

Selena de Wit, 5-11-2020

PROGRAMMA **NAAR EEN
RIJKE WADDENZEE**



**van hall
larenstein**
university of applied sciences

PRW | HVHL

MEDICIJNEN RICHTING DE WADDENZEE



Studie naar het gehalte en de effecten van carbamazepine en diclofenac in een waterlichaam dat aansluit op de Waddenzee

Medicijnen richting de Waddenzee

Studie naar het gehalte en de effecten van carbamazepine en diclofenac in een waterlichaam dat aansluit op de Waddenzee

Auteurs

Selena de Wit (000005508)

Datum

05-11-2020

Begeleiders

L. Bentvelzen

S. Bruinenberg



Organisatie

Programma naar een Rijke Waddenzee

Zuidersingel 3

8911 AV Leeuwarden

Begeleiding door I.J.M. van Beek

**PROGRAMMA NAAR EEN
RIJKE WADDENZEE**

Voorwoord

Voor u ligt mijn afstudeerrapport van de Bacheloropleiding Milieukunde aan Hogeschool Van Hall Larenstein. Dit rapport is voor het grootste gedeelte tot stand gekomen in 2020, het jaar dat het Coronavirus de wereld in haar greep hield. Hoewel deze periode voor velen niet de makkelijkste periode is en het ook voor vertraging heeft gezorgd bij het opstellen van dit rapport, was het ook een zeer leerzame periode, zowel inhoudelijk als persoonlijk.

Bij het tot stand komen van dit rapport zijn verschillende partijen betrokken geweest. Zo is de opdracht afkomstig van Programma naar een Rijke Waddenzee en voor kennis en kunde kon Wetterskip Fryslân worden benaderd. Inhoudelijke begeleiding werd voornamelijk verzorgd vanuit Hogeschool Van Hall Larenstein. Ik zou vanuit deze partijen graag speciale dankwoorden uitbrengen naar Ingrid van Beek (PRW) voor haar begeleiding en het verbinden naar contactpersonen benodigd voor het onderzoek. Ook wil ik graag Harry Boonstra (Wetterskip Fryslân) bedanken voor het meedenken in de beginfase van het onderzoek en het verlenen van of doorverwijzen naar de informatie benodigd ten behoeve van het onderzoek. Ook wil ik Eric van Aalsum (Wetterskip Fryslân) bedanken voor de leuke praktijkervaring voor het nemen van waterbodemmonsters met een zuigerboor, waarvoor ik een dagdeel mee mocht lopen. Verder wil ik Leo Bentvelzen en Sandra Bruinenberg (Hogeschool VHL) bedanken voor de begeleiding vanuit de opleiding bij het schrijven van dit rapport.

Als laatste wil ik mijn familie, vriend en vrienden bedanken voor de steun tijdens mijn studie en dan vooral de afstudeerperiode.

Leeuwarden, 14-10-2020

Selena de Wit

Summary

Due to the aging of the population, the emission of (residual) medicines to the environment is increasing. Although the concentrations of (certain) medicines are regularly determined in Dutch surface waters, it is often unknown which concentrations exist in the sediment. Nevertheless, this is an important part, as soil-bound substances can cause subsequent delivery to the water. Programma naar een Rijke Waddenzee would like to know what happens to "new" contaminants such as medicines, where they go and what risks these substances entail regarding to the Wadden Sea. Drugs were selected from two different drug groups to investigate this.

The drugs investigated in this study are carbamazepine, an anti-epileptic drug, and diclofenac, an anti-inflammatory drug. The spreading of these drugs was modeled with two different scenarios. In the first scenario, in which the water phase concerns a fixed concentration, the quantity of the drug that will bind to the soil is calculated. In the second scenario, the influence of a source point on the concentrations found in the water and soil phase was examined. The source point in this case is the WWTP near Sint Annaparochie. The research area relates to the Koude Vaart near Sint Annaparochie and runs north towards the Wadden Sea. The Koude Vaart is connected to the Wadden Sea by the M.G. Miedema pumping station, as the inland water is separated from the Sea by a dike. A literature study was carried out regarding the toxicological effects per substance and in combination with the calculated concentrations in the water (soil) phase, risk factors were determined per substance and per scenario. In addition, a literature study has investigated the extent to which the chosen medicines are degraded in the environment under natural conditions.

Medicines can be broken down in the environment by either biotic or abiotic degradation. Carbamazepine is a very persistent substance and will not break down quickly. Part of it is biodegraded in WWTP's. Diclofenac is sensitive to light and will be degraded mainly by photolysis. Both substances are non-polar and prefer to adhere to the soil, whereas for diclofenac there might be less light available and the degradation proceeds more slowly or not at all.

Risk factors were calculated for each scenario for chronic and acute exposure of organisms to the contamination, where values higher than 1 indicate a risk and the closer the values are to 0, the smaller the risk. In the scenario using a fixed concentration in the aqueous phase, there is a risk factor of 6×10^{-3} for carbamazepine and 2.9×10^{-3} for diclofenac for acute exposure. In the point source scenario, these are 2.7×10^{-2} and 1.7×10^{-2} respectively. The risk for chronic exposure is 0.402 for carbamazepine and 2.1×10^{-3} for diclofenac in the fixed concentration scenario. In the point source scenario these values are respectively 1.7 and 1.7×10^{-2} . The point source scenario gives higher values for both the water and the sediment phase when compared with the other scenario and the risk in the actual situation will probably not be that big. Because every organism has its own sensitivity to certain contaminants, the risk for certain organisms may be higher. Crustaceans in particular are sensitive to the chosen medicines and these types of organisms are found in large numbers in the Wadden Sea. In addition, these organisms live in the benthic zone and since the chosen drugs have a high affinity for the soil phase, these organisms will be exposed to this to a greater extent. The pharmaceutical load that is pumped annually via the pumping station to the Wadden Sea, where it will be highly diluted, has been calculated at approximately 250 grams for carbamazepine and 390 grams for diclofenac.

Samenvatting

Door onder andere vergrijzing wordt de uitstoot van medicijn(rest)en naar het milieu steeds groter. Hoewel regelmatig de concentraties van (bepaalde) medicijnen worden bepaald in Nederlandse oppervlaktewateren, is het veelal onbekend welke concentraties er heersen in de waterbodem. Toch is dit een belangrijk onderdeel, aangezien bodem gebonden stoffen voor nalevering kunnen zorgen naar het water. Programma naar een Rijke Waddenzee wil graag weten wat er gebeurt met 'nieuwe' verontreinigingen zoals medicijnen, waar zij blijven en welke risico's deze stoffen met zich meebrengen met betrekking tot de Waddenzee.

Om dit te onderzoeken zijn er medicijnen gekozen uit twee verschillende medicijngroepen. De medicijnen die worden onderzocht in dit onderzoek zijn carbamazepine, een anti-epilepticum, en diclofenac, een onstekingsremmer. Via een modelstudie zijn deze medicijnen gemodelleerd onder twee verschillende scenario's; een scenario waarbij de waterfase een vaste concentratie betreft, waarbij de hoeveelheid wordt berekend van het medicijn dat zich aan de bodem zal binden, en een puntbron scenario, waarbij wordt gekeken wat de invloed van een puntbron, in dit geval de RWZI bij Sint Annaparochie, is op de medicijnconcentraties in het onderzoeksgebied. Het onderzoeksgebied betreft zich tot de Koude Vaart nabij Sint Annaparochie en loopt richting het Noorden richting de Waddenzee. De Koude Vaart wordt gescheiden van de Waddenzee door een dijk en verbonden door het M.G. Miedemagemaal. Ook is er literatuurstudie gedaan naar de toxicologische effecten per stof en in combinatie met de berekende concentraties in de water(bodem)fase zijn er risicofactoren bepaald per stof en per scenario. Daarnaast is via literatuurstudie onderzocht in welke mate de gekozen medicijnen in het milieu onder natuurlijke omstandigheden worden afgebroken.

Medicijnen kunnen in het milieu worden afgebroken door zowel biotische of abiotische afbraak. Carbamazepine is een erg persistente stof en zal niet snel worden afgebroken. Een deel wordt wel biotisch afgebroken in rioolwaterzuiveringsinstallaties. Diclofenac is gevoelig voor licht en zal voornamelijk worden afgebroken door fotolyse. Beide stoffen zijn apolair en hechten liever aan de bodem, waar voor diclofenac geldt dat er minder licht beschikbaar is en de afbraak langzamer tot niet verloopt.

Per scenario zijn er risicofactoren berekend voor bij chronische en acute blootstelling van organismen aan de verontreiniging, waarbij waarden hoger dan 1 een risico aangeven en hoe dichter de waarden bij 0 liggen, hoe kleiner het risico. In het scenario waarbij een vaste concentratie in de waterfase wordt gehanteerd, is er bij acute blootstelling een risicofactor van 6×10^{-3} voor carbamazepine en $2,9 \times 10^{-3}$ voor diclofenac. Bij het puntbronscenario liggen deze respectievelijk op $2,7 \times 10^{-2}$ en $1,7 \times 10^{-2}$. Het risico bij chronische blootstelling ligt bij het scenario met de vaste concentratie op 0,402 voor carbamazepine en $2,1 \times 10^{-3}$ voor diclofenac. Bij het puntbron scenario liggen deze waarden respectievelijk op 1,7 en $1,7 \times 10^{-2}$. Het puntbron scenario geeft hogere waarden voor zowel de water- als de waterbodempfase wanneer deze wordt vergeleken met het andere scenario en het risico in de daadwerkelijke situatie zal dan waarschijnlijk ook niet zo groot zijn. Omdat elk organisme een eigen gevoeligheid heeft voor bepaalde verontreinigingen, kan het risico voor bepaalde organismen groter zijn. Vooral schaaldieren zijn gevoelig voor de gekozen medicijnen en dit soort organismen komen in groten getale voor in de Waddenzee. Daarbij leven deze organismen in de bentische zone en aangezien de gekozen medicijnen een hoge affiniteit hebben voor de bodempfase, zullen deze organismen hier in grotere mate aan worden blootgesteld. De medicijnvrucht dat jaarlijks via het gemaal naar de Waddenzee wordt verpompt, waar het sterk zal worden verdund, is berekend op ongeveer 250 gram voor carbamazepine en met 390 gram voor diclofenac.

Afkortingen:

ACN	= Acetonitril
AF	= Assessment Factor
BGT	= Basisregistratie grootschalige Topografie
CEC	= Cation exchange capacity
EC ₅₀	= Half maximale effect concentratie
EGV	= Elektrisch geleidend vermogen
ER	= Emissieregistratie
iMOD-WQ	= iMOD Water Quality
KNMI	= Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut
KRW	= Kaderrichtlijn Water
NSAID	= Non-narcotische pijnstillers en niet-steroïde anti inflammatoire geneesmiddelen
PCB	= Polychloorbifenyyl
PNEC	= Predicted no effect concentration
PRW	= Programma naar een Rijke Waddenzee
RWZI	= Rioolwaterzuiveringsinstallatie
SPE	= Solid phase extraction
TBT	= Tributyltin
UPLC-DAD	= Ultrahigh performance liquid chromatography met diode array detection

Inhoud

1.	Inleiding	1
1.1.	Medicijnen in het aquatisch milieu	1
1.2.	Project definitie	6
2.	Materiaal en methode.....	10
2.1.	Model	10
2.2.	Modelleren	11
2.3.	Risicobepaling geneesmiddelen	27
2.4.	Vracht geneesmiddelen richting Waddenzee	27
3.	Resultaten.....	28
3.1.	Natuurlijke verwijdering geneesmiddelen	28
3.2.	Milieutoxiciteit	29
3.3.	Modelsimulatie steady-state vaste concentratie scenario	30
3.4.	Modelsimulatie steady-state puntbron scenario	32
3.5.	Risicobepaling geneesmiddelen	37
3.6.	Vracht naar de Waddenzee	38
4.	Discussie	39
4.1.	Validatie model	40
4.2.	Vracht richting Waddenzee	41
5.	Conclusie	43
6.	Bibliografie.....	45
7.	Bijlagen	50

1. Inleiding

1.1. Medicijnen in het aquatisch milieu

De rivieren die via Nederland naar de Noordzee en de Waddenzee stromen nemen veel verontreinigende chemicaliën met zich mee. De verontreinigingen zijn soms al in grote hoeveelheden aanwezig in het water voordat het Nederland binnenstroomt. Soms zijn er in Nederland andere normen voor deze stoffen dan in het buitenland, waardoor deze in ons land snel overschreden worden. Mede om dit soort problematiek op te lossen is de Kaderrichtlijn Water (KRW) opgesteld (Siebelink, 2005). De KRW beschrijft verschillende kwaliteitseisen voor oppervlakte- en grondwater. Er worden normen gesteld aan bepaalde parameters, waaronder vele chemische stoffen.

Met de tijd wordt er veel geïnnoveerd ten opzichte van chemicaliën. Stoffen die in het verleden schadelijk bleken worden vervangen door andere stoffen, denk hierbij bijvoorbeeld aan insecticiden of andere gewasbeschermingsmiddelen. Soms zijn de effecten van deze vervangende stoffen nog schadelijker of is het nog niet bekend wat de invloed van deze stoffen is op het milieu. Om deze reden, maar ook door afvalstoffen van de innoverende industrie en technologie, komen er meer 'nieuwe' afvalstoffen in het oppervlakte- en grondwater. Voorheen was voornamelijk eutrofiëring een groot probleem voor de waterkwaliteit in Nederland. RWZI's zijn ontworpen om eutrofiërende stoffen als fosfaten en stikstof te verwijderen, voordat afvalwater op het oppervlaktewater geloosd wordt. Dit heeft geleid tot een grote verbetering van de waterkwaliteit in Nederland. Doordat dit probleem nu grotendeels is opgelost, kan er worden gekeken naar de risico's van andere 'nieuwe' verontreinigingen. Deze stoffen zijn niet per sé nieuw op de markt, maar wel een nieuw probleem voor de waterkwaliteit, waarop nu gefocust kan worden om inzicht te krijgen in gevolgen van de stoffen op de waterkwaliteit en het milieu. Niet alle 'nieuwe' afvalstoffen kunnen goed worden verwijderd door rioolwaterzuiveringsinstallaties, omdat deze hier (nog) niet op ontworpen zijn (Mulder, Rijs, & Uijterlinde, 2019).

In Nederland wordt verwacht dat geneesmiddelen in de toekomst een groter risico gaan vormen voor de (drink)waterkwaliteit. De oorzaak hiervan is vergrijzing, die gepaard gaat met een groter medicijngebruik en klimaatverandering, waardoor (in de toekomst) de waterstanden langdurig laag worden gehouden en er meer piekbelasting op het riool wordt uitgeoefend. Dit laatste kan resulteren in meer overstorten, waardoor ongezuiverd afvalwater wordt geloosd op het oppervlaktewater (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016). Omdat medicijnen ontwikkeld zijn met de intentie om een biologische activiteit uit te voeren, kan het een grote invloed hebben op het milieu en is het belangrijk om te kijken naar de effecten en de verspreiding ervan.

Er worden veel verschillende soorten medicijnen gebruikt bij verschillende ziektes en aandoeningen. Medicijnen of medicijnresten worden vervolgens weer uitgescheiden en komen in het riool terecht. Ook worden deze chemische verbindingen niet altijd verwijderd door de RWZI's. Ook komen er steeds meer soorten medicijnen op de markt en de effecten van de blootstelling op het (aquatisch) ecosysteem zijn dan ook niet bekend. Hiervoor zijn niet altijd normen voor de concentraties in het oppervlaktewater.

1.1.1. Emissie geneesmiddelen

Binnen de groep geneesmiddelen kan onderscheid worden gemaakt tussen humane geneesmiddelen en diergeneesmiddelen. De geneesmiddelen en de metabolieten ervan komen op verschillende manieren in het milieu terecht. Metabolieten zijn tussen- of eindproducten van een stof, zoals geneesmiddelen, door omzetting in een organisme. Niet alle geneesmiddelen in het Nederlands oppervlaktewater zijn afkomstig van uitstoot in Nederland zelf. Ook komen geneesmiddelen Nederland binnen via rivieren en waterstromen vanuit het buitenland (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016).

De emissie van medicijn(resten) naar het milieu kan worden opgedeeld in twee delen; via een puntbron of een diffuse bron. Bij een puntbron kan de verontreiniging worden teruggeleid naar één plaats, zoals een septic tank of de uitlaat van een rioolwaterzuiveringsinstallatie (RWZI). Bij een diffuse bron kan de oorsprong van de verontreiniging niet makkelijk worden vastgesteld (Li, 2014). Een voorbeeld van een diffuse bron is verontreiniging van (dier)geneesmiddelen door uitspoeling van landerijen.

Humane geneesmiddelen worden in het menselijk lichaam na inname (deels) afgebroken en het medicijn en de metabolieten ervan worden vervolgens uitgescheiden. Van de uitgescheiden stoffen bevindt zich $\pm 80\%$ in de urine en $\pm 20\%$ in ontlasting (Diels, Muis, Verhoeff, van Vliet, Hendriksen, & Wijn, 2015). Via deze weg komt het vervolgens in het afvalwater in het rioleringsstelsel terecht, waarna het afvalwater in de RWZI's worden gezuiverd. De grootste bron van geneesmiddelen in het rioolafvalwater is dan ook het toilet. Naast eerdergenoemde urine en ontlasting worden geneesmiddelen door sommigen door het toilet gespoeld en ook door afspoeling van de huid komen geneesmiddelen hier terecht (van der Grinten, van der Maaden, van Vlaardingen, Venhuis, & Moermond, 2017). Niet alle geneesmiddelen worden even goed gezuiverd door RWZI's, aangezien deze voornamelijk ontworpen zijn op het verwijderen van fosfaat, stikstof, zwevend stof en opgeloste organische stof. Na zuivering loost een RWZI haar effluent op het oppervlaktewater.

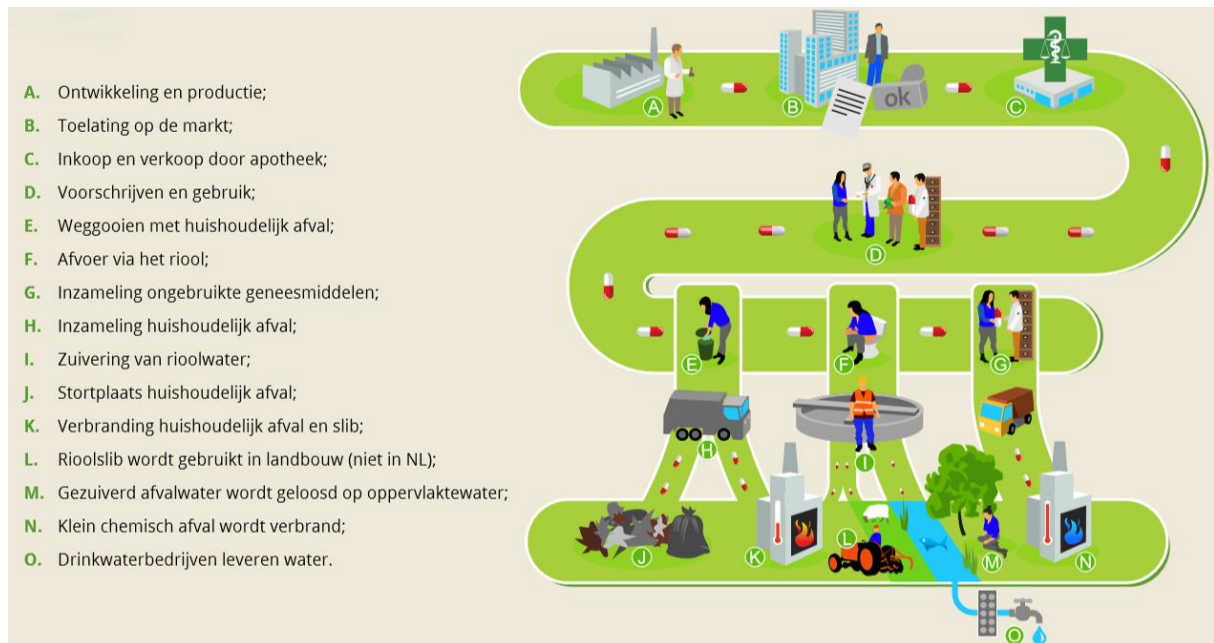
Gemiddeld 10% van de geneesmiddelen in het afvalwater is afkomstig van ziekenhuizen en zorginstellingen. Dit percentage zal in de toekomst waarschijnlijk afnemen, aangezien patiënten in ziekenhuizen sneller naar huis gaan na een ingreep. Daarnaast wordt de tijd dat ouderen thuis blijven wonen steeds langer (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016).

Diergeneesmiddelen worden ook uitgestoten via ontlasting en urine. Als de dieren in de wei lopen, kunnen de geneesmiddelen in de bodem terecht komen en komen organismen er hier mee in aanraking. Af- en uitspoeling naar oppervlaktewater en bodemwater kan voorkomen door bijvoorbeeld regen.

In Figuur 1 is te zien hoe de emissieketen van medicijn(resten) naar het milieu verloopt. Jaarlijks komt er naar schatting 11 ton geneesmiddelen in het effluent van RWZI terecht, exclusief röntgencontrastmiddelen en metformine. Röntgencontrastmiddelen worden voornamelijk via ziekenhuizen in grote vrachten uitgestoten (Vergouwen, Pieters, & Kools, 2011). Metformine is het meest gebruikte medicijn in Nederland in 2007 dat wordt gebruikt bij suikerziekte (Pieters, Vergouwen, Derksen, Horstman, & Coutton, 2010).

Daarnaast komt 33 ton exclusief en 65 ton inclusief röntgencontrastmiddelen aan humanitaire geneesmiddelen via de Rijn Nederland binnen. Bij deze schatting dient de kanttekening te worden

gemaakt dat deze waarden gebaseerd zijn op 20-30 geneesmiddelen en dat bij sommige medicijnen de concentraties semi-kwantitatief zijn bepaald (Vergouwen, Pieters, & Kools, 2011).



Figuur 1: Emissieketen van medicijn(resten) naar het milieu (Diels, Muis, Verhoeff, van Vliet, Hendriksen, & Wijn, 2015)

De Emissieregistratie (ER) is een samenwerking tussen de overheid en een groot aantal organisaties om de uitstoot van diverse verontreinigingen naar de lucht, water en bodem te bepalen en gegevens hierover te verzamelen. De ER voor geneesmiddelen, welke gebaseerd is op 14 geneesmiddelen, namelijk carbamazepine, bezafibraat, diclofenac, sotalol, ibuprofen, gabapentine, oxazepam, azithromycine, trimethoprim, sulfamethoxazol, levetiracetam, naproxen, metoprolol en metformine, schat de emissie van deze geneesmiddelen naar het riool in 2012/2013 op 81 ton. Hiervan zou 51 ton voortkomen uit metformine. Van de 81 ton geneesmiddelen in het riool zou uiteindelijk 17 ton terechtkomen in het oppervlaktewater. Het deel metformine wordt op 5,3 ton geschat (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016).

Bijna de helft van de Nederlanders (49%) gebruikt dagelijks één of meer geneesmiddelen op recept. Onderzoek geeft aan dat een derde van de mensen die geneesmiddelen op recept gebruiken deze over te houden nadat ze, om welke reden dan ook, zijn gestopt met het gebruik ervan (Reitsma, Brabers, Korevaar, de Jong, van Dijk, & van Dijk, 2013). Daarnaast geeft 6% van de ondervraagden aan wel getracht te hebben de medicijnen terug te brengen naar de apotheek, maar dat deze hier niet werden ingenomen. Ook werd onderzocht wat er gedaan wordt met de overgebleven medicijnen. Meer dan de helft van deze ondervraagden in dit onderzoek brengt de overgebleven geneesmiddelen terug naar de apotheek. 11% van de mensen heeft de overgebleven geneesmiddelen wel eens weggegooid in de prullenbak en 2% heeft wel eens overgebleven medicijnen door het toilet gespoeld.

1.1.2. Soorten medicijnen

De meest voorkomende geneesmiddelen in het oppervlakte water zijn onder te verdelen in acht groepen. Deze zijn hieronder te vinden met een korte beschrijving.

1. Pijnstillers/ontstekingsremmers

Dit zijn medicijnen met een pijn reducerend of ontstekingsremmend effect. Deze medicijnen kunnen op verschillende manieren het centraal zenuwstelsel beïnvloeden. Tot deze groep behoren narcotische pijnstillers, non-narcotische pijnstillers en niet-steroïde anti-inflammatoire geneesmiddelen (NSAID) (Li, 2014).

2. Antibiotica

Antibiotica worden gebruikt voor zowel medicatie voor mensen als voor veterinaire medicatie. Als mensen antibiotica gebruiken is dit voornamelijk om infecties tegen te gaan. Als veterinair geneesmiddel wordt het ook gebruikt om groeisnelheden of voerefficiëntie te doen bevorderen, voornamelijk in kweekvijvers (Li, 2014).

Antibiotica zijn op te delen in verschillende groepen. Voorbeelden hiervan zijn β -lactamen, macroliden, fluorochinolonen, aminoglycociden, sulfonamide en tetracycline. Voornamelijk de eerste groep wordt gebruikt als humanitair geneesmiddel. Binnen deze groep vallen onder andere penicilline en amoxicilline. Antibiotica komen continu in het milieu terecht en omdat dit leidt naar een permanent voorkomen, wordt deze groep gezien als pseudo-persistent (Li, 2014).

3. Cardiovasculaire geneesmiddelen (β -blokkers, urine afdrijvende middelen)

Tot deze groep behoren de bloeddrukverlagende geneesmiddelen, bijvoorbeeld β -blokkers, calciumkanaalblokkers en urine afdrijvende middelen (Li, 2014).

4. Psycho-stimulanten

Cafeïne is de meest voorkomende stimulantia wat betreft het centrale zenuwstelsel of metabolisme. Het beoogt een reductie van lichamelijke vermoeidheid en de bevordering van de alertheid (Li, 2014).

5. Estrogenen en hormonen

Van hormonen is het bekend dat zij grote invloed hebben op de mens en het milieu. Het vervrouwelijken van mannelijk vis, het aantasten van de DNA integriteit, het aantasten van het vermogen tot het afbreken van verontreinigingen en het beïnvloeden van het aantal immuun cellen zijn hier voorbeelden van (Li, 2014).

6. Anti-epileptica

Anti-epileptica kunnen op verschillende manieren de neuronale gevoeligheid verminderen. Carbamazepine is een van de meest voorkomende anti-epileptica in het effluent van RWZI's. Dit medicijn en haar metabolieten kunnen ernstige teratogene effecten hebben. Teratogene effecten zijn effecten op de fysiologische ontwikkeling, zowel aangeboren als niet-aangeboren (Li, 2014).

Bij de afbraak van carbamazepine worden metabolieten gevormd, welke door middel van transformatiereacties in de bodem biologisch actieve producten kunnen vormen. Carbamazepine en haar metabolieten vormen dan ook een groot risico bij de besmetting van de bodem of het grondwater (Li, 2014).

7. Röntgencontrastvloeistof

Jaarlijks is de vracht aan röntgencontrastvloeistof naar RWZI's even groot als alle andere medicijnen samen. Het wordt ook veel in het watermilieu gevonden. Qua giftigheid is deze stof minder van belang (Diels, Muis, Verhoeff, van Vliet, Hendriksen, & Wijn, 2015).

8. Cytostatica

Cytostatica zijn giftige medicijnen dat voornamelijk wordt gebruikt in bestrijding van kanker. Deze medicijnen worden gebruikt in chemotherapie en remmen de celdeling. Naast dat het op deze manier tumorgroei afremt, is het ook toxisch voor gezonde cellen. Dit geneesmiddel is namelijk mutageen en genotoxisch.

De diagnose kanker komt steeds vaker voor, waardoor er verwacht wordt dat het gehalte aan cytostatica in het oppervlaktewater ook zal toenemen. Cytostatica kunnen op verschillende manieren worden ingenomen of toegebracht, bijvoorbeeld door middel van pillen, het infuus of het smeren van crème. Voornamelijk door het medicijn en de (in)actieve metabolieten uit te scheiden in urine of ontlasting, of door bijvoorbeeld het handen wassen na het aanbrengen, douchen of het wassen van kleren, komt dit medicijn uiteindelijk in het milieu terecht (van Dijk, Venhuis, van Vlaardingen, Moermond, & Marinković, 2018).

1.2. Project definitie

1.2.1. Onderzoek

In dit onderzoek wordt gekeken naar de ‘nieuwe’ verontreiniging van medicijnen in het milieu. Specifiek gaat het in dit onderzoek over het gehalte en de effecten van carbamazepine en diclofenac, twee geneesmiddelen uit verschillende geneesmiddelenklassen, op het aquatisch (bodem)milieu in een waterlichaam aansluitend op de Waddenzee. In de paragrafen hieronder is de aanleiding van het onderzoek, de scope van het onderzoek en de onderzoeksvragen te vinden.

1.2.1.1. Aanleiding

Programma naar een Rijke Waddenzee (PRW) is een organisatie dat overheden, maatschappelijke organisaties, bewoners en gebruikers helpt om het perspectief van de Gebiedsagenda Wadden 2050 dichterbij te brengen. Deze agenda vertaalt nieuwe opgaven en ontwikkelingen naar invoeringsstrategieën en biedt betrokkenen de mogelijkheid om op basis van deze invoeringsstrategieën gezamenlijk beheer uit te voeren, (nieuw) beleid te implementeren, investeren in integrale gebiedsontwikkeling of maatregelen te nemen indien nodig. Ook onderzoek en innovatie zijn een onderdeel van deze agenda, door het bundelen van kennis en kunde uit de verschillende invalshoeken (Overheid.nl, 2020). PRW brengt dit perspectief dichterbij door vier rollen te benutten: uitdagen, aanjagen, ontwikkelen en verbinden. Zij spelen dan ook veelal een communicerende rol over actuele onderwerpen of onderwerpen die meer aandacht behoeven met betrekking tot de Waddenzee. De focus ligt hierbij op transities naar natuurverbetering en (economisch) medegebruik (Programma naar een Rijke Waddenzee).

PRW zou graag het lot van ‘nieuwe’ afvalstoffen laten onderzoeken en wil graag meer informatie verschaffen over de verdunning en de effecten van de nieuwe afvalstoffen op de Waddenzee. In de afgelopen jaren is de vervuiling van polychloorbifenylnyl (PCB) en tributyltin (TBT) in de Waddenzee met grote mate afgenomen, maar over de andere nieuwe afvalstoffen is weinig bekend. PRW wil hier meer inzicht in krijgen en de informatie gebruiken voor communicatiedoeleinden (Planbureau voor de Leefomgeving, 2008).

Het PRW heeft een nauwe samenwerking met Wetterskip Fryslân. Wetterskip Fryslân was bereid gevonden voor het delen van kennis en kunde ten behoeve van dit onderzoek. Wetterskip Fryslân bepaalt met enige regelmaat de concentraties van sommige nieuwe afvalstoffen in Friese Wateren. De waterbodem wordt hierbij niet meegenomen. Door opwervelingen en stroming langs de bodem kunnen geadsorbeerde chemicaliën weer terug in oplossing komen en zo kan verontreinigd slib teruglevering geven van de chemicaliën aan het water. Ook zou het kunnen dat de waterbodem suspendeert door het waterlichaam en op deze manier verplaatst en uiteindelijk in de Waddenzee of het IJsselmeer terecht komt. Daarnaast kunnen de chemicaliën in slib ook direct invloed hebben op het bodemleven. Hierom is het belangrijk dat de verontreinigingen in de waterbodem worden onderzocht.

1.2.1.2. Scope

Een geschikt onderzoeksgebied bevat een waterlichaam dat water loost op de Waddenzee. Door de nauwe samenwerking tussen PRW en Wetterskip Fryslân is gekozen voor een waterlichaam in Friesland. In overleg met Wetterskip Fryslân is een selectie gemaakt van Friese waterwegen welke zouden kunnen worden onderzocht; het Van Harinxmakanaal dat loopt van Leeuwarden tot

Harlingen, of de Koude Vaart nabij Sint Annaparochie. In Tabel 1 staan de criteria voor het uitzoeken van een geschikt onderzoeksgebied voor dit onderzoek.

Tabel 1: Criteria onderzoeksgebied en vergelijking mogelijke gebieden

Criteria onderzoeksgebied	Van Harinxmakanaal	Koude Vaart
Waterlichaam naar de Waddenzee	Ja	Ja
Waterlichaam loopt niet door een meer of vergelijkbaar open water	Ja	Ja
Gesitueerd in Friesland	Ja	Ja
Aantal bronnen medicijnvracht (RWZI's) aangesloten op waterlichaam	3, Leeuwarden, Franeker en Harlingen	1, Sint Annaparochie
Mogelijkheid tot nemen monsters	Nee	Ja
Gegevens concentratie geneesmiddelen in (de buurt van) het onderzoeksgebied	Ja	Ja

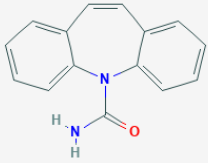
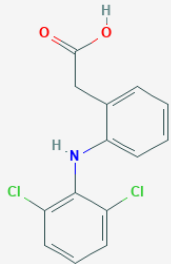
In Tabel 1 kan worden gezien dat het Van Harinxmakanaal beschikt over meerdere puntbronnen. Dit kanaal bleek echter niet geschikt voor monsternamen, doordat het een breed en diep kanaal is met veel scheepvaart. Monsternamen zonder groot professioneel materieel zou vrijwel onmogelijk zijn met betrekking tot de veiligheid of anderszins worden de kosten erg hoog. Om deze reden is er gekozen voor een ander, kleiner waterlichaam en zal dit onderzoek zich toespitsen op het Friese waterlichaam genaamd de Koude Vaart. Dit kanaal begint in het zuidwesten van Sint Annaparochie en loopt noordelijk richting de Waddenzee. Bij Sint Annaparochie is ook een RWZI aanwezig die loost op de vaart. Het kanaal mondt uit op de Waddenzee, maar wordt hiervan gescheiden door een dijk. Het H.G. Miedemagemaal, welke gesitueerd is in Zwarte Haan, spuit het water vanuit de Koude Vaart richting de Waddenzee. De lengte van de vaart is ongeveer 5,5 kilometer en de gemiddelde breedte van het kanaal is meer dan 10 meter. RWZI's zijn de voornaamste bron van door mensen gebruikte medicijnresten in het water. Verder wordt het waterlichaam voornamelijk omringd door weilanden, waar mogelijk veterinaire geneesmiddelen kunnen uitspoelen.

