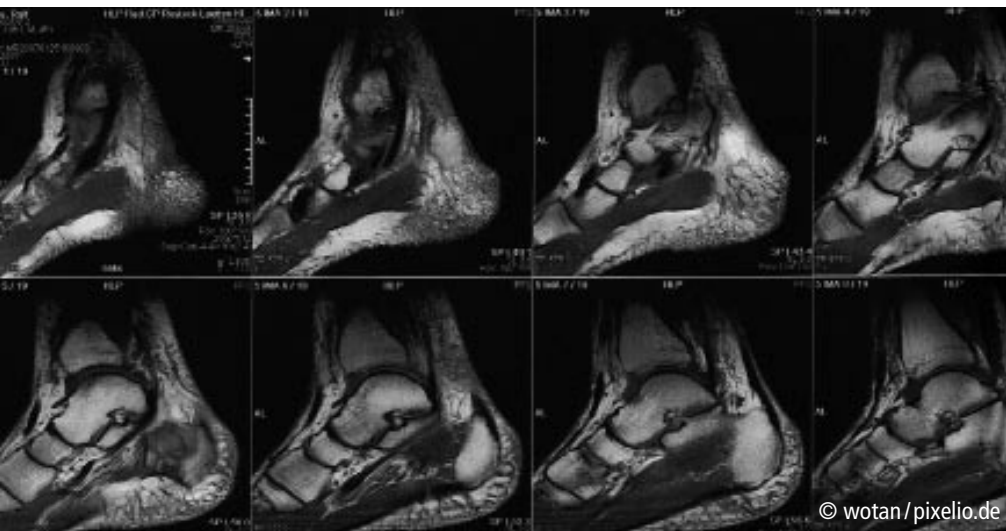


Gadoliniumhaltige MRT-Kontrastmittel

IC-ICP/MS-Analytik



Der Einsatz von Kontrastmitteln in der non-invasiven Diagnostik erlaubt eine gezielte Darstellung von Organen und eine Differenzierung zwischen krankem und gesundem Gewebe. Man unterscheidet zwischen Kontrastmitteln für Röntgenuntersuchungen und für die Magnetresonanztomographie (MRT). Während Röntgenkontrastmittel (RKM) durch Absorption der Röntgenstrahlung die Dichte des durchstrahlten Organs verändern, basiert die MRT auf der Nutzung der durch geladene Elementarteilchen (Protonen und Elektronen) verursachten magnetischen Felder.

Dem Kern des Wasserstoffatoms, dem Proton, kommt in der MRT infolge des durch seinen Eigendrehimpuls (Spin) verursachten magnetischen Moments und seiner Häufigkeit in Wasser-, Fett- oder Eiweißmolekülen des Organismus eine besondere Bedeutung zu. Ein hochfrequenter, kurzer Radiopuls verändert die Spinrichtung der Protonen, bevor die Spins nach Abschalten des Signals die zuvor aufgenommene Energie wieder abgeben und in den Ausgangszustand zurückkehren (Relaxation). Die dabei emittierten Signale werden durch hochempfindliche Detektorspulen erfasst und in kontrastreichen Schnittbildern dargestellt. Zur Verbesserung der Bildgebung werden zusätzlich paramagnetische Kontrastmittel, die ungepaarte Elektronen in der äußeren Elektronenschale und somit ebenfalls ein magnetisches Moment besitzen, eingesetzt. Da Elektronen ein 657-mal stärkeres magnetisches Moment als Protonen besitzen, beeinflussen diese die Protonen. Dadurch wird zum einen direkt die Protonendichte im Gewebe und zum anderen indirekt das lokale Magnetfeld durch die Wechselwirkung zwischen den Elektronenspins des Kontrastmittels und den umliegenden Wasserstoffkernen verändert.

Neben den paramagnetischen Elementen Mangan und Eisen gehört das Lanthanoid Gadolinium mit seinen sieben ungepaarten Elektronen in der äußeren Elektronenschale zu den ältesten und am häufigsten in MRT-Kontrastmitteln eingesetzten Metallen. Aufgrund seiner intrinsischen Toxizität kann es jedoch nicht in der freien ionischen (Gd^{3+}), sondern nur in Form seiner wasserlöslichen Chelatkomplexe eingesetzt werden (Abb.1). Als MRT-Kontrastmittel haben sich insbesondere die Derivate der Diethylenetriaminpentaessigsäure (DTPA) bewährt.

