



© smileus - Fotolia.com

IC-ICP/MS-Analytik

von iodierten Röntgenkontrastmitteln nach der Ozonierung

P. Pfundstein, C. Martin, W. Schulz, W. Seitz, K.M. Ruth, A. Wille, A. Steinbach und D. Flottmann

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 die Magnetresonanztomographie (MRT) und für Röntgenuntersuchungen.

Während die MRT auf der Nutzung der durch geladene Elementarteilchen verursachten magnetischen Felder basiert, verändern Röntgenkontrastmittel (RKM) durch Absorption der Röntgenstrahlung die Röntgendichte des durchstrahlten Organs. Röntgenpositive Kontrastmittel wie Iod- und Bariumverbindungen absorbieren die Röntgenstrahlung stärker als das körpereigene Gewebe und tragen damit zu einer verstärkten Kontrastierung bei.

Bei den derzeit eingesetzten Präparaten handelt es sich um organische Iodverbindungen, die sich nahezu ausschließlich von der Triiodbenzoesäure ableiten (Abb. 1). Diese Verbindungen sind inert und somit bei intravenöser oder oraler Verabreichung

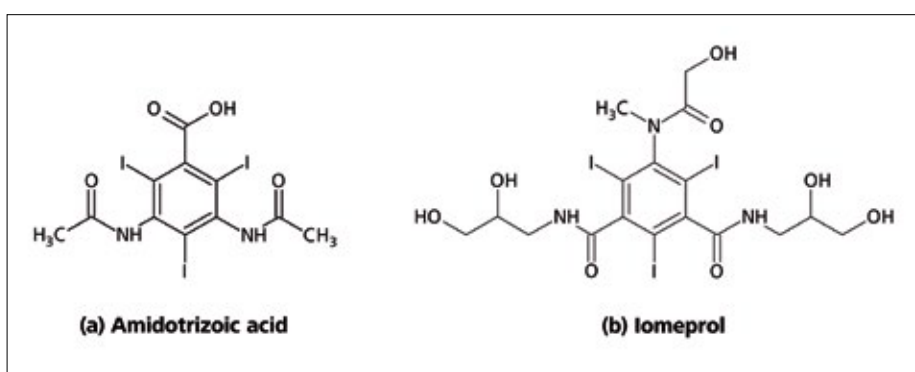


Abb. 1: Chemische Strukturformeln zweier Röntgenkontrastmittel, (a) Amidotrizoensäure und (b) Iomeprol.

für den Menschen ungefährlich. Sie werden nach wenigen Stunden unmetabolisiert ausgeschieden und gelangen über Abwasser und Kläranlagen in die Umwelt, wo sie sich infolge ihrer schlechten biologischen Abbaubarkeit anreichern. Derweil werden RKM bereits im $\mu\text{g/l}$ -Bereich in den meisten europäischen Vorflutern nachgewiesen.

Ozonierung

Jenseits der Vorteile der Abtötung von Viren, Pilzen und Bakterien gilt die Ozonierung als umweltfreundliche Methode zum Abbau persistenter Organika. Problematisch ist jedoch, dass während der Ozonierung aus an sich unproblematischen

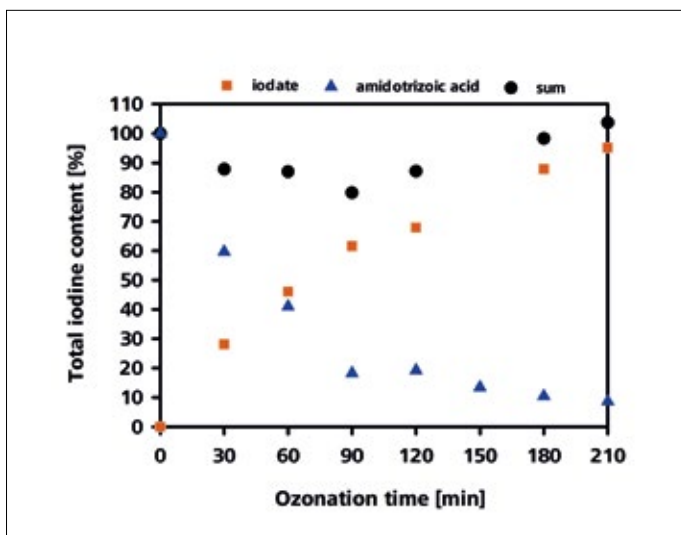


Abb. 2: Prozentuale Wiederfindungsrate des Iods in Form von Iodat und Amidotrizoesäure in Abhängigkeit von der Ozonierungsdauer.

