziert. Die finalen Messparameter für den Röntgen-IMS-Detektor sind in Tabelle 4 einzusehen.

Tabelle 4 Finale Röntgen-IMS-Parameter

Röntgen-IMS-Parameter	
Mode	Positiv
Driftspannung	400 V/cm
Shuttergrid-Öffnung	200 μ s
Interface Temperatur	100 °C
Driftröhrentemperatur	87 °C
Stromstärke Quelle	1 A
Driftgasfluss	Ca. 420 mL/min
Make-Up-Gasfluss	Ca. 120 mL/min

Die Optimierung der GC-IMS Parameter der beiden Driftröhren-IMS basierten Analysensysteme OPTIC-GC-Röntgen-IMS und GC-Tritium-IMS erlaubt den finalen Vergleich der Nachweisstärken untereinander und mit dem im Vorfeld des Projekts optimierten TD-GC-⁶³Ni-FAIMS System. Für einen repräsentativen Vergleich wurden folgende Grundsätze beachtet:

- Für alle Messungen wurden die gleichen Nitrosamin-Standards (Neochema, Bodenheim) verwendet, um Abweichungen durch Diskrepanzen in Qualität und Reinheit zu vermeiden.
- Die ermittelten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen werden in absoluter Masse der Analyten auf der Säule des GC-Systems angegeben, sodass ein Vergleich auch bei verschiedenen Injektionstechniken gezogen werden kann.
- Bei der Extraktion der Daten wurden für jedes Nitrosamin das Monomer- und Dimersignal summiert, entweder durch Differenzintegration oder durch das Extrahieren der Peakvolumina und händischer Aufsummierung.
- Für alle Auswertungen wurde die Bestimmung von Nachweis- und Bestimmungsgrenze (NWG und BG) nach den Normen DIN 32645 und DIN EN ISO 22065 herangezogen, welche vorsieht, mit Nitrosamin-Standards im Bereich der vermuteten BG dotierten Proben-träger in Mehrfachwiederholung zu analysieren und deren Standardabweichung mit der Steigung der zugehörigen Kalibrierkurve zu verrechnen.

Der Vergleich der so erhobenen Bestimmungsgrenzen (BG) sind in Tabelle 5 einzusehen.

Tabelle 5 Bestimmungsgrenzen der drei projektrelevanten Analysensysteme im Vergleich. Gegeben sind jeweils die absoluten Massen. Injektionstechniken waren Flüssiginjektion für die GC-3H-DT-IMS Analyse (1 µL eines 0,1 g/L Analytstandards in Methanol, Split 1:200) und Thermodesorption für die Systeme GC-63Ni-FAIMS und OPTIC-GC-APCI-IMS. Für die Probenaufgabe via TD wurden die Probenträger mit den Analytstandards in Methanol dotiert (Konzentration im erwarteten BG-Bereich).

	GC-Tritium-DT-IMS	GC-⁶³Ni-FAIMS	OPTIC-GC-Röntgen-IMS
	BG (ng)	BG (ng)	BG (ng)
NDMA	0,0027	1,1	2,1
NMEA	0,0036	0,88	0,28
NDEA	0,0038	0,40	0,42
ND-iso-PA	0,0076	0,58	0,72
ND-n-PA	0,011	0,45	0,85
NMOR	0,044	0,79	0,73
NPYR	0,014	2,1	-
NPIP	0,0083	1,5	0,83
NDBA	0,014	0,96	-

Unterschiede, die den Vergleich der Sensitivitäten beeinflussen, liegen insbesondere in den an das GC-IMS-System gekoppelten Injektionstechniken und den Möglichkeiten der Datenextraktion aus den Spektren. Während die Bestimmungsgrenzen für die beiden TD-basierten Systeme vergleichbare Nachweisstärken aufweisen, zeigt das Tritium-IMS System deutlich niedrigere nachweisbare absolute Analytmassen. Dies ist dadurch begründet, dass die Berechnung der NWG und BG nach den Normen DIN 32645 und DIN EN ISO 22065 maßgeblich durch die Standardabweichungen der Wiederholmessungen bestimmt wird. Diese zeigt sich bei Probenaufgabetechniken, die einen Thermodesorptionsschritt beinhalten, deutlich erhöht im Vergleich zu einer Flüssiginjektion durch den Autosampler, wo die relativen Standardabweichungen bei 1,25 – 3,68 % liegen.

Analyse von neun Nitrosaminen im (Trink-) Wasser

Wie in den Zielstellungen des Projekts FP0461 definiert, wurde die Nitrosaminanalytik für weitere gesundheitsschutztechnisch relevante Matrices entwickelt und angewendet. So wurden an der Universität Duisburg-Essen mithilfe des GC-Tritium-IMS-Systems drei aufeinander aufbauenden Probenvorbereitungsmethoden (ab hier: Methode I, Methode II, und Methode III) erarbeitet, optimiert, und verschiedene Wasserproben auf ihren Nitrosamingehalt untersucht. Den Orientierungspunkt stellte bei diesen Untersuchungen die United States Environmental Protection Agency Methode 521 (US EPA 521) dar, welche zur Analyse des Nitrosamingehalts von Trinkwassern mittels Festphasenextraktion (SPE) und Gaschromatographie-tandem Massenspektrometrie (GC-MS/MS) eingesetzt wird. Hierbei liegen die erreichten Nachweisgrenzen für sieben Nitrosamine zwischen 0,26 und 0,66 ng/L, welche die derzeitigen Anforderungen an die Trinkwasser-Reinheit im europäischen und nordamerikanischen Raum reflektieren [40–43].

Methode I beschreibt eine In-Tube-Extraction (ITEX)-Injektionsmethode direkt aus dem Dampfraum einer Reinstwasserprobe. Die Probenvorbereitung besteht hierbei lediglich aus der Temperierung und somit dem Equilibrieren der Probe bzw. der aufgestockten Matrix, bevor die sich im Dampfraum befindlichen Nitrosamine über wiederholtes Aufziehen der ITEX-Spritze am Packungssorbens angereichert werden. Über das Beheizen des ITEX-Spritze werden die Analyten im Anschluss im Injektor freigesetzt. Die Nachweisgrenzen der Methode lagen für die Nitrosamine NMEA, NDEA, ND-iso-PA, ND-n-PA, und ND-n-PA zwischen 3,64 und 15,4 µg/L. Auf Basis dieser Resultate musste die Methode als unzureichend für die Anwendung in der Nitrosamin-Analytik von Wasserproben bewertet werden. Daher wurde in subsequenten Versuchsreihen die anreicherungsstärkere Festphasenextraktion als Probenvorbereitungsmethode in den Fokus genommen.

Methode II sieht eine Aufreinigung der Wasserprobe mittels SPE mit anschließender Flüssiginjektion vor. Die SPE-Konditionen konnten von der US EPA Methode 521 übernommen werden, jedoch musste bei der Injektion des Eluats ein Split von 1:200 gewählt werden, um den IMS-Detektor nicht zu überlasten (im Vergleich zur Splitless-Injektion der US EPA 521). Bis auf NDMA konnten für alle Nitrosamine Nachweisgrenzen im Bereich von 0,03 – 2,16 µg/L bestimmt werden, welche zwar im Vergleich zu Methode I eine deutliche Sensitivitätssteigerung darstellen, jedoch weiterhin oberhalb der Akzeptanzkriterien liegen.

Methode III kombiniert die SPE-Probenvorbereitung mit der ITEX-Anreicherung und -injektion. 70 µL des Festphasenextrakts werden hier in ein Headspace-Vial überführt und durchlaufen von dort aus die gleichen Schritte wie in Methode I detailliert. Die systematische Optimierung dieses analytischen Ansatzes, sowie seine Evaluierung hinsichtlich einschlägiger Validierungsparameter wie der Präzision, der Wiederfindung, und der Nachweisstärke, sind im Mai 2025 als ein originaler Journal Artikel veröffentlicht worden [44]. Im Folgenden werden die wichtigsten Ergebnisse dieser Arbeit präsentiert.

Da der SPE-Schritt der doppelten Anreicherungsstrategie den Vorgaben der US EPA Methode 521 folgt, wurde sich bei der Optimierung der Methodenparameter auf die anschließende In-Tube Extraction fokussiert. Zu diesem Zweck wurde ein Simplex Self-Directing Design als numerische Optimierungsmethode auf die Parameter Extraktionstemperatur (T_E), Desorptionstemperatur (T_D), und Agitationszeit (t_A) angewendet, mit dem Ziel, die Signalintensität der drei am wenigsten intensiven Analytsignale (NMOR, NPIP, und ND-n-PA) zu maximieren. Nach drei Iterationen des Optimierungsprozesses konnten durch das Einstellen der neuen Messparameter keine Verbesserungen hinsichtlich der Signalintensität mehr erzielt werden, sodass der Algorithmus abgeschlossen wurde. Die Werte $T_E = 40\text{ °C}$, $T_D = 253\text{ °C}$, und $t_A = 222\text{ s}$ wurden als optimierte ITEX-Parametereinstellungen übernommen, jedoch konnte experimentell beobachtet werden, dass die Agitationszeit ohne weiteren Verlust der Signalintensität auf 60 Sekunden reduziert werden konnte. Die endgültigen ITEX-Parameter sind neben den weiteren Methodenparametern in Tabelle 6 aufgeführt.

Tabelle 6 Messparameter SPE-ITEX-GC-Tritium-IMS Methode zur Nitrosaminanalytik in Trinkwässern

ITEX-Parameter		GC-IMS-Parameter	
Agitationstemperatur	80 °C (hold 1 min)	Driftspannung	5 kV
Anzahl Extraction Strokes	50	Blocking voltage	50 mV
Extraktionstemperatur	40 °C	Injection voltage	2500 mV
Desorptionstemperatur	253 °C	Driftröhrentemperatur	75 °C
ITEX-Spritzentemperatur	100 °C	Injection pulse width	150 µs
		Wiederholrate	21 ms
		Signal Average	12
		GC-Temperaturprogramm	80 °C (1 min) auf 210 °C (1 min) @ 16 °C/min
		Trärgasfluss	2 mL/min
		Injektortemperatur	280 °C
		Splitverhältnis	1:20

Nach Anwendung dieses Algorithmus zur Bestimmung der optimalen ITEX-Parameter konnte der niedrigste Kalibrierungspunkt von 50 µg/L auf 5 µg/L um das Zehnfache reduziert werden, was näher mit den Kalibrierungswerten der US-Umweltschutzbehörde EPA 521 von 0,5 bis 50 µg/L übereinstimmt.

Die so optimierte Methode wurde anschließend hinsichtlich ihrer Präzision, Wiederfindung, und Nachweis- und Bestimmungsgrenzen bewertet. Die Ergebnisse zu Präzision und Wiederfindung wurden bereits im Zwischenbericht des Jahres 2024 präsentiert und können dort eingesehen werden

Die Analyse der Wasserproben ergab Nitrosaminkonzentrationen, die deutlich unter den Nachweisgrenzen lagen, die sowohl nach der US EPA Methode 521 als auch nach den deutschen DIN-Normen für alle N-NOs für diese Methode bestimmt wurden (siehe Anhang 2, Tabelle 11 bis Tabelle 13). Bei Reinstwasser lagen die nominalen Konzentrationen zwischen 0 ng/l (ND-iso-PA und ND-n-PA) und 6,39 ng/l (NMOR), bei Leitungswasser zwischen 0 ng/l (ND-iso-PA, ND-n-PA, NDBA, NPYR und NPIP) und 3, 31 ng/L (NMOR), für Markentrinkwasser von 0 ng/L (ND-iso-PA und ND-n-PA) bis 9,07 ng/L (NMOR) und für Brunnenwasser von 0 ng/L (NMEA, NDEA, ND-iso-PA, ND-n-PA, NDBA, NPYR und NPIP) bis 2,54 ng/L (NDMA).

Yahaya *et al.* vergleichen verschiedene chromatographische Methoden zur Bestimmung von Nitrosaminen in verschiedenen Wassermatrices. Da alle bewerteten Ansätze auf einer massenspektrometrischen Detektion basieren, werden Nachweisgrenzen von 0,01 ng/L – 1 µg/L und Bestimmungsgrenzen von 0,03 – 127,7 ng/L für verschiedene Nitrosamine angegeben [43]. Wie beim Vergleich mit der US EPA Methode liegen die mit einem GC-IMS-basierten Ansatz mit zweifacher Anreicherung erzielten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen deutlich über diesen niedrigen Werten. Unter Bezugnahme auf die oben referenzierten regulatorischen Konzentrationsgrenzwerte für NDMA kann die vorliegende Arbeit jedoch Nachweisgrenzen melden, die innerhalb der von den Verwaltungsbehörden in Deutschland, Kanada, den Niederlanden und dem Vereinigten Königreich festgelegten erforderlichen Bereiche liegen.

Analyse von neun Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz

Die Thermodesorption mithilfe Sorbenz-gefüllter Thermodesorptionsröhrchen ist in der Lage, die größte Anreicherung der Nitrosamine vor der Analyse im Vergleich zu den anderen untersuchten Probenahme-Probenvorbereitungstechniken zu erwirken, wie in Anhang 3 detaillierter ausgeführt ist. Dabei lag der Fokus auf Tenax TA als Sorbenz-Material, da es resistent gegenüber hohen Luftfeuchten ist [45], eine hohe Temperaturstabilität besitzt (350 °C), und leicht kommerziell erhältlich ist.

Die TD-GC-IMS Methode zur Analyse von neun Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz wurde sowohl für das OPTIC-GC-Röntgen-IMS System unter Verwendung der GL-Sciences Linex Linern als Probenträger entwickelt, als auch für das TD-GC-⁶³Ni-FAIMS System unter Verwendung der Markes Edelstahl TD-Röhrchen. Dabei basieren die Methodenparameter auf den bereits beschriebenen Optimierungen der Systeme. Die Multifunktionsinjektor-Parameter (Temperaturprogramm, Entlüftungs- (Vent) Zeit, Splitfluss) mussten lediglich entsprechend eines vollständigen Transfers der Analyten vom Sorbenz in das System ausgewählt werden. Sie haben keinen Einfluss auf die Trennung der Analytsignale in Retentions- oder Driftzeit-Dimension. Die finalen OPTIC-Multifunktionsinjektorparameter sind in Tabelle 7 einzusehen.

Tabelle 7 OPTIC-Multifunktionsinjektor Parameter für die thermische Desorption von neun Nitrosaminen vom Linex Tenax TA Probenträger

OPTIC-Messparameter	
OPTIC-Temperaturprogramm	100 auf 240 °C @ 5°C/s
Vent-Periode	120 s
Splitfluss	Variabel nach Anwendung bis 40 mL/min
Septum Purge Fluss	5 mL/min
Trärgasfluss / Säulenfluss	2 mL/min

Durchbruchsvolumen

Bei der Sammlung von Proben auf Sorbenz-basierten Probenträgern ist das Durchbruchsvolumen einer Substanz für das gewählte Sorbenz das wichtigste Kriterium. Es ist definiert als das Volumen an Trägergas/gesamelter Luftprobe, welches die Elution der Substanz bzw. des Analyten aus dem anderen Ende des Probenträgers verursacht. Dabei ist die Konzentration des Analyten zunächst irrelevant, solange die Kapazität des Trägermaterials nicht erreicht wird [46].

Zur Bestimmung der Durchbruchsvolumen wurden zwei TD-Röhrchen (50 mg Tenax TA) in Reihe geschaltet, das vorgeschaltete Röhrchen mit 2 µL 10 mg/L NDMA Standard in Methanol dotiert und für 1 bis 4 Stunden bei 98 mL/min mit Luft beprobt. Die nachgeschalteten Röhrchen wurden jeweils auf das NDMA Signal (Dimer) untersucht. NDMA wurde als Referenzsubstanz für diese Messreihe verwendet, da es das flüchtigste Nitrosamin mit der geringsten Molmasse, sowie die erst-eluierende Komponente des Analyten-Satzes darstellt.

