

Enkel rutinemetode for bestemmelse av sporelementer i kliniske prøver med induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS)

Av Torill Kalfoss, Bioingeniør, Først Medisinsk Laboratorium. E-post: tkalfoss@furst.no

Artikkelen er fagfellevurdert etter Bioingeniørens retningslinjer.

Introduksjon

Først Medisinsk Laboratorium er det største medisinske laboratoriet i Norge og utfører cirka 10 millioner rutineanalyser i året. Av disse er cirka 40 000 sporelementer analysert på ICP-MS. Ved Først Medisinsk Laboratorium er det analysert sporelementer siden 1974. Det analyseres både essensielle og toksiske elementer. Atomabsorpsjonsspektroskopi (AAS) ble benyttet fram til 2006. På grunn av stadig økende prøvemengde og slitasje på gammelt utstyr, ble det i 2005 besluttet å anskaffe nytt utstyr. Valget falt dermed på en helt ny teknikk og et helt nytt fagfelt for Først Medisinsk Laboratorium, nemlig induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS). Hensikten var å utvikle enklere, raskere og mer robuste metoder med bedre analysekvalitet enn AAS for rutineanalysering av elementene sink, kobber, selen, aluminium, bly, kadmium og kvikksølv i serum, blod og urin.

Sammendrag

Ved Først Medisinsk Laboratorium er atomabsorpsjonsspektroskopi (AAS) for analyse av sporelementer erstattet med induktivt koplet plasma massespektrometri (ICP-MS). Det er utviklet enkle, robuste og raske metoder for bestemmelse av grunnstoffene sink, kobber, selen, aluminium, bly, kadmium og kvikksølv i serum, fullblod og urin. Presisjonen over lang tid er god og riktigheten i forhold til kommersielle og eksterne kontroller er tilfredsstillende. Resultater fra interne og eksterne kvalitetskontroller er hentet fra rutineanalysering. Analysene er utført på Elan® DRC II med reaksjonscelle for fjerning av polyatomiske (molekylære) interferenser. Måling av selen er testet både med reaksjonsgass (DRC metode) og uten (standard metode). Standard metode er valgt til rutineanalysering av pasientprøver på alle grunnstoffene. Overgang til ICP-MS ved Først Medisinsk Laboratorium har ført til redusert bemanning, færre driftstopp og bedre analysekvalitet.

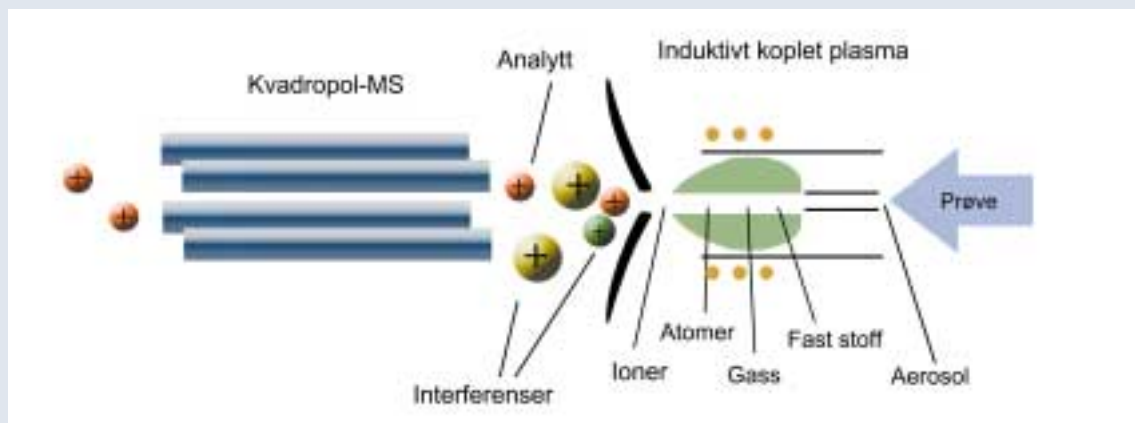
Enkelte grunnstoffer forekommer i sporkonsentrasjoner i kroppen. Noen er nødvendige for organismen og betegnes som essensielle elementer, og den viktigste problemstillingen i praksis er da om det foreligger mangel eller ikke. Dette gjelder blant annet elementene selen og sink. Funksjonen er hovedsakelig å være katalysator for enzymatiske aktiviteter i menneskekroppen. Tungmetaller som bly, kadmium og kvikksølv analyseres vesentlig på grunn av sine toksiske virkninger. Kobber inntar en mellomstilling som både essensielt og toksisk element. Alle essensielle elementer blir imidlertid toksiske ved forhøyet konsentrasjon. Analyse av aluminium gjøres først og fremst som en oppfølging av dialysepasienter for å unngå intoksikasjon (1,2,3).

