

Ber. nat.-med. Verein Innsbruck	Band 85	S. 7 – 15	Innsbruck, Okt. 1998
---------------------------------	---------	-----------	----------------------

Benzol und Acetonitril im Körper von Rauchern und Nichtrauchern

von

Thomas KARL, Alfons JORDAN, Armin HANSEL, Rupert HOLZINGER & Werner LINDINGER

Benzene and Acetonitrile in Smokers and Nonsmokers

Synopsis: Concentrations of benzene and acetonitrile in the breath of smokers and non-smokers were measured using a Proton-Transfer-Reaction Mass Spectrometer system. The concentration of benzene rises to values of 20 to 40 ppbv during smoking of a single cigarette and declines within half an hour to values of 3 to 6 ppbv being typical values in the breath of non-smokers. In contrast, the concentration of acetonitrile in the breath of smokers takes about a week to decrease to that of non-smokers, once smoking stops. These drastically differing time dependencies of the concentrations of benzene and acetonitrile are quantitatively explained on the basis of strongly differing Henry constants of the two compounds. Both compounds are predominately removed from the body by exhalation.

1. Einleitung:

Die am Institut für Ionenphysik entwickelte Methode der Protonen-Transfer-Reaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS) zur Messung von gasförmigen Spurenkomponenten vereint die Vorteile einer hohen Empfindlichkeit und Genauigkeit mit der Fähigkeit, zeitlich stark schwankende Konzentrationen on-line zu erfassen. Zusammenfassende Darstellungen bisheriger Anwendungen auf Gebieten der Medizin, Lebensmittelforschung und Umweltanalytik sind bereits erfolgt (LINDINGER et al. 1998) und beinhalten u.a. die Untersuchung schneller metabolischer Prozesse im menschlichen Körper, wie die Umwandlung von iso-Propanol in Aceton in der Leber, die Entstehung von Allylmethylsulfid, Dimethylsulfid und Aceton im Körper nach Einnahme von Knoblauch, sowie die Konzentrationsschwankungen von Isopren im Atem infolge körperlicher Tätigkeit. Beispiele der Anwendung von PTR-MS zur Lebensmittelforschung sind die zeitliche Erfassung der Emissionen von Fleisch und verschiedenen Früchten zur Diagnose des Lagerzustandes und Reifegrades, sowie die Entwicklung von Aromastoffen beim Rösten von Kaffee. Als Beispiele der umweltrelevanten Anwendungen dienen Untersuchungen der Emissionen von volatilen organischen Komponenten (VOCs) aus zerfallender Biomaterie und deren Einfluß auf die Chemie der Troposphäre (WARNEKE et. al. 1998), sowie die Erfassung des Tagesverlaufes der Konzentrationen von VOCs in der Außenluft und ihre Zuordnung zu anthropogenen und natürlichen Quellen.

Im menschlichen Atem befinden sich ca. 30 VOCs mit Konzentrationen über 1 ppbv (1 ppbv stellt einen Volumsanteil – und in der Gasphase zugleich einen numerischen Anteil von 10^{-9} dar). Die Hauptkomponenten sind Aceton (500 bis 1500 ppbv), Ethanol, Methanol, iso-Propanol und

*) Anschrift der Verfasser: Dipl.-Ing. T. Karl, Dr. A. Jordan, Dr. A. Hansel, Mag. R. Holzinger und Univ.-Prof. Dr. W. Lindinger, Institut für Ionenphysik der Universität Innsbruck, Technikerstraße 25, A-6020 Innsbruck, Österreich.

Isopren (200 bis 600 ppbv), während VOCs, wie z.B. Benzol, Toluol, Dimethylsulfid, Trimethylsulfid oder Acetonitril im Atem von gesunden, nüchternen Personen (Nichtraucher) nur Konzentrationen von einigen wenigen ppbv aufweisen.

Die Konzentrationen dieser Komponenten im Atem stehen im Gleichgewicht mit ihren Konzentrationen in der Körperflüssigkeit, wobei die Konzentrationsverhältnisse über die jeweilige Henry-Konstante,