Er is een selectie gemaakt van medicijnen waar het onderzoek op zal worden toegespitst. Om een zo breed mogelijk inzicht te geven, zijn de medicijnen afkomstig uit verschillende klassen. Veterinaire geneesmiddelen worden buiten beschouwing gelaten. De gekozen medicijnen zijn carbamazepine en diclofenac, respectievelijk een anti-epilepticum en een pijnstiller/ontstekingsremmer. Deze medicijnen zijn gekozen, omdat de concentraties van het medicijn in oppervlaktewateren in Friesland, gemeten door Wetterskip Fryslân, bij deze stoffen op bepaalde plekken in Friesland boven de Predicted No Effect Concentration (PNEC) waarden liggen (Wetterskip Fryslân, 2020) en deze medicijnen ook een toxisch effect hebben op de ecologie. Daarnaast is carbamazepine gekozen, omdat dit een erg persistente en toxische stof is (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016). Carbamazepine wordt in Nederland op sommige plaatsen in concentraties twee keer hoger dan de PNEC waarden gemeten. De concentraties diclofenac overschrijden de PNEC waarden met drie keer in sommige plekken in Friesland (Boonstra, 2019). Van carbamazepine is bekend dat het de groei van bepaalde algen kan beperken en de chlorofylsynthese bijna compleet remt (Zhang, et al., 2012). Diclofenac is cytotoxisch en kan membranen permeëren in watervlooiën. Daarnaast kan diclofenac zorgen voor oxidatieve stress, wat kan resulteren in lipideperoxidatie en dit beïnvloed ook de membraanintegriteit (Haap, Triebkorn, & Heinz-R., 2008). De twee stoffen kunnen daarom mogelijk een risico vormen voor de aquatische en bentische ecologie. De mate van het risico

hangt af van de stoffeïenschappen en bio-beschikbaarheid. Carbamazepine en diclofenac adsorberen beter in bodems met veel organisch materiaal, in tegenstelling tot andere medicijnen, zoals ofloxacin (antibioticum) en propranolol hydrochloride (bètablokker) (Drillia, Stamatelatos, & Lyberatos, 2005).

De stoffeïenschappen zijn te vinden in Tabel 2 (PubChem, 2019A) (PubChem, 2019B). Onder meer zijn carbamazepine en diclofenac, volgens (Vergouwen, Pieters, & Kools, 2011), twee stoffen die in hoge mate bijdragen aan het milieurisico van medicijnen in Nederlandse oppervlaktewateren volgens de milieurisico-index.

Tabel 2: Eigenschappen gekozen medicijnen (PubChem, 2019A) (PubChem, 2019B)

	Carbamazepine	Diclofenac
Molecuulstructuur		
Molecuulformule	C ₁₅ H ₁₂ N ₂ O	C ₁₄ H ₁₁ Cl ₂ NO ₂
Molecuulgewicht (g/mol)	236,27	496,1
Oplosbaarheid bij 25°C (mg/L)	17,7	2,37
Dampdruk bij 25°C (mm Hg)	1,84 × 10 ⁻⁷	6,14 × 10 ⁻⁸
Octanol/Water verdelingscoëfficiënt (log K_{ow})	2,45	4,51
Dissociatie constante (pKa)	13,9	4,15
Uitscheidings-factoren	72% van de ingenomen dosis via urine, 28% van de ingenomen dosis via ontlasting. De uitscheidingsfactor van het oorspronkelijke geneesmiddel: 12%	65% van de ingenomen dosis via urine, 35% van de ingenomen dosis via gal (Altman, Bosch, Brune, Patrignani, & Young, 2015). De uitscheidingsfactor van het oorspronkelijke geneesmiddel: 16%
Drinkwaternorm	50 µg/L (van Leerdam, Janssen, van der Aa, & Versteegh, 2018)	7,5 µg/L (van Leerdam, Janssen, van der Aa, & Versteegh, 2018)

In deze tabel is ook te zien dat de octanol-water coëfficiënt (K_{ow}) boven de 1 ligt. Dit houdt in dat de stoffen zich liever bevinden in of hechten aan apolaire stoffen. Mogelijk gaan deze stoffen zich daarom hechten aan de bodem. Wanneer de stoffen in de bodem zitten, kan dit voor nalevering

zorgen aan het water. Ook kunnen bodemdelen opwarrelen en vervoerd worden door het water. Op deze manier kan de verontreiniging zich verspreiden door het milieu.

Ook worden uitscheidingsfactoren weergegeven in de tabel. Hierbij is aangegeven hoeveel procent van de totale ingenomen dosis wordt uitgescheiden via verschillende wegen. Het gaat om de totale dosis die was ingenomen en het getal is daarom inclusief de metaboliëten, waarin het geneesmiddel (deels) is omgezet. Daarnaast is ook aangegeven in welke mate de stoffen die worden uitgescheiden bestaat uit het oorspronkelijke geneesmiddel dat dus niet is omgezet in het lichaam.

1.2.2. Doel en onderzoeksvragen

Het doel van dit onderzoek is de effecten en het lot van een groep van de opkomende 'nieuwe' afvalstoffen te onderzoeken, specifiek de medicijn(rest)en van carbamazepine en diclofenac, in de Koude Vaart, welke haar water loost op de Waddenzee. Om dit doel te behalen is de volgende onderzoeksvraag opgesteld:

“Wat zijn het lot en de effecten van de medicijn(rest)en van carbamazepine en diclofenac op het aquatisch ecosysteem van de Koude Vaart en wat zijn de effecten op de Waddenzee wanneer dit water en bodemslib wordt geloosd op de Waddenzee?”

Om deze vraag te beantwoorden zijn er deelvragen opgesteld. De deelvragen zijn op te delen in een deel dat is onderzocht aan de hand van modelsimulaties en een deel dat is onderzocht middels literatuurstudie. De deelvragen per categorie zijn de volgende:

Deelvragen met betrekking tot de modelsimulatie:

1. *Wat zijn de bronnen van de medicijn(rest)en waardoor deze in het oppervlaktewater terecht komen en komen deze bronnen voor in/rondom de Koude Vaart?*
2. *Wat is het theoretische lot van carbamazepine en diclofenac in een waterlichaam?*
3. *Wat is de concentratie van carbamazepine en diclofenac in de waterbodem van de Koude Vaart aan de hand van modelsimulaties?*
4. *Wat is de vracht aan medicijnen dat via het gemaal naar de Waddenzee wordt gepompt?*

Deelvragen met betrekking tot de literatuurstudie:

5. *Hoe kunnen medicijn(rest)en door natuurlijke processen worden verwijderd en gebeurt dit ook met carbamazepine of diclofenac?*
6. *Wat is het effect van carbamazepine of diclofenac in de Koude Vaart op het aquatisch (bodem)milieu en kunnen deze effecten voorkomen afhankelijk van de concentraties gevonden in het waterlichaam ten opzichte van de toxiciteit van de stoffen?*
7. *Wat is het risico van de medicijn(rest)en in het waterlichaam op het aquatisch ecosysteem in de Koude Vaart en de Waddenzee?*

Bovenstaande onderzoeksvragen, zowel die met betrekking tot de modelsimulatie als die met betrekking tot de literatuurstudie, zijn onderzocht en de resultaten ervan zijn te vinden in het hoofdstuk Resultaten. Hoe de resultaten zijn verkregen, is te vinden in het hoofdstuk Materiaal en methode. De resultaten worden bediscussieerd in het hoofdstuk Discussie en vervolgens worden hier conclusies uit getrokken, welke kunnen worden gevonden in het hoofdstuk Conclusie.

2. Materiaal en methode

Wegens de momentele COVID19 pandemie hebben geen monsternamen en laboratoriumbepalingen plaats kunnen vinden, welke van belang zijn voor de validatie van het modelonderzoek. In de huidige modelstudie worden hierom uit de literatuur verkregen waarden voor parameters gebruikt. In bijlagen VII, VIII, IX, X, XI en XII zijn te vinden hoe de monsternamen en laboratoriumbepalingen uitgevoerd kunnen worden.

Ten behoeve van dit onderzoek is er een literatuurstudie gedaan en zijn er modelsimulaties uitgevoerd. Voor het bepalen van het lot van de medicijn(rest)en zijn modelsimulaties uitgevoerd, welke gebruik heeft gemaakt van uit de literatuur bekende fysische eigenschappen van de medicijn(rest)en. Wetterskip Fryslân was bereid gevonden de gegevens ten opzichte van medicijn(rest)en, welke zij met enige regelmaat in de Friese oppervlaktewateren meten, te delen ten behoeve van dit onderzoek.

Middels literatuurstudie is onderzocht wat de fysisch-chemische parameters van de gekozen medicijnen zijn, welke van belang zijn voor de modellering. Door middel van modelering is er een schatting gemaakt hoeveel van de medicijn(rest)en zich in de waterbodem bevindt wanneer de data van Wetterskip Fryslân over het gehalte aan medicijn(rest)en in het oppervlaktewater worden gebruikt. Ook kan worden geschat hoeveel er wordt geloosd op de Waddenzee, waar het verdund wordt met zeewater.

Ook is er literatuurstudie gedaan naar de natuurlijke verwijdering en de ecotoxicologische effecten van de gekozen geneesmiddelen en zijn risicoratio's berekend. Hoe deze worden berekend, wordt ook besproken in dit hoofdstuk. Vervolgens zijn er conclusies getrokken over het risico van de geneesmiddelen in de waterbodem op het ecosysteem.

2.1. Model

Via modelsimulaties wordt het lot van de gekozen geneesmiddelen inzichtelijk gemaakt. Er wordt bepaald welke concentraties in het water en in de waterbodem aanwezig zijn. Eerst is er een geschikt modelprogramma gekozen aan de hand van opgestelde criteria.

2.1.1. Modelprogramma

Bij het uitzoeken van een geschikt modelleerprogramma kwamen twee modelleerprogramma's naar voren, welke gebruikt zouden kunnen worden bij het modelleren van het onderzoeksgebied. Deze programma's zijn iMOD en Delft3D.

2.1.1.1. iMOD

iMOD is een Graphical User Interface, ontwikkeld door Deltares, voor het modelleerprogramma MODFLOW en kan gebruikt worden om (grond)water te modelleren. MODFLOW is een internationaal erkend en veelgebruikt modelleringsprogramma voor grondwatermodellering (Vermeulen, et al., 2020).

2.1.1.2. Delft3D

Delft3D is een modelprogramma ontwikkeld door Deltares, waarin waterstromingen en verspreiding van verontreinigingen kunnen worden gemodelleerd in rivier- estuariene en kustomgevingen (Deltares).

2.1.1.3. Voorwaarden en selectie

Om een keuze te maken welk modelprogramma wordt gebruikt in dit onderzoek, zijn een aantal voorwaarden opgesteld waaraan de programma's dienen te voldoen. Zo is het belangrijk dat het modelprogramma (grond)waterstromingen en de verspreiding van verontreinigingen kan simuleren. Een Graphical User Interface (GUI) is van belang om het modelleren inzichtelijk en overzichtelijk te houden en zodat de in- en uitvoer van het programma niet in code wordt geschreven. Het programma dient ook draaibaar te zijn op de beschikbare apparatuur. Beide modelprogramma's zijn open source en hebben een forum waarop hulpvragen kunnen worden geplaatst, wat het modelleren met de programma's toegankelijk maakt.

Tabel 3: Criteria modelleerprogramma en vergelijking mogelijkheden

Criteria	iMOD	Delft3D
Open Source	X	X
Vermogen tot (grond)waterstroming modeleren	X	X
Vermogen tot modeleren verspreiding verontreinigingen	X	X
Graphical User Interface	X	X
Draaibaar op beschikbare apparatuur	X	O
Forum voor hulpvragen	X	X

In Tabel 3 zijn de selectiecriteria geplaatst en hierin kan worden gezien of de modelleerprogramma's aan de criteria voldoen. Beide programma's voldoen aan de meeste criteria, maar Delft3D bleek niet draaibaar op de beschikbare apparatuur en daarom is er gewerkt met iMOD.

2.2. Modelleren

Het opstellen van het model is gedaan in het softwareprogramma iMOD. iMOD kan worden gebruikt voor het modelleren van (grond)water. Om de verspreiding van geneesmiddelen te modelleren in iMOD, is er veel verschillende informatie benodigd over de omgeving van de Koude Vaart. Middels QGIS met PDOK plug-in is de benodigde informatie uit veelal openbaar beschikbare kaarten gehaald.

Bij het modelleren is er gebruik gemaakt van verschillende software programma's. Deze zijn de volgende:

- iMOD 5.0, later geüpgraded naar iMOD 5.1 als modelleerprogramma
- FME workbench als converteerprogramma
- QGIS 3.10.4 als GIS programma om lagen voor iMOD te maken.
- Notepad++ als tekstbewerker

De informatie opgevraagd, verzameld en gebruikt bij het modelleren van de verspreiding van geneesmiddelen in de Koude Vaart zijn:

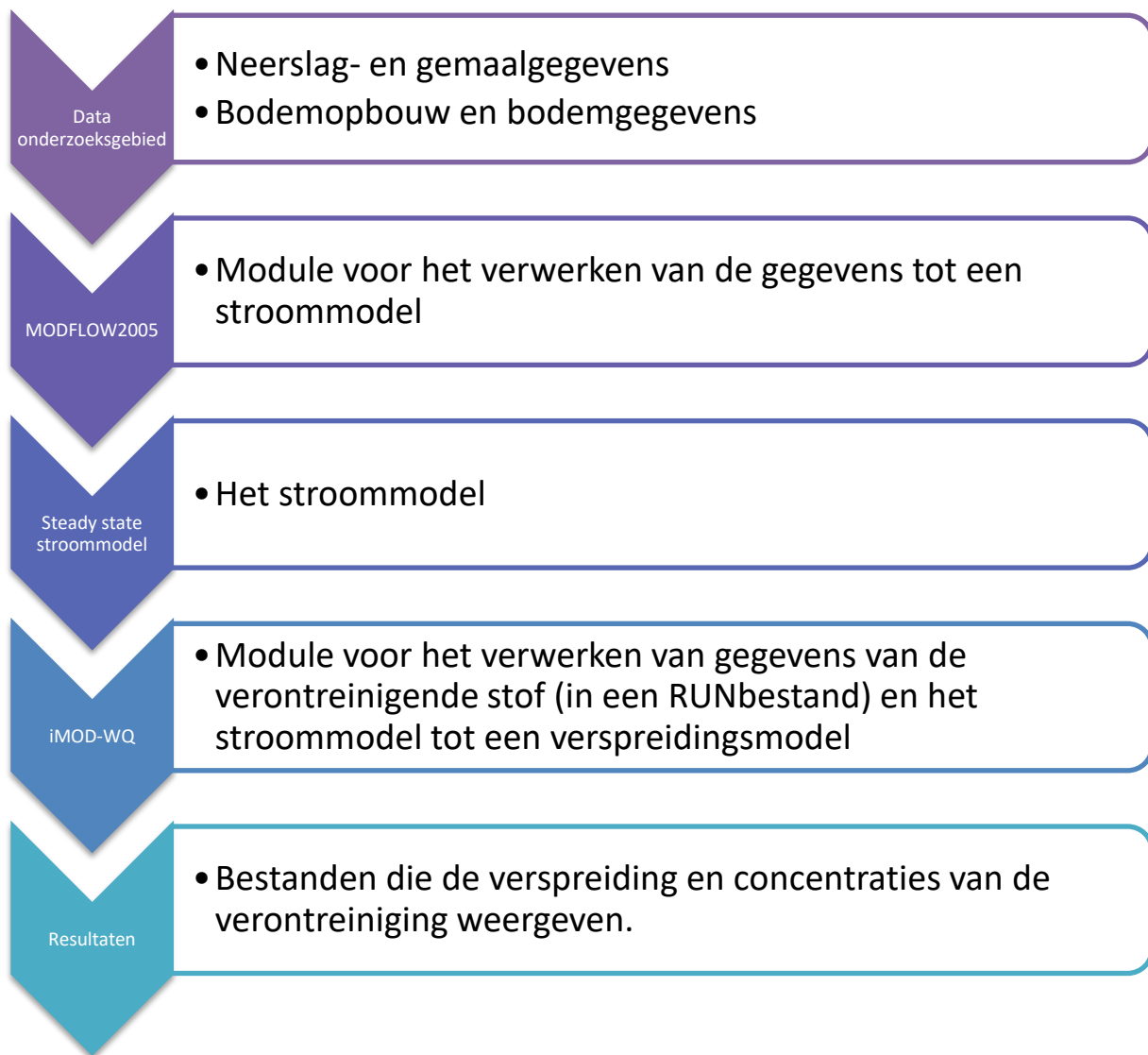
- Hoogtekaart (PDOK);
- Waterwegen (Basisregistratie grootschalige topografie, PDOK plug-in in QGIS);
- Bevolkingskernen (Basisregistratie grootschalige topografie, PDOK plug-in in QGIS);

- Gemaalgegevens (Wetterskip Fryslân, 2020);
- Boezemgegevens, zoals waterstanden (Wetterskip Fryslân, 2020);
- Neerslag- en verdampingsgegevens (Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut, 2020);
- Debiet RWZI Sint Annaparochie (Wetterskip Fryslân, 2015);
- Fysisch-chemische parameters van de geneesmiddelen en bodem uit de literatuur;
- Concentraties geneesmiddelen in de waterfase in het gebied (Wetterskip Fryslân, 2020);
- Gegevens over de bodemopbouw (DINOloket);
- Fysisch-chemische parameters van de bodemlagen uit de literatuur.

In iMOD wordt gewerkt met bepaalde type bestanden. Alle type bestanden en de functies ervan staan beschreven in de iMOD handleiding (Vermeulen, et al., 2020). Alleen de veelgebruikte bestandstypen binnen dit onderzoek zijn beschreven in bijlage II. Informatie over de verschillende bestandstypen is nodig om te begrijpen hoe het model is opgesteld.

Om een simulatie te maken, is eerst een projectfile opgesteld welke de flow van het model beschrijft. Dit stroommodel kan in combinatie met een iMOD-WQ RUNbestand de concentraties van de gekozen geneesmiddelen in de waterbodem voorspellen en vormen samen het verspreidingsmodel. In dit RUNbestand worden de verschillende voorwaarden en parameters van de omgeving en de te modelleren verontreinigingen uiteengezet. In dit hoofdstuk zal worden beschreven hoe het projectbestand voor het stroommodel en het RUNbestand voor de iMOD-WQ module zijn opgesteld. Een globaal overzicht over hoe het model is opgebouwd, kan worden gezien in Figuur 2.

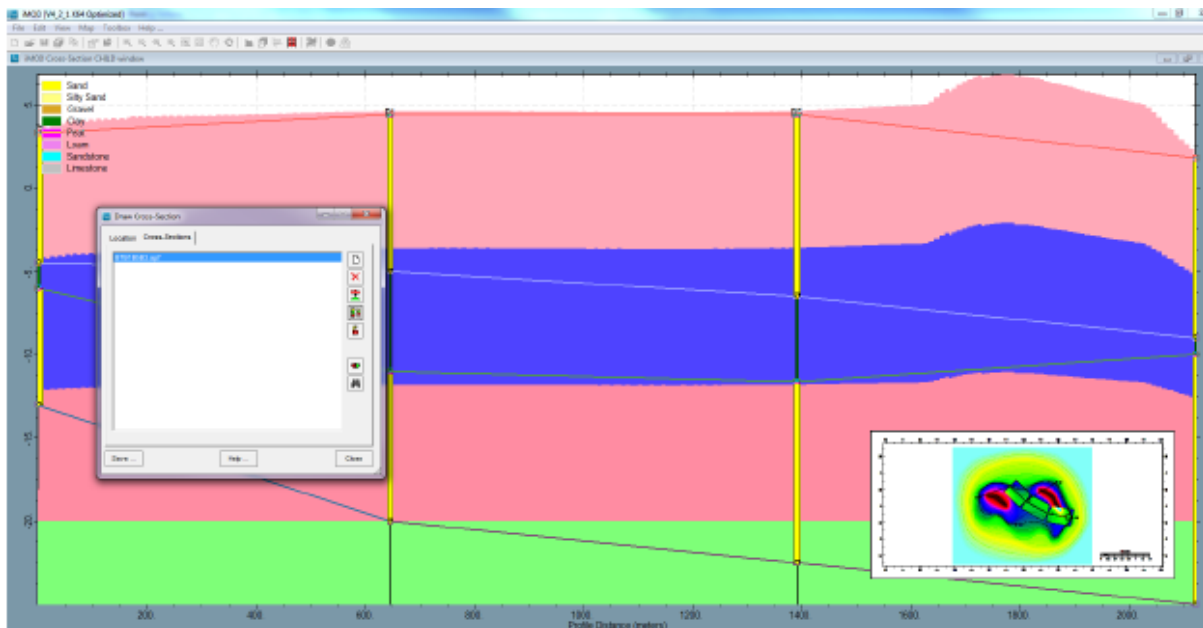
Bij het opstellen van de modellen zijn veel verschillende (combinaties van) instellingen mogelijk. Het opstellen van de modellen is zoveel mogelijk gedaan aan de hand van de beschikbare handleidingen van de modeleringssoftware. Middels troubleshooting en een trial & error benadering zijn de modellen opgesteld en deze zijn op gelijke wijze zoveel mogelijk aangepast naar een benadering van de situatie in het onderzoeksgebied. In dit rapport worden alleen de instellingen van de werkende methoden beschreven.



Figuur 2: Stappenplan opbouw model

2.2.1. Bodemsamenstelling

Om de bodemsamenstelling te modelleren, is in iMOD gebruik gemaakt van de Solid Tool. In de Solid Tool wordt gebruik gemaakt van een TOP- en BOT-layer. Deze lagen samen bepalen de hoogte van de totale bodem(laag) op iedere plek. Samen met data van de grondboringen (DINOloket), zijn de verschillende grondlagen, zoals slecht doorlatende lagen, gemodelleerd om zo een visuele presentatie te krijgen van de verschillende bodemlagen. De legenda van de boorprofielen is aangepast in een tekst editor, waarbij onbruikbare informatie is verwijderd en de klei en zandlagen zijn gesimplificeerd. Zo zijn verschillende soorten zand- of kleilagen, bijvoorbeeld grof en fijn zand, samengevoegd tot één zand- of kleilaag. Middels de Solid Tool in iMOD is vervolgens handmatig de bodemsamenstelling opgesteld. Dit wordt gedaan door de boven en onderkant van een bodemsoort aan te geven in de tool, waarvan een voorbeeld te vinden is in Figuur 3. De maaiveldhoogte is ingesteld aan de hand van het Algemeen Hoogtebestand van Nederland (PDOK). In de komende paragrafen wordt verder besproken hoe de bodemsamenstelling is gemodelleerd.



Figuur 3: Voorbeeld gebruik Solid Tool (Vermeulen, et al., 2020)

In Figuur 3 hierboven is een voorbeeld te zien van de Solid Tool. De verschillende kleuren zijn de verschillende grondsoorten/-lagen. De verticale blokken geven de gegevens van grondboringen weer. Zoals op de figuur te zien is, komen de bodemlagen niet overeen met de data die de grondboringen weergeven. Door middel van het plaatsen van nodes, welke verbonden worden door de horizontale lijnen zichtbaar in de figuur, kan handmatig het verloop van de bodemlagen worden ingesteld. Wanneer de nodes geplaatst zijn, kan er een nieuwe interpolatie worden gemaakt door de Solid Tool, waardoor de grondlagen een realistischer verloop krijgen.

2.2.1.1. Hoogtekaart (TOP laag)

Bij het maken van een laag in iMOD waarin de hoogte van het maaiveld weergegeven staat, is gebruik gemaakt van het Algemeen Hoogtebestand van Nederland (PDOK). Via PDOK zijn cellen rondom het onderzoeksgebied die deze informatie rondom de Koude Vaart bevat gedownload. Deze bestanden werden gedownload in TIF formaat. In QGIS zijn deze bestanden samengevoegd tot één bestand voor het hele gebied. Het TIF bestand dat hieruit kwam is vervolgens geconverteerd naar ASC-bestanden met FME Workbench, omdat dit nodig is om het te kunnen converteren naar een IDF-bestand in iMOD. Nu kan de hoogte van het maaiveld worden weergegeven.

De hoogtekaart bestaat uit raster data. Sommige cellen in de kaart bevatten geen data. Het algemeen hoogtebestand wordt gebruikt om het maaiveld te modelleren. De hoogte van het maaiveld wordt in combinatie met grondboringen (DINOloket) gebruikt om de verschillende bodemlagen te modelleren. Wanneer rastercellen van het hoogtebestand geen data bevatten, crasht iMOD. Om deze reden zijn de lege cellen opgevuld. Visuele inspectie wees aan dat het vaak cellen in waterwegen waren, welke geen data bevatten. Andere cellen in waterwegen welke wel informatie bevatten, hadden gemiddeld een hoogte van ongeveer -1 meter NAP. Om deze reden zijn de lege cellen, doormiddel van de IDF-calculator te gebruiken op deze laag, eerst ingesteld op -1,00 meter NAP. Dit is later veranderd naar -1,20 meter NAP ten behoeve van de drainage, zie paragraaf 2.2.2.13. Vervolgens zijn met behulp van een shapefile van de Koude Vaart, alle cellen die binnen de shapefile liggen op de opgevulde hoogtekaart herrekend naar -2,5 meter NAP. Deze diepte komt

voort uit data van (Provincie Friesland) , waarbij is uitgegaan dat de Koude Vaart even diep is als de Blikvaart, waar de Koude Vaart op aansluit.

2.2.1.2. *BOT laag*

Om bodemlagen te kunnen maken in iMOD, is naast een TOP-laag ook een BOT-laag nodig. Een TOP-laag geeft de bovenkant van een grondlaag weer en een BOT-laag de onderkant van de grondlaag. De BOT-laag is gemaakt door gebruik te maken van de Solid Tool. De Solid Tool kan toegepast worden om de variërende dikte van verschillende bodemlagen te berekenen aan de hand van boorgegevens en de hoogte van het maaiveld.

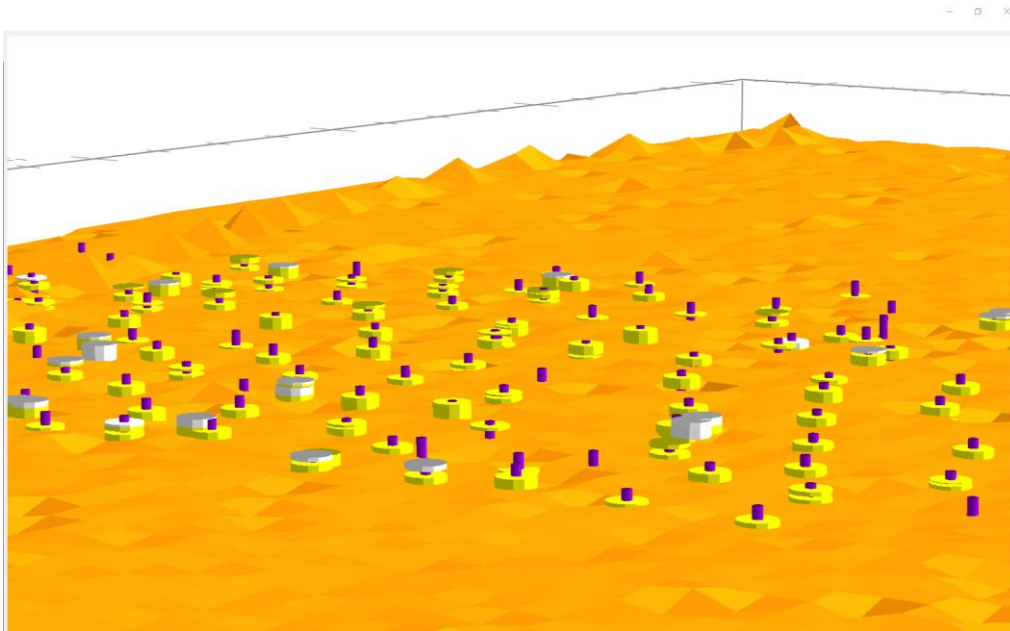
Via het DINOloket zijn bodemboring gegevens rondom de Koude Vaart opgevraagd (DINOloket). Deze data werden aangeleverd in GEF bestanden. In iMOD is dit met de GEF2IPF batchfunctie omgezet naar IPF bestanden. In de IPF bestanden zijn vervolgens handmatig de overbodige data verwijderd, om de bestanden werkend te krijgen. Vervolgens is er, aan de hand van de aanwezige informatie, ook handmatig een legenda (LEG) bestand gemaakt om de verschillende bodemsoorten weer te geven.

In de Solid tool is gekozen om twee lagen te modelleren. Er is voor deze hoeveelheid lagen gekozen, omdat een visuele inspectie van de boorpunten uitwees dat de bodem rondom de Koude Vaart voornamelijk uit klei- en zandlagen bestaat. De bovenste laag bleek voornamelijk klei, welke zich bovenop een zandlaag bevindt. Kleigrond laat moeilijker water door. In eerste instantie is de voorlopige BOT-laag ingesteld op een vaste waarde over het hele gebied, namelijk -10m NAP. Deze diepte is gekozen omdat de tweede laag hier in de meeste gevallen gestopt is en deze zo volledig meegenomen kan worden in de modellering. Het is een voorlopige diepte, omdat deze BOT-laag aangepast wordt aan de hand van de combinatie van boorgegevens en de interpolatie van de Solid Tool.

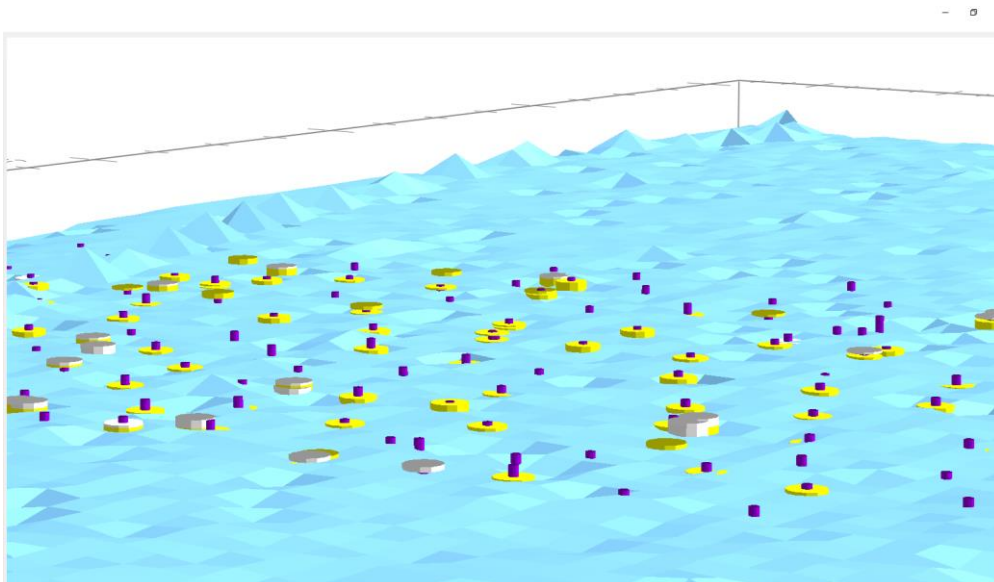
Bij het modelleren van de doorsneden van de bodem worden de verschillende lagen onderscheiden door nodes op een visuele presentatie van de boorpunten te leggen. Vervolgens kan iMOD een interpolatie maken aan de hand van de opgegeven punten. Deze zou dan, in plaats van rechte lijnen tussen de nodes, voor een vloeiendere en meer realistische weergave van de bodemlagen moeten zorgen. Omdat de hoogtekkaart als TOP-laag gebruikt wordt, is het niet handig om interface 1 te gebruiken bij de interpolatie en hierom is deze niet aangevinkt bij het herrekenen van de verschillende lagen binnen de Solid tool (Vermeulen, et al., 2020). Een voorbeeld van het gebruik van de Solid Tool kan worden gezien in Figuur 3

De interpolatie bleek niet optimaal te functioneren. De Solid Tool geeft wel een fluctuerende bodemlaag weer, in plaats van de ingestelde vlakke plaat op -10 m NAP. Echter, de verschillende lagen zijn niet vloeiend na interpolatie en de BOT-laag van de bovenste grondlaag blijkt bij visuele inspectie te diep te liggen, zie Figuur 4. Het is niet gelukt om de bodemlagen vloeiend te laten verlopen. De kwestie van de te diepe bodemlaag is opgelost door de door Solid Tool gemaakte laag en de boorgegevens in de 3D tool weer te geven. Vanuit verschillende hoeken is vervolgens gekeken of deze laag ook echt begon waar de kleilaag ophoud. Omdat dit niet het geval is, is deze laag vervolgens handmatig verhoogd, om zo een benadering te krijgen van de gemiddelde diepte van de kleilaag. Met één meter verhoging van de laag gaf een visuele beoordeling in de 3D Tool een beter passende grondlaag aan wanneer deze vergeleken word met de boorprofielen. Op Figuur 4, Figuur 5 en Figuur 6 is te zien dat de bij een verhoging van 1 meter, ongeveer de helft van de zichtbare

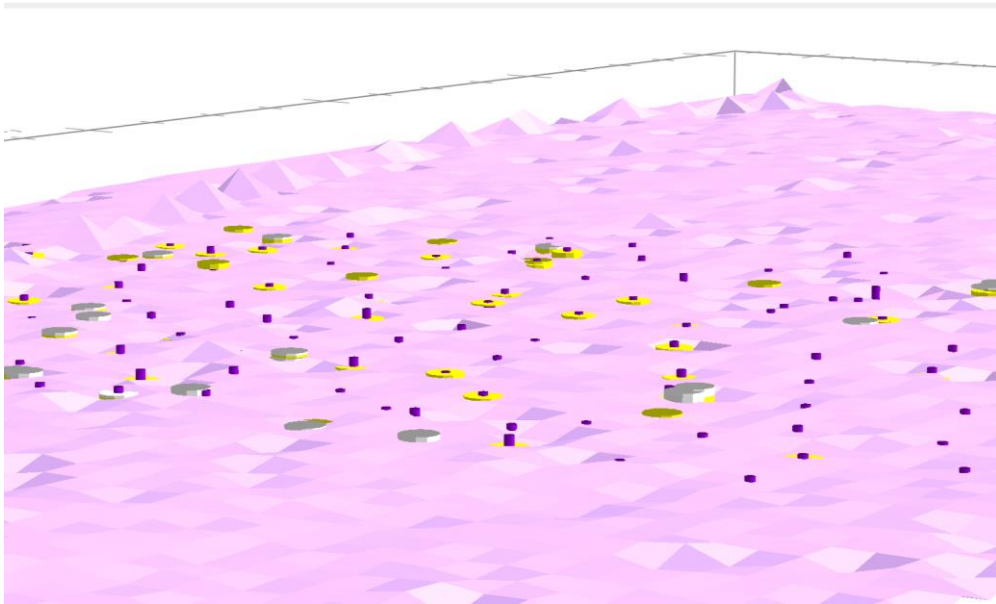
zandlagen (gele cirkels) nog zichtbaar zijn en dat de dikte van de zandfractie van de boorprofielen boven de BOT-laag minder dik zijn. Bij een verhoging van 1,5 meter zijn er nog minder zandfracties van de boorprofielen te zien, maar wordt er dus ook meer afgehaald van de kleifractie die bij 1 meter verhoging al boven het eind van de laag uitkwamen. Om een zo representatief mogelijke grondlaag te krijgen, is er hierom gekozen om de oorspronkelijke Solid Tool bodemlaag te verhogen met één meter. Door middel van de IDF calculator kunnen de hoogteskaart en de aangepaste laag van elkaar af worden getrokken, om de dikte van de slecht doorlatende laag te berekenen. Deze bodemlaagdiktes worden later gebruikt bij de modellering van de verspreiding van de gekozen geneesmiddelen.



