



**University of
Zurich**^{UZH}

**Zurich Open Repository and
Archive**

University of Zurich
University Library
Strickhofstrasse 39
CH-8057 Zurich
www.zora.uzh.ch

Year: 2021

Gadolinium – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material

Michalke, B ; Drexler, H ; Hartwig, A ; MAK Commission ; et al ; Arand, Michael

DOI: https://doi.org/10.34865/bb744054d6_3or

Posted at the Zurich Open Repository and Archive, University of Zurich

ZORA URL: <https://doi.org/10.5167/uzh-215829>

Journal Article

Published Version



The following work is licensed under a Creative Commons: Attribution 4.0 International (CC BY 4.0) License.

Originally published at:

Michalke, B; Drexler, H; Hartwig, A; MAK Commission; et al; Arand, Michael (2021). Gadolinium – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material. *The MAK Collection for Occupational Health and Safety*, 6(3):Doc062.

DOI: https://doi.org/10.34865/bb744054d6_3or

Gadolinium – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material

Beurteilungswerte in biologischem Material

B. Michalke¹

H. Drexler^{2,*}

A. Hartwig^{3,*}

MAK Commission^{4,*}

Keywords

Gadolinium; Biologischer
Arbeitsstoff-Referenzwert; BAR

¹ Helmholtz Zentrum München, Deutsches Forschungszentrum für Gesundheit und Umwelt (GmbH), Abteilung Analytische BioGeoChemie, Ingolstädter Landstraße 1, 85764 Neuherberg

² Leitung der Arbeitsgruppe „Beurteilungswerte in biologischem Material“ der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut und Poliklinik für Arbeits-, Sozial- und Umweltmedizin, Friedrich-Alexander-Universität (FAU) Erlangen-Nürnberg, Henkestraße 9–11, 91054 Erlangen

³ Vorsitz der Ständigen Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Institut für Angewandte Biowissenschaften, Abteilung Lebensmittelchemie und Toxikologie, Karlsruher Institut für Technologie (KIT), Adenauerring 20a, Geb. 50.41, 76131 Karlsruhe

⁴ Ständige Senatskommission zur Prüfung gesundheitsschädlicher Arbeitsstoffe, Deutsche Forschungsgemeinschaft, Kennedyallee 40, 53175 Bonn

* E-Mail: H. Drexler (hans.drexler@fau.de), A. Hartwig (andrea.hartwig@kit.edu), MAK Commission (arbeitsstoffkommission@dfg.de)

Abstract

The German Commission for the Investigation of Health Hazards of Chemical Compounds in the Work Area has evaluated the background concentration of gadolinium [7440-54-2] in occupationally not exposed persons of the general population without gadolinium application for magnetic resonance imaging (MRI, MRT measurements). Available publications are described in detail.

In total, only few publications on the background exposure to gadolinium could be found, some of which used different analytical methods and different sample matrices (urine, blood, serum). Gadolinium concentrations from background exposure were extremely low, often barely measurable and found only just above the respective detection limit. The number of samples in each study is small. All publications reported values below 300 ng/l blood/urine (many significantly below), but there are significant differences in the observed concentrations.

According to the limited number of publications determining background levels of gadolinium, the small sample sizes involved and the heterogeneous data situation, no biological reference value (BAR) was derived.

Citation Note:

Michalke B, Drexler H, Hartwig A, MAK Commission. Gadolinium – Evaluierung von Untersuchungsergebnissen in biologischem Material. Beurteilungswerte in biologischem Material. MAK Collect Occup Health Saf. 2021 Sep;6(3):Doc062. DOI: https://doi.org/10.34865/bb744054d6_3or

Manuskript abgeschlossen:
24 Sep 2019

Publikationsdatum:
30 Sep 2021

Lizenz: Dieses Werk ist
lizenziert unter einer [Creative Commons Namensnennung 4.0 International Lizenz](https://creativecommons.org/licenses/by/4.0/).