$$H_c = c_w [\text{mol/l}] / c_a [\text{atm}] \quad (1)$$

(c_w : molare Konzentration der gelösten Komponente im Lösungsmittel, c_a : Partialdruck über dem Lösungsmittel, damit ist die Einheit der Henry-Konstante, $1 \text{ M/atm} = 1 \text{ mol. (l.atm)}^{-1}$) bestimmt werden, sodaß sich aus der gemessenen Konzentration einer Komponente in der Atemluft die Gesamtmenge derselben im menschlichen Körper – mit gewissen Einschränkungen – errechnen läßt. Beim normalen Atmen werden VOCs nach den Gesetzmäßigkeiten des Gasaustausches zwischen flüssiger und Gasphase, der in den Lungenbläschen stattfindet, vom Körper nach außen abgegeben. Beim Inhalieren von Zigarettenrauch erfolgt gerade der gegenläufige Prozeß: VOCs aus dem Rauch werden in der Lunge resorbiert und gelangen in den Blutstrom. Die Konzentrationen jener Komponenten, die nicht rasch über metabolische Prozesse im Körper abgebaut werden, nehmen infolge fortgesetzten Rauchens zu, bis sich ein Gleichgewicht zwischen Aufnahme der entsprechenden Komponenten durch Resorption in der Lunge während des Rauchens und Abatmung während der Zeitintervalle in denen nicht geraucht wird, sowie die quantitativ eher unbedeutende Ausscheidung über den Urin, einstellt. Zwei Komponenten, die durch Rauchen im menschlichen Körper stark ansteigen und die in der Folge, wie später gezeigt wird, zu einem beachtlichen Teil über die Atmung abgebaut werden, sind Benzol und Acetonitril. In einer früheren Untersuchung konnten wir berichten, daß die Konzentration von Benzol sowohl im Atem eines Nichtrauchers, wie auch eines Rauchers, der schon länger als eine Stunde nicht geraucht hat, bei 3 ± 2 ppb liegt (bei Rauchern etwas höher) und nach dem Rauchen einer Zigarette auf typische Werte von 20 bis 40 ppb ansteigt, um anschließend innerhalb von einer halben bis ganzen Stunde wieder auf den für Nichtraucher typischen Basiswert abzusinken. Im Gegensatz dazu haben Raucher Acetonitrilkonzentrationen im Atem, die mit typisch 50 bis 200 ppb viel höher liegen als bei Nichtrauchern, die Werte von 5 bis 10 ppb aufweisen und beim völligen Abbruch des Rauchens dauert es mehr als eine Woche lang, bis die Acetonitrilkonzentrationen auf Werte abgesunken sind, wie sie für Nichtraucher typisch sind. In der Folge wird gezeigt, daß sich diese Daten gut mit der Annahme erklären lassen, daß die Abatmung den Hauptverlustprozeß für diese Komponenten darstellt.

2. Experimentelles:

Nachdem die zur Messung der Acetonitril- und Benzolkonzentrationen verwendete Methode der Protonen-Transfer-Reaktions-Massenspektrometrie (PTR-MS) noch sehr jung (HANSEL et al. 1995) und daher noch nicht allgemein bekannt ist, sei hier eine kurze Beschreibung gegeben. Eine schematische Darstellung der Apparatur ist in Abb. 1 gegeben. Sie besteht aus einer konventionellen Ionen-Driftröhre, der eine Hohlkathoden-Ionenquelle vorgesetzt ist, welche einen nahezu reinen Strom von H_3O^+ -Ionen liefert, der ohne massenspektrometrische Vorselektion in die Ionen-Driftröhre geleitet wird. Das Puffergas (Druck ca. 0.1 Torr) der Driftröhre bildet die hinsichtlich ihrer Spurengase zu analysierende Luft, durch welche die H_3O^+ -Ionen in achsialer Richtung unter dem Einfluß eines elektrischen Feldes driften und am Ende der Driftröhre in ein Massenspektrometer geleitet werden. Da H_2O -Moleküle eine höhere Protonenaffinität haben als alle in reiner Luft vorkommenden Gaskomponenten, driften die H_3O^+ -Ionen ohne reaktive Verluste durch die Driftröhre, wenn diese mit reiner Luft gefüllt ist. Nahezu alle VOCs aber besitzen