Figuur 4: Bodem slecht doorlatende laag door de Solid Tool



Figuur 5: Bodem slecht doorlatende laag 1 meter verhoogd



Figuur 6 : Bodem slecht doorlatende laag 1,5 meter verhoogd

2.2.2. Stroommodel

De waterstroom is van belang om de verspreiding van de geneesmiddelen in het gebied te modelleren. Er is een steady-state model opgesteld en hierom is er gewerkt met gemiddelde waarden. Hiervoor zijn meerdere pakketten benodigd in iMOD. Deze zijn de volgende en zullen hierna uitgebreider worden beschreven:

Tabel 4: Korte beschrijving pakketten iMOD

Pakket	Afkorting	Omschrijving
Boundary Condition	BND	Weergave actieve/inactieve cellen. Begrenzing.
Top Elevation	TOP	Bovenkant van een bodemlaag.
Bottom Elevation	BOT	Onderkant van een bodemlaag.
Thickness	THK	Dikte van een bodemlaag.
Horizontal Permeability	KHV	Horizontale doorlaatbaarheid per bodemlaag.
Vertical Anisotropy	KVA	Ratio KVV/KHV
Vertical Permeability	KVV	Verticale doorlatendheid per bodemlaag.
Starting Heads	SHD	Begin waterstand
Confined Storage Coeff.	STO	Het volume water vrijgegeven bij verlaging waterstand.
Horizontal Flow Barrier	HFB	Ondoorlatende horizontale barrière
Recharge	RCH	Neerslag van water
Evapotranspiration	EVT	Verdamping van water
Drainage	DRN	Water afvoerende watersystemen
Overland Flow	OLF	Maximale hoogte waarop het water kan staan
Rivers	RIV	Riviergegevens
Wells	WEL	Gemaal/pomp
Preconditioned Conjugate-Gradient	PCG	Solver, standaard iMOD waarden.

2.2.2.1. BND

In de Boundary IDF-bestanden worden de grenzen van het model weergegeven en kunnen cellen in het onderzoeksgebied op actief of non-actief worden gezet. Dit houdt in dat ze wel of niet meedoen in de berekening van het model en wordt weergegeven met 0 voor inactief en een willekeurige grotere waarde dan 0 voor een actieve cel.

2.2.2.2. TOP

Dit pakket beschrijft de bovenkant van een bodemlaag. Voor de bovenste bodemlaag is dit gelijk aan het maaiveld. Voor de tweede bodemlaag is deze bepaald met behulp van de Solid Tool.

2.2.2.3. BOT

In dit pakket wordt de bodem van een bodemlaag beschreven. Deze is bij bodemlaag 1 gelijk aan de TOP van bodemlaag 2.

2.2.2.4. THK

De dikte van bodemlagen wordt beschreven in dit pakket. Deze zijn verkregen door de BOT waarden af te trekken van de TOP waarden behorende tot de betreffende laag.

2.2.2.5. KHV

Dit pakket beschrijft de horizontale doorlaatbaarheid. Dit is de snelheid waarin water horizontaal door de betreffende laag beweegt in m/dag en is afhankelijk van de bodemsamenstelling. Voor de

kleilaag is deze waarde ingesteld op 0,005 m/dag en op 1 m/dag voor de zandlaag (Bodemrichtlijn) (Joost de Vree).

2.2.2.6. *KVA*

De verticale anisotropie geeft de ratio weer tussen de horizontale en verticale doorlatendheid. Iets is anisotroop als de doorlatendheid niet in alle richtingen gelijk is (Vermeulen, et al., 2020). Dit kan worden berekend door de verticale doorlatendheid te delen door de horizontale doorlatendheid (Duffield G. M., 2019).

2.2.2.7. *KVV*

De verticale doorlatendheid geeft de snelheid weer waarin het water in verticale richting stroomt. Deze is net als de KHV afhankelijk van de grondsoort en daarnaast van het bodemgebruik. Het onderzoeksgebied is voornamelijk landbouwgrond, maar ook bebouwing zoals het dorp Sint Annaparochie. Om onderscheid te maken tussen landbouwgrond en bebouwd gebied, zijn deze bevolkingskern gebieden in QGIS uit een kadastrale kaart gehaald en opgeslagen als Shapefile. FME Workbench is het programma dat gebruikt is om deze Shapefile vervolgens om te zetten naar een GEN bestand. Dit GEN bestand kan worden ingeladen in iMOD. Nu kan er onderscheid worden gemaakt tussen bebouwd gebied en het overig onderzoeksgebied. De KVV is voor de kleilaag ingesteld op 0,000173 m/dag (Cortellazzo & Simonini, 2001), op 0,33 m/dag voor de zandlaag (H. Th. L. Massop, van der Gaast, & Kiestra, 2005) en op 0 m/dag bij bebouwd gebied. Bij deze laatste is 0 gekozen, omdat in stedelijk gebied water veelal moeilijk infiltreert door de grote oppervlakten aan bebouwing en bestrating.

2.2.2.8. *SHD*

De Starting Heads beschrijft de beginwaterstand van het water in het onderzoeksgebied. Deze wordt ingesteld op het boezempeil van -1 meter NAP, zoals ook is gedaan bij de Koude Vaart in het River pakket.

2.2.2.9. *STO*

In dit pakket wordt de confined storage coëfficiënt ingevuld voor de bovenste grondlaag. Deze is ingesteld op $1,6 \times 10^{-6} \text{ m}^{-1}$ (Larroque, Cabaret, Atteia, Dupuy, & Franceschi, 2013).

2.2.2.10. *HFB*

De HFB houdt alle horizontale stroming tegen en fungeert hiermee als barrière. Deze is toegepast om de Waddenzee buiten het model te houden, zodat het zoute water niet het land in stroomt. Deze is gemaakt door in iMOD een lijn te trekken over de dijk langs de zee.

2.2.2.11. *RCH*

De recharge of percolatie naar de bodem, waarbij (regen)water via een neerwaartse beweging de onverzadigde bodem aanvult, is berekend aan de hand van neerslagdata van het Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut (KNMI) (Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut, 2020). Hierin staat per dag de hoeveelheid neerslag weergegeven. De recharge is berekend door het gemiddelde per dag te bepalen van de hoeveelheid neerslag. Dit is ongeveer 2,5 mm/dag. Omdat iMOD graag één vaste waarde heeft voor de recharge per tijdseenheid, wordt er ook geen onderscheid gemaakt tussen de hoeveelheid neerslag in de winter en de zomer.

2.2.2.12. *EVT*

In het evapotranspiratiepakket wordt ingevuld hoeveel mm water er per dag verdampt in het onderzoeksgebied. Deze hoeveelheid is ingesteld op 1,48 mm/dag, berekend door de gemiddelde totale jaarlijkse verdamping (540 mm/jaar) gegeven door (Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut) te delen door 365. Ook dient er een hoogtekaart van het maaiveld te worden ingevoerd en de diepte waarop het niet meer verdampt. Dit laatste is ingesteld op 4,3 meter (Shah, Nachabe, & Ross, 2007).

2.2.2.13. *DRN*

Via QGIS is uit de PDOK kaart Basisregistratie Grootchalige Topografie (BGT) de kleine waterwegen zoals sloten geëxtraheerd en opgeslagen naar een GEN bestand. In iMOD kon het GEN bestand via de 'create IDF from polygons/lines (GEN)' optie omgezet worden naar een IDF bestand. Nu zijn de polygonen uit de GEN file omgezet naar rasterdata in een IDF bestand, waarbij elke rastercel 1 m² bedraagt. Middels de GEN file van de Koude Vaart zijn de rastercellen van de Koude Vaart verwijderd uit deze IDF. De cellen van de sloten die nu weergegeven worden zijn vervolgens ingesteld op een hoogte van -1,2 meter NAP. Deze diepte is gekozen omdat de drainagediepte van kleigronden op 120 centimeter ligt (Loman, 2010) (van Bakel, van Boekel, & Noij, 2008). De doorlatendheid van het drainagesysteem is ingesteld op 0,005 m/dag voor kleigronden (Bodemrichtlijn) (Joost de Vree).

2.2.2.14. *OLF*

Dit pakket voorkomt dat de waterstand te hoog komt te staan. Dit doet het door overtollig water te verwijderen uit het systeem. De hoogste wordt geschreven door de TOP-kaart van de eerste laag, welke grotendeels overeen komt met het maaiveld. Het enige dat is aangepast voor deze kaart is de diepte van de waterwegen. Deze is overal ingesteld op de gebruikte waterstand -1 m NAP.

2.2.2.15. *RIV*

De Koude Vaart is gemodelleerd door middel van de river package in iMOD. Hiervoor is het GEN bestand die de Koude Vaart weergaf, omgezet naar een IDF rasterbestand. Dit is vier keer gedaan om vier verschillende waarden in te stellen, namelijk de doorlatendheid (0,005 m/dag), infiltratiefactor (0,3, standaardwaarde iMOD), waterbodemoogte (-2,5 m NAP, zie paragraaf 2.2.1.1) en het waterpeil (-1 m NAP). Dit laatste waterpeil is gekozen aan de hand van boezempeildata van Wetterskip Fryslân. Het boezempeil ligt in de winter gemiddeld op -1m NAP en in de zomer op -0,75 m NAP. In de modellering wordt hiermee geen rekening gehouden en is de waterstand het hele jaar ingesteld op -1 m NAP.

2.2.2.16. *WEL*

In dit pakket kunnen pompen worden ingesteld met behulp van een IPF-bestand dat de gemaalgegevens bevat. Hiermee wordt het gemaal gesimuleerd. Gemiddeld wordt er per dag 106000 m³ water uit de Koude Vaart richting de Waddenzee gepompt. Echter, wanneer deze waarde gebruikt wordt bij de simulaties crashte het model. Waarschijnlijk komt dit doordat het gemodelleerde onderzoeksgebied kleiner is dan het daadwerkelijke gebied waarop het gemaal invloed heeft en is er hierdoor in het model te weinig water aanwezig. Hierom is met verschillende percentages van het gemaaldebiet geprobeerd de waterbalans rond 0 te krijgen. Wanneer deze 0 is, is de hoeveelheid water dat in en uit het gebied stroomt gelijk. Dit is het geval wanneer het gemaaldebiet op 10% van de daadwerkelijke waarde wordt ingesteld. Ook wanneer er wordt gekeken naar de 'heads' of waterhoogtes die worden berekend in het model, blijkt dat het gemaaldebiet ingesteld op 10% van het daadwerkelijke debiet het meest realistische resultaat biedt.

2.2.3. iMOD-WQ RUNbestanden en scenario's

Nu er een stroommodel is opgesteld, middels welke de waterstroming in het onderzoeksgebied gesimuleerd wordt, kan deze worden gelinkt aan iMOD-WQ RUNbestanden. iMOD-WQ staat voor iMOD Water Quality. De RUNbestanden hiervan bevatten de instellingen om de verspreiding van verontreinigingen te simuleren. Door middel van verschillende instellingen in deze files kunnen er verschillende scenario's worden gesimuleerd. Deze scenario's zullen in de volgende paragrafen worden beschreven samen met de instellingen die er per scenario bij horen. In deze scenario's worden verschillende isothermen gebruikt om de verdeling tussen de water- en waterbodempfase te beschrijven aan de hand van sorptie. De eenheid van de output van het model komt overeen met de eenheid van de input. Dit betekent dat als er in iMOD bijvoorbeeld een concentratie in $\mu\text{g/L}$ wordt ingevoerd voor de waterfase, de output voor de geadsorbeerde waterbodempfase ook deze eenheid heeft. Voordat de verschillende scenario's worden besproken, volgt eerst een korte uitleg over sorptie van geneesmiddelen en de gebruikte isothermen.

Er wordt in de modelsimulaties berekend in welke mate de verontreiniging in de waterfase adsorbeert aan de waterbodem aan de hand van sorptie. De belangrijkste vormen van sorptie bij medicijnen is sorptie aan organisch materiaal, adsorptie op minerale bestanddelen, ionenuitwisseling en complexvorming met metaalionen als Ca^{2+} , Mg^{2+} , Fe^{3+} , of Al^{3+} en het vormen van waterstofbruggen (Díaz-Cruz, López de Alda, & Barceló, 2003). Omdat geneesmiddelen vaak polaire functionele groepen bevatten, welke alleen binden aan bepaalde delen van organisch materiaal of mineralen, kan de adsorptie gebaseerd op alleen de K_{ow} of de K_{oc} geen gepaste waarden geven voor simulaties (Carballa, Fink, Omil, Lema, & Ternes, 2007). De adsorptiewaarden voor verschillende soorten geneesmiddelen kunnen als volgt worden berekend (Carballa, Fink, Omil, Lema, & Ternes, 2007):

$$K_d = \frac{X}{S}$$
$$K_{oc} = \frac{K_d}{f_{oc}}$$

In deze vergelijkingen is K_d de distributiecoëfficiënt tussen vaste stof en water, K_{oc} de organisch koolstof distributiecoëfficiënt, X de concentratie van het geneesmiddel in slib ($\mu\text{g/kg TSS}$), S de concentratie van het geneesmiddel in het water ($\mu\text{g/L}$) en f_{oc} de fractie organisch koolstof. De K_d wordt, afhankelijk van de gekozen isotherm, gebruikt voor de berekening van de verdeling van de geneesmiddelen tussen de water- en waterbodempfase.

In de scenario's die in de volgende paragrafen worden beschreven, worden verschillende isothermen gebruikt voor het berekenen van de verdeling van de geneesmiddelen tussen de water- en waterbodempfase. De verschillende isothermen vragen in iMOD verschillende instellingen. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van de lineaire sorptie isotherm en de Langmuir isotherm. Deze zullen hieronder worden uitgelegd.

Lineaire sorptie isotherm:

De lineaire sorptie isotherm neemt aan dat de gesorbeerde concentratie (\bar{C}) recht evenredig is aan de opgeloste concentratie (C). Er wordt bij deze isotherm gebruik gemaakt van de

distributiecoëfficiënt tussen vaste stof en water (K_d), welke in iMOD ingevoerd dient te worden bij het gebruiken van deze isotherm. De formule waarin deze isotherm wordt uitgedrukt in:

$$\bar{C} = K_d C$$

Langmuir Isotherm:

Om een evenwichtssituatie tussen een adsorbaat en adsorbent te beschrijven kan een Langmuir adsorptie isotherm worden gebruikt. Deze isotherm is geschikt om sorptieproces te beschrijven waarbij covalente verbindingen worden gevormd tussen het adsorbaat en het adsorbent. Langmuir neemt aan dat de snelheid van desorptie in directe verhouding staat tot de fractionele oppervlaktebedekking en dat adsorptie en desorptie gelijk zijn in evenwicht (Luo & Deng, 2019). De non-lineaire adsorptie isotherm kan worden opgesteld aan de hand van de volgende formule:

$$\bar{C} = \frac{K_l \bar{S} C}{1 + K_l C}$$

Hierbij is \bar{C} de geadsorbeerde concentratie, C de opgeloste concentratie in het water, K_l de Langmuir constante ($L^3 mg^{-1}$, waarbij de L een lengtemaat aangeeft) en \bar{S} de totale concentratie van beschikbare sorptieplaatsen in MM^{-1} (Zheng & Wang, 1999). Omdat het aantal beschikbare sorptieplaatsen onbekend is, wordt hiervoor een literaire waarde voor de CEC gebruikt. De CEC beschrijft de capaciteit van de bodem om kationen uit te wisselen in $cmol/kg$. Dit is wellicht een overschatting, omdat er hierbij wordt uitgegaan van de totale capaciteit van de bodem in plaats van de beschikbare sorptieplaatsen.

2.2.3.1. *Vaste concentratie scenario*

In dit scenario zal worden gekeken naar de verspreiding van geneesmiddelen onder steady-state omstandigheden. Er wordt uitgegaan van een uniforme concentratie van de geneesmiddelen diclofenac en carbamazepine in alle waterwegen (alleen de waterfase) in het onderzoeksgebied vanaf de start van de simulatie ($t=0$). Hoewel dit niet de realiteit is, aangezien er in de daadwerkelijke situatie al een evenwicht is ingesteld tussen de water- en waterbodempfase, kan hierdoor worden bepaald wat de concentraties in de waterbodempfase zullen worden wanneer de concentratie geneesmiddelen in het water constant is. Er wordt gesimuleerd tot de simulatieresultaten een evenwicht hebben bereikt. De concentraties welke worden gesimuleerd, zijn verkregen uit gegevens verkregen vanuit Wetterskip Fryslân, welke de concentraties van de verontreinigingen beschrijft op verschillende plekken in Friesland. Er is gekozen voor de waarden van de concentraties diclofenac en carbamazepine die overeenkomt met de concentraties op het punt dat het meest dichtbijgelegen is aan het onderzoeksgebied. Nabij de Koude Vaart zijn 2 plaatsen waar Wetterskip Fryslân metingen heeft uitgevoerd. De concentraties voor diclofenac komt op beide plaatsen overeen op $0,01 \mu g/L$ en deze waarde zal worden gebruikt als de concentratie in de waterfase. Voor carbamazepine is deze concentratie $0,0064 \mu g/L$ op de ene nabij gelegen plek en $0,005 \mu g/L$ op de andere. Hierom is er gekozen om een concentratie van $0,0064 \mu g/L$ te gebruiken in de modellering als worst case-scenario (Wetterskip Fryslân, 2020).

De RUNbestanden voor dit scenario zijn te vinden in bijlage III en IV. Hierin worden verschillende pakketten beschreven. De gebruikte pakketten kunnen worden gezien onder het laatste kopje [GEN], ofwel de general package. De gebruikte pakketten zijn de pakketten voor Flow Transport Link (FTL),

Basic Transport (BTN), Generalized Conjugate Gradient Solver(GCG), Advection (ADV), Source/Sink Mixing(SSM) en Chemical Reaction (RCT). Overige pakketten in het RUNbestand worden niet gebruikt. De belangrijkste instellingen zullen hieronder per pakket worden beschreven.

In het eerste FTL pakket wordt verwezen naar het eerder opgestelde stroommodel en bestanden die de grenzen van het gebied geven. Dit is de link naar het stroommodel en hierin staat dus gespecificeerd welk model en welke instellingen hiervan moeten worden gebruikt. Dit pakket is aan te passen door het stroommodel aan te passen, maar in de projectfile wordt dit pakket niet aangepast.

Het BTN pakket is een veelomvattend pakket. Hierin kunnen veel dingen worden gespecificeerd en ingesteld. Veelal wordt er verwezen naar bestanden welke bijvoorbeeld de hoogte van het maaiveld (HTOP) of de dikte van de grondlagen (DZ_L?) weergeven. Bij ICBUND worden de grenzen van de verontreinigingen in het model aangegeven. SCONC_T?_L? geeft de startconcentratie weer van de verontreiniging. Omdat dit een steady-state model is en de geneesmiddelen periodiek in het systeem komen doormiddel van een Time Varying Constant Concentration (TVC, beschreven in het SSM pakket), zijn de startconcentraties in SCONC_T?_L? ingesteld op 0. De porositeit per grondlaag kan worden ingesteld in PRSITY_L?. Omdat er wordt uitgegaan dat de bovenste grondlaag uit klei bestaat en die eronder uit zand, heeft de bovenste laag een porositeit van 0,55 (55%) (Duffield G. M., 2019) en de tweede laag een porositeit van 0,4 ($\pm 40\%$) (Grondwaterformules, 2020). PERLEN_P? geeft weer hoe lang elke tijdstep duurt. Wanneer werd geprobeerd om verschillende verontreinigingen in één model te modelleren, kunnen NCOMP (aantal verontreinigingen) en MCOMP (aantal van de verontreinigingen dat mobiel is) worden aangepast naar het aantal (mobiele) verontreinigingen dat gemodelleerd dient te worden. Echter, het modelleren van meer dan één verontreiniging per projectfile is niet gelukt door het voorkomen van onbekende foutmeldingen die middels troubleshooting niet opgelost konden worden. Om deze reden worden de geneesmiddelen apart van elkaar gemodelleerd.

Het GCG pakket bestaat uit standaard waarden, welke worden geformuleerd door iMOD. Het beschrijft de criteria van de solver.

In het ADV pakket wordt de verspreiding van stoffen in de bodem via het water beschreven. Van dit pakket worden de standaardwaarden aangehouden die iMOD genereert. Deze waarden geven aan óf er advectie plaatsvindt en hoeveel cellen dit maximaal beïnvloed. Parameters uit het onderzoeksgebied met betrekking tot advectie worden niet aangegeven in dit pakket, maar in het RCT pakket.

In het SSM pakket wordt gerefereerd naar bestanden waarin de TVC staat. De TVC in laag 1 is in deze projecten gelijk aan de concentraties bevonden door (Wetterskip Fryslân, 2020) zo dicht mogelijk bij het onderzoeksgebied. In laag 2 is de concentratie ingesteld op NODATA, zodat kan worden gezien of aan de hand van de waarden ingevoerd in het model de verontreiniging ook verspreid naar de tweede grondlaag en zodat deze laag geen invloed heeft op de concentraties in het water. De CRCH_T?_L? bestanden geven de concentratie van de recharge flux weer. In dit scenario maakt het niet uit wat de waarde hiervan is, omdat de TVC een vaste concentratie is die overheersend is in dit steady-state model. Dit houdt in dat iMOD-WQ de TVC aanhoudt als constante concentratie ongeacht een eventuele puntbron die kan worden beschreven met de recharge flux.

Het RCT pakket beschrijft chemische reacties en sorptie. In ISOTHM kan worden ingevuld welke waarde er wordt gebruikt om de sorptie te simuleren. In dit scenario is deze ingesteld op 1 voor carbamazepine, wat een lineaire isotherm betreft en 3 voor diclofenac, wat de instelling is om voor de sorptie aan de hand van de Langmuir isotherm. De keuze voor een lineaire isotherm voor carbamazepine is gemaakt, omdat er minder literatuur beschikbaar is over de Langmuir adsorptie isotherm met betrekking tot carbamazepine, waardoor onrealistische resultaten werden behaald aan de hand van waarden uit wel beschikbare literatuur. Diclofenac heeft meer literatuur met betrekking tot de Langmuir isotherm en de berekende concentraties aan de hand van deze isotherm lijken goed voor deze stof. De keuze voor isotherm heeft invloed op de gegevens die verder in dit pakket ingesteld dienen te worden. Bij een lineaire isotherm wordt bij SP1_T?_L? de sorptieconstante K_d van carbamazepine ingevuld. Deze is ingesteld op 6,3 (Navon, Hernandez-Ruiz, Chorover, & Chefetz, 2011). SP2_T?_L? wordt niet gebruikt als de ISOTHM is ingesteld op 1. Bij de Langmuir isotherm wordt de Langmuir sorptie constante gebruikt bij verdere instellingen voor SP1_T?_L? (Zheng & Wang, 1999). De Langmuir sorptie constante (SP1_T?_L?) in L/mg is 0,0917 voor diclofenac (Kaur & Datta, 2014). Omdat er bij de verspreiding van diclofenac is gekozen voor de Langmuir isotherm, is bij SP2_T?_L? de CEC ingevoerd (Zheng & Wang, 1999). Deze is ingesteld op een uit literatuur verkregen waarde van 46 meq/100g voor kleirijke bodem (Kharzi, Ghorbel-Abid, Kalfat, & Trabelsi-Ayadi, 2017). De waarde 1 bij IREACT geeft aan dat er een eerste orde onomkeerbare reactie plaatsvindt, waarvan de reactieconstanten later kunnen worden ingesteld. Bij RHOB_L? kan de bulkdichtheid van het poreuze medium worden ingevoerd. Deze zijn 1,6 g/cm³ voor (SoilQuality, 2020) de eerste (klei)laag en 1,7 g/cm³ voor de tweede (zand)laag (SoilQuality, 2020). De porositeit van de grondlagen wordt weer ingesteld bij PRSITY_L?, net als in het BTN pakket. Voor diclofenac is bij RC1_T?_L? (de eerste orde reactie constante voor de opgeloste fase) de waarde 0,00613 min⁻¹ (Qin, Yang, Chen, Xie, & Guan, 2012) gebruikt om de fotolyse door zonlicht in de waterfase te simuleren. RC2_L?_L? geeft de eerste orde reactie constante van de geadsorbeerde fase weer en deze is ingesteld op 0, omdat de fotolyse alleen plaatsvindt op plekken waar licht kan komen en dat is niet het geval in de geadsorbeerde fase. Geadsorbeerde stoffen aan geresuspendeerde deeltjes worden hierbij buiten beschouwing gelaten. Voor carbamazepine zijn deze reactieconstanten ingesteld op 0, omdat deze stof niet snel wordt afgebroken in het milieu.

In het GEN pakket dat de algemene instellingen bevat, kan worden beschreven waar de resultaten van het model heen worden geschreven. Belangrijk is dat in dit pakket WRITE_SORBED_CONC als TRUE wordt gedefinieerd, zodat het model de concentratie geadsorbeerde verontreiniging berekend.

2.2.3.2. *Puntbron simulatie scenario*

In het onderzoeksgebied bevindt zich een RWZI-lozingspunt. De kleinere waterweg waarop geloosd wordt, mondt bijna direct uit op de Koude Vaart (van den Boomen & Kampf, 2013). Data over de concentraties geneesmiddelen in RWZI effluent van verschillende RWZI's in Friesland zijn beschreven in (Arcadis, 2015). Vanuit de meest recente gegevens van de lozingsconcentraties van de RWZI's is van carbamazepine en diclofenac is een gemiddelde bepaald, deze zijn 0,27 µg/L voor carbamazepine en 0,123 µg/L voor diclofenac. Deze gemiddelden worden gesimuleerd als de verontreiniging bij de RWZI als puntbron. De gemiddelde waarden zijn gekozen, omdat de concentraties in het effluent van de RWZI bij Sint Annaparochie zelf niet bekend zijn.

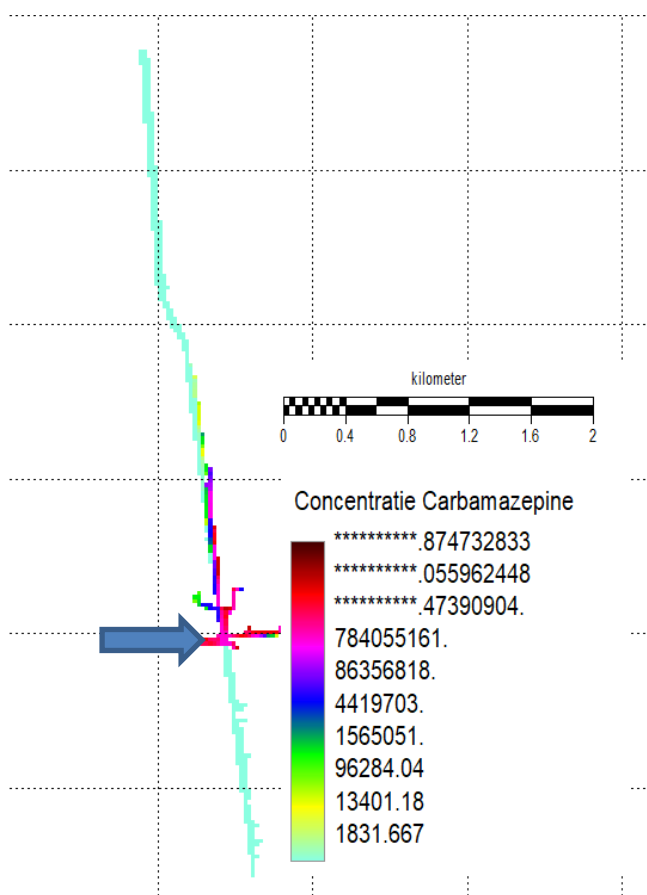
Om de verspreiding bij de aanwezigheid van een puntbron te simuleren, is het stroommodel aangepast. De puntbron wordt gesimuleerd door het toevoegen van een rechargepunt in het model.

Op deze plek kan dan de hoeveelheid water worden ingesteld dat de Koude Vaart binnenkomt bij de puntbron en in het iMOD-WQ RUNbestand kan dan worden ingesteld welke concentratie aan verontreiniging het water van de puntbron bevat. Ook de stroomsnelheid van de Koude Vaart is aangepast in het stroommodel. De aanpassingen die zijn gedaan in het stroommodel, worden in het volgende kopje verder beschreven.

In dit scenario, waarbij het effect van een puntbron op het onderzoeksgebied kan worden gesimuleerd, komen veel instellingen overeen met de instellingen gebruikt bij het scenario met de vaste concentratie. In het huidige scenario waarin de puntbron met een hogere concentratie is gemodelleerd, werd de concentratie alleen gemodelleerd in de Koude Vaart. Hiervoor is gekozen, omdat er wordt gerekend met een gemiddeld gemaaldebiet waardoor de stroming altijd richting het gemaal loopt in de simulatie. Dit betekent dat het water niet terugloopt in de drainagesloten en hierom zijn deze buiten beschouwing gelaten. Dit scenario is wederom gebaseerd op een steady-state stroommodel. De aanpassingen die wel zijn uitgevoerd in het stroommodel en in het RUNbestand, worden hieronder beschreven. Er wordt gesimuleerd tot de simulatieresultaten een evenwicht hebben bereikt. De RUNbestanden van dit scenario kunnen worden gevonden in bijlagen V en VI.

Aanpassingen stroommodel

Wanneer de verspreiding van de geneesmiddelen werd gesimuleerd aan de hand van de stroming gesimuleerd door iMOD in het stroommodel, bleek dat voor de bocht in de noordelijke helft van de Koude Vaart alle verontreinigingen zich ophoopten en niet verder stroomde richting het gemaal, zoals te zien is in Figuur 7. Op de plaats aangegeven met de pijl is te zien waar het effluent van de RWZI uitmondt op de Koude Vaart. Uit deze simulatie kwamen dan ook onmogelijke resultaten. In de legenda van deze figuur kan worden gezien dat de concentraties in $\mu\text{g/L}$ carbamazepine in de Koude Vaart vóór de bocht extreem hoog zijn, weergegeven in de legendakleuren geel tot donkerrood, waar de concentraties kunnen oplopen tot wel $10^8 \mu\text{g/L}$. Na de bocht vermindert de concentratie naar tussen de 1 en de $0 \mu\text{g/L}$, weergegeven in de lichtblauwe kleur. Er kon geen oplossing worden gevonden voor dit probleem en daarom is het stroommodel voor Koude Vaart opnieuw gesimuleerd, maar nu als een rechte waterweg. Hierbij is wel de breedte van de Koude Vaart bij benadering aangehouden. De hoogtekkaart van laag 1 is op de plaats van de opnieuw gesimuleerde rechte Koude Vaart aangepast naar -2,5 meter NAP. De hoogtekkaart van laag 2 is ingesteld op -3 meter NAP, zodat er een halve meter waterbodem wordt gesimuleerd. Hierdoor veranderen dus ook de waarden van de dikte van de grondlagen, waarnaar verwezen wordt in het RUNbestand.



Figuur 7: Ophoping concentratie carbamazepine (µg/L) RWZI scenario vóór aanpassen naar een rechte vaart

Middels de IDF-Edit Tool in iMOD is de RWZI als puntbron via rechargepunten toegevoegd. Om de load iets te verspreiden en om rekening te houden met het mixen van het water bij het bijvoegen in de Koude Vaart, zijn er 4 recharge cellen bij het lozingspunt op de Koude Vaart ingesteld op elk 1052,75 m³/dag. Deze 4 cellen samen geven het effluent van de RWZI weer, welke een debiet heeft van 4211 m³/dag (Arcadis, 2015)

De andere aanpassing die via de IDF-Edit Tool is gedaan aan het stroommodel, is de stroomsnelheid van de Koude Vaart ingesteld op 10000 m³/dag. Het gebied waarop het gemaal invloed heeft is veel groter dan het onderzoeksgebied. Om de waterbalans op 0 in te stellen, waarbij er evenveel water het gebied inkomt als er uit het gebied verdwijnt, is het gemaaldebiet ingesteld op 10% van de daadwerkelijke gegevens, net zoals in het stroommodel van het scenario met de vaste concentratie. Het gemaal pompt na herberekening tot 10% gemiddeld 10608,1 m³ aan water naar de Waddenzee. De stroomsnelheid in de Koude Vaart is ingesteld op 10000 m³/dag, omdat deze Vaart de belangrijkste toevoer is van water naar het gemaal, maar niet de enige. Er zijn dicht nabij het gemaal nog enkele kleinere waterstromen die uitmonden op de Koude Vaart.

Aanpassingen RUNbestand

In het RUNbestand kunnen de concentraties van de te modelleren geneesmiddelen worden ingesteld in het water dat via de recharge cellen als puntbron fungeert en hiermee de RWZI simuleert. Zoals eerder aangegeven worden voor deze concentraties het gemiddelde van de meest recente lozingsconcentraties van Friese RWZI's gebruikt (Arcadis, 2015). Deze zijn ongeveer 0,27 µg/L voor carbamazepine en 0,123 µg/L voor diclofenac. In dit RUNbestand wordt dus géén vaste waarde

gehanteerd in het water. Voordat het water de puntbron bereikt, zou de concentratie in dit water daarom 0 µg/L moeten zijn in dit scenario.

Omdat het een steady-state model betreft, maakt de grootte van de tijdstappen niet veel verschil in het eindresultaat. Wel moet het evenwicht zich eerst instellen, waarvoor tijd benodigd is. Omdat bij het instellen van het model bleek dat het verspreidingsfront niet snel leek te verplaatsen met maandelijkse tijdstappen, zijn er in dit scenario grotere tijdstappen genomen. Bij het nemen van grotere tijdstappen in plaats van meer tijdstappen, wordt het computergeheugen benodigd om de verkregen resultaten op te slaan, gereduceerd.

2.3. Risicobepaling geneesmiddelen

Door middel van literatuurstudie is bepaald wat de toxiciteit is van de onderzochte geneesmiddelen. Een graadmeter hiervoor is de PNEC waarde. Om vervolgens het risico te bepalen van de berekende geneesmiddelenconcentraties, welke berekend zijn aan de hand van de modelsimulaties, worden de berekende concentraties gedeeld door de PNEC waarden behorend bij de verontreiniging. Deze berekening geeft de risicoratio. Een waarde van 1 of hoger geeft een zeker risico aan en hoe dichter de ratio bij 0 komt, hoe kleiner het risico. In dit onderzoek wordt gebruik gemaakt van een PNEC waarde bij acute blootstelling en een PNEC waarde bij chronische blootstelling van organismen aan de verontreiniging. Voor beide van deze situaties zal het risico worden bepaald (Ferrari, et al., 2009).

2.4. Vracht geneesmiddelen richting Waddenzee

Om te bepalen wat de vracht geneesmiddelen vanuit de Koude Vaart richting de Waddenzee is, is met gemaalgegevens en gemeten concentraties door Wetterskip Fryslân (Wetterskip Fryslân, 2020) gerekend. De vracht geeft inzicht in de hoeveelheid van de geneesmiddelen dat via de Koude Vaart naar de Waddenzee wordt gepompt.

3. Resultaten

Dit hoofdstuk beschrijft de resultaten van de literatuurstudie, modelsimulaties en vrachtberekening. Aan de hand van een modelstudie zijn er verschillende scenario's gesimuleerd om de verspreiding van geneesmiddelen in de Koude Vaart in Friesland te modelleren.

3.1. Natuurlijke verwijdering geneesmiddelen

In deze paragraaf wordt de natuurlijke verwijdering van geneesmiddelen besproken. Dit zal gaan over verwijderingsmechanismen die in het milieu voorkomen. Andere vormen van verwijdering, zoals oxidatie door gebruik van chemicaliën, worden buiten beschouwing gelaten.