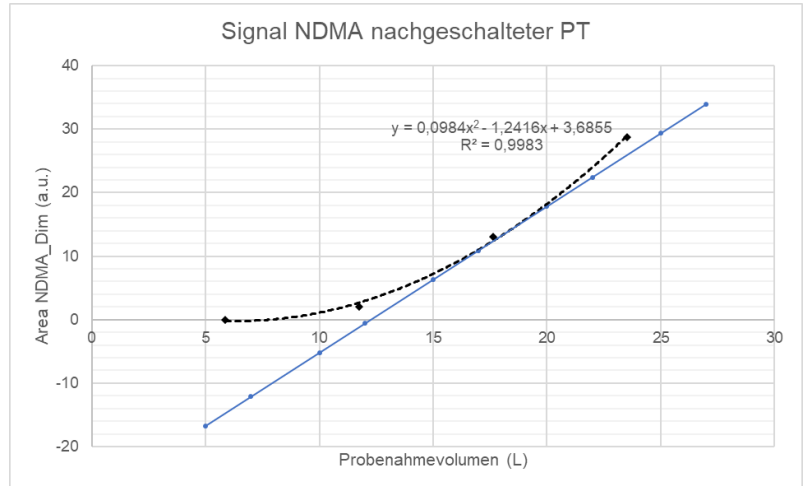


Abbildung 4 Signalintensitäten des NDMA Dimers auf dem nachgeschalteten Probenträger.

Nach 11,8 L kann ein Durchbruch festgestellt werden, was gut mit dem extrapolierten Durchbruchswert (Bestimmung nach Billedeau und Thompson ([47]) durch anlegen einer Tangente an die quadratische Funktion und Extrapolation bis zum Schnittpunkt mit der Abszisse, siehe Abbildung 4) von 12,3 L übereinstimmt. Auf den Sorbenzgehalt gerechnet ergibt sich so ein Durchbruchsvolumen von 236 - 246 L/g für Tenax TA. Für die Thermodesorptionsröhrchen, die einen höheren Sorbenzgehalt von 200 mg Tenax TA aufweisen, entspricht dies einem Probenahmevolumen von 47,2 L bevor das NDMA Signal beeinträchtigt wird. Der gleiche Versuchsaufbau wurde zur Bestätigung mit den Markes-TD-Röhrchen (200 mg Tenax TA) wiederholt. Es wurde auch nach vier Stunden Probenahmedauer (23,5 L) kein Durchbruch der Leitsubstanz NDMA festgestellt.

Bei der tatsächlichen Probenahme am Messstandort können Faktoren wie die Luftfeuchte, aktive Stellen des Sorbenzmaterials, und Überladungseffekte bei hohen Analytkonzentrationen einen Einfluss auf das Durchbruchverhalten haben [46].

Kalibrierung, Nachweis- und Bestimmungsgrenze

Die Kalibrierungen und die Ermittlung der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen wurden wie in Abschnitt Entwicklung und Vergleich beschrieben in Anlehnung an die DIN 32645 und DIN EN ISO 22065 durchgeführt. Die Kalibrierlevel wurden entsprechend der am IFA verwendeten TD-GC-MS-Methode durch das Aufdotieren aufsteigender Volumina der Nitrosamin-Stammlösung auf die TD-Röhrchen (Linex und Markes) erstellt. Die Ergebnisse sind in Tabelle 5 als absolute Massen aufgeführt, um eine Rückrechnung auf variable Probenahmevolumina und Splitteinstellungen zu ermöglichen.

Für eine Einschätzung hinsichtlich der tatsächlichen Anwendung und den Vergleich mit dem Stand der Technik (GC-Thermal Energy Analyser) sind die Ergebnisse in unter Berücksichtigung der für die Probenträger bestimmten möglichen Probenahmevolumina angegeben.

Tabelle 8 Übersicht der Nachweis- und Bestimmungsgrenzen sowie die relativen Standardabweichungen der durchgeführten Wiederholmessungen der Nitrosamine für beide im Projekt erarbeiteten Methoden. NWG = Nachweisgrenze, BG = Bestimmungsgrenze. Für das OPTIC-GC-Röntgen-IMS wurde bei der Berechnung ein Splitfluss von 20 mL/min und ein mögliches Probenahmevolumen von 11,8 L berücksichtigt. Für das TD-GC-⁶³Ni-FAIMS System wurde bei der Berechnung ein mögliches Probenahmevolumen von 47,2 L berücksichtigt.

	OPTIC-GC-Röntgen-IMS			TD-GC- ⁶³ Ni-FAIMS		
	NWG (µg/m ³)	BG (µg/m ³)	Rel. Stabw.	NWG (µg/m ³)	BG (µg/m ³)	Rel. Stabw.
NDMA	0,80	2,4	14%	0,008	0,024	14%
NMEA	0,11	0,32	2%	0,006	0,019	11%
NDEA	0,16	0,49	4%	0,003	0,009	6%
ND-iso-PA	0,28	0,83	7%	0,004	0,012	7%
ND-n-PA	0,32	0,97	8%	0,003	0,010	7%
NMOR	0,28	0,83	8%	0,006	0,017	14%
NPYR	-	-	-	0,015	0,044	23%
NPIP	0,32	0,95	9%	0,011	0,032	18%
NDBA	-	-	-	0,007	0,020	17%

Die geringere Nachweisstärke der OPTIC-GC-Röntgen-IMS Methode ist durch den Split zu erklären, welcher für den Einsatz an Messstandorten mit hohen Nitrosaminkonzentration vorteilhaft ist und für sehr geringe Konzentrationen umgangen werden kann. In der Methodenentwicklung wurde er jedoch beibehalten, da er einen positiven Effekt auf die Fokussierung der Substanzzonen auf der GC-Säule hat. Die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der TD-GC-⁶³Ni-FAIMS Methode liegt im Rahmen der Akzeptanzgrenzen für die neun Nitrosamine definiert durch die TRGS 552, erreichen jedoch nicht die Bestimmungsgrenzen, die der aktuelle Stand der Technik zu erreichen vermag, welche je Nitrosamin bei 0,010 µg/m³ bezogen auf ein Probeluftvolumen von 400 L, ein Desorptionsvolumen von 1 mL, und ein Injektionsvolumen von 2 µL liegen.

Lagerstabilität

Die Lagerstabilität wurde zum einen unter Laborbedingungen und zum anderen unter Außenbedingungen untersucht. Letzteres beinhaltet, dass die Probenträger variablen Temperaturen, Sonneinfall, und Feuchtigkeit ausgesetzt waren. Alle mit Nitrosaminen belegten Probenträger (Markes TD-Röhrchen, 0,3 µL 10 mg/L Nitrosamin-Mix in Methanol und 0,3 µL 10 mg/L interner Standard) wurden mit Swagelok-Kappen verschlossen und nach 3, 7, und 10 Tagen Lagerung mit dem TD-GC-⁶³Ni-FAIMS System analysiert. Mit aufgenommen in den nachstehenden Diagrammen ist das Ergebnis einer Messung eines gleich beaufschlagten Probenträgers an Tag 0.

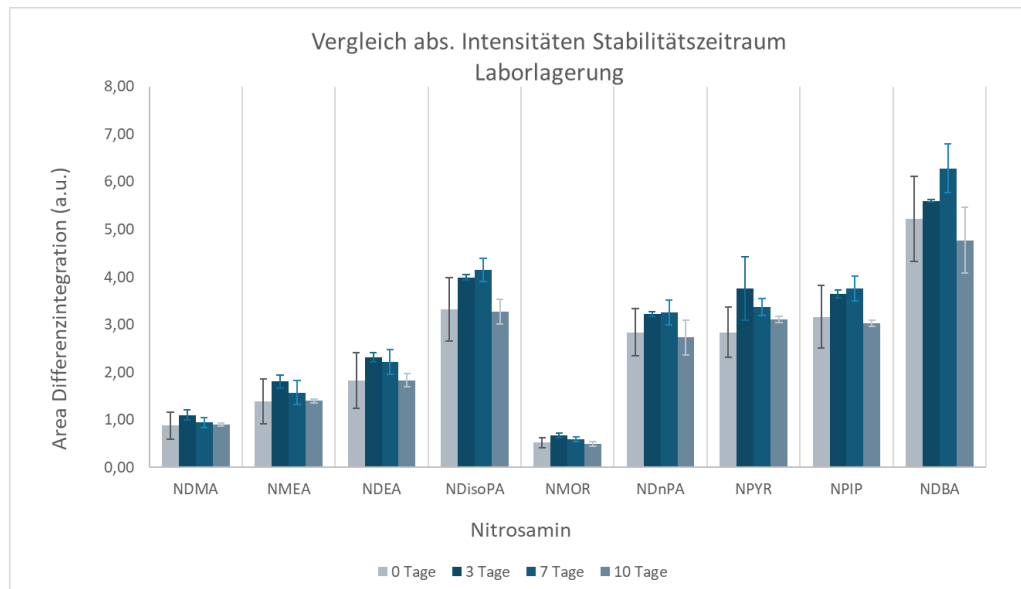


Abbildung 5 Signalfächen der Nitrosamine aufgetragen gegen den Lagerzeitraum. Lagerung unter Laborbedingungen

Während eine gewisse Variabilität der Daten erkennbar ist, lässt sich kein starker Trend hinsichtlich einer Abnahme der Signalintensität mit der Zeit bei der Lagerung unter Laborkonditionen ableiten, wie in Abbildung 5 zu erkennen ist.

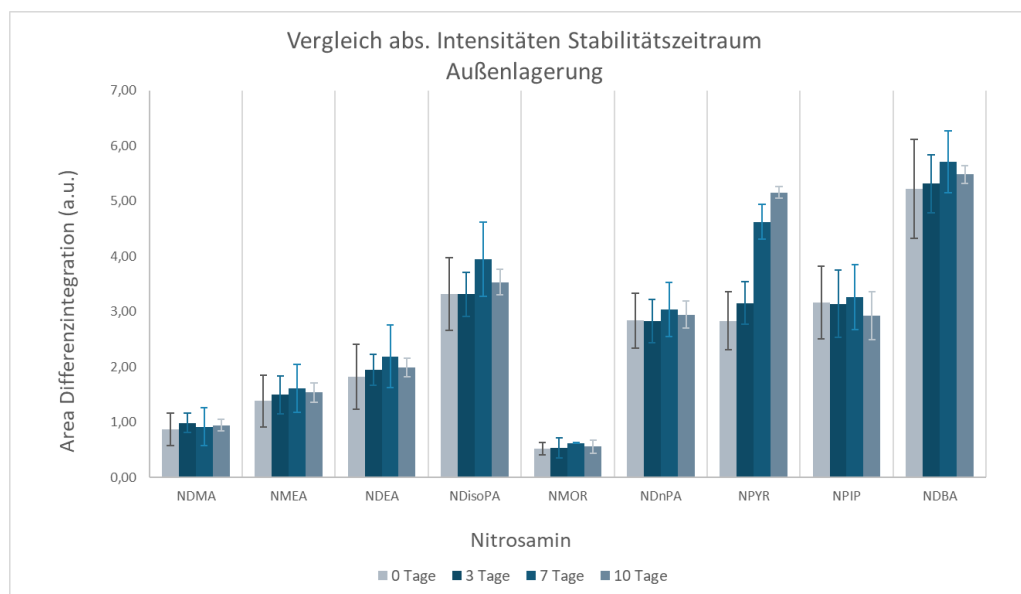


Abbildung 6 Signalfächen der Nitrosamine aufgetragen gegen den Lagerzeitraum. Lagerung unter Außenbedingungen

Auch unter Außenlagerung lässt sich kein Trend zur Abnahme der Signalintensitäten mit der Lagerzeit identifizieren, jedoch kann ein leichter Anstieg der relativen Standardabweichung, das heißt eine leichte Verschlechterung der Präzision im Vergleich zur Laborlagerung beobachtet werden (siehe Abbildung 6).

Ein Caveat dieser Versuchsreihe ist, dass nur bedingt tatsächliche Lager- und Transportbedingungen nachgestellt werden können. Annäherungsweise und für die Zwecke der im Projekt durchgeführten Messungen kann jedoch eine Stabilität der Proben auf dem Markes Probenträger und verschlossen mit den Swagelok-Kappen von 10 Tagen angenommen werden.

Die Stabilitätsuntersuchungen erfolgten für die Linex-TD-Probenträger nach einem ähnlichen Muster: 0,3 µL eines 50 mg/L Nitrosamin-Mixstandards in Methanol wurde auf die Probenträger dotiert, welche mit Swagelok-Kappen verschlossen und nachfolgend für 7 und 13 Tage unter Laborbedingungen gelagert wurden. Die Linex-TD-Röhrchen

bestehen aus Glas, sodass die Nitrosamine nicht UV-geschützt vorliegen. Daher wurde auf eine Lagerung unter direktem Sonneneinfall verzichtet.

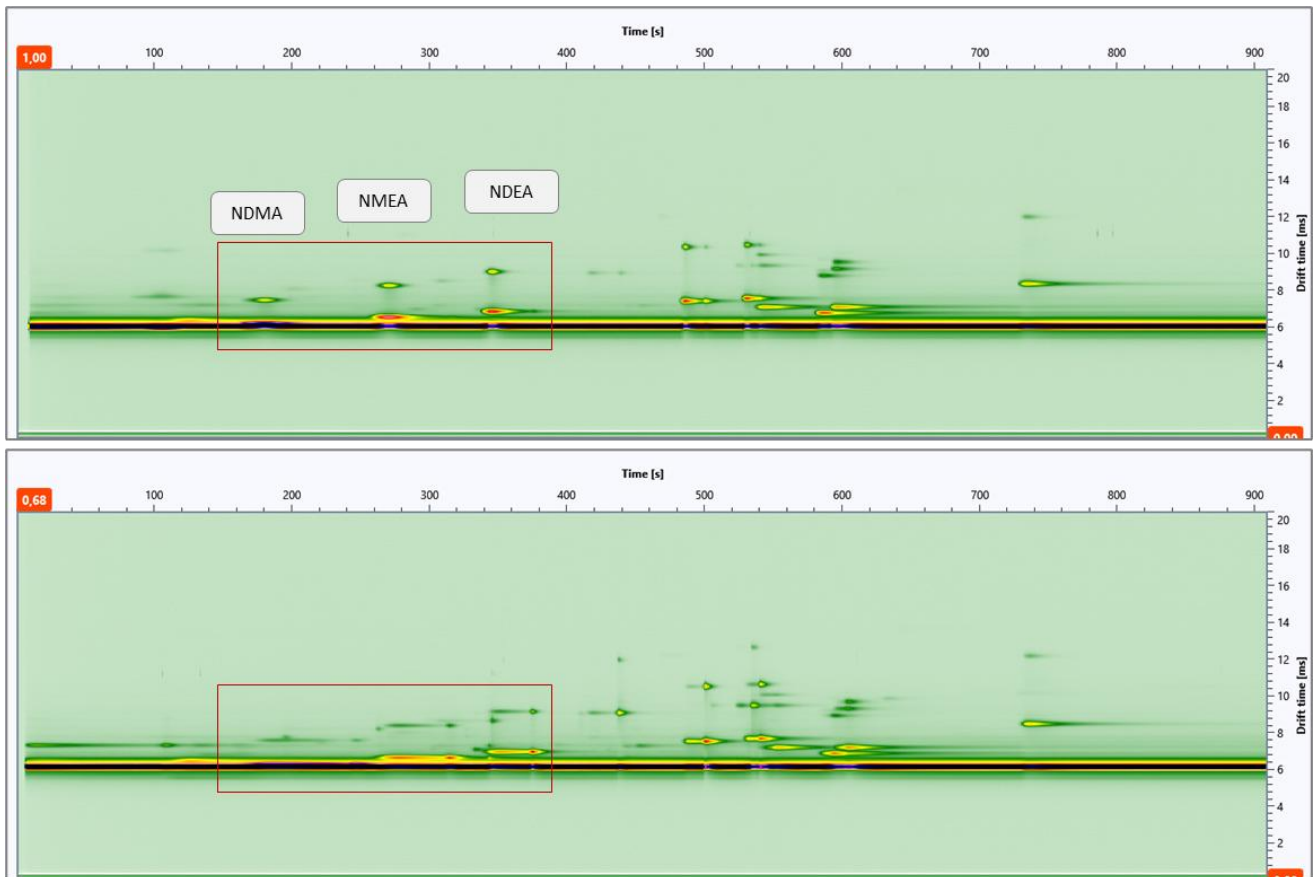


Abbildung 7 Oben: GC-Röntgen-IMS Spektrum des Nitrosamin-Mix an Tag 0 der Messreihe, unten: GC-Röntgen-IMS-Spektrum des Nitrosamin-Mix nach 14 Tagen Lagerung unter Laborbedingungen

Eine Auswertung der Signale nach zwei Wochen Lagerzeit war aufgrund starker Signalverbreiterung und dem vollständigen Verlust des Signals der Leitsubstanz NDMA nicht möglich, siehe Abbildung 7. Während die Swagelok-Kappen sich eignen, eine Anreicherung von Verunreinigungen aus der Laborluft an dem Sorbenz des Probensträgers zu verhindern, so ist eine stabile Lagerung der Analyten auf den Linex-TD-Röhrchen nicht möglich. Es wird vermutet, dass die UV-Durchlässigkeit des Probensträgermaterials eine entscheidende Rolle für diese Beobachtung spielt. Für zukünftige Weiterentwicklungen der Methode sollte eine Lagerung in blickdichten Transportkisten in Betracht gezogen und evaluiert werden.

