

BTO 2015.213(s) | Augustus 2015

BTO-s rapport

Implementatie van
LC-MS-screenings-
technieken voor
monitoring
waterkwaliteit

BTO

Implementatie van LC-MS screeningstechnieken voor monitoring waterkwaliteit

BTO 2015.213(s) | Augustus 2015

Opdrachtnummer

400358 en 400398

Projectmanager

Ton van Leerdam

Opdrachtgever

BTO - Speerpuntonderzoek

Kwaliteitsborger(s)

Pim de Voogt

Auteur(s)

Ton van Leerdam (KWR), Bernard Bajema (Vitens), Ronny Bosch (Vitens), Erik Emke (KWR), Herman Gerdes (WLN), Bendert de Graaf (Vitens), Jan van der Kooi (WLN), Leo Puijker (KWR), Dennis Vughs (KWR)

Verzonden aan

Vitens en WLN

Dit rapport is selectief verspreid en verder niet openbaar.

Jaar van publicatie
2015

Meer informatie

T : 030 - 60 69 624
E : ton.van.leerdam@kwrwater.nl

Keywords

non-target screening, chemische monitoring waterkwaliteit

PO Box 1072
3430 BB Nieuwegein
The Netherlands

T +31 (0)30 60 69 511
F +31 (0)30 60 61 165
E info@kwrwater.nl
I www.kwrwater.nl

The logo for KWR (Kwaliteitswater Research) features the letters 'KWR' in a bold, blue, sans-serif font. The 'K' and 'R' are connected at the top, and the 'W' is positioned between them.

Watercycle
Research
Institute

BTO | Augustus 2015 © KWR

Alle rechten voorbehouden.

Niets uit deze uitgave mag worden verveelvoudigd, opgeslagen in een geautomatiseerd gegevensbestand, of openbaar gemaakt, in enige vorm of op enige wijze, hetzij elektronisch, mechanisch, door fotokopieën, opnamen, of enig andere manier, zonder voorafgaande schriftelijke toestemming van de uitgever.

Samenvatting

Binnen de bestaande wettelijke meetprogramma's wordt een groot aantal antropogene stoffen, ook wel chemische doelstoffen genoemd, regelmatig gescreend op aanwezigheid in drinkwaterbronnen en het daaruit bereide drinkwater. Bij deze aanpak wordt gericht onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van specifieke stoffen. De aanpak is kostenintensief omdat er veel verschillende gevalideerde analysemethoden nodig zijn om de diverse chemische stoffen te kunnen analyseren. Daarbij bestaat de kans dat er stoffen buiten beeld blijven, immers alleen de aanwezigheid van de geselecteerde doelstoffen wordt in kaart gebracht, terwijl er potentieel vele andere antropogene stoffen in het monster aanwezig kunnen zijn.

In het kader van het bedrijfstakonderzoek ('Speerpuntonderzoek' voor Vitens en WMD) en in nauwe samenwerking tussen KWR, Vitens en WLN is de bestaande screeningstechniek op basis van accurate massa LC-MS verder geïmplementeerd, geoptimaliseerd en geharmoniseerd. Het onderzoek is gestart met een workshop waarin de huidige ervaring en kennis over de verschillende aspecten van de brede chemische screening met accurate massa MS werd uitgewisseld. Deze kennis is als vertrekpunt genomen voor het verdere vervolg van het project. Om de bandbreedte van de verschillende methoden bij Vitens, WLN en KWR goed in kaart te brengen is een inventarisatie van de toegepaste werkwijzen gemaakt. Vervolgens zijn de verschillende onderdelen van de methode verder afgestemd en geoptimaliseerd. Vervolgens zijn monsters van 29 wingebeden van Vitens geanalyseerd met de brede screeningstechniek.

In dit project is intensief samengewerkt en er heeft veel uitwisseling van kennis en informatie plaatsgevonden. WLN is in het vierde kwartaal van 2013 aangesloten bij dit speerpuntonderzoek en heeft in 2014 een bijdrage geleverd als onderdeel van het 'Speerpuntonderzoek' van WMD. Middels een verdiepend onderzoek uitgevoerd met praktijkmonsters zijn de resultaten van de door de laboratoria toegepaste methoden vergeleken. Op basis van deze uitkomsten kunnen de toegepaste technieken verder worden geoptimaliseerd en geharmoniseerd. Tevens kan op basis daarvan een protocol voor de validatie worden opgesteld waarmee de prestatiekenmerken worden vastgelegd voor een selectie van doelstoffen en waarin de kwaliteitsborging voor de screening van onbekende stoffen wordt beschreven. Beide zijn belangrijk met het oog op een wettelijke verankering van deze techniek voor onderzoek naar antropogene stoffen, zoals genoemd in het Waterleidingbesluit.

Het onderzoek is afgesloten met een gezamenlijke workshop waarin de resultaten zijn gepresenteerd en waarbij naast de deelnemers aan dit Speerpunt Onderzoek ook vertegenwoordigers/medewerkers van Het Waterlaboratorium, Aqualab-Zuid, Rijkswaterstaat en het RIVM aanwezig waren. Alle resultaten die gedurende dit project zijn verzameld zijn volgens afspraak vastgelegd in notities en presentaties.

Automatische dataverwerking met op maat gemaakte software en een databank met meetresultaten is een belangrijk onderdeel van de meettechniek, met name ook als onderdeel van de kwaliteitsborging. Voor de verdere ontwikkeling daarvan wordt samen met toekomstige gebruikers een voorstel voor een vervolgproject gemaakt (inclusief verdere

validatie van de screeningstechniek) zodat een verdergaande implementatie van deze screeningstechniek gerealiseerd kan worden.

Dit rapport is bedoeld als een bundeling van resultaten op hoofdlijnen van de verschillende activiteiten en de kracht van de brede chemische screening voor het monitoren van de waterkwaliteit met enkele voorbeelden aan te tonen. Een gedetailleerde beschrijving van de aanpak en opbrengsten is in de vorm van bijlagen en digitale bestanden zijn gedurende het project onderling uitgewisseld en beschikbaar.

Daarnaast zijn alle presentaties, memo's en vergaderstukken die gedurende dit project zijn gemaakt, inclusief die van de start- en eindworkshop digitaal beschikbaar.

Inhoud

1	Inleiding	5
2	Startworkshop	6
3	Optimalisatie analysemethoden	7
3.1	Vergelijk van gebruikte methoden	7
3.2	Bemonstering en conservering	7
3.3	Monstervoorbewerking	7
3.4	Analysemethoden	8
3.5	Kwaliteitsborging	9
3.6	Dataverwerking	12
3.7	Conclusies	12
4	Verdieping en validatie analysemethode	14
4.1	Inleiding	14
4.2	Opzet	14
4.3	Resultaten	15
4.4	Conclusie	18
5	Onderzoek kwetsbare winningen	19
5.1	Resultaten	19
5.2	Conclusie	25
6	Eindworkshop	26
7	Projectopbrengsten	27
8	Referenties	29

1 Inleiding

Binnen de bestaande wettelijke meetprogramma's wordt een groot aantal antropogene stoffen, ook wel chemische doelstoffen genoemd, regelmatig gescreend. Bij deze aanpak wordt gericht onderzoek uitgevoerd naar de aanwezigheid van specifieke stoffen. De aanpak is kostenintensief omdat er veel verschillende gevalideerde analysemethoden nodig zijn om de diverse chemische stoffen te kunnen analyseren. Daarbij bestaat de kans dat er stoffen buiten beeld blijven, alleen de aanwezigheid van de geselecteerde doelstoffen wordt in kaart gebracht terwijl er potentieel vele andere stoffen in het monster aanwezig kunnen zijn. Naast de chemische brede screening komen er steeds meer effectgerichte testen (bio-assays) beschikbaar. Met behulp van deze testen kan de aanwezigheid van mogelijke schadelijke effecten in een monster zoals mutageniteit of een verstoring van de hormoonhuishouding worden vastgesteld. Met behulp van de combinatie van chemische brede screening en de effectgerichte testen wordt een vollediger beeld van de waterkwaliteit verkregen dan met onderzoek van specifieke stoffen [1-3]. Eigenlijk combineert deze techniek het doelstoffenonderzoek met een brede chemische screening van overige aanwezige stoffen waarmee invulling wordt gegeven aan de analyse van antropogene stoffen zoals opgenomen in de drinkwaterregeling [4].

In het kader van het bedrijfstakonderzoek en in nauwe samenwerking met waterbedrijven binnen het thema 'Duurzaam veilig water' is door KWR dergelijk breed screenend onderzoek met chemische analysetechnieken en effectgerichte testen (bio-assays) uitgevoerd. Hierbij is een beeld verkregen van de kwaliteit van verschillende soorten ruwwaterbronnen en het daaruit geproduceerde drinkwater.

In dit onderzoek zal de door KWR opgedane kennis met behulp van brede screening LC-accurate massaspectrometrie worden ingebracht. Samen met de ervaring van het Vitens en WLN laboratorium met screeningmethoden zal een doorontwikkeling plaatsvinden naar een meer effectieve, snellere en goedkopere screening van de chemische waterkwaliteit waardoor een zo compleet mogelijk beeld van de waterkwaliteit wordt verkregen. De geoptimaliseerde screeningsmethode zal toegepast worden op een 30-tal kwetsbare winningen van Vitens. Deze resultaten worden gebruikt om de methode te toetsen en levert een beeld op van de waterkwaliteit van de winningen.

Het projectplan met aanleiding, doel en overzicht van activiteiten en opbrengsten van het project is opgenomen in bijlage I. De hoofdstukken in dit rapport komen overeen met de verschillende onderdelen van het projectplan.

De stip op de horizon is om de analyse van specifieke stoffen te vervangen door de combinatie van chemische en biologische screening en op deze manier de waterkwaliteit te monitoren en te evalueren. Voorwaarde is dat deze aanpak wettelijk wordt verankerd.

2 Startworkshop

Op 23 april 2013 werd een workshop gehouden bij KWR (voor programma zie Bijlage I) waarin de op dat moment beschikbare ervaring en kennis over monsternamen, monstervoorbewerking, opzet brede chemische screening met accurate massa spectrometrie, MS-database, dataverwerking en opslag van brede chemische data van Vitens en KWR werd uitgewisseld. Deze kennis is als vertrekpunt genomen voor het vervolg van het project.

Zie Bijlage III voor het verslag van de startworkshop. De presentaties zijn in digitale vorm beschikbaar.

3 Optimalisatie analysemethoden

3.1 Vergelijk van gebruikte methoden

Om de bandbreedte van de verschillende methoden goed in kaart te brengen is een inventarisatie gemaakt van de verschillende methoden die in gebruik zijn bij Vitens, WLN en KWR. Voor een uitgebreid overzicht, zie Bijlage IV.

3.2 Bemonstering en conservering

Omdat bij een chemische screening naar een zo breed mogelijk palet van organische stoffen wordt gescreend is het belangrijk om de bemonstering zo schoon mogelijk uit te voeren.

Als eerste zijn de beschikbare monsterflessen met de daarbij gebruikelijke schoonmaakprocedure onderzocht. Hiervoor zijn 3 monsterflessen van KWR en Vitens gevuld met kraanwater (tappunt Leeuwarden) en zowel positief als negatief breed screenend geanalyseerd op de QTOF. Ook is ultra zuiver water in drievoud geanalyseerd. Bij zowel kraanwater als ultra zuiver water worden vele (kleine) pieken aangetoond. In Bijlage V zijn steeds de aangetoonde stoffen door KWR uitgezet tegen de aangetoonde stoffen bij Vitens.

Bij dit onderzoek is geen duidelijk verschil aangetoond tussen de aangetoonde stoffen aanwezig in de blanco procedure van KWR en Vitens. Omdat het onvermijdelijk is dat er in een blanco watermonster stoffen aanwezig zijn (veelal in zeer lage concentratie onder de grens van 0,01 µg/l IS equivalenten) is altijd correctie voor deze aangetoonde stoffen middels een blanco procedure noodzakelijk.

Bij de monsternamen is het ook belangrijk dat alle bijzonderheden die voor of tijdens de monsternamen worden geconstateerd nauwkeurig worden vastgelegd. Hiervoor is een protocol met aandachtspunten opgesteld (zie Bijlage VII).

Om biodegradatie te voorkomen kan het monster direct na monsternamen worden geconserveerd door zuur toe te voegen. Het nadeel hiervan is echter dat er afbraakproducten van mogelijke doelstoffen gevormd kunnen worden door reactie met het zuur. Er is besloten om het monster zo kort mogelijk voorafgaand aan de analyse aan te zuren en niet al direct bij de monsternamen.

3.3 Monstervoorbewerking

Voor introductie van het monster in de analyseapparatuur zijn twee manieren mogelijk:

1. Directe injectie van het watermonster (na filtratie)
2. Injectie van een concentraat van het monster (isolatie en concentrering bijv. door Solid Phase Extraction)

Bij beide manieren worden interne standaard stoffen toegevoegd aan het monster voor controle van de opwerking en het bepalen van een retentie index van gedetecteerde stoffen (zie voor de berekening van de Kreti-index Bijlage VIII).

3.4 Analysemethoden

Om te onderzoeken in hoeverre de methode van Vitens, KWR en WLN overeenkomen zijn een viertal monsters door de verschillende laboratoria onderzocht.

1. KWR Standaard: 60 stoffen met hoge concentratie (1 mg/l)
2. KWR Standaard: 60 stoffen met lage concentratie (0,025 mg/l)
3. Extract van water (drinkwater Tull en 't Waal) met additie van KWR standaard (1,0 mg/l)
4. Directe water injectie van watermonster (drinkwater Tull en 't Waal) met additie van KWR standaard (1,0 µg/l)

In Bijlage VIII is de complete lijst van de KWR doelstoffen opgenomen, samen met de polariteitsverdeling. De standaardoplossing is dusdanig samengesteld dat een breed polariteitsgebied wordt bestreken (logKow: -0,5 tot 5). Om een indruk te krijgen van de vergelijkbaarheid van de verschillende methoden zijn in de paragrafen 3.4.1 en 3.4.2 de retentietijd en de terugvinding (recovery) vergeleken.