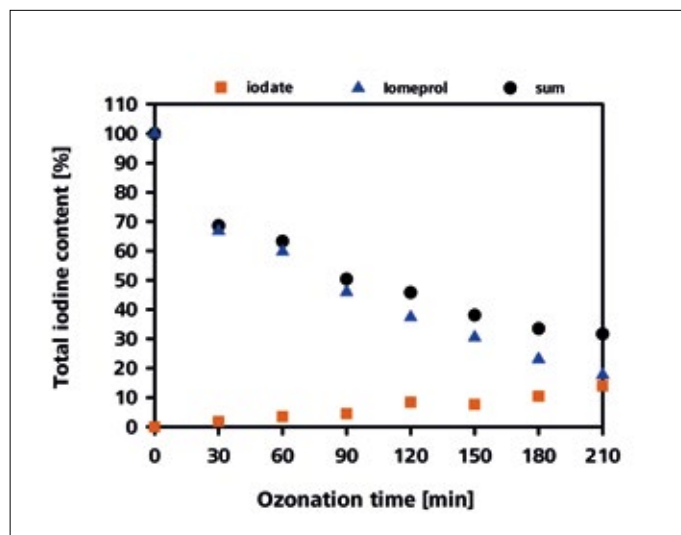


Abb. 3: Prozentuale Wiederfindungsrate des Iods als Iodat und Iomeprol als Funktion der Ozonierungsdauer.

schen Substanzen toxische Verbindungen entstehen können. Im Fall der iodierten Röntgenkontrastmittel besteht bezüglich des Abbauverhaltens und Auftretens von Oxidationsprodukten noch erheblicher Forschungsbedarf.

Analytik

Die IC-ICP/MS bietet zur Aufklärung des Reaktionsverhaltens die Möglichkeit, neben den anorganischen Oxidations- und Abbauprodukten wie Iodat und Iodid, weitere iodhaltige Abbauprodukte analytisch zu erfassen. Zu diesem Zweck werden wässrige Lösungen der Modellkomponenten, Iomeprol und Amidotrizoesäure (Abbildung 1), verschiedenen Ozondosen ausgesetzt, um im Anschluss die residualen RKMs und entstehende Abbauprodukte zu untersuchen. Die zu erwartenden Ergebnisse dienen der Optimierung der Ozonierung und der Abschätzung des Gefährdungspotenzials.

Tabelle 1: ICP/MS-Bestimmungsparameter

Modus:		Nogas
Leistung:		1200 W
Zerstäuber:		Konzentrisch Flussrate: 1 ml/min
Flüsse	Plasmagas:	Ar, 13 l/min
	Hilfsgas:	Ar, 1 l/min
	Zerstäubergas:	Ar, 1 l/min
Detektion:		127I

Experimentelles

Die IC-ICP/MS erlaubt zwischen verschiedenen Oxidationsstufen (Speziation) und somit zwischen freien und gebundenen Iodionen zu unterscheiden und demzufolge die Auswirkungen der Ozonierung auf die iodhaltigen RKMs zu bestimmen.

Die Ozonierung erfolgte im Ozonierungsreaktor (vom Zweckverband Landeswasserversorgung zur Verfügung gestellt) für jeweils wässrige Lösungen von 21,3 mg/l Amidotrizoesäure (13,21 mg/l Iod) und 20,4 mg/l Iomeprol (9,99 mg/l Iod). Die kontinuierliche Ozonkonzentration im Ozonierungsreaktor betrug 3 mg/l, und die Probenahme erfolgte im 30-Minuten-Takt über einen Zeitraum von 3,5 bis 4 Stunden.

Die Trennung der ionischen, iodhaltigen Abbauprodukte erfolgte unter isokratischer Elution auf einer Säule des Typs Metrosep A Supp 3. Die Amidotrizoesäure und Iomeprol wurden auf einer RP-18 HPLC-Säule (Phenomenex Envirosep-PP, 125 x 4,6 mm) unter Gradientenelution bestimmt. Sowohl die Quantifizierung der RKMs als auch der Abbauprodukte erfolgte mittels Standardaddition. Das zur Quantifizierung der Ozonierungsprodukte (ozonization by-products, OPBs) 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 Abbildungen 4 und 5 angegeben.