Artefaktbildung und Filtertests

In den Methoden zur Analytik von Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz des National Institute of Safety and Health (NIOSH) [48], Occupational Safety and Health Administration (OSHA) [49,50] und der US Environmental Protection Agency (US EPA) [51], sowie weiteren Arbeitsgruppen mit demselben Forschungsschwerpunkt [52–56] werden die in der Publikation empfohlenen ThermoSorb-N Kartuschen verwendet, um die Entstehung von Artefakten zu vermeiden. Die Entstehung von Nitrosamin-Artefakten ist dabei auf die Reaktion von Präkursoren - wie sekundäre Amine und nitrose Gase - auf dem Sorbenz zurückzuführen. Weiterhin stehen die hohen Temperaturen einer thermischen Desorption in der Vermutung, diese Reaktion zu begünstigen [57,58]. Eine Veröffentlichung von Rounbehler *et al.* in 1980 vergleicht verschiedene Sorbenzien hinsichtlich der Artefaktbildung und bildet so einen Vergleichspunkt für die Ergebnisse der nachfolgend beschriebenen Forschungsarbeiten. Details hierzu sind im Zwischenbericht des Jahres 2023 einzusehen.

Im Rahmen der Versuchsreihe zur Artefaktbildung von Nitrosaminen aus Vorläufersubstanzen auf dem Tenax TA Probensträger wurden zwei Ansätze verfolgt:

- die Überprüfung, ob die verwendeten Filtermaterialien (Impinger (DGUV-Intern B70-Filter), sauer imprägnierter Planfilter, ADS-Röhrchen (DGUV-Intern PT 522), Molsieb, feste Amidosulfonsäure (wie in den Therosorb-N-Kartuschen enthalten ist), und Glaswatte) die Nitrosaminanalyten zurückhalten
- die Überprüfung, ob auf die Probenträger dotierte sekundäre Amine unter Einfluss von Stickoxid-haltiger Luft in verschiedenen Konzentrationen zu den entsprechenden Nitrosaminen umgesetzt werden (nach dem Beispiel von Rounbehler *et al.*, [58])

Der Kalibriergasgenerator, ausgestattet mit den repräsentativen Nitrosaminen NDMA, NDEA, und NMOR, wurde verwendet, um die Probenträger mit den vorgeschalteten Filtermaterialien mit den Analyten zu beaufschlagen. Dabei wurden je zwei Probenträger in Reihe geschaltet, um einem möglichen Durchbruch entgegenzuwirken, und je Filter eine Dreifachbestimmung plus eine Referenzmessung ohne Filter durchgeführt. Der Aufbau ist in Abbildung 8 einzusehen. Analysiert wurden die Probenträger mittels des TD-GC-⁶³Ni-FAIMS Systems. Während für die Referenzmessungen wiederholbar die Analytsignale der beaufschlagten Nitrosamine identifiziert werden konnten, lässt sich von einer vollständigen Abscheidung der Nitrosamine (absolute Masse ausgegeben durch den Kalibriergasgenerator: jeweils 14,1 ng NDMA und NDEA, und 13,8 ng NMOR, berechnet über die eingestellten Flüsse und die erhobene Permeationsrate) an allen getesteten Filtermaterialien berichten.

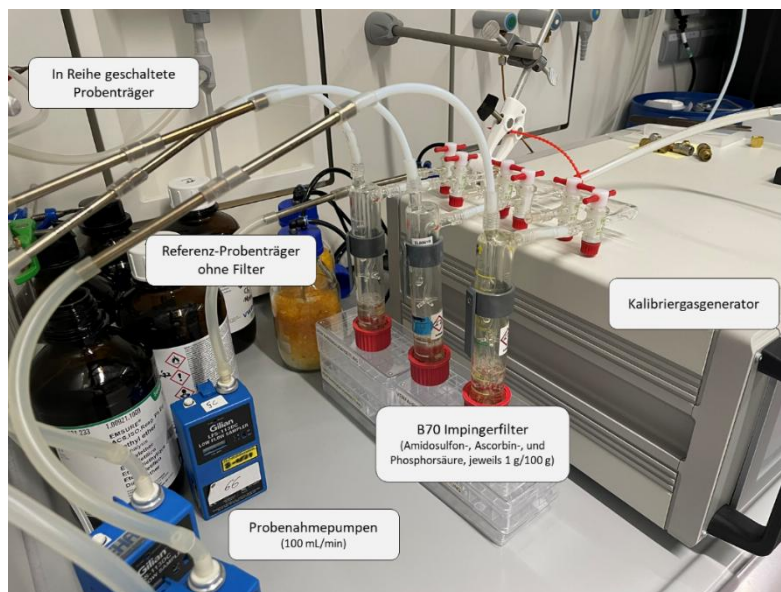


Abbildung 8 Aufbau der Filteruntersuchungen. Pro Filter werden drei Wiederholungsmessungen und eine Referenzmessung durchgeführt.

Auf der Basis dieser Forschungsarbeiten ist eine Verwendung von Vorfiltern für die Luftprobenahme von Nitrosaminen nicht zielführend und stark fehlerbehaftet. Aus diesem Grund wurde bei den nachfolgenden Messreihen zur Überprüfung der Artefaktbildung unter Einfluss von Stickoxiden im Probenahmevolumen auf Filter verzichtet. Während Vorfilter das Potential bergen, Vorläufersubstanzen wie die sekundären Amine abzuscheiden, siehe Anhang 4, beeinflussen sie die Probenahme der tatsächlichen Analyten zu sehr.

Kupfer reagiert mit Salpetersäure unter Stickstoffmonoxidbildung zu Kupfer (II)-nitrat. Das Stickstoffmonoxid oxidiert weiter zu Stickstoffdioxid, sodass ein Gemisch der beiden Gase beim Lösen von Kupfer in Salpetersäure vorliegt. TD-Probenträger (Markes) wurden in einem ersten Vorversuch mit 20 ng absoluter Masse der sekundären Amine Diethylamin, Di-iso-Propylamin und Morpholin (was bei vollständiger Umsetzung 28,2, 25,6, und 26,7 ng der jeweiligen Nitrosamine NDEA, ND-iso-PA, und NMOR entspricht) belegt und mit den entstehenden Stickoxiden beprobt.

Die Identifikation der Signale erfolgte mithilfe der hinterlegten Substanzbibliothek. Für jeden Durchlauf konnten je nach Stärke der Stickoxidgeneration und Winkel der Probenträger zur Stickoxidquelle die Nitrosamine NDEA, ND-iso-PA und NMOR identifiziert und quantifiziert werden. Gefundene Konzentrationen lagen zwischen 0,2 und 34,4 µg/m³, wobei die Ergebnisse der Messung bei sehr starker Stickoxidgenerierung außerhalb des Arbeitsbereichs lagen, siehe Tabelle 9.

Tabelle 9 Übersicht der absoluten Mengen der Nitrosamine auf dem mit Vorläufersubstanzen belegten Probenträger (Markes TD-Röhrchen, Tenax TA 60/80 mesh, 200 mg), alle Angaben in ng. Messung 1 und 2: mäßige Stickoxidgenerierung, Probenahmevolumen 500 mL. Messung 3 und 4: mäßige Stickoxidgenerierung, Probenahmevolumen 1 L, Messung 5 und 6: hohe Stickoxidgenerierung (starke braun-gelbe Gasentstehung), Probenahmevolumen 500 mL. BG = Bestimmungsgrenze.

	Messung 1	Messung 2	Messung 3	Messung 4	Messung 5	Messung 6
NDEA	0,7	1,2	0,6	1,9	5,0	3,9
ND-iso-PA	< BG	1,8	0,2	2,0	7,5	5,6
NMOR	-	4,7	1,8	4,5	17,2	11,3

Die Ergebnisse von Rounbehler *et al.* konnten so annäherungsweise bestätigt werden. Von Interesse war nachfolgend die Frage, ob das gleiche Phänomen bei realen Probenahmebedingungen innerhalb des für die Methoden definierten Arbeitsbereichs und bei Stickoxidkonzentrationen entsprechend den Arbeitsplatzgrenzwerten und ihren Überschreitungsfaktoren auftritt.



Abbildung 9 Aufbau der NO_x-Prüfgasstrecke in Zusammenarbeit mit dem Messgerätepool des IFA. Es wurde eine konstante Luftfeuchtigkeit von etwa 53 % angestrebt, jedoch sorgten starke Schwankungen der Außentemperaturen für tatsächliche Luftfeuchten zwischen 48,5 und 64,2 %. Die Temperatur der Prüfgases lag für alle Messungen zwischen 21,3 und 23,8 °C.

In großzügiger Zusammenarbeit mit dem Messgerätepool des Instituts für Arbeitsschutz wurde eine Prüfgasstrecke zur Generierung von Stickoxid-haltiger Luft in definierten Konzentrationen aufgebaut. Diese bestand aus einem isolierten Glasrohr, dem über Dosierpumpen kontrolliert Stickoxidprüfgase im NO zu NO₂-Verhältnis von 1:1 zugeführt wurde. Die Luft, mit der die Prüfgase in der Strecke gemischt wurden, wurde über ein Wasserbad temperiert und befeuchtet, in dem sie in variabler Wegteilung über einen mit Wasser gefüllten Glasbehälter geleitet wurde. Zur Überprüfung der Feuchtigkeit, der Temperatur, und den Stickoxidkonzentrationen wurden

entsprechende Messgeräte, wie ein Feuchte- und Temperaturmesser und zwei direktanzeigende Analysensysteme für Stickstoffmonoxid und Stickstoffdioxid (Airyx ICAD-NO_x-200D-M und Eco Physics CLD 700 AL), in den Gasstrom integriert. Der Aufbau kann in Abbildung 9 eingesehen werden.

An 4 Messtagen wurden jeweils 4 Probenträger für das TD-GC-⁶³Ni-FAIMS Messsystem (sequentiell geschaltete Edelstahl TD-Röhrchen, Tenax TA 60/80 mesh, 200 mg) und 3 Probenträger (Linex TD-Röhrchen, Tenax TA 60/80 mesh, 50 mg, fixiert mit Glaswatte) mit fünf verschiedenen Stickoxidkonzentrationen (0,2, 0,5, 1, 2, und 4 ppm, entsprechend der Studie von Rounbehler *et al.*) beprobt. Die Arbeitsplatzgrenzwert von Stickstoffmonoxid liegt laut der GESTIS-Stoffdatenbank bei 2 ppm mit einem Überschreitungsfaktor von 2 für maximal 15 Minuten. Für Stickstoffdioxid liegt der Grenzwert bei 0,5 ppm mit einem Überschreitungsfaktor von 2 für maximal 15 Minuten. Auch diese Vorschriften spiegelt die Wahl der Stickoxid-Konzentrationen gut wieder.

Markes Probenträger wurden mit jeweils 3 ng und Linex Probenträger mit jeweils 20 ng absoluter Masse der Amine Diethylamin, Diisopropylamin und Morpholin belegt. Blanks für beide Messsysteme in Form nicht mit Aminen belegter Probenträger wurden bei jeder Messung mitgeführt. Beide Probenträgerarten waren an Probenahmepumpen mit einem eingestellten Fluss von 100 mL/min angeschlossen. Die Probenahmedauer

entsprach 2 h (12 L Probenahmenvolumen) für die Markes Probenträger und 1,5 h (9 L Probenahmenvolumen) für die Linex Probenträger, um einen Durchbruch zu vermeiden.

Die Vorversuche belegen, dass eine Artefaktbildung im quantifizierbaren Bereich mittels der TD-GC-⁶³Ni-FAIMS-Methode nachweisbar ist. Bei realistischeren Stickoxidkonzentrationen entsprechend der Arbeitsplatzvorschriften und einer geringen Menge Vorläufersubstanzen, die am Sorbenz der Probenträger adsorbieren, konnte auf den Markes Probenträgern jedoch keine Artefaktbildung oberhalb der Bestimmungsgrenze identifiziert werden. Die Signale, die von der Software als NDEA, ND-iso-PA, und NMOR identifiziert wurden, folgen keinem aufsteigenden Trend mit der Zunahme der Stickoxidkonzentration und insbesondere bei den Messungen bei 4 ppm wurde kein Signal in Retentionszeitnähe der drei repräsentativen Analyten detektiert. Eine Aufbereitung der Ergebnisse für die Markes Probenträger ist in Abbildung 10 einzusehen.

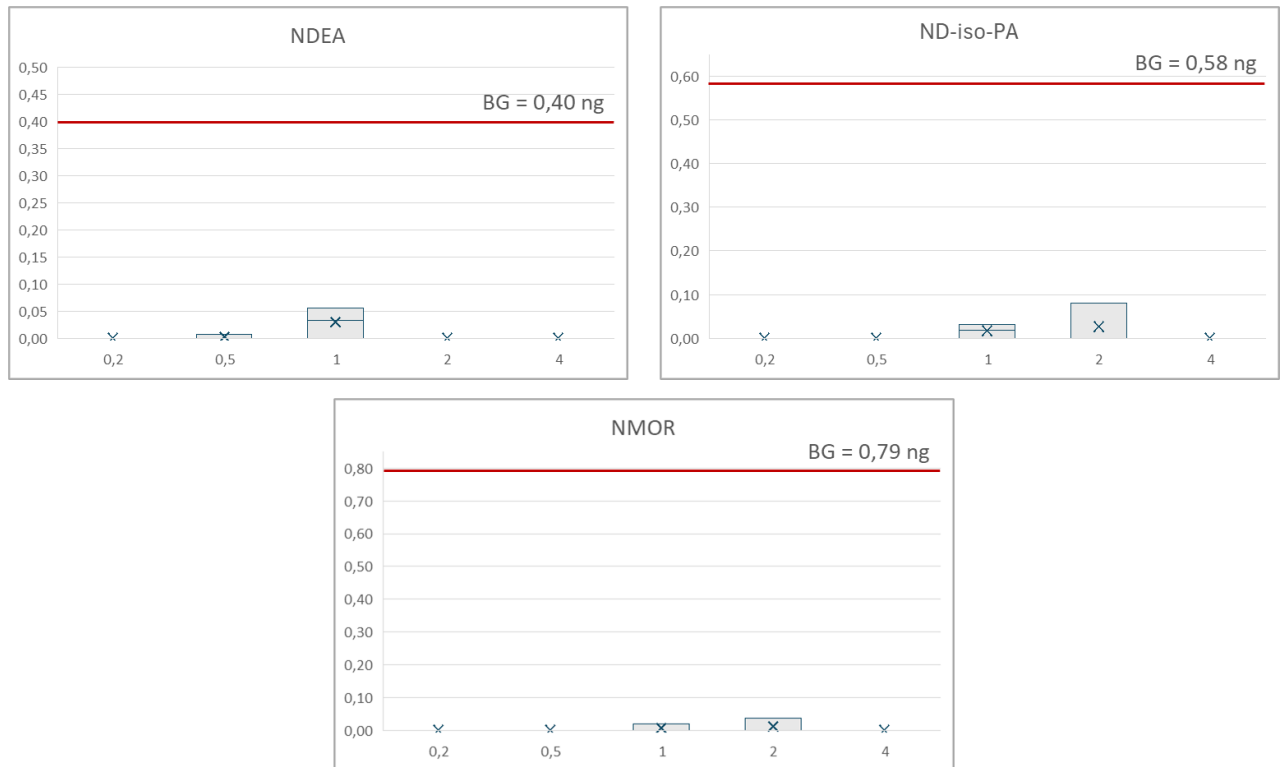


Abbildung 10 Übersicht über die nachgewiesenen absoluten Massen der repräsentativen Nitrosamine, gebildet aus auf den Markes Probenträger aufgebrachten Vorläufersubstanzen. X-Achse: generierte Stickoxid-Luftkonzentration in ppm, y-Achse: absolute Masse Nitrosamin auf dem Probenträger in ng.