3.4.1 Retentietijd

Het vergelijk van de retentietijden van de verschillende toegevoegde stoffen is uitgevoerd door middel van de relatieve retentietijd (Kreti, zie Bijlage VII). Een retentietijd-index is belangrijk om resultaten tussen laboratoria te kunnen vergelijken maar ook binnen één bedrijf wanneer resultaten over een langere periode zijn verzameld. Deze Kreti wordt al meer dan 15 jaar door diverse waterbedrijven gebruikt bij de HPLC-fingerprint screening om retentietijden onderling te kunnen vergelijken [5,6]. Hierbij is een interlaboratorium variatie vastgesteld van minder dan 0,05 minuut voor componenten met een retentietijd tussen de interne standaarden fenuron en neburon. Voor stoffen met een retentietijd buiten dit retentiegebied is deze methode minder betrouwbaar en is er behoefte aan een geoptimaliseerde retentie-index. De behoefte wordt groter bij directe injectie van water omdat is geconstateerd dat bij deze aanpak vaak wat meer polaire stoffen worden aangetoond met een retentietijd kleiner dan fenuron. Voor de negatieve ionisatie modus is de stof chloorthiazide een goede aanvulling.

In Bijlage X is per stof de gemeten Kreti van Vitens en WLN uitgezet tegen de gemeten Kreti van KWR. Dit is gedaan voor bovengenoemde 4 monsters. Uit de figuren in deze bijlage blijkt dat de relatieve retentietijden voor de gemeten stoffen door KWR en Vitens goed overeenkomen. De resultaten van WLN laten een wat grotere afwijking zien. Hoewel de relatieve retentietijden van WLN wat meer afwijken dan die van Vitens en KWR onderling, blijkt uit dit vergelijk dat de relatieve retentietijd bruikbaar is als indicatie voor het onderling vergelijken van aangetroffen onbekende verbindingen.

3.4.2 Terugvinding

De terugvinding (recovery) is bepaald door het extract (monster 3) te vergelijken met de standaard van 1,0 mg/l (monster 1) en te corrigeren voor de respons van de interne standaardstof atrazine-d5. In Bijlage XI is de terugvinding per laboratorium weergegeven. Hierbij is steeds de frequentie van vóórkomen uitgezet tegen het percentage terugvinding. In totaal werden 56 stoffen meegenomen en allemaal teruggevonden door KWR en WLN. Voor Vitens was het bij vijf stoffen niet mogelijk de recovery te bepalen door oververzadiging van de detector. Het betrof de stoffen: 2,4-dichlorofenol, carbendazim, metoprolol, DEET en terbutylazine.

In tabel 1 is de gemiddelde terugvinding van de 56 stoffen weergegeven.

	Vitens	WLN	KWR
Gevonden aantal doelstoffen	51	56	56
Gemiddelde terugvinding (%)	93	111	100
Spreiding (%)	23	47	18
Doelstoffen met terugvinding tussen 60 en 130%	49	39	54

Tabel 1: gemiddelde terugvinding (recovery) van 56 doelstoffen per laboratorium

De gemiddelde terugvinding ligt tussen de 93 en 111% en is goed te noemen. De spreiding is bij WLN wat groter dan Vitens en KWR. De oorzaak hiervan kon niet duidelijk achterhaald worden, mogelijk heeft het te maken met de wat afwijkende analysecondities waaronder het gebruik van methanol als LC-gradiënt (i.p.v. acetonitril)

3.5 Kwaliteitsborging

Kwaliteitsborging van breed screenende methoden staat nog in de kinderschoenen. Om de ontwikkelde screeningsmethode op termijn wettelijk geaccepteerd te krijgen moet er een manier worden gevonden om de kwaliteit van de resultaten van zo'n methode te borgen.

Belangrijke vragen moeten bij een brede chemische screening zijn o.a.:

- Wat is de meetonzekerheid?
- Hoe betrouwbaar is de identificatie (identificatiepunten volgens EC systeem)?
- Wat is de pakkans van een onbekende stof?
- Wat is de aantoonbaarheidsgrens?
- Hoe weet ik of mijn methode over een maand/jaar nog steeds functioneert?
- Krijg ik vergelijkbare resultaten wanneer dezelfde monsters bij een ander laboratorium op onbekende stoffen worden onderzocht?

De volgende aanzet voor de kwaliteitsborging is opgezet.

Een breed screenende methode ziet in principe iedere verontreiniging die wordt afgegeven door o.a. monsterkraan, omgevingslucht, bemonsteringsmaterialen, monsterfles en gebruikte oplosmiddelen. Daarom wordt bij iedere meetserie een procedure blanco meegenomen. Dit is essentieel om de resultaten van monsters te corrigeren voor blanco stoffen en zo vals positieve resultaten te voorkomen. Alle onderzochte dataverwerkingspakketten zijn echter onvoldoende in staat om monsters automatisch te corrigeren voor deze blanco, hier moet nog een optimalisatie worden uitgevoerd.

Als kwaliteitsborging is een mengsel van bekende stoffen aan één van de monsters van de meetserie toegevoegd. Hierbij wordt steeds bijgehouden hoeveel stoffen worden gevonden. Hiermee wordt de gevoeligheid en de instellingen van de software getoetst. Daarnaast wordt er een voorwaarde gesteld aan de maximale massa afwijking van de gevonden componenten (meestal 5 ppm, volgens specificaties van de gebruikte analyse apparatuur). De gevonden exacte massa wordt gebruikt om bruto formules te genereren. Bruto formules zijn de eerste stap in het identificeren van onbekende stoffen. De instellingen van de software worden

getoetst door een scorelijst bij te houden van het aantal juiste gegenereerde brutoformules van de stoffen in het testmengsel.

Als validatiestap is er tijdens het verdiepingsonderzoek gewerkt met een testmix waaraan 320 verschillende componenten (bestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, antropogene stoffen) zijn toegevoegd. Deze testmix is geaddeerd op een concentratieniveau van 0,5 µg/l aan reinwater. Deze monsters zijn onderzocht door drie verschillend laboratoria met vier verschillende instrumenten.

1. Vitens; directe waterinjectie, Acetonitril, TripleTOF
2. KWR; directe waterinjectie, Acetonitril, TripleTOF
3. KWR; SPE, Acetonitril, Orbitrap
4. WLN; directe water injectie, Acetonitril Exactive (Orbi)
5. WLN; directe water injectie, Methanol, Exactive (Orbi)

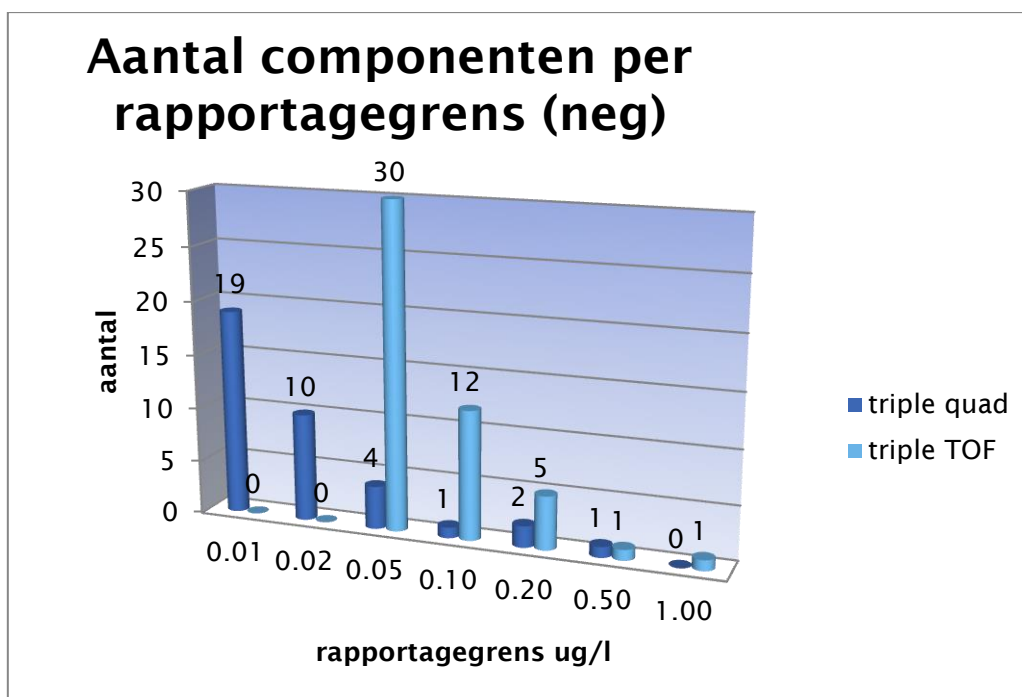
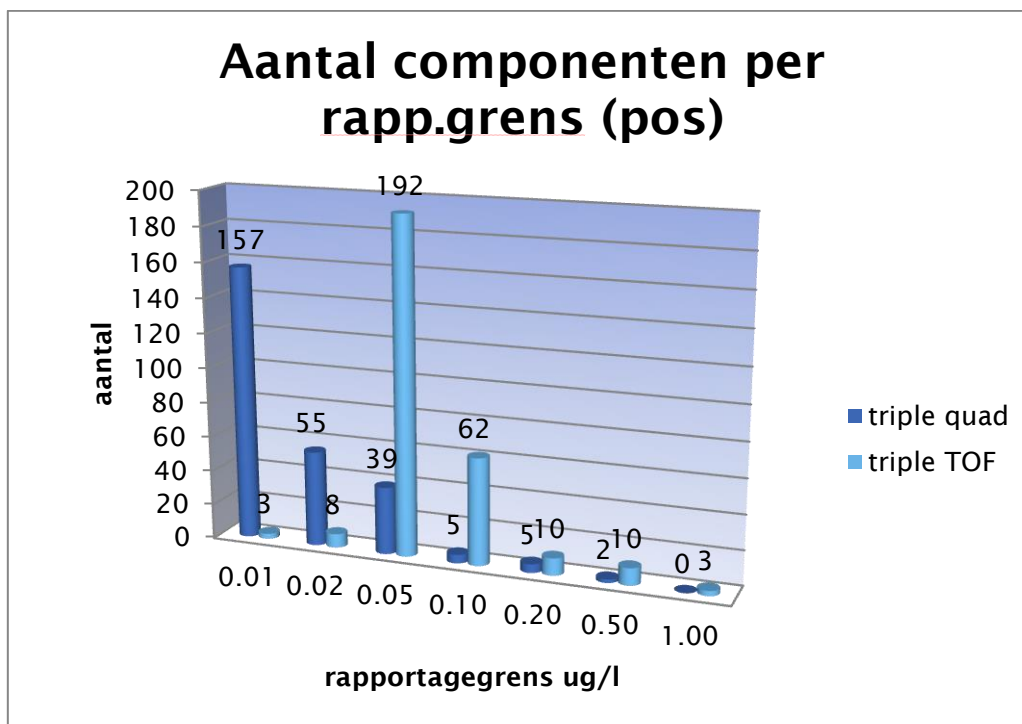
Voor de positief ioniserende componenten is 80% van deze stoffen aangetoond (massa afwijking < 5 ppm) door de verschillende laboratoria.

Voor de negatief ioniserende componenten is 89% van deze stoffen aangetoond (massa afwijking < 5 ppm) door de verschillende laboratoria.

Voor het juist generen van een brutoformule is een massa-afwijking van kleiner dan 2-5 ppm gewenst. De meeste leveranciers van de apparatuur zeggen ook dat hun apparaat dit kan. In de praktijk zien we grotere massa-afwijkingen. Tijdens het project hebben we laten zien dat het mogelijk is om met interne standaarden een effectieve massacorrectie uit te voeren.

Een doelstelling van het project is om aan te tonen dat met de toegepaste brede screeningsmethode het mogelijk is om de grens van 1 µg/l voor antropogene stoffen te kunnen bewaken. Het drinkwaterbesluit vraagt hiervoor een aantoonbaarheidsgrens van 25% van de norm van 1 µg/l (= 0,25 µg/l).

Om dit te onderzoeken heeft Vitens bij 30 meetseries, willekeurig aan een van de monsters, 320 stoffen (zie voor de volledige lijst bijlage IX) toegevoegd op een concentratieniveau van 0,05 - 0,1 µg/l. Met behulp van een kalibratiestandaard is de terugvinding voor deze stoffen bepaald. De aantoonbaarheidsgrens is hieruit berekend volgens de regels van NEN 7777. In figuur 1 worden de resultaten getoond. In deze figuur worden de resultaten van het screenende instrument (Sciex triple TOF 5600) vergeleken met de "Triple Quad" instrumenten die voor kwantitatieve analyses worden gebruikt (Sciex API 4000 en API 5500).



Figuur 1: terugvinding (recovery) van doelstoffen uitgesplitst per rapportagegrens, ionisatiemodus (positieve en negatieve ionen) en instrument (triple quadrupool en triple TOF)

Uit de resultaten blijkt dat het triple TOF instrument meer dan voldoende in staat is om voor de bulk van de geteste stoffen de aantoonbaarheidsgrens voor antropogene stoffen te halen. Een groot aantal stoffen kan zelfs beneden de norm (< 0,1 µg/l) voor bestrijdingsmiddelen worden gemeten.

In vergelijking met "Triple Quad" instrumenten is de aantoonbaarheidsgrens ca. een factor 5 hoger. In het verleden was dit een factor 25 – 50x. Hieruit blijkt dat screenende hoge resolutie instrumenten steeds geschikter worden om ook kwantitatieve analyses uit te voeren.

3.6 Dataverwerking

Door de enorme hoeveelheid data die gegenereerd wordt met een brede screening met accurate massa MS als detectietechniek is het essentieel om software te gebruiken die in staat is om statistisch significante vast te stellen. Door interpretatie van deze gegevens kunnen relevante veranderingen in de waterkwaliteit worden opgespoord. Hierbij is het van belang om antropogene stoffen in kaart te brengen tegen een achtergrond van natuurlijke stoffen, in eerste instantie met een respons gelijk of groter dan die voor 0,01 µg/l atrazin-d5 en zonder de stoffen te identificeren. Met een statistische techniek zoals Principale Componenten Analyse (PCA) worden verdachte verbindingen geselecteerd die richting kunnen geven aan nader onderzoek. Deze methodiek moet een duidelijke indicatie geven welke onbekende pieken relevant zijn om later te identificeren.