Bei den überwiegend intravenös verabreichten Gadolinium-Kontrastmitteln handelt es sich

um persistente Verbindungen, die vom Körper unmetabolisiert über den Urin ausgeschieden, damit ins Abwasser und anschließend in die kommunalen Kläranlagen eingetragen werden. Dort erfolgt zwecks Verbesserung des Absetzverhaltens der im Wasser gelösten und kolloidal suspendierten Materie eine Flockung mit Eisen(III)- oder Aluminium(III)-Salzen. Je nach

thermodynamischer Komplexstabilität kommt es in den Gadoliniumchelaten durch Zugabe der trivalenten Metallsalze zu einer Umkomplexierung (Transmetallisierung) und demzufolge zur Freisetzung von toxischen Gadoliniumionen [1, 2, 3]. Abbildung 2 zeigt den im Rahmen der Eisenflockung stattfindenden Metallaustausch am Beispiel des Magnevists.

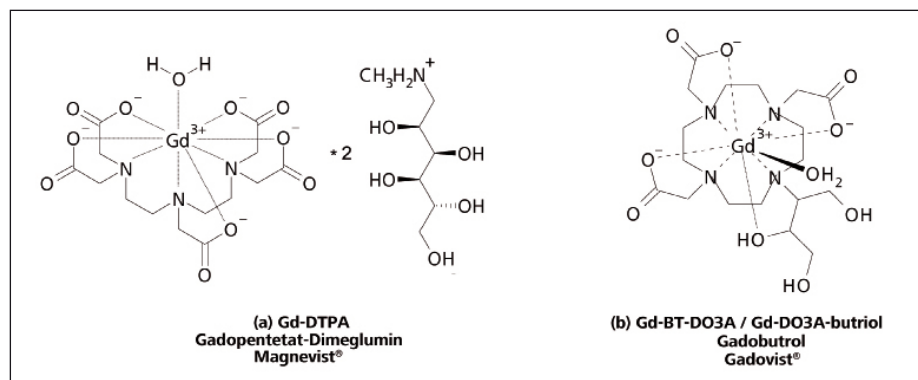


Abb.1: Chemische Strukturformeln zweier in der MRT häufig eingesetzter Gadoliniumchelate, (a) Magnevist mit linearem und (b) Gadovist mit makrozyklischen Polyaminopolycarbonsäure-Liganden

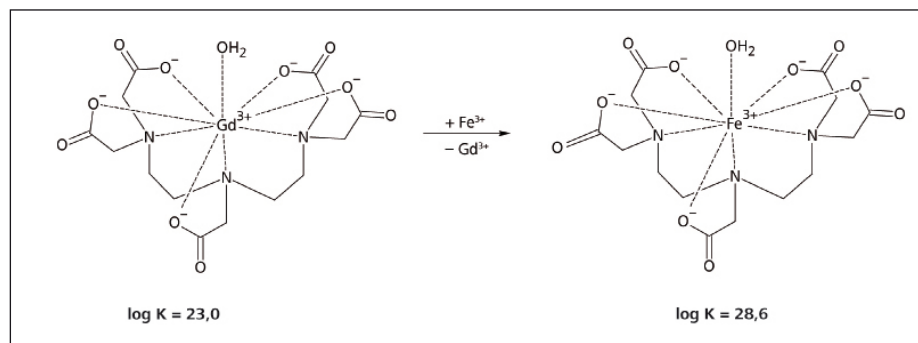


Abb.2: Verdrängung des Gadoliniums aus Magnevist durch Eisen(III)-Zugabe. Unter den Chelatkomplexen sind die thermodynamischen Stabilitätskonstanten angegeben [4].

Mittels Ionenchromatographie (IC) und nachfolgender induktiv gekoppelter Plasma-Massenspektrometrie (ICP/MS) untersucht die vorliegende Studie, inwieweit die im Rahmen der Abwasseraufbereitung durchgeführte Eisen(III)-Flockung durch Umkomplexierung toxische Gadolinium(III)-Ionen freisetzt. Als Modellkomponenten für die im Labor unter wasserwerksrelevanten Bedingungen durchgeführten Flockungsexperimente dienen die unter den Handelsnamen Gadovist und Magnevist in Abbildung 1 dargestellten Komplexe.