Induktivt koplet massespektrometri (ICP-MS)

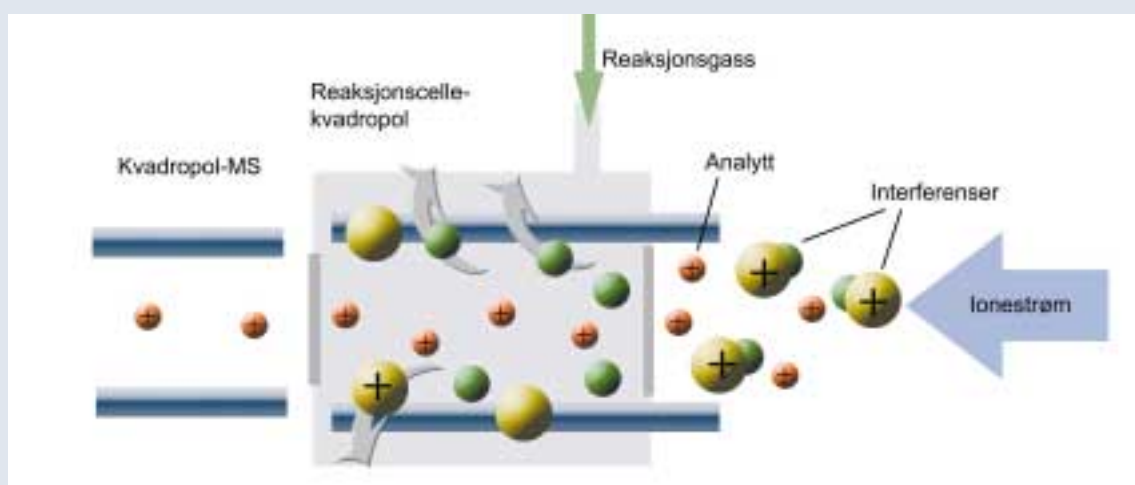
ICP-MS er en over 20 år gammel teknikk, men siden den er relativt kostbar og komplisert er den foreløpig ikke så utbredt i kliniske rutinelaboratorier i Norge. Det er imidlertid mange fordeler ved å benytte denne teknikken, særlig ved laboratorier som analyserer mange forskjellige elementer i et stort antall prøver. Atomabsorpsjonsspektroskopi (AAS), som er mer utbredt, er en teknikk hvor hvert element analyseres for seg. AAS har relativt lang analysetid og krever ofte stort prøvevo-

Abstract

Først Medical Laboratory replaced atomic absorption spectroscopy (AAS) for determination of trace elements, with inductively coupled plasma mass spectrometry (ICP-MS). The methods for determination of zinc, copper, selenium, aluminium, lead, cadmium and mercury in serum, whole blood and urine developed on the ICP-MS, are simple, robust and give a high sample throughput. The long term precision is good and the accuracy, compared with commercial and external quality controls, is satisfactory. The results from internal and external quality controls are from routine analysis. The analysis is carried out on an Elan® DRC II with a reaction cell for polyatomic interference removal. Determination of selenium is tested with (DRC mode) and without (standard mode) reaction gas. Standard mode is chosen for routine determination of all the elements in patient samples. The change in methodology on trace element determination has led to a reduction in laboratory staff and more reliable routine analysis.



Figur 1: Dannelse av ioner i plasma og separering i en kvadrupol-MS (The 30-Minute Guide to ICP-MS, PerkinElmer).



Figur 2: DRC™ (Dynamic Reaction Cell™) på Elan® DRC II (Elan DRC II katalog, Perkin-Elmer).

lum. ICP-MS kan derimot analysere nesten alle elementene i det periodiske system i én prøveinnføring og har deteksjonsgrenser som er like bra eller lavere enn grafitovns-AAS og betydelig lavere enn ved for eksempel flamme-AAS. Dette er særlig viktig i kliniske applikasjoner hvor det ofte er sporkonsentrasjoner av elementene som måles (3).

Et ICP-MS instrument består av to deler: ICP (induktivt koplet plasma) er ionekilden som omdanner elementene i prøvematerialet til ioner, mens MS (massespektrometeret) er detektoren som skiller og detekterer de forskjellige ionene. Det induktivt koblede plasma er argongass som er varmet opp til cirka 6000 °C i et radiofrekvent felt. Denne høye temperaturen fører igjen til at elementer i prøvematerialet ioniseres. Ionene fra prøven fokuseres inn i en masseanalysator som separerer dem i henhold til masse/ladnings-ratio (m/z -ratio). Ioner med en valgt m/z -ratio ledes deretter til en detektor som bestemmer antall dannede ioner. Figur 1 viser hvordan ioner blir dannet i ICP-delen og separert i MS-delen (4,5).