Voor de verwerking van meetdata zijn op grond van gezamenlijk opgestelde criteria een tweetal softwarepakketten geselecteerd. Om deze pakketten goed te kunnen vergelijken is een vragenlijst met eisen en wensen aangeboden aan de leverancier in de vorm van een vragenlijst, zie Bijlage XIII. Door beide leveranciers werden ruwe datafiles van praktijkmonsters onderzocht. De resultaten zijn vervolgens geanalyseerd en beoordeeld. Hiernaast zijn alleen door Vitens nog twee pakketten van ABSciex meegenomen: Masterview en Markerview.

Beide pakketten (van MsMetrix en NonLinear Dynamics) lijken met enkele aanpassingen geschikt. Met de ontwerper van het pakket, dat onafhankelijk van meetapparatuur toepasbaar is (MsMetrix), heeft overleg plaats gevonden over gewenste aanpassingen. Dit pakket heeft de voorkeur en is daarom geselecteerd. Inmiddels zijn in een separaat project goede ervaringen opgedaan met het pakket van MsMetrix (MsXelerator).

De evaluatie van de eisen en wensen samen met de resultaten van de praktijktest zijn opgenomen in Bijlage XIII.

3.7 Conclusies

Bemonstering

- Geen significant verschil tussen monsterflessen met bijbehorende schoonmaakprocedure van KWR en Vitens. Deze kunnen dus beide gebruikt worden
- Blanco correctie noodzakelijk.
- Monsterfles niet voorspoelen.
- Monsters niet vooraf conserveren. Eventueel aanzuren zo kort mogelijk voor opwerken of analyse.
- Tijdens monsternamen alle relevante parameters noteren.

Analysemethode

- Bij voorkeur wordt een lineaire LC-gradiënt gebruikt bestaande uit acetonitril met mierenzuur, zowel in de positieve als negatieve ionisatie modus.
- Als er in de toekomst meerdere laboratoria de brede screening gaan toepassen is het wellicht nodig om criteria te stellen aan de samenstelling van de LC gradiënt en analytische kolom. Zo wordt meer zekerheid verkregen dat de analyseresultaten zo goed mogelijk met elkaar overeen komen.

Interne standaardstoffen

- Kretl Retentieindex gebaseerd op Fenuron en Neburon werkt goed en is bruikbaar. Voor de negatieve ionisatie modus is de stof chloorthiazide een goede aanvulling.
- Er is behoefte aan meer (betere) interne standaarden voor componenten met een retentietijd buiten de range van de huidige interne standaarden.
- Voor controle van de opwerking worden atrazine-d5 (pos) en bentazon-d6 (neg) gebruikt.

Blanco correctie

- Resultaten van monsters moeten worden gecorrigeerd voor de procedure blanco om vals-positieve resultaten te voorkomen.
- Het corrigeren voor de blanco is nu nog veel handwerk, de software voert deze correctie veelal niet geheel automatisch uit. Een verbetering van de software is nodig.

Kwaliteitsborging

- Met een relatief eenvoudige controle kunnen de meeste kwaliteitsaspecten van een screenende methode worden geborgd. Enkele belangrijke aspecten voor de kwaliteitsborging zijn:
 - Blanco correctie;
 - Minimale meetgevoeligheid;
 - De retentie-index ligt binnen nauwe grenzen;
 - Minimaal 90% van de doelstoffen heeft een massa-afwijking < 5 ppm;
 - Minimaal 90% van gegenereerde brutoformules van stoffen uit het testmengsel is juist.
- Het vergelijkende onderzoek laat goede terugvinding percentages zien tussen de drie laboratoria, namelijk variërend tussen de 93 en 111%.
- Het identificeren van onbekenden kan verbeterd worden door een betere interne massacorrectie toe te passen. Hiervoor moeten geschikte interne standaarden worden gevonden.
- Voor de vergelijkbaarheid van de kwaliteit van screeningsmethoden tussen laboratoria is het wenselijk om een gedefinieerde testmix te hebben.
- Validatie heeft aangetoond dat screenende hoge resolutie massaspectrometers gevoelig genoeg zijn om de bulk van antropogene stoffen beneden een aantoonbaarheidsgrens van 0,25 µg/l te kunnen signaleren. De meerderheid hiervan kan onder de norm van 0,1 µg/l, welke geldt voor bestrijdingsmiddelen, worden aangetoond.

4 Verdieping en validatie analysemethode

4.1 Inleiding

Het onderzoek ter validatie van de toegepaste screeningsmeetmethoden is uitgevoerd aan de hand van watermonsters afkomstig van zes locaties. Dit onderzoek is tegelijkertijd uitgevoerd met het verdiepingsonderzoek. De resultaten zijn met elkaar vergeleken zowel voor doelstoffen als aangetroffen onbekende stoffen.

4.2 Opzet

Het doel van de verdiepende studie is het vaststellen van de robuustheid van de gezamenlijk ontwikkelde analysemethode d.m.v. interlaboratorium onderzoek. Hiertoe zijn enkele relevante watermonsters parallel bij zowel Vitens, WLN als KWR gemeten met een ander instrument. Uit de vergelijking van de resultaten moet blijken of de deelnemende laboratoria globaal hetzelfde kwaliteitsbeeld vinden voor zowel rein water als diverse ruwwaters die verontreinigingen bevatten.

Herkomst van de monsters

De herkomst van de monsters is (deels) vertrouwelijk en daarom zijn diverse monsters gecodeerd.

Analyseprocedure

- Vitens: directe injectie (in triplo uit afzonderlijke monsterfles) op LC-Q-ToF (AB Sciex)
- WLN: directe waterinjectie (in triplo uit afzonderlijke monsterfles) op LC-Orbitrap (Thermo)
- KWR: directe waterinjectie (in triplo uit afzonderlijke monsterfles) op LC-Q-ToF (AB Sciex) en SPE-opwerking (in enkelvoud) en analyse extract (in triplo) op LC-Orbitrap (Thermo).

Vitens, WLN en KWR hebben een eigen doelstoffenlijst. In de geanalyseerde monsters is gezocht naar deze specifieke stoffen. In onderstaand overzicht is een samenvatting weergegeven van enkele specifieke kenmerken van de methode en het totale aantal doelstoffen waarnaar gescreend is.

Methode	KWR-Orbi	KWR-Qtof	Vitens -Qtof	WLN-Exactive
Monstervolume (ml)	1000	0,1	1	0,5
Vorbewerking	SPE (HLB 200mg)	geen	Geen	geen
Injectie volume (µl)	10	100	1000	500
doelstoffen	57	57	300	180

Tabel 2: kenmerken van de vier specifieke methoden (zie voor een uitgebreidere beschrijving bijlage IV) gebruikt in de interlaboratoriumstudie.

De interne standaarden zijn door de individuele laboratoria toegevoegd. Ieder laboratorium hanteert de eigen procedure voor de blanco-correctie.

De LC-MS analyse is uitgevoerd met detectie van positieve en negatieve ionen. De Ooerige analysecondities waren conform de afgesproken en beschreven procedure binnen dit project (zie bijlage IV).

4.3 Resultaten

4.3.1 Gemeenschappelijke doelstoffen

Elk laboratorium heeft een eigen doelstoffenlijst die wordt gebruikt voor specifieke screening. Van deze totale lijst van stoffen doelstoffen zijn er dertig gemeenschappelijk. Naar deze 30 stoffen is gescreend in vijf verschillende monsters, inclusief een rein water. In tabel 3 is het aantal aangetoonde gemeenschappelijke doelstoffen in de vijf geanalyseerde monsters weergegeven. Voor de gedetailleerde resultaten wordt verwezen naar bijlage XIV.

Aantal stoffen aangetroffen	4 methoden	3 methoden	2 methoden	1 methoden
Monster A	7			6
Monster B				
Monster C	1	3	3	4
Monster D				2
Monster E				2

Tabel 3: aantal gemeenschappelijke doelstoffen in vijf geanalyseerde monsters bij de vier gebruikte analysemethoden zoals vermeld in tabel 2.

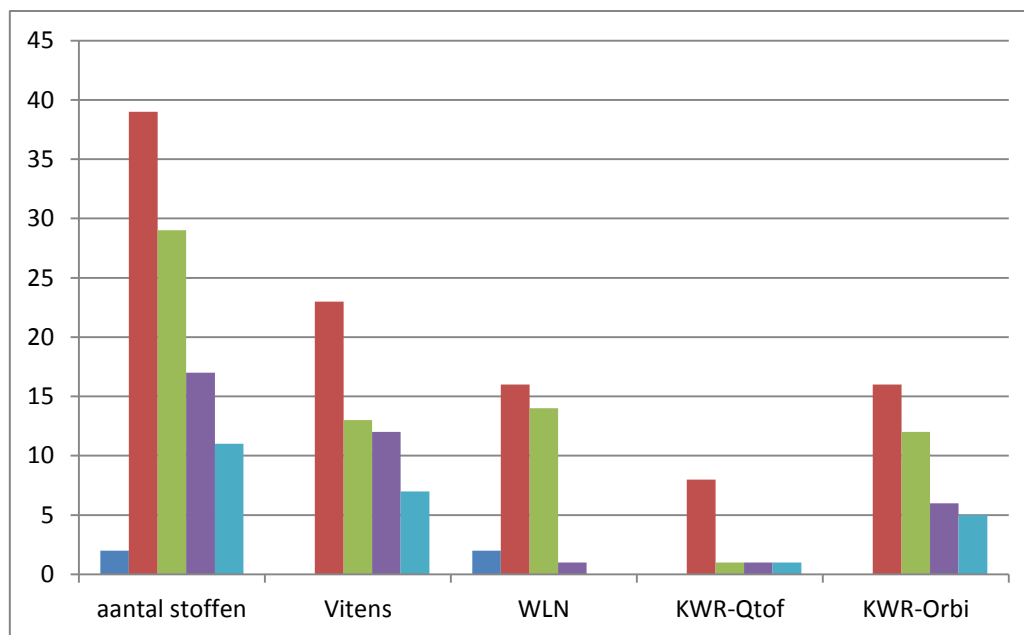
Als voorbeeld wordt in monster A 7 van de 30 stoffen gevonden, namelijk bentazon, carbamazepin, chloridazon, DEET, diuron, MCPP en tetraglyme. De gemeten concentratie van deze stoffen ligt tussen de 0,02 en 0,08 µg/l. Daarnaast worden enkele andere stoffen aangetoond in lage concentratie (<0,01 µg/l) zoals BAM, carbendazin, isoproturon, metoprolol, nicosulfuron en terbutylazin. De overige stoffen worden niet aangetoond en zijn waarschijnlijk niet aanwezig in het monster.

In monster E worden 2 stoffen aangetoond (caffeïne en carbendazim) door slechts 1 laboratorium. Dit komt waarschijnlijk door de zeer lage concentratie (< 0,01 µg/l) onder de aantoonbaarheidsgrens van circa 0,01 µg/l.

Uit deze vergelijking kan worden geconcludeerd dat wanneer de concentratie van deze doelstoffen groter is dan 0,01 µg/l alle methodieken deze stoffen goed kunnen detecteren en kwantificeren.

4.3.2 Niet gemeenschappelijke doelstoffen

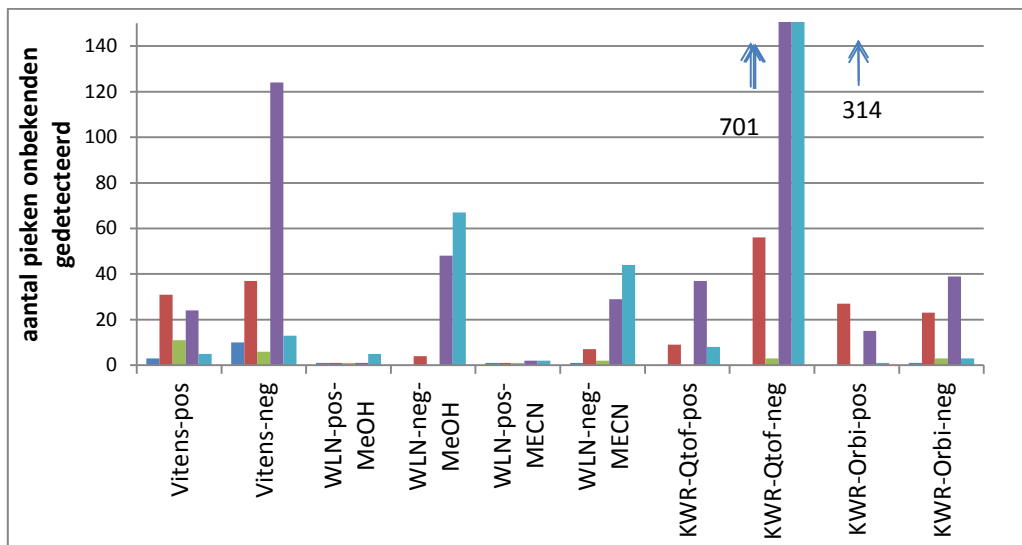
Naast de gemeenschappelijke doelstoffen is er door de individuele laboratoria ook gescreend naar de niet gemeenschappelijke doelstoffen (zie voor de doelstoffenlijst van KWR en Vitens resp. bijlage VIII en IX). In totaal worden door alle laboratoria 58 unieke doelstoffen aangetroffen en gekwantificeerd in de vijf verschillende monsters. Voor de gedetailleerde resultaten wordt verwezen naar bijlage XIV. In tabel 2 zijn het totaal aantal doelstoffen gemeten met de afzonderlijke methoden weergegeven.



Figuur 2: Totaal aantal doelstoffen gemeten met vier afzonderlijke methoden aangetoond in vijf watermonsters (incl. totaal aantal stoffen als geheel linkse cluster in de figuur).

4.3.3 Onbekende stoffen

Onderzoek naar onbekende stoffen in de monsters is uitgevoerd zonder drempelwaarde te hanteren. WLN de monsters met twee verschillende LC-gradiënten gemeten (methanol en acetonitril). In de figuur 3 is het aantal onbekende stoffen per methode weergegeven.



Figuur 3: Aantal onbekende stoffen per methode aangetoond in vijf watermonsters (uitgesplitst in positieve en negatieve ionisatie).