Experimentelles

Die IC-ICP/MS erlaubt zwischen verschiedenen Oxidationsstufen von Metallionen (Speziation) sowie zwischen freien und gebundenen Ionen zu unterscheiden und somit die Auswirkungen der Eisen(III)-Zugabe auf die Stabilität der Gadoliniumkomplexe zu bestimmen. Die Trennung der komplexierten Kontrastmittel erfolgte auf der Anionentrennsäule Metrosep A Supp 3 - 250/4.6, die Analytik des verdrängten Gadoliniumions unter Verwendung eines 2-Hydroxyisobuttersäure-Eluenten auf der Kationentrennsäule Nucleosil 5 SA - 125/4.0. Da im Fall einer Online-Kopplung ein hoher Organikgehalt des Eluenten zu Ablagerungen von elementarem Kohlenstoff auf den Sampler- und Skimmer-Konen führt, wurden die mit konzentrierter Salpetersäure (2,5

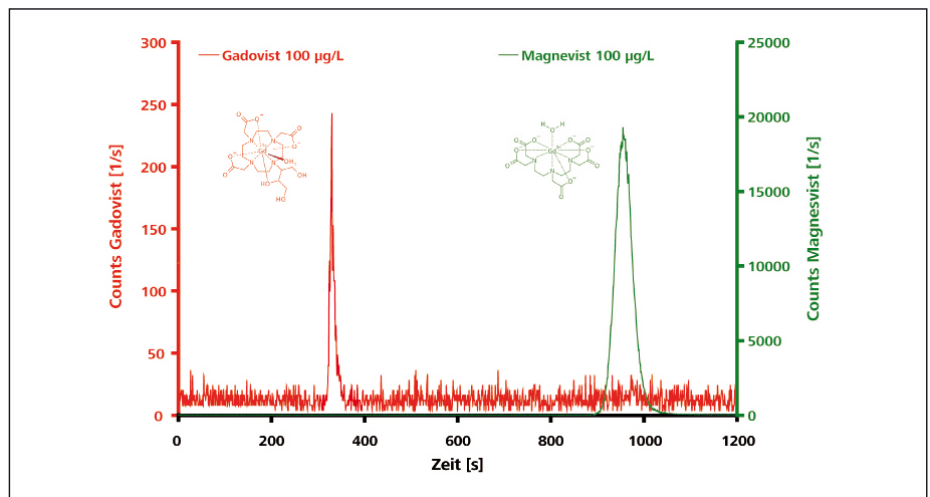


Abb.3: IC-ICP/MS-Chromatogramm des polaren und elektrisch neutralen Gadovists sowie des ionischen Magnevists (beide je 100 µg/l). Die Trennung der intakten Komplexe erfolgte auf der Metrosep A Supp 3 - 250/4.6. Eluent: 6,8 mmol/l NaHCO₃, 7,2 mmol/l Na₂CO₃, 1,0 ml/min; Säulentemperatur: 25 °C; Probenvolumen: 100 µl.

ml) versetzten IC-Fractionen (4,5 ml) dem ICP/MS getrennt zugeführt. Das vorherige Ansäuern unterstützte einerseits die Oxidation der organischen Verbindungen, andererseits deren Verbrennung im ICP-Plasma.

Als MRT-Kontrastmittel fungierten wässrige Lösungen von Gadovist und Magnevist mit einer Gadoliniumkonzentration von 1 mg/l. Eisen(III)-Konzentrationen von 5, 10 und 20

mg/L dienten zur Untersuchung der Stabilität der Kontrastmittel.

Das verwendete IC-ICP/MS-Analysensystem bestand aus einem 850 Professional IC (Metrohm) und einem VG PQ ExCell ICP-MS (Thermo Scientific); die ICP/MS-Bestimmungsparameter sind in Tabelle 1, die IC-Parameter unter den jeweiligen Chromatogrammen in den Abbildung 3 und 4 angegeben.

