

Diss. ETH Nr. 8403

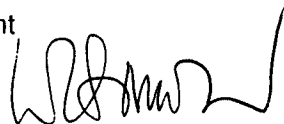
**Lithium-Ionophore für Flüssigmembranelektroden  
zur potentiometrischen Erfassung  
der Aktivität bzw. Konzentration von Lithium-Ionen  
im Blutserum manisch-depressiver Patienten  
während der Lithiumtherapie**

ABHANDLUNG

zur Erlangung des Titels eines  
DOKTORS DER NATURWISSENSCHAFTEN  
der  
EIDGENÖSSISCHEN TECHNISCHEN HOCHSCHULE  
ZÜRICH

vorgelegt von  
ERICH METZGER  
Dipl. Chem. ETH  
geboren am 13. Dezember 1957  
von Zürich und Rümlang

Angenommen auf Antrag von  
Prof. Dr. W. Simon, Referent  
Prof. Dr. D. Vonderschmitt, Korreferent



ADAG Administration & Druck AG

Zürich 1987

## 10. ZUSAMMENFASSUNG

Im Rahmen der vorliegenden Arbeit wurden gegen 50 Ionophore mit dem Ziel entwickelt, diese in  $\text{Li}^+$ -selektiven Flüssigmembranelektroden zur Erfassung klinischer  $\text{Li}^+$ -Aktivitäten im Blutserum von manisch-depressiven Patienten, die mit Lithiumpräparaten behandelt werden, einzusetzen. Membranen mit geeigneten Ionophoren wurden optimiert und die relevanten Parameter der Messkette wie Steigung der Elektrodenfunktion,  $\text{Li}^+$ -Selektivitäten, Ansprechgeschwindigkeit, Stabilität des gemessenen Potentials und Membranlebensdauer ermittelt. Die Messungen wurden sowohl in wässrigen Lösungen als auch in menschlichem Blutserum durchgeführt.

Für praktische Anwendungen im klinisch-chemischen Laboratorium können zwei unterschiedliche Membranen empfohlen werden:

Der  $\text{Li}^+$ -Ionophor N,N-Dicyclohexyl-N',N'-diisobutyl-cis-cyclohexan-1,2-dicarboxamid (ETH 1810) erlaubt in polaren Flüssigmembranen mit dem Weichmacher o-Nitrophenyloctylether, dem Additiv Kalium-tetrakis[p-chlorphenyl]-borat und der Matrix Polyvinylchlorid die direkte potentiometrische Erfassung klinischer  $\text{Li}^+$ -Aktivitäten im menschlichen Blutserum ohne die mathematische Berücksichtigung der Störionen, sofern eine geeignete Eichung erfolgt ist. Die Verwendung eines polaren Weichmachers hat allerdings den Nachteil hoher Ansprechzeiten des Elektrodenpotentials und einer geringen Membranlebensdauer.

Für den Einbau in apolarere Membranen bestehend aus Bis[1-butylpentyl]-adipat und Polyvinylchlorid, welche diese Nachteile nicht aufweisen, eignet sich der  $\text{Li}^+$ -Ionophor 5-Butyl-N,N,N',N'-tetracyclohexyl-5-ethyl-3,7-dioxa-azelaensäure-diamid (ETH 2137). Er induziert eine etwas geringere  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ -Selektivität. Eine hinreichend genaue Bestimmung klinischer  $\text{Li}^+$ -Aktivitäten im Blutserum mit Elektroden auf der Basis der ETH2137-Membran ist deshalb nur möglich, wenn die  $\text{Na}^+$ -Aktivität der Probe separat erfasst und der ermittelte  $\text{Li}^+$ -Wert mathematisch korrigiert wird.

Die Membran erfüllt jedoch sämtliche Anforderungen in bezug auf einen Einsatz in Elektroden zur Bestimmung des  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ -Konzentrationsverhält-

nisses. Bei dieser Methode wird das Potential der  $\text{Li}^+$ -selektiven Elektrode gegen dasjenige einer  $\text{Na}^+$ -selektiven Flüssigmembranelektrode anstelle einer konventionellen Referenzelektrode gemessen. Unter Verwendung eines eigens für diesen Zweck entwickelten Durchflusselektroden-systems wurde das  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$ -Konzentrationsverhältnis in diversen Serumproben von manisch-depressiven Patienten unter Lithiumtherapie bestimmt. Der Vergleich der Resultate mit Werten, die atomabsorptionsspektrometrisch bzw. flammenphotometrisch ermittelt wurden, zeigte eine sehr gute Uebereinstimmung.

## 11. SUMMARY

During this thesis up to 50 ionophores were designed and characterized in respect to their use in  $\text{Li}^+$ -selective liquid membrane electrodes for the determination of clinical  $\text{Li}^+$ -activities in blood serum of patients suffering from manic-depressive psychosis and being under a lithium treatment. Membranes containing suitable ionophores were optimized and the relevant parameters, as there are the slope of the electrode response function, the  $\text{Li}^+$ -selectivities, the electrode response time, the stability of the measured electromotive force and the membrane lifetime, were evaluated. The measurements were executed in aqueous solutions as well as in human blood serum.

Two different membranes can be recommended for the practical use in clinic-chemical laboratories:

The  $\text{Li}^+$ -ionophore N,N-dicyclohexyl-N',N'-diisobutyl-cis-cyclohexane-1,2-dicarboxamide (ETH 1810) in polar membranes consisting of the plasticizer o-nitrophenyloctylether, the additive potassium-tetrakis[p-chlorophenyl]borate and the matrix poly(vinyl chloride) allows direct potentiometric determinations of clinical  $\text{Li}^+$  activities in human blood serum without accounting for the interfering cations if a fixed ion background calibration is made. The use of a polar plasticizer however has the drawback of high response times and low membrane lifetimes.

For the use in less polar liquid membranes, such as bis[1-butylpentyl]-adipate/poly(vinyl chloride) membranes, which are not suffering from the drawback mentioned, the  $\text{Li}^+$ -ionophore 5-butyl-N,N,N',N'-tetracyclohexyl-5-ethyl-3,7-dioxazelaic acid diamide (ETH 2137) can be recommended. It induces a somewhat lower  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$  selectivity. Therefore, a sufficiently accurate determination of clinical  $\text{Li}^+$  activities in blood serum by using the ETH 2137 membrane becomes possible only if the  $\text{Na}^+$  activity of the sample is measured separately and the  $\text{Li}^+$  assay is corrected accordingly.

All requirements are fulfilled by the membrane if it is employed in electrodes for the determination of  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$  concentration ratios.

In this method, the potential of the  $\text{Li}^+$ -selective electrode is measured against the one of a  $\text{Na}^+$ -selective liquid membrane electrode instead of a conventional reference electrode with a liquid junction. By use of a flow-through electrode system that has been developed for this purpose, the  $\text{Li}^+/\text{Na}^+$  concentration ratio was determined in several blood serum samples of manic-depressive patients under a lithium therapy. The results were in good agreement with values obtained by AAS/AES assays.