BAR (2020)	nicht festgelegt
MAK-Wert	–
CAS-Nummer	7440-54-2
Molmasse	157,25 g/mol (IFA 2021)
Schmelzpunkt	1313 °C (IFA 2021)
Siedepunkt	3273 °C (IFA 2021)
Dichte bei 25 °C	7,886 g/cm ³ (IFA 2021)

Gadolinium ist ein silbrig-weiß bis grauweiß glänzendes Metall, gehört zu der Gruppe der Lanthanoide und zählt somit zu den Metallen der Seltenen Erden. Von Gadolinium sind sieben stabile Isotope bekannt: ¹⁵²Gd (0,20 % relative Häufigkeit (rH)), ¹⁵⁴Gd (2,18 % rH), ¹⁵⁵Gd (14,80 % rH), ¹⁵⁶Gd (20,47 % rH), ¹⁵⁷Gd (15,65 % rH), ¹⁵⁸Gd (24,84 % rH), ¹⁶⁰Gd (21,86 % rH) (Thermo Fisher Scientific 1995). Für Gadolinium ist keine physiologische Funktion im menschlichen Organismus bekannt. Wegen seiner paramagnetischen Eigenschaften findet Gadolinium in Form von Gadolinium(III)-Verbindungen als Kontrastmittel bei der Magnetresonanztomographie (MRT) Verwendung. Außer beim Biomonitoring im Zuge von MRT-Untersuchungen wurden bisher keine systematischen Daten zur Hintergrundbelastung in der Allgemeinbevölkerung erhoben.

1 Metabolismus und Toxikokinetik

1.1 Aufnahme und Verteilung

Bezüglich einer Hintergrundbelastung wurde bisher in der Literatur lediglich über die Möglichkeit einer Gadoliniumaufnahme aus entsprechend verunreinigtem Trinkwasser berichtet. Die dort beobachteten Konzentrationen sind jedoch um ein Vielfaches niedriger als nach MRT-Untersuchungen mit gadoliniumhaltigem Kontrastmittel und liegen damit in der Regel unter der Nachweisgrenze, d. h. sie sind nicht messbar. Es ist daher unwahrscheinlich, dass sie zur Gadoliniumretention im Körper beitragen (Lord et al. 2018).

1.2 Ausscheidung

Gadolinium wird hauptsächlich über den Urin ausgeschieden. Entsprechende Ausscheidungskinetiken liegen nach Kontrastmittelgabe vor (Alwasiyah et al. 2019; Künnemeyer et al. 2009). In pharmakokinetischen Studien wurde abgeschätzt, dass nach etwa 72 Stunden bis zu 100 % eines intravenös applizierten gadoliniumhaltigen Kontrastmittels über den Urin ausgeschieden werden (Staks et al. 1994).

2 Kritische Toxizität

Freie Gadoliniumionen gelten als sehr toxisch. Sie werden vorwiegend in der Leber und im Knochen system eingebaut und können dort über Jahre verbleiben (Lord et al. 2018). Von der Europäischen Arzneimittel-Agentur wurde 2017 eine Risikobewertung für gadoliniumhaltige Kontrastmittel veröffentlicht (PRAC 2017). Da die Radien von Calcium- und Gadoliniumionen nahezu identisch sind, werden Gadoliniumionen dementsprechend ähnlich wie Calciumionen im Organismus verteilt. Dadurch wirkt Gadolinium in allen Zell- und Organsystemen toxisch, in denen Calcium eine wichtige physiologische Rolle spielt. Gadolinium beeinträchtigt die Kontraktilität des Myokards und hemmt das Gerinnungssystem. Intravenös applizierte Lösungen von freien Gadoliniumionen wirken akut toxisch. Von der toxischen

Wirkung sind unter anderem die glatten und quergestreiften Muskeln und die Funktion der Mitochondrien betroffen. Dagegen galt Gadolinium bisher in komplexierter Form, wie es in den zugelassenen Kontrastmitteln vorliegt, im Allgemeinen als gut verträglich. Derzeit steht die Verträglichkeit v. a. wegen Ablagerungen im Gehirn in der Diskussion (siehe [Abschnitt „Kontrastmittel“](#)), so dass 2016 ein Bewertungsverfahren der Europäischen Kommission eingeleitet wurde (PRAC 2017).

Kontrastmittel

Intravenös applizierte Gadolinium(III)-Verbindungen, wie zum Beispiel Gadopentetat-Dimeglumin, dienen als Kontrastmittel bei Untersuchungen im Kernspintomographen. Hierfür werden Ionenkomplexbildner mit hoher Komplexbildungskonstante, wie beispielsweise die Chelate DTPA (Diethylentriaminpentaessigsäure) und DOTA (1,4,7,10-Tetraazacyclododecan-1,4,7,10-tetraessigsäure, mit Gadolinium = Gadotersäure), verwendet. Durch die sieben ungepaarten Elektronen in der f-Schale weist Gadolinium starke paramagnetische Eigenschaften auf, wodurch die Bildgebung bei einer MRT-Untersuchung deutlich verbessert wird. Allerdings kann sich Gadolinium im Gehirn ablagern. Deshalb rät der Bundesverband der Deutschen Nuklearmedizin e. V. (BDN) dazu, Gadolinium als Kontrastmittel nur bei unbedingt notwendigen Untersuchungen einzusetzen.

Bewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinie 2001/83/EC auf Antrag der Europäischen Kommission

Für gadoliniumhaltige Kontrastmittel wurde am 18. März 2016 ein Bewertungsverfahren eingeleitet, für das Gutachten eingeholt und bewertet wurden. Am 15. Dezember 2017 wurde durch das Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte der entsprechende Durchführungsbeschluss der Europäischen Kommission C (2017) 7941 vom 23. November 2017 umgesetzt und in die nationale Gesetzgebung überführt (BfArM 2020). Das europäische Risikobewertungsverfahren nach Artikel 31 der Richtlinien 2001/83/EC zu gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln ist somit in Verbindung mit dem Gutachten des Ausschusses für Humanarzneimittel (CHMP) vom 21. Juli 2017 (EMA/457616/2017) rechtsverbindlich. Zusammenfassend legte die Europäische Kommission mit diesem Beschluss fest, dass die Zulassung einiger der intravenös applizierten linearen Kontrastmittel in der EU zurückgezogen wurde. Zusätzlich soll das Anwendungsgebiet des linearen Kontrastmittels Gadobensäure auf die Leberbildgebung beschränkt werden.

3 Belastung und Beanspruchung

Gadoliniumkonzentrationen aus Hintergrundbelastungen sind kaum erhoben (siehe [Abschnitt 6](#)) und, falls messbar, extrem niedrig und nur knapp über der jeweiligen Nachweisgrenze.

4 Auswahl der Indikatoren

Als Indikator für die Hintergrundbelastung wird Gadolinium im Urin gewählt.

5 Untersuchungsmethoden

Für den Nachweis von Gadolinium in sehr niedrigen Konzentrationen aus der Hintergrundbelastung steht die Massenspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (inductively coupled plasma mass spectrometry, ICP-MS) als Messmethode zur Verfügung. Nur bei höheren Konzentrationen können auch die Totalreflexions-Röntgenfluoreszenzanalyse (total reflection x-ray fluorescence, TXRF) oder die optische Emissionsspektrometrie mit induktiv gekoppeltem Plasma (inductively coupled plasma optical emission spectrometry, ICP-OES) herangezogen werden (Telgmann et al. 2011, 2013). Bei Messungen von Hintergrundkonzentrationen mit ICP-MS ist zu beachten, dass alle Gadoliniumisotope ausgeprägte polyatomare Interferenzen aufweisen, welche ohne geeignete Korrekturmaßnahmen zu falsch erhöhten

Werten führen können. Die häufigeren Gadoliniumisotope werden besonders stark von $[\text{LaO}]^+$ (99,67 %, Interferenz auf ^{155}Gd), $[\text{CeO}]^+$ (88,27 %, Interferenz auf ^{156}Gd), $[\text{PrO}]^+$ (99,76 %, Interferenz auf ^{157}Gd) und $[\text{ArSn}]^+$ (24,12 %)/ $[\text{NdO}]^+$ (27,03 %)/ $[\text{CeO}]^+$ (11,04 %, Interferenzen auf ^{158}Gd) gestört (Thermo Fisher Scientific 1995). Geeignete Maßnahmen zur Beseitigung der Interferenzen sind zum Beispiel zeitliche Differenzierung der Messung von Interferenz und Gadolinium-Signal mittels elektrothermaler Verdampfung (ETV) als Probenzuführung zum ICP-MS, spektrale Auflösung von Interferenz und Gadoliniumsignal mittels hochauflösender ICP-Sektorfeld-MS (ICP-sf-MS) oder mittels Kollisions- oder Reaktionszelle (ICP-cc-MS, ICP-DRC-MS).

6 Hintergrundbelastung von Gadolinium in der Allgemeinbevölkerung

Derzeit liegt kein systematisch erhobener Referenzwert für Gadolinium in der nicht beruflich exponierten Allgemeinbevölkerung vor. Daher wurde die Literatur zur Hintergrundbelastung der Allgemeinbevölkerung mit Gadolinium gesichtet, um die Möglichkeit der Ableitung eines Biologischen Arbeitsstoff-Referenzwertes (BAR) zu prüfen. Dabei blieben Gadoliniumwerte im Blut oder im Urin nach der Gabe von gadoliniumhaltigen Kontrastmitteln bei MRT-Untersuchungen unberücksichtigt, da sie nicht als Hintergrundbelastung gelten können.

