



Vereniging van
Rijnwaterbedrijven

MRI contrast media

Magnetic Resonance Imaging (MRI)
contrast media in het aquatisch milieu



S.A.E. Kools
G.D. Roskam
M.R.A. Verheul
B.J. Pieters

Samenvatting

Waterbeheerders werken aan duurzaam en robuust water en hebben aandacht voor allerlei stoffen in het milieu, waaronder zogenaamde ‘nieuwe stoffen’. Voor de productie van schoon drinkwater is het belangrijk dat gedegen inzicht bestaat in de ontwikkelingen van analysemethoden, het voorkomen van stoffen en de mogelijke humane risico's. Magnetische resonantie (MRI)-contrastmiddelen zijn nog relatief onbekend. De stoffen zouden de productie van drinkwater via natuurlijke zuivering kunnen bedreigen en daarom heeft RIWA een studie laten uitvoeren naar achtergronden zoals gebruik, analysemethoden, voorkomen in het milieu en de risico's voor mens en milieu.

MRI-contrastmiddelen zijn stoffen met magnetische eigenschappen en worden gebruikt bij het maken van scans van weefsels. Het gebruik van MRI-contrastmiddelen in de medische diagnostiek is sterk toegenomen, van 75.000 MRI-voorzieningen in 1993 tot ongeveer 766.000 in 2010. MRI-contrastmiddelen op basis van gadolinium (Gd) worden verreweg het meeste toegepast. De totale Gd-verkoop van MRI-contrastmiddelen werd op ongeveer 833 kg Gd per jaar geschat (data uit 2011). Gd-middelen verlaten het lichaam vooral via de urine en daardoor is de voornaamste route naar het milieu via het riool en de rioolwaterzuivering. Bronnen zijn niet alleen ziekenhuizen maar kunnen ook huishoudens zijn. Omdat het gebruik van Gd in MRI-technieken sterk toeneemt en de verwachting is dat deze trend zich nog enige jaren lijkt door te zetten zullen de milieuconcentraties navenant toenemen; in grondwater en drinkwaterbronnen is Gd reeds aangetoond.

Voor Gd zijn verschillende opwerkings- en scheidingstechnieken, meetmethoden en manieren van dataverwerking sterk in ontwikkeling. Analyses aan Gd zijn veelal gericht op de totaalconcentratie (ICP-MS). Door de data specifiek te verwerken kan men een zogenaamde anomalie aantonen, zoals voor lanthanum of gadolinium. De aanwezigheid van natuurlijke achtergrondconcentraties wordt dan gescheiden van antropogene invloeden. Onderzoek naar de verspreiding van de lanthaniden en Gd in het bijzonder is dus niet alleen van belang vanwege de zorg die om deze groep stoffen bestaat, maar ook omdat deze zo conservatief zijn dat ze zeer goede indicaties zijn voor de verspreiding van gezuiverd afvalwater in het aquatische milieu.

In de waterketen zijn Gd-concentraties aangetoond in afvalwater, oppervlaktewater, rivieren, meren, grondwater, kust- en oceaanwater en drinkwater. Antropogene gadoliniumconcentraties (2,6 tot 19 ng/l) zijn gerapporteerd voor verschillende (voornamelijk Duitse) meetpunten in de Rijn tussen 2010 en 2012. De hoeveelheid antropogeen Gd bovenop de aanvoer via de Rijn (329 - 730 kg) en Maas is via de Nederlandse RWZI's 300 tot 450 kg. In het grondwater van Nederland is antropogeen gadolinium reeds aangetoond met een maximum van ruim 1 µg/l. Studies naar Gd in verschillende Duitse rivieren, effluenten van RWZI's en afvalwater van ziekenhuizen tonen respectievelijk concentraties tot 0,2 µg/l, 1,1 µg/l en 100 µg/l. Uit buitenlandse studies blijkt onder andere dat de concentratie Gd (totaal) het hoogste is in rivierwater (58-86 ng/l), en concentraties in grondwater en ruw drinkwater fors lager zijn (4 tot 32 ng/l). In Nederland blijkt dat in 2011 de antropogene gadoliniumconcentraties bij Lobith variëren tussen 0 (wintermaanden) en 181 ng/l.

Als MRI-middel zijn negen verschillende complexvormen bekend, en een compleet beeld over deze complexvormen ontbreekt voor een specifieke risicobeoordeling. In het algemeen is gesteld dat de Gd-complexvormen stabiel zijn, nauwelijks afbreken in het milieu en ook door een biologische zuivering heen komen. Het vrije Gd-ion kan echter effecten veroorzaken bij proefdieren en mensen. De giftig-

heid van de complexvormen is voor gezonde mensen zeer laag. Lineaire complexvormen zijn echter niet langer toegestaan bij mensen met nierfalen. Van Gd en de complexvormen zijn verder weinig milieugegevens bekend. Algen lijken de meest gevoelige soorten; de acute effectwaarden bevinden zich in de µg/l tot mg/l range.

De tot op heden aangetroffen gehalten blijven ver beneden de drempel van 1 µg/l die in het Donau-, Maas en Rijnmemorandum (DMR-streefwaarde; www.riwa.org) wordt gehanteerd en ook de verwachte stijging lijkt vooralsnog niet tot overschrijdingen daarvan te leiden. Echter, voor een adequate risico-beoordeling is meer inzicht nodig in het milieugedrag en de effecten van Gd-complexvormen. Zo is het nodig om een analysemethode te ontwikkelen die de verschillende complexvormen kan aantonen in water.

Het vrije Gd-ion is sterk toxisch en om die reden verdient vooral ook de mogelijkheid en mate van vrijkomen uit complexvormen aandacht in aanvullend onderzoek. De concentraties waaraan blootstelling plaatsvindt in voedsel en drinkwater liggen ver beneden de verwachte toxische concentraties. Zo dienen mensen vele honderden liters water te drinken, voordat effectconcentraties bereikt worden. Een nadere evaluatie van de effecten van MRI middelen is wel aan te bevelen, zoals conform het Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept, dat kan dienen om een streefwaarde te bepalen voor drinkwater (Schriks et al., 2010). Inzicht in de langdurige blootstelling voor specifieke doelgroepen, zoals kinderen, ouderen en mensen met kans op nierfalen is aanvullend van belang, gezien de bekende (fatale) bijwerkingen bij klinische toepassingen. In vervolgonderzoek naar de risico's dient verder het gezamenlijk voorkomen van de hele groep zeldzame aardelementen te worden betrokken, vanwege hun overeenkomstige werkingsmechanisme.

Inhoudsopgave

| | |
|--|-----------|
| Samenvatting | 2 |
| Inhoudsopgave | 4 |
| 1 Inleiding | 6 |
| 1.1 Achtergrond | 6 |
| 1.2 Doelstelling | 6 |
| 1.3 Werkwijze | 6 |
| 1.4 Over RIWA | 7 |
| 2 Magnetische resonantie (MRI) | 8 |
| 2.1 Medische techniek | 8 |
| 2.2 Magnetische resonantie | 8 |
| 2.3 Gadolinium in MRI middelen | 8 |
| 2.4 Klinische toepassing van Gd | 9 |
| 2.5 Bijwerkingen en effecten | 9 |
| 3 Bronnen en gebruik | 10 |
| 3.1 Gd emissies | 10 |
| 3.2 Gebruik MRI scanners | 10 |
| 3.3 Gebruikshoeveelheden van Gd in MRI middelen | 11 |
| 3.4 Bronnen en verspreiding | 12 |
| 4 Gedrag in het milieu | 13 |
| 4.1 Gd en Gd-complexvormen | 13 |
| 4.2 Chemie van elementair Gd (Gd ³⁺) | 14 |
| 4.3 Gedrag in rioolwaterzuiveringsinstallaties | 16 |
| 4.4 Bioaccumulatie | 17 |
| 4.4.1 Doorgifte van Gd in het aquatische milieu | 17 |
| 4.4.2 Gd in voedsel | 17 |
| 5 Toxiciteit | 18 |
| 5.1 Celtoxiciteit | 18 |
| 5.2 Effecten van Gd ³⁺ | 18 |
| 5.3 Effecten van Gd complexvormen | 20 |

| | | |
|------------------|--|-----------|
| 6 | Analysemethoden | 22 |
| 6.1 | Analysemethoden | 22 |
| 6.2 | Dataverwerking voor watersysteemstudies | 22 |
| 6.2.1 | REE normalisatie | 22 |
| 6.2.2 | Gadolinium anomalie | 23 |
| 7 | Milieuconcentraties | 24 |
| 7.1 | Gd in de waterketen | 24 |
| 7.2 | Gadolinium in het Nederlandse (Rijn)stroomgebied | 25 |
| 7.3 | Gd in grondwater | 26 |
| 8 | Risicobeoordeling | 27 |
| 8.1 | Risico's van Gd in oppervlaktewater | 27 |
| 8.2 | Effecten van andere lanthaniden | 27 |
| 8.3 | Oplossingen | 28 |
| 9 | Conclusie en aanbevelingen | 29 |
| 9.1 | De milieurelevantie van MRI middelen | 29 |
| 10 | Literatuur | 30 |
| 11 | Afkortingen | 37 |
| Bijlage 1 | Verschillende Gd-complexen | |

1.1 Achtergrond

Waterbeheerders werken aan duurzaam en robuust water en hebben aandacht voor allerlei stoffen in het milieu, waaronder zogenaamde ‘nieuwe stoffen’. Voor de productie van schoon drinkwater is het belangrijk dat gedegen inzicht bestaat in de ontwikkelingen van analysemethoden, het voorkomen van stoffen en de mogelijke humane risico’s. Met de continue ontwikkeling van betere analysemethoden kunnen steeds meer soorten stoffen in steeds lagere concentraties worden aangetoond, niet alleen in de grondstof (oppervlakte- en grondwater) maar ook in drinkwater.

Er is speciaal aandacht voor het gebruik van stoffen waarvan de emissies en effecten nog relatief onbekend zijn. De groep van geneesmiddelen krijgt bijvoorbeeld recent veel aandacht, omdat deze stoffen nog weinig tot geen wettelijke normen kennen, maar ook omdat deze een werking kunnen hebben op een laag niveau. Daarbij komt dat het gebruik en dus de emissie naar het grond- en oppervlaktewater toeneemt, onder andere door de ouder wordende bevolking (RIVM, 2008).

Van de groep van geneesmiddelen is bekend dat vooral contrastmiddelen veel worden gebruikt. Recent is bijvoorbeeld aangetoond dat röntgencontrastmiddelen (X-ray) een groot deel vormen van de totale emissie van geneesmiddelen uit ziekenhuizen (STOWA, 2009). Van MRI contrast middelen is dat in mindere mate duidelijk.

1.2 Doelstelling

Omdat de MRI-contrastmiddelen nog relatief onbekend zijn, is een onderzoek gestart naar de achtergronden. Van de MRI contrastmiddelen is bekend dat het gebruik hiervan wijdverspreid is. Door de toenemende vraag naar hoogwaardige medische zorg en de vergrijzing in Europa wordt verwacht dat ook het gebruik van deze middelen toe zal nemen. Dit rapport geeft een overzicht van het gebruik, de bronnen en emissie routes, de analysemogelijkheden, het voorkomen in het milieu en een samenvatting van de het gedrag en de mogelijke effecten in het milieu. Met deze gegevens wordt de kennis vergroot over deze ‘nieuwe stoffen’ in het aquatisch milieu zodat vervolgens bezien kan worden wat dit betekent voor de productie van schoon en veilig drinkwater.

1.3 Werkwijze

Allereerst zijn de verschillende middelen die bij MRI gebruikt worden in kaart gebracht. Veel aandacht is gegeven aan het meest gebruikte bestanddeel, het element gadolinium (Gd). Hiervan zijn de stoffeigenschappen en het gedrag beschreven om vervolgens antwoorden te geven op de doelstellingen in dit onderzoek. Aanvullend is gezocht naar gegevens van de verschillende vormen waarin het element wordt toegepast en de verschillen hiertussen. Bekende bronnen van (peer-reviewed) gegevens hiervoor zijn bijvoorbeeld de WHO (WHO, 1990), de Hazardous Substances Data Bank (Toxnet, 2013) en de wetenschappelijke tijdschriftartikelen via zoekmachines in Scopus, Science Direct en Google Scholar. Voor het (aanvullend) berekenen van stoffeigenschappen is het software programma EPI Suite gebruikt (US-EPA, 2013b).

1.4 Over RIWA

De RIWA- Vereniging van Rivierwaterbedrijven - is ruim 60 jaar geleden opgericht als samenwerkingsverband van Nederlandse waterleidingbedrijven die oppervlaktewater gebruiken voor de bereiding van drinkwater. Sinds 2002 worden binnen de RIWA drie zelfstandige secties onderscheiden voor Rijn, Maas en Schelde, verenigd in een koepel. Elke sectie behartigt de drinkwaterbelangen in zijn stroomgebied: kwaliteitsontwikkeling, onderzoek, rapportage, voorlichting en acties (bron: www.riwa.org). De missie van RIWA is dat het oppervlaktewater een dusdanige kwaliteit kent dat een natuurlijke zuivering volstaat om onberispelijk drinkwater te bereiden. Het oppervlaktewater dient daarom zo min mogelijk belast te zijn met stoffen die daar niet van nature in voorkomen. MRI-middelen zijn stoffen die aandacht vragen omdat ze wellicht leiden tot ongewenste belasting van het oppervlaktewater en derhalve een aanvullende zuivering vragen.



Magnetische resonantie (MRI)

2.1 Medische techniek

In relatief korte tijd heeft een technologische revolutie in de zorg plaatsgevonden en hebben nieuwe technieken de zorg productiever gemaakt. Zo is het aantal patiënten in ziekenhuizen in de afgelopen dertig jaar jaarlijks gestegen, het aantal ziekenhuisbedden is afgenomen, terwijl tegelijkertijd ook de gemiddelde verpleegduur is verkort. De inzet van medische apparatuur, zoals MRI, maar ook röntgen-apparatuur, nierdialyses en operatierobots is hier mede de oorzaak van. Magnetische resonantie (MRI) is een goed voorbeeld van de opkomst van zo'n medische techniek en dit vakgebied is nog steeds in ontwikkeling (Strijkers et al., 2007).