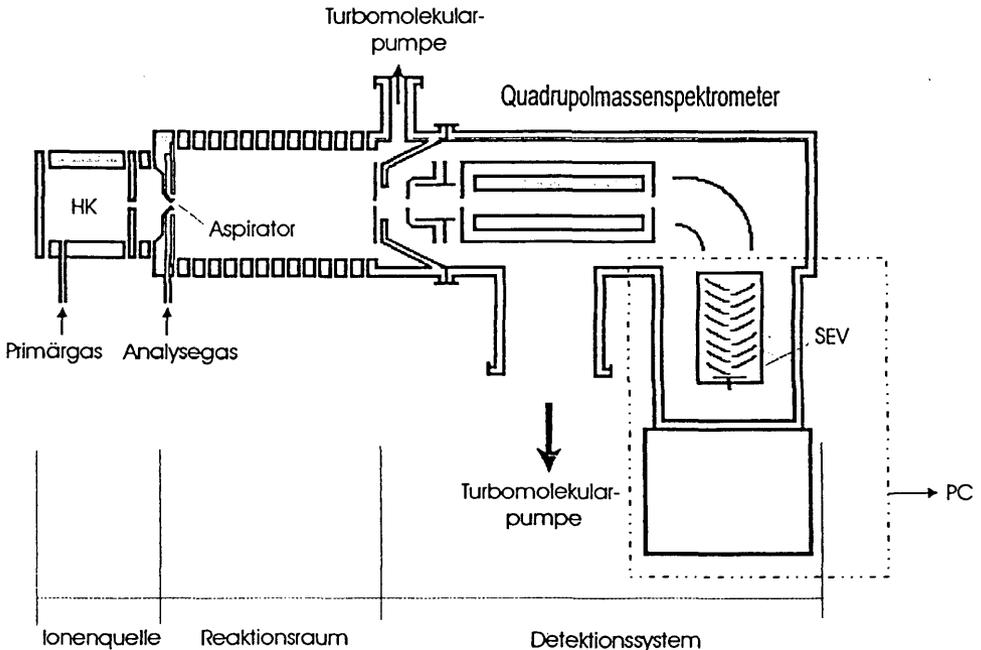


Abb. 1: Schematische Darstellung des PTR-MS-Systems.
 HK: Hohlkathode, SEV: Sekundärelektronenvervielfacher.

eine höhere Protonenaffinität als H_2O , sodaß H_3O^+ -Ionen bei Stößen mit Molekülen R dieser VOCs zumeist nichtdissoziative Protonentauschreaktionen der Art



durchführen. Die Reaktionskonstanten, k , dieser Reaktionen haben sehr hohe Werte (ein bis einige $10^{-9} \text{ cm}^3\text{s}^{-1}$) und lassen sich mit großer Genauigkeit berechnen.

Die Dichte $[\text{R}]$ einer VOC in der zu untersuchenden Luft erhalten wir aus den im Ionennachweissystem registrierten Zählraten $i(\text{RH}^+)$ und $i(\text{H}_3\text{O}^+)$ mit Hilfe der Beziehung

$$i(\text{RH}^+) = i(\text{H}_3\text{O}^+)_0 (1 - e^{-k[\text{R}]t}) = i(\text{H}_3\text{O}^+)_0 [\text{R}] kt, \quad (3)$$

wobei t die Durchlaufzeit der Ionen durch den Driftraum bedeutet. t läßt sich aus bekannten Werten für die Ionenbeweglichkeit von H_3O^+ in Luft berechnen (MCFARLAND et al. 1973).

Der Durchfluß des Gases durch den Driftraum beträgt nur 10 bis 30 STP cm^3s^{-1} , daher wird dieses zumeist von einem Bypass entnommen durch den die zu analysierende Luft geleitet wird. Im Fall der Atemanalyse wurden auch Proben mittels Tedlar-Ballons gesammelt, die dann an das Einlaßsystem der PTR-MS-Apparatur angeschlossen wurden. In jedem Fall wurde stets darauf geachtet, daß sowohl das Leitungssystem für den Gaseinlaß, wie auch die Tedlar-Ballons stets auf einer Temperatur gehalten wurden, die deutlich über der Körpertemperatur lag, um Kondensationen zu verhindern.

3. Resultate:

Abb. 2a, b, c zeigt Resultate der gemessenen Dichten von Benzol als Funktion der Zeit, im Atem von drei Testpersonen, die kurz vor $t = 0$ je eine Zigarette geraucht haben. Gleich nach