Afhankelijk van de fysisch-chemische eigenschappen van de verschillende geneesmiddelen en de metabolieten hiervan, kunnen deze op verschillende manieren worden afgebroken. Anaerobe en aerobe biodegradatie zijn de belangrijkste processen voor de verwijdering van geneesmiddelen in opgeloste fase (Kalyva, 2017). Als de retentietijd van het water in bijvoorbeeld een RWZI wordt verhoogd, zullen er ook meer medicijnen verwijderd worden. Daarnaast speelt de leeftijd van het slib ook een rol. Diclofenac zou bijvoorbeeld pas verwijderd worden in RWZI's door biodegradatie als het slib minstens 8 dagen oud is (Kalyva, 2017). In RWZI's in Nederland wordt carbamazepine gemiddeld voor 9% verwijderd (Vergouwen, Mulder, Oomens, & Rooijmans, 2011) en diclofenac voor 29% (Moermond, Smit, van Leerdam, van der Aa, & Montforts, 2016). RWZI's zijn ontworpen om verontreinigingen af te breken aan de hand van biodegradatie door actief slib, waarbij oplosbare verontreinigingen worden omgezet in biomassa. De kwantiteit van micro-organismen in actief slib in RWZI's wordt kunstmatig hoger gehouden en hierdoor zal hier meer van de verontreinigingen worden afgebroken dan door micro-organismen aanwezig in natuurlijk bodemslib. Aangezien de RWZI's van de geneesmiddelen maar een klein gedeelte verwijderen, kan deze manier van verwijdering in een natuurlijke omgeving waarschijnlijk worden verwaarloosd.

Abiotische verwijdering van geneesmiddelen in water kan door middel van hydrolyse, fotolyse, sorptie of sedimentatie. Hydrolyse kan voor humanitaire geneesmiddelen worden verwaarloosd, omdat de meeste van deze medicijnen erg resistent zijn tegen deze vorm van afbraak. Fotolyse kan op twee manieren plaatsvinden; direct en indirect. Bij directe fotolyse wordt direct licht gebruikt voor de afbraak. Indirecte fotolyse gebruikt hiervoor natuurlijke fotosensitizers. Fotolyse is de primaire manier van abiotische afbraak (Kalyva, 2017). De ene stof is gevoeliger voor fotolyse dan de andere. Dit hangt onder andere af van de functionele groepen. Zo zouden stoffen met een dubbele binding, carbonyl groep, nitroaromatische groep, zwakke C-H binding of sulfiden, alkenen, polyenen en fenolen over het algemeen nodig zijn bij fotochemische reacties (Ahmad, Ahmed, Zubair, Sheraz, & Sikorski, 2016). Diclofenac is afbreekbaar door licht en de afbraakconstante door zonlicht bij een concentratie diclofenac van 40 mg/L heeft een degradatiesnelheid (k) van $0,00613 \text{ min}^{-1}$ (Qin, Yang, Chen, Xie, & Guan, 2012). Carbamazepine wordt niet afgebroken door licht. Onbekend is wat het doorzicht is in de Koude Vaart.

Door sorptie bindt een verontreiniging aan een andere stof, zoals waterbodemdeeltjes. Sorptie verwijdert de stof niet per se uit het systeem, maar kan er wel voor zorgen dat de biobeschikbaarheid minder wordt. Geadsorbeerde stoffen kunnen wel makkelijker uit het systeem worden verwijderd dan opgeloste stoffen, door het sorbent (de stof waarop de verontreiniging is gaan zitten) te verwijderen. Een voorbeeld hiervan is het baggeren van watersystemen. Naast dat sorptie een belangrijke manier is om organische verontreinigen te verwijderen uit water, beïnvloed

het ook andere verwijderingsroutes, zoals biodegradatie en fotolyse. Sorptie kan er voor zorgen dat de stof minder beschikbaar is voor organismen of, doordat het bijvoorbeeld aan een bodemdeeltje zit, niet meer in aanraking komt met licht. De mate van sorptie dat een stof ondervindt, hangt af van de fysisch-chemische eigenschappen van de stof, maar ook van omgevingsfactoren als pH, ionsterkte, temperatuur en de aanwezigheid van complexvormers.

3.2. Milieutoxiciteit

Door consumptie van geneesmiddelen door mens en dier komen medicijnen uiteindelijk gedeeltelijk in het milieu terecht. Via het milieu kunnen andere organismen blootgesteld worden aan de geneesmiddelen(resten) dan dat het voor bedoeld was. De biologische activiteit waarvoor het geneesmiddel ontworpen is, zal dan ook invloed kunnen hebben op dit organisme. Ieder organisme heeft een eigen gevoeligheid voor bepaalde stoffen. In deze paragraaf zal de toxiciteit op het aquatisch milieu en organismen worden beschreven voor de gekozen medicijnen.

In onderstaande Tabel 5 is te zien wat de PNEC waarden zijn van carbamazepine en diclofenac bij acute en chronische blootstelling aan organismen in het aquatisch milieu (Ferrari, et al., 2009). Dit wordt voor 'PNEC acuut' berekend door de laagste half maximale effect concentratie (EC_{50}) te delen door de Assessment Factoren (AF) en bij 'PNEC chronisch' wordt de laagste chronische no-observed-effect concentrations (NOECs) gebruikt in plaats van de EC_{50} . De AF geeft een numerieke waarde weer die wordt gebruikt bij de omrekening van experimentele gegevens van blootstellingssituaties op dieren of mensen. Dit is nodig om rekening te houden met de onzekerheden en verschillen in intra- en interlaboratoriumvariaties van toxiciteitsgegevens, de biologische variatie tussen soorten, extrapolatie van de toxiciteit en de omrekening van laboratoriumgegevens naar de veldsituatie (Amiard-Triquet, Amiard, & Mouneyrac, 2015). Deze beoordelingsfactor weerspiegelt de onzekerheid. De gevoeligheid van zoogdieren staat bijvoorbeeld vaak in verband met de gemiddelde gevoeligheid voor de toxische effecten van stoffen. Grotere zoogdieren zijn gevoeliger dan kleine zoogdieren, indien de concentratie toxische stof per kilogram lichaamsgewicht gelijk is (ECHA European Chemicals Agency, 2014). Ook wordt er in de tabel het gevoeligst bevonden organisme weergegeven, dat is onderzocht met toxiciteitsgegevens van alleen algen, ongewervelden en vissen (Ferrari, et al., 2009).

Tabel 5: PNEC waarden gekozen geneesmiddelen (Ferrari, et al., 2009)

	Carbamazepine	Diclofenac
PNEC acuut ($\mu\text{g/L}$)	31,6	14,5
Gevoeligste taxa (acuut)	Diatomeeën	Groenblauwe alg
AF acuut	1	1
PNEC chronisch ($\mu\text{g/L}$)	0,5	20
Gevoeligste taxa (chronisch)	Schaaldieren	Schaaldieren
AF chronisch	50	50

Ieder organisme heeft een eigen gevoeligheid voor de toxische effecten van de stoffen. Deze kunnen ook ver onder de PNEC waarde liggen. Hieronder wordt per gekozen geneesmiddel beschreven welke toxische effecten de geneesmiddelen kunnen hebben op bepaalde organismen in het aquatisch

milieu. Naast de verspreiding van de stoffen in dit aquatisch milieu, kan de toxische stof zich ook verplaatsen naar buiten het aquatische milieu, door bijvoorbeeld bioaccumulatie.

3.2.1. Carbamazepine

Er is weinig bekend over de effecten van carbamazepine op verschillende eenvoudige levende organismen, bijvoorbeeld algen (Andreozzi, Marotta, Pinto, & Pollio, 2002). Bij een Early Life Stage Test uitgevoerd door (Ferrari, Paxéus, Giudice, Pollio, & Garric, 2003), waarbij er wordt gekeken naar het effect van concentraties carbamazepine op embryo's van vissen, ligt hierbij de NOEC op 30,6 mg/L (van den Brandhof & Montforts, 2010). Concentraties die doorgaans in het milieu worden gevonden, hebben schadelijke effecten op mosselen. Het heeft een effect op onder andere de spijsverteringsklier en kieuwen bij een concentratie van 10 µg/L. Vanaf 0,1 µg/L carbamazepine wordt er een vermindering van genproducten waargenomen in de geslachtsklieren (Martin-Diaz, Franzellitti, Buratti, Valbonesi, Capuzzo, & Fabbri, 2009).

3.2.2. Diclofenac

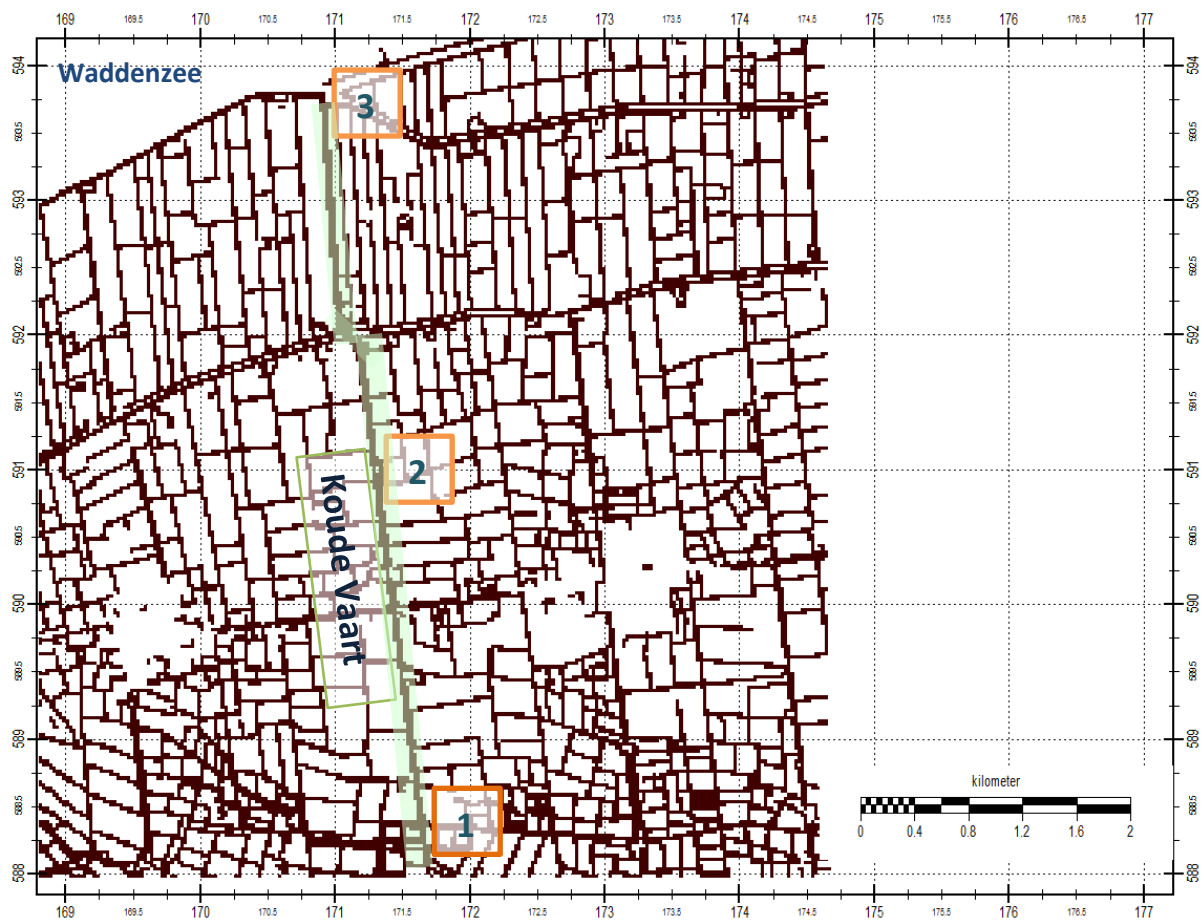
Bij een concentratie in de orde van enkele mg/L veroorzaakt diclofenac een hoog sterftecijfer bij watervlooien (Lonappan, Brar, Das, Verma, & Surampalli, 2016). Diclofenac kan dodelijk zijn voor verschillende gewervelden, zoals vissen. Het beschadigt het nier- en maagdarmweefsel. Concentraties in de orde van nanogrammen per liter kan al chronische schadelijke effecten hebben op vispopulaties (Lonappan, Brar, Das, Verma, & Surampalli, 2016). Zo kan het de groei van embryo's in de eifase negatief beïnvloeden, wat zorgt voor een vermindering en/of vertraging van het uitkomen van de eieren. In sommige vissen zoals de beekforel, wordt diclofenac niet volledig uitgescheiden en kwam een deel van de stof terecht in de enterohepatische circulatie (een cyclus waarbij galzuren of medicijnen een cyclus volgen van de lever naar de gal en vervolgens de dunne darm, waar het weer wordt opgenomen en terug naar de lever gaat). Hierdoor blijft de stof lange tijd aanwezig in het organisme, wat bioaccumulatie kan bevorderen. Volgens (Lawrence, Swerhone, Topp, Korber, Neu, & Wassenaar, 2009) hebben concentraties van 10-100 µg/L diclofenac al de structuur en functies van bacteriekolonies. In regenboogforellen kan bij een concentratie van 1 µg/L diclofenac al veranderingen veroorzaken in weefsel. Bij mosselen zorgde diclofenac bij concentraties van 250 ng/L voor lipideperoxidatie, wat wijst op weefselschade (Lonappan, Brar, Das, Verma, & Surampalli, 2016). Omdat deze stof al toxische effecten heeft op organismen bij zeer lage concentraties, zal deze stof waarschijnlijk problematisch zijn in zowel de Koude Vaart als de Waddenzee.

3.3. Modelsimulatie steady-state vaste concentratie scenario

In het steady-state scenario met een vaste concentratie verontreiniging, zijn de concentraties carbamazepine en diclofenac in alle waterwegen gelijk ingesteld aan de (hoogste) concentratie op de dichtstbijzijnde gemeten locatie, respectievelijk 0,0064 en 0,01 µg/L (Wetterskip Fryslân, 2020). Doordat de concentratie in de waterwegen is ingesteld op een vaste concentratie over de tijd, kan worden gekeken in welke mate de verontreinigingen zich aan de waterbodem zal hechten. De concentratie in de waterbodem is bij de start van de simulatie niet ingesteld en zal zich middels de simulatie tot een evenwicht instellen met de concentratie ingesteld in de waterfase, aangezien het stroommodel steady state is.

In Figuur 8 is te zien hoe de resultaten van het steady-state model eruit zien wanneer deze grafisch worden weergegeven. In de figuur is de Koude Vaart lichtgroen gemarkeerd. Op de drie locaties in

het gebied welke worden weergegeven in de figuur, zullen de resultaten van de geadsorbeerde concentraties carbamazepine en diclofenac worden weergegeven in tabelvorm. Deze resultaten zijn te vinden in Tabel 6.



Figuur 8: Grafische weergave steady-state scenario

Tabel 6: Berekende waarden concentraties geneesmiddelen in water- en bodemfase steady-state scenario

Plaats nummer		1	2	3	1	2	3
Simulatietijd (maand)	Laag	C CBZ (µg/L)	C CBZ (µg/L)	C CBZ (µg/L)	C DCF (µg/L)	C DCF (µg/L)	C DCF (µg/L)
<i>Laag 1 Waterfase</i>							
2	1	0,640E-02	0,640E-02	0,640E-02	0,100E-01	0,100E-01	0,100E-01
6	1	0,640E-02	0,640E-02	0,640E-02	0,100E-01	0,100E-01	0,100E-01
12	1	0,640E-02	0,640E-02	0,640E-02	0,100E-01	0,100E-01	0,100E-01
<i>Laag 2 Waterfase</i>							
2	2	0,111E-11	0,827E-12	0,125E-09	0,383E-20	0,969E-20	0,139E-08
6	2	0,133E-09	0,993E-10	0,150E-07	0,195E-15	0,517E-15	0,167E-06
12	2	0,338E-09	0,252E-09	0,379E-07	0,125E-14	0,333E-14	0,422E-06
<i>Laag 1 geadsorbeerd in de waterbodempfase</i>							
2	1	0,201	0,201	0,201	0,421E-01	0,421E-01	0,421E-01
6	1	0,201	0,201	0,201	0,421E-01	0,421E-01	0,421E-01
12	1	0,201	0,201	0,201	0,421E-01	0,421E-01	0,421E-01
<i>Laag 2 geadsorbeerd in de waterbodempfase</i>							
2	2	0,351E-10	0,261E-10	0,393E-08	0,161E-19	0,409E-19	0,587E-08
6	2	0,421E-08	0,313E-08	0,472E-06	0,821E-15	0,218E-14	0,704E-06
12	2	0,107E-07	0,793E-08	0,120E-05	0,528E-14	0,140E-13	0,178E-05

Tabel 6 geeft voor bepaalde tijdstappen in de simulatie de concentratie carbamazepine (CBZ) en diclofenac (DCF) weer voor grondlaag 1 en 2 in µg/L. De resultaten zijn bepaald op de plaatsnummers zoals aangegeven in Figuur 8. In de resultaten weergegeven in bovenstaande tabel is te zien dat de concentratie geneesmiddelen in bodemlaag 1 een evenwicht vormt met de waterfase, aangezien de geadsorbeerde concentraties in laag 1 over de tijd en per plaats niet verandert. In laag 2 is deze concentratie niet constant. Mogelijk worden deze fluctuaties in geadsorbeerde concentraties in laag 2 veroorzaakt doordat laag 1 een slecht doorlatende kleilaag is en afhankelijk van de dikte van deze laag wordt de onderliggende zandlaag in bepaalde mate blootgesteld aan (verontreinigd) water, wat de hoeveelheid verontreiniging in deze laag dan ook beïnvloed. Voor carbamazepine wordt in dit steady-state scenario een concentratie in de waterbodem van 0,201 µg/L voorspeld en voor diclofenac een concentratie van $0,421 \times 10^{-1}$ µg/L. De concentraties in de waterfase zijn gelijk aan de ingevoerde waarde, welke $0,640 \times 10^{-02}$ µg/L is voor carbamazepine en 0,01 µg/L voor diclofenac.

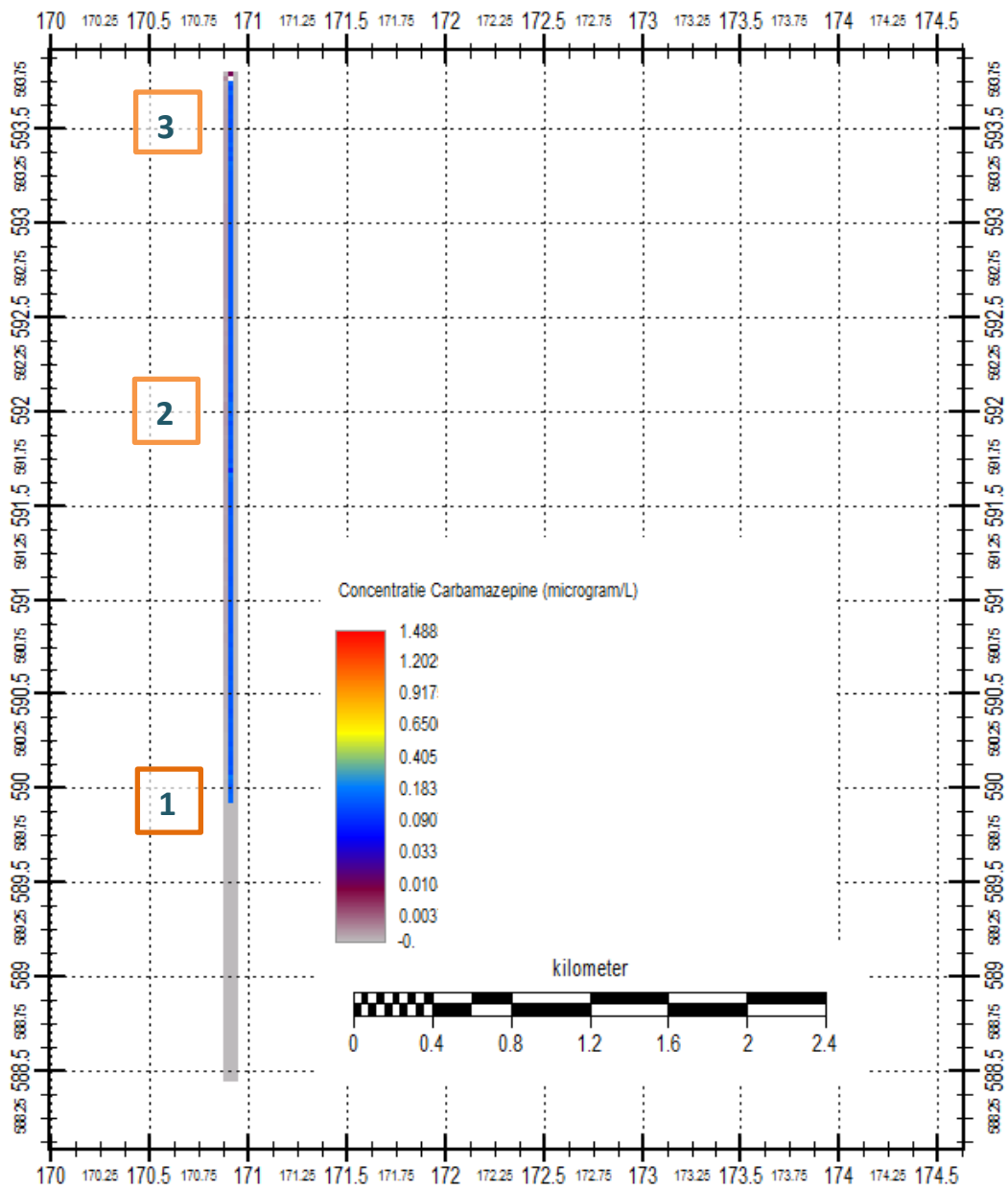
Omdat dit scenario een steady-State simulatie betreft dat gebaseerd is een eerder geformuleerd stroommodel, is de simulatietijd in bovenstaande tabel niet van belang en vormt er een evenwicht. Gelijke resultaten zouden bereikt zijn wanneer er een andere tijds�pan gekozen zou zijn. Om dit effect inzichtelijk te krijgen, zijn deze data behouden in de tabel.

3.4. Modelsimulatie steady-state puntbron scenario

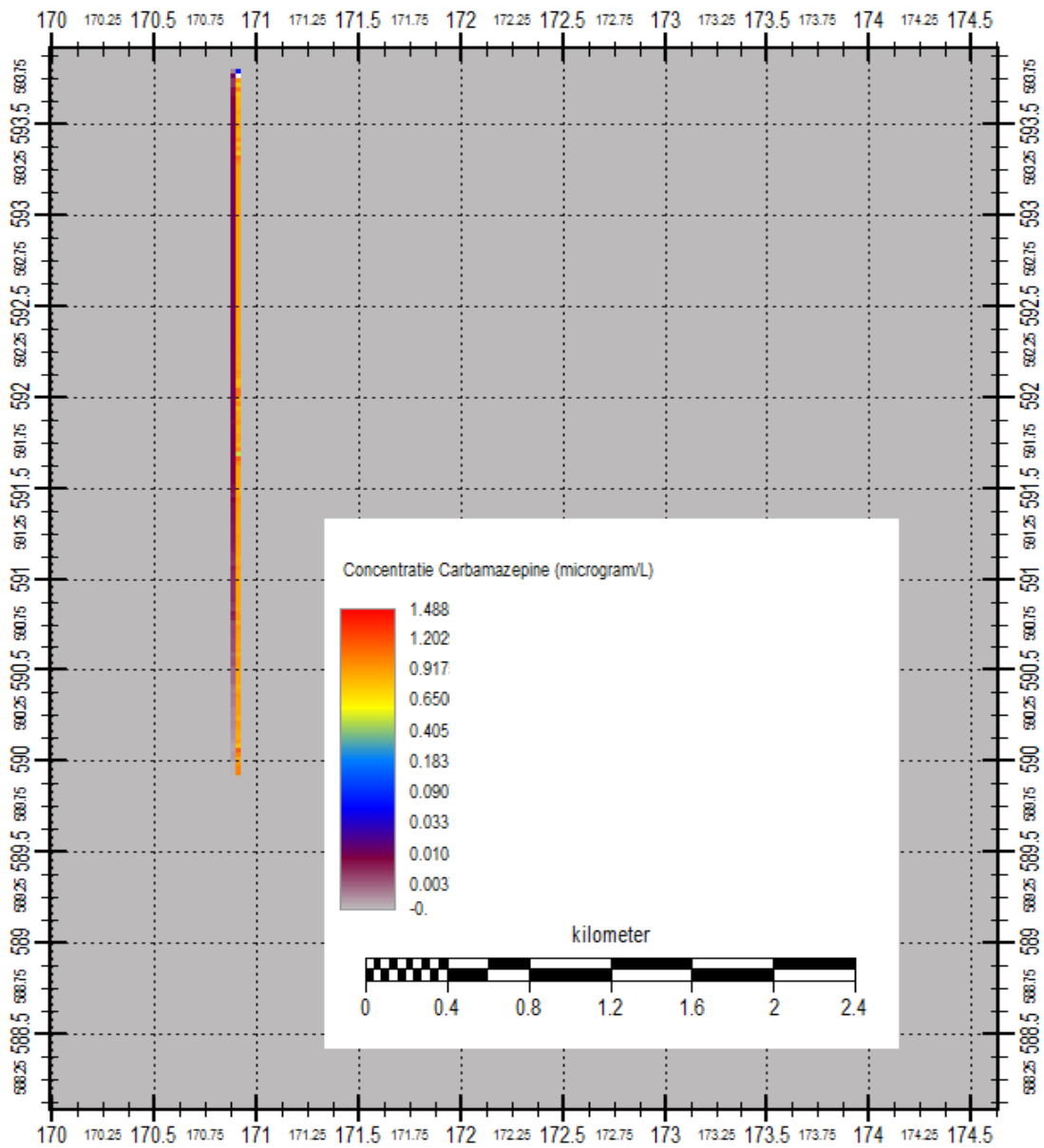
In dit scenario wordt een puntbron van de verontreinigingen, in dit geval een RWZI, gesimuleerd op een steady-state stroommodel. Doordat het stroommodel steady-state is, zal het resultaat resulteren in een evenwichtssituatie en hierdoor heeft de grote van de tijds�tappen geen invloed op de resultaten wanneer dit evenwicht is ingesteld.

In Figuur 9 en Figuur 10 staat respectievelijk een visuele presentatie van de resultaten uit het model voor de concentraties in de waterfase en waterbodempfase van de verontreiniging carbamazepine. De legenda van de figuren is automatisch gegenereerd door iMOD en heeft geen logisch interval. Deze kan niet op andere wijze worden gepresenteerd. In Figuur 9 staan de punten aangegeven van welke de concentraties van de verontreinigingen worden weergegeven in Tabel 7. De afmetingen van de cellen in de verschillende bestanden die iMOD gebruikt voor de berekeningen komen niet altijd overeen. Dit heeft als gevolg dat niet alleen de Koude Vaart, maar ook een deel van de wal gesimuleerd wordt, zoals te zien is op de visuele presentatie van de resultaten in Figuur 9 en Figuur 10. De waarden hierin zijn echter zo klein, bijna 0, dat deze achterwege wordt gelaten. Soortgelijke figuren van de modelering van diclofenac zijn te vinden in bijlage I.

Omdat er geen vaste concentratie is ingesteld in dit scenario in de Koude Vaart, is het de concentratie verontreiniging in het water en daarmee de waterbodem voordat het de puntbron bereikt gelijk aan 0 $\mu\text{g/L}$, zoals ook te zien is in de figuren. De puntbron is voor beide gekozen geneesmiddelen ingesteld op het lozen van een concentratie gelijk aan het gemiddelde in het effluent van Friese RWZI's. Deze zijn ongeveer 0,27 $\mu\text{g/L}$ voor carbamazepine en 0,123 $\mu\text{g/L}$ voor diclofenac.



Figuur 9: Carbamazepineconcentratie waterfase Koude Vaart bij het steady-state puntbron scenario



Figuur 10: Geadsorbeerde carbamazepineconcentratie waterbodempfase Koude Vaart bij het steady-state puntbron scenario

Tabel 7: Berekende waarden puntbron scenario concentraties carbamazepine en diclofenac

Jaargang Simulatie ↓ Plaatsnummer →	Concentratie carbamazepine (µg/L)			Concentratie diclofenac (µg/L)		
	1	2	3	1	2	3
<i>Laag 1 waterfase</i>						
54	0,134	0,139	0,127	0,560E-01	0,622E-01	0,611E-01
53,5	0,135	0,137	0,127	0,560E-01	0,622E-01	0,611E-01
53	0,134	0,139	0,128	0,560E-01	0,622E-01	0,611E-01
20	0,133	0,137	0,126	0,560E-01	0,622E-01	0,611E-01
<i>Laag 1 waterbodempfase</i>						
54	0,847	0,874	0,802	0,235	0,261	0,256
53,5	0,850	0,860	0,803	0,235	0,261	0,256
53	0,847	0,874	0,806	0,235	0,261	0,256
20	0,840	0,866	0,794	0,235	0,261	0,256
<i>Laag 2 waterfase</i>						
54	0,339E-04	0,941E-02	0,892E-05	0,229E-26	0,474E-11	0,806E-03
53,5	0,333E-04	0,932E-02	0,874E-05	0,241E-26	0,473E-11	0,806E-03
53	0,327E-04	0,923E-02	0,857E-05	0,253E-26	0,473E-11	0,806E-03
20	0,468E-05	0,346E-02	0,112E-05	0,506E-25	0,348E-11	0,755E-03
<i>Laag 2 waterbodempfase</i>						
54	0,214E-03	0,593E-01	0,562E-04	0,965E-26	0,200E-10	0,340E-02
53,5	0,210E-03	0,587E-01	0,551E-04	0,102E-25	0,200E-10	0,340E-02
53	0,206E-03	0,582E-01	0,540E-04	0,107E-25	0,200E-10	0,340E-02
20	0,295E-04	0,218E-01	0,703E-05	0,213E-24	0,147E-10	0,319E-02

In Tabel 7 wordt per plaatsnummer, welke zijn gedefinieerd in Figuur 9, de berekende concentraties carbamazepine en diclofenac weergegeven in µg/L voor zowel de waterfase als dat wat geadsorbeerd is aan de waterbodem. Uit de resultaten in de tabel kan worden afgeleid dat er in het model een evenwichtssituatie is bereikt. Dit is te zien aan de kleine verschillen in laag 1 tussen de verschillende simulatiedata op dezelfde punten en omdat dit scenario is gebaseerd op een steady state stroommodel was dit ook het uitgangspunt. De jaargang van de simulatie is niet relevant, maar om inzichtelijk te maken dat er een evenwicht is gevormd die ongeveer gelijk blijft na jaren simulatie, is deze informatie behouden in te tabel. De resultaten van laag 2 laten bij deze simulatie geen eenduidige resultaten zien. Bij het aanpassen van het stroommodel is de Koude Vaart verplaatst, waardoor de grondlaagdiktes niet meer overeen komen. De dikte is van belang voor de inzijging van de verontreiniging naar de diepere bodemlaag en deze waarden zullen dus ook niet kloppen.

De lozingsconcentraties van carbamazepine en diclofenac zijn respectievelijk ingesteld op 0,27 en 0,123 µg/L op de puntbron. Na verdunning met het schone oppervlaktewater dat zich bij het lozingspunt mengt met de verontreinigde vracht, zal de concentratie carbamazepine zich instellen op ongeveer 0,13 µg/L in de waterfase van de Koude Vaart. Bij diclofenac ligt deze concentratie rond de 0,06 µg/L. In de evenwichtssituatie zal de concentratie in de waterbodem zich instellen op ongeveer 0,85 ± 0,05 µg/L voor carbamazepine en ongeveer 0,25 ± 0,01 µg/L voor diclofenac.

3.5. Risicobepaling geneesmiddelen

Zoals besproken in paragraaf 3.2 heeft iedere soort een eigen gevoeligheid voor (bepaalde) toxische effecten. Het kan dus voorkomen dat bepaalde soorten bij veel lagere concentraties dan de PNEC waarde al schadelijke effecten ondervinden. Ook zijn niet alle blootgestelde organismen meegenomen in het bepalen van de laagste gegevens van de EC₅₀ en daarmee de acute PNEC waarde.

Zoals te lezen is in paragraaf 3.2 zijn schaaldieren, waaronder mosselen, gevoelig voor de gekozen geneesmiddelen. Zelfs in zeer lage concentraties kunnen de medicijnen een toxisch effect hebben. In de Waddenzee zijn schaaldieren en mosselen in groten getale aanwezig en hoewel het water vanuit het binnenland sterk verdund wordt, zou het kunnen dat zij negatief worden beïnvloed door de concentratie in de water(bodem). Daarbij leven schaaldieren en mosselen voornamelijk op de waterbodem en zij zullen dan ook in hogere mate blootgesteld worden aan de geneesmiddelen, aangezien deze een voorkeur hebben om aan de bodem te adsorberen.

In de volgende paragrafen zijn per scenario en per geneesmiddel de risicoratio's bepaald door de concentratie van de verontreiniging in het onderzoeksgebied te delen door de PNEC-waarden behorend bij de verontreiniging. De acute PNEC concentratie is berekend aan de hand van de EC₅₀, welke is gedeeld door een AF van 1, wat betekent dat de EC₅₀ en PNEC waarden met elkaar overeen komen. De EC₅₀ laat zien bij welke concentratie de helft van het maximale effect zich voordoet (Ferrari, et al., 2009).

3.5.1. Risico steady-state vaste concentratie scenario

Uit Tabel 6 in paragraaf 3.3. blijkt dat de concentraties in de waterbodem hoger zullen zijn dan de concentraties in het water. De resultaten geven een carbamazepine concentratie weer die in de waterbodemfase zo'n 6,3 keer hoger geschat wordt dan in de waterfase. De waterbodemconcentratie carbamazepine wordt in het steady-state model geschat op $0,201 \times 10 \mu\text{g/L}$. Zoals staat beschreven in paragraaf 3.2, is de PNEC waarde bij acute blootstelling $31,6 \mu\text{g/L}$. Bij chronische blootstelling is deze $0,5 \mu\text{g/L}$. Wanneer de risicoratio wordt berekend door de aanwezige concentratie carbamazepine te delen door de PNEC waarden, komt deze ratio voor acute blootstelling uit op 6×10^{-3} en bij chronische blootstelling op 0,402. Het risico van de toxische effecten op het aquatische bodemmilieu van de Koude Vaart lijkt dus klein, maar hoger bij chronische blootstelling dan bij acute blootstelling.

Voor diclofenac is de concentratie in de waterbodem 4,21 keer hoger dan de concentratie in het water. De concentratie in de bodem wordt bij een evenwichtssituatie geschat op $0,0421 \mu\text{g/L}$. Wanneer deze concentratie wordt gedeeld door de PNECs bij acute en chronische blootstelling, kan de risicoratio worden bepaald. De PNECs van diclofenac is bij acute blootstelling $14,5 \mu\text{g/L}$ en bij chronische blootstelling $20 \mu\text{g/L}$, zoals kan worden gezien in paragraaf 3.2. De risicoratio zal bij acute blootstelling $2,9 \times 10^{-3}$ zijn en bij chronische blootstelling $2,1 \times 10^{-3}$. Het toxisch risico van diclofenac op het aquatisch bodemmilieu lijkt dus klein in deze modelstudie.