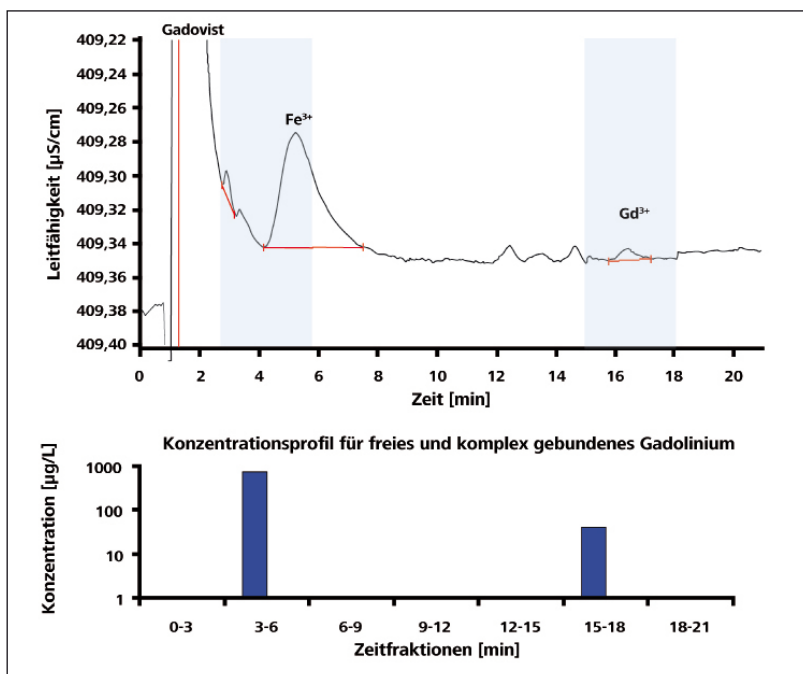


Abb. 4: Konzentrationsprofil für freies und komplex gebundenes Gadolinium in einer Gadovistprobe, zu der unter wasserwerksrelevanten Bedingungen, Eisen(III) bis zu einer Konzentration von 5 mg/l zudosiert wurde. Säule: Nucleosil 5 SA – 125/4.0; Eluent: 10 mmol/l 2-Hydroxyisobuttersäure, 2 mmol/l Ethylendiamin, 1,5 ml/min; Säulentemperatur: 30 °C; Probenvolumen: 100 µl.

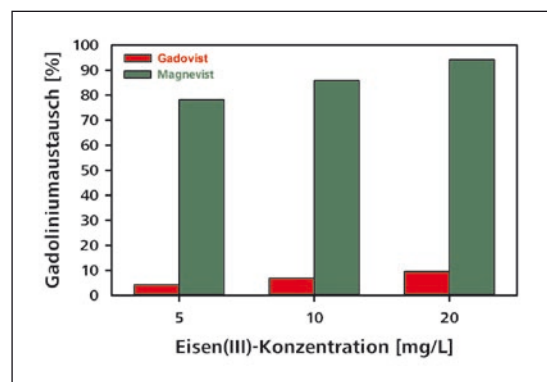


Abb. 5: Aus Gadovist und Magnevist in Abhängigkeit der Eisen(III)-Konzentration bestimmte Gadoliniumverdrängung.

Ergebnisse

Für Gadovist und Magnevist liefert die IC-ICP/MS-Analytik auf der Anionentauschersäule zwei gut getrennte Peaks: Gadovist als polare, ungeladene Verbindung eluiert schon nach wenigen Minuten, während das zweifach negativ geladene Magnevist aufgrund seiner starken Retention deutlich später eluiert (Abb. 3).

Mittels der Kationentrennsäule lassen sich die Konzentrationen der miteinander um die Polyaminopolycarboxylat-Liganden konkurrierenden Eisen(III)- und Gadolinium(III)-Ionen und damit das Ausmaß der Transmetallisierung bestimmen. Die gesamte ionenchromatographische Trennung erfolgte fraktioniert, so dass für das in einer Gadovistlösung mit einer Eisenkonzentration von 5 mg/l vorliegende Gadolinium ein Konzentrationsprofil erstellt werden konnte (Abb. 4). Das Gadolinium liegt im Gadovist als elektrisch neutraler Komplex vor, welcher im Totzeitpeak eluiert und demzufolge in einer früh eluierenden Fraktion zu finden ist. Eine Online-IC-ICP/MS-Kopplung ermöglicht somit, eine Trennung zwischen komplex gebundenem und freien Metallkationen vorzunehmen.