Uit de resultaten blijkt dat het aantal onbekende stoffen sterk varieert per monster en per methode. Als voorbeeld het grote aantal stoffen met de KWR-QToF-neg methode waarbij in één monster 701 stoffen worden aangetoond. Met de andere methoden worden voor deze locatie minder dan 130 stoffen aangetoond. Dit verschil wordt voor een deel veroorzaakt door de instellingen van de gebruikte software en vooral het deconvolutie algoritme. Dit algoritme zorgt voor het onderscheid tussen de onbekende stof en de matrix. Vooral bij lage concentraties is dit onderscheid door de software vaak lastig waardoor stoffen niet goed worden teruggevonden en ruis wordt aangemerkt als een onbekende stof.

Opvallend is ook dat door het direct injecteren van het watermonster er meer polaire onbekende stoffen aangetroffen dan na een voorconcentrering (met bijv. SPE). Alleen voor het watermonster A worden er na SPE meer verbindingen in het apolaire gebied aangetroffen. (zie bijlage XV, tweede figuur).

Naast het aantal onbekende stoffen per methode is per monster ook een overzicht gemaakt van de relatie van de aangetoonde onbekende stoffen met de retentietijd (welke een maat is voor de polariteit). Deze gegevens zijn opgenomen in Bijlage XV.

In onderstaande tabel zijn enkele aangetroffen onbekende stoffen opgenomen met de hoogste respons (uitgedrukt in equivalenten atrazine-d5 ($\mu\text{g/l}$) in de watermonsters van een drietal locaties uit Drenthe. Voor meer informatie zie bijlage XV.

	[M+H] ⁺	Kreti	Conc. ($\mu\text{g/l}$ eq. IS)
Monster A	340,2610	17,40	0,28
Monster A	134.0715	22.59	0,14
Monster C	274,2017	24,33	<0,01
Monster B en C	266,1289	29,16	<0,01
Monster B	321,1701	29,91	<0,01

Tabel 3: enkele aangetoonde onbekende stoffen in vijf geanalyseerde monsters.

Bij vergelijking van de top 10 stoffen met hoogste concentratie van KWR vergeleken met Vitens valt op dat in monster A alle onbekende verbindingen die door KWR worden aangetoond ook door Vitens ook wordt gevonden, alleen op een andere positie (rangorde). De verklaring hiervoor is de verschillen in toegepaste methoden, namelijk vaste fase extractie (KWR) en directe waterinjectie (Vitens).

4.4 Conclusie

Met de toegepaste en vastgestelde screeningstechnieken zijn metingen verricht ter vergelijking van prestaties. De resultaten zijn uitgewerkt en met de deelnemende laboratoria (Vitens, WLN en KWR) geëvalueerd. Zowel voor blanco analyses als metingen in standaardoplossingen en praktijkmonsters (ook met addities van doelstoffen) zijn goede vergelijkbare resultaten verkregen. Daar waar kleine verschillen optraden konden deze worden verklaard door verschillen in toegepaste methoden. Op basis van deze resultaten worden de methoden verder geharmoniseerd. Monsternameprotocollen zijn beschreven en vergeleken.

In monster B en C wordt het merendeel van de onbekende verbindingen aangetroffen door KWR niet teruggevonden door Vitens. De verklaring hiervoor is waarschijnlijk de blanco correctie. Ieder laboratorium heeft hiervoor nog zijn eigen werkwijze. Hiervoor moeten de methoden nog verder worden geharmoniseerd. De software die door leverancier wordt bijgeleverd schiet op dit punt te kort.

5 Onderzoek kwetsbare winningen

5.1 Resultaten

Van de kwetsbare winningen zijn de meest en minst bedreigde winningsput, alle ruw-water strengen en het reine water drie keer over een periode van één jaar bemonsterd. In tabel 4 is een overzicht weergegeven van de 29 onderzochte productie locaties, die alle onder het beheer van Vitens vallen.

Amersfoort	Engelse Werk	Havelterberg	Schalterberg
Beerschoten	Ellecom	Hengelo 't klooster	Soestduinen
Bremerberg	Epe	Heumensoord	Wierden
Corle	Espelo	Holten	Zeist
De Meern	Goor	Laren	Zutphen
De Pol	Groenekan	Manderveen	
Druten	Harderwijk	Olde Eibergen	
Edesebos	Hasselo	Oldeholtpade	

Tabel 4: overzicht onderzochte productie locaties van Vitens

In de volgende paragrafen wordt een overzicht gegeven van de stoffen die zijn gevonden met de screeningsmethode. Voor een aantal winningen wordt er dieper ingegaan op de onbekende stoffen die zijn aangetoond. Dit zijn voorbeelden van wat mogelijk is. Nog lang niet alle onbekende componenten zijn geïdentificeerd.

5.1.1 Target methode

Met behulp van een targetmethode is gekeken naar een lijst bekende stoffen in data van het screeningsonderzoek. In tabel 6 wordt een overzicht gegeven van stoffen die met de hoogste concentratie zijn aangetoonde. Er is per type water aangeven hoe vaak de stof is aangetoond (volgorde alfabetisch). In totaal zijn 30 bedreigde en onbedreigde putten, 40 ruwwater en 29 reinwater monsters geanalyseerd.

COMPONENT	bedreigde putten (30)	put onbedreigd (30)	ruw water (40)	rein water (29)	COMPONENT	bedreigde putten (30)	put onbedreigd (30)	ruw water (40)	rein water (29)
	AANTAL	AANTAL	AANTAL	AANTAL		AANTAL	AANTAL	AANTAL	AANTAL
1,3-benzothiazole-2-ol	2	0	1	0	Chlortoluron	2	1	2	0
1,2-Benzothiazolin-3-one	1	1	1	0	Clofibric acid	4	1	3	3
1,3-dicyclohexylurea	1	0	2	1	Cyclamate	10	4	12	9
1,3-Diethyl-1,3-diphenylurea	2	1	1	0	DEET (N,N-Diethyl-3-methylbenzamide)	2	1	3	0
1,3-diphenylguanidine	2	1	3	0	Di-glyme	4	2	6	0
1H-Benzotriazole	3	1	3	1	Diuron	3	1	3	1
2,4-Dinitrophenol	2	1	1	0	DMST (dimethyltolylsulfonfylidamide)	1	1	1	0
2,2-dithiobis(benzothiazole)	1	0	4	3	Iopamidol	2	2	5	2
2,6-Dichlorobenzamide (BAM)	15	7	15	13	Isoproturon	1	0	0	0
2-Nitrophenol	6	3	3	5	Mecoprop (MCPP)	9	9	18	6
4-dimethyl-aminoanthipyrine (Aminophenazone)	0	0	2	0	Methabenthiuron	2	1	2	0
5-methyl-1H-benzotriazole	2	1	2	0	Monuron	1	0	0	0
Acesulfame	8	6	13	9	Oxamyl	2	1	3	0
Atrazine	1	0	0	0	Phenazone	9	3	12	4
Atrazine-desethyl	1	0	0	0	Primidone	0	0	1	1
Atrazine-desisopropyl	2	0	0	0	Propyphenazone	5	1	6	1
Bentazone	11	8	22	10	rac trans-10,11 dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine	4	1	9	3
Bromacil	3	0	0	0	Saccharin	4	3	4	1
Caffeine	1	1	0	0	Simazine	1	1	0	0
Carbamazepine	3	1	5	1	Sulfadiazine	1	1	1	0
Carbamazepine 10.11-epoxide	5	3	9	3	Sulfamerazine	2	1	2	0
Carbaryl	1	0	0	0	Tetra-glyme	3	1	7	0
Carbendazim	1	0	2	0	Tri-glyme	4	1	7	3
Chloridazone	3	1	6	0	Triphenylphosphine oxide	2	1	2	0

Tabel 6: aangetoonde 48 doelstoffen in onderzochte wingebieden van Vitens met aantal keer aangetoond in bedreigde put, onbedreigde put, ruw water en rein water.

Wat in het overzicht opvalt (oranje) is dat er soms een stof in het ruwe water wordt aangetoond welke niet in de meest bedreigde of minst bedreigde put is aangetoond. Dit zou kunnen betekenen dat er nog andere putten in het wingebied zijn met andere verontreinigingen dan de meest bedreigde put.

Component	Aantal rein water	Bevestigd met LC-MS/MS
1,3-dicyclohexylurea	1	1
1H-Benzotriazole	1	1
2,6-Dichlorobenzamide (BAM)	13	13
2-Nitrophenol	5	5
Bentazone	10	10
Carbamazepine	1	1
Clofibric acid	3	3
Di-glyme	3	3
Diuron	1	1
Iopamidol	2	2
Mecoprop (MCPP)	6	6
Phenazone	4	4
Primidone	1	1
Propyphenazone	1	1
Tri-glyme	3	3
2,2-dithiobis(benzothiazole)	3	NIEUW
Acesulfame	9	NIEUW
Carbamazepine 10.11-epoxide	3	NIEUW
Cyclamate	9	NIEUW
rac trans-10,11 dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine	3	NIEUW
Saccharin	1	NIEUW

Tabel 6: aangetoonde 21 doelstoffen in reinwater van Vitens. Alle concentraties <0,01 µg/l.

Bij het aantonen van een stof is steeds onderzocht of deze al eerder met het reguliere doelstoffenonderzoek op basis van LC-MS/MS is aangetoond. Dit blijkt bij 15 van de 21 stoffen het geval te zijn. Zes van de 21 stoffen zijn niet aanwezig in de doelstoffen methode met de LC-MS/MS en zijn met de brede screening voor het eerst aangetoond. Deze stoffen zijn in de tabel aangegeven met 'nieuw'. Dit betreft stoffen waarvan Vitens niet op de hoogte was van het voorkomen in zijn bronnen en die door het screeningsonderzoek zijn ontdekt. Deze nieuwe stoffen zijn inmiddels toegevoegd aan de kwantitatieve methoden.

In onderstaande paragrafen 5.1.2, 5.1.3 en 5.1.4 word dieper ingegaan op de screening en identificatie van onbekende stoffen in 3 specifieke monsters die zijn bemonsterd in 2014 (4 kwartalen). Het betreft Pb. Holten, Engelse Werk en Zutphen. Dit ter illustratie van de kracht van de brede screening met betrekking tot het opsporen van nieuwe stoffen. De totaal resultaten worden slechts summier beschreven en zijn eerder onderling gedeeld.

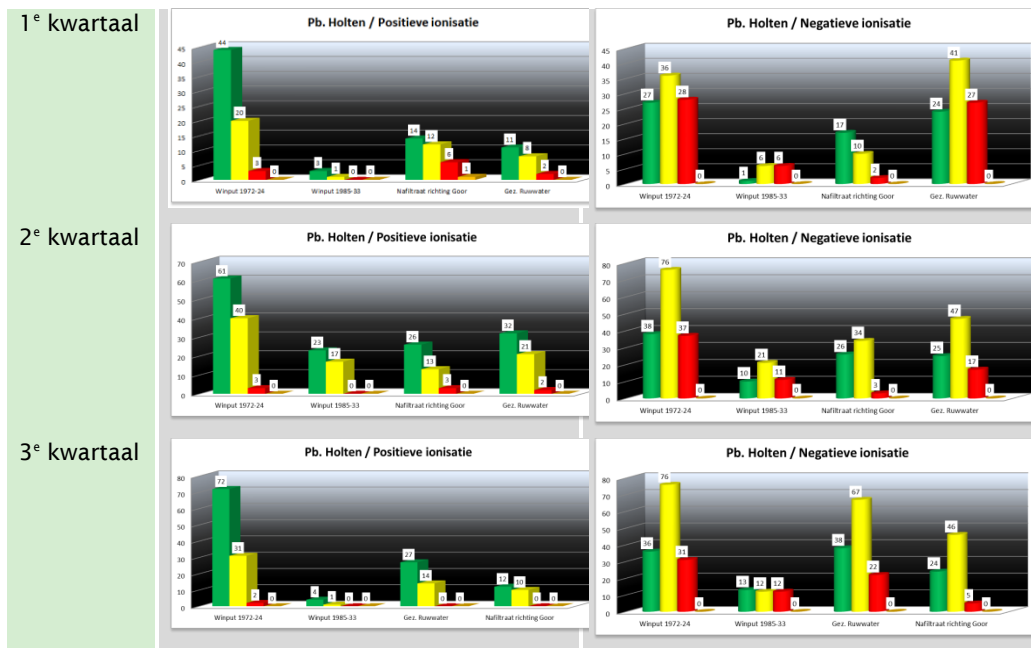
5.1.2 Screening onbekenden stoffen in Pb. Holten

De winning Holten is een freatische winning, wat betekent dat het drinkwater uit het eerste watervoerende pakket gewonnen wordt die bovendien niet wordt afgesloten door een slecht doorlatende laag. De kwetsbaarheid wordt grotendeels door de verblijftijden van het grondwater bepaald. Het grondwater van Holten wordt vervoerd naar het pompstation Goor en gemengd met het ruwe water van Goor. De zuivering van het pompstation Goor bestaat uit snel filtratie over grind en marmer, gevolgd door beluchting en na filtratie over zand. Winningsput 1972-24 is als meest bedreigde en winningsput 1985-33 is als minst bedreigde aangewezen van het pompstation Holten.

Met behulp van software zijn alle onbekende verbindingen die een piekhoogte hebben groter dan een factor 5 t.o.v. de blanco uit de ruwe data geëxtraheerd. Op basis van de piekoppervlaktes en de bijbehorende kwantificeringsgrens van de 320 doelstoffen, die in de kwaliteitscontrole worden gebruikt, kan met een bepaalde betrouwbaarheid iets worden gezegd van de concentratie van de onbekende stof. De volgende categorieën zijn benoemd:

- Categorie 1 (groen), met 95% betrouwbaarheid dat de concentratie $<0,1 \mu\text{g/l}$ is.
- Categorie 2 (geel), met 95% betrouwbaarheid dat de concentratie $<1,0 \mu\text{g/l}$ is.
- Categorie 3 (rood), de concentratie kan enorm variëren.
- Categorie 4 (oranje), met 95% betrouwbaarheid dat de concentratie $>1,0 \mu\text{g/l}$ is.

In figuur 6 en 7 is de concentratieverdeling van aangetoonde doelstoffen in winning Holten en Engelse Werk voor 1e t/m 3e kwartaal 2014 opgenomen.



Figuur 6: concentratieverdeling van aangetoonde doelstoffen in winning Holten voor 1^e t/m 3^e kwartaal 2014, uitgesplit in positieve en negatieve ionisatie. De vier clusters van links naar rechts zijn winput 1972-24, winput 1985-33, nafiltraat richting Goor en gez. Ruwwater.