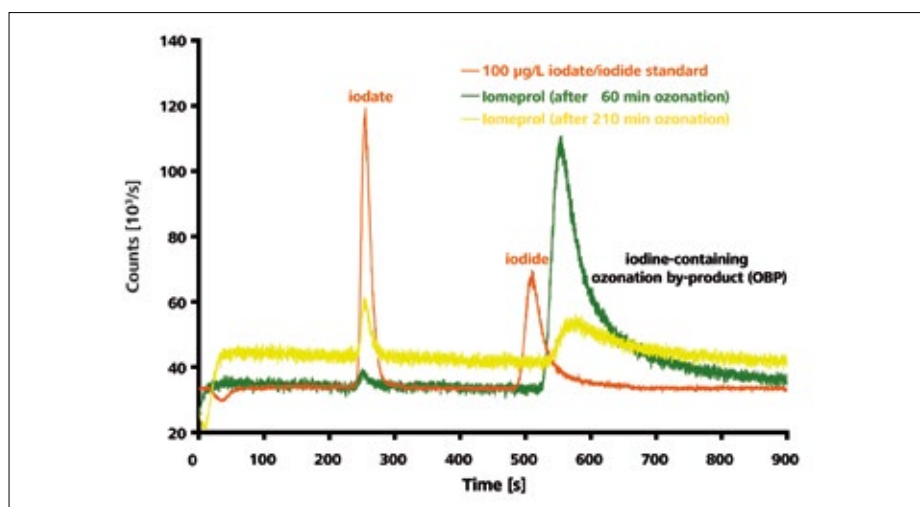


Abb. 4: IC-ICP/MS-Chromatogramme eines 100 µg/l-Iodat- und Iodidstandards im Vergleich zu je einer Iomeprollösung nach 60- beziehungsweise 120-minütiger Ozonierung. Säule: Metrosep A Supp 3-250/4.0; Eluent: 6,8 mmol/l NaHCO₃ und 7,2 mmol/l Na₂CO₃, 1 ml/min; Säulentemperatur: 30 °C; Probenvolumen: 20 µl.

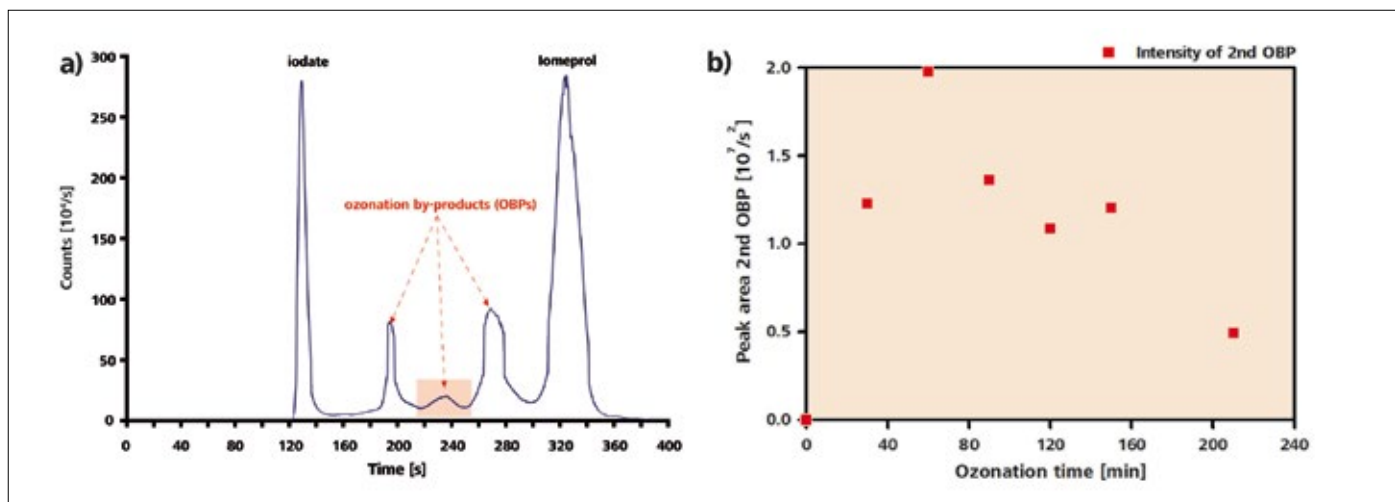


Abb. 5: a) HPLC-ICP/MS-Chromatogramm einer Iomeprol-Lösung nach 120-minütiger Ozonierung. Säule: Phenomenex Envirosep-PP 125 × 4.6 mm, Eluent A: 0,1 % Ameisensäure in Wasser (v/v), Eluent B: Acetonitril, 0.51 ml/min, Gradient: 0-0,5 min: 95 % A, 5 % B; 0,5-5,7 min: 60 % A, 40 % B; 5,7-10 min: 95 % A, 5 % B. b) Verlauf der Peakfläche des zweiten OBP-Peaks (1:100 verdünnt) in Abhängigkeit von der Ozonierungsdauer.