Diethylamin und Morpholin besitzen laut der GESTIS-Stoffdatenbank Arbeitsplatzgrenzwerte im mg/m³-Bereich, wodurch bei einer solchen Belastung eine deutlich höhere Menge an Vorläufersubstanzen auf dem Probenträger vorliegen können. Diese Annahme geht indes mit der Problematik einher, dass eine Umsetzung hoher Mengen nicht nur eine Messung der Nitrosaminkonzentration am Arbeitsplatz verfälschen kann, sondern das Analysensystem bis zur Sättigung überlastet. Eine Bestimmung der Konzentration von Vorläufersubstanzen am Messstandort, sofern möglich, würde diesen Einschränkungen entgegenwirken. Die Ergebnisse dargestellt in Abbildung 10 zeigen, dass bei geringer Belastung von Vorläufersubstanzen eine Probenahme mittels der verwendeten Tenax-TA-Probenträger möglich ist.

Da bei der OPTIC-GC-Röntgen-IMS Messmethode der Trägergasfluss gesplittet wird, werden für die laborseitigen Forschungsarbeiten größere Mengen der zu untersuchenden Analyten auf die Probenträger dotiert, so wie es auch bei der Präparation der TD-Röhrchen mit den Aminen der Fall war (siehe oben). Dies spiegelt sich in der Auswertung der Messreihe wider, welche in Abbildung 11 illustriert sind.

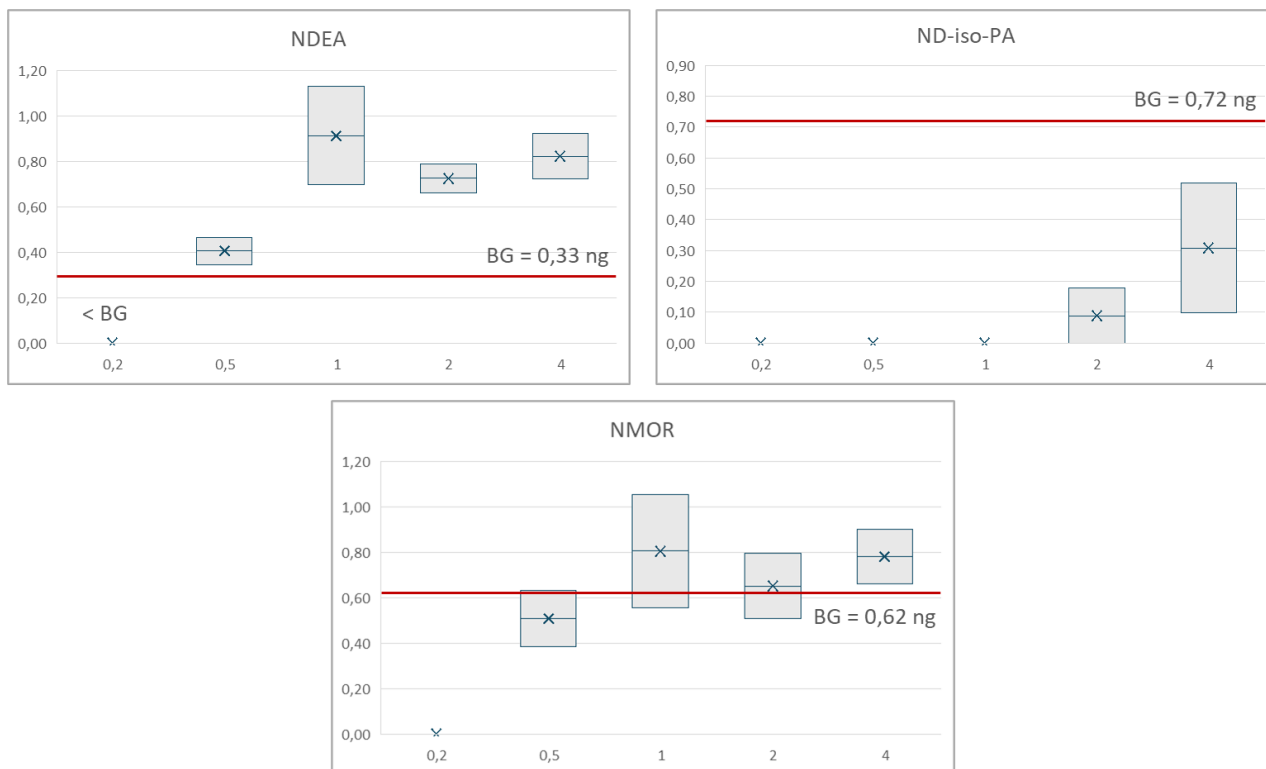


Abbildung 11 Übersicht über die nachgewiesenen absoluten Massen der repräsentativen Nitrosamine, gebildet aus auf den Linex Probenträger aufgebrachten Vorläufersubstanzen. X-Achse: generierte Stickoxid-Luftkonzentration in ppm, y-Achse: absolute Masse Nitrosamin auf der GC-Säule des OPTIC-GC-Röntgen-IMS Systems in ng.

In den Spektren konnten die Signale der artefiziell gebildeten Nitrosamine NDEA und NMOR eindeutig nachgewiesen und quantifiziert werden. Auch ist ein annähernder Trend der nachgewiesenen Mengen mit ansteigender Stickoxidkonzentration zu erkennen. Für NDEA entspricht der höchste gemessene Wert einer Diethylamin-Umsetzung von 94 %, bei NMOR einer Morpholin-Umsetzung von 93 %.

Für zukünftige Forschungsarbeiten, die im zeitlichen Rahmen des NNOccSafe-Projekts nicht mehr zu integrieren waren, ist die Wiederholung der Messreihe mit einer erhöhten Aufdotierung der Markes Probenträger mit Aminen von Interesse, um einen möglichen Trend beobachten zu können. Auch war geplant, die Versuche parallel mit den ThermoSorb-N-Kartuschen durchzuführen. Hiervon musste jedoch aufgrund von Reparaturarbeiten am GC-TEA System abgesehen werden. Der ausschlaggebende Faktor bei einer Probenahme mittels Tenax-Sorbent ist das Vorkommen von Vorläufersubstanzen, wobei sich in den oben beschriebenen Untersuchungen die Menge an sekundären Aminen auf dem Probenträger als deutlich einflussreicher als die Stickoxidkonzentration im Probenahmevolumen herausgestellt hat. Können diese durch vorangestellte Messungen als vernachlässigbar eingestuft werden, so ist eine TD-basierte Analytik für Nitrosamine in der Luft am Arbeitsplatz möglich und nur dann können die Vorteile dieser, wie das lösemittelfreie Arbeiten, die kürzere Probenahmedauer, und generell der geringere Aufwand bei der Probenvorbereitung, genutzt werden.

Anwendung und Vergleich mit dem Stand der Technik

Die oben aufgeführten Forschungsarbeiten zum Durchbruchverhalten der Leitsubstanz NDMA und der Lagerstabilität konnten im Nachgang die Grundlage für eine Anwendung der Probenahmetechnik unter Tage bilden. Beim deutschen Bergbauunternehmen K+S AG in Kassel wurden die Tenax TA Probenträger neben den Standard ThermoSorb-N-Kartuschen für die Probenahme in Hohlräumen des Salzbergwerks, die für die Lagerung bergfremder Abfälle genutzt werden, sowie in Besucherbereichen eingesetzt. Drei verschiedene Vorfilter – ein Adsorptionsröhrchen des Typs ADS (Dräger), ein Impinger gefüllt mit einer 3%igen Säurelösung aus Ascorbin-, Amidosulfon-, und Phosphorsäure, und ein sauer imprägnierter Planfilter – wurden jeweils vor zwei subsequent miteinander verbundene TD-Röhrchen (Markes) geschaltet, um ihre Kapazität, Vorläufersubstanzen wie sekundäre

Amine aus Luft und Stäuben zu binden, zu bewerten. Probenahme wurde für jeden Vorfilter und ohne Verwendung eines Vorfilters in Dreifachbestimmung jeweils im staubenden und nicht-staubenden Bereich im Werk durchgeführt. Sie erfolgte für jede Kombination von Probenträger und Filter bei einem Pumpenfluss von 100 mL/min über zwei Stunden, was einem Probenahmevolumen von 12 L entspricht

Bei der Analyse der Luftproben mittels des TD-GC-⁶³Ni-FAIMS Systems konnte lediglich NDMA sicher auf den Probenträgern nachgewiesen werden. Jedes Spektrum wurde hierzu einer Differenzintegration unterzogen und alle Signale im resultierenden Chromatogramm in Retentionszeit-Nähe der erwarteten NNOs als Peaks markiert. Das Auswerteprogramm identifiziert die Substanzen über eine hinterlegte Bibliothek, jedoch nur anhand der Retentionszeit. Wird ein Signal (in diesen Ergebnissen: das NDMA-Signal) mit einer Wahrscheinlichkeit über 85 % identifiziert, findet ein Vergleich der Kompensationsspannungen (die zweite Dimension des FAIMS-Detektors) mit den erwarteten Analyt-Kompensationsspannungen für Monomer und Dimer Ionenspezies statt. So können die NDMA Signale mit hoher Sicherheit identifiziert werden.

Obwohl Vorversuche unter Laborbedingungen (Atmosphärendruck, Raumtemperatur, Luftfeuchte von ungefähr 50 %) ein Durchbruchvolumen von Tenax TA von 236 L/g ergaben, konnte bei den Probenträgern, die unter Tage eingesetzt wurde, ein Durchbruch zum nachgeschalteten TD-Röhrchen festgestellt werden. Aus diesem Grund wurden die bestimmten NDMA-Konzentrationen beider Probenträger summiert.

Im staubarmen Bereich des Messtandorts wurden ohne Verwendung eines Vorfilters NDMA-Luftkonzentrationen zwischen 0,655 und 1,09 µg/m³ und für die Probenträger mit vorgeschalteten Planfilter 0,369 – 0,398 µg/m³ nachgewiesen. Ergebnisse für die Impinger-Filter und ADS-Röhrchen lagen unterhalb der Bestimmungsgrenze von 0,095 µg/m³ für NDMA. Die geringere bzw. fehlende detektierte NDMA-Konzentration bei Verwendung der Filter geht einher mit den Ergebnissen aus dem Kapitel Artefaktbildung und Filtertests, die zeigen konnten, dass sich auch die Nitrosamine an den verwendeten Filtern abscheiden. Die Ergebnisse der Messungen ohne vorgeschalteten Filter stimmen gut mit der Größenordnung der Ergebnisse der Parallelmessung mittels Thermosorb-N-Kartuschen und GC-TEA überein, welche zwischen 0,62 und 0,67 µg/m³ lagen. Bei beiden Messtechniken muss jedoch angemerkt werden, dass die Ergebnisse außerhalb des Kalibrierbereichs lagen.

Im staubbelasteten Bereich des Messtandorts wurde eine leicht höhere Konzentration an NDMA nachgewiesen, zwischen 0,932 und 1,14 µg/m³, verglichen mit den Ergebnissen ohne Vorfilter im staubarmen Bereich. Dies ist kongruent mit der Einschätzung, dass die Stäube unter Tage eine Quelle der Nitrosaminbelastung darstellen kann. Mit vorgeschaltetem Planfilter wurde jeglicher Einfluss des erhöhtem Staubaufkommens mitigiert und die Ergebnisse gleichen denen, die für den staubarmen Bereich erzielt wurden: NDMA-Konzentrationen liegen hier zwischen 0,348 und 0,380 µg/m³.

Hinsichtlich der Ergebnisse der Messreihe zur Artefaktbildung von Nitrosaminen aus Vorläufersubstanzen unter Einfluss von stickoxidhaltiger Luft kann aufgrund der guten Übereinstimmung der filterfreien Ergebnisse zwischen der TD-GC-⁶³Ni-FAIMS und der GC-TEA-Methode von einer vernachlässigbaren Menge an Vorläufersubstanzen am Messtandort ausgegangen und die Ergebnisse als repräsentativ eingeordnet werden.

Für die für das OPTIC-GC-Röntgen-IMS System erstellte Methode wurden Proben in einem Reifenlager der Firma Vergölst in Düsseldorf genommen. Hierzu wurden 12 Edelstahl-TD-Probenträger (Markes) mit internem Standard (N-Nitrosoethyl-iso-propylamin, 0,3 µL 10 mg/L in Methanol) belegt und jeweils zwei Röhrchen in Reihe geschaltet. Drei so vorbereitete Probenträgerpaare wurden zusätzlich mit einem säureimprägnierten Planfilter ausgestattet. Das gleiche Setup wurde für die Linex-TD-Probenträger wiederholt, jedoch wurde die filterlose Probenahme als Doppel- und die befilterte Probenahme in Einfachbestimmung durchgeführt.

Auf den Markes TD-Probenträgern konnten keine Nitrosamine identifiziert werden. Während Signale in der Retentionszeit-Region von NDMA und NMOR auftraten, lag deren Übereinstimmung mit der der Auswerte-Software

hinterlegten Nitrosamin-Bibliothek unter 85% und auch hinsichtlich der Kompensationsspannungen konnte keine Übereinstimmung mit den Kenngrößen der beiden Analyten festgestellt werden.

Auf dem mit dem Planfilter ausgestatteten Linex-Probenträger konnten, entsprechend der Vorversuche, einzusehen in Artefaktbildung und Filtertests, keine Nitrosamine identifiziert werden. Auf den vorgeschalteten Linex-TD-Probenträgern ohne Filtern konnte ein deutliches NMOR-Signal anhand der Retentions- und Driftzeiten identifiziert werden. Das Summen-Signalvolumen der Monomer- und Dimerionenspezies lag für beide Messungen der Doppelbestimmung oberhalb des durch die Kalibrierung definierten Arbeitsbereichs. Somit ist das Ergebnis, nach dem eine Luftkonzentration von 16,1 µg/m³ NMOR in der Luft im Reifenlager vorlag, stark unsicherheitsbehaftet, insbesondere, da bei den Linex-Probenträgern eine ausgeprägte Artefaktbildung nachgewiesen werden konnte, siehe Artefaktbildung und Filtertests.

Rückschlüsse auf die Konzentration von Vorläufersubstanzen können nicht gezogen werden, da eine hohe Artefaktbildung (oder eine hohe Konzentration von NMOR) im Reifenlager auch auf den Markes Probenträgern identifizierbar sein sollte. Ein weiterer Erklärungsansatz ist eine mögliche Koelution von Verunreinigungen auf dem Linex Probenträger, welcher wie oben beschrieben keine stabile Lagerung der Nitrosamine über mehr als einen Tag erlaubt und anfällig für die Anreicherung von Störsubstanzen ist. Ein Vergleich mit den Ergebnissen der gleichzeitig beprobten Thermsorb-N-Kartuschen birgt das Potenzial, eine bessere Einschätzung treffen zu können. Dies konnte jedoch auch nach mehrmaliger Kontaktaufnahme zu Vergölst nicht realisiert werden. Keines der nachgeschalteten TD-Röhrchen wies auf einen Durchbruch der Analyten bei der Probenahme hin. Da im Reifenlager bei der Probenahme im Februar geringe Temperaturen herrschten, sowie eine geringe Luftfeuchte, geht diese Beobachtung einher mit der Erfahrung der ExpertInnen des Instituts für Arbeitsschutz, dass Durchbruchphänomene stark mit der vorherrschenden Luftfeuchte zusammenhängen.