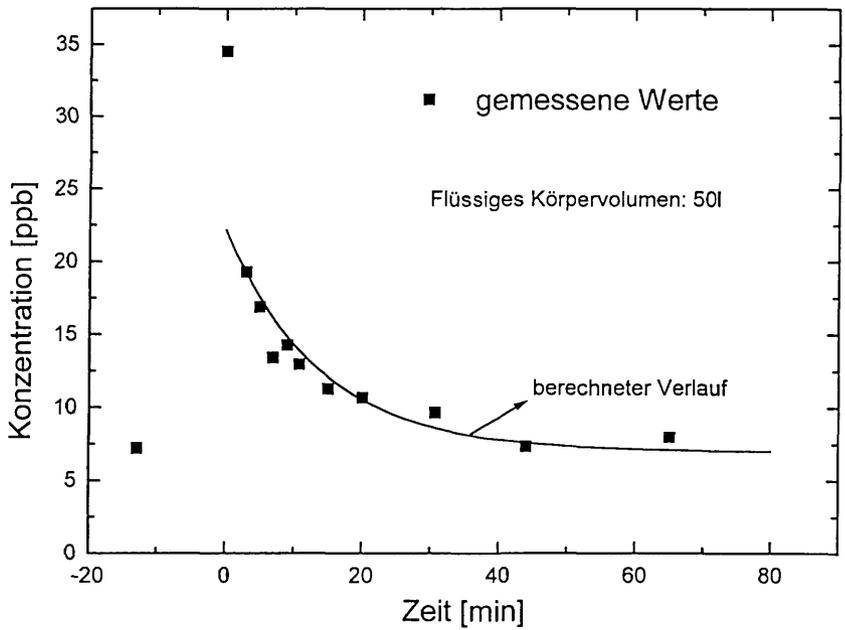


Abb. 2a: Gemessene und berechnete Werte der Benzol-Atemluftkonzentration als Funktion der Zeit für Testperson 1, die knapp vor $t = 0$ eine Zigarette geraucht hat. Atemzeitvolumen: 7.5 l/min., Henrykonstante: 0.08 M/atm.

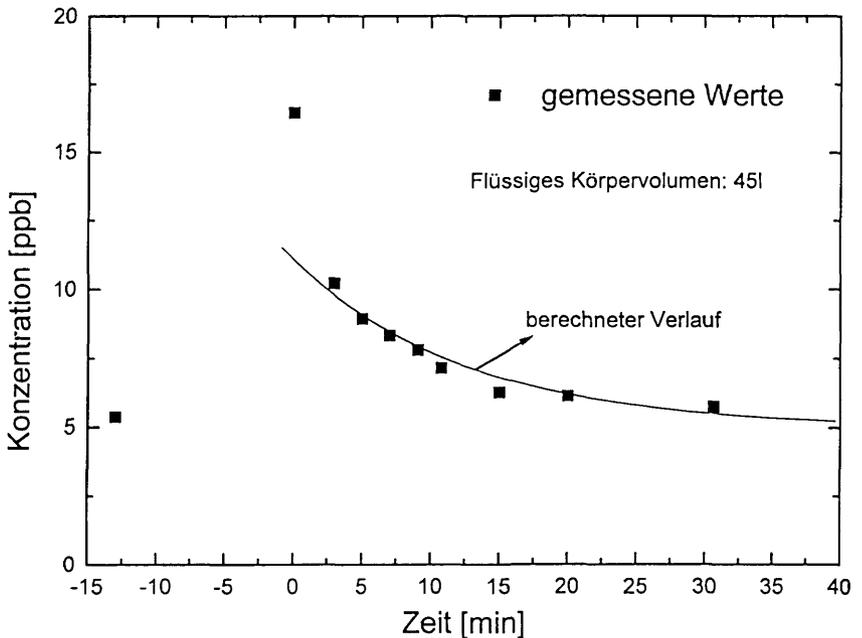


Abb. 2b: Gemessene und berechnete Werte der Benzol-Atemluftkonzentration als Funktion der Zeit für Testperson 2, die knapp vor $t = 0$ eine Zigarette geraucht hat. Atemzeitvolumen: 7.5 l/min., Henrykonstante: 0.08 M/atm.

