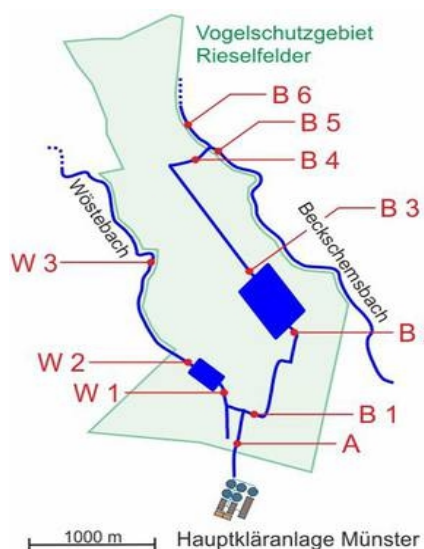


Marvin Birka, Christoph A. Wehe, Michael Sperling und Uwe Karst

Kontrastmittel, die das Seltenerdmetall Gadolinium (Gd) enthalten, werden weltweit in großem Umfang für medizinische Untersuchungen mittels der Magnetresonanztomographie (MRT) eingesetzt. Gd ist aufgrund seiner paramagnetischen Eigenschaften ideal für den Einsatz als MRT-Kontrastmittel geeignet, da  $Gd^{3+}$ -Ionen über sieben ungepaarte 4f-Elektronen verfügen, woraus ein großes magnetisches Moment resultiert. Die dadurch erfolgende Polarisierung von Wassermolekülen führt zu einer Beschleunigung der Spinrelaxation der Protonen, wodurch die erhaltenen MRT-Signale wiederum verstärkt werden. Da  $Gd^{3+}$ -Ionen jedoch hoch toxisch sind, können sie nicht als freie Ionen intravenös verabreicht werden. Daher erfolgt die Applikation in Form von sehr gut wasserlöslichen und nicht toxischen Chelatkomplexen auf Basis von Polyaminocarbonsäuren, z. B. Diethylentriaminpentaessigsäure (DTPA). Die verwendeten Komplexe zeichnen sich durch eine hohe thermodynamische sowie kinetische Stabilität aus und werden von den Patienten innerhalb kurzer Zeit unverändert ausgeschieden [1].



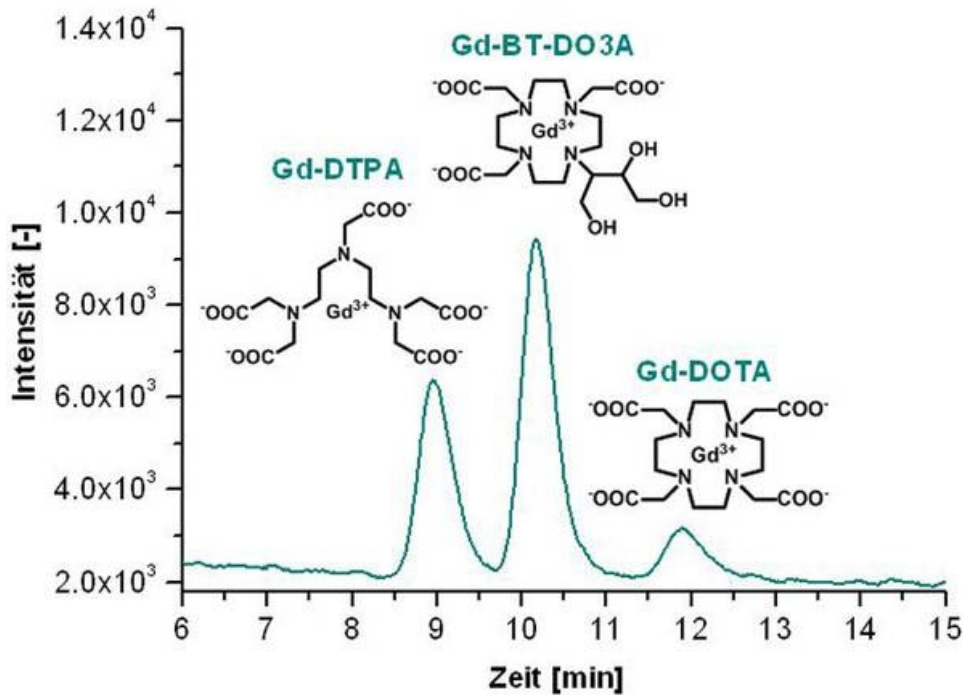
**Abbildung 1:** Karte des Vogelschutzgebietes Rieselfelder Münster mit den jeweiligen Probenahmepunkten.