Uit de resultaten is het duidelijk dat de ruw waterstrengen verontreinigd zijn met een groot aantal verbindingen. De verschillen in aantallen tussen de drie kwartaalmonsters kunnen voortkomen uit de volgende zaken:

- Verschil in gevoeligheid van de detector op de verschillende analysedagen.
- Invloed van monsternamen, omdat de blanco fles op het laboratorium gevuld wordt kan een verschil optreden in de gevonden componenten.
- De samenstelling van het gezamenlijk ruw-water en reine water is afhankelijk van welke bronnen hebben aangestaan.

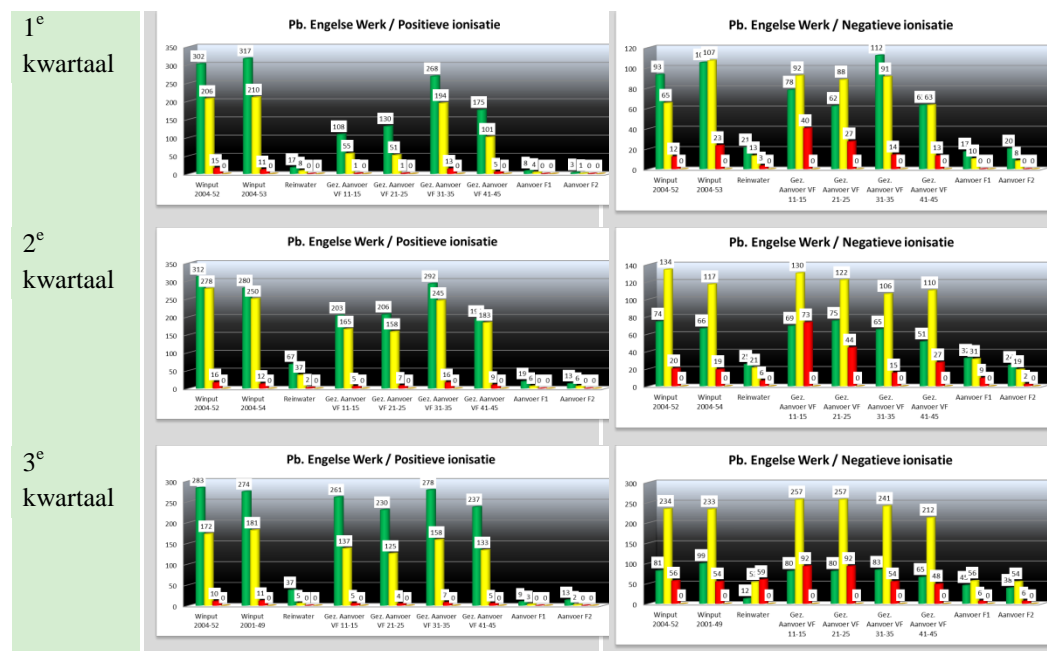
Uit het onderzoek van het 2^e kwartaal is naar voren gekomen dat in winningsput 1972-24 een onbekende verbinding met $[M+H]^+ = 191,9974$ en retentietijd 13,3 min is gevonden die in categorie 3 valt. De onbekende verbinding wordt ook aangetoond in het gezamenlijke ruw-water (categorie 2) en in het reine water richting productielocatie Goor (categorie 2) en in het reine water van productielocatie Goor (categorie 1). De onbekende verbinding wordt niet aangetroffen in winningsput 1985-33. In het 3^e en 4^e kwartaal wordt deze onbekende verbinding telkens weer gevonden.

In de beschikbare bibliotheek komt het spectrum van de onbekende verbinding zeer goed overeen met de stof clopidol met de bruto-formule $C_7H_7Cl_2NO$. Deze stof wordt veel gebruikt als geneesmiddel in diervoeder. Op grond van internetinformatie werd verwacht dat clopidol met deze analysemethode analyseerbaar zou moeten zijn, waarbij de verwachte retentietijd overeenkomt met de gevonden retentietijd. Clopidol is aangeschaft en uiteindelijk is de onbekende verbinding geïdentificeerd als clopidol.

De geschatte Clopidol concentratie in winningsput 1972-24 is 0,1 µg/l, in het gezamenlijke ruw-water circa 0,01 µg/l en in het reine water richting productielocatie Goor circa 0,01 µg/l. De gevonden Clopidol concentratie van circa 0,01 µg/l in het reine water is ver beneden de norm voor antropogene stoffen van 1,0 µg/l water.

5.1.3 Screening onbekenden Pb. Engelse Werk

De winning Engelse Werk ligt aan de zuidkant van Zwolle juist ten noordoosten van de IJssel. Het is een semi-spanningswater winning. Dit betekent dat het gewonnen water afkomstig is uit een gedeeltelijk afgesloten watervoerend pakket. Het grondwater uit het ondiepere pakket is overwegend sterk kalkhoudend, Fe-gereduceerd en is sterk beïnvloed door de IJssel en bodemverontreinigingen in het stedelijk gebied. Het grondwater uit het diepe pakket is kalkhoudend en zowel oxisch- als sulfaat-gereduceerd en zout. Er is vrijwel geen beïnvloeding door menselijke activiteiten. De zuivering van het grondwater bestaat uit een anaërobie nano-filtratie, snel-filtratie, actiefkoolfiltratie en beluchting. Winningsput 2004-52 is als meest bedreigde en winningsput 2005-53, 2004-54 en 2001-49 zijn als minst bedreigde aangewezen.



Figuur 7: concentratieverdeling van aangetoonde doelstoffen in winning Engelse Werk voor 1e t/m 3e kwartaal 2014, uitgesplit in positieve en negatieve ionisatie. De negen clusters van links naar rechts zijn winput 2004-52, winput 2001-49, reinwater, Gez. Aanvoer VF 11-15, Gez. Aanvoer VF 21-25, Gez. Aanvoer VF 31-35, Gez. Aanvoer VF 41-45, aanvoer F1 en aanvoer F2.

Uit het onderzoek van het 2^e kwartaal is naar voren gekomen dat in winningsput 2004-52 een onbekende verbinding met massa $[M+H]^+ = 198,1340$ en met retentietijd 13,0 min is gevonden die in categorie 3 valt. De onbekende verbinding wordt ook aangetoond in winningsput 2005-53 en de gezamenlijke ruw-water strengen (categorie 2 en 3). De onbekende verbinding wordt niet aangetroffen in aanvoer F1 en F2 (diepe pakket) en in het reine water. In het 3^e en 4^e kwartaal wordt deze onbekende verbinding telkens weer gevonden.

In de beschikbare bibliotheek komt het spectrum van de onbekende verbinding zeer goed overeen met de stof Atrazine-2-hydroxy met de bruto-formule $C_8H_{15}N_5O$. Deze stof is een metaboliet van het veel gebruikte bestrijdingsmiddel atrazine wat inmiddels verboden is als gewasbestrijdingsmiddel in de Europese Unie. Atrazine-2-hydroxy is aangeschaft en uiteindelijk is de onbekende verbinding geïdentificeerd als atrazine-2-hydroxy. De geschatte concentratie in beide winningsputten ligt tussen de 2-3 $\mu\text{g/l}$. De zuivering van Engelse Werk verwijdert deze metaboliet tot beneden het detectieniveau.

Uit het onderzoek van het 2^e kwartaal is naar voren gekomen dat in het reine water een onbekende verbinding met $[M+H]^+ = 218,1382$ en met retentietijd 10,5 min is gevonden die in categorie 2 valt. Deze onbekende verbinding is in hogere concentraties gevonden in beide winningsputten (categorie 3) en in de vier ruwwaterstrengen (categorie 2 en 3). De onbekende verbinding wordt niet aangetroffen in Aanvoer F1 en F2 (diepe pakket). De onbekende verbinding heeft waarschijnlijk bruto formule $C_{10}H_{19}NO_4$, maar is niet geïdentificeerd. In het 3^e kwartaal is de concentratie in het reine water beduidend hoger dan in het 2^e kwartaal omdat in de vier ruwwaterstrengen de gemiddelde concentratie beduidend hoger is. Met nanofiltratie en actief kool filtratie wordt deze onbekende verbinding niet verwijderd.

5.1.4 Screening onbekenden Pb. Zutphen

De kracht van de screeningsmethode is dat achteraf zeer eenvoudig naar een potentiële bedreiging gezocht kan worden in ruwe databestanden die eerder gegenereerd zijn met de massaspectrometer. Als voorbeeld van een dergelijke retrospectieve analyse is onderzocht of de stof gabapentine (anti-epilepticum), waarvan door het KWB in Berlijn was gemeld dat deze sinds enige tijd in de Rijn wordt aangetroffen, ook in de bedreigde winning Zutphen voorkomt.

Op internet is onderzoek gedaan of gabapentine analyseerbaar is met de doelstoffen methode op basis van LC-MS/MS (Triple TOF 5600⁺). De conclusie is dat gabapentine ($C_9H_{17}NO_2$) analyseerbaar is met deze methode. De log Kow is -1,37 en Cas nr. 60142-96-3. Met de beschikbare bruto formule $C_9H_{17}NO_2$ kon vrij eenvoudig alle ruwe data doorzocht worden op de aanwezigheid van gabapentine. In productielocatie Zutphen is gabapentine aangetoond met een retentietijd van 11,9 min en een massa afwijking van <2 ppm, een isotopenpatroon afwijking van <5%, een spectrumovereenkomst van > 95% en de "Formula finder" komt met de bruto formule $C_9H_{17}NO_2$. Op grond van deze bevindingen is gabapentine aangeschaft en kon de onbekende piek definitief geïdentificeerd worden als gabapentine. In het reine water van Pb. Zutphen is een concentratie van 0,03 µg/l aangetroffen, ook op andere productielocaties wordt deze stof aangetroffen. Gabapentine wordt momenteel gevalideerd met de reguliere LC-MS/MS doelstoffen methode (positieve ionisatie).

5.2 Conclusie

De eerste resultaten van de screening van kwetsbare winningen zijn tijdens het gezamenlijke overleg over de voortgang gepresenteerd.

De resultaten voor de doelstoffen, waaronder bestrijdingsmiddelen en metabolieten, leveren ruwweg een zelfde beeld op als resultaten van de metingen met specifieke methoden.

Het screeningsonderzoek met accurate massa MS heeft zijn meerwaarde op een aantal punten laten zien.

De resultaten van de drie kwartalen van de twee pompstations laten zien dat niet altijd een duidelijk verschil aanwezig is tussen de verontreinigde en de minst verontreinigde winput. Uit de resultaten is het duidelijk dat de ruwwaterstrengen verontreinigd zijn met een groot aantal verbindingen en dat deze voor het merendeel door de zuivering worden verwijderd. Er blijken altijd verbindingen te zijn die niet worden verwijderd. In een aantal gevallen zijn nieuwe onbekende verbindingen aangetoond in reinwater die niet in het ruwe water zijn aangetroffen.

Met de screenings methode zijn een aantal voor het waterbedrijf onbekende relevante stoffen geïdentificeerd.

Op basis van de resultaten van het ruwe en reine water van kwetsbare winningen blijkt dat het goed mogelijk is aangetroffen componenten in het gehele proces te volgen, van individuele pompput naar gemengd ruw, in proceswater na diverse zuiveringstappen en in drinkwater. Het gros van de aanwezige stoffen wordt tijdens de zuivering (deels) verwijderd.

Een grote kracht van deze methode is, dat het mogelijk is om achteraf gericht doelstoffen op te sporen in de al geanalyseerde monsters en dat met een goede bibliotheek met spectra het een stuk makkelijker is om voor onbekende componenten een goede kandidaat te vinden. Hierdoor is de stap naar volledige identificatie een stuk eenvoudiger geworden.

6 Eindworkshop

Op 3 december 2014 is een eindworkshop gehouden waar vertegenwoordigers van alle drinkwaterlaboratoria, RIVM en RWS en een gastspreker van IVM/VU Amsterdam aanwezig waren. Tijdens deze workshop zijn o.a. de resultaten van de validatie van deze nieuwe screeningstechniek via een verdiepende studie met praktijkmonsters met en zonder additie van doelstoffen- gepresenteerd en enkele resultaten getoond van de uitgevoerde screening van kwetsbare winningen van Vitens. Van de ruim 300 doelstoffen die waren toegevoegd aan deze praktijkmonsters, werd een groot aantal stoffen teruggevonden (circa 75 - 80 %). Dit aantal wordt mede bepaald door de wijze van uitvoering van de screeningsanalyse en de aard van de stoffen: zo werden meer polaire stoffen beter teruggevonden bij directe injectie van het watermonster. Ook werd zichtbaar dat de samenstelling van het watermonster (humuszuren) invloed heeft op de recovery van een aantal doelstoffen.

In Bijlage XVI zijn de agenda en de deelnemerslijst opgenomen.

De tijdens de workshop gehouden presentaties zijn als digitale bestanden beschikbaar.

7 Projectopbrengsten

Bij de start van het project zijn de beoogde opbrengsten vastgelegd in het projectplan (zie Bijlage 1). Deze zijn hieronder nogmaals opgesomd. Na de aansluiting van WLN in het derde kwartaal van 2013 bij dit project (als 'Speerpuntonderzoek' van WMD) zijn deze opbrengsten waar nog van toepassing vanaf dat moment verbreed naar Water Laboratorium Noord:

Opbrengsten:

1. Een overzicht van de huidige stand van zaken bij Vitens en KWR m.b.t. de brede chemische screening met accurate massaspectrometrie, dataverwerking en opslag van chemische data als resultaat van de startworkshop.
2. Implementatie van een gevalideerde brede screeningstechniek op basis van LC-MS met accurate massa meting in het Vitens laboratorium voor monitoring van de waterkwaliteit. Hiervoor is beschikbaar: een voorschrift voor de monsternamen bij brede screening, een beschrijving van een optimale voorbehandelingstechniek en toepassing daarvan in Vitens laboratorium.
3. Screeningresultaten van een 30-tal bedreigde Vitens winningen en opbouw van historie van fingerprints.
4. Geschikte software voor bewerking van meetdata naar informatie over de waterkwaliteit.
5. Vaststelling van de identiteit van enkele vaak aangetroffen stoffen.
6. Resultaten van een verdiepende studie waarin de beweging van verontreinigingsprofielen worden gevolgd.