Flere typer massespektrometre brukes i ICP-MS: kvadrupol, TOF ("time of flight") og høyoppløselig (magnetic sector). Kvadrupol er mest brukt, og både kvadrupol og TOF har en oppløsning på omkring 0,5 – 1,0 amu (atommasseenhet). Det vil si at de kan skille alle de forskjellige elementene som har en masseforskjell på større eller lik en amu. De kan imidlertid ikke

skille forskjellige isotoper fra elementer med tilnærmet samme masse (isobariske interferenser). De kan heller ikke skille molekyler som er en kombinasjon av matrikskomponenter (polyatomiske interferenser) og som har masse som er mindre enn én amu forskjellig fra analytten. Høyoppløselige instrumenter kan oppnå oppløsning på omkring 0,01 amu, noe som gjør dem i stand til å eliminere nesten alle interferenser bortsett fra isobariske. Høyoppløselig-MS er imidlertid både dyrere og mer komplisert enn kvadrupol-MS eller TOF-MS. Den mest vanlige måten å redusere polyatomiske interferenser med et kvadrupol instrument på, er bruk av kollisjon eller reaksjonscelle (3). Elan® DRC II er utstyrt med en reaksjonscelle som beskrives nærmere under *Selen i serum* i avsnittet *Resultater og diskusjon*.

I denne studien vurderes resultater fra analyse av sporelementer i kliniske prøver utført med standard metode (standard modus) på ICP-MS. Analyse av selen er spesielt omtalt siden denne analysen er spesielt krevende på ICP-MS, og det er i denne studien gjort en sammenligning av standard metode og DRC metode ved analyse av selen.

Materiale og metode

Analysene er utført på et PerkinElmer Elan® DRC II ICP-MS instrument utstyrt med en ESI SC-FAST autosampler fra Elemental Scientific Inc (ESI). Alle rutineanalysene er utført

med standard metode uten bruk av reaksjonsgass, men det er i tillegg utført en test på selen med DRC metode med bruk av metan (Yara Praxair) som reaksjonsgass (se *Selen i serum* i avsnittet *Resultater og diskusjon* for nærmere beskrivelse). Argon 5.0 (Yara Praxair) er brukt som plasmagass. Ytterligere instrumentspesifikasjoner er beskrevet i tabell 1.

Alle prøvematerialene er fortynnet 1:20 med rensert vann (Milli-RX fra Millipore) tilsatt internstandarder beskrevet i tabell 2 (PerkinElmer Pure Atomic Absorption Standards), 0,1 % salpetersyre (Suprapur® fra Merck), 0,5 % 1-butanol (pro analysi fra Merck) på serumanalysene, 0,2 % Triton® X-100 (Suprapur® fra Merck) på blodanalysene og 5000 µg/L gullstandard (Au PerkinElmer Pure Atomic Absorption Standards) på blod og urinalysene. Gull ble brukt for å stabilisere kvikksølv i løsningene.

Matrikliske standarder ble preparert ved å tilsette Perkin-Elmer Pure Atomic Standards av de forskjellige elementene til henholdsvis Autonom™ (Sero AS) for serum og blodmetodene og Seronorm™ Trace Elements Urine Blank (Sero AS) for urinmetoden. En standard for hver metode ble brukt i tillegg til reagensblankkorrigering. Standardene ble fortynnet på samme måte som pasientprøvene og kvalitetskontrollene. For å kompensere for drift gjennom serien ble forholdet mellom signal på analytten og signal på internstandard målt.

Resultater fra de interne kommersielle kvalitetskontrollene Autonom™ (M12236x), Seronorm™ (AP3147), Seronorm™ Trace Elements Urine Blank (OK4636), Seronorm™ Trace Elements Whole Blood Level 1 (MR4206) og Level 3 (0512627) (Sero AS) og Lyphochek® Urine Metals Control Level 2 (69092) (Bio-Rad Laboratories) er hentet fra et halvt års rutineanalyse- ring av elementene sink, kobber, selen, aluminium, bly, kadmium og kvikksølv i serum, urin og fullblod ved Fürst Medisinsk Laboratorium. Resultater fra eksterne kontroller

(UKNEQAS, United Kingdom National External Quality Assessment Service, University of Surrey, Guildford) er hentet fra ett års rutineanalyse, totalt 36 kontroller (seks kontroller på kvikksølv i blod).

I rutineanalyse ved Fürst Medisinsk Laboratorium brukes måling av isotop 82 av selen med standard metode (uten bruk av reaksjonsgass i DRC). Det er imidlertid blitt gjort en sammenligning av denne metoden med en metode i DRC modus med måling av isotop 78 av selen. Her ble metan (Yara Praxair) brukt som reaksjonsgass. 200 pasientprøver, ti prøver per dag i 20 dager, ble analysert parallelt med begge metodene. I tillegg ble 24 eksterne kvalitetskontroller fra UKNEQAS analysert i en serie på hver av de to metodene. Metodespesifikasjoner beskrevet i tabell 2 ble brukt.

Resultater og Diskusjon

Presisjon og riktighet fra et halvt års analyse av interne kommersielle kontroller i rutinen på alle analysene er vist i tabell 3. Resultatene viser god presisjon over lang tid for de fleste elementene når vi tar hensyn til nivåene på kontrollene. Kadmium og kvikksølvnivået i Seronorm™ Trace Elements Urine Blank er tilnærmet lik null, og variasjonen blir dermed stor. Riktighet i forhold til kontroller fra Sero AS er noe varierende men akseptabel for kliniske rutineanalyser ved Fürst Medisinsk Laboratorium. På Lyphochek® Urine Metals Control Level 2 fra Bio-Rad Laboratories, ligger alle resultatene innenfor oppgitte grenser.