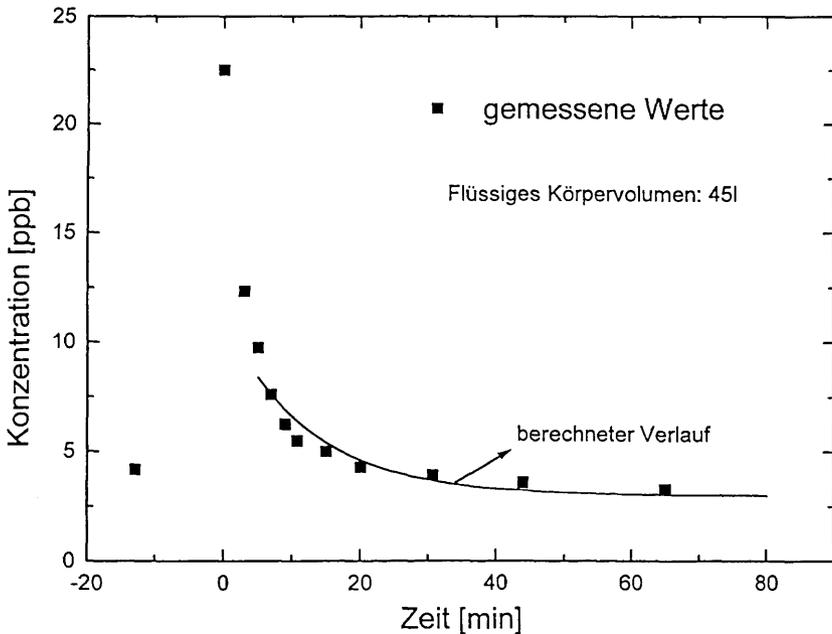


Abb. 2c: Gemessene und berechnete Werte der Benzol-Atemluftkonzentration als Funktion der Zeit für Testperson 3, die knapp vor $t = 0$ eine Zigarette geraucht hat. Atemzeitvolumen: 7.5 l/min., Henrykonstante: 0.08 M/atm.

dem Rauchen steigt die Benzolkonzentration auf 20 bis 40 ppb an, um in der Folge, wie auch oben schon erwähnt, innerhalb von ca. einer halben Stunde wieder auf Werte wie vor dem Rauchen der Zigarette abzufallen. Benzol hat bezüglich seiner Löslichkeit im Wasser nur eine sehr kleine Henry-Konstante von 0.08 M/atm. Wasser, und somit die Körperflüssigkeit, die ca. 70 % des menschlichen Körpers ausmacht, ist daher nur ein sehr ineffizienter Puffer für Benzol. Für einen Körper von 71 kg (Testperson 1) berechnen wir mittels des Henry-Gesetzes bei einer Benzolkonzentration im Atem von 5 ppb eine Menge von 31 ng Benzol pro Liter Körperflüssigkeit, also insgesamt ca. 1.6 μg Benzol im Körper.

Betrachten wir nun die Daten nochmals im Detail. Im Zuge des Rauchens einer Zigarette durch die Testperson 1 (Abb. 2a) erhöht sich vorerst die Benzol-Atemkonzentration auf ca. 35 ppb. Sie fällt dann innerhalb von ca. einer Minute auf 20 ppb ab, woran sich ein nahezu exponentieller Abfall anschließt, der sich asymptotisch dem Konzentrationswert vor dem Rauchen der Zigarette annähert. Dieses Zeitverhalten läßt sich wie folgt erklären: Beim Rauchen wird Benzol über die Lunge resorbiert und erhöht vorerst den Benzolgehalt im Blut auf Werte, die im Atem mindestens Konzentrationen von 35 ppb bedingen. Innerhalb einer Zeitspanne in der Größenordnung von wenigen Minuten verteilt sich das resorbierte Benzol auf die gesamte Körperflüssigkeit, wobei sich eine Konzentration von 20 ppb im Atem und entsprechend dem Henry-Gesetz eine Konzentration von 125 ng/l in der Körperflüssigkeit ergibt. Nehmen wir an, daß in der Folge die Benzolabnahme nur durch Ausatmung erfolgt, so ergibt sich, wieder unter Heranziehung des Henry-Gesetzes, eine Zeitabhängigkeit der Benzolkonzentration im Atem, wie sie durch die ausgezogene Linie in Abb. 2a dargestellt ist. Dieselben Zuordnungen gelten in den Abb. 2b und 2c, die die analogen Daten für die Testpersonen 2 und 3 enthalten.

Acetonitril: Diese VOC hat eine um den Faktor 238 größere Henry-Konstante ($H_c = 19 \text{ M/atm}$) als Benzol, daher bildet die Körperflüssigkeit hier einen wesentlich effizienteren Puffer. Während bei Benzol ein Zeitraum von 15 min ausreicht, um durch Atmung die Konzentration im Atem stark abzusenken, liegt der entsprechende Zeitraum im Falle von Acetonitril nun in der Größenordnung von mehreren Tagen. Bei einem durchschnittlichen Raucher, der ca. 20 Zigaretten pro Tag inhaliert, wird somit im Zeitintervall zwischen dem Rauchen von zwei Zigaretten keine starke Veränderung der Acetonitril-Konzentration im Atem zu beobachten sein, aber die durchschnittliche Zahl der pro Tag gerauchten Zigaretten wird die Gleichgewichtskonzentration von Acetonitril bestimmen, die sich im Atem und somit in der Körperflüssigkeit des Rauchers einstellt. Abb. 3 zeigt die gemessenen Acetonitrilkonzentrationen im Atem von verschiedenen Rauchern, als Funktion der von diesen Testpersonen geschätzten Zahl der täglich gerauchten Zigaretten. Die starke Streuung der Daten resultiert aus unterschiedlichen Körpergewichten der Testpersonen, den Unsicherheiten in der Schätzung der Zahl der gerauchten Zigaretten pro Tag und insbesondere aus den unterschiedlichen Rauchgewohnheiten der Raucher bezüglich des Inhalierens des Zigarettenrauches. Erst wenn der Raucher ab einem Zeitpunkt völlig abstinenter bleibt, wird sich in den nächsten Tagen ein exponentieller Abfall der Acetonitril-Konzentration einstellen. Abb. 4 zeigt die gemessenen, zeitabhängigen Konzentrationen von Acetonitril im Atem eines Rauchers (71 kg Körpergewicht), der zur Zeit $h = 0$ mit dem Rauchen aufgehört und diese Nichtraucherphase über mehr als 170 Stunden durchgehalten hat (Daten von HANSEL et al. 1995).