Ad 1. Kennisuitwisseling over de stand van zaken van de implementatie van een LC-accurate massa-MS screeningstechniek heeft aan het begin van het project plaatsgevonden middels de organisatie van een startworkshop. In een later stadium, o.a. bij het validatieonderzoek voor doelstoffen en de verdiepende studie, zie bijlage 4.

Uit een vergelijking van de gehanteerde methoden blijkt dat er nog aanzienlijke verschillen in werkwijze zijn en verdere harmonisatie mogelijk en gewenst is, o.a. ten aanzien van voor de uitkomsten bepalende factoren als injectietechniek, LC-condities, en dataverwerking. Dit laatste mede om uitwisselbaarheid van data mogelijk te maken. Er is gezamenlijk een monsternamenprotocol opgesteld, mede op basis van onderzoek naar procedure blanco's en effecten van voorbehandeling van monsternamenmateriaal (monsterflessen).

Ad 2. Implementatie van deze screeningstechniek in beide laboratoria heeft plaatsgevonden, maar is nog niet voltooid. Met name de harmonisatie (bepaling van Kretindex op basis van gezamenlijk gekozen referentiestoffen en validatie (prestatiekenmerken voor een set gekozen targetstoffen die vaak worden aangetroffen) is nog niet afgerond en de verwerking van data met uniforme software is nog niet gerealiseerd.

Ad 3. Er is een start gemaakt met het uitvoeren van een screening van de waterkwaliteit op een selectie van kwetsbare winningen bij Vitens en in beperkte mate bij WMD. Bewerken en uitwerken van de opgenomen datafiles tot een algemeen waterkwaliteitsprofiel moet nog verder plaatsvinden.

Ad 4. Er heeft een vergelijkend test plaatsgevonden van beschikbare software voor de bewerking van de meetdata. Er zijn criteria opgesteld in de vorm van een pakket van eisen en gewenste functies. Met de ontwerper van het pakket, dat onafhankelijk van meetapparatuur toepasbaar is (MsMetrix), heeft overleg plaats gevonden over gewenste aanpassingen. Aanbevolen wordt om dit pakket gezamenlijk verder stapsgewijs te optimaliseren.

Ad 5. Aan de hand van opgenomen en opgeslagen data van watermonsters is Vitens er in geslaagd een aanwezige component te identificeren als het geneesmiddel gabapentine. Hiermee is de kracht van de nieuwe techniek aangetoond: met behulp van de opgenomen spectra kan makkelijk achteraf worden gezocht naar de aanwezigheid van specifieke verbindingen op basis van de accurate massa waardoor identificatie van tot dan toe aangetroffen onbekende componenten vergemakkelijkt wordt. Ook kon met behulp van bibliotheek met MS-gegevens clopidol worden geïdentificeerd. Identificatie van aanwezige onbekende stoffen zonder aanvullende informatie blijft echter vaak nog een ingewikkeld en kostbaar proces.

Ad 6. Op basis van de resultaten van de verdiepende studie en de eerste meetronden uitgevoerd in het ruwe en reine water van kwetsbare winningen blijkt dat het goed mogelijk is aangetroffen componenten in het gehele proces te volgen, van individuele pompput naar gemengd ruw en na zuivering in drinkwater. Het gros van de aanwezige stoffen wordt tijdens de zuivering (deels) verwijderd. De verschillen in resultaten van metingen in water van niet verontreinigde winputten en putten waarvan bekend is dat zij verontreinigd zijn, moeten verder onderzocht worden om een duidelijk beeld te verkrijgen van de herkomst van aangetroffen stoffen, bijvoorbeeld of zij van antropogene herkomst dan wel van natuurlijke oorsprong zijn.

Tijdens de workshop die als afronding van het project is georganiseerd zijn de belangrijkste resultaten van het project gedeeld met vertegenwoordigers van andere waterlaboratoria, RIVM en RWS. Daar zijn ook aanbevelingen gedaan om in een vervolgproject de gezamenlijke ontwikkeling van software en het opstellen van protocollen voor validatie vorm te geven.

8 Referenties

1. Hogenboom, A.C.; Van Leerdam, J.A.; De Voogt, P. (2009). Accurate mass screening and identification of emerging contaminants in environmental samples by liquid chromatography-LTQ FT Orbitrap mass spectrometry. *J. Chrom. A* 2009, 1216, 510-519.
2. Laak, T.L. Ter; Puijker, L.M.; van Leerdam, J. A.; Raat, K. J.; Kolkman, A.; de Voogt, P.; van Wezel, A. P. (2012). Broad target chemical screening approach used as tool for rapid assessment of groundwater quality. *Sci. Tot. Environ.* 2012, 427-428, 308-313.
3. Rosa Sjerps, Dennis Vughs, Ton van Leerdam, Thomas ter Laak en Annemarie van Wezel, 'Suspect screening' voor datagestuurde prioritering van stoffen in (bronnen van) drinkwater. H2O, 2015
4. Regeling van de Staatssecretaris van Infrastructuur en Milieu van 14 juni 2011, nr. BJZ2011046947 houdende nadere regels met betrekking tot enige onderwerpen inzake de voorziening van drinkwater, warm tapwater en huishoudwater (Drinkwaterregeling).
5. I. Bobeldijk, P. G. M. Stoks, J. P. C. Vissers, E. Emke, J. A. van Leerdam, B. Muilwijk, R. Berbee and T. H. M. Noij, *Journal of Chromatography A*, 2002, 970, 167-181.
6. Annemieke Kolkman, Erik Emke, Gerard Stroomberg, Henk Ketelaars, HPLC-UV-screening: geharmoniseerde analysemethode voor efficiënte waterkwaliteitsbewaking. H2O, juli 2013.

Bijlage I Projectplan

Projectnaam		Versie
Implementatie LC-MS screeningstechnieken voor monitoring bedreigde winningen		25 april 2013
Component	Onderzoeksthema	Budget (k€)
Speerpuntonderzoek	Waterkwaliteit	€ 225.000
Opdrachtgever	Contactpersoon opdrachtgever	Startdatum project
Rik Thijssen (Vitens)	Wouter van Delft	1-4-2013
Projectmanager KWR	Contactpersoon KWR	Einddatum project
Merijn Schriks	Leo Puijker	31-12-2014

Projectomschrijving

Het gezamenlijk doorontwikkelen en implementeren van brede chemische screening voor monitoring van de waterkwaliteit, en het valideren hiervan door het toepassen op de bedreigde winningen van Vitens.

Aanleiding

Binnen de bestaande wettelijke meetprogramma's wordt een groot aantal chemische doelstoffen regelmatig gescreend. De aanpak is kostenintensief omdat er verschillende gevalideerde analysemethoden nodig zijn om de diverse chemische stoffen te kunnen analyseren. Daarbij blijven er vele stoffen buiten beeld, omdat alleen de aanwezigheid van de geselecteerde doelstoffen in kaart wordt gebracht. Met behulp van recent ontwikkelde brede chemische screeningstechnieken wordt een completer beeld van de chemische waterkwaliteit verkregen. Daarnaast komen er steeds meer effectgerichte testen (bio-assays) beschikbaar. Met behulp van deze testen kan de aanwezigheid van mogelijke schadelijke effecten in een monster, zoals mutageniteit of een verstoring van de hormoonhuishouding, worden vastgesteld. Met behulp van de combinatie van chemische brede screening en de effectgerichte testen wordt een vollediger beeld van de waterkwaliteit verkregen dan met onderzoek van specifieke stoffen.

In het kader van het bedrijfstakonderzoek en in nauwe samenwerking met waterbedrijven binnen het thema 'Duurzaam veilig water' is door KWR dergelijk breed screenend onderzoek met chemische analysetechnieken en effectgerichte testen (bio-assays) uitgevoerd. Hierbij is een beeld verkregen van de kwaliteit van verschillende soorten ruwwaterbronnen en het daaruit geproduceerde drinkwater.

In dit projectvoorstel zal de door KWR opgedane kennis over brede screening met LC-accurate massaspectrometrie worden ingebracht. Samen met de ervaring die het Vitens laboratorium met screeningmethoden heeft opgedaan zal een doorontwikkeling plaatsvinden naar een meetstrategie die een meerwaarde heeft boven de nu beschikbare doelstofanalysemethoden. Bedreiging van de bronnen voor drinkwater, voor grondwater onder andere als gevolg van potentieel ernstige bodemverontreiniginglocaties, zijn de laatste maanden groot in beeld geweest in de pers. Het is belangrijk voor Vitens om haar bedreigde winningen structureel in beeld te krijgen. Dit vraagt een proactieve houding.

Doel

Het doel van het onderzoek is het opzetten van een meer effectieve, snellere en goedkopere screening van de waterkwaliteit van bronnen voor drinkwater. Deze screening moet de kans sterk verminderen dat stoffen in drinkwaterbronnen onopgemerkt blijven. Dit gebeurt door middel van een versterkte samenwerking tussen KWR en Vitens bij het implementeren van een adequate en breed gedragen screeningsstrategie, die de komende jaren kan worden ingezet om betere invulling te geven aan het meetprogramma dat staat beschreven in het Drinkwaterbesluit. Deze screeningsstrategie zal toegepast worden op een 30-tal kwetsbare winningen van Vitens. Het gaat daarbij met name om grondwaterwinningen die bedreigd worden door potentieel ernstige bodemverontreinigingslocaties. Deze gegevens zullen worden gebruikt om de meetstrategie te valideren, en voor Vitens een beeld op leveren van de waterkwaliteit van zijn kwetsbare winningen en een indicatie van de tijdspaden voor de bedreiging. Dit zal waar nodig aanleiding zijn om pro-actief maatregelen te treffen.

De stip op de horizon is om de analyse van specifieke stoffen te vervangen door de combinatie van chemische en biologische monitoring en op deze manier de waterkwaliteit te evalueren. Hiervoor zal een gelijkwaardigheidsverklaring van de methoden vanuit het bevoegd gezag nodig zijn.

Activiteiten

De activiteiten zijn onder te verdelen in 6 fasen:

1. *Startworkshop*
 - a. Organiseren van een workshop waarin de huidige ervaring en kennis over monsternamen, monstervoorbewerking, opzet brede chemische screening met accurate massa spectrometrie, MS-database, dataverwerking en opslag van brede chemische data van Vitens en KWR wordt uitgewisseld. Deze kennis wordt als vertrekpunt genomen voor het project.
 - b. Vaststellen van randvoorwaarden waaraan de te ontwikkelen methode moet voldoen zoals: stofgroepen, kwalitatieve en kwantitatieve prestatiekenmerken, kwaliteitsborging, validatiecriteria, aansluiting met effectgerichte testen.
2. *Optimaliseren en vaststellen technieken*
 - a. Vaststellen van een werkwijze voor monsternamen, inclusief gebruik van speciaal gereinigde monsterflessen en materialen.
 - b. Vergelijk van de KWR en Vitens methoden (LC-MS analyse na SPE en LC-MS analyse na directe injectie) op basis van data die al aanwezig is, en eventueel door middel van doormeten van watermonsters met de verschillende analysetechnieken.
 - c. Overleg over resultaten.
 - d. Keuze van screeningmethode en dan overdracht van een screeningsmethode bij Vitens.
 - e. Besluitvorming analyseaanpak.
3. *Verwerking van de meetdata*

Onderzoek naar de juiste programmatuur om statisch significante en relevante veranderingen in de waterkwaliteit vast te stellen. Hierbij is het van belang om antropogene stoffen in kaart te brengen tegen een achtergrond van natuurlijke stoffen, in eerste instantie zonder de stoffen te identificeren. Bij voorkeur wordt hiervoor een programma gebruikt dat onafhankelijk is van de fabrikant. Met een statistische techniek zoals Principale Componenten Analyse (PCA) worden verdachte verbindingen die richting kunnen geven aan een nader onderzoek. Deze

methodiek moet een duidelijke indicatie geven welke onbekende pieken relevant zijn om te identificeren.

De datasets van ruw en rein water moeten op significante verschillen worden onderzocht. Stoffen die wel in het ruw water zitten maar door de zuivering worden verwijderd worden zichtbaar gemaakt, evenals eventuele metaboliëten die niet in het ruw water maar wel in het reinwater aanwezig zijn

- a. Programma van eisen opstellen aan software om data statistisch te verwerken; wat moet de meerwaarde van deze software zijn.
 - b. Meetprotocol opstellen waarmee er kan worden getoetst of de software kan wat je wilt.
 - c. Voor en nadelen van de verschillende softwarepakketten in kaart brengen.
 - d. Testen van het statistisch software pakket.
 - e. Besluitvorming softwarepakket.
4. *Screening van circa 30 kwetsbare Vitens winningen*
- a. De bemonstering van 30 kwetsbare winningen en analyse met LC-accurate MS zal door Vitens worden uitgevoerd met ondersteuning van KWR. Alle meetgegevens worden vastgelegd in een Vitens-database, welke gekoppeld wordt aan de bestaande MS-database die bij KWR is opgebouwd. De metingen worden verspreid over 2013 en 2014. De metingen worden in triplo uitgevoerd en in totaal 4x herhaald zodat er een historie van meetgegevens per winning ontstaat en de gegevens statistisch betrouwbaar kunnen worden verwerkt.
 - b. Statistische toetsen van meetdata.
 - c. Uitwerking van de resultaten en omzetten van de meetdata in informatie over de waterkwaliteit.
 - d. Vaststellen van bekende en onbekende stoffen in de monsters
5. *Validatie van meetstrategie*
- a. Onderzoek van de robuustheid van de ontwikkelde meetmethode d.m.v. interlaboratorium onderzoek. Hiertoe worden enkele watermonster parallel bij zowel Vitens als KWR gemeten met een ander instrument en resolutie. Aandachtspunten zijn:
 - *Vergelijk van doelstoffen (bijv. na additie)*
 - *Vergelijk van de aangetoonde onbekende stoffen*
 - *Berekenen van aantoonbaarheids- en rapportagegrens*
6. *Verdiepende screening op geselecteerde locaties*
- a. Uitvoeren van een verdiepingsstudie op een 2-tal winningen door bemonstering van zowel peilbuizen, waarnemingsfilters, pompputten, gemengd ruwwater en rein water. Kan de fingerprint van het water van een vuilstort zichtbaar worden gemaakt in de fingerprint peilbuizen, waarnemingsputten.
 - b. Naast de brede chemische screening worden ook tegelijk met dezelfde methode doelstoffen geanalyseerd. Deze resultaten worden gebruikt voor een vergelijkend onderzoek van brede chemische screening en doelstoffeanalyse resultaten en omzetten van de meetdata in informatie over de waterkwaliteit.
7. *Eindworkshop, rapportage en draagvlak creëren*
- a. Houden van een eindworkshop waarbij alle resultaten van het onderzoek overzichtelijk worden gepresenteerd.