Durch Untersuchungen von Bau und Dulski konnte im Jahr 1996 gezeigt werden, dass in Regionen mit hoher Bevölkerungsdichte und insbesondere einer entwickelten Gesundheitsversorgung eine deutlich erhöhte Gd-Konzentration in Oberflächengewässern vorliegt. Dieses als „anthropogene Gd-Anomalie“ bezeichnete Phänomen wird durch den Eintrag Gd-haltiger MRT-Kontrastmittel über die Abwasserbehandlung verursacht [2]. Viele weitere Untersuchungen konnten zeigen, dass eine anthropogene Gd-Anomalie in Flüssen, Seen und im küstennahen Meerwasser sowie teilweise sogar im Trinkwasser in Europa, Nordamerika, Asien und Australien nachweisbar ist [3-8]. Die Auswirkungen auf die Umwelt sind bisher jedoch nur unzureichend erforscht, wobei insbesondere der Verbleib der Kontrastmittel vor dem Hintergrund ihrer Stabilität von herausragendem Interesse ist. Es besteht beispielsweise die Möglichkeit, dass Transmetallierungsreaktionen mit  $Fe^{3+}$  ablaufen und infolgedessen  $Gd^{3+}$  freigesetzt wird, da die entsprechenden  $Fe^{3+}$ -Komplexe oftmals thermodynamisch stabiler sind [9].

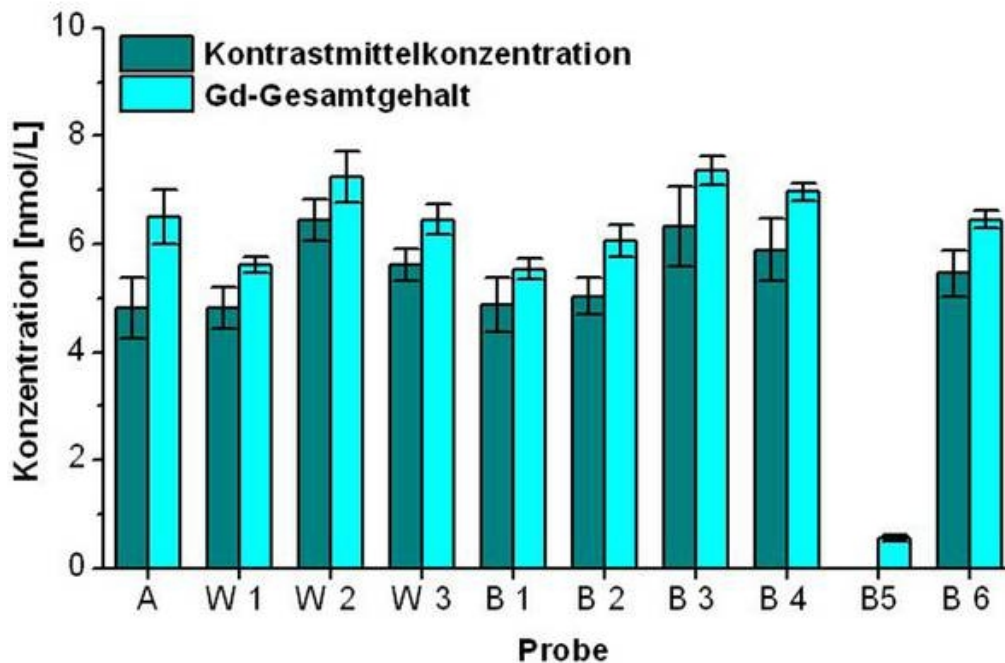
Der Fokus der hier vorgestellten Arbeit liegt daher auf der Entwicklung und der Optimierung instrumenteller analytischer Methoden für die Untersuchung der anthropogenen Gd-Anomalie. Die Identifizierung und Quantifizierung Gd-haltiger MRT-Kontrastmittel in der Umwelt wird durch deren niedrige Konzentration von unter 1 nmol/L erschwert. Daher werden Methoden benötigt, welche die Unterscheidung und möglichst empfindliche Detektion verschiedener Gd-Spezies ermöglichen. Eine solche analytische Herangehensweise, die eine umfassende Bestimmung eines Elementes in seinen