Allain et al. (1990) verwendeten in ihrer Studie die damals neuartige ICP-MS-Technologie. Korrekturmaßnahmen (siehe [Abschnitt 5](#)) standen 1990 noch nicht zur Verfügung. Ihre Wiederfindungsraten nach Zugabe von 5 µg Gadolinium/l lagen bei 92,3 % (4,63/5,00 µg/l) im Plasma und bei 101,4 % (5,07/5,00 µg/l) im Urin. Die Autoren analysierten alle bestimmten Lanthanoide, einschließlich Gadolinium, und fanden Gadoliniumwerte in Plasma und Urin unterhalb der damals erreichbaren Nachweisgrenze (NWG) von 0,3 µg/l (Allain et al. 1990).

Buseth et al. (1998) verwendeten ETV-ICP-qMS um endogene Konzentrationen von Lanthanoiden einschließlich Gadolinium zu bestimmen. Es wurden Blutproben von zwei Kollektiven entnommen: (1) Amerikaner (Männer ≥ 18 Jahre und Frauen (auf Grund von operativen Eingriffen oder Wechseljahren nicht gebärfähig) < 114 kg) und (2) Schweden (gesunde Männer, 18 bis 45 Jahre, 66 bis 90 kg). Der Mittelwert des amerikanischen Kollektivs für Gadolinium lag bei 293 ng/l, der Median bei 162 ng/l (Bereich 112 bis 889 ng/l). Der Mittelwert für Gadolinium lag bei der Gruppe der Schweden bei 92 ng/l, der Median bei 78 ng/l (Bereich 71 bis 176 ng/l).

Inagaki und Haraguchi veröffentlichten im Jahr 2000 Daten über Seltene Erden im Serum nach Probenanreicherung mit einem Chelatbildnerharz und nachfolgender ICP-MS-Messung (Inagaki und Haraguchi 2000). In Blutproben von fünf Studenten wurde Gadolinium im Serum bestimmt. Die Wiederfindungsrate bei den Lanthanoiden lag bei $93 \pm 1,2$ %. Im Referenzmaterial NIES-4 (Zielwert: $46,5 \pm 1,0$ ng Gadolinium/l) wurden $41,0 \pm 3,7$ ng Gadolinium/l bestimmt. Im Serum wurde ein Mittelwert von $7,2 \pm 1,4$ ng Gadolinium/l ermittelt.

Im Jahr 2001 veröffentlichten Rodushkin et al. (2001) Untersuchungen zu Gadoliniumanalysen in Urin und Blut von 12 Probanden (sechs Männer, sechs Frauen, 5 bis 61 Jahre) mit Hilfe von doppelfokussierender ICP-sf-MS. Die ICP-sf-MS wurde eingesetzt, um die spektralen Interferenzen auf Lanthanoidisotopen zu umgehen. Die NWG für Gadolinium lag bei 0,4 bis 1,7 ng/l. Es wurden Konzentrationsbereiche für Gadolinium ermittelt, die bei $< 0,6$ bis 1 ng/l Urin, 1,3 bis 10,2 ng/l Vollblut und bei $< 0,6$ bis 4,9 ng/l Serum lagen.

Zhu et al. (2010) untersuchten die Konzentrationen von Gadolinium in Organen von 68 verstorbenen Chinesen ohne dokumentierte Vorerkrankungen. Zusätzlich wurde Vollblut von zehn Probanden untersucht (Zhu et al. 2010). Neben 59 anderen Elementen wurde Gadolinium mit Hilfe der ICP-qMS analysiert. [Tabelle 1](#) zeigt die Ergebnisse der Untersuchungen zu den Gadoliniumkonzentrationen.