Die unter der Annahme einer durchschnittlichen Atemleistung von 7.5 l/min berechnete Konzentrationsabnahme für Acetonitril ist in Abb. 4 als durchgezogene Linie dargestellt. Dabei wurde angenommen, daß das Acetonitril nur in der Körperflüssigkeit gespeichert wird, und die

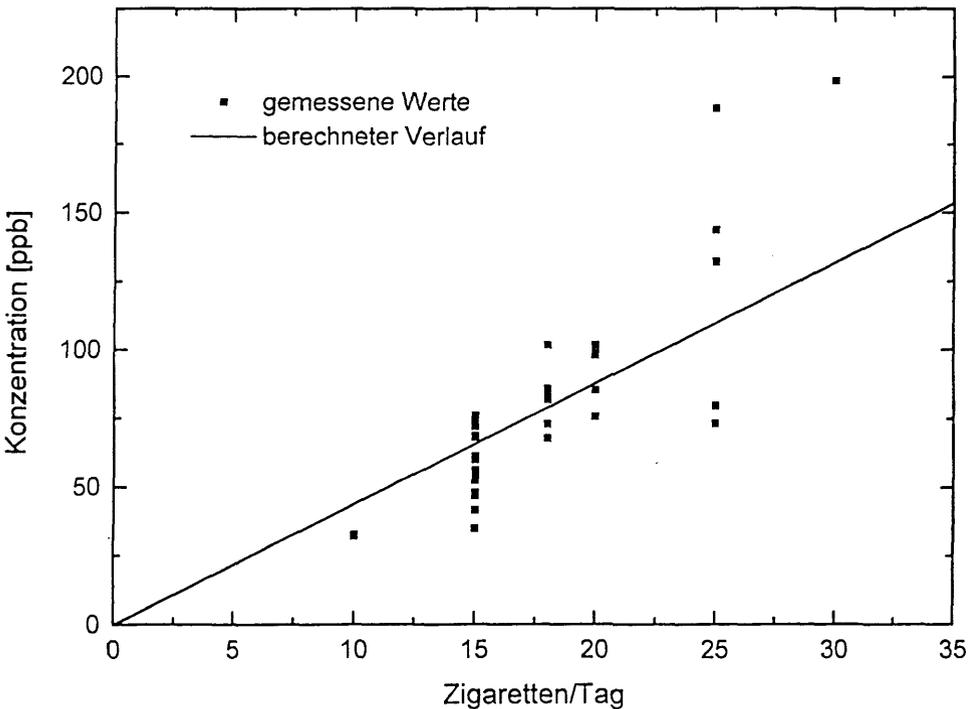


Abb. 3: Acetonitrilkonzentration im Atem als Funktion der Zahl, der pro Tag gerauchten Zigaretten.