2.2 Magnetische resonantie

De MRI techniek is een ingreep die niet belastend is voor de patiënt en wordt vooral, maar niet exclusief, gebruikt in onderzoek naar bloedvaten en het specifiek opsporen van kanker. De techniek is in staat om weefsel met een nauwkeurigheid tot 1 mm aan te tonen in een klinische omgeving en tot 50 μm in onderzoek (Strijkers et al., 2007). Voor het gebruik van MRI zijn stoffen met magnetische eigenschappen nodig die in een radiogolf of een magneetveld (de MRI scanner) zorgen voor de beeldvorming van organen. MRI-beelden maken het op die manier eenvoudig om abnormale structuren of letsels zichtbaar te maken in allerlei delen van het lichaam, inclusief zenuwstelsel en slagaders.

De aanwezigheid van beschadigd weefsel of tumoren geven de MRI-middelen goed weer doordat hier de middelen doorheen komen en in gezond weefsel niet. De middelen zijn dan te vinden in de tumoren en met de MRI scan wordt de tumor dan in beeld gebracht.

Voor aders zijn lage concentraties al werkzaam, terwijl voor het in beeld brengen van kleine bloedbanen en haarvaten hogere concentraties van de middelen nodig zijn. MRI-middelen passeren de bloed-hersenen barrière niet of nauwelijks, omdat de middelen van nature hydrofiel zijn. De middelen lossen goed op in water, minder goed in vet. Bij normaal functioneren verlaat de stof binnen enkele uren na toediening via de nieren het lichaam en komen de stoffen in de urine en uiteindelijk, in het riool. De MRI contrast media dienen magnetische eigenschappen te hebben en zijn veelal gebaseerd op gadolinium (Gd), ijzeroxides (FeO) of andere verbindingen met een ijzergehalte. Ook is steeds meer onderzoek gericht op de inzet van Gd- en Fe-nanodeeltjes of transporteiwitten die ervoor zorgen dat de middelen naar een specifiek weefsel worden gebracht (Strijkers et al., 2007).

2.3 Gadolinium in MRI middelen

Van de MRI contrast middelen zijn de Gadolinium (Gd) gebaseerde middelen veruit het meest gebruikt. Gadolinium is een element uit de reeks "Lanthaniden" in het periodiek systeem. Dit zijn zeldzame aardelementen die ook wel worden aangeduid met een eigen, gemeenschappelijke notatie (Ln). De reeks bevat atoomnummer 58 tot en met 71, waarvan voor allen bekend is dat ze hun elektronen af kunnen staan en een driewaardig ion vormen (Ln^{3+}). Zeldzame aardelementen (in het Engels "Rare Earth Elements, REE) is eigenlijk een vreemde term, want de middelen zijn niet zeldzaam en komen niet uitsluitend als aarde (oxide) voor (Maas en Botterweg, 1993). Toch is deze term het meest gangbaar en dus relevant bij het doorzoeken van de literatuur.

2.4 Klinische toepassing van Gd

In de toepassing als MRI middel wordt het driewaardig Gd-ion niet als zodanig toegepast, omdat het in deze vorm giftig kan zijn. Om die reden zijn verschillende Gd middelen beschikbaar op de markt. Van de complexvormen zijn verschillende vormen te onderscheiden: macrocyclische, zoals gadobutrol (merknaam Gadovist) en lineaire complexvormen zoals gadopentetate dimeglumine (Gd-DTPA, merknaam Magnevist). In het volgende hoofdstuk staan de verschillende vormen, marktnamen en chemische structuur samengevat in tabelvorm.

2.5 Bijwerkingen en effecten

Het Gd-ion kent een sterke interactie met calciumkanalen in celmembranen (Krasnow, 1972; Bourne et al., 1982) en kan neerslaan in vooral de lever bij een pH hoger dan 6 (zoals in Evans, 1990; Durbin et al., 1956; Magnusson, 1963, Neubert et al., 2008). Om die reden wordt Gd vooral toegediend in een ingekapselde vorm waardoor het ion meer dan 100 maal minder giftig wordt (bijv. Bousquet et al., 1988, Penfield en Reilly Jr., 2007).

Enkele middelen, vooral lineaire complexvormen, kwamen de laatste jaren negatief in de aandacht bij de (inter)nationale commissies voor de toelating van geneesmiddelen op de markt, zoals in Nederland bij CBG-MEB en internationaal bij WHO (WHO, 2010). Na jaren van studies en gedocumenteerde sterfgevallen werd door de fabrikanten toegegeven dat gadopentetaat dimeglumine bevattende MRI-contrastvloeistoffen middelen inderdaad soms fatale effecten kunnen veroorzaken bij patiënten met ernstige nierinsufficiëntie. Deze patiënten kennen een verhoogd risico op de ziekte Nefrogene Systemische Fibrose (NSF), ook bekend als Nefrogene Fibroserende Dermopathie (NFD). De symptomen van NDF/NSF zijn het sterk toenemen van weefsel, zoals op de huid en het bindweefsel in het gehele lichaam. Uiteindelijk kan dit sterk toenemen en fataal aflopen voor patiënten.

De middelen Optimark, Omniscan, Magnevist, Magnegita en Gado-MRT ratiopharm zijn om die redenen op de markt met restricties voor patiënten met ernstige nierproblemen, patiënten met een (geplande) lever transplantatie en pasgeboren baby's tot 4 weken.



Bronnen en gebruik

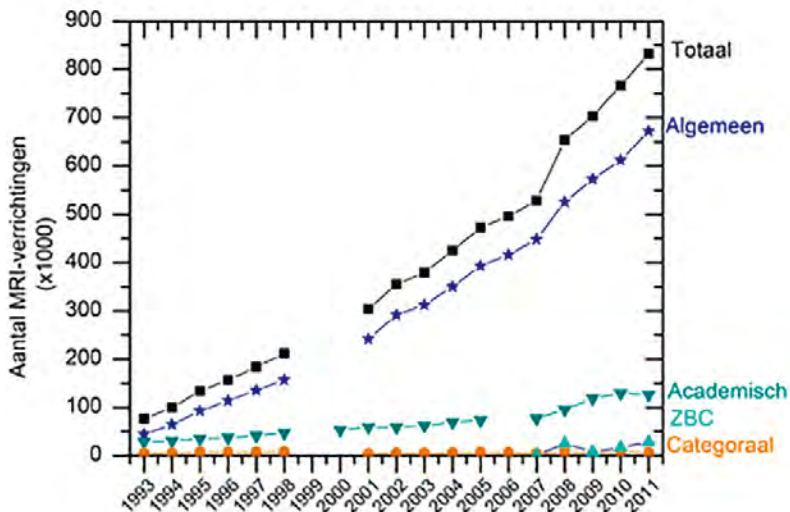
3.1 Gd emissies

De gebruikshoeveelheden in MRI middelen en uiteindelijke emissies naar het riool in Nederland van Gd zijn nog niet eerder goed in beeld gebracht. In een rapportage uit begin jaren 90 van de vorige eeuw door het toenmalige RIZA staat het gebruik van MRI contrastmiddelen niet vermeld als een mogelijke bron van gadolinium (Maas en Botterweg, 1993). Wel worden hier de volgende bronnen genoemd, zoals de verwerking van lanthaniden uit gesteentes en het gebruik in de industrie (olieraffinage, verlichting en kleurentelevisies). In deze studie werd vooral fosfaaterts als bron aangemerkt, vooral bij de productie van kunstmest en veevoeder. Het is echter de verwachting dat door het gebruik van de MRI scanners het Gd gebruik sterk toegenomen is en de industriële emissie momenteel verreweg overtreft.

3.2 Gebruik MRI scanners

Meer dan dertig jaar geleden is de eerste MRI scan geïntroduceerd en momenteel wordt MRI regulier toegepast in klinisch onderzoek. Van een studie van het RIVM is bekend dat het aantal MRI-voorzieningen in ziekenhuizen sterk is toegenomen vanaf 1993. De toename zet nog altijd door. In 1993 waren er ongeveer 75.000 MRI voorzieningen en in 2010 was dit opgelopen tot ongeveer 766.000, zie figuur 3.1 (RIVM, 2013).

Uit een overzicht door de Nederlandse ziekenhuizen blijkt dat Nederland in 2011 en 2012 een hoge dichtheid van MRI scanners in ziekenhuizen kent, meer dan gemiddeld in Europa (NVZ, 2012). Alleen Denemarken heeft meer MRI-scanners dan Nederland. Op het aantal uitgevoerde scans scoort Nederland 'gemiddeld' in vergelijking met de andere Europese landen, terwijl Duitsland het laagste aantal scans per 1.000 inwoners uitvoert. Omdat deze gegevens afkomstig zijn van ziekenhuizen zijn de scans in privéklinieken hierin niet opgenomen.



Figuur 3.1 Aantal MRI-onderzoeken in de jaren 1993 tot en met 2010 (Overgenomen van: RIVM website, 2013): algemene ziekenhuizen, academische ziekenhuizen, categorale instellingen, zelfstandige behandelcentra en totaal.

3.3 Gebruikshoeveelheden van Gd in MRI middelen

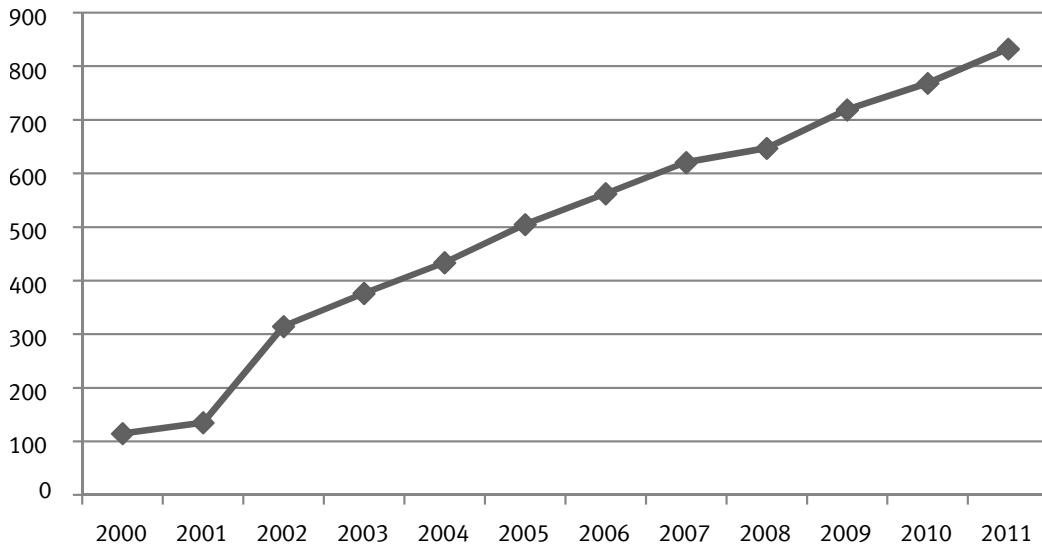
Het is bekend dat per behandeling een relatief hoge dosis nodig is (0,1–0,3 mmol/kg lichaamsgewicht, ongeveer 1–3 g Gd per gemiddelde volwassen patiënt). Voor inzicht in de daadwerkelijke gebruikshoeveelheden van het Gd in MRI-middelen is voor deze rapportage contact gezocht met Farminform BV, een organisatie die leverancier is van omzetinformatie voor de farmaceutische bedrijfstak (<http://www.farminform.nl/>). Deze organisatie heeft verkoopgegevens over de periode 2006-2011 aangeleverd per toedieningsvorm, maar zonder merknaam, bedrijfsgegevens of andere informatie vanwege bescherming van de privacy en bedrijfsbelangen. Van de complexvormen is overigens in het volgende hoofdstuk meer informatie in detail opgenomen in tabelvorm (tabel 4.2). De aangeleverde gegevens zijn teruggerekend naar de hoeveelheid Gd in kg, zodat de hoeveelheden onderling vergeleken en opgeteld kunnen worden (tabel 3.1).

De verkoopgegevens van Gd houdende middelen laten zien dat het gebruik van de verschillende MRI-middelen wisselt in de periode (tabel 3.1). Ook is te zien dat het totaal gebruik van de gadolinium houdende middelen de afgelopen jaren duidelijk toeneemt (figuur 3.2). De totale Gd verkoop in het jaar 2011 was 833 kg Gd, duidelijk meer dan de 563 kg in het jaar 2006, het eerste jaar waarvan de gegevens beschikbaar kwam. De verkoop van de middelen is dus in lijn met de toenemende inzet van de MRI techniek in het algemeen. Het eerder genoemde gemiddelde van ca 1 g per behandeling levert een totaal van ca. 800 kg op aangezien het totaal aantal behandelingen ca. 800.000 is (RIVM, 2013), hetgeen overeenkomt met de geleverde hoeveelheid (tabel 3.1).