Internkontrollene har oppgitte verdier på både AAS og ICP-MS, og her er resultatene sammenliknet med ICP-MS metode.

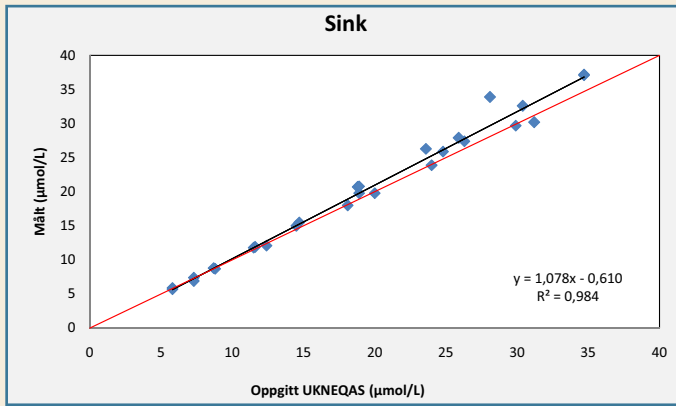
Figur 3-14 viser korrelasjon mellom målte verdier på eksterne kontroller fra UKNEQAS sammenliknet med oppgitte verdier. Oppgitte verdier er middelerdi av alle innsendte resultater fra laboratorier som deltar i programmet (alle metoder).

Tabell 1: Instrumentspesifikasjoner

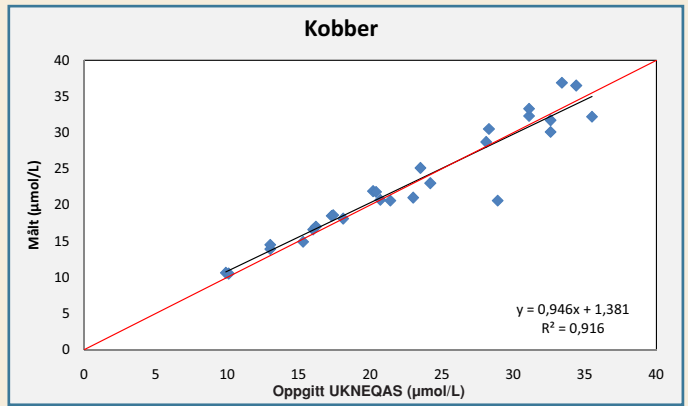
Instrumentspesifikasjoner	
Instrument	Perkin Elmer, Elan® DRC II
Autosampler	ESI, SC-4 FAST med 500 µL loop
Nebulizer	Meinhard® Concentric, quartz
Spray Chamber	Cyclonic, quartz
Torch	Quartz
Sampler/Skimmer Cones	Platinum
RF Power (W)	1500
Scan mode	Peak hopping
Sweeps/Reading	10
Replicates	3
Dwell Time per amu (ms)	50
Integration Time (ms)	1500
Reaksjonsgass (DRC)	Metan for selen i DRC modus
DRC gas flow (mL/min)	0.5 for selen i DRC modus
RPq	0.7 for selen i DRC modus

Tabell 2: Metodespesifikasjoner

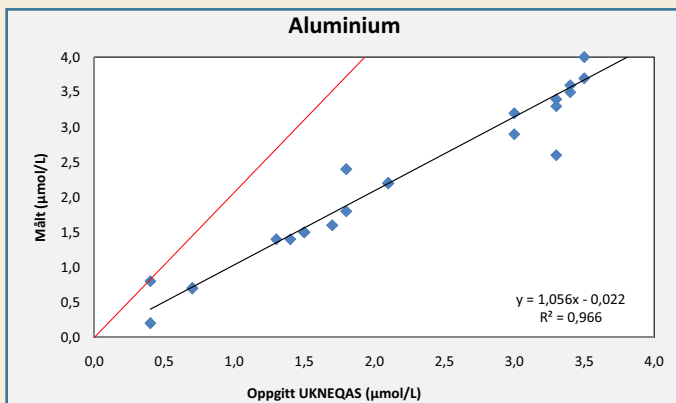
Element	Modus	Isotop	Intern standard
Serum			
Sink	Standard	66	Yttrium (20 µg/L)
Kobber	Standard	65	Yttrium (20 µg/L)
Selen	Standard	82	Rhodium (10 µg/L)
Selen	DRC	78	Rhodium (10 µg/L)
Aluminium	Standard	27	Rhodium (10 µg/L)
Blod			
Bly	Standard	208	Thullium (10 µg/L)
Kadmium	Standard	112	Rhodium (10 µg/L)
Kvikksølv	Standard	200	Thullium (10 µg/L)
Urin			
Sink	Standard	66	Yttrium (20 µg/L)
Kobber	Standard	65	Yttrium (20 µg/L)
Kadmium	Standard	112	Rhodium (10 µg/L)
Kvikksølv	Standard	200	Thullium (10 µg/L)