Tab. 1 Gadolinium-Konzentrationen in Geweben und Blut (Zhu et al. 2010)

Gewebe	Gadolinium in Blut [ng/l] oder Gewebe [ng/kg]	
	Median	Bereich
Blut	56	8–290
Leber	456	59–2670
Lunge	2240	300–15 700
Niere	190	40–700
Herz	120	40–360
Milz	190	60–750
Muskel	335	59–2090
Rippe	2220	310–5130
Bauchspeicheldrüse	170	80–480
Magen	566	90–1450
Fett	240	120–840
Hoden	150	60–260
Dickdarm	177	110–480
Dünndarm	326	120–980
Schilddrüse	639	88–2360
Haut	370	200–820
Thymusdrüse	645	110–915
Nebennieren	380	90–1450

Eine Arbeitsgruppe aus China veröffentlichte zwei Studien, in denen neben Urin von Beschäftigten einer Cer-Lanthanoxid Fabrik auch Urin von Verwaltungsangestellten als unbelastete Kontrollen untersucht wurde (Li et al. 2016, 2017). Der Mittelwert der Gadoliniumkonzentrationen aus acht unbelasteten Urinproben ($n = 8$) lag bei 12 ± 6 ng/l Urin (95%-Konfidenzintervall von 7 bis 16 ng/l Urin). In der Folgestudie aus dem Jahr 2017 wurden neben 16 Urinproben von belasteten Personen, sieben Urinproben von unbelasteten Personen untersucht und auf Kreatinin bezogen. Der Mittelwert der unbelasteten Urinproben wurde mit 19 ng Gadolinium/g Kreatinin, der Median mit 16 ng/g Kreatinin ermittelt.

Alwasiyah et al. (2019) analysierten Urinproben von 13 Patienten, die zum ersten Mal gadoliniumhaltige Kontrastmittel bekamen, vor einer MRT-Untersuchung und die Gadoliniumausscheidungskinetik danach. Die Messungen vor der MRT-Untersuchung ergaben eine mittlere Gadoliniumkonzentration im Urin von 300 ± 300 ng/g Kreatinin.

Zur besseren Vergleichbarkeit sind in [Tabelle 2](#) die Ergebnisse aus den obenstehenden Publikationen zusammengefasst.

Tab. 2 Gadolinium im Blut und Urin beruflich nicht belasteter Personen

Kollektiv	Urin		Blut	Serum/Plasma	Literatur
	[ng/l]	[ng/g Kreatinin]	[ng/l]	[ng/l]	
Frankreich (n = 28)	< 300		–	< 300	Allain et al. 1990
USA (n = 30)	–	–	293	–	Buseth et al. 1998
Schweden (n = 12)	–	–	92	–	
Japan (n = 5)	–	–	–	7,2–1,4	Inagaki und Haraguchi 2000
Schweden (n = 12)	< 0,6–1		1,3–10,2	< 0,6–4,9	Rodushkin et al. 2001
China (n = 10)	–	–	56	–	Zhu et al. 2010
China (n = 8)	12 ± 6		–	–	Li et al. 2016
China (n = 7)		19	–	–	Li et al. 2017
USA (n = 13)		300 ± 300	–	–	Alwasiyah et al. 2019

7 Evaluierung

In den Studien zur Hintergrundbelastung mit Gadolinium in Blut und Urin ist die Anzahl der Stichproben jeweils gering (siehe [Tabelle 2](#)). Alle Publikationen weisen Werte kleiner 300 ng Gadolinium/l auf, wobei die Werte sehr streuen. Dabei ist die seit dem Jahr 2000 verbesserte Analytik zu berücksichtigen.

Aufgrund der unzureichenden Datenlage kann derzeit kein BAR abgeleitet werden.

Zur Orientierung können jedoch die in [Tabelle 2](#) aufgeführten Daten herangezogen werden.

Anmerkungen

Interessenkonflikte

Die in der Kommission etablierten Regelungen und Maßnahmen zur Vermeidung von Interessenkonflikten (https://www.dfg.de/dfg_profil/gremien/senat/arbeitsstoffe/interessenkonflikte/index.html) stellen sicher, dass die Inhalte und Schlussfolgerungen der Publikation ausschließlich wissenschaftliche Aspekte berücksichtigen.