Tabel 3.1: Verkoopcijfers van de verschillende Gd-houdende middelen. De gegevens zijn aangeleverd door Farminform BV, teruggerekend naar kg Gd en uitgesplitst over verschillende jaren.

| Middel (kg Gd) | 2006 | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 |
|--------------------------|------------|------------|------------|------------|------------|------------|
| Gadobeenzuur | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 | 0 |
| Gadobutrol | 15 | 24 | 104 | 142 | 168 | 188 |
| Gadodiamide | 95 | 84 | 42 | 13 | 5 | 8 |
| Gadofosveset/Trinatricum | 0 | 0 | 1 | 1 | 0 | 0 |
| Gadopentetinezuur | 251 | 272 | 143 | 79 | 28 | 20 |
| Gadoteerzuur | 181 | 217 | 333 | 451 | 533 | 579 |
| Gadoteridol | 21 | 24 | 24 | 32 | 34 | 36 |
| Gadoxetaat-dinatrium | 0 | 0 | 0 | 1 | 1 | 1 |
| Totaal Gd (kg) | 563 | 621 | 647 | 719 | 769 | 833 |

Ook het wereldwijde gebruik van de middelen is geschat, zoals door Kümmerer en Helmers (2000) en Kulaksiz en Bau (2011). Het totaal aantal MRI behandelingen met Gd-DTPA werd op 100 miljoen geschat op september 2009 (Kümmerer en Helmers, 2000). Voor het jaar 2005 werd geschat dat ca. 20 miljoen behandelingen wereldwijd werden toegepast, een aantal wat sindsdien waarschijnlijk verdubbeld kan zijn als de Nederlandse cijfers indicatief zijn voor de rest van de wereld. Daarnaast kent de MRI techniek nog steeds een groeiend aantal indicaties waarbij de techniek wordt ingezet. Mede gezien de ontwikkeling van Gd-houdende nanotechnologie om tot verdere ontwikkeling te komen is de verwachting dat de groei van het Gd gebruik in de komende periode nog verder doorzet (Strijkers et al. 2007). Gezien de vergrijzing en druk op de zorg in Nederland en West-Europa is dat beeld ook zeer waarschijnlijk.



Figuur 3.2 Totale verkoopcijfers in Nederland, genormaliseerd naar kg Gd per jaar. Bron gegevens: Farm-inform BV en verwerkt door de auteurs van dit rapport.

3.4 Bronnen en verspreiding

Gd-middelen verlaten het lichaam vooral via de urine en daardoor zal de voornaamste route naar het milieu via het riool en de rioolwaterzuivering zijn. Vanuit de Nederlandse onderzoeken naar de emissies van geneesmiddelen is bekend dat niet alleen het ziekenhuis maar ook de huishoudens een bron zijn (STOWA, 2009; STOWA, 2011). Doordat MRI technieken bij de diagnose worden ingezet en patiënten vrij snel het ziekenhuis verlaten, kan ook worden verwacht dat de middelen vooral in het huishoudelijk afvalwater aangetroffen zullen worden en kent het een diffuse verspreiding. In de volgende hoofdstukken staan het gedrag, het voorkomen en mogelijke effecten (toxiciteit) beschreven met de nadruk op het aquatische milieu.

4.1 Gd en Gd-complexvormen

Gadolinium heeft atoomnummer 64 en komt veelal voor als driewaardig ion (Gd^{3+} ; Tabel 4.1). Het komt in de natuur niet voor als vrij element, maar als bestanddeel van diverse mineralen waarin ook andere lanthaniden worden aangetroffen. Het natuurlijk Gd komt vrij bij de verwerking van gesteentes en bodemerrosie (Toxnet, 2013; Maas en Botterweg, 1993).

Als MRI middel zijn negen verschillende complexvormen bekend bij de WHO en opgenomen in het zogenaamde “Anatomical Therapeutic Chemical (ATC) classification system”. Deze negen kennen dus een bijhorende ATC-code (Tabel 4.2; WHO, 2013). Van de volgende vijf complexvormen is de algemene humane toxicologische informatie van deze groep beschreven in de Hazardous Substances Data Bank, een database met informatie over stoffeïgenschappen en milieugedrag: gadopentetate dimeglumine, gadobentate diglumine, gadodiamide, gadoteridol en gadoversetamiden (Toxnet, 2013). Van de verschillende complexvormen zijn nauwelijks specifieke eigenschappen en gegevens over het milieugedrag beschikbaar of niet eenvoudig te verkrijgen. Om die reden blijft het beschrijven van deze aspecten veelal op het niveau van de lanthaniden in het algemeen, de Gd^{3+} -gebaseerde eigenschappen in het bijzonder, en minder specifiek op de verschillende complexvormen.

Tabel 4.1 Eigenschappen Gadolinium element (Gd) (Toxnet, 2013; Wikipedia, 2013).

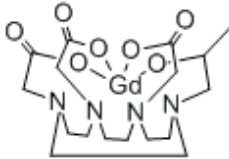
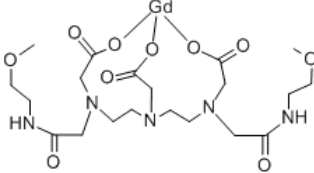
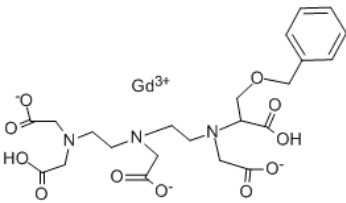
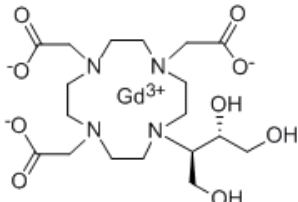
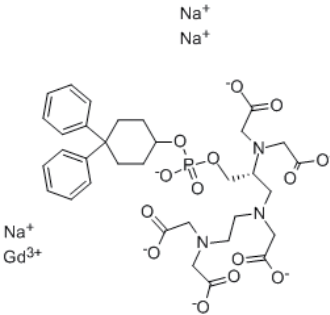
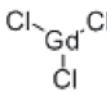
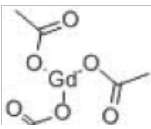
| | |
|------------------|---------------------------------------|
| Naam | Gadolinium |
| Symbool | Gd |
| Atoomnummer | 64 (groep lanthaniden) |
| Molecuul gewicht | 157,25 |
| Kleur | Zilverachtig metaal |
| Kristalvorm | Hexagonaal |
| Kookpunt | 3273 °C |
| Smeltpunt | 1313 °C |
| Dichtheid | 7,90 g/cm ³ |
| Oplosbaarheid | Goed in verdund zuur |
| Isotopen | 30 bekende, 6 stabiel, 1x radioactief |

4.2 Chemie van elementair Gd (Gd³⁺)

Jones (1997) toont aan dat vooral de cation exchange capacity (CEC) en de pH de adsorptie aan bodemdeeltjes sterk stuurt, analoog aan de zware metalen. Gd is echter geen zwaar metaal en vormt chemisch gezien een aparte groep (tabel 4.1). Om die reden kunnen niet alle eigenschappen en gedrag van de metalen worden toegepast op Gd. Driewaardig Gd (hydroxide) lost bijvoorbeeld bijna 10,000 keer beter op in water ($1,882 \times 10^{-5}$ g/100 ml) dan driewaardig ijzer ($2,097 \times 10^{-9}$ g/100 ml). Wel kan Gd als driewaardig ion interactie vertonen met allerlei andere liganden, zoals organische deeltjes in water en het kan in water oxides vormen Maas en Botterweg (1993). Deze auteurs beschrijven verder voor de verschillende lanthaniden de oplosbaarheid, de sorptie aan vaste fasen, complexvorming en de consequenties voor het voorkomen in het milieu. De conclusies hieruit zijn dat lanthaniden in chemische interacties vooral concurrentie ondervinden van de dominante hoofdkationen (Na, K, Mg en Ca) en dat bij de complexvormen in het milieu vooral Fe en Mn oxides gastheerfasen zijn. De verspreiding zal vooral gestuurd worden door binding aan deeltjes en concentraties van het vrije ion zullen zeer laag zijn. Deze gedachte lijkt te worden ondersteund omdat de verwerking en uitloging van diverse lanthaniden door de vorming van complexen met vooral ijzeroxides aangetoond is (Protano en Riccobono, 2002).

Tabel 4.2 Gadolinium en complexvormen (Toxnet, 2013; Wikipedia, 2013; WHO, 2013).

| Gadolinium (shape) | CAS no. ATC code | Molecular weight | Chemical formula (brandname, producer) | Chemical structure |
|--|---------------------------------------|------------------|---|--------------------|
| Gadolinium | (elemental) | | Gd | |
| Gadopentic acid Gadolinium DTPA | 80529-93-7 Vo8CA01 | 547,57 | C ₁₄ H ₂₀ GdN ₃ O ₁₀ (Magnevist, Bayer) | |
| Gadopentetate dimeglumine | 86050-77-3 Vo8CA01 | 938,02 | C ₂₈ H ₅₄ GdN ₅ O ₂₀ | |
| Gadoterate meglumine or Gadoteric acid | 72573-82-1 92923-44-9 Vo8CA02 | 558,64 | C ₁₆ H ₂₅ GdN ₄ O ₈ (Dotarem, Guerbet) | |
| Gadodiamide | 122795-43-1 131410-51-0 Vo8CA03 | 591,67 | C ₁₆ H ₂₈ GdN ₅ O ₉ (Omnis-can, GE Healthcare) | |

| Gadolinium (shape) | CAS no. ATC code | Molecular weight | Chemical formula (brandname, producer) | Chemical structure |
|---|---------------------------------------|------------------|--|--|
| Gadoteridol | 120066-54-8 Vo8CAo4 | 558,68 | $C_{17}H_{29}GdN_4O_7$ (ProHance, Bracco) |  |
| Gadoversetamide | 131069-91-5 Vo8CAo6 | 661,77 | $C_{20}H_{34}GdN_5O_{10}$ (Opti-MARK, Mallinckrodt) |  |
| Gadobenate dimeglumine or Gadobenic acid (Gd-BOPTA) | 113662-23-0 127000-20-8 Vo8CAo8 | 667,72 | $C_{22}H_{28}GdN_3O_{11}$ (MultiHance, Bracco) |  |
| Gadobutrol | 138071-82-6 Vo8CAo9 | 604,71 | $C_{18}H_{31}GdN_4O_9$ (Gadovist, Bayer Shering Pharma) Gadavist, Bayer Healthcare) |  |
| Gadofosveset trisodium | 193901-90-5 Vo8CA11 | 975,88 | $C_{33}H_{40}GdN_3Na_3O_3P$ (Vasovist, Ablavar) |  |
| Andere vormen | | | | |
| Gadolinium chloride | 10138-52-0 | 263,61 | $GdCl_3$ |  |
| Gadolinium acetate | 16056-77-2 | 334,38 | $Gd(CH_3CO_2)_3 \cdot xH_2O$ |  |

4.3 Gedrag in rioolwaterzuiveringsinstallaties

Door de eigenschappen van het driewaardig Gd-element is het hoogstwaarschijnlijk dat het element in het milieu niet in vrije vorm voorkomt en vooral gebonden aan deeltjes (organisch materiaal) te vinden zal zijn. In het algemeen is gesteld dat de Gd complexvormen stabiel zijn, nauwelijks afbreken in het milieu en ook door een biologische zuivering heen komen (Toxnet, 2013).

Met enkele complexvormen zijn laboratoriumproeven uitgevoerd naar de mate van biologische afbraak. In standaard testen (OECD richtlijn 301E) werden complexvormen in de tijd gevolgd (Neubert et al, 2008): De complexvormen waren: gadopentetate dimeglumine, gadobutrol, gadoxetic acid disodium en gadofosveset trisodium. De resultaten laten zien dat de (micro)biologische afbraak alleen een rol speelt voor het complex gadopentetate dimeglumine, waarschijnlijk door de aantasting van het meglumine. Ook is gesteld dat de afbraak pas meetbaar was tussen dag 15 en dag 21, en dat ongeveer 40% was afgebroken na 43 dagen. Het vrije Gd ion was niet aangetoond, dus werd geconcludeerd dat het complex niet was aangetast. De andere complexvormen gadobutrol, gadoxetic acid disodium and gadofosveset trisodium zijn gekenmerkt als niet eenvoudig afbreekbaar ('not readily biodegradable'). Ook werd met deze test duidelijk dat geen enkel complex een negatief effect heeft gehad op de microbiologie (Neubert et al, 2008).

Door de interactie met ijzer(3+)oxides zou het Gd kunnen vrijkomen bij het toepassen van ijzer bij floculatietechnieken en bij bijvoorbeeld de dosering van ijzer in de zuivering met zandfilters (Kümmerer, 2001). Ook is bekend dat het Gd-DTPA complex interacties vertoont met koper en zink, en beide metalen bevinden zich in afvalwater (Tweedle en Kumar, 1999; Kümmerer, 2001). De positieve samenhang tussen lanthaniden en ijzer is aangetoond in uitloogexperimenten en bij metingen aan lanthaniden en ijzeroxides (Protano en Riccobono, 2002).

Uit de gegevens aan Nederlandse metingen aan (totaal) Gd kon worden opgemaakt dat de 'verwijdering' in het huishoudelijk en ziekenhuis afvalwater tussen 40 en 63% was (STOWA, 2009). Dit verschil tussen influent en effluent is een grove indicatie voor verwijdering omdat hier niet volledig rekening gehouden is met de verschillen in debiet en de verschillen in de kwaliteit van de metingen. Uit andere metingen blijkt nog duidelijker dat Gd inderdaad door conventionele zuiveringen heen komt (bijv. Bau en Dulski, 1996; Verplanck et al., 2010; Barber et al., 2012; Telgmann et al., 2012). Een gedetailleerde studie met kleinere batch experimenten en metingen aan een conventionele zuivering laten een consistent verwijderingspercentage zien van minder dan 10% van de totale Gd vracht (Telgmann et al., 2012).

Slechts enkele voorbeelden uit de literatuur gaan specifiek in op de verschillende Gd complexvormen. Verplanck et al. (2010) suggereerde dat de Gd complexvormen stabiel blijven in het zuiveringsproces, terwijl de studie van Telgmann et al. (2012) indicaties geeft dat de complexvormen kunnen veranderen tijdens het zuiveringsproces. In het effluent in deze laatste studie werd namelijk een afwijkend patroon gezien in het analytische spectrum en drie species bleven (nog) onbekend. Er is voorgesteld om een methode te ontwikkelen om deze met meer zekerheid te kunnen bepalen.

Onderzoek aan het bepalen van de verwijderingsbijdrage door de inzet van andere technieken laat zien dat Gd met coagulatie en microfiltratie niet of nauwelijks wordt verwijderd (Siegrist en Joss, 2012). De grootste reductie vindt plaats door RO membranen, waarbij meer dan 99% wordt verwijderd (Siegrist en Joss, 2012; Lawrence en Bariel, 2010).