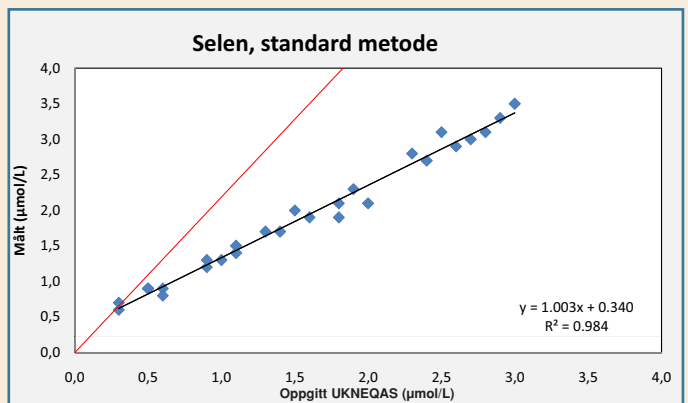
Figur 3: Korrelasjon mellom målt verdi av sink (isotop 66) i serum og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



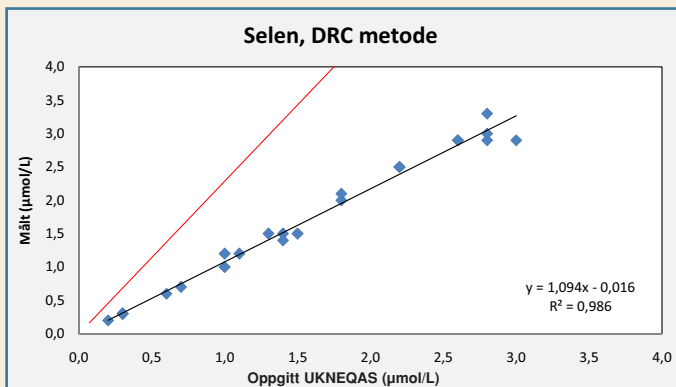
Figur 4: Korrelasjon mellom målt verdi av kobber (isotop 65) i serum og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



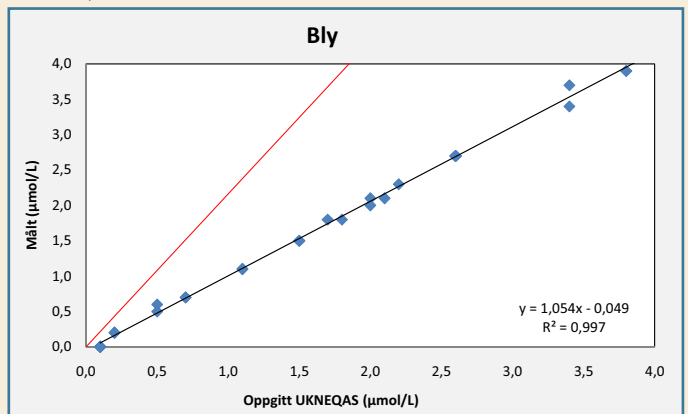
Figur 5: Korrelasjon mellom målt verdi av aluminium (isotop 27) i serum og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



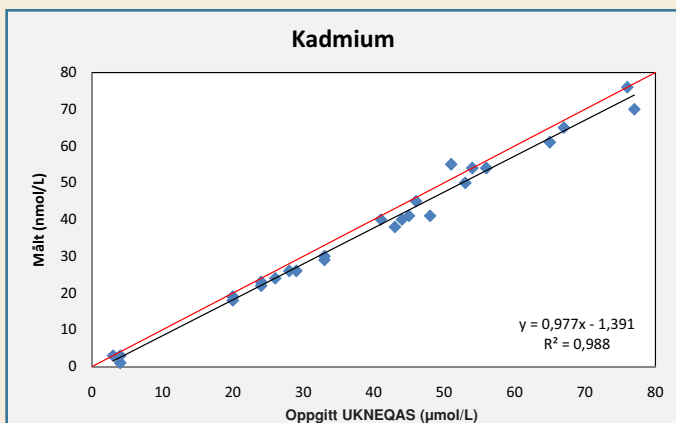
Figur 6: Korrelasjon mellom målt verdi av selen (isotop 82) i serum og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller. Isotop 82 er målt med standard metode.



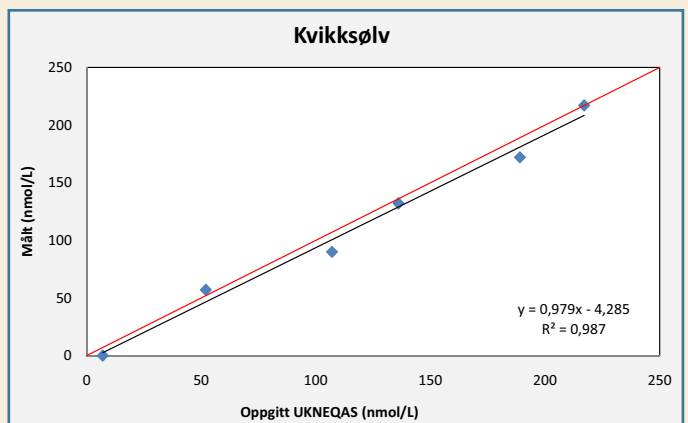
Figur 7: Korrelasjon mellom målt verdi av selen (isotop 78) i serum og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller. Isotop 78 er målt med DRC metode.