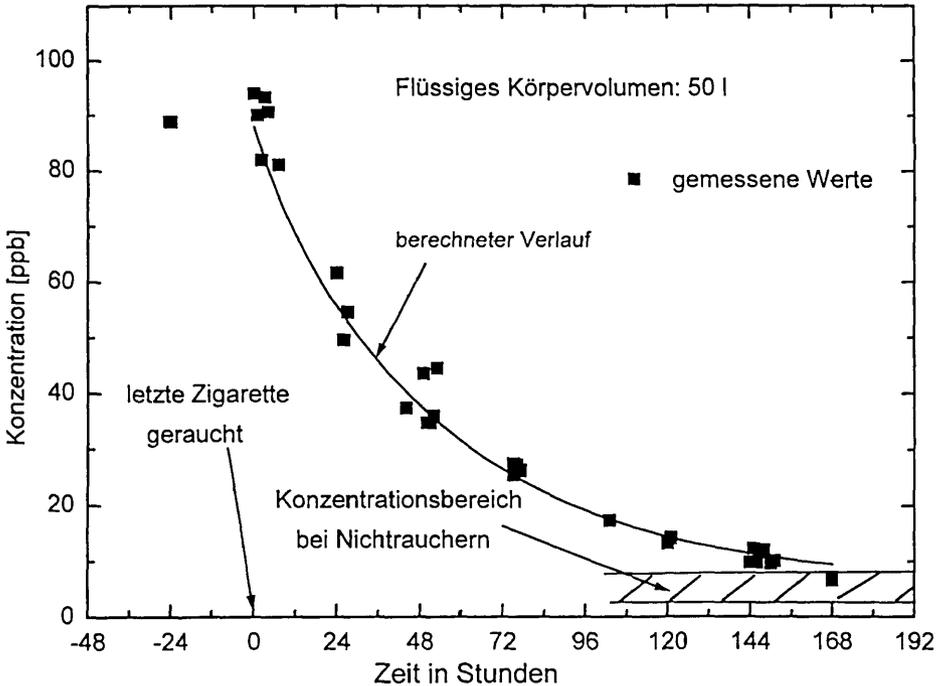


Abb. 4: Zeitabhängigkeit der Konzentration von Acetonitril im Atem einer Testperson (Raucher), die ab $t = 0$ abstinent bleibt.

Henry-Konstante einen Wert von 19 M/atm (gemessen für Wasser) aufweist. Abb. 4 zeigt, daß selbst nach 5 Tagen die Acetonitrilkonzentration bei einem Raucher noch nicht auf Werte abgesunken ist, die bei Nichtrauchern vorliegen, was eine Identifizierung von Rauchern auch noch nach mehreren Tagen der Abstinenz möglich macht. In einem weiteren Experiment wurde die Acetonitrilkonzentration im Atem eines mäßigen Rauchers (70 kg Körpergewicht) vor und einige Stunden nach dem "Kettenrauchen" von fünf Zigaretten gemessen. Dabei zeigte sich ein Anstieg der Acetonitrilkonzentration um 25 ppb, was eine Aufnahme des Körpers von größenordnungsmäßig 200 μg Acetonitril pro Zigarette ergibt. Die Gleichgewichts-Acetonitrilkonzentration als Funktion der Zahl der täglich gerauchten Zigaretten, die sich daraus errechnet ist in Fig. 3 als ausgezogene Linie dargestellt, wobei sich gute Übereinstimmung zwischen den so berechneten und den gemessenen Daten ergibt.

4. Diskussion:

Die beobachtete Basiskonzentration, $[B]$, von einigen ppb Benzol in der Atemluft (auch wenn die betroffenen Personen in einem Umfeld leben, wo die mittlere Benzolkonzentration in der Umgebungsluft deutlich unter ein ppb liegt) weist auf eine endogene Produktion von Benzol hin, die unter der Annahme, daß die Ausatmung den Hauptverlustprozeß darstellt, bei einem konkreten Wert von $[B] = 5$ ppb mindestens 165 μg pro Tag in einem durchschnittlichen Körper (70 kg Gewicht) beträgt. Weitere wirksame Abbaumechanismen, wie eine Metabolisierung des Benzols würden diese endogene Produktionsrate entsprechend erhöhen.

In der Fachliteratur (WIRTH & GLOXHUBER 1994) wird angenommen, daß nach Resorption von Benzol dieses im Fettgewebe und Knochenmark auf ein Vielfaches der Blutkonzentration angereichert wird, und daß die Ausscheidung des Benzols zu 40 bis 50 % durch Ausatmung erfolgt, während ein Teil über Metabolisierung im Wege der Bildung eines kanzerogen wirkenden Epoxids abgebaut wird. Unsere Beobachtungen, daß die nach dem Rauchen von Zigaretten erhöhte Benzolkonzentration gerade so rasch abnimmt, wie dies durch das Abatmen allein zu erwarten ist, deutet darauf hin, daß zumindest nicht der Hauptteil des aus dem Zigarettenrauch resorbierten Benzols ins Fettgewebe gelangt, um dort hohe Konzentrationen aufzubauen. Dies wäre allenfalls möglich, wenn Menschen über längere Zeit sehr hohe Konzentrationen von Benzoldämpfen inhalieren würden. Die Beobachtung, daß auch bei starken Rauchern die Basiskonzentration von Benzol nur unwesentlich bis maximal um den Faktor zwei über der von Nichtraucher liegt, weist in dieselbe Richtung. Es darf daher angenommen werden, daß die in der Literatur gemachten Angaben über den 40 bis 50%-igen Anteil des über Atmung ausgeschiedenen Benzols für die Gegebenheiten bei durchschnittlichen Rauchern eher eine Untergrenze darstellen. Dasselbe sollte auch bezüglich des endogenen Benzols gelten. Nehmen wir also an, daß 50 % des endogenen Benzols metabolisiert und 50 % ausgeatmet wird, so berechnen wir beim Vorliegen einer Basiskonzentration von 5 ppb eine tägliche endogene Benzolproduktion von 330 µg, wovon die Hälfte, also 165 µg zu Umwandlungsprodukten (z.B. Epoxide) führt. Die Daten in den Abb. 2a-c ergeben eine Benzolaufnahme des Körpers von typisch ca. 2 bis 5 µg pro Zigarette, für einen Raucher, der täglich 20 Zigaretten raucht, also 40 bis 100 µg pro Tag, wovon wiederum die Hälfte, also 20 bis 50 µg metabolisiert wird. Bei einem durchschnittlichen Raucher dürfte also die endogene Benzolproduktion jene Menge, die durch den Zigarettenrauch zugeführt wird, deutlich überwiegen.