4.4 Bioaccumulatie

4.4.1 Doorgifte van Gd in het aquatische milieu

De werking van de MRI-middelen is erop gebaseerd dat deze in een (gezond) lichaam eenvoudig en snel worden uitgescheiden. Het is dus in het algemeen niet te verwachten dat Gd-complexvormen in de voedselketen ophopen en hierdoor mensen bereiken. Van gadoteridol zijn de volgende eigenschappen bekend: de log Kow is -20,78 en de log Koc is -11,7. Bij lage log-Kow waarden wordt geen bioaccumulatie verwacht. Dit wordt inderdaad bevestigd door lage bioaccumulatie waarden (bioconcentratiefactor BCF; gehalte in organisme t.o.v. gehalte in water) uit verschillende experimenten (Toxnet, 2013).

De opname wordt sterk bepaald door de vorm waarin het Gd voorkomt, als vrij element of als complex (Hao et al., 1997). Experimenten met de alg *Chlorella vulgaris* lieten zien dat een BCF berekend kon worden van 0,38 (met ligand) tot 6,36 (geen ligand) (Hao et al., 1997). De adsorptieprocessen, zoals de Freundlich isotherm, beschrijven deze relatie goed. In andere studies is de opname van het element Gd het sterkst aangetoond voor kroos, meer dan voor watervlooien, schaaldieren en vissen (Yang et al. 1999). Opname door de karper (*Cyprinus carpio*) is laag en vergelijkbaar met die van het lichtere lanthanum (La) (Tu et al., 1994).

In het Rijn-Maas stroomgebied zijn zes locaties bemonsterd om vast te stellen wat de opname van lanthaniden is in de vlokreeft *Corophium volutator*. In het milieu was de BSAF waarde voor deze stof en soort 0,072 en in laboratorium studies was deze waarde 0,378, wat verklaard kan worden door de adaptatie van de organismen in het laboratorium (Moermond et al., 2001) De BSAF waarde is de zogenaamde 'biota sediment bioaccumulation factor' (BSAF), de concentratie in biota (in mol/kg droge massa) gedeeld door de concentratie in sediment (mol/kg). Op basis van de gevonden BSAF-waarden lijkt de opname dan ook klein te zijn.

4.4.2 Gd in voedsel

De doorgifte van Gd vanuit MRI middelen via het aquatische milieu naar mensen is nog beperkt en hoofdstuk 7 geeft aandacht aan de milieuconcentraties. Wel is enige aanvullende literatuur bekend over de bijdrage via de opname via voedsel, vooral van La en in mindere mate Gd. Vooral het telen van gewassen op bodems met een natuurlijke hoge concentratie van deze elementen en het voorkomen in kunstmest heeft aandacht in de literatuur (een uitgebreid overzicht staat in Redling, 2006). De concentraties van zeldzame aardelementen in de bodem wordt namelijk verhoogd door de toepassing van kunstmest, al is de concentratie nog steeds relatief laag (range 0,23 – 8,71 mg/kg uit Redling, 2006). De afgifte van de bodem is relatief beperkt, maar gewassen op bodems met deze elementen vertonen verhoogde concentraties, al wisselt het sterk van gewas tot gewas (Redling, 2006). Doorgifte factoren van bodem naar plant zijn laag en wisselen van 0,04 tot 0,09 (overzicht in Redling, 2006) De opname vindt vooral plaats door de zogenaamde hyperaccumulatoren, zoals varens, waarin de elementen meer te vinden zijn in de steel, dan in de wortels (Wei et al, 2001). Het monitoren van Gd in bodem en vooral planten is dan ook gesuggereerd als een goede indicator voor het veilig toepassen van kunstmest in China (Wei et al., 2001; Redling, 2006).

Samenvattend is de opname vanuit de bodem van deze groep elementen door planten en (voedings) gewassen aangetoond, maar is de doorgifte door de voeding naar mensen zeer beperkt. Zelfs bij een hoge kunstmestgift leidt deze factor niet tot een duidelijke toename in de voedselketen (Redling, 2006). De blootstellingsroute via (drink)water is dus in potentie een relevante factor en wordt in hoofdstuk 7 verder toegelicht.

5.1 Celtoxiciteit

Om een goed begrip te hebben van de toxiciteit is inzicht in de verschillende Gd-complexvormen nodig. De vorm bepaalt het metabolisme, de mate van uitscheiding, en de mate van beschikbaarheid van het vrije Gd-ion.

In de vrije vorm is Gd toxisch voor cellen en vormt het een groter gevaar dan de complexvorm. Uit dierstudies kon een Lethale Dosis (LD₅₀) tussen 100 en 200 mg/kg berekend worden, terwijl de complexvormen meer dan 100x minder toxisch zijn (Toxnet, 2013). Van het vrije Gd is aangetoond dat het vooral interactie vertoont met calcium en celmembranen (zie voor een overzicht Redling, 2006 en Kulaksiz en Bau, 2013). Gd als gadolinium chloride (GdCl₃) zou verder ook effecten hebben op levercellen, alhoewel dat effect niet kon worden bevestigd in een studie met vissencellen (Laville et al., 2004). Voor patiënten met (risico op) nierfalen kunnen de Gd houdende middelen ernstige gevolgen hebben, zoals het eerder beschreven nierfalen (NSF/NFD).

Omdat het gadoliniumcomplex in het menselijk lichaam wordt toegepast is relatief veel bekend over de farmacologie en effecten op humane cellen uit (pre-)klinisch onderzoek. De Gd middelen worden als complex toegediend en worden in het algemeen als veilig toepasbaar beschouwd. Deze middelen zijn toegestaan in een dosis van 0,1 tot 0,3 mmol/kg lichaamsgewicht (Toxnet, 2013). De toxiciteit van complexvormen is voor gezonde mensen zeer laag (Toxnet, 2013), vooral doordat het complex relatief eenvoudig en snel uitgescheiden worden door de nieren. De complexvormen zijn namelijk hydrofiel (lossen op in water), zijn zeer stabiel en worden na toediening grotendeels onveranderd teruggevonden in de urine. Uit klinische studies blijkt dat meer dan 95% wordt uitgescheiden (Strijkers et al., 2007). Het is echter ook aangetoond dat Gd ionen kunnen worden opgenomen in lever en botten. Dit kan worden verklaard uit het openbreken van de complexvormen (Kasokat en Urich, 1992). Uit deze studies blijkt dat dit het minste optreedt bij de cyclische vormen. Frenzel et al. (2008) toonden aan dat na 15 dagen van incubatie van menselijk bloed met verschillende soorten Gd-complexvormen het vrij Gd(III) te meten was tot 15-30% van de dosis. Alhoewel het hier een niet realistische nabootsing van blootstelling betreft, is het opmerkelijk dat een dergelijk hoog percentage vrij Gd vrijkomt.

5.2 Effecten van Gd³⁺

Algen zijn de meest gevoelige soorten (o.a. Neubert et al., 2008). Het ecotoxicologisch onderzoek aan de zeldzame aardelementen is vooral uitgevoerd met het Gd in zoutvorm. De acute effectwaarden bevinden zich in de µg/l tot mg/l range (tabel 5.1). Het Maximaal Toelaatbaar Risico (MTR waarde) dat is afgeleid bevindt zich in de range van een (natuurlijke) achtergrondwaarde verhoogd met 4,7 µg/l (zoutwater) of 60 µg/l (Tabel 5.2; overgenomen van het RIVM en onderbouwd in Sneller et al., 2000). Het Maximaal Toelaatbaar Risiconiveau (MTR) is de concentratie van een stof in water, sediment, bodem of lucht waar beneden geen negatief effect is te verwachten. Deze MTR is afgeleid voor zowel zoet- als zoutwater (Sneller et al., 2000; Tabel 5.1). Het RIVM rapport waarin het MTR wordt onderbouwd voor Gadolinium en andere zeldzame aardelementen maakt gebruik van een aantal (Nederlandse) studies (Sneller et al., 2000). De acute toxiciteit staat vermeld van de watervlo (*Daphnia magna*: EC₅₀-48h: 6,8 mg/l) en zebravis (*Brachydanio rerio*: EC₅₀-96h: 19 mg/l). In een studie van RIZA (Maas en Botterweg, 1993) staat een literatuuronderzoek aangevuld met TNO onderzoek aan lanthaniden inclusief Gd. Hier is samengevat dat vooral onderzoek aan La bekend is. Daarom is aanvullend onderzoek aan zoutwater organismen uitgevoerd met (onder andere) het Gd als chloridezout. Dit zout is toegevoegd aan een zoutwater testsysteem met *Acartia tonsa* (mariene copepode) of de zoetwatergup (*Poecilia reticulata*) in concentraties van 5,6 tot 100 mg/l. De hieruit afgeleide LC₅₀ waarden zijn 0,52 mg Gd/l voor de copepode en 10,8 mg Gd/l voor de gup (Maas en Botterweg, 1993).

In de US-EPA database staan uiteenlopende studies. De eerste studie rapporteert een populatieverandering van de alg *Chlorella vulgaris* door toediening van een dosis van 1100 µg/l Gd chloride na 3 maanden blootstelling (De Jong, 1965 in US-EPA, 2013). Een andere studie beschrijft de effecten op de overleving van de waterbodemblevende amphipode *Hyalella azteca* (Gd in 2% HCl); de LC50 is 150 µg/l (met 95% zekerheidsinterval van 107-209; Borgmann et al., 2005 in US-EPA, 2013). Een studie naar de effecten op de spermakwaliteit van de zebravis *Danio rerio* is uitgevoerd met Gd chloride en rapporteert een NOEC (No Observed Effect Concentration) dosis van 40 µM (Tu et al., 1994). De ecologische relevantie van de laatste studie is wat lastiger in te schatten, aangezien deze blootstelling op celniveau is. Tot slot is de bioaccumulatiebepaling vermeld van de opname van Gd(III) in HNO₃ in *Cyprinus carpio* (Wilson-Leedy et al., 2009 in in US-EPA, 2013). Zoals eerder beschreven is deze laag te noemen ten opzichte van andere organismen.

Tabel 5.1 Overzicht ecotoxiciteit gegevens van Gd voor verschillende soorten

| Soort, soortgroep | Effect, endpoint | EC50 (50% effect concentratie) | Referentie |
|----------------------------|---|--------------------------------|---|
| Algen | | | |
| <i>Chlorella vulgaris</i> | Populatieverandering (blootstelling 3-4 mnd.) | 1,1 mg/l | De Jong, 1965 in US-EPA, 2013 |
| Kreeftachtigen | | | |
| <i>Daphnia magna</i> | Mobiliteit (48 hrs) | 6,8 mg/l | Sneller et al., 2000 |
| <i>Acartia tonsa</i> | Mobiliteit (48 hrs) | 0,52 mg/l | Maas en Botterweg, 1993 |
| <i>Hyalella azteca</i> | Sterfte (10 d) | 0,15 mg/l (Gd in 2% HCl) | Borgmann et al., 2005 (in US-EPA, 2013) |
| Vissen | | | |
| <i>Brachydanio rerio</i> | Sterfte | 19 mg/l | Sneller et al., 2000 |
| <i>Poecilia reticulata</i> | Sterfte | 10,8 mg/l | Maas en Botterweg, 1993 |

Tabel 5.2 MTR-waarden voor Gd (CAS no. 7440-54-2) zoals afgeleid door RIVM: (Bron: www.rivm/rvs)

| Type Norm | MTR-Zoetwater | MTR-Zoutwater |
|---|---|--|
| Log Kp l/kg (zwevend stof) | 5,42 | 5,42 |
| OPPERVLAKTEWATER landelijke achtergrondconcentratie (AC) (totaal) | Detectielimiet | Detectielimiet |
| OPPERVLAKTEWATER landelijke achtergrondconcentratie (AC) (opgelost) | Detectielimiet | Detectielimiet |
| OPPERVLAKTEWATER MTR (totaal) | Achtergrond + 60 µg/l | Achtergrond + 4,7 µg/l |
| OPPERVLAKTEWATER MTR (opgelost) | Achtergrond + 6,8 µg/l | Achtergrond + 0,5 µg/l |
| OPPERVLAKTEWATER streefwaarde (totaal) | Achtergrond + 0,6 µg/l | Achtergrond + 0,05 µg/l |
| OPPERVLAKTEWATER streefwaarde (opgelost) | Achtergrond + 0,07 µg/l | Achtergrond + 0,005 µg/l |
| GRONDWATER landelijke achtergrondconcentratie (AC) (opgelost) | 0,2 µg/l | n.v.t. |
| GRONDWATER streefwaarde | 0,27 µg/l | n.v.t. |
| SEDIMENT + GROND (droge stof) landelijke achtergrondconcentratie (AC) | 5 mg/kg standaardbodem | 6 mg/kg standaardbodem |
| SEDIMENT (droge stof) MTR | 1800 mg/kg standaardbodem (incl. achtergrond) | 100 mg/kg standaardbodem (incl. achtergrond) |
| SEDIMENT + GROND (droge stof) streefwaarde | 20 mg/kg standaardbodem (incl. achtergrond) | 7 mg/kg standaardbodem (incl. achtergrond) |

5.3 Effecten van Gd complexvormen

Studies naar de verschillende complexvormen zijn relatief onbeschikbaar, slechts één onderzoek naar de nematode *Caenorhabditis elegans* wordt geciteerd in Neubert et al. (2008). De genoemde studie laat zien dat *C. elegans* bij blootstelling aan hoge concentraties van verschillende complexvormen een acuut effect ondervindt (Sykora et al., 2001 in Neubert et al., 2008). Het Gd-zout Gd[CPA-DO₃A]- is het meest toxisch tussen 100 en 200 g/l, terwijl de complexvormen (o.a. Gadolinium pentetate) geen effect laten zien. Neubert et al. (2008) presenteert zelf een overzicht van experimenten met aquatische organismen met vier verschillende complexvormen (samengevat in tabel 5.2). Het meest toxisch zijn de middelen voor algen, tot ca. 80 mg/l, terwijl watervlooien en vissen minder gevoelig zijn (>100 mg/l).