- b. Het organiseren van een workshop bij RIVM om de inzichten met betrekking tot brede screening te presenteren met als doel om een eerste aanzet te geven voor een wettelijke verankering van deze aanpak
- c. Vastleggen van procedures en analytische aanpak
- d. Met het oog op de gewenste beleidsverankering, publiceren in H20.

Opbrengsten

1. Een overzicht van de huidige stand van zaken bij Vitens en KWR m.b.t. de brede chemische screening met accurate massa spectrometrie, dataverwerking en opslag van chemische data als resultaat van de startworkshop.
2. Implementatie van een gevalideerde brede screeningstechniek op basis van LC-MS met accurate massa meting in het Vitens laboratorium voor monitoring van de waterkwaliteit. Hiervoor is beschikbaar: een voorschrift voor de monsternamen bij brede screening, een beschrijving van een optimale voorbehandelingstechniek en toepassing daarvan in Vitens laboratorium.
3. Screeningresultaten van een 30-tal bedreigde Vitens winningen en opbouw van historie van fingerprints.
4. Geschikte software voor bewerking van meetdata naar informatie over de waterkwaliteit.
5. Vaststelling van de identiteit van enkele vaak aangetroffen stoffen.
6. Resultaten van een verdiepende studie waarin de beweging van verontreinigingsprofielen worden gevolgd.

Binnen het BTO thematisch onderzoek Nieuwe meetmethoden en Sensoring (NM&S) en het Demeau project wordt gewerkt aan de optimalisatie en validatie van een set van effectgerichte biologische testen. Deze testen vormen een onderdeel van een integrale monitoringstrategie. De uitkomsten van dit onderzoek zullen naar verwachting in de loop van 2014 beschikbaar zijn en door middel van een workshop bij Vitens gepresenteerd worden.

De resultaten van het project zijn bedoeld voor management en medewerkers van Vitens die verantwoordelijk voor of betrokken zijn bij onderzoek betreffende de kwaliteit van de grondstof en toegepaste waterbehandelingstechnieken. Door middel van een workshop in 2014 zullen resultaten van dit speerpuntonderzoek gepresenteerd worden aan deze betrokkenen.

Het creëren van een breed draagvlak voor een nieuwe meetstrategie en implementatie wordt bereikt door:

1. Gezamenlijke uitvoering van het project door Vitens met ondersteuning van KWR;
2. Het vroegtijdig betrekken van het RIVM;
3. Betrokkenheid van verschillende Vitens medewerkers (laboratoriumpersoneel) bij het project;
4. Bespreken en vastlegging van resultaten en voortgang van het project is een onderdeel van de gevolgde werkwijze, daarnaast vindt 4 maal een tussentijdse evaluatie en bijsturing door het projectteam plaats;
5. Presentatie van resultaten aan andere drinkwaterlaboratoria en RIVM.

Samenwerkingspartners

Het project wordt volledig in nauwe samenwerking tussen Vitens en KWR uitgevoerd, waarbij beide bedrijven grofweg een vergelijkbare inspanning leveren.

Projectteam, projectmanagement

Vitens:

Wouter van Delft (projectleiding)
Bernard Bajema (projectcoördinatie)
Ronny Bosch (chemisch analist)
Andre Berg e.a. (chemisch analist)

KWR:

Leo Puijker (projectleider)
Merijn Schriks (projectmanager)
Annemieke Kolkman (analytisch chemicus)
Ton van Leerdam (analytisch chemicus)
Dennis Vughs e.a. (chemisch analist)
Pim de Voogt (kwaliteitsborging)

Budgetten en looptijd

Het project wordt in de periode 2013 -2014 uitgevoerd. In de Bijlage “begroting en planning SPO Vitens 2013-2014.xls” staan de budgetten genoemd die concreet door KWR worden besteed aan de verschillende activiteiten. Er wordt benadrukt dat het project gezamenlijk met Vitens wordt uitgevoerd. De kosten van Vitens medewerkers zijn buiten de begroting gelaten, maar ruwweg kan worden gesteld dat Vitens een vergelijkbaar bedrag bijdraagt aan het project door het beschikbaar stellen van 2 fte's aan laboratoriumpersoneel en monsternemers.

Bijdragen (k€)	2013	2014
BTO speerpuntonderzoek	94.000	131.000
Cofinanciering		
Totaal	94.000	131.000

Kostenraming (k€)	2013	2014
kosten KWR (per team):		
Microbiologie		
Lab Microbiologie		
Chemische waterkwaliteit	44.000	50.000
Lab Chemie	50.000	66.000
Drinkwaterbehandeling		
Waterinfrastructuur		
Geohydrologie		
Ecohydrologie		
Industrie, afvalwater en hergebruik		
Kennisnetwerken en toekomstverk.		
Analyses/overige labkosten		
Onvoorzien		15.000
Totaal	94.000	131.000

Bijlage II Programma startworkshop

Programma workshop Vitens – KWR

Speerpuntonderzoek: 'Implementatie LC-MS screening'

Plaats: Waterhuis Nieuwegein, zaal 5.

Datum: 23 april 2013

9.30-10.00 uur	Ontvangst
10.00-10.15 uur	Welkom en doel van de dag door Wouter van Delft en Leo Puijker
10.15-10.30 uur	Monitoring waterkwaliteit: historisch overzicht Leo Puijker (KWR)
10.30-11.00 uur	Inleiding Monstervoorbewerking Ronny Bosch (Vitens), Annemieke Kolkman (KWR) Aandachtspunten: <ul style="list-style-type: none">• Directe injectie versus SPE• Gegevens 3iTOX• Conservering (pH, houdbaarheid etc.)• Contaminatiebronnen• Materiaal flessen• Aansluiting met toxiciteitsmetingen
11:00-11:20 uur	Discussie Monstervoorbewerking
11.20-12.10 uur	Opzet brede screening Presentatie Bernard Bajema (Vitens): aansluiting met drinkwaterbesluit Presentatie Ronny Bosch (Vitens): Vitens methode Presentatie Dennis Vughs (KWR); KWR methode Aandachtspunten: <ul style="list-style-type: none">• LC-condities (kolom, type, deeltjes, lengte, gradiënt, temperatuur)• MS-condities (scan profiel, triggered/scheduled etc.)• Know target/unknown target/ unknown-unknown

- Kwaliteitsborging (scoringspercentage)
- Vergelijkend onderzoek
- Methode moet apparaat/software onafhankelijk
- Minimale resolutie
- Interne standaarden
- Synchronisatie van retentietijden
- Normen voor AG en RSD
- Identificatiepunten
- Validatie van methode
- Aansluiting met drinkwaterbesluit

12:10 -12:30 uur	Discussie opzet brede screening
12.30-13.30 uur	Lunch in bedrijfsrestaurant
13.30-14.00 uur	Opslag van accurate massa gegevens
	Ronny Bosch (Vitens), Piet Speksnijder (KWR)
	Aandachtspunten:
	<ul style="list-style-type: none"> • Opslag ruwe data (1 Gb per analyse) • Beschikbaarheid voor PCA • Welke databases beschikbaar • Database gevonden componenten • Bibliotheek
14.00 – 14.20 uur	Discussie opslag accurate massa gegevens
14.20-15.10 uur	Dataverwerking chemische analyses
	Bernard Bajema (Vitens), Ton van Leerdam (KWR)
	Aandachtspunten:
	<ul style="list-style-type: none"> • PCA; waarom, wat moet het opleveren • PCA; onafhankelijk pakket (+/-) • Meetprotocol toegespitst op PCA • Hoe gegevens rapporteren
15:10 – 15:30 uur	Discussie Dataopslag en verwerking
15.30-16.15 uur	Samenvatting, vervolgspraken, hoe en wanneer RIVM betrekken etc.
	Afsluiting door Wouter van Delft en Leo Puijker
16.15-17.00 uur	Afsluitend hapje en drankje

Bijlage III Verslag startworkshop

Vergadering:	Workshop SPO Vitens
Vergadering nummer:	01
Secretaris:	Piet Speksnijder
Datum:	23 april 2013
Stukken:	-

Nr	Agendapunt en besluit/actie	Stuknummer
1	Agendapunt Programma workshop Vitens - KWR	01
2	Verslag Workshop Speerpuntonderzoek "Implementatie LC-MS screening" Gehouden op 23 april 2013 bij KWR Nieuwegein	02

Vitens: Wouter van Delft, Bendert de Graaf, Saskia Ziel, André Berg, Ronny Bosch en Bernard Bajema.

KWR: Leo Puijker, Ton van Leerdam, Dennis Vughs, Annemieke Kolkman en Piet Speksnijder.

10.20 – 10.30 u Opening en welkom door de dagvoorzitter Wouter van Delft. Vitens heeft KWR gevraagd LC-MS screeningstechnieken voor monitoren bedreigde winningen te implementeren. Dit kan gerealiseerd worden in een Speerpuntonderzoek.

Door het grote aantal meetverplichtingen van organische parameters is dit een zeer arbeidsintensieve en kostbare aangelegenheid. Het aantal te meten parameters neemt voortdurend toe, denk hierbij aan gebruik landbouwbestrijdingsmiddelen, geneesmiddelen, industriële lozingen en allerlei nieuwe bedreigingen voor de drinkwaterwinning.

Om de problematiek en de mogelijkheden duidelijk te krijgen is deze Workshop georganiseerd met diverse presentaties van zowel Vitens als van KWR medewerkers.

Het einddoel is een screeningsmethode te ontwikkelen welke inzetbaar is op de Waterlaboratoria welke in de toekomst de huidige arbeidsintensieve analysemethoden voor een groot deel kan vervangen.

Deze nieuwe LC-MS screeningsmethode zal worden ingezet voor monitoring van organische doelstoffen met kwantificering en het kwalitatief aantonen van nieuwe onbekende verbindingen.

De toekomstwens van Vitens hierbij is:

- Goede opzet, effectief en kostenbesparend voor (on)bekende micro's, opvallen/registreren
- 30-tal bedreigde winningen bij Vitens
- Hoopvol, kans op succes door samenwerking in dit project
- Plan van aanpak/keuzes maken
- Toekomst, nieuwe methode te verankeren in de wet.

Leo Puijker sluit aan om met deze Workshop de hoofdlijnen vast te stellen voor het project met een periode van 2 jaar (2013 -2014).

10.30 – 10.50 u Leo Puijker start zijn presentatie met een historisch overzicht en ervaring van brede screening zoals bij KWR uitgevoerd. Naast de ontwikkeling van methoden voor wettelijke parameters van het Waterleidingbesluit is er via het BTO aandacht geweest voor onbekende stoffen en trends in de waterkwaliteit. Op vele plaatsen in Nederland is onderzoek gedaan in waterwingebieden, grondwater, oppervlaktewater, duinfiltratie en drinkwater. Voor dit onderzoek zijn technieken zoals chromatografie met specifieke detectie en later met massaspectrometrie ingezet. Voor de vluchtige verbindingen dynamische- en statische headspace met gaschromatografie en voor de matig vluchtige verbindingen extractie (LLE en SPE) en gaschromatografie. Voor de polaire verbindingen werd hiervoor SPE met vloeistofchromatografie ingezet met UV en massaspectrometrie als detectie. Voor de inlaat- en proces bewaking is HPLC-UV Fingerprint ontwikkeld en voor de onbekende stoffen LC-MS met accurate massa ingezet. Niet alleen de chemische analyse maar ook werd de vertaling gemaakt van tox-testen met Bio-assays zoals ER-Calux en Ames. De gezondheid risico's kunnen nu voor een groot deel in kaart worden gebracht en de schadelijke stoffen deels gemeten en geïdentificeerd.

In de afgelopen jaren is er veel gemeten, deze informatie moet gemakkelijk beschikbaar zijn om beleid te voeren. De huidige techniek kan ons hierbij helpen door deze data toegankelijk te maken en met slimme software hier de juiste informatie uit te halen.

Hierna volgt nog enige discussie wat de analysegrens moet zijn. Leo stelt voor ons te laten leiden door de tox-eigenschappen van de stoffen (TTC) en voor het overige een streefwaarde van 0,01 µg/l aan te houden. Vitens houdt voor bijv. de landbouwbestrijdingsmiddelen en metabolieten een concentratie aan welke 4x lager is dan het wettelijk vereiste van 0,1 µg/l zodat 0,02 µg/l een goede maat is.

10.50 – 11.25 u Ronny Bosch geeft vervolgens een presentatie "Screening naar bekenden en onbekenden (LC)", Conservering en monstervoorbewerking.

Wat zijn de voor- en nadelen van conservering?

Een algemene regel voor het conserveren van de watermonsters bestaat niet. Wat voor een verbinding goed is te conserveren kan voor een andere stof juist de afbraak naar een metaboliet bevorderen. Bij het niet conserveren kan dit effect juist optreden voor een andere groep van stoffen. We stellen ons de vraag wat het probleem is als we zonder conservering juist metabolieten aantreffen want bij onbekenden kun je nooit optimaal conserveren.

Verder geeft Ronny aandacht aan contaminatie, keuze monsterflessen, doppen, leidingmateriaal, zuiverheid oplosmiddelen en het gebruik van ultrapuur water (Milli-Q).

Is er monstervoorbewerking nodig, SPE off-line, kunnen we SPE on-line werken of is een directe waterinjectie voldoende? Hoe selectief is een SPE monstervoorbehandeling en is een directe waterinjectie wel gevoelig genoeg? We komen tot de conclusie dat er geen SPE materiaal beschikbaar is dat voor alle organische verbindingen geschikt is. SPE getest voor een groot aantal (333) verschillende stoffen wijst uit dat C-18 HD, SH-Resin en HLB als besten uit deze test komen. Hierbij worden dan max. 183 stoffen teruggevonden met een recovery >75%. Het elutiemiddel en pH spelen hierbij een grote rol.