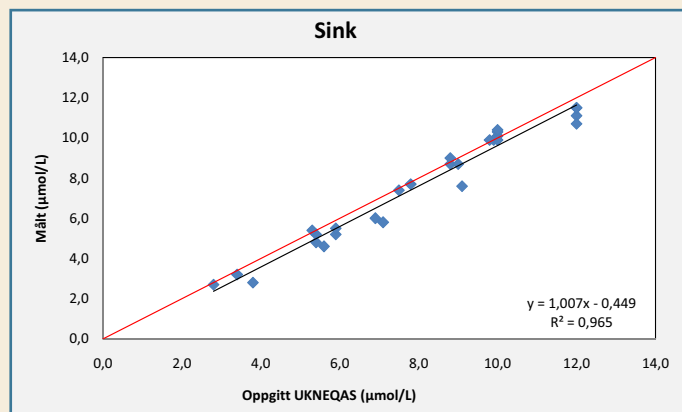
Figur 8: Korrelasjon mellom målt verdi av bly (isotop 208) i blod og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



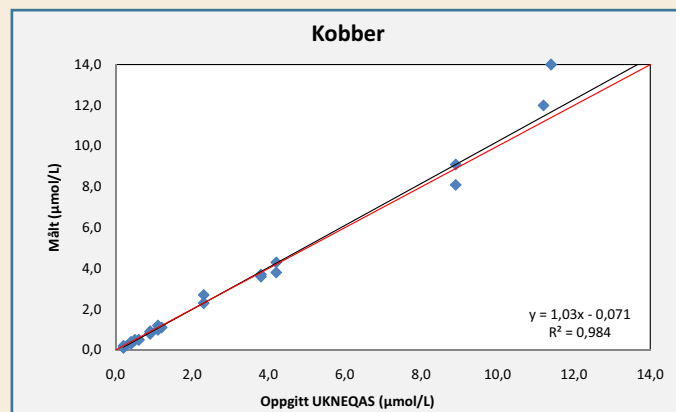
Figur 9: Korrelasjon mellom målt verdi av kadmium (isotop 112) i blod og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



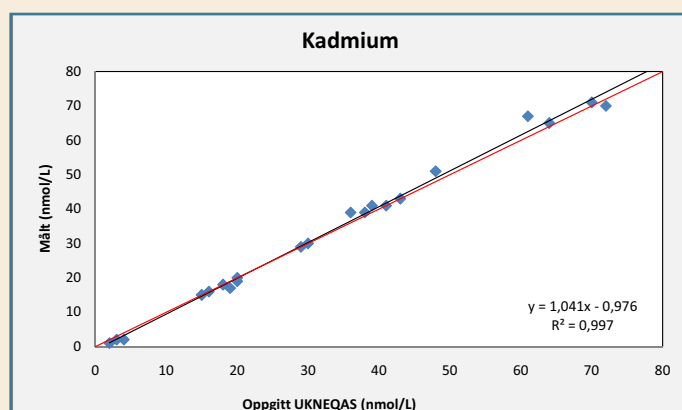
Figur 10: Korrelasjon mellom målt verdi av kvikksølv (isotop 200) i blod og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



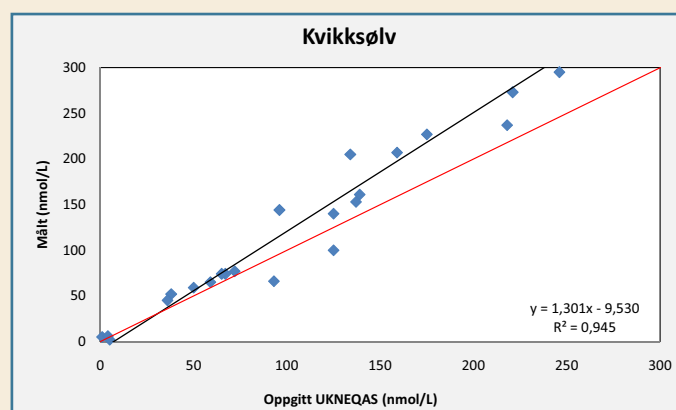
Figur 11: Korrelasjon mellom målt verdi av sink (isotop 66) i urin og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



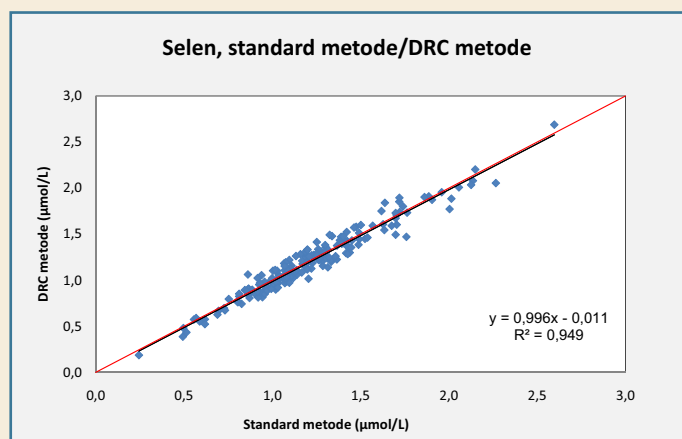
Figur 12: Korrelasjon mellom målt verdi av kobber (isotop 65) i urin og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