Tabel 5.2: Overzicht acute ecotoxiciteit met standaardorganismen (alg, watervlo, vis en bacteriën (uit: Neubert et al, 2008).

| Stofnaam | Algen, | Crustacea, | Vissen | Bacteria |
|---------------------------|---|--|---|---|
| Gadopentetate dimeglumine | <i>Desmodesmus subspicatus</i> EC50 72-uur groeiremming: >100 mg/l, NOEC 100 mg/l | <i>Daphnia magna</i> EC50 96-uur immobilisatie: >100 mg/l, NOEC 100 mg/l | <i>Danio rerio</i> LC50 96-uur: >100 mg/l NOEC 100 mg/l | <i>Pseudomonas putida</i> EC50 16-uur groei- remming: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l |
| Gadobutrol | <i>Chlorella vulgaris</i> EC50 72-uur groei- remming: >937 mg/l, NOEC 937 mg/l | <i>Daphnia magna</i> EC50 96-uur immobilisatie: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l | <i>Oncorhynchus mykiss</i> LC50 96-uur: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l | <i>Pseudomonas putida</i> , <i>Azoto- bacter beijerinckii</i> , <i>Aspergillus Niger</i> , <i>Caetomium globosom</i> , <i>Nostoc ellip- sosporum</i> EC50 20-uur – 10-dagen groeiremming: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l |
| Gadoxetic acid disodium | <i>Desmodesmus subspicatus</i> EC50 72-uur groeiremming: >500 mg/l, NOEC 125 mg/l | <i>Daphnia magna</i> EC50 96-uur immobilisa- tie: >100 mg/l, NOEC100 mg/l | <i>Oncorhynchus mykiss</i> LC50 96-uur: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l | Niet bekend |
| Gadofosveset trisodium | <i>Desmodesmus subspicatus</i> EC50 72-uur groeiremming: >80 mg/l, NOEC 80 mg/l | <i>Daphnia magna</i> EC50 96-uur immobilisatie: >90 mg/l, NOEC 90 mg/l | <i>Danio rerio</i> LC50 96-uur: >1000 mg/l, NOEC 1000 mg/l | Niet bekend |

Analysmethoden

6

6.1 Analysemethoden

Verschillende opwerkings- en scheidingstechnieken, meetmethoden en manieren van dataverwerking zijn recent sterk in ontwikkeling. Vooral in Nederland (KWR Watercycle Research Institute) en Duitsland (Universiteiten van Bremen en Münster) wordt veel onderzoek naar analysemethoden uitgevoerd. Onderzoekers van deze onderzoeksgroepen rapporteren toepassingen van de geavanceerde technieken in de watercyclus (Künnemeyer et al., 2008; Telgmann et al., 2012 en 2013; Kulaksiz en Bau, 2013). Analyses aan Gd zijn veelal gericht op de totaalconcentratie van Gd, om bijvoorbeeld de Gd-anomalie in kaart te brengen (zie uitleg in volgend hoofdstuk). Totaal Gd is relatief eenvoudig te meten met behulp van de inductief gekoppeld plasma massaspectrometer (ICP-MS) en een minimale monstervoorbereiding (Telgmann et al., 2013). Recent zijn meer studies beschikbaar gekomen die niet alleen de analyses aan totaal of opgelost Gd maar ook aan de complexvormen bespreken (Telgmann et al., 2013). In Nederland ontwikkelde KWR binnen het meerjarige bedrijfstakonderzoek (BTO) recent een methode voor de analyse van 8 MRI-middelen in water (KWR rapportage, BTO referentie).

6.2 Dataverwerking voor watersysteemstudies

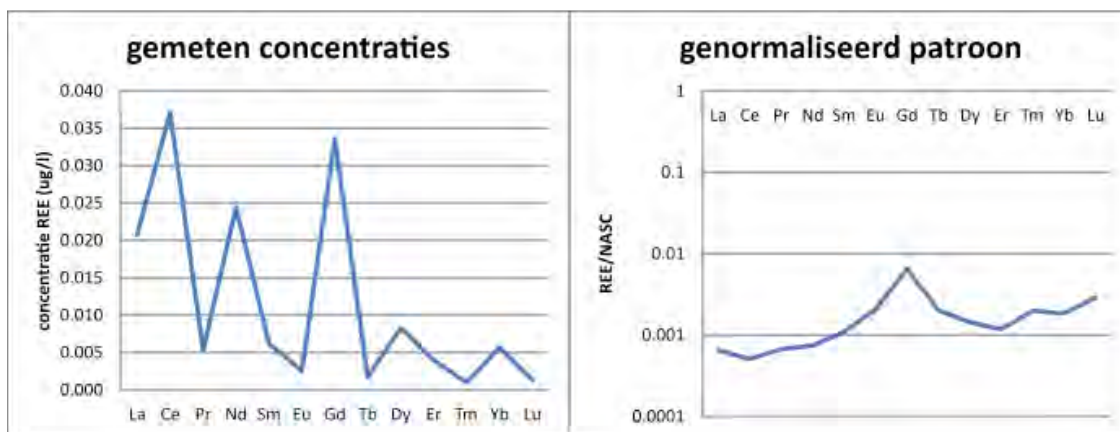
De bepalingen aan de zeldzame aardelementen (REE) zijn de laatste jaren in gebruik om waterstromen te volgen. Door de data specifiek te verwerken kan de aanwezigheid van natuurlijke achtergrondconcentraties worden gescheiden van antropogene invloed in een watersysteem.

6.2.1 REE normalisatie

De 15 elementen, waaronder gadolinium, laten als groep een zeer vergelijkbaar gedrag zien. Met uitzondering van cerium, zijn alle REE driewaardig in oppervlaktewater. Er is sprake van een afnemende ionstraal van de lichtste (lanthanum) naar de zwaarste REE (lutetium). Dit zorgt voor kleine maar systematische verschillen tussen de verschillende elementen. Zo zijn colloïden verrijkt met lichtere REE (Kulaksiz en Bau, 2007), en is de binding van de lichtere REE sterker pH-afhankelijk. Doordat de concentraties vrijopgeloste REE in het oppervlakte water worden gecontroleerd door specifieke chemische reacties en de aanwezigheid van colloïdale deeltjes, zijn de onderlinge verhoudingen tussen de verschillende elementen zeer vergelijkbaar. Om afwijkingen van dit standaard patroon inzichtelijk te maken, worden de gemeten concentraties gedeeld door de waarden van een standaardmonster. Het effect van deze normalisatie is zichtbaar in figuur 6.1. Een aantal afwijkingen van het standaardpatroon (een horizontale lijn) worden veroorzaakt door natuurlijke processen. Zo zijn wateren met de signatuur van een kalkhoudende bodem verrijkt met zwaardere REE, waardoor het patroon een oplopende trend vertoont. Cerium kan preferent gebonden worden aan ijzer(hydr)oxiden, met een negatieve cerium anomalie (afwijking van het standaardpatroon) in water met veranderende redox omstandigheden tot gevolg.

6.2.2 Gadolinium anomalie

Het gadoliniumhoudende complex is zeer stabiel. Het wordt hierdoor goed uitgescheiden door de patiënt, maar deze eigenschap heeft mede tot gevolg dat het niet of nauwelijks wordt verwijderd door de rioolwaterzuiveringen (RWZI's). Bovendien gedraagt het gadolinium zich door de complexvorm anders dan gadolinium van natuurlijke herkomst (Kulaksiz en Bau, 2007). In het oppervlaktewater waarop een RWZI water loost, ontstaat dan een zogenaamde gadoliniumanomalie. De grootte van de anomalie wordt berekend door de gemeten concentratie te delen door de verwachte concentratie. De verwachte concentratie wordt afgeleid uit het standaard patroon van de zeldzame aardelementen. Wanneer de gadoliniumanomalie groter is dan 1,2 is dat een indicatie dat sprake is van antropogene effecten op de waterkwaliteit. Met de Gd anomalie kan zo goed in beeld komen wat de mate van invloed is van waterzuiveringen en hoe waterstromen zich stroomafwaarts mengen met water met een afwijkende Gd anomalie. Deze manier van gegevensverwerking geeft veel inzicht voor studies naar watersystemen.



Figuur 6.1: Links een voorbeeld van analysesresultaten van zeldzame aardelementen, rechts dezelfde resultaten na normalisatie. Dit oppervlaktewater is duidelijk verrijkt met gadolinium (Gd).

7.1 Gd in de waterketen

In 1996 werd een van de eerste uitgebreide studies naar het voorkomen van Gd gepubliceerd (Bau en Dulski, 1996). Deze auteurs rapporteerden een studie naar Gd in afvalwater en in verschillende Duitse rivieren, de Oostzee en drinkwater in Berlijn, Potsdam en Leverkusen. Rivierwater in de meer dichtbevolkte gebieden bevatte tot 0,2 µg/l, terwijl de hoogste concentraties werden gemeten in effluent van de afvalwaterzuivering (1,1 µg/l). Daarna kwam de aandacht ook op de bronnen van deze emissies en werden analyses aan het afvalwater van bijvoorbeeld ziekenhuizen gepubliceerd. Hier waren de concentraties in de range tot 100 µg/l (Kümmerer en Helmers, 2000).

Inmiddels is een uitgebreide reeks artikelen verschenen met Gd concentraties in afvalwater, oppervlaktewater, rivieren, meren, grondwater, kust- en oceaanwater en drinkwater (Bau en Dulski, 1996; Tricca et al., 1999; Nozaki et al., 2000; Möller et al., 2002; 2003; Elbaz-Poulichet et al., 2002; Verplanck et al., 2005; Zhu et al., 2004; 2005; Knappe et al., 2005; Rabiet et al., 2005; 2006; 2009; Morteani et al., 2006; Bau et al., 2006; Lawrence et al., 2006; Ogata en Terakoda, 2006; Kulaksiz en Bau, 2007; Petelet-Giraudetal et al., 2009; Lawrence, 2010; Kulaksiz en Bau 2011).

De milieuconcentraties van Gd worden steeds meer gebruikt als tracers in studies naar watersystemen. Voorbeelden hiervan zijn de metingen aan de Noord-Duitse rivieren (Kulaksiz en Bau, 2007), het watersysteem van de Hérault in het zuiden van Frankrijk (Rabiet et al., 2005, 2006) en de Gowrie Creek en Condomine River in Australië (Lawrence en Bariel, 2010). Ook in Nederland zijn dergelijke studies uitgevoerd, zoals in een zijtak van de Maas, de Dommel (Elbaz-Poulichet et al., 2009) en in de Waal (Rozemeijer, 2012). Enkele studies geven ook speciale aandacht aan de consequenties voor drinkwater, zoals het drinkwater in Praag (Möller et al., 2002 & 2003); Londen en Berlijn (Kulaksiz en Bau, 2011). Schwesig en Bergmann (2011) presenteren concentraties in drinkwaterbronnen. Hier wordt water gewonnen uit de rivier Ems (Duitsland) en Alzette (Luxemburg). De concentratie Gd (totaal) is het hoogste in rivierwater (58-86 ng/l). Concentraties in grondwater en ruw drinkwater zijn fors lager (van 4 tot 32 ng/l).

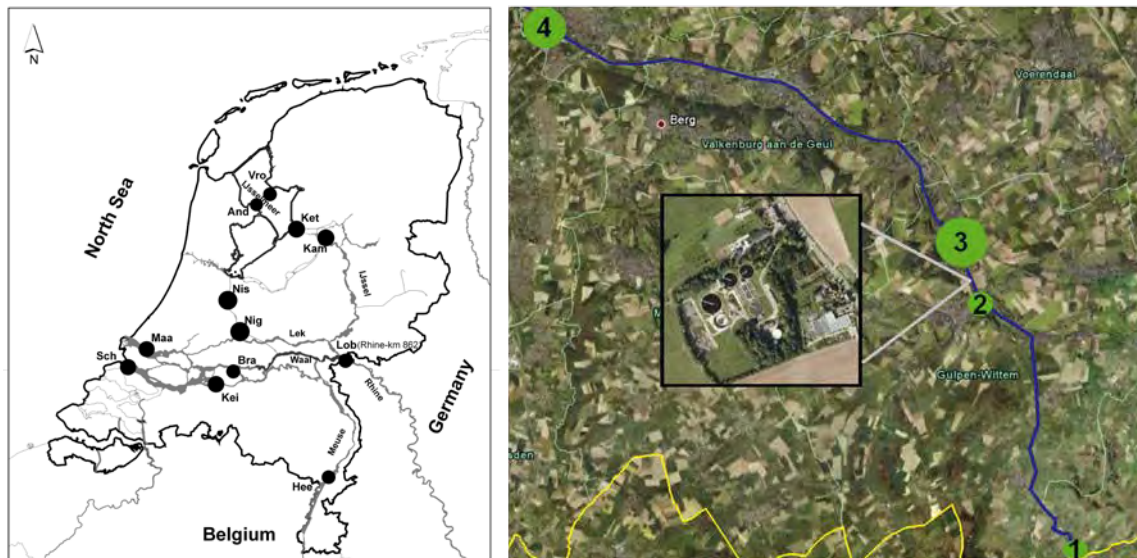
De studie door Kulaksiz en Bau (2011) naar de concentraties in drinkwater en rivieren in en rond Berlijn is om meerdere redenen zeer interessant. Concentraties zijn in de ng/l range en de hoogste concentratie van 17,6 ng/l is aangetroffen in een monster uit de Reichstag (het parlamentsgebouw). De auteurs stellen verder vast dat de concentraties sterk gestegen zijn in de Havel rivier; van ca. 559 pmol/l (ca. 88 ng/l in 1996) tot 3131 pmol/l (ca. 492 ng/l in 2011). Voorts beschrijven zij dat het ongeveer 10 jaar duurt voordat deze rivier het grondwater bereikt (Kulaksiz en Bau, 2011). Deze studie is niet alleen uitgebreid, herhaalt bevindingen na een lange periode (1996-2009) maar laat ook zien dat de Gd anomalie groter is in West-Berlijn dan in Oost Berlijn, met een historische verklaring. Voor de hereniging van Duitsland was West Berlijn namelijk een aparte enclave en meer aangewezen op lokale infiltratie van rivierwater voor de productie van drinkwater in vergelijking met Oost Berlijn. Inmiddels is 70% van de drinkwaterproductie in Berlijn gebaseerd op infiltratie van rivierwater en de verwachting van deze auteurs is dan ook dat de concentraties Gd in het drinkwater van Berlijn de komende jaren zullen toenemen.