Acetonitril: Die hier gemachten Untersuchungen zeigen mit großer Sicherheit, daß die Ausatmung den Hauptverlustprozeß für das aus Zigarettenrauch aufgenommene Acetonitril darstellt. Bei einer Basiskonzentration von 10 ppb, die für Nichtraucher typisch ist (JORDAN et al. 1995) berechnen wir eine endogene Produktion in einem durchschnittlichen Körper von 180 µg pro Tag. Diese Menge liegt weit unter der Menge von 3500 µg pro Tag, die von einem durchschnittlichen Raucher zusätzlich aufgenommen wird.

Abschließend darf festgehalten werden, daß sich mittels PTR-MS insbesondere die Acetonitrilaufnahme und Abatmung bei Rauchern mit hoher Genauigkeit quantifizieren läßt, und daß es anhand der Acetonitrilkonzentration im Atem selbst nach mehrtägiger Abstinenz noch möglich ist, einen Raucher als solchen zu identifizieren.

Dank: Diese Arbeit wurde vom Fonds zur Förderung der wissenschaftlichen Forschung unter Projekt 12022 unterstützt.

5. Literatur:

- LINDINGER, W., A. HANSEL & A. JORDAN (1998): On-line monitoring of volatile organic compounds at pptv levels by means of Proton-Transfer-Reaction Mass Spectrometry (PTR-MS). Medical applications, food control and environmental research. — *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* 000: 1 - 51.
- WARNEKE, C., T. KARL, H. JUDMAIER, A. HANSEL, A. JORDAN, W. LLINDINGER & P.J. CRUTZEN (1998): Acetone, methanol and other partially oxidized volatile organic emissions from dead plant matter by abiological processes: Significance for atmospheric chemistry. — *Global Biogeochemical Cycles* 000: 000.
- HANSEL, A., A. JORDAN, R. HOLZINGER, P. PRAZELLER, W. VOGEL & W. LINDINGER (1995): Proton transfer reaction mass spectrometry: on-line trace gas analysis at the ppb level. — *Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes* 149/150: 609 - 619.

- McFARLAND, M., D.L. ALBRITTON, F.C. FEHSENFELD, E.E. FERGUSON & A.L. SCHMELTEKOPF (1973): Flow-drift technique for ion mobility and ion-molecule reaction rate constant measurements. II. Positive ion reactions of N^+ , O^+ , and N_2^+ with O_2 and O^+ with N_2 from thermal to 2 eV. — J. Chem. Phys. **59**: 6620 - 6628.
- WIRTH, W. & C. GLOXHUBER (1994): Toxikologie. — Georg Thieme Verlag Stuttgart, pp 244.
- JORDAN, A., A. HANSEL, R. HOLZINGER & W. LINDINGER (1995): Acetonitrile and benzene in the breath of smokers and non-smokers investigated by proton transfer reaction mass spectrometry (PTR-MS). — Int. J. Mass Spectrom. Ion Processes **148**: L1 - L3.

ZOBODAT - www.zobodat.at

Zoologisch-Botanische Datenbank/Zoological-Botanical Database

Digitale Literatur/Digital Literature

Zeitschrift/Journal: [Berichte des naturwissenschaftlichen-medizinischen Verein Innsbruck](#)

Jahr/Year: 1998

Band/Volume: [85](#)

Autor(en)/Author(s): Lindinger Werner, Jordan Alfons, Hansel Armin, Holzinger Rupert, Karl Thomas

Artikel/Article: [Benzol und Acetonitril im Körper von Rauchern und Nichtraucher. 7-15](#)