VOC-Analytik

Im Rahmen der Zielstellung, die entwickelte TD-GC-Röntgen-IMS Methode auch auf weitere gesundheitsschädliche Spurenstoffe zu übertragen, wurde eine Auswahl an flüchtigen organischen Substanzen aus dem Spektrum der Innenraumanalytik des Referats Gaschromatographie des Institut für Arbeitsschutz der DGUV auf die Probenträger (Linex Liner gefüllt mit Tenax TA Sorbenz) dotiert und analysiert. Die verwendeten Methodenparameter können in Tabelle 10 nachvollzogen werden.

*Tabelle 10 Messparameter OPTIC-GC-Röntgen-IMS-System VOC Analyse, *Benzol: 87,4 mg/L, Cumol: 86,2 mg/L, p-Xylol: 86,1 mg/L, n-Butylacetat: 87,5 mg/L, Hexanal: 81,4 mg/L, Butanol: 81,2 mg/L, 1-Ethoxy-2-Propanol: 80,6 mg/L, 2-Methoxyethanol: 62,7 mg/L*

OPTIC-GC-Parameter		IMS-Parameter	
Säule	Rtx-200 (30m x 0,25mm x 0,25µm)	Modus	Positiv
OPTIC-Temperaturprogramm	100 auf 240 °C @ 5°C/s	Driftspannung	400 V/cm
Trärgasfluss	2 mL/min	Driftröhrentemperatur	87 °C
Splitfluss	40 mL/min	Driftgasfluss	420 mL/min
Vent-Periode	0 s	Makeupgasfluss	120 mL/min
GC-Temperaturprogramm	60 °C (10 s halten) auf 160 °C @ 7 °C/min	Injection Pulse Width	200 µs
Belegungsvolumen:	0,3 µL VOC-Mix*	Wiederholrate	20 ms
Probenträger	50 mg Tenax TA 60/80 mesh	Signal Average	50

In Vorversuchen wurde der Entlüftungsschritt des Injektorprogramms (Vent) entfernt, um einen Verlust der niedriger siedenden Analyten zu vermeiden und einen vollständigen Transfer auf die analytische Säule zu gewährleisten. Trotz dieses Schrittes konnte ein Nachweis der Analyten Benzol, Cumol und p-Xylol nicht realisiert

werden, sodass die Ursache des Signalverlusts in der Reaktionschemie beim Eintritt in die Driftröhre des IMS verortet wurde.

Zur Bestätigung von Retentions- und Driftzeiten im GC-Röntgen-IMS-System wurden zunächst Einzelstandards der Analyten n-Butylacetat, Hexanal, Butanol, 1-Ethoxy-2-Propanol, und 2-Methoxyethanol in Konzentrationen von 81,2 mg/L (Butanol) bis 250,6 mg/L (2-Methoxyethanol) analysiert. Hinsichtlich der Retentionszeiten ist eine ausreichende Trennung der Signale (Auflösung $R \geq 1,5$) nur zwischen Butanol und n-Butylacetat und zwischen Butanol und Hexanal gegeben, wie aus Abbildung 12 entnommen werden kann.

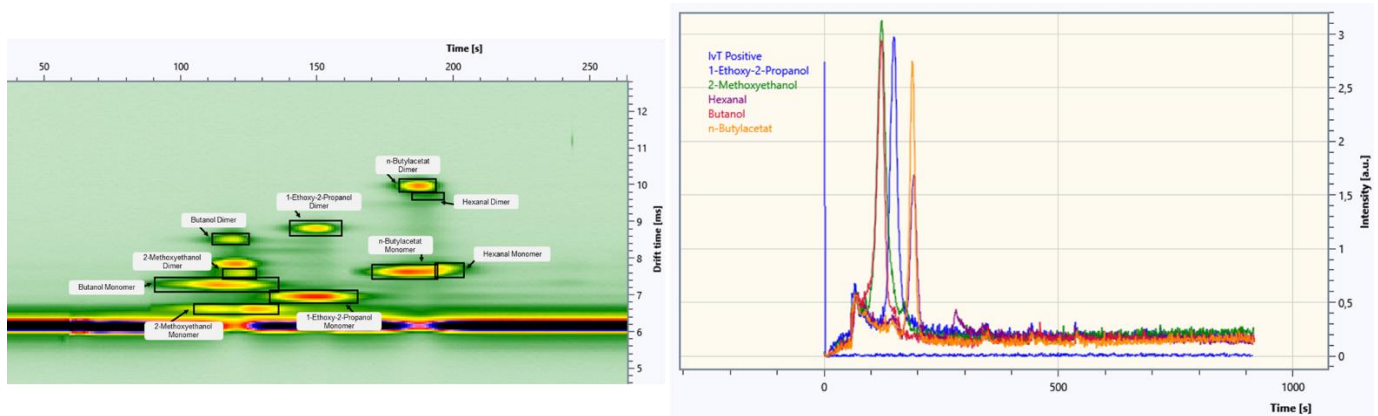


Abbildung 12 Links: Konturplot des Ionenmobilitätsspektrum von n-Butylacetat, Hexanal, Butanol, 1-Ethoxy-2-Propanol, und 2-Methoxyethanol, rechts: Differenzintegrations-Chromatogramme der Einzelmessungen von n-Butylacetat, Hexanal, Butanol, 1-Ethoxy-2-Propanol, und 2-Methoxyethanol.

Wie aus dem Konturplot aus Abbildung 12 ersichtlich ist, verfügt ein Driftröhren-IMS jedoch über eine hohe Selektivität in der zweiten (Driftzeit-) Dimension. Für jeden Analyten können zwei Signale identifiziert werden: das protonierte Monomer bei geringeren Driftzeiten und das protonierte Dimer bestehend aus zwei Analytmolekülen bei höheren Driftzeiten. Kritische Driftzeitüberschneidungen liegen hier zwischen den Monomeren der Analyten n-Butylacetat und Hexanal vor, deren Auflösung bei $R = 0,9$ liegt. Insbesondere die hohe Basisbreite der Signalpeaks, welche in die Berechnung der Auflösung eingeht, resultiert bei diesem Analytpaar in einer deutlichen Überlagerung. Eine weitere unzureichende Trennung nach der Driftzeit liegt bei dem 2-Methoxyethanol Dimer und den Monomeren von n-Butylacetat und Hexanal vor (R -Werte von jeweils 0,1 und 0,3), die jedoch zu deutlich unterschiedlichen Retentionszeiten eluieren. Eine Matrix-basierte Berechnung der Auflösung der restlichen Analytsignale ergab Werte zwischen 1,8 und 11,4. Eine Reduzierung des Trägergasflusses auf 1 ml/min ergab keine signifikante Verbesserung der Trennung.

Während die eingesetzte stationäre Phase für N-Nitrosamine auch bei hohen Retentionszeiten scharfe Peaks erzeugt, weisen die untersuchten VOCs, die außerhalb des definierten Anwendungsbereichs der Säule liegen, eine hohe Peakbreite von bis zu 75 Sekunden auf (Butanol Monomer). Für zukünftige Anwendungen im Bereich der VOC-Analytik muss daher ein Säulenwechsel zu einer weniger spezialisierten und unpolaren Säule, wie etwa einer 5 % Diphenyl-/ 95 % Dimethylpolysiloxan-Säule, vorgenommen werden. Zudem muss über den Einsatz von beispielsweise Aktivkohle- und Silikagel-Filtern eine Atmosphäre von sehr geringer Luftfeuchtigkeit im Detektor erzeugt werden, um diejenigen Analyten mit einer geringeren Protonenaffinität, wie Benzol, Cumol, und p-Xylol, nachweisen zu können. Alternativ kann hierfür eine UV-Quelle zur Ionisierung verwendet werden.

Trotz der notwendigen Optimierungen der Methode zur Anwendung auf arbeitsschutzrechtlich relevante VOCs zeigt sich, dass die hohe Selektivität des Driftröhren-IMS-Detektors in der Driftzeit-Dimension einen zusätzlichen Vorteil bei der Identifizierung und Trennung bieten kann. Weiterhin zeigt sich die große Nachweisstärke des IMS-Detektors: Die absoluten Massen der VOC-Analyten, mit denen die Probenträger belegt wurden, reichen von 18,8 ng (2-Methoxyethanol) bis 26,3 ng (n-Butylacetat), was den ersten beiden Kalibrierpunkten der TVOC-Kalibrierung für die Innenraumanalytik des Referats Gaschromatographie (IFA) entspricht. Eine zehnfache Verdünnung des VOC-Mix

(siehe Tabelle 10) resultiert bei der Analyse mittels des OPTIC-GC-Röntgen-IMS-Systems lediglich in leicht verringerten Dimer-Signalen, sodass ein um das Zehnfache geringerer Messbereich im Vergleich zur GC-MS-Technik mit dem IMS-Detektor generell möglich ist.

5. Auflistung der für das Vorhaben relevanten Veröffentlichungen, Schutzrechtsanmeldungen und erteilten Schutzrechte von nicht am Vorhaben beteiligten Forschungsstellen

Im Rahmen der im Zeitplan detaillierten Projektkoordination (Arbeitspaket 0) wurde seit dem Beginn der Projektlaufzeit im Quartal 1 2021 eine forschungsbegleitende Literaturrecherche durchgeführt, um stets einen vollumfassenden Überblick über die Entwicklung der Forschungslandschaft hinsichtlich themenverwandter Gebiete im Fokus zu behalten. Im Speziellen wurde hierbei das Augenmerk auf Publikationen und Schutzrechtsanmeldungen dritter zur Forschungsthematik (Nitrosaminanalytik, Kopplung der Thermodesorption mit der GC-IMS, Nitrosamin-Probenahme mittels Thermodesorptionröhrchen, und Kombination von Probenvorbereitungstechniken zur Verwendung mit der GC-IMS) gelegt, um etwaige Konsequenzen für das Projekt hinsichtlich seines innovativen Charakters erkennen und bewerten zu können.

Berücksichtigt wurden bei der Recherche peer-reviewte Veröffentlichungen, wie referierte Fachartikel, Reviews, Applikationsschriften, und Abschlussarbeiten, sowie Patentanmeldungen, auf die mittels wissenschaftlicher Suchmaschinen wie „SciFinder“ und „Connected Papers“ und den Suchmaschinen von Elsevier, Springer, ScienceDirect und Semantic Scholar zugegriffen wurde. Zudem fand während der Projektlaufzeit ein regelmäßiger Austausch zwischen einschlägigen akademischen und außerakademischen Arbeitsgruppen, wie denen der Hochschulen Bonn-Rhein-Sieg und Hamm-Lippstadt, der Universität Duisburg-Essen, des Instituts für Arbeitsschutz der DGUV, und der Firma Schumann Analytics, statt. So konnte der aktuelle, praxisnahe Stand der Technik zu den Forschungsthemen IMS-Analytik, Luftprobenahme, Kalibrierungsgenerierung, repräsentative Versuchsplanung, Datenauswertung, und deren qualitätssicherungskonforme Verwendung verfolgt und berücksichtigt werden.

In den vorangegangenen Zwischenberichten der Jahre 2021 - 2024 wurde eine Auswahl an Journalartikeln mit Hinblick auf die thematischen Überschneidungen mit der Forschung im Rahmen des NNOccSafe-Projekts vorgestellt.

Im Rahmen der Nitrosaminanalytik mittels IMS-Detektionssystemen ergab die Recherche über Such-Schlagworte wie "ion mobility spectrometry nitrosamines", "nitrosamine analysis IMS", und "nitrosamines FAIMS" zunächst nur gekoppelte Techniken, bei der die Ionenmobilitätsspektrometrie lediglich als Vorabscheidungstechnik für die (Tandem-) Massenspektrometrie diente (Zhao, Y. Y. *et al.* (2009), Liu, X. *et al.* (2007)). 2024 veröffentlichte die Gruppe um Cheng Wang der Xiangtan Universität, China, einen Journalartikel zum Thema der Analyse flüchtiger N-Nitrosamine in Fleischprodukten via Liquid Injection GC-IMS (Wang, C. *et al.* (2024)). Während die Thematik sich teils mit den Themenbereichen des NNOccSafe-Projekts überschneidet, grenzen sich die Forschungsarbeiten jedoch inhaltlich deutlich voneinander ab (insbesondere hinsichtlich der entwickelten Probenvorbereitungsstrategien, der Anforderungen an Sensitivität und Robustheit, den Einsatzgebieten, und der Art der generierten Spektren).

Die Literaturrecherche zum Themenbereich der Kopplung der Thermodesorption mit der GC-(FA)IMS und deren Anwendung auf Nitrosamine umfasste hauptsächlich die Such-Schlagworte "TD-GC-IMS", "thermal desorption GC-IMS coupling", "volatile/airborne nitrosamines", "nitrosamines thermal desorption", und "nitrosamines Tenax TA". Die Einbringung von Analyten in das GC-IMS-System via thermischer Desorption ist eine neu aufkommende Technik, die derzeit an Bedeutung gewinnt. Die IMS-Arbeitsgruppe der Hochschule Hamm-Lippstadt hat seit 2024 hierzu zwei Journalartikel veröffentlicht, in denen eine eigens konstruierte Thermodesorptionseinheit gekoppelt mit einem Benchtop GC-IMS für die VOC-Analytik in der Ausatemluft eingesetzt wird (Schanzmann, H. *et al.* (2024), Schanzmann, H. *et al.* (2025)). Ebenfalls 2024 veröffentlichte eine Arbeitsgruppe der medizinischen Fakultät der kanadischen University of British Columbia eine Studie zur Atemanalytik via Micro-TD-GC-IMS für die Detektion von flüchtigen organischen Substanzen in der menschlichen Ausatemluft (Ruszkiewicz, D. M. *et al.* (2024)).

In den genannten Veröffentlichungen bestehen inhaltlich thematische Überschneidungen mit den Arbeiten im NNOccSafe-Projekt. Dennoch schätzen die Autoren den Stand der Forschung hinsichtlich der Kopplung von anreichernden Probenvorbereitungstechniken mit der GC-IMS und deren Anwendung auf die Nitrosaminanalytik

weiterhin als neu und ungesättigt ein, sodass auch hier kein Risiko für weitere geplante Veröffentlichungen der Ergebnisse, die mit der entwickelten TD-GC-IMS-Methode erarbeitet wurden, besteht. Darüber hinaus ist keine neue Entwicklung auf dem Gebiet der Nitrosaminanalytik bekannt, die die Analyse von Nitrosaminen mittels Ionenmobilitätsspektrometrie oder TD-basierten Analysemethoden beschreibt und so die Forschungsthematik des Projekts aufgreift.

Auflistung der aus der Literaturrecherche hervorgehenden nennenswerten Veröffentlichungen:

Liu, X., Zhao, Y. Y., Chan, K., Hrudey, S. E., Li, X. F., & Li, J. (2007). Analysis of nitrosamines by capillary electrospray-high-field asymmetric waveform ion mobility spectrometry-MS with programmed compensation voltage. *Electrophoresis*, 28(9), 1327–1334. <https://doi.org/10.1002/elps.200600582>

Ruszkiewicz, D. M., Kiland, K. J., Mok, Y., Bartolomeu, C., Borden, S. A., Thomas, P., Lam, S., & Myers, R. (2024). Benchmarking breath analysis using peppermint approach with gas chromatography ion mobility spectrometer coupled to micro thermal desorber. *Journal of Breath Research*, 18(4). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad5863>

Schanzmann, H., Gaar, S., Keip, S., Telgheder, U., & Sielemann, S. (2025). Comparison of the quantification performance of thermal desorption GC-IMS and GC-MS in VOC analysis. *Analytical and Bioanalytical Chemistry*, 417(18), 4179–4198. <https://doi.org/10.1007/s00216-025-05933-w>

Schanzmann, H., Ruzsanyi, V., Ahmad-Nejad, P., Telgheder, U., & Sielemann, S. (2024). A novel coupling technique based on thermal desorption gas chromatography with mass spectrometry and ion mobility spectrometry for breath analysis. *Journal of Breath Research*, 18(1). <https://doi.org/10.1088/1752-7163/ad1615>

Wang, C., Duan, L., Yang, B., Ye, Z., Yu, J., Liu, J., Zheng, X., Yang, Q., Jing, G., Liu, W., Li, W., & Liu, W. (2024). Quantitative Determination of Volatile N-Nitrosamines in Meat Products Using Gas Chromatography Coupled to an Ion Mobility Spectrometer with an Ammonia Dopant. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 72(43), 24101–24108. <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.4c07826>

Zhao, Y. Y., Liu, X., Boyd, J. M., Quin, F., Li, J., & Li, X.-F. (2009). Identification of N-Nitrosamines in Treated Drinking Water Using Nanoelectrospray Ionization High-Field Asymmetric Waveform Ion Mobility Spectrometry with Quadrupole Time-of-Flight Mass Spectrometry. *Journal of Chromatographic Science*, 47, 92–96.