3.5.2. Risico steady-State puntbron scenario

In het scenario waarin de RWZI als puntbron wordt gesimuleerd, laat zien wat er gebeurd als water uit een puntbron met een hoge concentratie verontreiniging, in dit geval gelijk aan de gemiddelde concentratie van de gekozen verontreinigingen in het effluent van andere Friese RWZI's, zich mengt

met 'schoon' water, waarin er geen verontreiniging aanwezig is. Dit scenario is gebaseerd op een steady-state stroommodel.

In Tabel 7 in paragraaf 3.4 is te zien dat de concentratie in de waterfase, wanneer een evenwicht is ingesteld, voor carbamazepine uitkomt op ongeveer 0,13 µg/L en voor diclofenac rond 0,06 µg/L. In de waterbodempfase liggen de concentraties verontreiniging respectievelijk op ongeveer 0,85 ± 0,05 µg/L voor carbamazepine en ongeveer 0,25 ± 0,01 µg/L voor diclofenac.

Aan de hand van de resultaten in dit scenario, wordt er voor carbamazepine bij acute blootstelling aan de concentraties in de waterbodem een risicoratio berekend op ongeveer $2,7 \times 10^{-2}$ en voor diclofenac $1,7 \times 10^{-2}$. Het risico zal bij acute blootstelling laag zijn. Bij chronische blootstelling ligt de risicoratio van carbamazepine rond 1,7 en van diclofenac rond $1,7 \times 10^{-2}$. De concentratie carbamazepine in de waterbodem berekend in dit scenario blijkt dus wel een groot risico. Met name voor schaaldieren, de taxa die het gevoeligst is voor carbamazepine onder acute blootstelling (Ferrari, et al., 2009).

3.6. Vracht naar de Waddenzee

De vracht van de geneesmiddelen is berekend door het gemiddelde dagdebiet van het gemaal in de Koude Vaart te vermenigvuldigen met de hoogste concentraties gemeten nabij de Koude Vaart, zoals deze ook gebruikt was in het simulatiescenario waarbij een vaste concentratie in het water van het onderzoeksgebied wordt gehanteerd. De waarden zijn te vinden in Tabel 8. Omdat het gemaal voornamelijk water zal verpompen en in mindere mate bodemslib, is er gerekend met de concentraties in de waterfase. In werkelijkheid kan de daadwerkelijke vracht hierdoor hoger liggen.

Tabel 8: Berekende geneesmiddelenvracht naar de Waddenzee

Gemiddeld Gemaaldebiet	<i>Carbamazepine</i>		<i>Diclofenac</i>	
	Concentratie waterfase (µg/L)	Vracht	Concentratie Waterfase (µg/L)	Vracht
106081 m ³ /d	0,0064	678919 µg/d	0,01	1060810 µg/d
1,06×10 ⁰⁸ L/d		0,7 g/d		1 g/d
		248 g/j		387 g/j

In Tabel 8 kan worden gezien dat de vracht van carbamazepine naar de Waddenzee via het M.G. Miedemagemaal jaarlijks overeenkomt met ongeveer 250 gram en diclofenac met ongeveer 390 gram.

4. Discussie

De verhouding waarin de concentratie in de waterbodempfase hoger ligt voor de verontreinigingen dan in de waterfase komt overeen met die in het scenario met de vaste concentratie voor diclofenac. Bij carbamazepine zit er naar verhouding hogere concentraties in de waterfase in het puntbron scenario dan in het scenario met de vaste concentratie. De simulaties van de verdeling van beide stoffen zijn gebaseerd op hetzelfde stroom- en verspreidingsmodel. Bij diclofenac komt de verhouding wel overeen. Mogelijk kan het verschil tussen de verhoudingen in de scenario's van carbamazepine tussen de water- en waterbodempfase worden verklaard door een verzadiging van de waterbodem in het puntbron scenario. In dit scenario liggen de concentraties in zowel de water- als waterbodem hoger dan in het scenario met de vaste concentratie.

De concentratie in het water ligt met de gesimuleerde puntbron hoger dan in het scenario waarin in het hele onderzoeksgebied een vaste concentratie in de waterfase werd gesimuleerd en hierdoor is de concentratie in de waterbodem ook hoger in dit scenario. In het puntbron scenario stroomt het water altijd richting het gemaal, maar in realiteit zal dit niet altijd het geval zijn, bijvoorbeeld wanneer het gemaal niet operationeel is. Hierdoor zal de verontreiniging mogelijk ook in tegengestelde richting verspreiden in de daadwerkelijke situatie. Dit zou deels kunnen verklaren waarom de concentratie in de water- en waterbodempfase in dit scenario hoger ligt dan in het scenario met een vaste concentratie in het water van het onderzoeksgebied, van welke de concentratie gebaseerd is op de dichtstbijzijnde meetpunten uit data verkregen door Wetterskip Fryslân (Wetterskip Fryslân, 2020). Een andere verklaring kan zijn dat de concentraties van de gekozen geneesmiddelen die in het effluent van de gesimuleerde RWZI in Sint Annaparochie lager liggen dan de huidige schatting aan de hand van data van andere RWZI's, waarop de simulatie gebaseerd is. Doordat de geneesmiddelenconcentraties in het puntbronscenario hoger zijn dan in het scenario met de vaste concentratie, zijn de risico's in het puntbronscenario ook hoger. Uit de risicoratio's berekend in hoofdstuk 3.5 blijkt dat carbamazepine bij chronische blootstelling in het puntbronscenario een groot risico vormt. Dit risico was berekend op 1,7. Het scenario met een vaste concentratie in de waterfase, welke is gebaseerd op gemeten waarden in de buurt van de Koude Vaart door Wetterskip Fryslân, gaf een risico van 0,402 bij chronische blootstelling.

Onbekend is wat het doorzicht is in de Koude Vaart. Tot er geen doorzicht meer is, zal fotolyse plaatsvinden. Wel is in een nabij liggend waterlichaam, Holle Rij, een doorzicht bekend dat varieert tussen 20 en 100 cm, gemeten op verschillende dagen (Wetterskip Fryslân, 2020). Als de situatie met betrekking tot doorzicht in de Koude Vaart overeen komt met de situatie in de Holle Rij, zou dit betekenen dat fotolyse tot 20-100 cm diepte zal plaatsvinden. De afbraak door fotolyse in de modellering zou hierdoor een overschatting kunnen zijn. Met weersomstandigheden is echter ook geen rekening gehouden. 's Nachts en bij bewolking zal geen of minder fotolyse plaatsvinden. Ook dit kan zorgen voor een overschatting van de afbraak. Voor de resultaten verkregen uit de modellering betekend dit dat de concentratie diclofenac in de water- en waterbodempfase hoger kan zijn dan berekend.

Water dat uit een RWZI komt, is vaak warmer dan het ontvangende waterlichaam, vooral in de koudere maanden. De dichtheid van water is afhankelijk van de temperatuur en hierdoor zou het effluent van de RWZI moeilijk kunnen mengen met het ontvangende water. Op de plek van lozing zal de concentratie geneesmiddelen in de waterfase en daarmee de waterbodempfase daarom mogelijk

hoger liggen. In de simulaties is geen rekening gehouden met de temperatuur van het water en dit effect is hier daarom niet in terug te zien.

4.1. Validatie model

Bij het opstellen van het stroommodel van het onderzoeksgebied is gebruik gemaakt van hangmatig ingestelde laagdiktes voor de bodemlagen en waterdiepten. Mogelijk komt deze niet precies overeen met de daadwerkelijke situatie. Hoewel is geprobeerd om de waarden uit de literatuur zo veel mogelijk aan te laten sluiten op de bekende gebiedsgegevens, wijken deze mogelijk ook af van de daadwerkelijke situatie in het onderzoeksgebied. Voorbeelden hiervan zijn bodem- en gebiedsgegevens zoals horizontale en verticale doorlaatbaarheid van de bodemlagen of gemiddelde neerslag- en evaporatiegegevens. Er is niet bekend wat de consequenties zijn van de gemaakte aannames.

In het scenario met een vaste concentratie zijn de gekozen medicijnen gemodelleerd in de waterbodem van de Koude Vaart. De concentratie van de gekozen geneesmiddelen in de waterbodem is berekend aan de hand van een model dat is gebaseerd op waarden uit de literatuur en gegevens van Wetterskip Fryslân van medicijnconcentraties in de waterfase en gemaalgegevens. De schattingen in dit scenario zijn voor beide medicijnen gebaseerd op hetzelfde stroommodel.

Het verschil in de modellering tussen de medicijnen zit voornamelijk in de keuze van de isotherm waarmee gerekend wordt. Voor carbamazepine is hier een lineaire isotherm gekozen en voor diclofenac een Langmuir isotherm. Wanneer de Langmuir isotherm wordt gebruikt in de berekening, dient de Langmuir sorptie constante te worden ingevuld voor de betreffende stof. Voor carbamazepine liep deze constante in de literatuur zeer uiteen. Als voor carbamazepine de Langmuir sorptie constante gebruikt werd uit literatuur waarin de sorptie tot klei werd bestudeerd, werden zeer hoge concentraties in de bodem voorspeld die ongeveer dertig keer hoger zou zijn dan de concentratie in de waterfase. Aan de hand van de waarde van de $\log K_{ow}$, welke de affiniteit voor de apolaire fase aangeeft, zou dit niet worden verwacht. Om deze reden is gekozen voor de lineaire isotherm voor carbamazepine, welke gebruik maakt van deze sorptieconstante K_d om de hoeveelheid geadsorbeerde stof te bepalen. Bij gebruik van de lineaire isotherm voor carbamazepine komt de mate waarin de concentratie in de waterbodem hoger is dan de concentratie in de waterfase zo goed als overeen met de waarde van de sorptieconstante die gebruikt is, namelijk 6,3. Deze waarde is overgenomen uit de literatuur voor carbamazepine concentraties van 0,5 $\mu\text{g/L}$. Wanneer de concentratie carbamazepine hoger wordt, loopt deze sorptieconstante af. Uit (Navon, Hernandez-Ruiz, Chorover, & Chefetz, 2011) blijkt dat bij een hogere concentratie carbamazepine van 50 $\mu\text{g/L}$ zou de sorptieconstante afneemt tot ongeveer 2,6, een waarde die dicht bij de octanol-water coëfficiënt van de stof ligt. Ook bij het puntbron scenario is dit het geval voor beide stoffen.

Bij diclofenac is de Langmuir Isotherm gebruikt en voor deze stof is in de literatuur ook meer beschreven over de Langmuir sorptie constante van deze stof op klei. Wanneer voor deze stof wordt gekeken naar de verhouding van concentratie tussen de water- en waterbodempfase, komt ook voor deze stof de verhouding overeen met de K_{ow} waarde. Hieruit zou kunnen worden geconcludeerd dat de concentratie diclofenac zich nog in het lineaire deel van de Langmuir isotherm bevindt. Dit betekent dat de waterbodem nog niet verzadigd is met diclofenac wanneer er in de waterfase een concentratie heerst van 0,01 $\mu\text{g/L}$.

Bij de Langmuir isotherm is het ook nodig om het aantal beschikbare sorptieplaatsen in te stellen. Hiervoor is een Cation Exchange Capacity (CEC) waarde gebruikt uit een onderzoek dat zich bezig hield met sorptie op kleigronden. Deze waarde kan afwijken van de CEC in de werkelijke situatie in de Koude Vaart. Om een meer nauwkeurige schatting te maken, zou de CEC van de waterbodem in de Koude Vaart moeten worden bepaald met behulp van laboratoriumbepalingen en zouden ook de concentraties in de waterbodem bepaald dienen te worden. Als de daadwerkelijke CEC wordt ingevuld, kan worden gekeken of de berekende waarden overeen komen met de concentraties bepaald in het laboratorium. Wanneer dit het geval is, zou het model gevalideerd zijn. Mogelijk is het gebruik van de CEC als indicatie voor het aantal beschikbare sorptieplaatsen al een overschatting, omdat de CEC de totale uitwisselingscapaciteit van kationen beschrijft en niet de fractie die daadwerkelijk beschikbaar is.

Wanneer het model niet valide is aan de hand van de CEC, zou kunnen worden gekeken naar de porositeit van de bodemlagen. Deze zijn ook gebaseerd op waarden verkregen uit literatuur. De porositeit van de lagen kan worden aangepast naar de daadwerkelijke waarden in het onderzoeksgebied, wanneer deze onderzocht zou zijn, om een realistischere voorspelling te doen.

In bijlagen VII, VIII, IX, X, XI en XII staat beschreven hoe de laboratoriummetingen voor de concentraties in de bodem uitgevoerd kunnen worden. In eerste instantie zou het laboratoriumonderzoek ook deel uitmaken van deze studie om het opgestelde model te kunnen valideren. Door de wereldwijde COVID19 epidemie en de maatregelen die hiervoor zijn getroffen, kon dit deel van het onderzoek niet worden verwezenlijkt en kan het model niet gevalideerd worden. Er kan op dit moment niet worden gezegd of de berekende concentraties van de geneesmiddelen in de waterbodem van de Koude Vaart overeen komen met de daadwerkelijke waarden. In een vervolgstudie zou het model kunnen worden gevalideerd aan de hand van laboratoriumbepalingen beschreven in dit rapport.

4.2. Vracht richting Waddenzee

Zoals in hoofdstuk 3.6 beschreven, zal de jaarlijkse vracht aan geneesmiddelen overeen komen met ongeveer 250 gram voor carbamazepine en met ongeveer 390 gram voor diclofenac. Dit is berekend door het gemiddeld gemaaldebiet te vermenigvuldigen met de gemeten concentraties in de waterfase nabij de Koude Vaart door Wetterskip Fryslân. Omdat het gemaal voornamelijk water zal verpompen en in mindere mate slib, is er gerekend met de concentraties in de waterfase en hierdoor kan in werkelijkheid de vracht hoger liggen.

Het water dat verpompt wordt vanuit de Koude Vaart naar de Waddenzee, zal minder zout zijn dan het ontvangende water. De twee waterlichamen zullen hierdoor een andere dichtheid hebben. Op de plek waar de wateren met verschillende dichtheden elkaar ontmoeten, zal het water minder goed mengen. Hierdoor zal het water bij de uitlaat van het gemaal niet meteen verdunnen en zullen rond deze plek hogere concentraties geneesmiddelen heersen.

De mate van sorptie van geneesmiddelen hangt af van de bodem- en stoffeigenschaften. In de Waddenzee heersen afwijkende omstandigheden dan in de Koude Vaart. De mate van sorptie kan in de Waddenzee daarom ook afwijken en daarbij wordt het water in de Waddenzee sterk verdund. Ook is niet bekend hoeveel zwevend stof er in het water aanwezig is, wat een mate geeft voor de hoeveelheid slib die uitspoelt richting de Waddenzee. Hierdoor kan niet worden voorspeld in welke

mate de geneesmiddelen in de Waddenzee gaan adsorberen aan de waterbodem of in welke mate de concentraties aanwezig zijn in de waterfase.

In de Waddenzee is zout water aanwezig. Door de aanwezigheid van ionen in het zoute water, kunnen negatief geladen zwevende bodemdeeltjes coaguleren, waardoor zij zwaarder worden en neerslaan (Gibbs, Tshudy, Konwar, & Martin, 1989). Omdat in deze bodemdeeltjes verontreinigingen geadsorbeerd kunnen zijn, is het aannemelijk dat de hoeveelheid verontreinigde bodem bij het punt waar het zoete water en het zoute water mengt, hoger zal zijn en hier zal het risico voor het bodemleven dan ook hoger zijn. In welke mate dit gebeurt, is afhankelijk van het gehalte zwevend stof en colloïdaal materiaal in de waterkolom. Dit gehalte zwevend stof is niet bepaald in dit onderzoek.

5. Conclusie

De Koude Vaart, gelegen nabij Sint Annaparochie, is een kanaal waar water via een gemaal wordt geloosd op de Waddenzee. Om de Koude Vaart heen liggen voornamelijk agrarische percelen, wat een bron zou kunnen zijn voor veterinaire geneesmiddelen. Ook is er een RWZI aangesloten op de Koude Vaart. Dit is de voornaamste puntbron van de geneesmiddelen diclofenac en carbamazepine in het water.

Medicijnen worden in het milieu afgebroken door zowel biotische als abiotische afbraak. Carbamazepine is een erg persistente stof, waarvan maar 9% wordt afgebroken in RWZI's, waar voornamelijk biotische afbraak plaatsvindt. Diclofenac is minder persistent en wordt voor 29% afgebroken in RWZI's en kan daarnaast abiotisch worden afgebroken middels fotolyse door bijvoorbeeld zonlicht. Voor zowel carbamazepine als diclofenac geldt dat zij een grotere affiniteit hebben voor de bodemfase, wat voor vermindering in mobiliteit en biobeschikbaarheid zorgt. Diclofenac zal wanneer deze geadsorbeerd is aan de bodem in mindere mate tot niet worden afgebroken door zonlicht.

Middels modelsimulaties zijn met twee scenario's bepaald wat het theoretisch lot zou zijn van de gekozen geneesmiddelen. In het eerste scenario is een vaste concentratie van de geneesmiddelen ingesteld in de Koude Vaart en omliggende waterwegen. Het tweede scenario laat de invloed van de puntbron, de RWZI, in de Koude Vaart zien. Voor zowel carbamazepine als diclofenac geldt dat de stof liever in de bodemfase gaat zitten dan in de waterfase.

Het scenario waarin een vaste concentratie verontreinigende stof in het water in het onderzoeksgebied is ingesteld, is gebaseerd op gemeten waarden door Wetterskip Fryslân. De concentraties van deze stoffen in de waterfase zijn $0,640 \times 10^{-02} \mu\text{g/L}$ voor carbamazepine en $0,01 \mu\text{g/L}$ voor diclofenac. Wanneer de stoffen een evenwichtsconcentratie bereiken tussen water en waterbodem, zijn de concentraties in de waterbodemfase voor carbamazepine $0,201 \times 10^{-1} \mu\text{g/L}$ en voor diclofenac $0,421 \times 10^{-1} \mu\text{g/L}$, berekend door de modelsimulatie. De verhoudingen tussen de water- en waterbodemfase komen voor beide stoffen in de buurt van de $\log K_{ow}$. Op dit moment kan er geen uitspraak gedaan worden of dit overeen komt met de daadwerkelijke situatie. Hiervoor zullen monsternamen en laboratoriumanalyses uitgevoerd moeten worden.

In de puntbronsimulatie is het effluent van de RWZI gemodelleerd dat uitmondt op 'schoon' water zonder geneesmiddelenconcentratie en gekeken naar de invloed ervan op de concentraties carbamazepine en diclofenac in de Koude Vaart. Wanneer het evenwicht van het steady-state model zich instelt, zal volgens het model de concentratie in de waterfase van carbamazepine zich instellen op ongeveer $0,13 \mu\text{g/L}$ en voor diclofenac rond $0,06 \mu\text{g/L}$. In de waterbodemfase zal het evenwicht zich instellen op ongeveer $0,85 \pm 0,05 \mu\text{g/L}$ voor carbamazepine en ongeveer $0,25 \pm 0,01 \mu\text{g/L}$ voor diclofenac.

Van de concentraties berekend in de waterbodem is de risicoratio berekend. Dit risico is afhankelijk van de berekende geneesmiddelenconcentraties en de desbetreffende PNEC. Per stof zijn er twee PNEC waarden, één voor acute blootstelling en één voor chronische blootstelling van de stof op het milieu. Hoe dichter de risicoratio bij 1 ligt, des te groter het risico. Voor het vaste concentratie scenario ligt de risicoratio van de geneesmiddelenconcentraties voor carbamazepine op 6×10^{-3} bij acute blootstelling en bij chronische blootstelling op 0,402. Voor diclofenac zijn deze ratio's bij acute blootstelling $2,9 \times 10^{-3}$ en bij chronische blootstelling $2,1 \times 10^{-3}$. De risicoratio's zijn in dit scenario,

welke geneesmiddelenconcentraties modelleert gebaseerd op dichtstbijzijnde gemeten concentraties in de waterfase, erg klein en hieruit kan worden geconcludeerd dat het risico van de geneesmiddelen op het aquatisch milieu van de Koude Vaart klein is. Omdat het risico van de concentraties in de waterbodem voor de Koude Vaart klein is, zal het risico bij uitspoeling naar de Waddenzee ook zeer klein zijn.

Het puntbron scenario geeft hogere concentraties geneesmiddelen in de waterbodemfase dan het scenario met de vaste geneesmiddelenconcentratie. Het risico van carbamazepine is in dit scenario berekend op $2,7 \times 10^{-2}$ bij acute blootstelling en 1,7 bij chronische blootstelling. Voor diclofenac ligt de risicoratio op $1,7 \times 10^{-2}$ bij acute blootstelling en op $1,7 \times 10^{-2}$ bij chronische blootstelling. Ook in dit scenario lijken de risico's niet heel groot, behalve bij een chronische blootstelling van carbamazepine aan het milieu. Hierbij is het risico zelfs zeer groot, aangezien deze risicoratio relatief ver boven de 1 ligt. In dit scenario liggen de berekende concentraties geneesmiddelen in de waterfase hoger dan de gemeten waarden in water nabij de Koude Vaart. Het risico zal dus waarschijnlijk niet zo groot zijn in de daadwerkelijke situatie. Wel kan worden geconcludeerd dat carbamazepine een groter risico vormt dan diclofenac, dit in het geval in beide scenario's. Toch kan een puntbron plaatselijk voor een risico zorgen. Water uit een RWZI heeft een hogere concentratie geneesmiddelen dan het ontvangende water. Rond de puntbron zal de Koude Vaart daarom waarschijnlijk een hogere concentratie geneesmiddelen bevatten. Het water uit de RWZI kan een andere dichtheid hebben, door bijvoorbeeld een temperatuurverschil, en hierdoor kan mogelijk het water niet goed mengen en kunnen (plaatselijk) de concentraties oplopen. De PNEC van carbamazepine bij chronische blootstelling is gebaseerd op de PNEC op schaaldieren, waarbij ongunstige effecten met betrekking tot de voortplanting wordt gezien bij carbamazepineconcentraties rond de PNEC waarde.

Naast bovenstaande risico's en het effect ervan hebben verschillende soorten organismen allemaal een eigen gevoeligheid voor (bepaalde) verontreinigingen. Carbamazepine is bij een concentratie van 0,1 µg/L toxisch voor mosselen en in beide scenario's wordt deze concentratie behaald. Diclofenac kan bij concentraties in de orde van nanogrammen al schadelijke effecten hebben op de groei en ontwikkeling van embryo's in visseneieren. Ook kunnen lage concentraties diclofenac in mosselen zorgen voor weefsel schade.

Voornamelijk schaaldieren zoals mosselen, welke in groten getale aanwezig zijn in de Waddenzee, zijn gevoelig voor carbamazepine en diclofenac. Zowel carbamazepine als diclofenac adsorberen sterk aan de bodem, waar ook deze organismen leven. Deze organismen zouden hierdoor in hogere mate negatief beïnvloed kunnen worden door de geneesmiddelen dan organismen die voornamelijk in de waterfase leven. Het water en hiermee de vracht geneesmiddelen uit de Koude Vaart, welke uitkomt op jaarlijks ongeveer 250 gram voor carbamazepine en met ongeveer 390 gram voor diclofenac, zal echter sterk worden verdund in de Waddenzee. Daarnaast is de mate van sorptie afhankelijk van zowel de stoffeïenschappen als de bodemeïenschappen. De mate van verspreiding van de geneesmiddelen in de Waddenzee is niet onderzocht en doordat de omstandigheden in de Waddenzee sterk afwijken van de omstandigheden in de Koude Vaart, kan er geen voorspelling worden gedaan voor de concentraties of risico's in de Waddenzee. Om hier inzicht in te krijgen en om te bepalen in welke mate er een ecotoxicologisch risico is door geneesmiddelen in de Waddenzee, zal vervolgonderzoek benodigd zijn. Wel wordt als gevolg van coagulatie door het hogere ionengehalte in de Waddenzee verwacht dat op het punt waar het zoete water met het zoute water mengt, er meer verontreinigde waterbodem aanwezig is.

6. Bibliografie

- Ahmad, I., Ahmed, S., Zubair, A., Sheraz, M. A., & Sikorski, M. (2016). Photostability and Photostabilization of Drugs and Drug Products. *International Journal of Photoenergy*.
- Al-khazrajy, O. S., & Boxall, A. B. (2017). *Determination of pharmaceuticals in freshwater sediments using ultrasonic-assisted extraction with SPE clean-up and HPLC-DAD or LC-ESI-MS/MS detection*. York: White Rose university consortium.
- Altman, R., Bosch, B., Brune, K., Patrignani, P., & Young, C. (2015, 05 12). Advances in NSAID Development: Evolution of Diclofenac Products Using Pharmaceutical Technology. *Drugs*, 75(8), 859-877.
- Amiard-Triquet, C., Amiard, J.-C., & Mouneyrac, C. (2015). *Aquatic Toxicology*. Mica Haley.
- Andreozzi, R., Marotta, R., Pinto, G., & Pollio, A. (2002). Carbamazepine in water: persistence in the environment, ozonation treatment and preliminary assessment on algal toxicity. *Water Research*, 2869-2877.
- Arcadis. (2015). *Hotspots geneesmiddelen in Fryslân met behulp van waterkwaliteitsmodellen*. Wetterskip Fryslân.
- Bodemrichtlijn. (n.d.). *In situ sanering, doorlatendheid van de bodem*. Retrieved 07 07, 2020, from Richtlijn herstel en beheer (water)bodemkwaliteit: <https://www.bodemrichtlijn.nl/Bibliotheek/bodemsaneringstechnieken/b-in-situ-reiniging/b1-algemene-aspecten-in-situ-reiniging/in-situ-sanering-doorlatendheid-van-de-bodem>
- Boonstra, H. (2019, 7 4). Overzicht geneesmiddelen WF 2013-2018 in oppervlaktewater. Friesland, Nederland.
- Carballa, M., Fink, G., Omil, F., Lema, J. M., & Ternes, T. (2007). Determination of the solid–water distribution coefficient (Kd) for pharmaceuticals, estrogens and musk fragrances in digested sludge. *Water Research*, 287-295.
- Cortellazzo, G., & Simonini, P. (2001). Permeability evaluation and its implications for consolidation analysis of an Italian soft clay deposit. *NRC Canada*, 38, 1166-1176.
- Deltares. (n.d.). *About Delft3D*. Retrieved 10 01, 2020, from Open Source Software Deltares: <https://oss.deltares.nl/nl/web/delft3d/about>
- Díaz-Cruz, M. S., López de Alda, M. J., & Barceló, D. (2003). Environmental behavior and analysis of veterinary and human drugs in soils, sediments and sludge. *Trends in Analytical Chemistry*, 6(22), 340-350.
- Diels, J., Muis, J., Verhoeff, A., van Vliet, B., Hendriksen, A., & Wijn, G. (2015). *Grip op medicijnresten in ons water*. Zwolle: Waterschap Groot Salland.
- DINOloket. (n.d.). *Ondergrondgegevens*. Retrieved 04 06, 2020, from Data en Informatie van de Nederlandse Ondergrond: <https://www.dinoloket.nl/ondergrondgegevens>

- Drillia, P., Stametelatou, K., & Lyberatos, G. (2005, 03 09). Fate and mobility of pharmaceuticals in solid matrices. *Chemosphere*, *60*, 1034-1044.
- Duffield, G. M. (2019, 11 23). Representative Values of Hydraulic Properties. *AQTESOLV*.
- Duffield, G. M. (2019, 11 23). *Representative Values of Hydraulic Properties*. Retrieved 10 02, 2020, from AQTESOLV: http://www.aqtesolv.com/aquifer-tests/aquifer_properties.htm
- ECHA European Chemicals Agency. (2014, 02). ECHA Science: Understanding the importance of assessment factors in finding safe human exposure levels. *ECHA Newsletter*.
- Ferrari, B. M., Vollat, B., Fraysse, B., Paxéaus, N., Lo Giudice, R., Pollio, A., et al. (2009). Environmental risk assessment of six human pharmaceuticals: Are the current environmental risk assessment procedures sufficient for the protection of the aquatic environment? *Environmental Toxicology and Chemistry*, *23*(05), 1344–1354.
- Ferrari, B., Paxéus, N., Giudice, R., Pollio, A., & Garric, J. (2003). Ecotoxicological impact of pharmaceuticals found in treated wastewaters: study of carbamazepine, clofibric acid, and diclofenac. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, *55*(3), 359-370.
- Gibbs, R., Tshudy, D., Konwar, L., & Martin, J. (1989, 01 17). Coagulation and transport of sediments in the Gironde Estuary. *Sedimentology*, *36*, pp. 987-999.
- Grondwaterformules. (2020). *Effectieve porositeit*. Retrieved 08 14, 2020, from [grondwaterformules.nl](http://www.grondwaterformules.nl): <http://www.grondwaterformules.nl/index.php/vuistregels/ondergrond/effectieve-porositeit>
- H. Th. L. Massop, H. T., van der Gaast, J. W., & Kiestra, E. (2005). *De doorlatendheid van de bodem voor infiltratiedoeleinden*. Wageningen: Alterra.
- Haap, T., Triebkorn, R., & Heinz-R., K. (2008). Acute effects of diclofenac and DMSO to *Daphnia magna*: Immobilisation and hsp70-induction. *Chemosphere*, *73*, 353-359.
- Joost de Vree. (n.d.). *k-waarde*. Retrieved 07 2020, 07, from Joost de Vree: <https://www.joostdevree.nl/shtmls/k-waarde.shtml>
- Kalyva, M. (2017). *Fate of pharmaceuticals in the environment*. Umea: Umea University.
- Kaur, M., & Datta, M. (2014). Diclofenac Sodium Adsorption onto Montmorillonite: Adsorption Equilibrium Studies and Drug Release Kinetics. *Adsorption Science & Technology*, *32*(5), 365-387.
- Kharzi, H., Ghorbel-Abid, I., Kalfat, R., & Trabelsi-Ayadi, M. (2017). Removal of ibuprofen, naproxen and carbamazepine in aqueous solution onto natural clay: equilibrium, kinetics, and thermodynamic study. *Applied Water Science*(7), 3031-3040.
- Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut. (2020). *Dagwaarden neerslagstations*. Retrieved 05 01, 2020, from Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut: <https://www.knmi.nl/nederland-nu/klimatologie/monv/reeksen>

- Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut. (n.d.). *Koninklijk Nederlands Meteorologisch Instituut*. Retrieved 08 2020, 14, from Verdamping in Nederland:
<https://www.knmi.nl/kennis-en-datacentrum/achtergrond/verdamping-in-nederland>
- Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut. (2018, 03). *Bodem — Bepaling van het lutumgehalte en de korrelgrootteverdeling in grond en waterbodem met behulp van zeef en pipet*. Retrieved 12 11, 2019, from NEN connect:
<https://connect.nen.nl/Standard/PopUpHtml?RNR=3555286&search=&Native=1&token=46218d6e-0786-484f-8d68-8e9ff305b36e#8.1Algemeen>
- Larroque, F., Cabaret, O., Atteia, O., Dupuy, A., & Franceschi, M. (2013). Vertical heterogeneities of hydraulic aquitard parameters: preliminary results from laboratory and in situ monitoring. *Hydrological Sciences Journal*, 58(4), 912-929.
- Lawrence, J. R., Swerhone, G. D., Topp, E., Korber, D. R., Neu, T. R., & Wassenaar, L. I. (2009). Structural and functional responses of river biofilm communities to the nonsteroidal anti-inflammatory diclofenac. *Environmental Toxicology and Chemistry*, 26(4), 573-582.
- Li, W. (2014). Occurrence, sources, and fate of pharmaceuticals in aquatic environment and soil. *Environmental Pollution*, 193-201.
- Loman, F. (2010, 07). Drainageplan is veel maatwerk. *Akkermagazine*, pp. 22-25.
- Lonappan, L., Brar, S. K., Das, R. K., Verma, M., & Surampalli, R. Y. (2016). Diclofenac and its transformation products: Environmental occurrence and toxicity - A review. *Environment International*, 96, 137-138.
- Luo, X., & Deng, F. (2019). *Nanomaterials for the Removal of Pollutants and Resource Reutilization*. Matthew Deans.
- Martin-Diaz, L., Franzellitti, S., Buratti, S., Valbonesi, P., Capuzzo, A., & Fabbri, E. (2009). Effects of environmental concentrations of the antiepileptic drug carbamazepine on biomarkers and cAMP-mediated cell signaling in the mussel *Mytilus galloprovincialis*. *Aquatic Toxicology*, 94(3), 177-185.
- Moermond, C., Smit, C., van Leerdam, R., van der Aa, N., & Montforts, M. (2016). *Geneesmiddelen en waterkwaliteit*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
- Mulder, M., Rijs, G., & Uijterlinde, C. (2019). *Innovatieprogramma Microverontreinigingen uit RWZI-afvalwater*. Amersfoort: Stichting Toegepast Onderzoek Waterbeheer .
- Navon, R., Hernandez-Ruiz, S., Chorover, J., & Chefetz, B. (2011). Interactions of Carbamazepine in Soil: Effects of Dissolved Organic Matter. *Journal of Environmental Quality*, 40, 942-948.
- Overheid.nl. (2020, 7 10). *Ontwerp-Agenda voor het Waddengebied 2050*. Retrieved 10 12, 2020, from Overheid.nl:
https://www.internetconsultatie.nl/ontwerpagenda_voor_het_waddengebied_2050
- PDOK. (n.d.). *Dataset: Actueel Hoogtebestand Nederland (AHN3)*. Retrieved 06 03, 2020, from PDOK:
<https://www.pdok.nl/introductie/-/article/actueel-hoogtebestand-nederland-ahn3->

- Pieters, B., Vergouwen, A., Derksen, J., Horstman, J., & Coutton, N. (2010). *Zoeken naar oplossingen voor reductie van geneesmiddelen emissies uit zorginstellingen*. Amersfoort: STOWA.
- Planbureau voor de Leefomgeving. (2008). *Noordzee en Waddenzee: natuur en beleid Achtergrondrapport bij de Natuurbalans 2008*. Bilthoven/Den Haag: Uitgeverij RIVM.
- Programma naar een Rijke Waddenzee. (n.d.). *Programma naar een Rijke Waddenzee*. Retrieved 10 12, 2020, from Programma naar een Rijke Waddenzee: <https://rijkwaddenzee.nl/>
- Provincie Friesland. (n.d.). *Waterdieptekaart*. Retrieved 07 09, 2020, from Provinsje Fryslân: https://www.fryslan.frl/home/kaarten_3208/item/waterdieptekaart_718.html
- PubChem. (2019A, 11 16). *PubChem Carbamazepine*. Retrieved 11 21, 2019, from U.S. National Library of Medicine: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Carbamazepine>
- PubChem. (2019B, 11 16). *PubChem Diclofenac*. Retrieved 11 21, 2019, from U.S. National Library of Medicine: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/Diclofenac>
- Qin, M., Yang, H., Chen, S., Xie, H., & Guan, J. (2012). Photochemical characteristics of diclofenac and its photodegradation of inclusion complexes with β -cyclodextrins. *Química Nova*, 35, 559-562.
- Reitsma, M., Brabers, A., Korevaar, J., de Jong, J., van Dijk, M., & van Dijk, L. (2013). *Een derde van de geneesmiddelengebruikers houdt geneesmiddelen ove*. Utrecht: NIVEL.
- Ross, D. S., & Ketterings, Q. (2011). Recommended Methods for Determining Soil Cation Exchange Capacity. *Recommended Soil Testing Procedures for the Northeastern United States*, 75-86.
- Shah, N., Nachabe, M., & Ross, M. (2007). Extinction Depth and Evapotranspiration from Ground Water under Selected Land Covers. *Ground Water*, 45(3), 329-338.
- Siebelink, B. (2005). *De KRW voor het (water)leven*. Utrecht: STOWA.
- SoilQuality. (2020). *Bulk Density - Measurement*. Retrieved 08 13, 2020, from SoilQuality.org.au: <http://soilquality.org.au/factsheets/bulk-density-measurement#:~:text=Sandy%20soils%20usually%20have%20higher,pore%20spaces%20fit%20between%20them>.
- Stichting Koninklijk Nederlands Normalisatie Instituut. (2018). *NEN 5753:2018 nl*. Retrieved 02 1, 2020, from NEN Connect: <https://connect-nen-nl.hvhl.idm.oclc.org/Standard/PopUpHtml?RNR=3555286&search=&Native=1&token=6876482e-e27d-411c-a963-0d1f6301d6d6>
- Ternes, T. A., Bonerz, M., Herrmann, N., Löffler, D., Keller, E., Bagó Lacida, B., et al. (2005). Determination of pharmaceuticals, iodinated contrast media and musk fragrances in sludge by LC/tandam MS and GC/MS. *Journal of Chromatography A*, 213-223.
- United States Environmental Protection Agency. (1986, 09). *METHOD 9080*. Retrieved 02 03, 2020, from United States Environmental Protection Agency: <https://www.epa.gov/sites/production/files/2015-12/documents/9080.pdf>

- van Bakel, P., van Boekel, E., & Noij, I. (2008). *Modelonderzoek naar effecten van conventionele en samengestelde, peilgestuurde drainage op de hydrologie en nutriëntenbelasting*. Wageningen: Alterra.
- van den Boomen, R., & Kampf, R. (2013). *De toekomst van de Waterharmonica in Friesland*. Deventer: Witteveen+Bos.
- van den Brandhof, E.-J., & Montforts, M. (2010). Fish embryo toxicity of carbamazepine, diclofenac and metoprolol. *Ecotoxicology and Environmental Safety*, 73(8), 1862-1866.
- van der Grinten, E., van der Maaden, T., van Vlaardingen, P., Venhuis, B., & Moermond, C. (2017). *Milieuafwegingen in de geneesmiddelenvoorziening*. Bilthoven: Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu.
- van Dijk, J., Venhuis, B., van Vlaardingen, P., Moermond, C., & Marinković, M. (2018). *Ecologische risico's van cytostatica in Nederlandse oppervlaktewateren*. H2O-online.
- van Leerdam, R., Janssen, P., van der Aa, N., & Versteegh, J. (2018). *Risicobeoordeling 42 opkomende stoffen in oppervlaktewaterbronnen voor drinkwaterbereiding*. Bilthoven: RIVM.
- Vergouwen, A., Pieters, B., & Kools, S. (2011). *Inventarisatie van emissie van geneesmiddelen*. Amersfoort: Kruid Grafisch Adviesbureau.
- Vergouwen, L., Mulder, M., Oomens, A., & Rooijmans, D. (2011). *Zuivering geneesmiddelen uit afvalwater*. Houten: Grondmij Nederland B.B.
- Vermeulen, P., Roelofsen, F., Minnema, B., Burgering, L., Verkaik, J., Janssen, G., et al. (2020). *iMOD User Manual*. Delft: Deltares.
- Wetterskip Fryslân. (2015). *Hotspots geneesmiddelen in Fryslân met behulp van waterkwaliteitsmodellen*. Arcadis.
- Wetterskip Fryslân. (2020). Excelgegevens Miedemagemaal en geneesmiddelenconcentraties in waterlichamen Friesland. Leeuwarden, Friesland, Nederland.
- Wetterskip Fryslân, L. M. (2020). Gegevens Landelijk Meetnet Gewasbeschermingsmiddelen. Leeuwarden, Friesland, Nederland.
- Zhang, W., Zhang, M., Lin, K., Sun, W., Xiong, B., Guo, M., et al. (2012). Eco-toxicological effect of Carbamazepine on *Scenedesmus obliquus* and *Chlorella pyrenoidosa*. *Environmental toxicology and pharmacology*, 33, 344-352.
- Zheng, C., & Wang, P. P. (1999). *MT3DMS A Modular Three-Dimensional Multispecies Transport Model*. Tuscaloosa, Alabama: University of Alabama.