Met de opkomst van geavanceerde analyse technieken is het de verwachting dat meer studies naar de verschillende complexvormen beschikbaar komen. Künnemeyer (2009) presenteert resultaten van bepalingen aan complexvormen in ziekenhuiseffluent. De macrocyclische vorm Gd-BT-DO₃A is het meest voorkomende complex. De concentratie is tot 23 nmol/l in het ziekenhuiseffluent en ongeveer 7 nmol/l in de uitstroom van de RWZI. Door een vergelijking met de totale Gd belasting (gemeten met ICP-MS) concluderen de auteurs dat omzettingen van de complexvormen niet uit te sluiten is en dat Gd ook niet in complexvorm aanwezig kan zijn. Dit is ook gesuggereerd uit de uitkomsten van andere studies (referenties in Künnemeyer et al, 2009; Telgmann et al., 2013).

7.2 Gadolinium in het Nederlandse (Rijn)stroomgebied

Uit gegevens van Rijkswaterstaat blijkt dat gedurende het jaar 2011 de antropogene gadoliniumconcentraties bij Lobith variëren tussen 0 (in de wintermaanden) en 181 ng/l. De Gd anomalie varieert gedurende het jaar doordat in perioden met een grote waterafvoer door smelt- en/of regenwater de invloed vanuit de RWZI's kleiner is dan in perioden met lage waterstanden. In perioden met een lage afvoer loopt de antropogene bijdrage op tot meer dan 60% van het aanwezige gadolinium. Kulaksiz en Bau (2013) rapporteren antropogene gadoliniumconcentraties die variëren tussen 2,6 en 19 ng/l voor verschillende (voornamelijk Duitse) meetpunten in de Rijn die tussen oktober 2010 en januari 2012 zijn bemonsterd.

In figuur 7.1 (links) is de verspreiding van de gadoliniumanomalie in de Nederlandse grote wateren weergegeven. Een korte berekening op basis van de hoeveelheid antropogeen Gd bij drie RWZI's geeft aan dat er bovenop de aanvoer via de Rijn (329 - 730 kg (Kulaksiz en Bau, 2013)) en Maas vervolgens via de Nederlandse RWZI's nog 300 tot 450 kg gadolinium aan het watersysteem wordt toegevoegd (ter illustratie figuur 7.1, rechts).



Figuur 7.1: Links: Verspreiding van gadolinium in de grote watergangen (data van augustus 2010). Het formaat van de bolletjes geeft de omvang van de Gd-anomalie weer. Rechts: RWZI tussen monsterpunt 2 en 3 zorgt voor een duidelijke toename van de Gd-anomalie.

7.3 Gd in grondwater

Voor deze studie is geen specifieke analyse uitgevoerd naar de aanwezigheid van het Gd in drinkwaterbronnen in Nederlands grondwater, maar Deltares voegt informatie toe vanuit een aantal projecten. In 2011 is in het kader van het “Meetnet Nutriënten Landbouw Specifiek Oppervlaktewater” een studie uitgevoerd waarin onder andere is gekeken naar de aanwezigheid van inlaatwater in landbouwgebieden (Klein et al., 2012). Uit deze studie kwam naar voren dat bij een aantal waterschappen in het midden en westen van Nederland alle betrokken locaties (geselecteerd op basis van een minimale invloed van inlaatwater) een gadoliniumanomalie > 2 hadden. Dit is een duidelijke aanwijzing dat antropogeen gadolinium wijdverspreid wordt aangetroffen in het oppervlaktewater.

Analyse van de zeldzame aardelementen in het grondwater van de provincie Overijssel geeft aan dat op een aantal plaatsen antropogeen gadolinium aanwezig is met een maximum van ruim $1 \mu\text{g/l}$ (Roskam, 2013). Er is (nog) geen sprake van een systematische aanwezigheid, maar het ontwerp van het meetnet is ook zodanig dat er vooral gebieden waar regenwaterinfiltratie plaatsvindt worden bemonsterd. De locaties zijn daarmee dus niet geschikt om de opkomst van gadolinium in het grondwater te signaleren. In gebieden waar actief oppervlaktewater wordt geïnfiltreerd ten behoeve van de productie van drinkwater zou een meetnet wel inzicht kunnen geven, maar deze gegevens zijn niet beschouwd in deze studie.



8.1 Risico's van Gd in oppervlaktewater

Voor inzicht naar risico's is een combinatie van inzicht in aanwezigheid van de stoffen, de omvang en het effect nodig. Uit de Nederlandse studies blijkt dat Gd in het oppervlakte- en grondwater inderdaad aangetoond kan worden. Het is bekend uit de regio Berlijn dat Gd uit oppervlaktewater pas vertraagd wordt aangetoond in grondwater (Kulaksiz en Bau, 2011). De toename van de concentraties in grond- en drinkwater lijkt dan ook een kwestie van tijd. Verder is nog geen informatie beschikbaar van de emissie van MRI-middelen naar bodem en grondwater door de lekkage van afvalwater in rioleringen. Ook de emissie van MRI-middelen naar oppervlaktewater via overstort van ongezuiverd afvalwater is nog niet in kaart gebracht.

Het overschrijden van toxische waarden is echter niet de verwachting, zelfs niet op de lange termijn. Echter, een aantal aspecten ontbreekt voor een goede risicobeoordeling. Zo is nog weinig informatie beschikbaar over het risico van langdurige blootstelling aan Gd in drinkwater, de blootstelling van kinderen en de mate van bijdrage door borstvoeding.

De complexvorm is stabiel en heeft in deze vorm geen effecten op cellen. Onder bepaalde omstandigheden zoals pH, zuurstof, ijzeroxides of de aanwezigheid van andere deeltjes (liganden) kan Gd vrijkomen uit de complexvorm. Van het driewaardig Gd is vast komen te staan dat het een sterk effect heeft op cellen, door de invloed op de calciumchemie. Het gedrag en de milieueffecten van het element Gd zijn relatief beperkt onderzocht, alsmede het gedrag en de effecten van de verschillende complexvormen.

Omdat specifieke (drink)waternormen ontbreken, is ook de toxicologische betekenis van de aangetroffen concentraties in stoffen nog onduidelijk. Een evaluatie van de milieu effecten van MRI middelen is daarom aan te bevelen conform het Threshold of Toxicological Concern (TTC) concept, zoals voorgesteld als streefwaarde voor de watersector (Schriks et al., 2010).

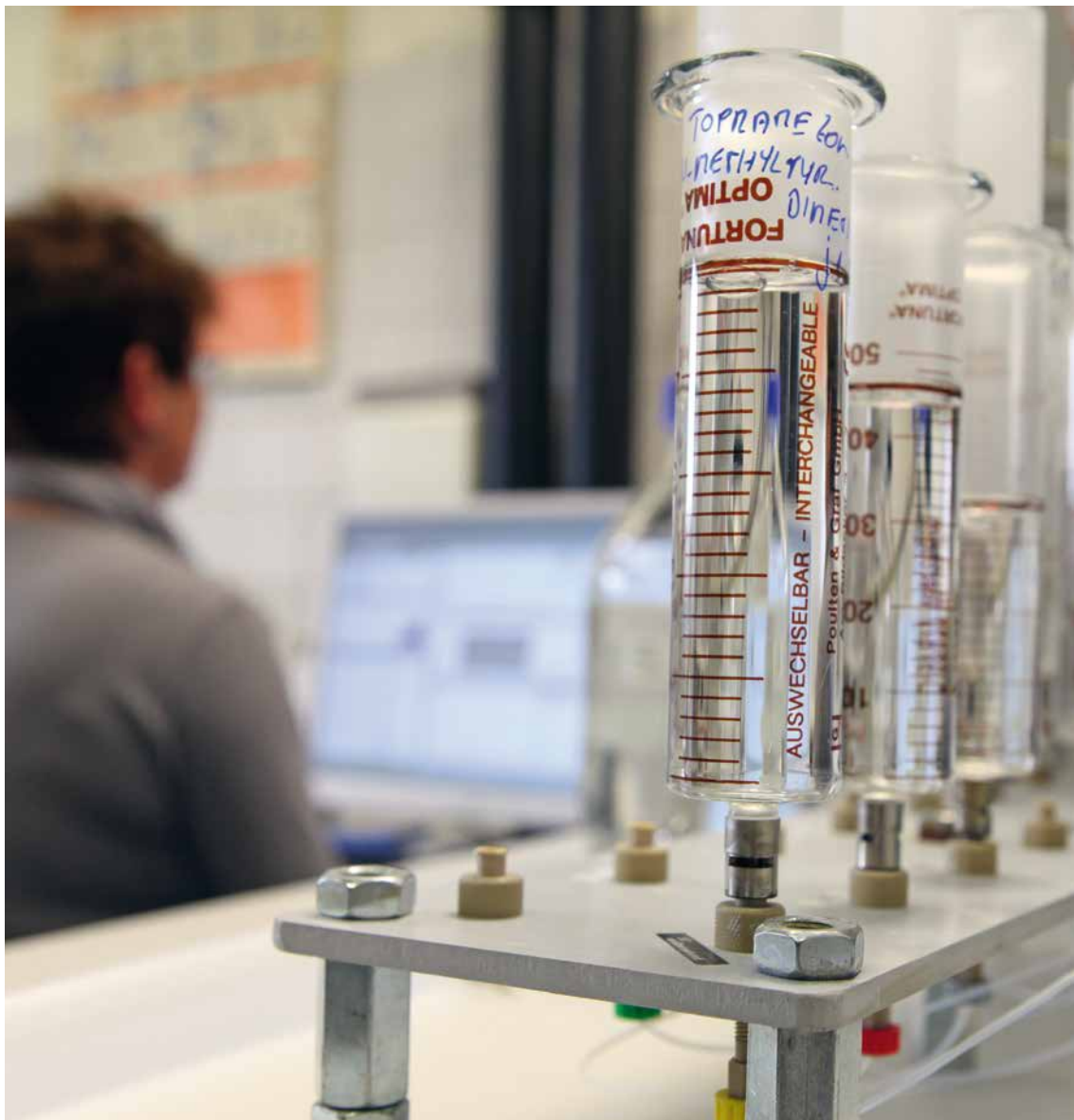
8.2 Effecten van andere lanthaniden

Daarnaast is er recent inzicht gekomen dat het beschouwen van Gd uit MRI middelen wellicht ook beter in de context geplaatst kan worden van andere lanthaniden, afkomstig uit andere bronnen. Zo is specifiek in de Rijn (en nog niet ergens anders) een Sm en Ln anomalie aangetoond. Deze verontreiniging heeft niets met het gebruik in MRI middelen te maken, maar is afkomstig van andere toepassingen van REE. Ook is de Ln anomalie in de Rijn in verband gebracht met een puntbron nabij de stad Worms, en minder diffuus zoals Gd uit de MRI middelen (Kulaksiz en Bau, 2011). Deze auteurs zien een toenemend gebruik van deze elementen in andere toepassingen, zoals windmolens, accu's, batterijen en LED lampen. Zij uiten hun zorg dat dit leidt tot een chemisch analytisch probleem, omdat de anomalie minder eenvoudig kan worden uitgedrukt ten opzichte van deze elementen. Ook stellen zij dat deze elementen vergelijkbare werkingsmechanismen kennen (Kulaksiz en Bau, 2013). Ze suggereren dat deze elementen, mits in hun vrije vorm, wellicht gezamenlijk een effectniveau kunnen bereiken (Kulaksiz en Bau, 2013). Hiermee vertonen de elementen wellicht een overeenkomst met stoffen als dioxines en hormonen, die afzonderlijk wellicht geen gevaar vormen of überhaupt meetbaar zijn, maar gezamenlijk een effect kunnen geven op organismen. Inzicht in deze effecten is beperkt en het milieugedrag van de verschillende complexvormen is nog minder bekend.

8.3 Oplossingen

Oplossingen voor bovengenoemde vraagstukken zouden geavanceerde zuiveringstechnieken kunnen zijn, zoals membraanfiltratie (RO). Dit staat echter haaks op de filosofie van de RIWA: een dusdanige oppervlaktewaterkwaliteit dat volstaan kan worden met zo natuurlijk mogelijke (lees: eenvoudige) zuivering. Vooralnog liggen de aangetroffen gehalten echter ver beneden de drempels in het Donau-, Maas-, Rijnmemorandum (1 µg/l). Ook zijn ondanks een stijgende tendens in die gehalten, op afzienbare termijn geen overschrijdingen van die DMR-drempel te verwachten. MRI contrastmiddelen vormen op die grond daarom vooralnog geen bedreiging van de drinkwaterbereiding. Toekomstige nieuwe inzichten in nadelige eigenschappen kunnen echter leiden tot (beleids)maatregelen ter vermindering van emissies.

Alternatieven voor het gebruik in MRI-toepassingen kunnen andere elementen zijn met magnetische eigenschappen, zoals ijzer (Kümmerer, 2009). Ook de toepassing van nanotechnieken lijkt veelbelovend om de doses te verminderen (Strijkers et al., 2007). Echter, dit zou wellicht kunnen leiden tot nieuwe vraagstukken, zoals verminderde zuivering of nog onbekende gevolgen.



9.1 De milieurelevantie van MRI middelen

Deze rapportage geeft weer dat MRI technieken steeds vaker in de medische sector worden toegepast. De techniek heeft een duidelijk meerwaarde en draagt bij in het efficiënter maken van de zorg (minder geld voor meer zorg). De verwachting is dat deze toename de komende jaren doorzet.