6. Bewertung der Ergebnisse hinsichtlich des Forschungszwecks/-ziels, Schlussfolgerungen

Ogleich im Rahmen des Projekts IMS-basierte Methoden zur Analyse von Nitrosaminen in Luft- und Wassermatrizes erarbeitet wurden, soll in diesem Kapitel der Fokus auf die Bewertung der Relevanz der Forschungsergebnisse hinsichtlich der Nitrosaminanalytik in der Luft am Arbeitsplatz gelegt werden.

Die GC-TEA-Methode verbunden mit der Probenahme mittels Thermosorb-N-Kartuschen, die den derzeitigen Stand der Technik bildet, erwirkt aufgrund des stickstoffselektiven Detektors eine höchst sensitive Bestimmung der Nitrosaminkonzentration. Dennoch ist die Technik an die Grenzen ihrer Nachweisstärke gestoßen und geht einher mit einem erhöhten Probenvorbereitungsaufwand und Lösemittelverbrauch. Die TD-GC-IMS Technik hatte zum Ziel, an dieser Problematik anzusetzen und eine ebenso sensitive (oder sensitivere) und robuste, jedoch weniger arbeitsintensive Methode ohne Lösemiteleinsatz zu bilden.

Die Ergebnisse der Forschungsarbeiten im Projekt zeigen, dass bei einer geringen oder ausbleibenden Präsenz nitrosierbarer Vorläufersubstanzen wie die sekundären Amine eine artefaktfreie Nitrosaminanalytik auch bei hohen Stickoxidkonzentrationen oberhalb der Arbeitsplatzgrenzwerte möglich ist. Diese Einschätzung wird durch die Ergebnisse der realen Probenahme unter Tage und des Vergleichs mit dem Stand der Technik augenscheinlich gut bestätigt. Jedoch liegen hier die Caveats im Durchbruchverhalten der Analyten unter tatsächlichen Probenahmenbedingungen und den realen Lagerbedingungen der Probenträger. Ohne tiefgreifende weiterführende Forschungsarbeiten ist so eine Umsetzung der Ergebnisse in die Routine-Anwendung nicht zweckdienlich.

Trotz des Fehlens eines unmittelbaren praktischen Nutzens bergen die im Projekt erarbeiteten Resultate relevante Einsichten, die die Grundlage für zukünftige Unterfangen zur Erarbeitung einer sensitiven, ökonomischen, und nachhaltigen Nitrosaminanalytik bilden können. So wurden wichtige Einblicke in das Permeations-, Ionisierungs- und Durchbruchverhalten von Nitrosaminen gewonnen, auf deren Basis zum einen alternative Optionen für die Kalibriergasgenerierung und zum anderen weitere Probenträger entwickelt, optimiert und evaluiert werden können. Auch soll im Rahmen einer dritten Veröffentlichung, in denen die Ergebnisse aus dem Abschnitt Analyse von neun Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz aufgearbeitet werden und die sich derzeit in Bearbeitung befindet, noch einmal das Augenmerk der wissenschaftlichen Community auf die Wichtigkeit der Artefaktbildung unter Verwendung von Sorbenzien bei der Probenahme und -vorbereitung gelegt werden.

Weiterhin hat das Projekt wichtige Erkenntnisse für die IMS-Forschenden geliefert. Die Kopplung der Thermodesorption mit der Ionenmobilitätsspektrometrie ist derzeit eine aufkommende und relevante Technik, die von wenigen Arbeitsgruppen verfolgt wird. Die Ergebnisse der Validierungsarbeiten, die in diesem Bericht beschrieben wurden, belegen die hohe Nachweisstärke dieser Kombination. Werden die Ionisierungsparameter, insbesondere die Feuchtigkeit im IMS System, analytspezifisch angepasst, so besteht das eindeutige Potential der TD-GC-IMS auf weitere arbeitsschutzrechtlich relevante Spurenstoffe angewendet und als ökonomische Technik in Analytiklaboren eingesetzt zu werden.

7. Aktueller Umsetzungs- und Verwertungsplan

Aufgrund der in Kapitel 6 beschriebenen Problematiken liegen die Verwertungen der Projektergebnisse und die Umsetzungspläne hauptsächlich bei der Veröffentlichung von Journalartikeln und der Bildung einer Grundlage für weiterführende Projekte. Eine unmittelbare Etablierung der erarbeiteten Methoden in der Routine-Anwendung und -Analytik, wie sie beispielsweise das Institut für Arbeitsschutz betreibt, ist nur unter Berücksichtigung mehrerer Caveats, welche in diesem Bericht detailliert wurden, möglich.

Während der Projektlaufzeit konnten zwei Journalartikel erfolgreich publiziert werden:

- 2023: Analysis of nine Nitrosamines relevant to Occupational Safety by Ion Mobility Spectroscopy and Preliminary Gas Chromatographic Separation Veröffentlicht im Journal of Chromatography Open (Elsevier), Volume 4, 100102, ISSN 2772-3917 AutorInnen: Jana Hinz, Tessema F. Mekonnen, Jonas Bergrath, Savanna Sewell, Yannic Schneck, Michaela Wirtz, Ursula Telgheder <https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2023.100102>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772391723000269>
- 2025: Development, optimisation, and pre-validation of a gas chromatography—Ion mobility spectrometry method with preliminary twofold enrichment for the sensitive detection of N-Nitrosamines in drinking water Veröffentlicht im Journal of Chromatography Open (Elsevier), Volume 7, 100220, ISSN 2772-3917 AutorInnen: Jana Hinz, Kaliyani Wickneswaran, Ursula Telgheder, Michaela Wirtz
<https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2025.100220>.
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2772391725000180>

Sie fokussieren sich hauptsächlich auf die Analytik der neun Nitrosamine in Wassermatrizes und auf die Detektion von Nitrosaminen mittels der GC-IMS im allgemeinen und etablieren die Forschung, die im Rahmen der NNOccSafe-Projekts betrieben wurde, als relevanter Teil der aufkommenden Verwendung der IMS-Technik in der Spurenanalytik. Ein drittes Manuskript, welches die Befunde hinsichtlich der Analyse von Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz darstellen soll, ist derzeit in Bearbeitung und soll bis Ende 2025 bei einschlägigen Journalen eingereicht werden. In diesem Rahmen wird das Ziel verfolgt, einen neuen Fokus der instrumentell analytischen Wissenschaftslandschaft auf das Risiko der Artefaktbildung bei der Verwendung von Sorbenzien zu legen.

Der Ausblick auf die Nitrosaminforschung mittels TD-GC-IMS bezieht sich hauptsächlich auf die tiefergreifende Untersuchung möglicher Sorbenzien für die Probenahme, deren Evaluierung hinsichtlich der Artefaktbildung, die instrumentenseitige Verbesserung der Präzision, der Simulation realer Lagerbedingungen, und den möglichen Einsatzgebieten, für die die erwirkte Sensitivität ausreichend hist. Für letzteres mögen die Messungen unter Tage erneuert erhöhte Relevanz bergen, da hier die ermittelten Nitrosaminkonzentrationen deutlich über dem Arbeitsbereich der verwendeten Analysemethoden lagen. Zudem steht die Erreichung des Projektziels der Grundsteinlegung für eine vollständige Automatisierung der TD-GC-IMS Methode aufgrund technischer Schwierigkeiten weiterhin aus. Dies könnte in etwaigen Folgeprojekten erneut aufgegriffen werden.

Die Erkenntnisse, die hinsichtlich der Kopplung von Thermodesorption und GC-Ionenmobilitätsspektrometrie während der Projektarbeiten gewonnen wurde, bieten ein starkes Potential für weiterführende Forschungsvorhaben, nicht nur für die Nitrosaminanalytik, sondern auch für weitere arbeitsschutzrechtlich relevante Spurenstoffe. So wird beispielsweise derzeit an einer Projektskizze gearbeitet, bei der die Entwicklung und Evaluierung einer neuen Art der thermischen Desorption in einer einzigartigen Kopplung mit der GC-IMS zur Analyse von für die Mitarbeitenden und Besucher in den entsprechenden Anwendungsbereichen gesundheitsschädlichen Spurenstoffen thematisiert wird. Bei Vorhaben diesen Charakters liegt gleichzeitig ein Augenmerk auf der Verwendung der Ergebnisse für die Wirtschaft, insbesondere der Erweiterung der Produkt- und Dienstleistungsportfolios von klein- und mittelständischen Unternehmen.

Bei der projektbegleitenden Literaturrecherche zeichnete sich zudem ab, dass ein deutlicher Bedarf bei der Grundlagenforschung an den Nitrosaminen besteht. Bis heute fehlen wichtige Einsichten zu ihren

Substanzeigenschaften wie Protonenaffinitäten, Dampfdruckkurven, und Kollisionsquerschnitten, die für ihre Detektion relevant sind. Auch hier besteht das Potential, beispielsweise im Rahmen von Projekten der Deutschen Forschungsgemeinschaft DFG, Grundlagenforschung an diesen Substanzen, welche weiterhin von aktueller Relevanz in der Industrie und im Arbeitsschutz sind, zu betreiben.

Zusammenfassend ergibt sich auf Basis der Erkenntnisse im Projekt FP0461 Luftmessung Nitrosamine (NNOccSafe) ein greifbares Potential für weiterführende Forschung, nicht nur mit dem Ziel einer ökonomischen, sensitiven, und nachhaltigen Alternative für die Nitrosaminanalytik, sondern auch in weiteren Arbeitsschutz-relevanten Anwendungsbereichen.

8. Anhang/Anhänge

Anhang 1

Arbeitsschritte	Zeitraum (Quartal)																	
	2021 I	2021 II	2021 III	2021 IV	2022 I	2022 II	2022 III	2022 IV	2023 I	2023 II	2023 III	2023 IV	2024 I	2024 II	2024 III	2024 IV	2025 I	2025 II
Arbeitspaket 0: Projektkoordination																		
Arbeitspaket 1: Beschaffung, Inbetriebnahme und Kopplung																		
Beschaffung (Auswahl, Ausschreibung, Bestellung) → abgeschlossen																		
Inbetriebnahme und Kopplung (Lieferung, Installation, Einweisung durch den Hersteller) (→ abgeschlossen)																		
Arbeitspaket 2: Probenahme																		
Herstellung von Kalibrierstandards verschiedener Nitrosamine mithilfe des Kalibriergasgenerators → abgeschlossen																		
Adsorption des Kalibriergases (Mix und Einzelstandards) auf Thermo-N-Kartuschen analog zur klassischen GC-TEA Methodik (Flüssigelution zur Desorption) (→ abgeschlossen)																		
Arbeitspaket 3: Messtechnik: Optimierung der GC-IMS-Parameter																		
Design of Experiment → abgeschlossen																		
Erarbeitung Messmethoden auf den Geräten GC-FAIMS (63N), GC-IMS (Tritium) und GC-IMS (X-Ray) → abgeschlossen																		
Methodenoptimierung besagter drei Analysensysteme (Detektorparameter, GC Parameter) → abgeschlossen																		
Bestimmung maximaler Injektionsfluss beim GC-Röntgen-IMS (→ abgeschlossen)																		
Vergleich Analysatoren und Ionenquellen → abgeschlossen																		
Arbeitspaket 4: Probenvorbereitung und -injektion Route 1																		
Design of Experiment → abgeschlossen																		
Evaluierung verschiedener Anreicherungstechniken mit Split-/Splitlessinjektion und Bestimmung der Anreicherungsfaktoren → abgeschlossen																		
Untersuchung der Probenvorbereitungstechniken in Kombination mit verschiedenen Injektionstechniken → abgeschlossen																		
Sensitivitätsvergleich mit den Ergebnissen aus AP 2 und 3, Optimierung der Thermodesorptionsparameter (Material, Temperaturen etc.) → abgeschlossen																		
Evaluierung der Refokussierungsoptionen des Multifunktionsinjektors (→ abgeschlossen)																		
Erarbeiten einer Derivatisierungsstrategie und Automatisierung (→ abgeschlossen)																		
Optimierung der vielversprechendsten Technik → abgeschlossen																		
Arbeitspaket 5: Quantifizierung, Methodenvalidierung und Übertragung auf Realproben																		
Erarbeitung einer geeigneten Kalibriermethode → abgeschlossen																		
Übertragung auf Realproben (Luftproben und weitere Matrices) → abgeschlossen																		
Validierung der Gesamtmethode																		
Arbeitspaket 6: Weitere Automatisierungsschritte																		

Anhang 2

Die nachfolgenden Tabellen listen die über die Auswertung der LFB bestimmten Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der neun Nitrosamine in den verschiedenen Wassermatrizes auf. Dabei wurden die Werte zum einen nach den Vorgaben der US EPA (Tabelle 11) und zum anderen nach den Leitlinien der deutschen DIN 22065 und 32645 (Tabelle 12 und Tabelle 13) ermittelt.

Tabelle 11 Übersicht über die Nachweisgrenzen von neun Nitrosaminen in verschiedenen (Trink-) Wässern gemäß der US EPA Methode 521. Die Werte sind in ng/L angegeben, einschließlich SPE-Faktor.

Nitrosamine/ Matrix	Reinstwasser	Leitungswasser	Markentrinkwasser	Trinkbrunnenwasser
NDMA	12,1	9,38	8,45	9,12
NMEA	11,8	14,6	12,6	2,33
NDEA	19,1	9,88	21,2	15,8
ND-iso-PA	12,9	7,50	16,2	8,62
ND-n-PA	11,7	13,5	15,5	13,1
NMOR	43,7	31,1	33,8	33,3
NPYR	24,5	24,6	22,5	19,3
NPIP	14,2	19,4	16,4	18,7
NDBA	22,3	15,0	23,8	10,1

Tabelle 12 Übersicht über die Nachweisgrenzen von neun Nitrosaminen in verschiedenen (Trink-) Wässern gemäß der DIN 22065 und 32645. Die Werte sind in ng/L angegeben, einschließlich SPE-Faktor.

Nitrosamine/ Matrix	Reinstwasser	Leitungswasser	Markentrinkwasser	Trinkbrunnenwasser
NDMA	6,15	4,75	4,28	4,38
NMEA	5,97	7,40	6,38	1,12
NDEA	9,66	5,00	10,7	7,59
ND-iso-PA	6,55	3,80	8,19	4,14
ND-n-PA	5,92	6,82	7,87	6,28
NMOR	22,1	15,7	17,1	16,0
NPYR	12,4	12,5	11,4	9,25
NPIP	7,19	9,84	8,31	8,97
NDBA	11,3	7,57	12,1	4,87

Tabelle 13 Übersicht über die Bestimmungsgrenzen von neun Nitrosaminen in verschiedenen (Trink-) Wässern gemäß der DIN 22065 und 32645. Die Werte sind in ng/L angegeben, einschließlich SPE-Faktor.