Figur 13: Korrelasjon mellom målt verdi av kadmium (isotop 112) i urin og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



Figur 14: Korrelasjon mellom målt verdi av kvikksølv (isotop 200) i urin og oppgitt verdi på UKNEQAS (United Kingdom National External Quality Assessment Service) – eksterne kontroller.



Figur 15: Korrelasjon mellom målt verdi av selen (isotop 78) med DRC metode og selen (isotop 82) med standard metode på 200 serum pasientprøver.

Riktighet i forhold til oppgitt verdi på UKNEQAS-kontroller er varierende, men alle avvikene er akseptable for kliniske rutineanalyser ved Først Medisinsk Laboratorium bortsett fra kvikksølv i urin og selen i serum.

Kvikksølv i urin

Resultater fra eksterne kontroller på kvikksølv i urin viser at vi ligger cirka 30 % for høyt i forhold til oppgitte verdier, men det er stor variasjon mellom de innsendte resultatene. Sammenligning med oppgitte verdier på interne kommersielle kontrol-

ler, viser ikke det samme avviket, og det legges derfor ikke mye vekt på det betydelige avviket på de eksterne kontrollene.

Selen i serum

Resultater fra måling av selen i rutinen (standard metode), gir 0,34 $\mu\text{mol/L}$ for høye verdier i forhold til oppgitte verdier på eksterne kontroller.

Måling av selen med ICP-MS er komplisert, og det er to årsaker til det:

- Selen har høyt ioniseringspotensial, noe som fører til lav sensitivitet på målingene.

- Det er mange interferenser på nesten alle selenisotopene. Isotop 82 er den isotopen som i minst grad er utsatt for interferenser. Det er imidlertid vanskelig å måle veldig lave verdier av isotop 82 på grunn av at den bare utgjør 8,7 % av den totale mengden selen og på grunn av at selen bare delvis ioniseres i plasma. Måling av isotop 78 og isotop 80 er derfor å foretrekke på grunn av deres høyere isotopiske forekomst, henholdsvis 23,8 % og 49,6 %. Disse isotopene har imidlertid samme m/z-ratio som $^{40}\text{Ar}_2^+$. Siden argon brukes som plasmagass, er dette en stor interferens. (6)

Sensitiviteten på målingene bedres ved tilsetning av organiske (karbonholdige) forbindelser som for eksempel butanol (6,7,8).

På Elan® DRC II er problematikken med polyatomiske inter-

Element	N (dager)	Oppgitt verdi (95% konfidensintervall)	Målt middelverdi	CV	N (dager)	N (total)	Oppgitt verdi (95% konfidensintervall)	Målt middelverdi	CV
Serum	Autonorm™ (MI2236x)				Seronorm™ (AP3147)				
Sink	99		13.62 µmol/L	2,6 %	99	455	14.5 – 19.9	14.90 µmol/L	4,9 %
Kobber	99	10 – 25	14.78 µmol/L	1,8 %	99	457	18.5 – 21.9	18.77 µmol/L	5,6 %
Selen	99		0.72 µmol/L	5,2 %	99	457		1.28 µmol/L	4,2 %
Aluminium	46		0.81 µmol/L	8,5 %	46	97		0.80 µmol/L	13,4 %
Blod	Seronorm™ Trace Elements Whole Blood Level 1 (MR4206)				Seronorm™ Trace Elements Whole Blood Level 3 (0512627)				
Bly	49	0.13 – 0.14	0.10 µmol/L	0,0 %	49	135	2.34 – 2.52	2.30 µmol/L	4,6 %
Kadmium	49	6.1 – 7.1	5.8 nmol/L	10,2 %	49	135	92 – 100	91.1 nmol/l	5,0 %
Kvikksølv	49	10.0 – 12.0	11.6 nmol/L	11,5 %	49	135	85 – 93	75.0 nmol/L	5,0 %
Urin	Seronorm™ Trace Elements Urine Blank (OK4636)				Lyphochek® Urine Metals Control Level 2 (69092)				
Sink	37	5.58 – 6.44	6.87 µmol/L	3,2 %	37	83	12.0 – 17.0	14.04 µmol/L	4,7 %
Kobber	37	0.26 – 0.33	0.40 µmol/L	4,1 %	37	83	0.68 – 1.02	0.89 µmol/L	3,9 %
Kadmium	37	2.4 – 3.2	2.3 nmol/L	19,8 %	37	83	106 – 158	141.5 nmol/L	4,4 %
Kvikksølv	37	1.0 – 1.2	0.8 nmol/L	52,7 %	37	83	550 – 820	705.5 nmol/l	11,6 %