In de studies wordt gesteld dat de Duitse rivieren goede voorbeelden zijn omdat hier veel mensen aan wonen en het zo wellicht 'worst cases' zijn in West-Europa (Kulaksiz en Bau, 2011). Uit onderhavige rapportage blijkt dat ook Nederland veel MRI behandelingen toepast en dat het een hoge dichtheid van scanners kent. Daarnaast is het lozende stroomgebied van de grote rivieren in Nederland het grootst in vergelijking met andere Europese landen. Interessant is dus om uit te zoeken in hoeverre de landen daadwerkelijk verschillen en welke toename nog te verwachten is in het gebruik van MRI middelen en Gd in het bijzonder. Een eerste schatting kan gemaakt worden vanuit reeds bekende kentallen. Recent was de emissie in geheel Nederland ca. 830 kg per jaar. Met een excretie van 95% en 10% verwijdering in de rioolwaterzuivering zou dit een belasting van ca. 712 kg per jaar opleveren voor het oppervlaktewater (aangenomen dat al het afvalwater via het riool en de zuivering het aquatische milieu bereikt: in de praktijk zal een klein percentage van het afvalwater naar de bodem weglekken via kapotte rioleeringen en/of ongezuiverd op het oppervlaktewater geloosd worden door riooloverstorten).

Het grote gebruik van MRI middelen zorgt ervoor dat het Gd aangetoond wordt in grondwater tot zeewater, en duidelijk is dat dit komt door de uitstroom uit rioolwaterzuiveringen. Een adequate monitoring is dus nodig voor inzicht in de invloed en verspreiding van (gezuiverd) afvalwater. De aangetroffen concentraties wereldwijd zijn tot nu toe in de ng/l range, (ver) onder de MTR in µg/l, zoals afgeleid door het RIVM (Sneller et al., 2000).

Samenvattend zijn de conclusies en aanbevelingen als volgt:

- Het gebruik van Gd in MRI technieken neemt sterk toe en deze trend lijkt zich nog enige jaren door te zetten.
- De milieuconcentraties nemen ook navenant toe; ook in grondwater en drinkwaterbronnen is Gd aangetoond.
- De tot op heden aangetroffen gehalten blijven ver beneden de drempel van 1 µg/l die in het Donau-, Maas en Rijnmemorandum wordt gehanteerd en ook de verwachte stijging lijkt vooralsnog niet tot overschrijdingen daarvan te leiden.
- Inzicht in het milieugedrag (vooral de stabiliteit) van Gd-complexvormen is nodig voor een adequate risicobeoordeling. Het vrije Gd-ion is toxisch en om die reden verdient vooral de mate van vrijkomen uit complexvormen aandacht in onderzoek. Een aanbeveling is om de effectconcentraties te evalueren, zoals met behulp van het zogenaamde TTC concept, (cf. Schriks et al., 2010).
- Inzicht in de langdurige blootstelling voor specifieke doelgroepen, zoals kinderen, ouderen en mensen met kans op nierfalen is aanvullend van belang, gezien de bekende (fatale) bijwerkingen bij klinische toepassingen.
- In vervolgonderzoek naar de risico's dient het gezamenlijk voorkomen van de hele groep zeldzame aardelementen te worden betrokken, vanwege hun overeenkomstige werkingsmechanisme.
- Onderzoek naar de verspreiding van de lanthaniden en Gd in het bijzonder is niet alleen van belang vanwege de zorg die om deze groep stoffen bestaat, maar ook omdat deze zo conservatief zijn dat deze zeer goede indicaties zijn voor de verspreiding van gezuiverd afvalwater in het aquatische milieu (Gd is steeds meer in gebruik als tracer).
- In vervolgonderzoek verdient de aanbeveling om aan te sluiten bij nieuwe ontwikkelingen in de analysemethoden zoals de koppeling tussen LC- en ICP-MS

Barber LB, Vajda AM, Douville C, Norris DO, Writer JH (2012) Fish Endocrine Disruption Responses to a Major Wastewater Treatment Facility Upgrade *Environmental Science & Technology* 2012 46 (4), 2121-2131.

Bau M, Dulski P (1996) Anthropogenic origin of positive gadolinium anomalies in river waters. *Earth and Planetary Science Letters* 143, pp. 245-255.

Bau M, Knappe A, Dulski P (2006) Anthropogenic gadolinium as a micropollutant in river waters in Pennsylvania and in Lake Erie, northeastern United States. *Chemie der Erde – Geochemistry* 66, 143-152.

Bousquet JC, Saini S, Stark DD et al. (1988) Gadolinium-DOTA: characterization of new paramagnetic complex. *Radiology* 166:693-698.

Durbin PW, Williams MH, Gee M, Newman RH, Hamilton JG (1956) Metabolism of the lanthanons in the rat. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. Society for Experimental Biology and Medicine (New York, N.Y.) 91: 78-85.

Elbaz-Poulichet F, Seidel J-L, Othoniel C (2002) Occurrence of an anthropogenic gadolinium anomaly in river and coastal waters of Southern France. *Water Research* 36, 1102-1105.

Evans CH (1990) Biochemistry of the lanthanides. In: Frieden, E. (Ed.), *Biochemistry of the Elements*. Plenum Press, New York, pp. 303-315.

Frenzel T, Lengsfeld P, Schirmer H, Hütter J, Weinmann HJ (2008) Stability of Gadolinium-Based Magnetic Resonance Imaging Contrast Agents in Human Serum at 37[degrees]C. *Investigative Radiology: Vol(43) Issue 12* - pp 817-828.

Hao S; Xiaorong W; Qin W; Liansheng W; Yijun C (1997) Bioconcentration of Rare Earth Elements lanthanum, gadolinium and yttrium in algae (*Chlorella vulgarize* Beijerinck): Influence of chemical species *Chemosphere* Volume 34, Issue 8, April 1997, Pages 1753-1760.

Jones DL (1997) Trivalent metals (Cr, Y, Rh, La, Pr, Gd) sorption in two acid soils and its consequences for bioremediation. *European Journal of Soil Science*, 48: pp. 697 - 702.

Kasokat T, Urich K (1992) Quantification of dechelation of gadopentetate dimeglumine in rats. *Arzneimittelforschung* 42 (6): 869-76.

Klein J, Rozemeijer J, Broers HP, Van Der Grift B (2012) Meetnet Nutriënten Landbouw Specifiek Oppervlaktewater Deelrapport B: Toestand en trends. Bijdrage aan de Evaluatie Meststoffenwet 2012. Deltares rapport 1202337, 68 pp.

Knappe A, Möller P, Dulski P, Pekdeger A (2005) Positive gadolinium anomaly in surface water and ground water of the urban area Berlin, Germany. *Chemie der Erde – Geochemistry* 65, 167-189.

Kulaksiz S, Bau M (2007) Contrasting behaviour of anthropogenic gadolinium and natural rare earth elements in estuaries and the gadolinium input into the North Sea. *Earth and Planetary Science Letters* 260, pp. 361-371.

Kulaksiz S, Bau M (2011) Anthropogenic gadolinium as a microcontaminant in tap water used as drinking water in urban areas and megacities. *Applied Geochemistry*, Volume 26, Issue 11 pp. 1877-1885.

Kulaksiz, S en Bau M (2013) Anthropogenic dissolved and colloid/nanoparticle-bound samarium, lanthanum and gadolinium in the Rhine River and the impending destruction of the natural rare earth element distribution in rivers. *Earth and Planetary Science Letters* 362, pp. 43-50.

Kümmerer K. (2001) Drugs in the environment: emission of drugs, diagnostic aids and disinfectants into wastewater by hospitals in relation to other sources – a review. *Chemosphere* 45, pp. 957-969.

Kümmerer K, Helmers E (2000) Hospital Effluents as a Source of Gadolinium in the Aquatic Environment. *Environmental Science and Technology* 34 (4), pp 573–577 DOI: 10.1021/es990633h.

Kümmerer K (2009) The presence of pharmaceuticals in the environment due to human use – present knowledge and future challenges. *Journal of Environmental Management* 90 (2009) 2354–2366.

Künemeyer J, Terborg L, Nowak S, Scheffer S, Telgmann L, Tokmak F, Günzel A, Wiesmüller G, Reichelt S, Karst U (2008) Speciation analysis of gadolinium-based MRI contrast agents in blood plasma by hydrophilic interaction chromatography/electrospray mass spectrometry. *Analytical Chemistry* 80 (21), pp 8163–8170 DOI: 10.1021/ac801264j.

Künemeyer J, Terborg L, Meermann B, Brauckmann C, Scheffer IMA, Karst U (2009) Speciation analysis of gadolinium chelates in hospital effluents and wastewater treatment plant sewage by a Novel HILIC/ICP-MS method. *Environmental Science and Technology* 43, 2884–2890.

Laville N, Ait-Aissa S, Gomez E, Casellas C, Porcher JM (2004) Effects of human pharmaceuticals on cytotoxicity, EROD activity and ROS production in fish hepatocytes. *Toxicology* 196: 41–55.

Lawrence MG, Jupiter SD, Kamber BS (2006) Aquatic geochemistry of the rare earth elements and yttrium in the Pioneer River catchment, Australia. *Marine & Freshwater Research* 57, 725–736.

Lawrence MG (2010) Detection of anthropogenic gadolinium in the Brisbane River plume in Moreton Bay, Queensland, Australia. *Marine Pollution Bulletin* 60, 1113–1116.

Lawrence MG, Bariel DG (2010) Tracing treated wastewater in an inland catchment using anthropogenic gadolinium. *Chemosphere* 80 (2010) pp. 794–799.

Maas JL, Botterweg J (1993) Milieubezwaarlijkheid van zeldzame aardmetalen (Lanthaniden, Yttrium, Scandium) in oppervlaktewater. *NOTA* 93.018 RIZA, Lelystad, Nederland.

Magnusson G (1963). The behaviour of certain lanthanons in rats. *Acta pharmacologica et toxicologica* 20 (suppl. 2): 1-95.

Moermond CTA, Tijink J, van Wezel AP, Koelmans AA (2001) Distribution, speciation, and bioavailability of lanthanides in the Rhine-Meuse estuary, The Netherlands. *Environmental Toxicology and Chemistry* 20(9) pp. 1916-1926.

Möller P, Paces T, Dulski P, Morteani G (2002) Anthropogenic Gd in surface water, drainage system, and the water supply of the city of Prague, Czech Republic. *Environmental Science & Technology* 36, 2387–2394.

Möller P, Morteani G, Dulski P (2003) Anomalous gadolinium, cerium, and yttrium contents in the Adige and Isarco River waters and in the water of their tributaries (Provinces Trento and Bolzano/Bozen, NE Italy). *Acta Hydrochimica et Hydrobiologica* 31, 225–239.

Morteani G, Möller P, Fuganti A, Paces T (2006) Input and fate of anthropogenic estrogens and gadolinium in surface water and sewage plants in the hydrological basin of Prague (Czech Republic). *Environmental Geochemistry and Health* 28, 257–264.

Neubert C, Länge R, Steger-Hartmann T (2008) Gadolinium containing contrast agents for Magnetic Resonance Imaging (MRI). Investigations on the environmental fate and effects. In: *Fate of pharmaceuticals in the environment and in water treatment systems* (book). Aga DS (Ed.). CRC Press. Taylor & Francis Group.

Nozaki Y, Lerche D, Alibo DS, Tsutsumi M (2000) Dissolved indium and rare earth elements in three Japanese rivers and Tokyo Bay: evidence for anthropogenic Gd and In. *Geochimica et Cosmochimica Acta* 64, 3975–3982.

NVZ (2012) Brancherapport algemene ziekenhuizen. Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen, Utrecht, Nederland.

Ogata T, Terakado Y (2006) Rare earth element abundances in some seawaters and related river waters from the Osaka Bay area, Japan: Significance of anthropogenic Gd. *Geochemical Journal*, Vol. 40, pp. 463–474.

Penfield, JG, Reilly Jr. RF (2007) What nephrologists need to know about gadolinium. *Nature Clinical Practice Nephrology* 3, 654–668 doi:10.1038/ncpnepho660.

Petelet-Giraud E, Klaver G, Negrel P (2009) Natural versus anthropogenic sources in the surface- and groundwater dissolved load of the Dommel river (Meuse basin): constraints by boron and strontium isotopes and gadolinium anomaly. *Journal of Hydrology* 369, 336–349.

Protano G, Riccobono F (2002) High contents of rare earth elements (REEs) in stream waters of a Cu-Pb-Zn mining area. *Environmental Pollution*; 117(3):499–514.

Rabiet M, Brissaud F, Seidel J-L, Pistre S, Elbaz-Poulichet F (2005) Deciphering the presence of wastewater in a medium-sized Mediterranean catchment using a multitracer approach. *Applied Geochemistry* 20, 1587–1596.

Rabiet M, Togola A, Brissaud F, Seidel JL, Budzinski H, Elbaz-Poulichet F (2006) Consequences of treated water recycling as regards pharmaceuticals and drugs in surface and ground waters of a medium-sized Mediterranean catchment. *Environmental Science & Technology* 40, 5282–5288.

Rabiet M, Brissaud F, Seidel JL, Pistre S, Elbaz-Poulichet F (2009) Positive gadolinium anomalies in wastewater treatment plant effluents and aquatic environment in the Herault watershed (South France). *Chemosphere* 75, 1057–1064.

Redling K (2006) Rae elements in agriculture with emphasis on animal husbandry. Inaugural-Dissertation zur Erlangung der tiermedizinischen Doktorwürde der Tierärztlichen Fakultät der Ludwig-Maximilians-Universität München [PhD thesis].

Available via http://edoc.ub.uni-muenchen.de/5936/1/Redling_Kerstin.pdf.

RIVM (2008) Geneesmiddelen in bronnen voor drinkwater. Monitoring, toekomstig gebruik en beleidsmaatregelen. NGFM van der Aa, GJ Kommer, GM de Groot en JFM Versteegh. RIVM rapport 609715002/2008.