Nitrosamine/ Matrix	Reinstwasser	Leitungswasser	Markentrinkwasser	Trinkbrunnenwasser
NDMA	18,4	14,3	12,8	13,1
NMEA	17,9	22,2	19,1	3,35
NDEA	29,0	15,0	32,2	22,8
ND-iso-PA	19,7	11,4	24,6	12,4
ND-n-PA	17,8	20,5	23,6	18,8
NMOR	66,4	47,2	51,3	48,0
NPYR	37,2	37,4	34,1	27,7
NPIP	21,6	29,5	24,9	26,9
NDBA	33,9	22,7	36,2	14,6

Anhang 3

Im Rahmen des Projekts FP0461 NNOccSafe wurden mehrere Probenvorbereitungsmethoden bewertet, um diejenige Technik mit dem größten Anreicherungsvermögen, d.h. mit der größten Nachweisstärke, zu identifizieren. Diejenigen Techniken, die auf Anhieb eine vergleichsweise geringe Sensitivität aufwiesen, wurden aus Zeitgründen keiner vollständigen Optimierung unterzogen sondern frühzeitig zugunsten der Evaluierung der final für die Analysemethoden für die Nitrosaminanalytik in Luft (Thermodesorption) und Wasser (SPE-ITEX) verwendeten Probenvorbereitungstechniken verworfen.

Eine kurze Übersicht der Ergebnisse der untersuchten und schlussendlich verworfenen Probenvorbereitungstechniken sind im Folgenden dargestellt.

Im Rahmen einer Bachelor-Arbeit wurde ein Vergleich zwischen der statischen Headspace und der ITEX-Probenaufgabetechnik für mit den untersuchten Nitrosaminen versetzten Probenbehältern erstellt. Die In-Tube Extraction nutzt eine Kartusche mit Sorbenz und ermöglicht somit einen Anreicherungsschritt, über den die statische Headspace Technik nicht verfügt. Es ist daher eine logische Folge, dass bei der ITEX geringere Nachweis- und Bestimmungsgrenzen ermittelt werden konnten. Für beide Techniken wurden 10 Kalibrierlevel im für das jeweilige Nitrosamin passenden Arbeitsbereich à fünf Wiederholmessungen analysiert und – nach Identifikation des linearen Response-Bereichs – die Nachweis- und Bestimmungsgrenzen nach der Kalibriermethode der DIN 32645 berechnet. Zudem wurde der Mandeltest zur Bewertung der Linearität durchgeführt. Der Vergleich der Ergebnisse kann in Tabelle 14 eingesehen werden. Die verwendeten Messparameter können entnommen werden.

Tabelle 14 Übersicht über die Nachweisstärke, Ergebnis des Mandeltests und den linearen Arbeitsbereich der neun Nitrosamine für zwei Headspace-Probenvorbereitungstechniken (HS = statische Headspace, ITEX = In Tube Extraction).

	NWG HS (µg/L)	BG HS (µg/L)	Mandel	Arbeitsbereich	NWG ITEX (µg/L)	BG ITEX (µg/L)	Mandel	Arbeitsbereich
NDMA	6,38	11,5	Ja	5 – 25 µg/L	1,20	2,64	Ja	0,5 - 4,5 µg/L
NMEA	2,39	4,52	Ja	5 - 20 µg/L	1,14	2,56	Ja	0,5 - 4 µg/L
NDEA	1,30	3,06	Ja	5 - 20 µg/L	0,408	0,930	Nein	0,5 - 4,5 µg/L
NDisoPA	23,1	190	Ja	10 - 25 µg/L	0,437	0,978	Nein	0,5 - 4,5 µg/L
NDnPA	30,1	145	Nein	10 - 55 µg/L	0,645	1,37	Nein	0,5 - 5 µg/L
NMOR	26,9	82,0	Ja	30 - 50 µg/L	2,43	5,98	Ja	5 - 40 µg/L
NPYR	27,6	87,7	Ja	20 - 60 µg/L	6,22	12,7	Ja	5 - 45 µg/L
NPIP	-	-	-	-	4,00	7,67	Ja	5 - 30 µg/L
NDBA	-	-	-	-	3,02	7,74	Ja	15 - 50 µg/L

Tabelle 15 Messparameter der im Rahmen der BSc-Arbeit entwickelten Headspace- und ITEX-Methoden

Statische Headspace-Methode		ITEX-Methode	
Injektionsvolumen	1500 µl	Packung (Trap)	Tenax TA 80/100
Injektionsgeschwindigkeit	250 µl/s	Injektionsvolumen	1250 µl
Agitator Temperatur	80°C	Injektionsgeschwindigkeit	200 µl/s
Agitator Zeit	300 s	Agitator Temperatur	80°C
		Agitator Zeit	300 s
		Spritztemperatur (Extraktion)	60°C
		Spritztemperatur (Injektion)	250°C
		Anreicherungsintervalle	50

Die Bestimmungsgrenzen der ITEX-Technik liegen um einen Faktor von 1,8 (NMEA) bis 194 (ND-iso-PA) niedriger verglichen mit der statischen Headspace. Zudem zeigen die Wiederholmessungen im Allgemeinen eine geringere Streuung und der lineare Bereich kann größer gewählt werden. Bei der statischen Headspace konnten die Signale von NPIP und NDBA nicht wiederholbar aus den IMS-Spektren extrahiert werden. Es wurde vermutet, dass hier ein Verlust des Analyten während der Probenaufgabe zugrunde lag. Aufgrund der größeren Nachweisstärke der ITEX wurde diese Technik in folgenden Messreihen näher untersucht und final mit der Festphasenextraktion gekoppelt, um eine starke, zweifache Anreicherung der Nitrosamine aus Wassermatrizes zu ermöglichen (siehe Analyse von neun Nitrosaminen im (Trink-) Wasser).

Im Rahmen einer Masterarbeit wurden vier weitere Probenvorbereitungs- und Injektionstechniken beim Forschungsbegleitkreis-Mitglied Restek® untersucht und verglichen: einfache Flüssiginjektion, Festphasenmikroextraktion (SPME) – Arrow, Großvolumeninjektion (LVI) und Thermodesorption. Für die Techniken konnte jeweils das Instrument Detection Limit (IDL), welches die Präzision der Messungen mitberücksichtigt, bestimmt werden. Nach der Umrechnung auf Nitrosaminkonzentration im Luftvolumen (µg/m³) dient dieses als Vergleich hinsichtlich der Sensitivitäten der verschiedenen Techniken.

SPME-Arrow

Die verwendeten Nitrosamin-Standards wurden entsprechend der DGUV Information 213-523 in einer Mischung aus Dichlormethan und Methanol angesetzt, um das Verfahren der in Anlage 1 des Projektantrags beschriebenen Route 1.2 (Elution der Analyten mit Lösemittel gefolgt von erneuter Anreicherung mittels SPME (Arrow)) zu evaluieren. Die Messparameter

Extraktionstemperatur, Extraktionszeit, Inkubationszeit, und Wasser zu Eluat Verhältnis wurden in einem vollfaktoriellen Versuchdesign untersucht, siehe Abbildung 13. Die Daten wurden nicht nur nach den mit den jeweiligen Einstellungen erzielten Signalintensitäten, sondern auch nach deren Standardabweichung

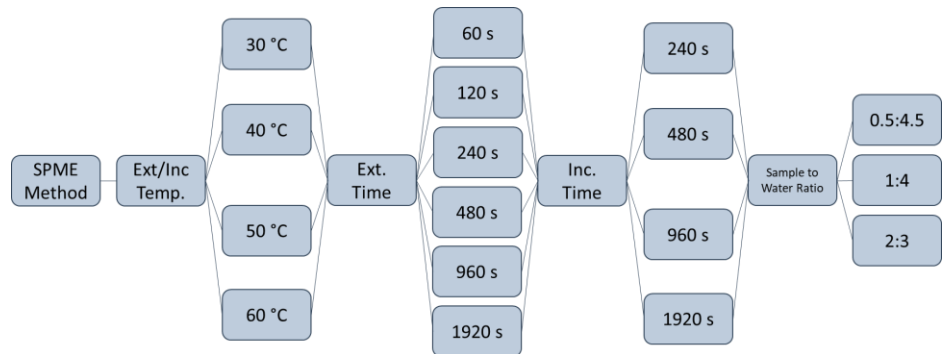


Abbildung 13 Getestete Messparameter bei der Evaluierung der SPME-Arrow-Technik

dreier Wiederholmessungen bewertet. Schlussendlich ergab sich eine Extraktionstemperatur von 40 °C, eine Extraktionszeit von 480 s und eine Inkubationszeit von 480 s als Optimum. Das simulierte Kartuscheneluat mit den neun Nitrosaminen musste jedoch mit einem Verhältnis von 2:3 mit Wasser verdünnt werden, um der SPME-Arrow-Faser einen geringeren Schaden zuzufügen, als es mit den reinen Lösemitteln der Fall war.

Die Methode entsprechend Route 1.2 ist aufwändig, beinhaltet einen Verdünnungsschritt, beeinträchtigt die Lebensdauer des SPME-Arrow-Fasermaterials und erreicht IDLs von 0,013 bis 0,68 µg/mL (0,033 bis 1,7 µg/m³), was deutlich zu hoch für den beabsichtigten Einsatz ist. Somit wurde dieser Ansatz verworfen.

Flüssiginjektion und Großvolumeninjektion

Die Large Volume Injektion wurde durch die Verwendung einer speziellen Vorsäule in einem regulären split-Splitless-Injektor und der Anpassung des GC-Temperaturprogramms zur Fokussierung der Analyten und des Lösemittels ermöglicht. Diese Säule kompensiert das große Injektionsvolumen von 50 µL der Nitrosaminstandards in Methanol und Dichlormethan und verhindert einen Backflush. Es konnten rückgerechnet auf die Probenahmebedingungen der DGUV-Information 213-523 (400 L Probenahmevolumen, 1 mL Desorptionsvolumen) IDLs zwischen 0,0009 und 0,015 µg/mL (0,0023 und 0,037 µg/m³) ermittelt werden. Die Nachteile der LVI sind jedoch ähnlich denen der SPME-Arrow-Technik: Da auch hier konzeptionell das Eluat der Thermosorb-N-Kartuschen verwendet wird, ergibt sich kein Vorteil gegenüber dem Stand der Technik hinsichtlich der Probenahme. Auch ist diese Methode nicht Lösemittelfrei, worunter das Signal-Rausch-Verhältnis bei großen Injektionsvolumina leiden kann. Dies zeigt sich beispielsweise darin, dass die einfache Flüssiginjektion von 2 µL Kartuscheneluat ähnliche Nachweisgrenzen für ein 400-L-Luftprobenahmevolumen aufweist (0,0045 – 0,0091 µg/m³). Beide Ansätze wurden demnach für die Analyse von Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz verworfen.

Thermodesorption

Der Vorteil, der sich für die Thermodesorption ergibt, ist dass dieser Probenträger nicht flüssig desorbiert wird und so keinen Verdünnungsschritt enthält. Seine Verwendung ersetzt die der Thermosorb-N-Kartuschen, die den derzeitigen Stand der Technik bilden, und erlaubt eine vollständige thermische Desorption aller gesammelten Analyten direkt in den Injektor. Zu Ermittlung der Instrument Detection Limits wurden sechs Kalibrierlösungen zwischen 0,004 und 0,064 µg/mL angesetzt, von denen jeweils 1 µL auf den TD-Probenträger (Edelstahlröhrchen gepackt mit Carboxen 100 (60/80 mesh) dotiert und vermessen wurden. Weitere sieben Messungen der TD-Probenträger, beaufschlagt mit jeweils 1 µL eines 0,032 µg/mL Nitrosamin-Mix-Standards in Dichlormethan und Methanol, wurden analysiert, sodass aus der Standardabweichung ihrer über die Kalibriergleichung errechneter Konzentration und dem t-Wert (Methode der United States Environmental Protection Agency US EPA, vergleiche US EPA Methode 521 [40]) die IDLs berechnet werden konnten. Diese lagen im Bereich von 0,017 – 0,17 ng/m³,

rückgerechnet auf ein Probenahmenvolumen von 400 L. Nachteilig gegenüber den Thermosorb-N-Kartuschen wird ein solches Probenahmenvolumen bei regulären TD-Röhrchen zwangsläufig Durchbruchphänomene bis zum kompletten Verlust der Analyten hervorrufen. Realistisch werden deutlich kleinere Probenahmeflüsse verwendet, sodass das Probenahmenvolumen bei der TD sich eher im Bereich weniger Liter bewegt. Für ein Probenahmenvolumen von beispielsweise 10 L lägen die IDLs bei 0,67 – 6,7 ng/m³.

Die Forschungsarbeiten im Rahmen der Masterarbeit mussten aufgrund des Ausführungsstandorts mit einem GC-MS System statt eines Ionenmobilitätsspektrometrie-basierten Systems durchgeführt werden. Die TD-Technik in Kombination mit der GC-IMS zeigt daher im Vergleich höhere Nachweisgrenzen, da ein IMS-Detektor inhärent deutlich weniger sensitiv als ein Massenspektrometer ist und generell deutlich breitere Signalpeaks aufweist, vergleiche Ergebnisse in den Abschnitten Analyse von neun Nitrosaminen in der Luft am Arbeitsplatz und VOC-Analytik.

Dennoch hat sich in diesem Vergleich die Thermodesorption als die vielversprechendste Technik hinsichtlich Arbeitsaufwand und Sensitivität herausgestellt, sodass daraufhin die Entwicklung der TD-GC-IMS-Methoden begonnen werden konnte.

Anhang 4

Drei Filter (Impinger gefüllt mit 3 %iger Ascorbin-, Amidosulfon-, und Phosphorsäure, ADS-Röhrchen, und sauer imprägnierter Planfilter) wurden auf ihr Vermögen, das repräsentative min Morpholin abzuscheiden, untersucht. Dazu wurden die Messungen mit freundlicher Unterstützung des Referats Gaschromatographie des Instituts für Arbeitsschutz auf einem GC-Flammenionisationsdetektor (FID) durchgeführt, da die Protonenaffinität des Analyten zu niedrig für die Ionisierung der IMS-Detektoren ist.

Die Filter wurden jeweils mit einem 522 Probenträger (ADS-Röhrchen der Firma Dräger) verbunden und in Dreifachwiederholung mithilfe des Kalibriergasgenerators mit etwa 21 µg Morpholin belegt (Pumpenfluss 330 mL/min für 1,5 h). Das so beaufschlagte Morpholin wurde nachfolgend in 2,5 mL Elutionslösung und 20 µL internem Standard eluiert und injiziert.

Die Probenträger mit den vorgeschalteten Impinger- und ADS-Filtern zeigen keine Morpholin-Signale im Chromatogramm – der Analyt wurde vollständig durch die Filter zurückgehalten.

Beim Planfilter konnte für eine Messung 4,6 % und für eine weitere Messung 14 % des aufdotierten Analyten wiedergefunden werden (Mittelwerte einer Doppelinjektion), siehe Abbildung 14.