Tabelle 1: ICP/MS-Bestimmungsparameter

Modus:		Nogas:
Leistung:		1200 W
Zerstäuber:		Konzentrisch Fluss: 1 mL/min
Flüsse:	Plasmagas:	Ar, 13 L/min
	Hilfsgas:	Ar, 1 L/min
	Zerstäubergas:	Ar, 1 L/min
Detektion		¹⁵⁶ Gd, ¹⁵⁸ Gd, ¹⁶⁰ Gd

Für die beiden MRT-Kontrastmittel Gadovist und Magnevist zeigt Abbildung 5 die mit steigender Eisen(III)-Konzentration zunehmende Gadoliniumverdrängung. Der höheren thermodynamischen Stabilitätskonstante des Eisen(III)-DTPA-Komplexes (log K = 28,6; [4]) entsprechend, lässt sich Magnevist (log K = 23,0; [4]) bereits durch Eisen(III)-Konzentrationen von 5 mg/l zu annähernd 80 % umkomplexieren. Bei einer Eisen(III)-Konzentration von 20 mg/l liegen bereits mehr als 90 % als Eisenchelatkomplex vor. Demgegenüber werden aus Gadovist auch bei höherem Eisen(III)-Angebot, weniger als 10 % der Gadoliniumionen freigesetzt. Der krownetherartige, sphärisch um das Gadolinium angeordnete Polyamino-Polycarbonsäure-Ligand schirmt das Komplexzentrum des Gadovists wirksam gegen konkurrierende Eisen(III)-Ionen ab. Eine Transmetallisierung wird daher weitgehend unterbunden. Dagegen üben die linearen DTPA-Liganden des Magnevists nur eine schwache Abschirmung auf das Zentralatom aus, so dass Gadolinium überwiegend gegen Eisen unter Bildung des stabileren Eisen(III)-Komplexes substituiert wird [5].

Fazit

Die Kombination aus Ionenchromatographie (IC) und der induktiv gekoppelten Plasma-Massenspektrometrie (IC-ICP/MS) erlaubt eine schnelle, zuverlässige und empfindliche Speziationsanalytik von abwasserrelevanten freien und komplexierten Gadoliniumverbindungen. Die IC-ICP/MS kommt ohne aufwändige Probenvorbereitung aus und liefert wichtige Informationen zu Eintrag, Abbau und Verbleib der Kontrastmittel im (Ab-)Wasser. Die Methode ist darüber hinaus für die Bestimmung von gadoliniumhaltigen Verbindungen in biologischen Matrices wie Urin oder Blut geeignet.

Literatur

- [1] Neubert C.: Umweltverhalten und Ökotoxikologie von gadoliniumhaltigen Magnetresonanztomographie-Kontrastmitteln, Dissertation, Berlin (2008)
- [2] Zwiener C.: Das Verhalten von Gadolinium-Spezies in der Trinkwasseraufbereitung, GIT Labor-Fachzeitschrift 10, 816 (2007)
- [3] Karst U.: Speziationsanalytik von Gadoliniumchelaten – Nachweis in Abwässern mittels HILIC-ICP-MS, GIT Spezial Separation 1, 10–12 (2009)
- [4] Künnemeyer J. und Karst U.: Speziationsanalytik – Untersuchung pharmakologischer und ökologischer Aspekte Gadolinium-basierter Kontrastmittel, GIT Spezial Separation 1, 21–25 (2010)
- [5] Bianchi A.: Thermodynamic and structural properties of Gd(III) complexes with polyamino-polycarboxylic ligands: basic compounds for the development of MRI contrast agents, Coordination Chemistry Reviews 204, 309–393 (2000)

► KONTAKT

Peter Pfundstein
Flottmann Dirk
Hochschule Aalen

Christian Martin
Leibniz-Zentrum für Marine Tropenökologie (ZMT),
Bremen

Schulz Wolfgang
Zweckverband Landeswasserversorgung
Betriebs- und Forschungslaboratorium, Langenau

Katinka Meike Ruth
Andrea Wille
Alfred Steinbach
Metrohm International Headquarters
Herisau, Schweiz