RIVM (2013) Medische stralingstoepassingen - trends en stand van zaken, diagnostiek, echo en MRI Website: http://www.rivm.nl/Onderwerpen/Onderwerpen/M/Medische_Stralingstoepassingen/Trends_en_stand_van_zaken/Diagnostiek/Echografie_en_MRI.

Roskam, GD (2013) Zeldzame aardelementen in PMG Overijssel. Memo Deltares 1206490, 5 pp.

Rozemeijer J, Siderius C, Verheul M, Pomarius H (2011) Verspreiding inlaatwater in beeld met nieuwe tracer. H₂O [artikel in vakblad] 12-2011.

Rozemeijer J., Siderius C, Verheul M, Pomarius H (2012) Tracing the spatial propagation of river inlet water into an agricultural polder area using anthropogenic gadolinium. *Hydrol. Earth Syst. Sci.*, 16, 2405-2415.

Schriks, M.; Heringa, M.B.; Van der Kooi, M.; De Voogt, P.; Van Wezel, A.P. (2010) Toxicological relevance of emerging contaminants for drinking water quality. *Water Res.*, 44:461-476

Schwesig D, Bergmann A (2011) Use of anthropogenic gadolinium as a tracer for bank filtrate in drinking water wells. *Water Science & Technology: Water Supply* 11(6) IWA Publishing.

Siegrist H, Joss A (2012) Review on the fate of organic micropollutants in wastewater treatment and water reuse with membranes. *Water Science & Technology* Vol 66 No 6 pp 1369–1376.

Sneller FEC, Kalf DF, Weltje L, Van Wezel AP (2000) Maximum permissible concentration and negligible concentrations for rare earth elements (REEs) RIVM report 601501011, Bilthoven, The Netherlands.

Sýkora V, Pitter P, Bittnerová I, Lederer T (2001) Biodegradability of ethylenediamine-based complexing agents and related compounds. *Chemosphere* 44 (4): 823-6.

STOWA (2009). Verg(h)ulde pillen, eindrapport deel B. Case studies bij het Refaja Ziekenhuis te Stadskanaal, het St. Anthoniusziekenhuis te Nieuwegein en het Leids Universitair Medisch Centrum. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Utrecht. STOWA rapport 2009-06 en bijbehorende werkrapporten 2009-Wo1 t/m Wo3 (3 individuele rapporten).

STOWA (2011). Inventarisatie van emissie van geneesmiddelen uit zorginstellingen. ZORG, Deel C. Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer (STOWA), Amersfoort. STOWA rapport 2011.

Strijkers GJ, Mulder WJM, Van Tilborg GAF, Nicolay K (2007) MRI Contrast Agents: Current status and future perspectives. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*, 2007, 7, 291-305 291.

Telgmann L, Wehe CA, Birka M, Künnemeyer J, Nowak S, Sperling M, Karst U (2012) Speciation and isotope dilution analysis of Gadolinium-based contrast agents in wastewater. *Environmental Science and Technology*, 46 (21), pp 11929–11936 DOI: 10.1021/es301981.

Telgmann L, Sperling M, Karst U (2013) Determination of gadolinium-based MRI contrast agents in biological and environmental samples: A review. *Analytica Chimica Acta*, Volume 764, 18 February 2013, Pages 1-16.

Toxnet (2013) Databases on toxicology, hazardous chemicals, environmental health, and toxic releases (Online). Website: <http://toxnet.nlm.nih.gov/>, bezocht in de periode maart 2012 – mei 2013.

Tricca A, Stille P, Steinmann M, Kiefel B, Samuel J, Eikenberg J (1999) Rare earth elements and Sr and Nd isotopic compositions of dissolved and suspended loads from small river systems in the Vosges mountains (France), the river Rhine and groundwater. *Chemical Geology* 160, 139–158.

Tu Q, Wang XR, Tian LQ, Dai LM. (1994) Bioaccumulation of the rare earth elements lanthanum, gadolinium and yttrium in carp (*Cyprinus carpio*). *Environmental Pollution* 1994;85(3):345-50.

Tweedle MF, Kumar K (1999) Magnetic resonance imaging (MRI) contrast agents. In: Clakre MJ, Sadler PJ (Eds) *Metallopharmaceuticals II. Diagnosis and Therapy*. Springer Berlin, Germany.

US-EPA (2013) U.S. Environmental Protection Agency ECOTOX User Guide: ECOTOXicology Database System. Version 4.0. Available: <http://www.epa.gov/ecotox/>.

US EPA. (2013b). Estimation Programs Interface Suite™ for Microsoft® Windows, v4.11]. United States Environmental Protection Agency, Washington, DC, USA.

Verplanck PL, Taylor HE, Nordstrom DK, Barber LB (2005) Aqueous stability of gadolinium in surface waters receiving sewage treatment plant effluent, Boulder Creek, Colorado. *Environmental Science & Technology* 39, 6923–6929.

Verplanck PL, Furlong ET, Gray JL, Phillips PJ, Wolf RE, Esposito K (2010) Evaluating the behavior of gadolinium and other rare earth elements through large metropolitan sewage treatment plants. *Environmental Science & Technology* 44, 3876– 3882.

Wei Z, Yin M, Zhang X, Hong F, Li B, Tao Y, Zhao G, Yan C (2001) Rare earth elements in naturally grown fern *Dicranopteris linearis* in relation to their variation in soils in south-Jiangxi region (southern China). *Environmental Pollution*, 114(3):345 – 355, 2001.

WHO (1990) WHO Drug Information proposed INN list 64, International Nonproprietary Names for pharmaceutical substances Vol. 4, No. 4, 1990, WHO, Genève, Zwitserland.

WHO (2010) Restricted list of medicines (online list; bezocht in april 2013), zie link: http://www.who.int/medicines/publications/Restricted_List_FINAL_2010.pdf.

WHO (2013) ATC/DDD Index 2013, A searchable version of the complete ATC index. http://www.whocc.no/atc_ddd_index/, Last updated: 2012-12-20.

Wikipedia (2013) Online, open-source encyclopedia, websites in Nederlands en Engels bezocht in periode maart 2012-mei 2013. <http://www.wikipedia.org>.

Yang X, Yin D, Sun H, Wang X, Dai L, Chen Y, Cao M. (1999) Distribution and Bioavailability of Rare Earth Elements in Aquatic Microcosm. Chemosphere, Volume 39, Number 14, December 1999 , pp. 2443-2450(8).

Zhu Y, Hoshino M, Yamada H, Itoh A, Haraguchi H (2004) Gadolinium anomaly in the distributions of rare earth elements observed for coastal seawater and river waters around Nagoya City. Bulletin of the Chemical Society of Japan 77, 1835–1842.

Zhu Y, Hattori R, Rahmi D, Itoh SO, Fujimori E, Umemura T, Haraguchi H (2005) Fractional distributions of trace metals in surface water of Lake Biwa as studied by ultrafiltration and ICP-MS. Bulletin of the Chemical Society of Japan 78, 1970–1976.



Afkortingen

11

| | |
|---------------------------|---|
| CEC | Cation Exchange Capacity |
| DMR | Donau -, Maas - en Rijnmemorandum |
| DTPA | Diethyleentriaminepenta-azijnzuur |
| EC50 | 50% Effect Concentratie |
| FeO | IJzeroxide |
| Gd | Gadolinium |
| GdCl₃ | Gadolinium Chloride |
| HNO₃ | Salpeterzuur |
| ICP-MS | Inductief Gekoppeld Plasma Massaspectrometer |
| K | Kalium |
| KWR | Watercycle Research Institute |
| La | Lanthanium |
| LC50 | 50% Lethale Concentratie |
| LC-MS | Liquid Chromatography–Mass Spectrometry |
| LD | Lethale Dosis |
| LED | Light-Emitting Diode |
| Ln | Lanthaniden |
| log K_{oc} | Organische Koolstof-Water verdelingscoëfficiënt |
| log K_{ow} | Octanol-Water verdelingscoëfficiënt |
| Mg | Magnesium |
| Mn | Mangaan |
| MRI | Magnetic Resonance Imaging |
| MTR | Maximaal Toelaatbaar Risico |
| Na | Natrium |
| NFD | Nefrogene Fibroserende Dermopathie |
| NOEC | No Observed Effect Concentration |
| NSF | Nefrogene Systemische Fibrose |
| NVZ | Nederlandse Vereniging van Ziekenhuizen |
| OECD | Organisation for Economic Cooperation and Development |
| pH | Zuurgraad |
| REE | Rare Earth Elements |
| RIVM | Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu |
| RIWA | Vereniging van Rivierwaterbedrijven |
| RIZA | Rijksinstituut voor Integraal Zoetwaterbeheer en Afvalwaterbehandeling |
| RO | Reverse Osmosis |
| RWZI | Rioolwaterzuivering |
| STOWA | Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer |
| TNO | Nederlandse Organisatie voor Toegepast-Natuurwetenschappelijk Onderzoek |
| TTC | Threshold of Toxicological Concern |
| US-EPA | United States-Environmental Protection Agency |
| WHO | World Health Organization |

Bijlage I Verschillende Gd-complexen

| Stofnaam (Engels) | Kenmerken | Structuur |
|---|--|-----------|
| Paramagnetische contrast media | ATC Vo8CA | |
| Gadopentetic acid IUPAC name: Gadolinium(3+) Ion Bis((2r,3r,4r,5s)-6-(Methylamino)Hexane-1,2,3,4,5-Pentol) 2-[Bis({2-[(Carboxylatome-thyl)(Carboxymethyl)Amino]Ethyl})Amino] Acetate | Cas 80529-93-7 ATC Vo8CA01 $C_{14}H_{20}GdN_3O_{10}$ Mol 547.57 | |
| Gadopentetate dimeglumine IUPAC name: gadolinium(3+) ion bis((2R,3R,4R,5S)-6-(methylamino) hexane-1,2,3,4,5-pentol) 2-[bis({2-[(carboxylatome-thyl)(carboxymethyl)amino] ethyl})amino]Acetate | Cas 86050-77-3 ATC Vo8CA01 $C_{28}H_{54}GdN_5O_{20}$ Mol 938.02 | |
| Gadoteric acid IUPAC name: gadolinium(+3) cation; 2-[4,7,10-tris(carboxymethyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate | Cas 72573-82-1 ATC Vo8CA02 $C_{16}H_{25}GdN_4O_8$ Mol 558.65 | |
| Gadodiamide IUPAC name: gadolinium(3+) ion 2-[bis({2-[(carboxylatome-thyl)(methylcarbamoyl) methyl]amino]ethyl})amino]acetate | Cas 131410-48-5 ATC Vo8CA03 $C_{16}H_{26}GdN_5O_8$ Mol 573.658 | |
| Gadoteridol IUPAC name: 2-[4,7-bis(carboxylatomethyl)-10-(2-hydroxypropyl)-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate; gadolinium(3+) | Cas 120066-54-8 ATC Vo8CA04 $C_{17}H_{29}GdN_4O_7$ Mol 558.68 | |
| Gadoversetamide IUPAC name: gadolinium(3+) ion 2-[bis({2-[(carboxylatomethyl)({(2-methoxy-ethyl) carbamoyl)methyl})amino]ethyl})amino] acetate | Cas 131069-91-5 ATC Vo8CA06 $C_{20}H_{34}GdN_5O_{10}$ Mol 661.764 | |

| Stofnaam (Engels) | Kenmerken | Structuur |
|--|---|-----------|
| Paramagnetische contrast media | ATC Vo8CA | |
| Gadobenic acid IUPAC name: 2-[2-[2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl-(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl-(2-oxido-2-oxoethyl)amino]-3-phenylmethoxypropanoate; gadolinium(+3) cation | Cas 113662-23-0 ATC Vo8CA08 $C_{22}H_{28}N_3O_{11} \cdot Gd$ Mol 667.72 | |
| Gadobutrol IUPAC name: 2-[4,10-bis(carboxylatomethyl)-7-[(2R,3S)-1,3,4-trihydroxybutan-2-yl]-1,4,7,10-tetrazacyclododec-1-yl]acetate | Cas 138071-82-6 ATC Vo8CA09 $C_{18}H_{31}N_4O_9 \cdot Gd$ Mol 604.712 | |
| Gadoxetic acid IUPAC name: 2-[[2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]-3-(4-ethoxyphenyl)propyl]-[2-[bis(2-oxido-2-oxoethyl)amino]ethyl]amino]acetate; gadolinium(+3) cation | Cas 135326-11-3 ATC Vo8CA010 $C_{23}H_{30}GdN_3O_{11}$ Mol 681.75 | |
| Gadofosveset trisodium IUPAC name: gadolinium(3+) ion trisodium 2-[[1-([2[bis(carboxylatomethyl)amino]ethyl)(carboxylatomethyl)amino]-3-[(4,4-diphenylcyclohexyl phosphonato)oxy]propan-2-yl](carboxylatomethyl)amino]acetate hydrate | Cas 193901-90-5 ATC Vo8CA011 $C_{33}H_{40}GdN_3Na_3O_{15}P$ Mol 975.874871 | |



Colofon

Auteurs S.A.E. Kools
G.D. Roskam
M.R.A. Verheul
B.J. Pieters



Uitgever RIWA-Rijn, Vereniging van Rivierwaterbedrijven

Vormgeving Meyson Company, Zaandam

Foto cover Ezz Mika Elya, Shutterstock

ISBN/EAN 978-90-6683-155-1

Alles uit deze publicatie mag worden overgenomen met duidelijke bronvermelding. Voor het gebruik van foto's vragen wij u contact op te nemen met de auteur(s).

Dit rapport is gratis te downloaden via de website www.riwa.org. Desgevraagd kan het worden geprint na bestelling via riwa@riwa.org ("printing on demand"). Voor de kosten hiervan wordt verwezen naar onze website.



**Vereniging van
Rijnwaterbedrijven**

RIWA-Rijn
Groenendael 6
3439 LV Nieuwegein
T +31 (0)30 600 90 30
F +31 (0)30 600 90 39
E riwa@riwa.org
W www.riwa.org