Literatur

- Allain P, Berre S, Premel-Cabic A, Mauras Y, Delaporte T (1990) Concentrations of rare earth elements in plasma and urine of healthy subjects determined by inductively coupled plasma mass spectrometry. *Clin Chem* 36(11): 2011–2012. DOI: <https://doi.org/10.1093/clinchem/36.11.2011b>
- Alwasiyah D, Murphy C, Jannetto P, Hogg M, Beuhler MC (2019) Urinary gadolinium levels after contrast-enhanced MRI in individuals with normal renal function: a pilot study. *J Med Toxicol* 15(2): 121–127. DOI: <https://doi.org/10.1007/s13181-018-0693-1>
- BfArM (Bundesinstitut für Arzneimittel und Medizinprodukte) (2020) Gadoliniumhaltige Kontrastmittel: Gadoliniumablagerungen im Gehirn und anderen Geweben. https://www.bfarm.de/SharedDocs/Risikoinformationen/Pharmakovigilanz/DE/RV_STP/g-l/gadolinium-kernspin-neu.html, abgerufen am 16 Jun 2021
- Buseth E, Wibetoe G, Martinsen I (1998) Determination of endogenous concentrations of the lanthanides in body fluids and tissues using electrothermal vaporization inductively coupled plasma mass spectrometry. *J Anal At Spectrom* 13(9): 1039–1049. DOI: <https://doi.org/10.1039/A801612G>
- IFA (Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung) (2021) Gadolinium. GESTIS substance data base. <https://gestis.dguv.de/data?name=007640>, abgerufen am 07 Jul 2021
- Inagaki K, Haraguchi H (2000) Determination of rare earth elements in human blood serum by inductively coupled plasma mass spectrometry after chelating resin preconcentration. *Analyst* 125(1): 191–196. DOI: <https://doi.org/10.1039/a907781b>

- Künemeyer J, Terborg L, Nowak S, Brauckmann C, Telgmann L, Albert A, Tokmak F, Krämer BK, Günzel A, Wiesmüller GA, Karst U (2009) Quantification and excretion kinetics of a magnetic resonance imaging contrast agent by capillary electrophoresis-mass spectrometry. *Electrophoresis* 30(10): 1766–1773. DOI: <https://doi.org/10.1002/elps.200800831>
- Li Y, Yu H, Zheng S, Miao Y, Yin S, Li P, Bian Y (2016) Direct quantification of rare earth elements concentrations in urine of workers manufacturing cerium, lanthanum oxide ultrafine and nanoparticles by a developed and validated ICP-MS. *Int J Environ Res Public Health*. DOI: <https://doi.org/10.3390/ijerph13030350>
- Li Y, Yu H, Li P, Bian Y (2017) Assessment the exposure level of rare earth elements in workers producing cerium, lanthanum oxide ultrafine and nanoparticles. *Biol Trace Elem Res* 175(2): 298–305. DOI: <https://doi.org/10.1007/s12011-016-0795-z>
- Lord ML, McNeill FE, Gräfe JL, Noseworthy MD, Chettle DR (2018) Self-identified gadolinium toxicity: comparison of gadolinium in bone and urine to healthy gadolinium-based contrast agent exposed volunteers. *Physiol Meas* 39(11): 115008. DOI: <https://doi.org/10.1088/1361-6579/aaedc6>
- PRAC (Pharmacovigilance Risk Assessment Committee) (2017) Gadolinium containing contrast agents. European Medicines Agency, Amsterdam. https://www.ema.europa.eu/en/documents/referral/gadolinium-article-31-referral-assessment-report_en.pdf, abgerufen am 08 Jul 2021
- Rodushkin I, Ödman F, Olofsson R, Burman E, Axelsson MD (2001) Multi-element analysis of body fluids by double-focusing ICP-MS. *Recent Res Dev Pure Appl Chem* 5: 51–66
- Staks T, Schuhmann-Giampieri G, Frenzel T, Weinmann HJ, Lange L, Platzek J (1994) Pharmacokinetics, dose proportionality, and tolerability of gadobutrol after single intravenous injection in healthy volunteers. *Invest Radiol* 29(7): 709–715. DOI: <https://doi.org/10.1097/00004424-199407000-00008>
- Telgmann L, Holtkamp M, Künemeyer J, Gelhard C, Hartmann M, Klose A, Sperling M, Karst U (2011) Simple and rapid quantification of gadolinium in urine and blood plasma samples by means of total reflection X-ray fluorescence (TXRF). *Metallomics* 3(10): 1035–1040. DOI: <https://doi.org/10.1039/c1mt00054c>
- Telgmann L, Sperling M, Karst U (2013) Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: a review. *Anal Chim Acta* 764: 1–16. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.aca.2012.12.007>
- Thermo Fisher Scientific (1995) ICP-MS Interferenz Tabelle. Thermo Fisher Scientific, Waltham, MA
- Zhu H, Wang N, Zhang Y, Wu Q, Chen R, Gao J, Chang P, Liu Q, Fan T, Li J, Wang J, Wang J (2010) Element contents in organs and tissues of Chinese adult men. *Health Phys* 98(1): 61–73. DOI: <https://doi.org/10.1097/HP.0b013e3181bad921>