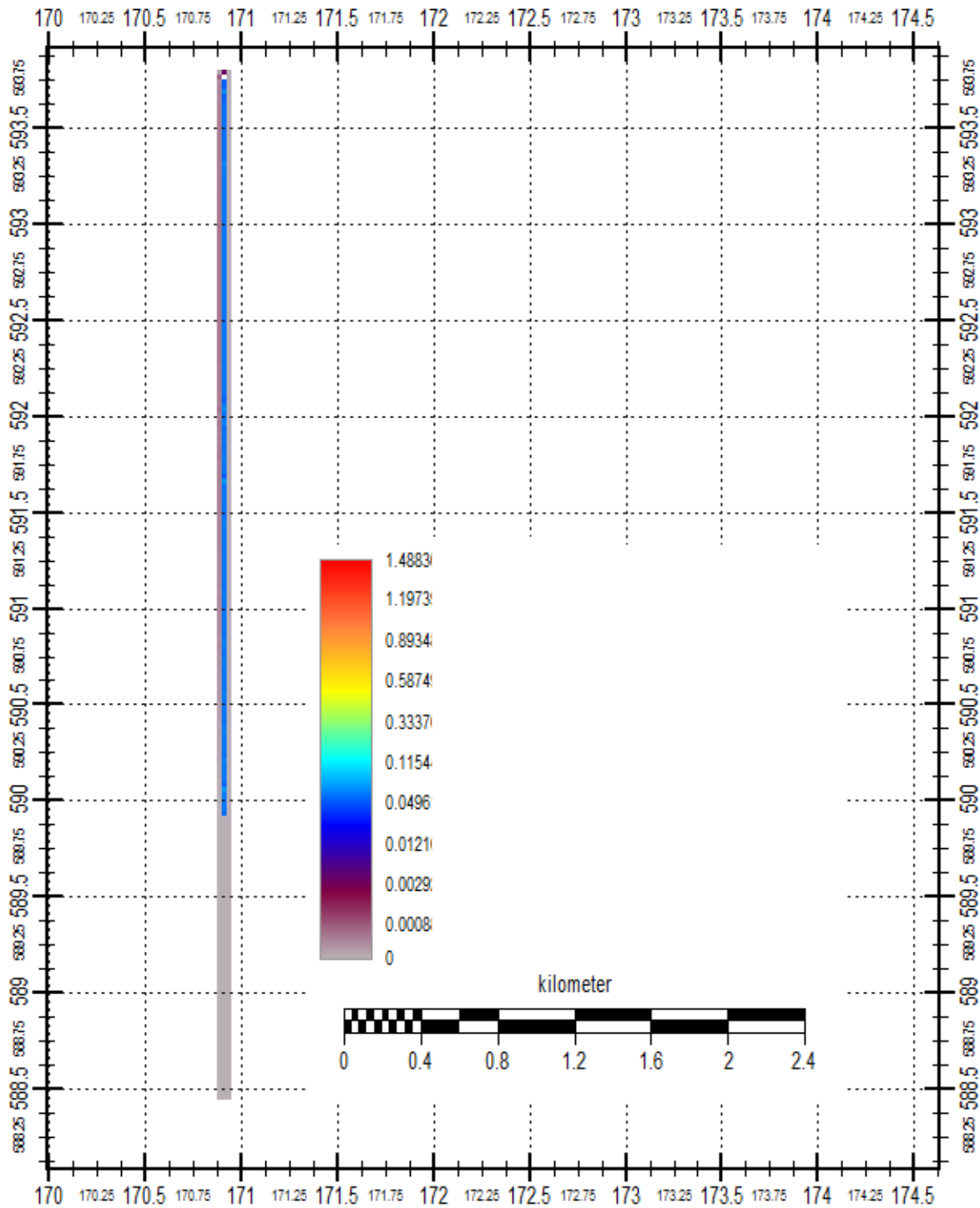
7. Bijlagen

Inhoud bijlagen

I.	Figuren concentraties puntbron scenario diclofenac.....	A
II.	Bestandtypes	C
III.	RUNbestand steady-state scenario carbamazepine	D
IV.	RUNbestand steady-state scenario diclofenac.....	H
V.	RUNbestand puntbron scenario carbamazepine	L
VI.	RUNbestand puntbron scenario diclofenac	Q
VII.	Materiaal & Methode monsternamen en laboratoriumanalyses	V
VIII.	Protocol monsternamen.....	GG
IX.	Labprotocol Cation Exchange Capacity:	HH
X.	Labprotocol Droge stof bepaling	JJ
XI.	Labprotocol bepaling lutumgehalte/korrelgrootte	KK
XII.	Protocol analysemethode geneesmiddelen.....	PP

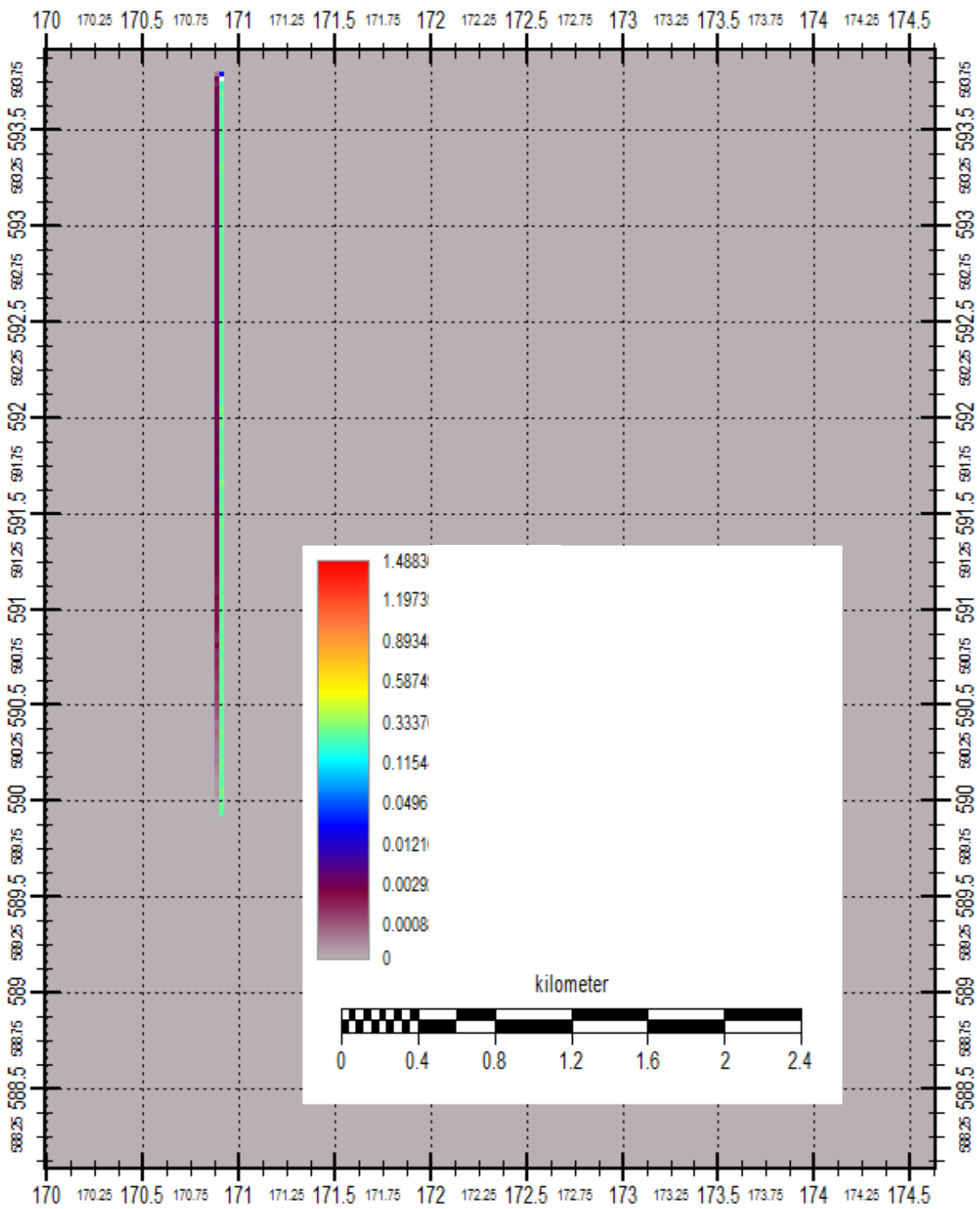
I. Figuren concentraties puntbron scenario diclofenac

Waterfase



Figuur 11: Concentratie diclofenac waterfase puntbron scenario

Sorbed fase



Figuur 12: Concentratie diclofenac waterfase puntbron scenario

II. Bestandtypes

IPF

IPF staat voor iMOD Point File. Dit bestand bevat data van één of meerdere punten. Deze informatie staat opgeslagen in ASCII-indeling. Een IPF bestand kan verwijzen naar andere bestanden waar de informatie instaat of kan zelf informatie bevatten. Dit soort bestanden kunnen makkelijk worden aangepast in een text-editor. De data kan worden afgebakend met spaties of een komma. IPF bestanden kunnen tijdafhankelijke informatie bevatten of informatie met verticale beschrijvingen, zoals boorpunten.

IDF

IDF staat voor iMOD Data Files. In deze files staat de informatie die in een text-editor onleesbaar lijkt. Het voordeel van dit bestand is dat alle informatie in één bestand staat en de verschillende stukken informatie op elk moment opvraagbaar zijn. Een IDF is een raster bestand. Dit type bestand is ontwikkeld voor iMOD en is ontwikkeld om grote hoeveelheden informatie te verwerken en minder tijd kost.

ASC

Een ASCII bestand is gebaseerd op een ESRI grid. Dit is een binair bestandsformaat dat voornamelijk gebruikt wordt binnen ESRI programma's. iMOD kan ASCII rasterbestanden omzetten naar IDF-bestanden en andersom.

SHP

Een SHP file is een ESRI shapefile. Dit is een binair bestand dat topografische informatie bevat, zoals lijnen, punten en polygonen.

GEN

Een GEN bestand is een bestand die een beschreven lijnelementen weergeeft. Er kan onderscheid worden gemaakt tussen GEN bestanden die zijn gemaakt door ESRI en de GEN files gemaakt voor iMOD. De eerste variant is een ESRI shapefile die omgezet kan worden naar een GEN-file en de tweede variant is een GEN-file geoptimaliseerd voor iMOD. Deze laatste is in binair formaat beschreven en is een combinatie van de eerder genoemde variant en een DAT bestand. Een DAT bestand bevat informatie over polygonen.

CSV

CSV staat voor een Comma Separated Values bestand. Tabelinformatie, zowel nummers als tekst, kunnen in dit bestandsformaat worden opgeslagen.

LEG

Dit is een iMOD legend bestand. Deze bestanden bevatten informatie van verschillende klassen en de kleuren gebruikt om IDF, IPF of GEN bestanden weer te geven in iMOD.

PRJ

Dit bestand is een iMOD project bestand en hierin wordt verwezen naar bestanden die de karakteristieken van de modelsimulatie bevatten.

RUN

Dit bestand wordt gebruikt bij het uitvoeren van de simulatie.

III. RUNbestand steady-state scenario carbamazepine

#####

Runfile for iMOD-WQ V5_1

#####

#-----

[FTL] # Flow Transport Link

IBOUND_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF

IBOUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF

FLOW_RESULT_DIR =

D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\MODELS\WELL10PROCENT

FLOWTYPE = SS

TYPELABEL = STEADY-STATE

BDG = BDGFRF, BDGFFF, BDGFLF, BDGRCH, BDGRIV, BDGWEL, BDGDRN, BDGBND

FTLSOURCE = 1 # default read from iMOD files

#-----

[BTN] # MT3DMS Basic Transport Package

HEADING1 = "Written by iMOD V5_1"

HEADING2 = ""

NLAY = 2

NROW = 377

NCOL = 784

NPER = 12

NCOMP = 1

MCOMP = 1

TUNIT = D # default

LUNIT = M # default

MUNIT = K # default

LAYCON_L1 = 1

LAYCON_L2 = 1

DELR_C? = 25.000

DELC_R? = 25.000

HTOP = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\5LAYER1_TOP.IDF

DZ_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\THK\5LAYER1_THK.IDF

DZ_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\THK\5LAYER2_THK.IDF

PRSITY_L1 = 0.5500000

PRSITY_L2 = 0.4000000

ICBUND_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF

ICBUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF

SCONC_T1_L1 =

D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF

SCONC_T1_L2 =

D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF

CINACT = -9999 # default

THKMIN = 0.01 # default

IFMTCN = 0 # default

IFMTNP = 0 # default

IFMTRF = 0 # default

IFMTDP = 0 # default

SAVUCN = TRUE # default

NPRS = 1
TIMPRS = 1.0
NPROBS = 1
CHKMAS = TRUE # default
NPRMAS = 1
PERLEN_P1:1 = 31.00000
PERLEN_P2:2 = 28.00000
PERLEN_P3:3 = 31.00000
PERLEN_P4:4 = 30.00000
PERLEN_P5:5 = 31.00000
PERLEN_P6:6 = 30.00000
PERLEN_P7:8 = 31.00000
PERLEN_P9:9 = 30.00000
PERLEN_P10:10 = 31.00000
NSTP_P1:10 = 1
TSMULT_P1:10 = 1.000000
DTO_P1:10 = 0.000000
TTSMULT_P1:10 = 1.000000
TTSMAX_P1:10 = 0.000000
MXSTRN_P1:10 = 3000

#-----

[GCG] # MT3DMS Generalized Conjugate Gradient Solver Package

MXITER = 1000
ITER1 = 30
ISOLVE = 3
NCRS = 0
IPRGCG = 0
ACCL = 1.000000
CCLOSE = 0.1000000E-05

#-----

[ADV] # MT3DMS ADvection package

MIXELM = -1
PERCEL = 1.000000
ITRACK = 3
WD = 1
NADVFD = 0

#-----

[DSP]

AL_L? = 2.0
TRPT_L? = 0.1
TRPV_L? = 0.01
DMCOEF_L? = 8.64E-05

#-----

[SSM] # MT3DMS Sink Source Mixing Package

MXSS = 1000000
#CMAL_T?_P?_L? = 0 # default
CRCH_T1_P1 = 0.0

CTVC_T1_P1_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIED.IDF
CTVC_T1_P1_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATA.ID
F
CRCH_T1_P2 = 0.0
CTVC_T1_P2_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIED.IDF
CTVC_T1_P2_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATA.ID
F

“ ”

CRCH_T1_P108 = 0.0
CTVC_T1_P108_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIED.IDF
CTVC_T1_P108_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATA.ID
F

#-----

[RCT]
ISOTHM = 3
IREACT = 1
IGETSC = 0
RHOB_L1 = 1.6
RHOB_L2 = 1.7
PRSITY2_L1 = 0.55
PRSITY2_L2 = 0.4
SRCONC_T1_L\$ = G:\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeerproject\WQMT3D\SCOSORBEDL1.IDF
SP1_T1_L\$ = 0.685
SP2_T1_L\$ = 0.685
RC1_T1_L\$ = 0.0
RC2_T1_L\$ = 0.0

#-----

[GEN] # GENERAL settings
MODELNAME = TEST1
WRITEHELP = FALSE # default
ECHODEFAULTS = TRUE # default
RESULT_DIR = 'D:\Attilas\Documents\WELL10PROCENTCARBAVASTEC'
IDFDEBUG = FALSE # default
WRITE_SORBED_CONC = TRUE
RUNTYPE = MT3DMS
PACKAGES = BTN, FTL, GCG, ADV, SSM, RCT
COORD_XLL = 168800.000
COORD_YLL = 585700.000
COORD_XUR = 174625.000
COORD_YUR = 592775.000
START_YEAR = 2010
START_MONTH = 2

START_DAY = 1

IV.RUNbestand steady-state scenario diclofenac

```
#####  
# Runfile for iMOD-WQ V5_1  
#####  
  
#-----  
[FTL] # Flow Transport Link  
IBOUND_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
IBOUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
FLOW_RESULT_DIR =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\MODELS\WELL10PROCENT  
FLOWTYPE = SS  
TYPELABEL = STEADY-STATE  
BDG = BDGFRF, BDGFFF, BDGFLF, BDGRCH, BDGRIV, BDGWEL, BDGDRN, BDGBND  
FTLSOURCE = 1 # default read from iMOD files  
  
#-----  
[BTN] # MT3DMS Basic Transport Package  
HEADING1 = "Written by iMOD V5_1"  
HEADING2 = ""  
NLAY = 2  
NROW = 377  
NCOL = 784  
NPER = 12  
NCOMP = 1  
MCOMP = 1  
TUNIT = D # default  
LUNIT = M # default  
MUNIT = K # default  
LAYCON_L1 = 1  
LAYCON_L2 = 1  
DELR_C? = 25.000  
DELC_R? = 25.000  
HTOP = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\5LAYER1_TOP.IDF  
DZ_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\THK\5LAYER1_THK.IDF  
DZ_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\THK\5LAYER2_THK.IDF  
PRSITY_L1 = 0.5500000  
PRSITY_L2 = 0.4000000  
ICBUND_L1 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
ICBUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
SCONC_T1_L1 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCODICL12.IDF  
SCONC_T1_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCODICL12.IDF  
CINACT = -9999 # default  
THKMIN = 0.01 # default  
IFMTCN = 0 # default  
IFMTNP = 0 # default  
IFMTRF = 0 # default  
IFMTDP = 0 # default  
SAVUCN = TRUE # default
```

NPRS = 1
TIMPRS = 1.0
NPROBS = 1
CHKMAS = TRUE # default
NPRMAS = 1
PERLEN_P1:1 = 31.00000
PERLEN_P2:2 = 28.00000
PERLEN_P3:3 = 31.00000
PERLEN_P4:4 = 30.00000
PERLEN_P5:5 = 31.00000
PERLEN_P6:6 = 30.00000
PERLEN_P7:8 = 31.00000
PERLEN_P9:9 = 30.00000
PERLEN_P10:10 = 31.00000
NSTP_P1:10 = 1
TSMULT_P1:10 = 1.000000
DTO_P1:10 = 0.000000
TTSMULT_P1:10 = 1.000000
TTSMAX_P1:10 = 0.000000
MXSTRN_P1:10 = 3000

#-----

[GCG] # MT3DMS Generalized Conjugate Gradient Solver Package

MXITER = 1000
ITER1 = 30
ISOLVE = 3
NCRS = 0
IPRGCG = 0
ACCL = 1.000000
CCLOSE = 0.1000000E-05

#-----

[ADV] # MT3DMS ADvection package

MIXELM = -1
PERCEL = 1.000000
ITRACK = 3
WD = 1
NADVFD = 0

#-----

[DSP]

AL_L? = 2.0
TRPT_L? = 0.1
TRPV_L? = 0.01
DMCOEF_L? = 8.64E-05

#-----

[SSM] # MT3DMS Sink Source Mixing Package

MXSS = 1000000
#CMAL_T?_P?_L? = 0 # default
CRCH_T1_P1 = 0.0

CTVC_T1_P1_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIEDDICLO.I
DF

CTVC_T1_P1_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATADI
CLO.IDF

CRCH_T1_P2 = 0.0
CTVC_T1_P2_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIEDDICLO.I
DF

CTVC_T1_P2_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATADI
CLO.IDF

“ ”

CRCH_T1_P108 = 0.0
CTVC_T1_P108_L1 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCHELEGEBIEDDICLO.I
DF

CTVC_T1_P108_L2 =
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\TVCCARBAL2NODATADI
CLO.IDF

#-----

[RCT]
ISOTHM = 3
IREACT = 1
IGETSC = 0
RHOB_L1 = 1.6
RHOB_L2 = 1.7
PRSITY2_L1 = 0.55
PRSITY2_L2 = 0.4
SRCONC_T1_L\$ = G:\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeerproject\WQMT3D\SCOSORBEDL1.IDF
SP1_T1_L\$ = 0.0917
SP2_T1_L\$ = 0.0
RC1_T1_L\$ = 0.00613
RC2_T1_L\$ = 0.0

#-----

[GEN] # GENeral settings
MODELNAME = TEST1
WRITEHELP = FALSE # default
ECHODEFAULTS = TRUE # default
RESULT_DIR = 'D:\Attilas\Documents\WELL10PROCENTDICLOVASTEC'
IDFDEBUG = FALSE # default
WRITE_SORBED_CONC = TRUE
RUNTYPE = MT3DMS
PACKAGES = BTN, FTL, GCG, ADV, SSM, RCT
COORD_XLL = 168800.000
COORD_YLL = 585700.000
COORD_XUR = 174625.000

COORD_YUR = 592775.000
START_YEAR = 2010
START_MONTH = 2
START_DAY = 1

V. RUNbestand puntbron scenario carbamazepine

```
#####  
# Runfile for iMOD-WQ V5_1  
#####  
  
#-----  
[FTL] # Flow Transport Link  
IBOUND_L$ = D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\BNDL1.IDF  
#IBOUND_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
FLOW_RESULT_DIR =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\MODELS\MEDICIJNFLOWRECHTERIVTHK  
FLOWTYPE = SS  
TYPELABEL = STEADY-STATE  
BDG = BDGFRF, BDGFFF, BDGFLF, BDGRCH, BDGRIV, BDGWEL, BDGDRN, BDGBND  
FTLSOURCE = 1 # default read from iMOD files  
  
#-----  
[BTN] # MT3DMS Basic Transport Package  
HEADING1 = "Written by iMOD V5_1"  
HEADING2 = "Courant naar 0.1"  
NLAY = 2  
NROW = 377  
NCOL = 784  
NPER = 108  
NCOMP = 1  
MCOMP = 1  
TUNIT = D # default  
LUNIT = M # default  
MUNIT = K # default  
LAYCON_L1 = 1  
LAYCON_L2 = 1  
DELR_C? = 25.000  
DELC_R? = 25.000  
HTOP = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\5LAYER1_TOP.IDF  
DZ_L1 =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\THKRECHTERIVL1.IDF  
DZ_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\THKRECHTERIVL2.IDF  
PRSITY_L1 = 0.55  
PRSITY_L2 = 0.4000000  
ICBUND_L$ = D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\CBIRECHT1.IDF  
#ICBUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL3.IDF  
SCONC_T1_L1 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF  
SCONC_T1_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF  
CINACT = -9999 # default  
THKMIN = 0.01 # default
```

IFMTCN = 0 # default
IFMTNP = 0 # default
IFMTRF = 0 # default
IFMTDP = 0 # default
SAVUCN = TRUE # default
NPRS = 1
TIMPRS = 1.0
NPROBS = 1
CHKMAS = TRUE # default
NPRMAS = 1
PERLEN_P1:1 = 182.5
PERLEN_P2:2 = 182.5
PERLEN_P3:3 = 182.5
PERLEN_P4:4 = 182.5
PERLEN_P5:5 = 182.5
PERLEN_P6:6 = 182.5
PERLEN_P7:8 = 182.5
PERLEN_P9:9 = 182.5
PERLEN_P10:10 = 182.5
PERLEN_P11:11 = 182.5
PERLEN_P12:13 = 182.5
PERLEN_P14:14 = 182.5
PERLEN_P15:15 = 182.5
PERLEN_P16:16 = 182.5
PERLEN_P17:17 = 182.5
PERLEN_P18:18 = 182.5
PERLEN_P19:20 = 182.5
PERLEN_P21:21 = 182.5
PERLEN_P22:22 = 182.5
PERLEN_P23:23 = 182.5
PERLEN_P24:25 = 182.5
PERLEN_P26:26 = 182.5
PERLEN_P27:27 = 182.5
PERLEN_P28:28 = 182.5
PERLEN_P29:29 = 182.5
PERLEN_P30:30 = 182.5
PERLEN_P31:32 = 182.5
PERLEN_P33:33 = 182.5
PERLEN_P34:34 = 182.5
PERLEN_P35:35 = 182.5
PERLEN_P36:37 = 182.5
PERLEN_P38:38 = 182.5
PERLEN_P39:39 = 182.5
PERLEN_P40:40 = 182.5
PERLEN_P41:41 = 182.5
PERLEN_P42:42 = 182.5
PERLEN_P43:44 = 182.5
PERLEN_P45:45 = 182.5
PERLEN_P46:46 = 182.5
PERLEN_P47:47 = 182.5
PERLEN_P48:49 = 182.5
PERLEN_P50:50 = 182.5

PERLEN_P51:51 = 182.5
PERLEN_P52:52 = 182.5
PERLEN_P53:53 = 182.5
PERLEN_P54:54 = 182.5
PERLEN_P55:56 = 182.5
PERLEN_P57:57 = 182.5
PERLEN_P58:58 = 182.5
PERLEN_P59:59 = 182.5
PERLEN_P60:61 = 182.5
PERLEN_P62:62 = 182.5
PERLEN_P63:63 = 182.5
PERLEN_P64:64 = 182.5
PERLEN_P65:65 = 182.5
PERLEN_P66:66 = 182.5
PERLEN_P67:68 = 182.5
PERLEN_P69:69 = 182.5
PERLEN_P70:70 = 182.5
PERLEN_P71:71 = 182.5
PERLEN_P72:73 = 182.5
PERLEN_P74:74 = 182.5
PERLEN_P75:75 = 182.5
PERLEN_P76:76 = 182.5
PERLEN_P77:77 = 182.5
PERLEN_P78:78 = 182.5
PERLEN_P79:80 = 182.5
PERLEN_P81:81 = 182.5
PERLEN_P82:82 = 182.5
PERLEN_P83:83 = 182.5
PERLEN_P84:85 = 182.5
PERLEN_P86:86 = 182.5
PERLEN_P87:87 = 182.5
PERLEN_P88:88 = 182.5
PERLEN_P89:89 = 182.5
PERLEN_P90:90 = 182.5
PERLEN_P91:92 = 182.5
PERLEN_P93:93 = 182.5
PERLEN_P94:94 = 182.5
PERLEN_P95:95 = 182.5
PERLEN_P96:97 = 182.5
PERLEN_P98:98 = 182.5
PERLEN_P99:99 = 182.5
PERLEN_P100:100 = 182.5
PERLEN_P101:101 = 182.5
PERLEN_P102:102 = 182.5
PERLEN_P103:104 = 182.5
PERLEN_P105:105 = 182.5
PERLEN_P106:106 = 182.5
PERLEN_P107:108 = 182.5
NSTP_P1:108 = 1
TSMULT_P1:108 = 1.000000
DTO_P1:108 = 0.000000
TTSMULT_P1:108 = 1.000000

TTSMAX_P1:108 = 0.000000
MXSTRN_P1:108 = 3000

#-----

[GCG] # MT3DMS Generalized Conjugate Gradient Solver Package

MXITER = 1000
ITER1 = 30
ISOLVE = 3
NCRS = 0
IPRGCG = 0
ACCL = 1.000000
CCLOSE = 0.1000000E-05

#-----

[ADV] # MT3DMS ADvection package

MIXELM = -1
PERCEL = 1.0000000
ITRACK = 3
WD = 0.5
NADVFD = 0

#-----

[DSP]

AL_L? = 2.0
TRPT_L? = 0.1
TRPV_L? = 0.01
DMCOEF_L? = 8.64E-05

#-----

[SSM] # MT3DMS Sink Source Mixing Package

MXSS = 1000000
FRCH = T
#FRIV = T
NSS = 1

#CRIV_T1_P\$ _L1=0.000
CRCH_T1_P1_L1=0.27
INCRCH_T1_P1_L1=0.027
CRCH_T1_P2_L1=0.27
INCRCH_T1_P2_L1=0.027
CRCH_T1_P3_L1=0.27
INCRCH_T1_P3_L1=0.027
CRCH_T1_P4_L1=0.27
INCRCH_T1_P4_L1=0.027
CRCH_T1_P5_L1=0.27
INCRCH_T1_P5_L1=0.027
""
CRCH_T1_P106_L1=0.27
INCRCH_T1_P106_L1=0.027
CRCH_T1_P107_L1=0.27
INCRCH_T1_P107_L1=0.027

CRCH_T1_P108_L1=0.27
INCRCH_T1_P108_L1=0.027

#-----

[RCT]
ISOTHM = 1
IREACT = 1
IGETSC = 0
RHOB_L1 = 1.6
RHOB_L2 = 1.7
PRSITY2_L1 = 0.55
PRSITY2_L2 = 0.4
#SRCONC_T1_L\$ = G:\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeerproject\WQMT3D\SCOSORBEDL1.IDF
SP1_T1_L\$ = 6.3
SP2_T1_L\$ = 46.0
RC1_T?_L\$ = 0.00
RC2_T?_L\$ = 0.00

#-----

[GEN] # GENERAL settings
MODELNAME = TEST1
WRITEHELP = FALSE # default
ECHODEFAULTS = TRUE # default
RESULT_DIR =
'D:\Attilas\Documents\MEDICIJNFLOWKVRCHTkleinHFB10KFLOWNORIVCGEMRCHTHKGOEDEFLOW
CARBA2'
IDFDEBUG = FALSE # default
WRITE_SORBED_CONC = TRUE
RUNTYPE = MT3DMS
PACKAGES = BTN, FTL, GCG, ADV, SSM, RCT
COORD_XLL = 168800.000
COORD_YLL = 585700.000
COORD_XUR = 174625.000
COORD_YUR = 592775.000
START_YEAR = 2010
START_MONTH = 2
START_DAY = 1

VI. RUNbestand puntbron scenario diclofenac

```
#####  
# Runfile for iMOD-WQ V5_1  
#####  
  
#-----  
[FTL] # Flow Transport Link  
IBOUND_L$ = D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\BNDL1.IDF  
#IBOUND_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL1.IDF  
FLOW_RESULT_DIR =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\MODELS\MEDICIJNFLOWRECHTERIVTHK  
FLOWTYPE = SS  
TYPELABEL = STEADY-STATE  
BDG = BDGFRF, BDGFFF, BDGFLF, BDGRCH, BDGRIV, BDGWEL, BDGDRN, BDGBND  
FTLSOURCE = 1 # default read from iMOD files  
  
#-----  
[BTN] # MT3DMS Basic Transport Package  
HEADING1 = "Written by iMOD V5_1"  
HEADING2 = "rwzirechtkv"  
NLAY = 2  
NROW = 377  
NCOL = 784  
NPER = 108  
NCOMP = 1  
MCOMP = 1  
TUNIT = D # default  
LUNIT = M # default  
MUNIT = K # default  
LAYCON_L1 = 1  
LAYCON_L2 = 1  
DELR_C? = 25.000  
DELC_R? = 25.000  
HTOP = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\5LAYER1_TOP.IDF  
DZ_L1 =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\THKRECHTERIVL1.IDF  
DZ_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\THKRECHTERIVL2.IDF  
PRSITY_L1 = 0.55  
PRSITY_L2 = 0.4000000  
ICBUND_L$ = D:\Attilas\Documents\iMOD5.1\iMOD5.1\IMOD_USER\Afstudeer\USB\CBIRECHT1.IDF  
#ICBUND_L2 = D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\CBIL3.IDF  
SCONC_T1_L1 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF  
SCONC_T1_L2 =  
D:\Attilas\Documents\iMod5.1\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeer\WQMT3D\SCOCARBAL12.IDF  
CINACT = -9999 # default  
THKMIN = 0.01 # default  
IFMTCN = 0 # default  
IFMTNP = 0 # default
```