möglichen Bedingungsformen beinhaltet, wird als Speziationsanalytik bezeichnet. Die hydrophile Interaktionsflüssigchromatographie (HILIC) ist für die Trennung stark polarer Verbindungen geeignet, während die induktiv gekoppelte Plasma-Massenspektrometrie (ICPMS) die notwendige Selektivität und Empfindlichkeit auch für die Detektion von Gd-Spezies in niedriger Konzentration aufweist [10]. Somit ermöglicht die HILIC/ICPMS-Kopplung die Quantifizierung Gd-basierter MRT-Kontrastmittel und möglicher weiterer Gd-Spezies in Proben aus Oberflächengewässern. Ein komplementärer Einsatz von molekülspezifischen MS-Methoden ist aufgrund der äußerst geringen Konzentrationen zumeist ausgeschlossen. Allerdings liegen auch die Nachweisgrenzen der bisher entwickelten HILIC/ICP-MS-Methoden oberhalb von 1 nmol/L. Um die erreichbaren Nachweis- und Bestimmungsgrenzen der HILIC/ICP-MS-Kopplung zu senken, wurde eine Methode für den Eintrag des HILIC-Flusses in das ICP in Form eines trockenen Aerosols entwickelt, welches durch ein Desolvatisierungssystem erzeugt wird. Dadurch konnte die Transporteffizienz in das ICP im Vergleich zu konventionellen Probeneintragssystemen deutlich erhöht werden. Für das häufig verwendete Kontrastmittel GdBTDO3A (Gadovist) wurde mit dieser Methode beispielsweise eine Nachweisgrenze von 0,11 nmol/L erreicht, was eine Verbesserung um nahezu eine Dekade im Vergleich zu einer konventionellen Sprühkammer darstellt [11].

Die beschriebene HILIC/ICP-MS Methode wurde für die Speziationsanalytik von Gd in Proben aus Oberflächengewässern genutzt, welche einen direkten Eintrag aus der Hauptkläranlage der Stadt Münster erhalten. Das Probenahmegebiet mit den jeweiligen Probenahmepunkten ist in Abbildung 1 dargestellt. Der Ablauf der Kläranlage fließt über zwei Teiubleiter durch das nördlich angrenzende Vogelschutzgebiet Rieselfelder, welches eine Gesamtfläche von 436 ha umfasst, wovon ein Großteil als Naturschutzgebiet ausgewiesen ist. Das Gebiet diente bis zur Inbetriebnahme der Kläranlage im Jahr 1976 als Verrieselungsfläche für das Abwasser der Stadt Münster. In Ergänzung zu den HILIC/ICP-MS-Messungen wurde der Gesamtgehalt an Gd in den entnommenen Proben mittels ICPMS bestimmt. Das HILIC/ICP-MS-Chromatogramm des direkten Ablaufs der Kläranlage (Probe A) ist in Abbildung 2 dargestellt. Man erkennt, dass die Kontrastmittel Gd-DTPA (Magnevist), Gd-BT-DO3A (Gadovist) und Gd-DOTA (Dotarem) identifiziert und quantifiziert werden können. Dies gilt für sämtliche Proben mit Ausnahme von Probe B 5, welche aus dem Beckschensbach vor dem Eintrag aus der Kläranlage entnommen wurde. Die Ergebnisse der Quantifizierung auf Basis der HILIC/ICP-MS- und ICP-MS-Messungen sind in Abbildung 3 zusammengefasst. Über den gesamten Verlauf der Teiubleiter der Kläranlage wurde ein Gd-Gesamtgehalt von 5,6 bis 7,4 nmol/L bestimmt. Im Gegensatz dazu weist die erwähnte Probe B 5, welche keinen direkten Eintrag aus der Kläranlage erhält, eine deutlich geringere Konzentration von lediglich 0,6 nmol/L auf. GdBTDO3A (Gadovist) ist mit einer Konzentration von 2,7 bis 3,6 nmol/L das häufigste Kontrastmittel in den untersuchten Proben. GdDTPA (Magnevist) wurde in Konzentrationen von 1,4 bis 2,1 nmol/L quantifiziert, während GdDOTA (Dotarem) in deutlich geringeren Konzentrationen von 0,6 bis 0,8 nmol/L bestimmt wurde. Die Summe der genannten Kontrastmittel entspricht dabei jeweils 74 bis 89 % des Gd-Gesamtgehaltes und die Kontrastmittel liegen in den jeweiligen Proben in einem konstanten Verhältnis vor. Da sich der Anteil im Verlauf der Teiubleiter nicht verringert, ist von einem Abbau der identifizierten Komplexe, z. B. durch Transmetallierungsreaktionen, unter den vorgefundenen Bedingungen nicht auszugehen.