Ergebnisse

a) Amidotrizoesäure

Amidotrizoesäure selbst konnte mittels IC-ICP/MS entgegen seinem ionischen Charakter nicht als auswertbarer Peak analysiert werden. Dafür konnte Iodat als einziges Ozonierungsprodukt detektiert werden. Die Quantifizierung des Iodats zeigte gemäß Abbildung 2, dass bereits nach 210 Minuten 95 % des gesamt vorhandenen Iods als Iodat vorlag. Eine parallel durchgeführte LC-UV-Analytik der noch vorhandenen Amidotrizoesäure zeigte, dass nach 210 Minuten nur noch 8 % der Gesamtiodmenge als Amidotrizoesäure vorlagen. Die Wiederfindungsrate des Iods von 103 % schließt das Auftreten weiterer Ozonierungsprodukte aus.

b) Iomeprol

Iomeprol dagegen zeigte hinsichtlich der gebildeten Iodatmenge eine deutlich langsamere Abbaugeschwindigkeit. Nach 210 Minuten lagen nur 14 % der Gesamtiodmenge als Iodat vor. Die LC-UV-Analytik des noch vorhandenen Iomeprols zeigte, dass nach 210-minütiger Ozonierung nur noch 16 % des Iods als Iomeprol vorlagen. Somit liegt die Gesamtwiederfindungsrate des Iods nur bei 30 % (Abb. 3).

Die restliche Iodmenge muss somit in Form verschiedener iodhaltiger Abbauprodukte des Iomeprols vorliegen. Von diesen Abbauprodukten ist mindestens eines mittels IC-ICP/MS detektierbar. Ein Vergleich der Chromatogramme eines 100 µg/l Iodat/Iodid-Standards mit denen der 60 und 120 Minuten lang ozonierten Iomeprollösung zeigt, dass es sich bei den zweiten Peaks aufgrund der starken Unterschiede in den

Retentionszeiten nicht um das etwas früher eluierende Iodid handeln kann (Abb. 4).

Die in Abbildung 5 dargestellten Ergebnisse der HPLC-ICP/MS-Messungen verdeutlichen, dass es sich bei diesem Peak um ein oder mehrere ionische Abbauprodukte des Iomeprols handeln kann. Eine exakte Quantifizierung dieses Peaks wurde nicht durchgeführt. Mit zunehmender Dauer der Ozonierung ist zunächst ein Anwachsen der Peakfläche zu beobachten, die dann nach 60 Minuten wieder abfällt. Dies spricht dafür, dass es sich um ein weiteres Oxidationsprodukt des Iomeprols handelt, welches zu Beginn rasch gebildet wird, aber mit fortschreitender Ozonierung wieder weiter abgebaut wird.

Fazit

Auf Grundlage der durchgeführten Versuche ist es möglich, die Effektivität der Ozonierung von iodierten Röntgenkontrastmitteln mittels IC-ICP/MS über die Menge des gebildeten Iodats zu ermitteln. Während eine 210-minütige Ozonierung einen nahezu quantitativen Amidotrizoesäureabbau zu Iodat bewirkt, sind unter gleichen Ozonierungsbedingungen noch ca. 16 % des Iomeprols vorhanden. Da bei Abwesenheit von Iodid nur 14 % als Iodat vorliegt und im Ionenchromatogramm weitere noch nicht identifizierte Peaks auftreten, ist von weiteren iodhaltigen Ab-

bauprodukten auszugehen. Allerdings ist es mit den gewählten ionenchromatographischen Bedingungen nicht möglich, die intakten iodierten Röntgenkontrastmittel zu erfassen. Jedoch bietet IC-ESI-TOF-MS die Möglichkeit, den Peak des nicht bekannten Abbauprodukts des Iomeprols zu identifizieren.

Literatur

Seitz W. et al.: Chemie in Labor und Biotechnik, Heft 12, 456-460 (2004)

Autoren

Peter Pfundstein¹, Christian Martin¹, Wolfgang Schulz², Wolfram Seitz², Katinka Meike Ruth³, Andrea Wille³, Alfred Steinbach¹ und Dirk Flottmann¹

⁽¹⁾ Hochschule Aalen

⁽²⁾ Zweckverband Landeswasserversorgung,

Betriebs- und Forschungslaboratorium, Langenau,

⁽³⁾ Metrohm International Headquarters,

Ionenstrasse, Herisau, Schweiz

KONTAKT |

Alfred Steinbach
Metrohm AG
Herisau, Schweiz
ast@metrohm.com
www.metrohm.com



Weitere Beiträge zum Thema:
<http://bit.ly/Kontrastmittel>



Oxidationsprodukte von Iomeprol:
<http://bit.ly/Oxidationsprodukte>