IFMTRF = 0 # default
IFMTDP = 0 # default
SAVUCN = TRUE # default
NPRS = 1
TIMPRS = 1.0
NPROBS = 1
CHKMAS = TRUE # default
NPRMAS = 1
PERLEN_P1:1 = 182.5
PERLEN_P2:2 = 182.5
PERLEN_P3:3 = 182.5
PERLEN_P4:4 = 182.5
PERLEN_P5:5 = 182.5
PERLEN_P6:6 = 182.5
PERLEN_P7:8 = 182.5
PERLEN_P9:9 = 182.5
PERLEN_P10:10 = 182.5
PERLEN_P11:11 = 182.5
PERLEN_P12:13 = 182.5
PERLEN_P14:14 = 182.5
PERLEN_P15:15 = 182.5
PERLEN_P16:16 = 182.5
PERLEN_P17:17 = 182.5
PERLEN_P18:18 = 182.5
PERLEN_P19:20 = 182.5
PERLEN_P21:21 = 182.5
PERLEN_P22:22 = 182.5
PERLEN_P23:23 = 182.5
PERLEN_P24:25 = 182.5
PERLEN_P26:26 = 182.5
PERLEN_P27:27 = 182.5
PERLEN_P28:28 = 182.5
PERLEN_P29:29 = 182.5
PERLEN_P30:30 = 182.5
PERLEN_P31:32 = 182.5
PERLEN_P33:33 = 182.5
PERLEN_P34:34 = 182.5
PERLEN_P35:35 = 182.5
PERLEN_P36:37 = 182.5
PERLEN_P38:38 = 182.5
PERLEN_P39:39 = 182.5
PERLEN_P40:40 = 182.5
PERLEN_P41:41 = 182.5
PERLEN_P42:42 = 182.5
PERLEN_P43:44 = 182.5
PERLEN_P45:45 = 182.5
PERLEN_P46:46 = 182.5
PERLEN_P47:47 = 182.5
PERLEN_P48:49 = 182.5
PERLEN_P50:50 = 182.5
PERLEN_P51:51 = 182.5
PERLEN_P52:52 = 182.5

PERLEN_P53:53 = 182.5
PERLEN_P54:54 = 182.5
PERLEN_P55:56 = 182.5
PERLEN_P57:57 = 182.5
PERLEN_P58:58 = 182.5
PERLEN_P59:59 = 182.5
PERLEN_P60:61 = 182.5
PERLEN_P62:62 = 182.5
PERLEN_P63:63 = 182.5
PERLEN_P64:64 = 182.5
PERLEN_P65:65 = 182.5
PERLEN_P66:66 = 182.5
PERLEN_P67:68 = 182.5
PERLEN_P69:69 = 182.5
PERLEN_P70:70 = 182.5
PERLEN_P71:71 = 182.5
PERLEN_P72:73 = 182.5
PERLEN_P74:74 = 182.5
PERLEN_P75:75 = 182.5
PERLEN_P76:76 = 182.5
PERLEN_P77:77 = 182.5
PERLEN_P78:78 = 182.5
PERLEN_P79:80 = 182.5
PERLEN_P81:81 = 182.5
PERLEN_P82:82 = 182.5
PERLEN_P83:83 = 182.5
PERLEN_P84:85 = 182.5
PERLEN_P86:86 = 182.5
PERLEN_P87:87 = 182.5
PERLEN_P88:88 = 182.5
PERLEN_P89:89 = 182.5
PERLEN_P90:90 = 182.5
PERLEN_P91:92 = 182.5
PERLEN_P93:93 = 182.5
PERLEN_P94:94 = 182.5
PERLEN_P95:95 = 182.5
PERLEN_P96:97 = 182.5
PERLEN_P98:98 = 182.5
PERLEN_P99:99 = 182.5
PERLEN_P100:100 = 182.5
PERLEN_P101:101 = 182.5
PERLEN_P102:102 = 182.5
PERLEN_P103:104 = 182.5
PERLEN_P105:105 = 182.5
PERLEN_P106:106 = 182.5
PERLEN_P107:108 = 182.5
NSTP_P1:108 = 1
TSMULT_P1:108 = 1.000000
DTO_P1:108 = 0.000000
TTSMULT_P1:108 = 1.000000
TTSMAX_P1:108 = 0.000000
MXSTRN_P1:108 = 9999

```
#-----  
[GCG] # MT3DMS Generalized Conjugate Gradient Solver Package  
MXITER = 1000  
ITER1 = 30  
ISOLVE = 3  
NCRS = 0  
IPRGCG = 0  
ACCL = 1.000000  
CCLOSE = 0.1000000E-05
```

```
#-----  
[ADV] # MT3DMS ADvection package  
MIXELM = -1  
PERCEL = 1.0000000  
ITRACK = 3  
WD = 0.5  
NADVFD = 0
```

```
#-----  
[DSP]  
AL_L? = 2.0  
TRPT_L? = 0.1  
TRPV_L? = 0.01  
DMCOEF_L? = 8.64E-05
```

```
#-----  
[SSM] # MT3DMS Sink Source Mixing Package  
MXSS = 1000000  
FRCH = T  
#FRIV = T  
NSS = 1
```

```
#CRIV_T1_P$ _L1=0.000  
CRCH_T1_P1_L1=0.123  
INCRCH_T1_P1_L1=0.027  
CRCH_T1_P2_L1=0.123  
INCRCH_T1_P2_L1=0.027  
CRCH_T1_P3_L1=0.123  
INCRCH_T1_P3_L1=0.027  
" ... .."  
CRCH_T1_P106_L1=0.123  
INCRCH_T1_P106_L1=0.027  
CRCH_T1_P107_L1=0.123  
INCRCH_T1_P107_L1=0.027  
CRCH_T1_P108_L1=0.123  
INCRCH_T1_P108_L1=0.027
```

```
#-----  
[RCT]  
ISOTHM = 3
```

IREACT = 1
IGETSC = 0
RHOB_L1 = 1.6
RHOB_L2 = 1.7
PRSITY2_L1 = 0.55
PRSITY2_L2 = 0.4
#SRCONC_T1_L\$ = G:\iMod5.1\IMOD_USER\Afstudeerproject\WQMT3D\SCOSORBEDL1.IDF
SP1_T1_L\$ = 0.0917
SP2_T1_L\$ = 46.0
RC1_T1_L\$ = 0.00613 #first order reaction constant diclofenac
https://www.scielo.br/scielo.php?pid=S0100-40422012000300022&script=sci_arttext #
RC2_T1_L\$ = 0.0

#-----

[GEN] # GENeral settings
MODELNAME = TEST1
WRITEHELP = FALSE # default
ECHODEFAULTS = TRUE # default
RESULT_DIR =
'D:\Attilas\Documents\MEDICIJNFLOWKVRRECHTkleinHFB10KFLOWNORIVCGEMRCHTHKGOEDEFLOW
DICLO'
IDFDEBUG = FALSE # default
WRITE_SORBED_CONC = TRUE
RUNTYPE = MT3DMS
PACKAGES = BTN, FTL, GCG, ADV, SSM, RCT
COORD_XLL = 168800.000
COORD_YLL = 585700.000
COORD_XUR = 174625.000
COORD_YUR = 592775.000
START_YEAR = 2010
START_MONTH = 2
START_DAY = 1

VII. Materiaal & Methode monsternamen en laboratoriumanalyses

In dit hoofdstuk staat beschreven hoe de monsters genomen zouden worden en hoe deze geanalyseerd kunnen worden, om te kunnen bepalen wat de geneesmiddelen concentraties zijn in de waterbodem van de Koude Vaart. Deze gegevens kunnen vervolgens worden gebruikt om het model te verifiëren.

Om meetresultaten van de gemodelleerde rivier te verkrijgen, zullen eerst monsters genomen dienen te worden. De monsters zullen geanalyseerd worden op het lab om zo data van concentraties in de waterbodemmonsters te verkrijgen. De methode over monsternamen en –analyse zal hieronder worden besproken.

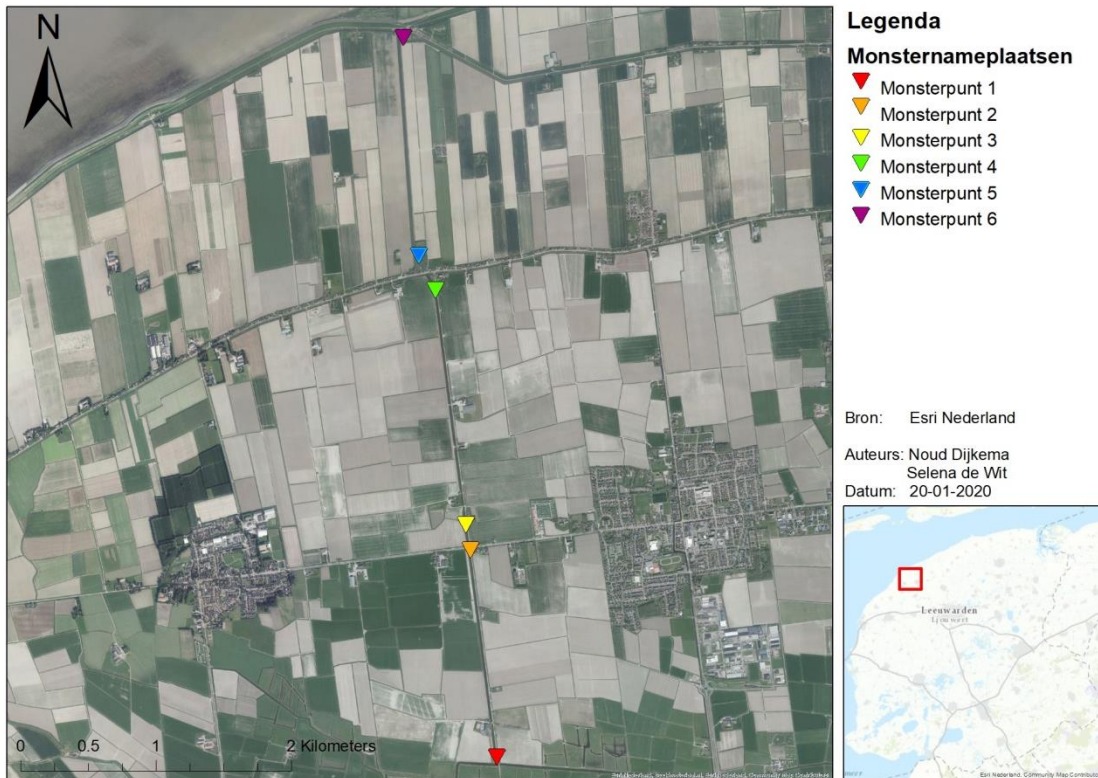
Naast de concentraties geneesmiddelen in de waterbodem zijn ook andere parameters van belang om een goede voorspelling te kunnen maken over het lot van de geneesmiddelen in het model. Deze water en waterbodem parameters zijn:

- Gehalte organisch materiaal in de bodem;
- Gehalte droge stof in de bodem;
- Lutumgehalte in de waterbodem (NEN5753);
- Korrelgrote en samenstelling van de waterbodem (NEN5753);
- Diepte van de waterbodem;
- Dikte van de waterbodem;
- Gehalte zwevend stof in het water;
- Elektrisch geleidend vermogen van het water (EGV);
- Zuurstofgehalte in het water;
- Doorzicht van het water;
- De pH waarden;
- De stroomsnelheden van de Koude Vaart en haar zijstromen.

1.1.1. Monsternamenpunten

Om te controleren of de geschatte waarden door het model overeen komen met de werkelijkheid, worden er monster genomen in het de Koude Vaart. De monsterpunten zijn weergegeven in Figuur 13. In Tabel 9 staan de coördinaten van deze punten. Het gebruikte coördinatensysteem is RD New.

Monsternameplekken Koude Vaart



Figuur 13: Monsternamelocaties Koude Vaart

Tabel 9: Coördinaten en beschrijving monsternamepunten

Monsternamepunt	X-coördinaat	Y-coördinaat	Beschrijving locatie
1	171630,32	586035,38	Aan het 'begin' van de Koude Vaart.
2	171434,58	587555,80	Vlak voor de waterzuivering en een verkeersbrug over de vaart.
3	171403,10	587760,26	Na de waterzuivering en de verkeersbrug.
4	171176,82	589492,39	Voor het bijvoegen van een zijstroom aan water.
5	171056,49	589747,14	Na het bijvoegen van een zijstroom aan water.
6	170940,98	591353,73	Vlak voor het gemaal in Zwarte Haan, eventueel in de sloot vlakbij die er ook op uitmondt, ten behoeve van de veiligheid.

1.1.2. Monstername

In dit onderzoek zullen waterbodemmonsters worden geanalyseerd om de concentraties te meten van bepaalde medicijnen. Het monsternameplan is gebaseerd op het monsternameprotocol van het Wetterskip Fryslân en is opgesteld na mee te zijn geweest met een monstername. De locaties van de monsters zijn al bepaald, zie Figuur 13 en Tabel 9.

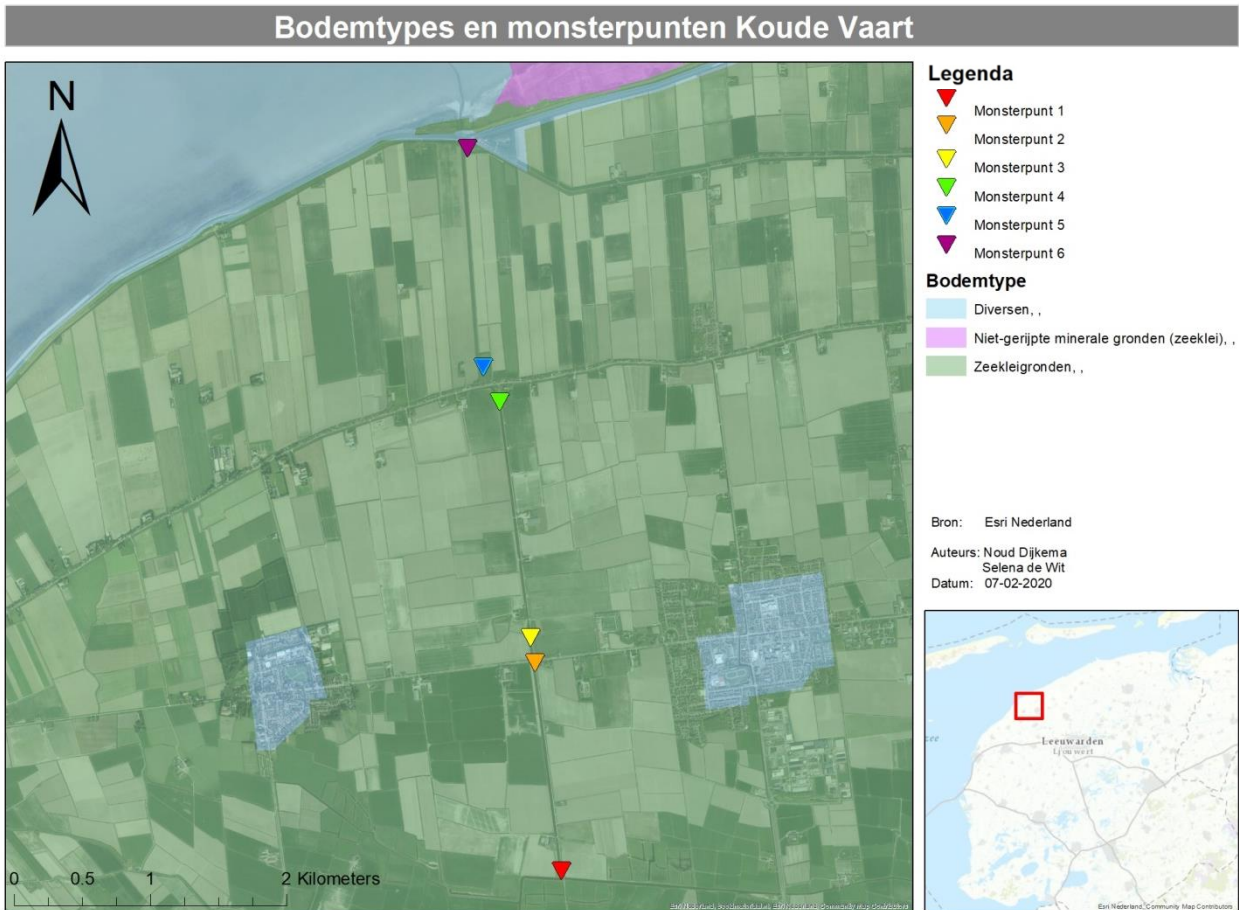
Bij het nemen van waterbodemmonsters zal gebruik worden gemaakt van een zuigerboor. Hiermee kan het slib tot aan de waterbodem worden bemonsterd. Omdat de Koude Vaart breed is, zullen de monsters vanaf een boot genomen worden. Het monster dient te worden ontdaan van groot materiaal, zoals takken, stenen of beestjes. Hierbij of hierna zal het worden gehomogeniseerd en in een donkere pot worden gestopt om reactie met licht te voorkomen, aangezien een van de te testen stoffen gevoelig is voor licht. Bij het nemen van de waterbodemmonsters met behulp van een

zuigerboor, kan ook de waterbodemdikte worden bepaald en op welke diepte de waterbodem zich bevindt. De monsters zullen worden bewaard in een koelbox, om biologische activiteit te voorkomen. Schrijf bij het nemen van de monsters op welke kleur het slib heeft, welk type bodem onder de waterbodem aanwezig is, of er asbest aanwezig is, of er grote verontreinigingen inzitten zoals takjes, wat de datum is, wat de coördinaten zijn van de monsterplek en wat de tijd is van de monstername. Ook kunnen er opmerkingen worden beschreven, zoals bijvoorbeeld het weer. De monsters kunnen worden bewaard bij $4\pm 1^{\circ}\text{C}$ voor gebruik (Al-khazrajy & Boxall, 2017).

Bij het nemen van de waterbodemmonsters is het belangrijk om te kijken naar uit welke soort grond de ondergrond bestaat. Ook zal er bij de monstername met een multimeter de EGV, pH, temperatuur en zuurstofgehalte worden gemeten in het water. Het doorzicht kan bepaald worden met een secchischijf. Met behulp van een flowmeter kunnen de stroomsnelheden van de Koude Vaart en haar zijstromen worden bepaald.

1.1.2.1. Cation Exchange Capacity

Om de CEC te berekenen van het monster welke het meest overeenkomt met de omstandigheden in het veld, wordt de BaCl_2 -compulsieve uitwisselingsprocedure methode aangeraden. Het nadeel is van deze methode is dat er giftige afvalstoffen ontstaan. Aangezien het monsternamegebied in een zeeklei-bodem gebied ligt, zoals te zien is in Figuur 14, is de aanwezigheid van kleimineralen in de monsters waarschijnlijk. De kleimineralen maken een methode met ammoniumacetaat, waarbij minder afvalstoffen zouden ontstaan, helaas niet mogelijk (United States Environmental Protection Agency, 1986). Kationwisseling vindt voornamelijk plaats op klei deeltjes en organisch stof. Bij kationwisseling bij organisch stof heeft de pH een invloed (Ross & Ketterings, 2011). De methode om de CEC te bepalen staat onder Figuur 14 beschreven. Dit protocol is opgesteld aan de hand van het protocol beschreven in (Ross & Ketterings, 2011).



Figuur 14: Bodemtypes en monsternamenpunten Koude Vaart

Oplossingen maken:

Los 24,428 g bariumchloride ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) op in 800 mL gedestilleerd water in een maatkolf van 1L. Vul aan tot 1 L en mix de oplossing. Dit is de 0,1 M $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ extractie oplossing.

Los 20 mL van de 0,1 M extractie oplossing op in 1 L gedestilleerd water. Dit is de 2 mM BaCl_2 evenwichtsooplossing.

Los 24,648 g magnesiumsulfaat ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) op in een met 800 mL gedestilleerd water gevulde maatkolf. Vul de maatkolf aan tot 1 L en mix deze. Dit is de 0,1 M MgSO_4 -oplossing.

Verdun van de 0,1 M $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ oplossing 15 en 50 mL in 2x 1L maatkolven. Vul de maatkolven aan tot 1 L met gedestilleerd water. Dit zijn respectievelijk de 1,5 mM MgSO_4 oplossing en de 5 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ oplossing.

Voeg 2,8 mL geconcentreerd zwavelzuur (H_2SO_4) in een bijna volle 1L maatkolf gevuld met gedestilleerd water. Vul aan tot 1L en mix de oplossing. Dit is de 0,05M H_2SO_4 oplossing.

Methode:

Weeg voor elk monster een 30 mL centrifugebuis en rond af op mg. Voeg 2,00 g monster en 20 mL van de 0,1 M $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ extractie oplossing toe aan de centrifugebuis. Plaats de dop op de centrifugebuis en laat deze 2 uur schudden op een schudplaat. Centrifugeer vervolgens bij 10000 RPM en schenk het supernatant af.

Voeg 20ml van de 2 mM BaCl₂·2H₂O evenwichtoplossing toe aan de centrifugebuis met het monster. Doe de dop weer op de buis en laat deze weer schudden op de schudplaat voor 1 uur. Als het nodig is, schud dan eerst de pellet van het monster los. Centrifugeer het mengsel weer en gooi het supernatant nu weg. Herhaal deze stappen nog twee keer. Bepaal voor de 3^e centrifuge eerst de pH.

Voeg na het afgieten van het supernatant na de derde keer centrifugeren van het monster met de 2 mM BaCl₂·2H₂O evenwichtoplossing nu 10,00 mL van de 5 mM MgSO₄ toe en laat dit schudden op een schudplaat voor 1 uur.

Bepaal van de 1,5 mM MgSO₄ oplossing de geleidbaarheid. Deze zou rond de 300 μS moeten zijn. Als de geleidbaarheid van de monsteroplossing niet 1,5× deze waarde is, voeg dan in stappen 0,100 mL van 0,1M MgSO₄ toe totdat de waarde wel 1,5× die van de 1,5 mM MgSO₄ oplossing is. Houdt de hoeveelheid toegevoegde 0,1 M MgSO₄ bij.

Bepaal de pH van de oplossing. Als deze niet binnen een range van 0,1 van de vorige meting ligt, voeg dan druppelsgewijs 0,05 M H₂SO₄ toe, totdat de pH wel binnen deze range valt. Voeg vervolgens gedestilleerd water toe terwijl er gemixt wordt, totdat de geleidbaarheid van de monsteroplossing gelijk is aan dat van de 1,5 mM MgSO₄ oplossing.

Pas de pH en de geleidbaarheid op deze manier steeds om de beurt aan, totdat deze gelijk is aan deze de uiteindelijke waarden hebben bereikt. Als dit bereikt is, maak dan de buitenkant van de centrifugebuis schoon en weeg deze weer.

Berekenen CEC:

Eerst zal het totale gewicht van de oplossing worden bepaald. Ervan uitgaande dat 1 ml 1 gram weegt, kan deze als volgt worden bepaald:

$$m_t = m_2 - m_1 - m_m$$

Hierin is m_t het totale gewicht van het supernatant (mL), m_1 het gewicht van de centrifugebuis zonder monster (g), m_2 het gewicht van de buis inclusief monsteroplossing na de bepaling (g) en m_m het gewicht van het monster (g).

Met het resultaat van bovenstaande formule kan worden bepaald hoeveel Mg er is toegevoegd tijdens het experiment.

$$meq = m_t \times 0,003$$

Hierin staat meq (milliequivalent van de lading) voor het gehalte aan Mg in de oplossing (meq), inclusief dat in de CEC van het monster en m_t het volume van de oplossing zoals eerder berekend (mL). De 0,003 waarmee vermenigvuldigd wordt in de formule komt voort uit het gegeven dat 1,5 mM MgSO₄ 0,003 meq/mL bevat.

Het totale gehalte Mg dat is toegevoegd aan het monster tijdens het experiment is te berekenen met de volgende formule:

$$meq_{toegevoegd} = 0,1 + (V_{toegevoegd} \times 0,2)$$

In deze formule staat $meq_{toegevoegd}$ voor het totale gehalte aan Mg dat is toegevoegd (meq). De 0,1 in de formule komt voort uit het gegeven dat 10 mL 5 mM MgSO₄ 0,1 meq bevat. $V_{toegevoegd}$ staat voor

het volume van 0,1 M MgSO₄ oplossing dat is toegevoegd en de 0,2 houdt in dat 0,1 M MgSO₄ 0,2 meq bevat per mL.

Uit de hiervoor berekende waarden kan nu de CEC bepaald worden in meq/100g monster. Dit kan worden gedaan met de formule hieronder. De 50 in deze formule rekt de 2 gram van het monster om naar 100 gram bodem.

$$CEC = (meq_{toegevoegd} - meq) \times 50$$

1.1.2.2. Droge stof bepaling

Om het gehalte droge stof te bepalen dient het waterbodemmonster gehomogeniseerd te zijn. Doe in een indampschaal een hoeveelheid monster. Weeg de indampschaal weer en doe deze vervolgens in een droogstoof. Laat na het drogen de indampschaal afkoelen in een exsiccator tot kamertemperatuur en weeg het weer. Het gehalte droge stof kan nu als volgt worden berekend:

$$ds = \frac{m_2}{m_1}$$

Waarbij ds het gehalte droge stof is (g/g), m_2 het gewicht is na het drogen (g) en m_1 het gewicht is voor het drogen (g).

Om het gehalte aan minerale bestanddelen te bepalen, kan de droge stof uit de droogstoof worden verast, waardoor alle organische verbindingen zullen verdampen en de anorganische delen achterblijven. Doe het gedroogde monster in een geschikt cupje, als dit nog niet het geval was, en weeg dit. Plaats het monster vervolgens in een asoven. Stel de asoven in op 550 ± 25 graden en laat het monster hierbij 2 uur gloeien. Laat het monster hierna afkoelen tot kamertemperatuur in een exsiccator en weeg het .

1.1.2.3. Lutumgehalte en korrelgrote waterbodem

Om het lutumgehalte en de korrelgrote van de waterbodem te bepalen, zal het monster eerst voorberekt dienen te worden. Omdat organische stof, carbonaten en ijzeroxide invloed hebben op de korrelgrootte en/of een coagulerende werking hebben, dienen deze te worden verwijderd uit het monster. De voorberekingsstappen en analyse staan hieronder beschreven en wordt uitgevoerd volgens NEN 5753 (Stichting Koninklijk Nederlands Normalisatie Instituut, 2018). Indien de pH in het monster lager is dan 6,5 zijn er waarschijnlijk geen carbonaten aanwezig en kan de verwijderingsstap hiervan worden overgeslagen.

Vorbewerking:

Verwijdering organisch stof:

Eerst zal het monster worden ontdaan van organische stof. Dit kan worden gedaan door de aanwezige organische stof te oxideren met behulp van waterstofperoxide (300 g/L). Hiervoor dient 5 tot 25 mL waterstofperoxide te worden toegevoegd aan 5 tot 40 gram monster in een bekglas van 800 ml of een centrifugefles van 300 tot 500 ml. De vervolgstappen zijn afhankelijk van de heftigheid van de reactie. Als deze niet op gang komt, dienen de monsters voorzichtig verwarmd te worden. Met tussenpozen van 1 tot 2 uur, dient er per keer 25 mL waterstofperoxide toegevoegd te worden tot een totaal van 100 mL. Als de reactie rustig verloopt, kunnen er kleine porties waterstofperoxide worden toegevoegd aan het monster tot een totaal van 100 mL. Als de reactie heftig verloopt, zullen de monsters worden gekoeld. De waterstofperoxide dient in kleine porties te worden toegevoegd tot

een totaal van 100 mL. Indien er na het toevoegen van de totaal 100 mL waterstofperoxide alsnog een reactie plaatsvindt, zal het toevoegen van waterstofperoxide doorgaan tot de reactie is gestopt. Als de reactie is gestopt, dient er een kleine overmaat aan waterstofperoxide te worden toegevoegd. Laat het monster vervolgens overnacht staan (Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut, 2018).

Voeg de volgende dag 100 mL water toe en verwijder de overmaat aan waterstofperoxideoplossing door het monster te verwarmen in een kokend-waterbad of verwarmingsplaat ingesteld op 200°C voor 5 minuten of zoveel langer dan nodig is. Vul de maatbeker of centrifugefles nu tot een derde van de inhoud met water.

Verwijdering carbonaten:

Als het massapercentage carbonaten <2% is, voeg dan aan het monster waaruit nu het organisch materiaal verwijderd is nu 25 mL zoutzuuroplossing (1 mol/L) en 20 mL calciumchloride (1 mol/L) als coagulant. Is het massapercentage carbonaten >2%, voeg dan per 5 gram van het van organisch stof ontdane monster 1 mL zoutzuuroplossing (1 mol/L) per massaprocent van carbonaten toe en vervolgens nog een overmaat van 25 mL.

Vul de maatbeker of centrifugefles aan met water tot de helft van de inhoud. Verwarm het monster 15 minuten lang in een kokend-waterbad of een verwarmingsplaat ingesteld op 200°C. Roer af en toe en zorg dat er niks aan de wand blijft kleven.

Het monster dient vervolgens gewassen te worden. Dit kan door het monster aan te vullen tot drie kwart van de inhoud van de maatbeker of centrifugefles. Laat de oplossing bezinken voor ten minste 12 uur, waardoor er een heldere bovenlaag vormt, of centrifugeer de oplossing. Indien er wordt gecentrifugeerd, dient dit te gebeuren bij een centrifugaalkracht van 400G voor 15 minuten.

De centrifugaalkracht kan worden berekend met de volgende formule:

$$RCF = 1,12 \times r \times \left(\frac{RPM}{1000}\right)^2$$

Hierin is *RCF* de 'relative centrifugal force' of centrifugaalkracht (m/s^2), *r* de rotorlengte (m) en *RPM* de 'rounds per minute' of aantal toeren per minuut (min^{-1}).

Meet van de heldere bovenlaag het elektrisch geleidend vermogen met behulp van een EGV meter. Indien de waarde van het elektrisch geleiden vermogen boven de waarde van 400 mS/m is, dient de methode herhaalt te worden vanaf het met water aanvullen van het monster bij het uitwassen van het monster. Hevel als het elektrisch geleidend vermogen laag genoeg is, de bovenstaande vloeistof zover mogelijk af (Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut, 2018).

Verwijdering ijzeroxide:

Indien het ijzergehalte in het bodemonster na voorgaande stappen groter is dan 100g/kg aan ijzer(III)oxide en er een korrelgrootte verdeling van de minerale delen zonder ijzeroxide opgesteld dient te worden.

Breng het monster uit de maatbeker of centrifugefles over in een kunststof fles en voeg hier 200 mL natriumcitraat (0,6 mol/L $Na_3C_6H_5O_7$), 50 mL natriumwaterstofcarbonaat (1 mol/L $NaHCO_3$) en 10 g natriumdithioniet ($Na_2S_2O_4$) aan toe. Vul het mengsel aan met water tot 800 mL en laat dit 4 uur schudden in een schudmachine. Laat na 4 uur de inhoud bezinken tot de bovenste laag vloeistof

helder is. Hevel vervolgens de heldere laag af tot een volume van 200 mL. Breng de achtergebleven suspensie via een zeef met een maaswijdte van 38 tot 63 μm en trechter over in een kunststof fles. Spoel de zeef na met water van ongeveer 70°C totdat er geen deeltjes meer door de zeef kunnen. Het zeven kan worden versneld door roeren. Als de suspensie bruin gekleurd is, zal de ontijzering herhaald dienen te worden. Voeg dan ook als coagulant 30 mL calciumchlorideoplossing (1 mol/L) toe. Door het mengsel aan te vullen tot 800 mL wordt de stof uitgeassen. Laat vervolgens de suspensie 12 uur staan en hevel de bovenstaande vloeistof weer af. Herhaal het uitwassen tot de bovenstaande vloeistof niet meer helder is.

Bepaling lutumgehalte:

Om het lutumgehalte te bepalen kunnen er twee methoden worden gebruikt (Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut, 2018):

Methode 1:

Breng het voorbereekte monstersuspensie via een zeef met een maaswijdte van 38 μm over in een maatcilinder. Spoel na met water. Voeg aan het monster in de maatcilinder 50,0 \pm 0,5 ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) toe. Natriumpyrofosfaatoplossing kan worden gemaakt door 26,77 \pm 0,05 g natriumpyrofosfaatdecahydraat op te lossen in 800 ml water en dit vervolgens tot 1 L aan te vullen.

Koel het monsternmengsel met natriumpyrofosfaatoplossing, welke fungeert als peptisatiemiddel, indien nodig af. Vul het mengsel aan tot 1000 mL en laat de suspensie ten minste 12 uur staan.

Methode 2:

Voeg aan het voorbereekte monster in de maatbeker of centrifugefles 50,0 \pm 0,5 ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) toe. Verhit de suspensie tot deze kookt en laat even doorkoken. Vervolgens wordt het monster gekoeld tot kamertemperatuur en wordt de suspensie overgebracht tot een maatcilinder via een zeef met een maaswijdte van 38 μm . Spoel de zeef na met water. Vul vervolgens de maatcilinder aan met water tot 1000 mL.

De peptisatie dient volledig te zijn afgerond na elk van beide methodes. Een indicatie hiervan is wanneer er geen gelaagdheid meer vormt in de maatcilinder.

Maken van de blanco:

Onafhankelijk van de gekozen methode, wordt er een blanco gemaakt. Deze wordt gemaakt door 50,0 \pm 0,5 ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) in een maatcilinder te stoppen en de cilinder aan te vullen tot 1000 mL met water. Homogeniseer de oplossing.

Bepaling insteekdiepte:

Aan de hand van de Wet van Stokes kan worden bepaald welke insteekdiepte van de pipet in de maatcilinder bij welke deeltjesgrote hoort bij een vaste temperatuur. De Wet van Stokes berekend de bezinkingsnelheid van een bepaalde deeltjesgrootte. Wanneer deze bezinkingsnelheid wordt vermenigvuldigd met de tijd, kan de insteek hoogte worden bepaald. Hierbij is wel de aanname gedaan dat de deeltjes bolvormig zijn en de stoffen niet coaguleren. De Wet van Stokes houdt in:

$$v = \frac{2 \times (\rho_s - \rho_l) \times g \times r^2}{9 \times \eta}$$

Hierin is v de bezinkingssnelheid (m/s), ρ_s de dichtheid van de vaste stof (kg/m^3), ρ_l de dichtheid van de vloeistof (kg/m^3), g de zwaartekracht versnelling ($9,81 \text{ m/s}^2$), r de straal van het deeltje (m) en η de viscositeit van de vloeistof ($\text{Pa}\cdot\text{s}$ of $\text{kg/m}\cdot\text{s}$).

Aan de hand van de bezinkingsnelheid verkregen door de Wet van Stokes kan vervolgens de insteekdiepte worden bepaald. Dit kan worden gedaan met de volgende formule:

$$h = v \times t$$

hierbij is h de insteekdiepte, gemeten vanaf de bovenkant van de vloeistof, v de bezinkingsnelheid berekend met de Wet van Stokes (m/s) en t de tijd van bezinking in seconden.