**Abbildung 2:** HILIC/ICP-MS-Chromatogramm der Untersuchung von Probe A aus dem Vogelschutzgebiet Rieselfelder Münster. Das Chromatogramm zeigt die Summe der gemessenen Intensitäten der Isotope  $^{155}\text{Gd}$ ,  $^{156}\text{Gd}$ ,  $^{157}\text{Gd}$ ,  $^{158}\text{Gd}$  und  $^{160}\text{Gd}$ .



**Abbildung 3:** Ergebnisse der ICP-MS- und HILIC/ICP-MS-Messungen von Proben aus dem Vogelschutzgebiet Rieselfelder Münster.

Die Leistungsfähigkeit der HILIC/ICP-MS-Kopplung für die Speziationsanalytik von Gd in der Umwelt konnte somit aufgezeigt werden. Insbesondere der Probeneintrag in das ICP in Form eines trockenen Aerosols führt zu einer deutlichen Verbesserung der Nachweisgrenze und ermöglicht die Quantifizierung einzelner Gd-haltiger MRT-Kontrastmittel unterhalb einer Konzentration von 10 nmol/L. Die Ergebnisse der HILIC/ICP-MS- und ICP-MS-Messungen zeigen dabei deutlich die große Stabilität der

untersuchten Verbindungen in der Umwelt. Dennoch ist eine weitere Verbesserung der Nachweisgrenzen notwendig, um den Verbleib der Kontrastmittel zu untersuchen. Hierfür bietet die Entwicklung neuer HILIC-Methoden in Kombination mit der weiteren Optimierung des Probeneintrags ein großes Potential für zukünftige Entwicklungen.

Kontakt:	Schlauer Fuchs
  <p data-bbox="434 432 707 551"><b>Marvin Birka, Christoph A. Wehe, Michael Sperling und Uwe Karst</b></p> <p data-bbox="434 568 906 752">Westfälische Wilhelms-Universität Münster Institut für Anorganische und Analytische Chemie Corrensstraße 28/30 48149 Münster E-Mail: <a href="mailto:marvin.birka@uni-muenster.de">marvin.birka@uni-muenster.de</a></p>	<p data-bbox="975 398 1362 461">Unsere Schlaue-Fuchs-Frage zu diesem Beitrag lautete:</p> <p data-bbox="975 521 1437 611">Wodurch wird die Identifizierung und Quantifizierung Gd-haltiger MRT-Kontrastmittel in der Umwelt erschwert?</p>

### Literatur:

- [1] J. M. Idée, M. Port, I. Raynal, M. Schaefer, S. Le Greneur and C. Corot, *Fundamental & Clinical Pharmacology* **2006**, 20, 563-576.
- [2] M. Bau and P. Dulski, *Earth and Planetary Science Letters* **1996**, 143, 245-255.
- [3] Y. Zhu, M. Hoshino, H. Yamada, A. Itoh and H. Haraguchi, *Bulletin of the Chemical Society of Japan* **2004**, 77, 1835-1842.
- [4] Y. Nozaki, D. Lerche, D. S. Alibo and M. Tsutsumi, *Geochimica Et Cosmochimica Acta* **2000**, 64, 3975-3982.
- [5] P. L. Verplanck, H. E. Taylor, D. K. Nordstrom and L. B. Barber, *Environmental Science & Technology* **2005**, 39, 6923-6929.
- [6] P. L. Verplanck, E. T. Furlong, J. L. Gray, P. J. Phillips, R. E. Wolf and K. Esposito, *Environmental Science & Technology* **2010**, 44, 3876-3882.
- [7] S. Kulaksiz and M. Bau, *Earth and Planetary Science Letters* **2007**, 260, 361-371.
- [8] S. Kulaksiz and M. Bau, *Applied Geochemistry* **2011**, 26, 1877-1885.
- [9] L. Telgmann, M. Sperling and U. Karst, *Analytica Chimica Acta* **2013**, 764, 1-16.
- [10] J. Künnemeyer, L. Terborg, S. Nowak, A. Scheffer, L. Telgmann, F. Tokmak, A. Günsel, G. Wiesmüller, S. Reichelt and U. Karst, *Analytical Chemistry* **2008**, 80, 8163-8170.
- [11] M. Birka, C. A. Wehe, L. Telgmann, M. Sperling and U. Karst, *Journal of Chromatography A* **2013**, 1308, 125-131.