Tabell 3: Resultater fra et halvt års rutineanalyse av interne kontroller. Autonorm™, Seronorm™ Trace Element Whole Blood Level 1 og Seronorm™ Trace Element Urine Blank analyseres en gang per dag, mens Seronorm™, Seronorm™ Trace Element Whole Blood Level 3 og Lyphochek® Urine Metals Control Level 2 analyserer for hver tjuende prøve i en serie.

ferenser delvis løst ved hjelp av en reaksjonscelle, Dynamic Reaction Cell™ (DRC™). Figur 2 viser DRC™ som er plassert mellom ioneoptikken og masseanalysatoren på ICP-MS instrumentet. Både masseanalysatoren og DRC™ er kvadropoler, og en Elan® DRC™ II betegnes derfor ofte som et ICP-MS-MS instrument. Ved å tilsette en reaksjonsgass vil DRC™ delvis fjerne polyatomiske interferenser, som er forårsaket av en kombinasjon av plasmagass og prøvematriks bestanddeler, før prøven går inn i masseanalysatoren. Reaksjonsgassen har derfor en annen funksjon enn plasmagassen som brukes for å ionisere prøven. Valget av type reaksjonsgass avhenger av dens evne til å reagere med interfererende ioner og danne ikke-interfererende reaksjonsprodukter med en annen m/z-ratio enn analytten som skal måles. (4)

Siden isotop 82 av selen er målt med standard metode i rutinen og UKNEQAS-kontrollene er bovint serum, kan en mulig interferens fra matriks på isotop 82, være $^1\text{H}^{81}\text{Br}^+$. En massescanning av brom i bovint serum sammenlignet med humant serum, viser at konsentrasjonen av ^{81}Br er cirka fire ganger høyere i bovint enn i humant serum (8). Måling av isotop 78 av selen med DRC metode med metan som reaksjonsgass, vil fjerne denne interferensen (se eget forsøk, figur 7). Figur 6 og 7 viser korrelasjonsplott for henholdsvis isotop 82 målt med standard metode og isotop 78 målt med DRC metode sammenlignet med oppgitt verdi på eksterne kontroller fra UKNEQAS. Figur 15 viser sammenligning av isotop 78 med DRC metode og isotop 82 med standard metode i 200 pasientprøver. DRC metode gir riktigere resultater i forhold til oppgitt verdi på UKNEQAS enn standard metode. Metoden gir imidlertid litt dårligere presisjon på resultatene, noe som skyldes et lavere signal i DRC modus enn i standard modus. Bruk av DRC modus krever også mer komplisert daglig optimalisering av instrumentet. Figur 15 viser at standard metode og DRC metode gir identiske resultater på selen ved analyse av pasient-

prøver. Siden det kun analyseres humant pasientserum ved Først Medisinsk Laboratorium, kan standard metode benyttes i rutinen.

Konklusjon

Metodene som er utviklet for analyse av sporelementer i kliniske prøver på Elan® DRC II, ICP-MS ved Først Medisinsk Laboratorium har vist seg å være enkle og robuste metoder med høy kvalitet og god prøveflyt. Metodene egner seg godt til rutineanalyse av grunnstoffene sink, kobber, selen, aluminium, bly, kadmium og kvikksølv i serum, urin og blod. Siden metodene er enkle og robuste har overgang fra AAS til ICP-MS ført til redusert bemanning, færre driftstopp, bedre analysekvalitet og en enklere hverdag. For å unngå interferens fra argon er det også valgt en enkel metode for analyse av selen ved å måle isotop 82 i standard modus, i stedet for bruk av DRC modus.

Referanser

- Rao AN: Trace Element Estimation – Methods & Clinical Context. Online journal of health and allied science, 2005;1:1 (<http://www.ojhas.org/issue13/2005-1-1.htm>, 17.08.2008)
- Taylor A: Atomic spectrometry and the clinical chemistry of trace elements. J. Anal. Spectrom., 2006, 21, 381-383.
- Sampson B: Clinical application of inductively coupled plasma mass spectrometry. CPD Clinical Biochemistry, 2004, 6, 24-31.
- Thomas R: Practical guide to ICP-MS, USA, Marcel Dekker Inc., 2004.
- Becker JS: Inorganic mass spectrometry, England, John Wiley & Sons Ltd., 2007.
- Gammelgaard B, Jøns O: Determination of selenium in urine by inductively coupled plasma mass spectrometry: interferences and optimization. J. Anal. At. Spectrom., 1999, 14, 867-874.
- Featherstone AM, Townsend AT, Jacobsen GA, Peterson GM: Comparison of methods for the determination of total selenium in plasma by magnetic sector inductively coupled plasma mass spectrometry. Analytica Chimica Acta, 2004, 512, 319-327.
- Sieniawska CE, Mensikov R, Delves HT: Determination of total selenium in serum, whole blood and erythrocytes by ICP-MS. J. Anal. At. Spectrom., 1999, 14, 109-112.