Pipetteren monsterfracties:

Meng de inhoud van de maatcilinder door deze af te sluiten met een rubber dop en minstens 1 minuut te mengen of door deze met een roerflow te mengen tot een homogene suspensie. Zet vervolgens de maatcilinder op een trillingvrije tafel in een ruimte met een constante temperatuur. Zet een tijdsmeter aan.

Pipetteer eerst de fractie met een deeltjesgrootte iets kleiner dan de maaswijdte ($38\mu\text{m}$). Pipetteer de fracties in volgorde van afnemende deeltjesgrootte. De insteekhoogte van het pipetteren hangt af van de berekende insteekhoogte die berekend is of te vinden is in bijlage XI, Figuur 15.

Weeg een schone indampschaal, welke is afgekoeld in een exsiccator tot kamertemperatuur en weeg deze. Breng de inhoud van de pipet aan op de indampschaal. Spoel na met water en vang ook dit spoelwater op in de indampschaal. Doe dit voor elke fractie.

Droog de monsters in de indampschalen in een droogstoof en laat deze hierna drogen in een exsiccator. Weeg de droge monsters in de indampschalen.

Pipetteren blanco:

Pipetteer in triplo 20 mL uit de blanco oplossing en breng de oplossing aan in vooraf schoongemaakte, gedroogde en gewogen indampschalen. Droog de indampschalen met blanco oplossing in een droogstoof. Laat de indampschalen vervolgens afkoelen in een exsiccator tot kamertemperatuur en weeg deze. Vervolgens kan het gemiddelde van de restwaarde van de blanco worden berekend.

Percentage massafracties:

Nu de restwaarde van de blanco is berekend, kan worden berekend wat het massapercentage is van de te onderscheiden fracties. Dit kan met de volgende formule:

$$w_i = \frac{(m_2 - m_1 - \bar{m}_b) \times V_1}{m \times ds \times V_2} \times 100$$

Hierin is w_i het massapercentage in %, m_2 het gewicht van de indampschaal met monster (g), m_1 het gewicht van een lege indampschaal (g), \bar{m}_b het gemiddelde restgewicht van de blanco (g), m de totale massa van het bewerkte monster (g), ds het gehalte droge stof van het in bewerking genomen monster (g/g), V_1 het volume van de maatcilinder (ml) en V_2 het volume van de pipet (ml).

Bepaling massapercentage fractie groter dan maaswijdte:

Weeg een schone, droge en in een exsiccator afgekoelde indampschaal en spoel de delen die niet

door de zeef kwamen hierin af. Droog de indampschaal in een droogstoof en laat deze vervolgens afkoelen in een exsiccator tot kamertemperatuur. Weeg de indampschaal weer. Het massapercentage van de deeltjes groter dan de maaswijdte van de zeef is nu te berekenen met de volgende formule:

$$w = \frac{m_4 - m_3}{m \times ds} \times 100$$

Hierin staat w voor het massapercentage van het monster dat groter is dan de gebruikte maaswijdte (%), m_4 voor de in de indampschaal gedroogde fractie (g), m_3 voor de massa van de lege indampschaal (g) en ds voor het gehalte aan droge stof in het monster (g/g).

De korrelgrootte kan worden bepaald door middel van zeven. Voornamelijk fractiegrenzen van 2 μm , 63 μm en 22 mm zijn van belang volgens NEN-EN-ISO 14688-1 en NEN-ISO 14668-2.

1.1.3. Analysemethode concentratie geneesmiddelen

De monsters kunnen, na voorbehandeling, worden gemeten met door middel van ultrahigh performance liquid chromatography met diode array detector (UPLC-DAD)

Vorbewerking:

Eerst zal een ultrasoon waterbad gebruikt worden om de te meten medicijnen uit het waterbodemmonster te extraheren. Hiervoor zal 0,5 gram (gevriesdroogd) van elk monster worden afgewogen in centrifugebuizen. Hieraan zal per buis 4 mL methanol worden toegevoegd en dit mengsel wordt vervolgens geultrasoniceerd voor 5 minuten. Hierna zal het slibmengsel worden gecentrifugeerd op 3000 rpm. Het supernatant wordt vervolgens afgegoten en bewaard en het slib dat over is zal volgens dezelfde stappen weer geëxtraheerd worden, alleen nu met 2 mL methanol in plaats van 4. Het supernatant dat na het centrifugeren is vrijgekomen, zal worden toegevoegd aan het eerdere supernatant. Vervolgens zullen bovenstaande stappen nog 2 keer worden uitgevoerd, maar nu met 2 mL aceton in plaats van methanol. In totaal zijn er hierna 4 keer supernatanten bij elkaar gevoegd. Belangrijk is om ook een monster te spiken met standaard-stof, om een kalibratiecurve te maken (Ternes, et al., 2005).

Vervolgens moet het oplosmiddel, waarin de geneesmiddelen nu opgelost zitten, worden verdampt tot 200 μL . Dit extract zal hierna worden verdunt met 150 mL grond- of demiwater om het klaar te maken voor de solid phase extraction (SPE). In deze extractiestap zullen de geneesmiddelen worden onderverdeeld in 2 groepen, een groep voor neutrale en een groep voor zure geneesmiddelen. Carbamazepine is een neutraal geneesmiddel en diclofenac is een zuur geneesmiddel. De cartridges welke gebruikt worden in SPE zullen eerst worden geconditioneerd met 6 mL *n*-hexane, 2 mL aceton, 10 mL methanol en 10 mL grond of demiwater (Ternes, et al., 2005).

Neutrale geneesmiddelen:

Het verdunde extract van 150 mL, welke is verkregen uit het ultrasonificatie proces, heeft een neutrale pH te hebben van 7 – 7,5. Deze monsters worden aangebracht op RP-C_{18ec} materiaal in glazen cartridges. De monsters worden met een stroomsnelheid van 20 mL/min door de cartridge gelaten. Hierna wordt het SPE materiaal gedroogd met een stikstofstroom voor 1 uur. De cartridges worden dan vier keer geëluëerd met 1 mL methanol. Met behulp van de stikstofstroom zal het monster hierna weer worden gedroogd tot deze bijna droog is. Vervolgens wordt er 20 μL methanol en 500 μL fosfaatbuffer (pH 7, 20 mM KH₂PO₄/Na₂HPO₄) aan toegevoegd (Ternes, et al., 2005).

Zure geneesmiddelen:

De pH van het verdunde extract van 150 mL, verkregen uit de ultrasonificatie stap, zal worden bijgesteld naar een pH van 2 met behulp van 3,5 mol/L H₂SO₄. Dit extract zal worden aangebracht op Oasis MCX cartridges. De monsters worden met een stroomsnelheid van 20 mL/min door de cartridge gelaten. Hierna worden de cartridges gedroogd met een stikstofstroom voor 20 minuten. De zure geneesmiddelen worden vier keer geëlueerd met 1 mL aceton. Deze eluaten zullen worden teruggebracht naar 200 µL met behulp van een stikstofstroom. Er wordt 200 µL methanol toegevoegd en vervolgens wordt het monster weer teruggebracht naar 200 µL door gebruik van stikstof. Uiteindelijk worden de extracten verdunt naar 500 µL met behulp van milli-Q water en de pH wordt verhoogd naar 2,9 met behulp van azijnzuur (Ternes, et al., 2005)

UPLC-DAD analyse:

Voor de analyse van de geneesmiddelen wordt gebruik gemaakt van een ultrahigh performance liquid chromatograaf met een diode array detector. Hierbij dient gebruik gemaakt te worden van een reverse phase C18 kolom en als loopvloeistoffen 10mM ammonium acetaat/azijnzuur buffer (vloeistof A) met een pH van 4,8 en acetonitril (ACN, vloeistof B). Het gebruik van meerdere loopvloeistoffen wordt ook wel gradiënt chromatografie genoemd. Dit zorgt ervoor dat monsters met verschillende polariteiten in de mobiele fase zitten. Tijdens de fase waarin het evenwicht in de UPLC wordt ingesteld, zal de verhouding tussen loopvloeistoffen A:B bestaan uit 90% A. Na 1 minuut wordt het percentage B in tijdsframe 1-11 minuten verhoogd naar 25%. Vanaf minuut 11 tot 13 zal het percentage B verhoogd worden naar 90% en deze verhouding wordt 5 minuten aangehouden. Vervolgens wordt de verhouding van de loopvloeistoffen weer veranderd naar de originele verhouding, welke 6 minuten wordt aangehouden. Hierdoor zal het evenwicht opnieuw worden ingesteld. Het debiet van de draagvloeistoffen zal 1,0 mL/min zijn. De temperatuur van de kolom wordt op 35°C gehouden. De detectie golflengte is 225 nm. De kwantificatie van de stoffen kan vervolgens berekend worden aan de hand van waarden verkregen met kalibratiecurves, aan de hand van de standaardchemicaliën van de te analyseren medicijnen.

VIII. Protocol monstername

Opgesteld aan de hand van een meeloop dag met waterbodemonstername Wetterskip Fryslân

Benodigdheden:

- Donkere glazen flessen;
- Koelbox;
- Boot;
- Emmer;
- Schepje
- Zuigerboor;
- Multimeter;
- Secchischijf
- Pen en papier
- Stift
- Flowmeter

Methode:

- Stap 1 Met een boot zal er naar de monsternamelocaties worden gevaren. Spoel op elke locatie de emmer, het schepje en de zuigerboor even om.
- Stap 2 Bepaal op elke locatie de pH, het EGV, het zuurstofgehalte en de temperatuur van het water met een multimeter. Bepaal het doorzicht van het water met een secchischijf.
- Stap 3 Neem met de zuigerboor een monster van de waterbodem tot op de grondlaag. Stop dit monster in de emmer. Bepaal met behulp van de zuigerboor ook de diepte van de waterbodem en de dikte van de sliblaag. Haal met behulp van het schepje de grote verontreinigingen eruit, zoals takjes of steentjes. Homogeniseer het monster en stop het monster in een donkere fles. Schrijf op iedere monsterfles ook de datum, plaats en wat er in zit. Bewaar het monster in een koelbox of koelkast van 4 ± 1 °C.
- Stap 4 Noteer op elke monsternameplek welke kleur het slib heeft, welk type bodem onder de waterbodem aanwezig is, of er asbest aanwezig is, of er grote verontreinigingen inzitten zoals takjes, wat de datum is, wat de coördinaten zijn van de monsterplek en wat de tijd is van de monstername. Ook kunnen er opmerkingen worden beschreven, zoals bijvoorbeeld het weer.
- Stap 5 Bepaal met een flowmeter van de Koude Vaart en de zijstromen die uitkomen in de Koude Vaart de stroomsnelheid van het water.

IX. Labprotocol Cation Exchange Capacity:

(Ross & Ketterings, 2011)

Benodigdheden:

- Monster
- Barium Chloride
- Gedestilleerd water
- Maatkolven (1L)
- Magnesiumsulfaat
- Geconcentreerd zwavelzuur
- Centrifugebuizen
- Weegschaal/balans
- Centrifuge
- Schudplaat
- pH-meter
- Geleidbaarheidsmeter (multimeter)
- Tijdsmeter

Methode:

Oplossingen maken:

- Stap 1 Los 24,428 g bariumchloride ($\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$) op in 800 mL gedestilleerd water in een maatkolf van 1L. Vul aan tot 1 L en mix de oplossing. Dit is de 0,1 M $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ extractie oplossing.
- Stap 2 Los 20 mL van de 0,1 M extractie oplossing op in 1 L gedestilleerd water. Dit is de 2 mM BaCl_2 evenwichtsooplossing.
- Stap 3 Los 24,648 g magnesiumsulfaat ($\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$) op in een met 800 mL gedestilleerd water gevulde maatkolf. Vul de maatkolf aan tot 1 L en mix deze. Dit is de 0,1 M MgSO_4 oplossing.
- Stap 4 Verdun van de 0,1 M $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ oplossing 15 en 50 mL in 2× 1L maatkolven. Vul de maatkolven aan tot 1 L met gedestilleerd water. Dit zijn respectievelijk de 1,5 mM MgSO_4 oplossing en de 5 mM $\text{MgSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ oplossing.
- Stap 5 Voeg 2,8 mL geconcentreerd zwavelzuur (H_2SO_4) in een bijna volle 1L maatkolf gevuld met gedestilleerd water. Vul aan tot 1L en mix de oplossing. Dit is de 0,05M H_2SO_4 oplossing.

CEC bepaling:

- Stap 1 Weeg voor elk monster een 30 mL centrifugebuis en rond af op mg. Voeg 2,00 g monster en 20 mL van de 0,1 M $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ extractie oplossing toe aan de centrifugebuis. Plaats de dop op de centrifugebuis en laat deze 2 uur schudden op een schudplaat. Centrifugeer vervolgens bij 10000 RPM en schenk het supernatant af.
- Stap 2 Voeg 20ml van de 2 mM $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ evenwichtsooplossing toe aan de centrifugebuis met het monster. Doe de dop weer op de buis en laat deze weer schudden op de schudplaat voor 1 uur. Als het nodig is, schud dan eerst de pellet van het monster los. Centrifugeer het mengsel weer en gooi het supernatant nu weg. Herhaal deze stap nog twee keer. Bepaal voor de 3^e centrifuge eerst de pH.
- Stap 3 Voeg na het afgieten van het supernatant na de derde keer centrifugeren van het monster

met de 2 mM $\text{BaCl}_2 \cdot 2\text{H}_2\text{O}$ evenwichtsooplossing nu 10,00 mL van de 5 mM MgSO_4 toe en laat dit schudden op een schudplaat voor 1 uur.

- Stap 4 Bepaal van de 1,5 mM MgSO_4 oplossing de geleidbaarheid. Deze zou rond de 300 μS moeten zijn. Als de geleidbaarheid van de monsteroplossing niet 1,5× deze waarde is, voeg dan in stappen 0,100 mL van 0,1M MgSO_4 toe totdat de waarde wel 1,5× die van de 1,5 mM MgSO_4 oplossing is. Houdt de hoeveelheid toegevoegde 0,1 M MgSO_4 bij.
- Stap 5 Bepaal de pH van de oplossing. Als deze niet binnen een range van 0,1 van de vorige meting ligt, voeg dan druppelsgewijs 0,05 M H_2SO_4 toe, totdat de pH wel binnen deze range valt. Voeg vervolgens gedestilleerd water toe terwijl er gemixt wordt, totdat de geleidbaarheid van de monsteroplossing gelijk is aan dat van de 1,5 mM MgSO_4 oplossing.
- Stap 6 Pas de pH en de geleidbaarheid op deze manier steeds om de beurt aan, totdat deze gelijk is aan deze de uiteindelijke waarden hebben bereikt. Als dit bereikt is, maak dan de buitenkant van de centrifugebuis schoon en weeg deze weer.
- Stap 7 Bepaal de CEC aan de hand van berekeningen.

X. Labprotocol Droge stof bepaling

Opgesteld aan de hand van labervaring.

Benodigdheden:

- Monster
- Indampschalen
- Droogstoof
- Weegschaal/balans
- Handschoenen
- Exsiccator

Methode:

- Stap 1 Homogeniseer het monster.
- Stap 2 Voeg een hoeveelheid monster toe aan een indampschaal en weeg deze.
- Stap 3 Plaats de indampschaal in een droogstoof en laat deze een dag staan.
- Stap 4 Laat na het drogen de indampschaal afkoelen in een exsiccator.
- Stap 5 Weeg de indampschaal weer na het afkoelen. Gebruik hierbij handschoenen om contaminatie op de indampschaal te voorkomen.
- Stap 6 Bepaal het gehalte aan droge stof doormiddel van een berekening.
- Stap 7 Plaats het gedroogde sample nu in de as-oven en plaats na het verassen het sample in de exsiccator om het af te laten koelen. Weeg vervolgens het gewicht weer. Het verschil in drooggewicht en as-gewicht is de massa van het organisch materiaal.

XI. Labprotocol bepaling lutumgehalte/korrelgrootte

(Stichting Koninklijk Nederlands Normalisatie Instituut, 2018)

Benodigdheden:

- Monster
- pH-meter
- waterstofperoxide (300 g/L)
- bekeerglazen (800 mL)
- centrifugeflessen (300 tot 500 mL)
- centrifuge
- schudmachine
- natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L)
- zoutzuuroplossing (1 mol/L)
- calciumchloride (1 mol/L)
- natriumcitraat (0,6 mol/L)
- natriumwaterstofcarbonaat (1 mol/L)
- natriumdithioniet
- kokend-waterbad of een verwarmingsplaat
- water
- water (70°C)
- EGV-meter of multimeter
- zeef met een maaswijdte van 38 tot 63 µm
- trechter
- kunststof fles
- tijdsmeter
- exsiccator
- maatcilinder + afsluitdop
- indampschalen

Methode:

Vorbewerking:

- Stap 1 Bepaal de pH-waarde van het monster. Indien deze lager is dan 6,5 zullen er waarschijnlijk geen carbonaten aanwezig zijn en kan de verwijderingsstap hiervan worden overgeslagen.
- Stap 2 Eerst zal het monster worden ontdaan van organische stof. Dit kan worden gedaan door de aanwezige organische stof te oxideren met behulp van waterstofperoxide (300 g/L). Hiervoor dient 5 tot 25 mL waterstofperoxide te worden toegevoegd aan 5 tot 40 gram monster in een bekeerglas van 800 ml of een centrifugefles van 300 tot 500 mL.
- Stap 3 De vervolgstappen zijn afhankelijk van de heftigheid van de reactie. Als deze niet op gang komt, dienen de monsters voorzichtig verwarmd te worden. Met tussenpozen van 1 tot 2 uur, dient er per keer 25 mL waterstofperoxide toegevoegd te worden tot een totaal van 100 mL.

Als de reactie rustig verloopt, kunnen er kleine porties waterstofperoxide worden toegevoegd aan het monster tot een totaal van 100 mL.

Als de reactie heftig verloopt, zullen de monsters worden gekoeld. De waterstofperoxide dient in kleine porties te worden toegevoegd tot een totaal van 100 mL.

Indien er na het toevoegen van de totaal 100 mL waterstofperoxide alsnog een reactie plaatsvindt, zal het toevoegen van waterstofperoxide doorgaan tot de reactie is gestopt.

Als de reactie is gestopt, dient er een kleine overmaat aan waterstofperoxide te worden toegevoegd.

Laat het monster vervolgens overnacht staan (Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut, 2018).

Stap 4 Voeg de volgende dag 100 mL water toe en verwijder de overmaat aan waterstofperoxideoplossing door het monster te verwarmen in een kokend-waterbad of verwarmingsplaat ingesteld op 200°C voor 5 minuten of zoveel langer dan nodig is. Vul de maatbeker of centrifugefles nu tot een derde van de inhoud met water.

Stap 5 Nu zullen de carbonaten worden verwijderd. Sla stap 5-8 over als bij Stap 1 de pH lager was dan 6,5.

Als het massapercentage carbonaten <2% is, voeg dan aan het monster waaruit nu het organisch materiaal verwijderd is nu 25 mL zoutzuuroplossing (1 mol/L) en 20 mL calciumchloride (1 mol/L) als coagulant. Is het massapercentage carbonaten >2%, voeg dan per 5 gram van het van organisch stof ontdane monster 1 mL zoutzuuroplossing (1 mol/L) per massaprocent van carbonaten toe en vervolgens nog een overmaat van 25 mL. Vul de maatbeker of centrifugefles aan met water tot de helft van de inhoud. Verwarm het monster 15 minuten lang in een kokend-waterbad of een verwarmingsplaat ingesteld op 200°C. Roer af en toe en zorg dat er niks aan de wand blijft kleven.

Stap 6 Vul de maatbeker of centrifugefles aan met water tot de helft van de inhoud. Verwarm het monster 15 minuten lang in een kokend-waterbad of een verwarmingsplaat ingesteld op 200°C. Roer af en toe en zorg dat er niks aan de wand blijft kleven.

Stap 7 Het monster dient vervolgens gewassen te worden. Dit kan door het monster aan te vullen tot drie kwart van de inhoud van de maatbeker of centrifugefles. Laat de oplossing bezinken voor ten minste 12 uur, waardoor er een heldere bovenlaag vormt, of centrifugeer de oplossing. Indien er wordt gecentrifugeerd, dient dit te gebeuren bij een centrifugaalkracht van 400G voor 15 minuten.

Stap 8 Meet van de heldere bovenlaag het elektrisch geleidend vermogen met behulp van een EGV meter. Indien de waarde van het elektrisch geleiden vermogen boven de waarde van 400 mS/m is, dient de methode herhaalt te worden vanaf het met water aanvullen van het monster bij het uitwassen van het monster. Hevel als het elektrisch geleidend vermogen laag genoeg is, de bovenstaande vloeistof zover mogelijk af.

Stap 9 Indien het ijzergehalte in het bodemmonster na voorgaande stappen groter is dan 100g/kg aan ijzer(III)oxide en er een korrelgrootte verdeling van de minerale delen zonder ijzeroxide opgesteld dient te worden, dienen de volgende stappen genomen te worden. Als alleen het lutumgehalte bepaald dient te worden, kunnen stappen 9-12 worden overgeslagen.

Breng het monster uit de maatbeker of centrifugefles over in een kunststof fles en voeg hier 200 mL natriumcitraat (0,6 mol/L $\text{Na}_3\text{C}_6\text{H}_5\text{O}_7$), 50 mL natriumwaterstofcarbonaat (1 mol/L NaHCO_3) en 10 g natriumdithioniet ($\text{Na}_2\text{S}_2\text{O}_4$) aan toe.

Stap 10 Vul het mengsel aan met water tot 800 mL en laat dit 4 uur schudden in een schudmachine. Laat na 4 uur de inhoud bezinken tot de bovenste laag vloeistof helder is. Hevel vervolgens de heldere laag af tot een volume van 200 mL.

Stap 11 Breng de achtergebleven suspensie via een zeef met een maaswijdte van 38 tot 63 μm en trechter over in een kunststof fles. Spoel de zeef na met water van ongeveer 70°C totdat er geen deeltjes meer door de zeef kunnen. Het zeven kan worden versneld door roeren.

Stap 12 Als de suspensie bruin gekleurd is, zal de ontijzering herhaald dienen te worden. Voeg dan

ook als coagulant 30 mL calciumchlorideoplossing (1 mol/L) toe. Door het mengsel aan te vullen tot 800 mL wordt de stof uitgewassen. Laat vervolgens de suspensie 12 uur staan en hevel de bovenstaande vloeistof weer af. Herhaal het uitwassen tot de bovenstaande vloeistof niet meer helder is.

Bepaling lutumgehalte:

Het lutumgehalte kan op 2 manieren worden bepaald. Deze manieren zijn hieronder apart weergegeven.

Methode 1:

- Stap 1 Breng het voorbereide monstersuspensie via een zeef met een maaswijdte van $38\mu\text{m}$ over in een maatcilinder. Spoel na met water. Voeg aan het monster in de maatcilinder $50,0 \pm 0,5$ ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) toe.
- Stap 2 Koel het monstermengsel met natriumpyrofosfaatoplossing, welke fungeert als peptisatiemiddel, indien nodig af. Vul het mengsel aan tot 1000 mL en laat de suspensie ten minste 12 uur staan.

Methode 2:

- Stap 1 Voeg aan het voorbereide monster in de maatbeker of centrifugefles $50,0 \pm 0,5$ ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) toe. Verhit de suspensie tot deze kookt en laat even doorkoken.
- Stap 2 Vervolgens wordt het monster gekoeld tot kamertemperatuur en wordt de suspensie overgebracht tot een maatcilinder via een zeef met een maaswijdte van $38\mu\text{m}$. Spoel de zeef na met water. Vul vervolgens de maatcilinder aan met water tot 1000 mL.

Onafhankelijk van de gekozen methode, zal er ook een blanco gemaakt dienen te worden. En de insteekdiepte bepaald dienen te worden. De insteekdieptes zijn te berekenen aan de hand van de wet van Stokes, of afgelezen worden in Figuur 15 in deze bijlage. Het protocol van de lutumbepaling gaat hieronder verder, onafhankelijk van de methode gekozen hierboven.

- Stap 3 Er zal nu een blanco worden gemaakt. Deze wordt gemaakt door $50,0 \pm 0,5$ ml natriumpyrofosfaatoplossing (0,06 mol/L) in een maatcilinder te stoppen en de cilinder aan te vullen tot 1000 mL met water. Homogeniseer de oplossing.
- Stap 4 Nu dienen monsterfracties gepipetteerd te worden. Meng de inhoud van de maatcilinder door deze af te sluiten met een rubber dop en minstens 1 minuut te mengen of door deze met een roerflow te mengen tot een homogene suspensie. Zet vervolgens de maatcilinder op een trillingvrije tafel in een ruimte met een constante temperatuur. Zet een tijdsmeter aan.
- Stap 5 Pipetteer eerst de fractie met een deeltjesgrootte iets kleiner dan de maaswijdte ($38\mu\text{m}$). Pipetteer de fracties in volgorde van afnemende deeltjesgrootte. De insteekhoogte van het pipetteren hangt af van de berekende insteekhoogte die berekend is. De insteekdiepte kan worden bepaald aan de hand van de Wet van Stokes. Het kan ook worden afgelezen in Figuur 15 Weeg een schone indampschaal, welke is afgekoeld in een exsiccator tot kamertemperatuur en weeg deze. Breng de inhoud van de pipet aan op de indampschaal.

Spoel na met water en vang ook dit spoelwater op in de indampschaal. Doe dit voor elke fractie.

- Stap 6 Droog de monsters in de indampschalen in een droogstoof en laat deze hierna drogen in een exsiccator. Weeg de droge monsters in de indampschalen. Denk er hierbij aan om handschoenen te dragen om eventuele contaminatie te voorkomen (waardoor het gewicht toe kan nemen van de indampschaal).
- Stap 7 Pipetteer in triplo 20 mL uit de blanco oplossing en breng de oplossing aan in vooraf schoongemaakte, gedroogde en gewogen indampschalen. Droog de indampschalen met blanco oplossing in een droogstoof. Laat de indampschalen vervolgens afkoelen in een exsiccator tot kamertemperatuur en weeg deze. Vervolgens kan het gemiddelde van de restwaarde van de blanco worden berekend. Met deze waarde en de waarden van de pipetteerfracties, kunnen nu de massafracties van verschillende korrelgroottes worden bepaald.
- Stap 8 Weeg een schone, droge en in een exsiccator afgekoelde indampschaal en spoel de delen die niet door de zeef kwamen hierin af. Droog de indampschaal in een droogstoof en laat deze vervolgens afkoelen in een exsiccator tot kamertemperatuur. Weeg de indampschaal weer. Hiermee kan het massapercentage van de fractie groter dan de maaswijdte van de zeef worden berekend.

Insteekdiepte (m) ^a									
Deeltjesfractie									
	< 63 μm	< 50 μm	< 38 μm	< 32 μm	< 16 μm	< 8 μm	< 4 μm	< 2 μm	
Bezinktijd									
T (°C)	η (mPa·s)	56 s	74 s	127 s	2 min	8 min	15 min	60 min	240 min
15,0	1,139	0,175	0,145	0,145	0,097	0,097	0,045	0,045	0,045
15,5	1,124	0,178	0,147	0,147	0,098	0,098	0,046	0,046	0,046
16,0	1,109	0,180	0,149	0,149	0,100	0,047	0,047	0,047	0,047
16,5	1,095	0,183	0,151	0,151	0,101	0,101	0,047	0,047	0,047
17,0	1,081	0,185	0,153	0,153	0,102	0,102	0,048	0,048	0,048
17,5	1,067	0,187	0,155	0,155	0,104	0,104	0,049	0,049	0,049
18,0	1,053	0,190	0,157	0,157	0,105	0,105	0,049	0,049	0,049
18,5	1,040	0,192	0,159	0,159	0,106	0,106	0,050	0,050	0,050
19,0	1,027	0,195	0,161	0,161	0,108	0,108	0,050	0,050	0,050
19,5	1,015	0,197	0,163	0,163	0,109	0,109	0,051	0,051	0,051
20,0	1,002	0,199	0,165	0,165	0,110	0,110	0,052	0,052	0,052
20,5	0,990	0,202	0,167	0,167	0,112	0,112	0,052	0,052	0,052
21,0	0,978	0,204	0,169	0,169	0,113	0,113	0,053	0,053	0,053
21,5	0,967	0,207	0,171	0,171	0,114	0,114	0,054	0,054	0,054
22,0	0,955	0,209	0,174	0,173	0,116	0,116	0,054	0,054	0,054
22,5	0,944	0,212	0,176	0,175	0,117	0,117	0,055	0,055	0,055
23,0	0,933	0,214	0,178	0,177	0,118	0,118	0,056	0,056	0,056
23,5	0,922	0,217	0,180	0,179	0,120	0,120	0,056	0,056	0,056

Insteekdiepte (m) ^a									
Deeltjesfractie									
	< 63 μm	< 50 μm	< 38 μm	< 32 μm	< 16 μm	< 8 μm	< 4 μm	< 2 μm	
24,0	0,911	0,219	0,182	0,181	0,121	0,121	0,057	0,057	0,057
24,5	0,901	0,222	0,184	0,183	0,123	0,123	0,057	0,057	0,057
25,0	0,891	0,224	0,186	0,185	0,124	0,124	0,058	0,058	0,058

Figuur 15: Insteekdiepte vanaf de bovenkant van de vloeistof t.o.v. deeltjesfractie (Koninklijk Nederlands Normalisatie-instituut, 2018)

XII. Protocol analysemethode geneesmiddelen

(Ternes, et al., 2005)

Benodigdheden:

- Ultrasoon waterbad;
- Centrifugebuizen;
- Weegschaal;
- Methanol;
- Centrifuge;
- Aceton;
- Grond- of demiwater;
- *n*-hexaan;
- RP-C_{18ec} materiaal;
- Glazen cartridges;
- Stikstofstroom;
- fosfaatbuffer (ph 7, 20 mM KH₂PO₄/Na₂HPO₄);
- 3,5 M zwavelzuur;
- MCX cartridges;
- Milli-Q water;
- Azijnzuur;
- UPLC-DAD;
- Reverse phase C18 kolom;
- 10mM ammonium acetaat/azijnzuur buffer;
- Acetonitil.

Methode:

De monsters dienen eerst te worden voorbereid, voordat zij worden gemeten met een UPLC-DAD. De voorbereidingsmethoden is hieronder te vinden. Belangrijk is om ook een sample te spiken met standaard-stof, om een kalibratiecurve te maken.

- Stap 1 Eerst zal een ultrasoon waterbad gebruikt worden om de te meten medicijnen uit het waterbodemmonster te extraheren. Weeg hiervoor 0,5 gram (gevroesdroogd) van elk monster worden af in centrifugebuizen. Voeg aan elke buis 4 mL methanol toe en ultrasoniceer dit voor 5 minuten.
- Stap 2 Centrifugeer het slibmengsel op 3000 RPM en bewaar het supernatant.
- Stap 3 Voer stap 2 nog twee maal uit op het pellet, alleen deze keren met 2 mL methanol i.p.v. 4 mL. Voeg de supernatanten toe aan het eerder gevormde supernatant.
- Stap 4 Voeg stap 2 nog twee maal uit op het pellet, alleen deze keren met 2 mL aceton i.p.v. metanol.
- Stap 5 Verdamp vervolgens het oplosmiddel, waarin de geneesmiddelen nu opgelost zitten, tot 200 µL.
Dit extract zal hierna worden verdunt met 150 mL grond- of demiwater om het klaar te maken voor de solid phase extraction.

In deze extractiestap zullen de geneesmiddelen worden onderverdeeld in 2 groepen, een groep voor neutrale en een groep voor zure geneesmiddelen. Carbamazepine is een

neutraal geneesmiddel en diclofenac is een zuur geneesmiddel. De cartridges welke gebruikt worden in SPE zullen eerst worden geconditioneerd met 6 mL *n*-hexaan, 2 mL aceton, 10 mL methanol en 10 mL grond- of demiwater.

Stap 6 Neutrale geneesmiddelen:

Het verdunde extract van 150 mL, welke is verkregen uit het ultrasonicatie proces, heeft een neutrale pH te hebben van 7 – 7,5. Deze monsters worden aangebracht op RP-C_{18ec} materiaal in glazen cartridges. De monsters worden met een stroomsnelheid van 20 mL/min door de cartridge gelaten. Hierna wordt het SPE materiaal gedroogd met een stikstofstroom voor 1 uur. De cartridges worden dan vier keer geëluëerd met 1 mL methanol. Met behulp van de stikstofstroom zal het monster hierna weer worden gedroogd tot deze bijna droog is. Vervolgens wordt er 20 µL methanol en 500 µL fosfaatbuffer (pH 7, 20 mM KH₂PO₄/Na₂HPO₄) aan toegevoegd.

Zure geneesmiddelen:

De pH van het verdunde extract van 150 mL, verkregen uit de ultrasonicatie stap, zal worden bijgesteld naar een pH van 2 met behulp van 3,5 mol/L H₂SO₄. Dit extract zal worden aangebracht op Oasis MCX cartridges. De monsters worden met een stroomsnelheid van 20 mL/min door de cartridge gelaten. Hierna worden de cartridges gedroogd met een stikstofstroom voor 20 minuten. De zure geneesmiddelen worden vier keer geëluëerd met 1 mL aceton. Deze eluaten zullen worden teruggebracht naar 200 µL met behulp van een stikstofstroom. Er wordt 200 µL methanol toegevoegd en vervolgens wordt het monster weer teruggebracht naar 200 µL door gebruik van stikstof. Uiteindelijk worden de extracten verdunt naar 500 µL met behulp van milli-Q water en de pH wordt verhoogd naar 2,9 met behulp van azijnzuur.

UPCL-DAD analyse:

Voor de analyse van de geneesmiddelen wordt gebruik gemaakt van een ultrahigh performance liquid chromatograaf met een diode array detector. Hierbij dient gebruik gemaakt te worden van een reverse phase C18 kolom en als loopvloeistoffen 10mM ammonium acetaat/azijnzuur buffer (vloeistof A) met een pH van 4,8 en acetonitil (ACN, vloeistof B). Het gebruik van meerdere loopvloeistoffen wordt ook wel gradiënt chromatografie genoemd. Dit zorgt ervoor dat monsters met verschillende polariteiten in de mobiele fase zitten.

Het debiet van de draagvloeistoffen zal 1,0 mL/min zijn. De temperatuur van de kolom wordt op 35°C gehouden. De detectie golflengte is 225 nm. De kwantificatie van de stoffen kan vervolgens berekend worden aan de hand van waarden verkregen met kalibratiecurves, aan de hand van de standaardchemicaliën van de te analyseren medicijnen.

De methode van het toevoegen van de loopvloeistoffen voor de gradiënt chromatografie is als volgt:

- Stap 1 Tijdens de fase waarin het evenwicht in de UPLC wordt ingesteld, zal de verhouding tussen loopvloeistoffen A:B bestaan uit 90% A.
- Stap 2 Na 1 minuut wordt het percentage B in tijdsframe 1-11 minuten verhoogd naar 25%.
- Stap 3 Vanaf minuut 11 tot 13 zal het percentage B verhoogd worden naar 90% en deze verhouding wordt 5 minuten aangehouden.
- Stap 4 Vervolgens wordt de verhouding van de loopvloeistoffen weer veranderd naar de originele verhouding, welke 6 minuten wordt aangehouden. Hierdoor zal het evenwicht opnieuw worden ingesteld.