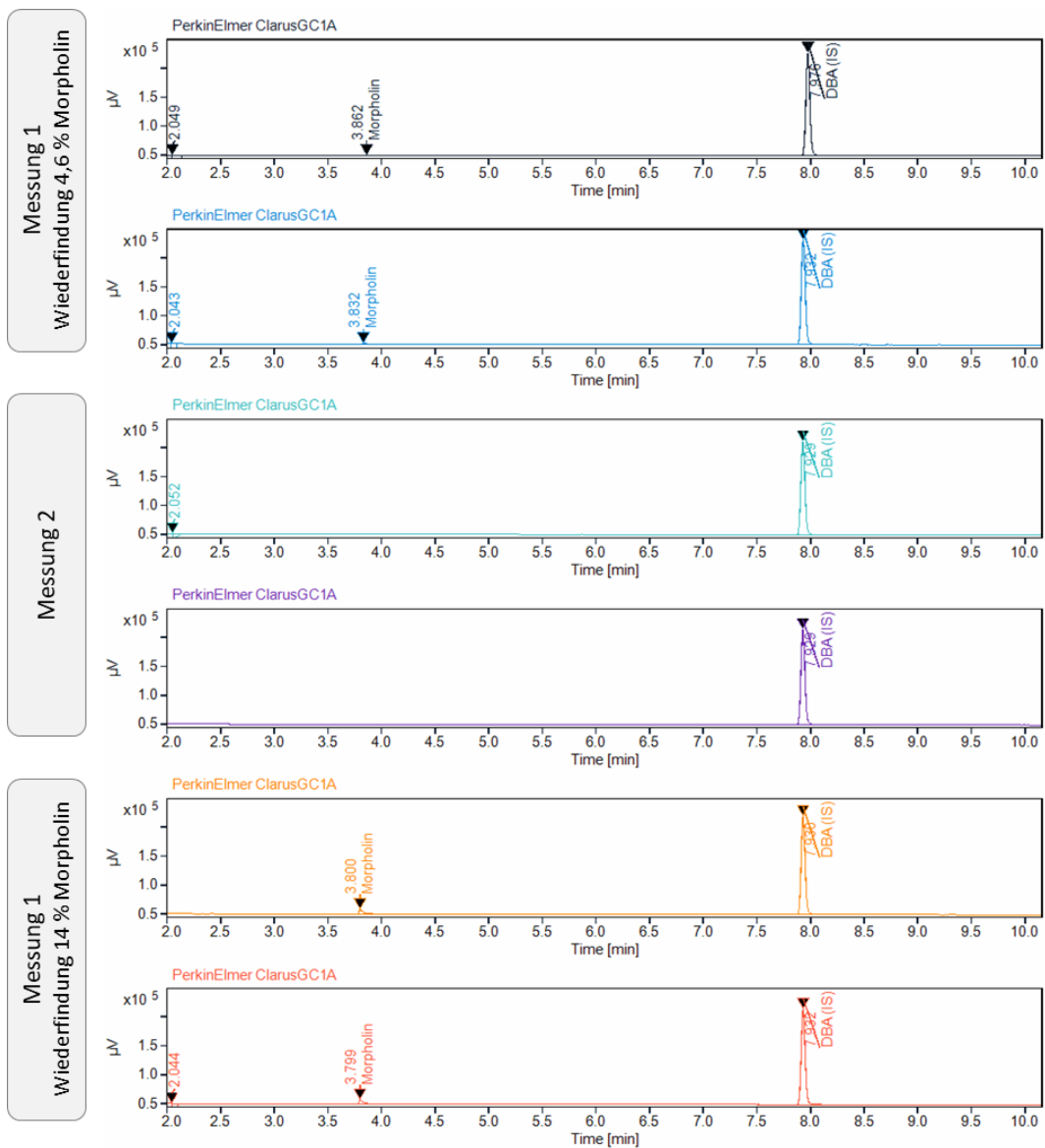


Abbildung 14 Resultierende Chromatogramme der Dreifachbestimmung von Morpholin bei Verwendung eines sauer imprägnierten Planfilters als Vorfilter

- [1] TRGS 552 Krebserzeugende N Nitrosamine der Kat 1A und 1B, n.d. www.baua.de.
- [2] R.N. Loeppky, Chapter 1 Nitrosamine and N-Nitroso Compound Chemistry and Biochemistry Advances and Perspectives, 1994. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [3] H. Greim, U. Modlinger, Nitrosamine Entstehung, Belastung des Menschen und mögliche biologische Auswirkungen, Forstw. Cbl 110 (1991) 165–175.
- [4] A.J. Gushgari, R.U. Halden, Critical review of major sources of human exposure to N-nitrosamines, Chemosphere 210 (2018) 1124–1136. <https://doi.org/10.1016/j.chemosphere.2018.07.098>.
- [5] R. Shen, S.A. Andrews, Demonstration of 20 pharmaceuticals and personal care products (PPCPs) as nitrosamine precursors during chloramine disinfection, Water Res 45 (2011) 944–952. <https://doi.org/10.1016/j.watres.2010.09.036>.
- [6] B. Oury, J.C. Limasset, J.C. Protois, Assessment of exposure to carcinogenic N-nitrosamines in the rubber industry, Int Arch Occup Environ Health (1997) 261–271.
- [7] P.N. Magee, J.M. Barnes, The Production of Malignant Primary Hepatic Tumors in the Rat by Feeding NDMA, Br J Cancer 1 (1956) 114–122. <https://doi.org/10.1038/bjc.1956.15>.
- [8] J.M. Barnes, P.N. Magee, Some Toxic Properties of NDMA, Brit. J. Industr. Med 3 (1954) 167–174. <https://doi.org/10.1136/oem.11.3.167>.
- [9] T. Minami, N.A. Esipenko, B. Zhang, M.E. Kozelkova, L. Isaacs, R. Nishiyabu, Y. Kubo, P. Anzenbacher, Supramolecular sensor for cancer-associated nitrosamines, J Am Chem Soc 134 (2012) 20021–20024. <https://doi.org/10.1021/ja3102192>.
- [10] K.R. Brain, K.A. Walters, D.M. Green, S. Brain, L.J. Loretz, R.K. Sharma, W.E. Dressler, Percutaneous penetration of diethanolamine through human skin in vitro: Application from cosmetic vehicles, Food and Chemical Toxicology 43 (2005) 681–690. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2004.12.021>.
- [11] K.R. Brain I, K.A. Walters, V.J. James, W.E. Dressler, D. Howes, C.K. Kelling, S.J. Moloney, S.D. Gettings, Percutaneous Penetration of Dimethylnitrosamine Through Human Skin In Vitro" Application from Cosmetic Vehicles, 1995.
- [12] K.A. Walters, A.C. Watkinson, K.R. Brain, In vitro skin permeation evaluation: The only realistic option, Int J Cosmet Sci 20 (1998) 307–316. <https://doi.org/10.1046/j.1467-2494.1998.181622.x>.
- [13] Spielzeug aus Natur- und Synthesekautschuk für Kinder unter drei Jahren: Freisetzung von N-Nitrosaminen sollte so gering wie möglich sein - Stellungnahme Nr. 005/2012, 2011. www.bfr.bund.de.
- [14] TRGS 910 Risikobezogenes Maßnahmenkonzept für Tätigkeiten mit krebserzeugenden Gefahrstoffen, Bundesanstalt für Arbeitsschutz und Arbeitsmedizin, Ausschuss für Gefahrstoffe, 14AD. www.baua.de/ags.
- [15] D. Breuer, R. van Gelder, Nitrosamine in Arbeitsbereichen-ein gelöstes Problem?, Gefahrstoffe - Reinhaltung Der Luft 1/2 (2001) 49–55. <https://www.researchgate.net/publication/237600923>.
- [16] B. Jurado-Sánchez, E. Ballesteros, M. Gallego, Gas chromatographic determination of N-nitrosamines, aromatic amines, and melamine in milk and dairy products using an automatic solid-phase extraction system, J Agric Food Chem 59 (2011) 7519–7526. <https://doi.org/10.1021/jf2013919>.
- [17] A. Sannino, L. Bolzoni, GC/CI-MS/MS method for the identification and quantification of volatile N-nitrosamines in meat products, Food Chem 141 (2013) 3925–3930. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2013.06.070>.

- [18] S.S. Hecht, Tobacco Smoke Carcinogens and Lung Cancer, n.d. <https://academic.oup.com/jnci/article-abstract/91/14/1194/2549271>.
- [19] S. Yurchenko, U. Mölder, N-nitrosodimethylamine analysis in Estonian beer using positive-ion chemical ionization with gas chromatography mass spectrometry, *Food Chem* 89 (2005) 455–463. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.05.034>.
- [20] M.A. Faria, Glyphosate, neurological diseases - And the scientific method, *Surg Neurol Int* 6 (2015). <https://doi.org/10.4103/2152-7806.162550>.
- [21] M.K. Parr, J.F. Joseph, NDMA impurity in valsartan and other pharmaceutical products: Analytical methods for the determination of N-nitrosamines, *J Pharm Biomed Anal* 164 (2019) 536–549. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2018.11.010>.
- [22] Technical Guidance Document on Minimising and Determining Nitrosamines in Cosmetics, 2008.
- [23] D.C. Havery, H.J. Chou, Nitrosamines in Sunscreens and Cosmetic Products, in: ACS Symposium Series, American Chemical Society, 1994: pp. 20–33. <https://doi.org/10.1021/bk-1994-0553.ch002>.
- [24] E. De Mey, H. De Maere, H. Paelinck, I. Fraeye, Volatile N-nitrosamines in meat products: Potential precursors, influence of processing, and mitigation strategies, *Crit Rev Food Sci Nutr* 57 (2017) 2909–2923. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1078769>.
- [25] D.B. Richardson, C. Terschüren, W. Hoffmann, Occupational risk factors for non-Hodgkin's lymphoma: A population-based case-control study in Northern Germany, *Am J Ind Med* 51 (2008) 258–268. <https://doi.org/10.1002/ajim.20552>.
- [26] M.J. Farré, S. Insa, A. Lamb, C. Cojocariu, W. Gernjak, Occurrence of: N -nitrosamines and their precursors in Spanish drinking water treatment plants and distribution systems, *Environ Sci (Camb)* 6 (2020) 210–220. <https://doi.org/10.1039/c9ew00912d>.
- [27] D. Feng, L. Liu, L. Zhao, Q. Zhou, T. Tan, Determination of volatile nitrosamines in latex products by HS-SPME-GC-MS, *Chromatographia* 74 (2011) 817–825. <https://doi.org/10.1007/s10337-011-2148-6>.
- [28] Deutsche Gesetzliche Unfallversicherung, Verfahren zur Bestimmung von N-Nitrosaminen (DGUV Information 213-523), 2019. www.dguv.de.
- [29] R.G. Klein, Calculations and measurements on the volatility of N-nitrosamines and their aqueous solutions, *Toxicology* 23 (1982) 135–147.
- [30] J. Hinz, T.F. Mekonnen, J. Bergrath, S. Sewell, Y. Schneck, M. Wirtz, U. Telgheder, Analysis of nine nitrosamines relevant to occupational safety by ion mobility spectroscopy and preliminary gas chromatographic separation, *Journal of Chromatography Open* 4 (2023). <https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2023.100102>.
- [31] H. Borsdorf, G.A. Eiceman, Z. Karpas, H.H. Hill, Ion mobility spectrometry, *Anal Bioanal Chem* 406 (2014) 2493–2494. <https://doi.org/10.1007/s00216-014-7633-y>.
- [32] C. Tiebe, Detektion leicht flüchtiger organischer Verbindungen mikrobiellen Ursprungs (MVOC) mittels Ionenmobilitätsspektrometrie (IMS) Dissertation, n.d.
- [33] V.S. Langford, J.D.C. Gray, R.G.A.R. Maclagan, D.B. Milligan, M.J. McEwan, Real-time measurements of nitrosamines in air, *Int J Mass Spectrom* 377 (2015) 490–495. <https://doi.org/10.1016/j.ijms.2014.04.001>.
- [34] E. Jazan, M. Tabrizchi, Kinetic study of proton-bound dimer formation using ion mobility spectrometry, *Chem Phys* 355 (2009) 37–42. <https://doi.org/10.1016/j.chemphys.2008.11.001>.

- [35] D.A. Aleksandrova, T.B. Melamed, E.P. Baberkina, A.E. Kovalenko, V.V. Kuznetsov, V.V. Kuznetsov, A.A. Fenin, Y.R. Shaltaeva, V. V. Belyakov, Ion Mobility Spectrometry of Imidazole and Possibilities of Its Determination, *Journal of Analytical Chemistry* 76 (2021) 1282–1289.
<https://doi.org/10.1134/S1061934821110022>.
- [36] A.T. Kirk, S. Zimmermann, Ionenmobilitätsspektrometrie, *Chemie in Unserer Zeit* 50 (2016) 310–315.
<https://doi.org/10.1002/ciuz.201600714>.
- [37] W. Vautz, B. Bödeker, J.I. Baumbach, S. Bader, M. Westhoff, T. Perl, An implementable approach to obtain reproducible reduced ion mobility, *International Journal for Ion Mobility Spectrometry* 12 (2009) 47–57.
<https://doi.org/10.1007/s12127-009-0018-9>.
- [38] R.G. Ewing, G.A. Eiceman, J.A. Stone, Proton-bound cluster ions in ion mobility spectrometry, *Int J Mass Spectrom* (1999) 57–68.
- [39] L. Bodenbender, S. Rohn, P. Weller, Pushing Peak Shapes to Perfection by High-Temperature Focus GC-IMS, *Chemosensors* 13 (2025). <https://doi.org/10.3390/chemosensors13040131>.
- [40] J.W. Munch, M. V Bassett, Method 521: Determination of Nitrosamines in Drinking Water by Solid Phase Extraction and Capillary Column Gas Chromatography with Large Volume Injection and Chemical Ionization Tandem Mass Spectrometry (MS/MS) (Sep,2004), 2004.
- [41] Liste der nach GOW bewerteten Stoffe, 2020.
- [42] N.E. Selin, Environmental Guidelines and Regulations for Nitrosamines: A Policy Summary, 2011.
<http://mit.edu/selin/>.
- [43] A. Yahaya, D. Babatunde, L.W.B. Olaniyan, O. Agboola, Application of chromatographic techniques in the analysis of total nitrosamines in water, *Heliyon* 6 (2020). <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2020.e03447>.
- [44] J. Hinz, K. Wickneswaran, U. Telgheder, M. Wirtz, Development, optimisation, and pre-validation of a gas chromatography-ion mobility spectrometry method with preliminary twofold enrichment for the sensitive detection of N-Nitrosamines in drinking water, *Journal of Chromatography Open* 7 (2025).
<https://doi.org/10.1016/j.jcoa.2025.100220>.
- [45] D. Helmig, L. Vierling, Water Adsorption Capacity of the Solid Adsorbents Tenax TA, Tenax TR, Carbotrap, Carbotrap C, Carbosieve SIII, and Carboxen 569 and Water Management Techniques for the Atmospheric Sampling of Volatile Organic Trace Gases, *Anal Chem* 67 (1995) 4380–4386.
<https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [46] J.J. Manura, Calculation and Use of Breakthrough VolumeData, (1999).
<https://www.sisweb.com/index/referenc/resin10.htm>.
- [47] S.M. Billedeau, H.C. Thompson, EVALUATION OF POROUS POLYMER TRAPS FOR ANALYSIS OF FOUR VOLATILE N-NITROSAMINES USING THERMAL DESORPTION INJECTION COUPLED WITH A GAS CHROMATOGRAPHPTHERMAL ENERGY ANALYZER, *J Chromatogr* 393 (1987) 367–376.
- [48] National Institute of Safety and Health, Nitrosamines - Method 2522, NIOSH MAnual of Analytical Methods 4 (1994) 1–4.
- [49] OSHA Analytical Laboratory, Volatile Nitrosamine Mixture I, OSHA Method (1981).
- [50] OSHA Analytical Laboratory, Volatile Nitrosamine Mixture II, OSHA Method (1982).
- [51] Method T0-7: Method for the Determination of NDMA in Ambient Air Using Gas Chromatography, US Environmental Protection Agency, 1986.

- [52] S. Fadlallah, S.F. Cooper, G. Perrault, G. Truchon, J. Lesage, N-Nitroso Compounds in the Ambient Air of Metal Factories Using Metal-Working Fluids, 1996.
- [53] R.S. Marano, W.S. Updegrave, R.C. Machen, Determination of Trace Levels of Nitrosamines in Air by Gas Chromatography/Low-Resolution Mass Spectrometry, *Anal Chem* 54 (1982) 1947–1951. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [54] K.R.R. Mahanama, J.M. Daisey, Volatile N-Nitrosamines in Environmental Tobacco Smoke: Sampling, Analysis, Emission Factors, and Indoor Air Exposures, *Environ Sci Technol* 30 (1996) 1477–1484. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.
- [55] H. Kim, J. Tcha, M. yong Shim, S. Jung, Dry-heat cooking of meats as a source of airborne N-nitrosodimethylamine (NDMA), *Atmosphere (Basel)* 10 (2019). <https://doi.org/10.3390/ATMOS10020091>.
- [56] J.A. Incavo, M.A. Schafer, Simplified method for the determination of N-nitrosamines in rubber vulcanizates, in: *Anal Chim Acta*, 2006: pp. 256–261. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2005.10.018>.
- [57] D.P. Rounbehler, J.W. Reisch, Method and apparatus for extraction of airborne N-nitroso compounds without artifact formation, 4249904, 1979. <https://patents.justia.com/patent/4249904>.
- [58] D.P. Rounbehler, J.W. Reisch, J.R. Coombs, D.H. Fine, Nitrosamine Air Sampling Sorbents Compared for Quantitative Collection and Artifact Formation, *Anal Chem* 52 (1980) 273–276. <https://pubs.acs.org/sharingguidelines>.