On-line systeem met SPE automaat is te automatiseren en kostenbesparend maar vraagt om een behoorlijke investering, off-line SPE is arbeidsintensief en daarom kostbaar.

Directe waterinjectie (groot volume) heeft het voordeel dat de monstervoorbehandeling achterwege kan blijven en hierdoor kosten besparend is. Het nadeel is dat de gevoeligheid van de apparatuur een grote rol speelt en de matrixeffecten de gevoeligheid sterk kunnen beïnvloeden.

Als conclusie stelt Ronny het monster niet te conserveren, het monster direct zonder voorbehandeling te injecteren (1 ml) en bij onvoldoende gevoeligheid een on-line SPE toe te passen met een injectievolume van 10 ml.

11.25 - 11.45 u. Annemieke Kolkman presenteerde de monstervoorbewerking zoals bij KWR wordt uitgevoerd. Voor de brede screening wordt bij KWR sinds een aantal jaren een protocol (LOA-600) toegepast, een SPE off-line opwerking met aansluiting met toxiciteitsmetingen. Met deze SPE methode wordt 1 liter water in behandeling genomen wat na aanzuren tot pH 2,3 over SPE OASIS-HLB wordt geleid. Met deze SPE opwerking wordt een concentratiestap gemaakt van 1000. Met behulp van interne standaarden die aan het water worden toegevoegd (fenuron, chloroxuren en nuburon) en gedeutereerde interne standaarden aan het extract (benzotriazool-d4, atrazin-d5 en bentazon-d6) wordt een semi-kwantitatieve analyse uitgevoerd. De brede screening wordt bij KWR ingezet met de HPLC-LTQ-Orbitrap met accurate massa. In het protocol LOA-600 wordt een houdbaarheid van 7 dagen (koel en donker) aangehouden terwijl het aanzuren pas bij de SPE opwerking plaatsvindt, dus niet als conservering. Mogelijke contaminatiebronnen zijn: de inlagers (flessedop), monsternemer (care products) en het slangenmateriaal. Zorg ervoor dat er altijd een blanco wordt meegenomen (ultrapuur water) welke dezelfde procedure doorloopt als het monster, dit om artefacten vast te stellen.

De monsterflessen van donker glas of polypropyleen (invriezen) dienen goed gereinigd te zijn.

Voor de SPE is automatisering wenselijk voor de robuustheid, reproduceerbaarheid en kostenbesparing bij meerdere monsters. Bij KWR wordt hiervoor een SPE robot van Gilson toegepast.

Met deze werkwijze is er zowel een chemische analyse als een Bio-assay mogelijk in hetzelfde extract zodat er een directe herleidbaarheid is. De SPE recovery is echter niet voor alle componenten gelijk, over een breed scala aan stoffen is de recovery vastgesteld, gemiddeld voor alle componenten 61%.

Bij gebruik van SPE isoleert men echter altijd maar een deel van het totale pakket zodat er verbindingen zijn die niet of slecht geïsoleerd worden m.b.v. SPE. Annemieke stelt een hybride monstervoorbewerking voor, zodat zowel SPE opwerking als directe waterinjectie kan worden meegenomen in het Vitens project.

11.45 – 11.55 u. Beide presentaties gaven aanleiding tot discussie omdat met directe waterinjectie en met on-line SPE injectie op de analytische kolom bijzondere eisen aan de kolom stelt m.b.t. de belading en groot volume injectie van het watermonster. UHPLC is voor directe waterinjectie niet geschikt zodat er met klassieke HPLC gewerkt moet worden. HPLC heeft het nadeel dat het scheidend vermogen kleiner is waardoor de analysetijd groter is dan bij een UHPLC kolom. Verder gaf Ronny aan dat met een directe waterinjectie het streven is een analysegrens te bereiken van 20 ng/l of lager. Om de relatie met de toxiciteitmetingen te handhaven stelt Annemieke voor om naast de directe waterinjectie de SPE opwerking mee te nemen. Verder is het belangrijk vast te kunnen stellen wat de overlap tussen beide methoden is en wat we mogelijk missen. Voor de toekomst moet er een link blijven om naast een chemische analyse tevens een Bio-assay in te zetten van hetzelfde monster c.q. extract.

11.55 – 12.10 u. Bernard Bajema presenteert de screeningsmethode in het licht van het Drinkwaterbesluit. In de Drinkwaterregeling staat een beschrijving weergegeven waarin de wettelijke parameters worden genoemd met de analysemethoden en prestatiekenmerken. Om hieraan te voldoen zullen we de screeningsmethode zodanig moeten inrichten dat hieraan wordt voldaan. Het implementeren zal dan in overleg met inspectie tot stand kunnen komen, dit omdat er in het Drinkwaterbesluit ook alternatieve analysemethoden genoemd worden. Voor bekende stoffen uit het Drinkwaterbesluit zijn de prestatiekenmerken duidelijk, dit gaat echter niet op voor onbekende stoffen. De vraag is dan ook hoe de meetstrategie en de kwaliteitsborging te regelen? Een optie is om dit met interne standaarden of met representatieve stoffen via een scoringspercentage van de recovery te borgen.

De conclusie is dat het mogelijk moet zijn om de kwantitatieve analyse te vervangen door screeningsmethoden. De aantoonbaarheidsgrens van antropogene stoffen van 0,25 µg/l moet hiermee haalbaar zijn. Voor pesticiden en hun metabolieten is het voor een screeningsmethode een uitdaging om vanaf het niveau van 0,025 µg/l kwantitatief te meten. De borging van de kwaliteit voor onbekenden is hierbij zeker een uitdaging. De accreditatie volgens ISO 17025 zal hierbij ook betrokken moeten worden met het oog op het aanpassen/vervangen van de huidige criteria.

12.10 – 12.30 u. Dennis Vughs sluit de morgen door de KWR LOA-600 brede screening analyse te presenteren. De LOA-600 Screening is in 2006 ontwikkeld voor de LTQ-Orbitrap. De LOA-600 methode is opgebouwd voor doelstof screening en een screening naar onbekenden (non-target screening). De doelstof screening wordt semi-kwantitatief uitgevoerd t.o.v. een referentie standaard (1-punts). Bij de non-target screening wordt geen referentie standaard toegepast. Wel wordt een signaaldrempel toegepast t.o.v. 4% van de interne standaarden atrazine-d5 en bentazon-d6 op het niveau van 0,02 µg/l.

Voor de response correctie worden eveneens de interne standaarden atrazine-d5 en bentazon-d6 toegepast voor een inschatting van de concentratie. De analyse wordt uitgevoerd na een off-line SPE opwerking van 1 liter watermonster. Met een loop injectie van

10 µl extract en een klassieke C-18 reversed HPLC gradient (Milli-Q/acetonitril) chromatografische scheiding gedetecteerd met zowel DAD als met de LTQ-Orbitrap. De full scan resolutie is 60.000 FWHM met een Mass accuracy < 5ppm en een mass range van 50 - 1300 Da voor positieve en negatieve ionisatie. Voor het interface HPLC-MS wordt een verwarmd electrospray interface (HESI) ingezet. Fullscan met accurate massa en data dependent MS2 scan met nominale massa. Voor de indentificatie van onbekenden wordt een gemiddelde massa afwijking over een piek waargenomen <2 ppm t.o.v. de exacte massa van de theoretische waarde.

De minimale resolutie voor identificatie van onbekenden is >10.000 waarbij werd opgemerkt dat de minimale resolutie die nodig is om 13C isotoop en 33S isotoop van elkaar te scheiden >50.000 (m/z 200).

Naast de interne standaarden zoals genoemd worden extra interne standaarden (fenuron, chlooroxuron en neburon) toegevoegd voor het vaststellen van de relatieve retentietijd (KReti) dit om het vergelijk te vergemakkelijken met de HPLC-UV Fingerprint analyse.

LOA-600 Doelstoffen screening bestaat naast screening naar onbekenden ook uit een semi-kwantitatieve analyse van 60 doelstoffen met een rapportagegrens van 0,01 - 0,05 µg/l. Tevens voldoet deze methode aan de richtlijnen voor identificatie criteria (NTA 8379).

De data verwerking gebeurt met software van Thermo: Sieve, Formulator en ExactFinder.

De analysegrens van 0,02 µg/l is voor deze methode met een duidelijk gedefinieerde threshold goed uitvoerbaar. Het streven is om voor deze methode de analysegrens op 0,01 µg/l te brengen.

Naar aanleiding van deze presentaties volgt een discussie waar Wouter opmerkt dat vooraf de strategie helder moet zijn voor doelstoffen en naar onbekenden. Iedere voorselectie is een beperking, dus bij een screening geen beperkingen maar alle mogelijkheden open houden.

Uitgangspunt bij screening is, zoveel mogelijk meten: bij niets vinden -> geen nader onderzoek. Bij aantonen van componenten -> nader onderzoek, kwantificeren doelstoffen en voor (on)bekende stoffen een semi-kwantitatieve benadering van het concentratieniveau.

Dennis merkt verder nog op dat voor het identificeren van onbekende stoffen meer materiaal nodig is zodat het verder concentreren van het extract of een extra SPE opwerking met preparatieve chromatografie voor NMR en MS nodig blijft.

Verder is slimme software nodig om verschillen t.o.v. een referentiemonster te registreren en dataverwerking van onbekende stoffen uit te voeren.

12.30 - 13.15 Lunch

13.15 - 14.00 u. Ronny Bosch vervolgt de workshop met een presentatie over de Vitens methode Screening naar bekenden en onbekenden. Omdat de Vitens methode uitgaat van een 1 ml directe waterinjectie is de keuze van de analytische kolom beperkt tot een klassieke HPLC kolom. De kolom moet geschikt zijn voor polaire componenten, kolom moet voldoende volume (goede belaadbaarheid, diameter 4,6 mm) bezitten om direct een volume van 1 ml watermonster te injecteren. De retentietijd moet stabiel zijn nodig voor identificatie en software verwerking volgens PCA. Voor een goede scheiding is hierbij een lange kolom

vereist van 150 mm met deeltjesgrootte van 3 μm . Het nadeel is de lange analysetijd, als voordeel wordt genoemd de vrij brede pieken (6 – 12 sec) zodat er genoeg datapunten per piek zijn om deze met PCA software uit te werken. De analyse is robuust en heeft voldoende selectiviteit.

Het nadeel van een UHPLC analyse is dat de pieken smaller zijn (3 – 6 sec), waardoor er minder datapunten beschikbaar zijn en de matrix effecten een grotere rol spelen zodat de retentie niet stabiel is. Als voordeel is de korte analysetijd en een sterke reductie van de kosten door minder verbruik van de loopvloeistoffen. Voor de eluenseuze zijn methanol of acetonitril en water met mierenzuur of ammoniumacetaat een paar belangrijke variabelen. De afweging is optimale scheiding of extra gevoeligheid en een stabiele retentietijd zonder vorming van (ammonium)adducten.

Een TOF massaspectrometer heeft het voordeel dat er snel gescand kan worden maar is dit snel genoeg voor UHPLC chromatografie als er naast full scan ook naar de fragmenten (wisselende energieën) wordt gescand? Daarnaast zal er zowel in de positieve als in de negatieve mode worden gescand. Moet hiervoor een aparte analyse voor worden uitgevoerd of kan dit simultaan worden opgenomen met voldoende datapunten? Welke ionisatie techniek (interface) wordt ingezet, ESI of APCI?

De resolutie van de massaspectrometer voor accurate massa is belangrijk bij de analyse naar onbekenden, welke resolutie is minimaal vereist en wat mag de afwijking zijn?

Ook de keuze van de elementen is belangrijk voor het samenstellen van de bruto formule.

Al deze genoemde onderdelen zijn noodzakelijk om robuuste en goed reproduceerbare data te verkrijgen. Voor de verwerking van de ruwe data is goede software nodig voor bijv. "Principal Component Analysis" (PCA). De vraag hierbij is hoeveel analyses er minimaal nodig zijn en hoe groot de score moet zijn voor een betrouwbaar resultaat. Is hierbij een student-T toets wel geschikt?

Tenslotte stelt Ronny de vraag of een gezamenlijke database wenselijk is en zo ja hoe kunnen we daar vorm aangeven? Is de Kreti-index hiervoor geschikt?

Belangrijk hierbij is de keuze van de LC-kolom, de elutie middelen en het gebruik van interne standaarden.

We komen in de discussie tot de conclusie dat beide methoden (KWR en Vitens) voor- en nadelen bezitten. De toepasbaarheid met de tox-metingen en de gevoeligheid van de apparatuur hierbij een belangrijke rol speelt.

Voorgesteld wordt om hierin keuzes te maken voor:

- Injectie methode
- Software
- Kolom

14.00 – 14.25 u. Voor het verwerken van de verkregen data zijn bij de opslag van accurate gegevens de opslagcapaciteit en de toegankelijkheid belangrijke onderdelen. Piet Speksnijder gaf over dit onderwerp de presentatie "Implementatie LC-MS screening, data opslag HRMS". Bij de productie van ons drinkwater is een dicht bevolkt land zoals Nederland hebben we rekening te houden met vele factoren die van invloed kunnen zijn. Ligt het

waterwingebied in een agrarisch gebied, is er veel industrie, stad of dorp of is het een natuurlijk gebied. In het kader hiervan doen wij onderzoek naar nieuwe bedreigingen, van bron tot tap. De vraag is of onze analyses hierop voldoende zijn ingericht door zoveel mogelijk doelstoffen te analyseren of kunnen we met een brede screening volstaan? In de laatste 10 jaar zijn betaalbare massaspectrometers binnen ons bereik gekomen om data op te nemen met accurate massa. De koppeling tussen LC en MS is robuust geworden zodat er hiermee nauwkeurig en betrouwbaar gemeten kan worden. Voor accurate massa zijn diverse massaspectrometers beschikbaar met TOF en Orbitrap technieken. Wat bij de start van deze instrumenten een probleem was n.l. de opslagcapaciteit van de grote hoeveelheid data is inmiddels opgelost omdat de opslagcapaciteit van moderne Pc's en servers enorm zijn toegenomen. De hoeveelheid data die bij deze analyses worden gegenereerd blijft wel veel. De uitdaging hierbij is hoe we dit overzichtelijk kunnen opslaan en het binnen handbereik houden voor dataverwerking.

Bij de opzet van een doelstof analyse versus brede screening zullen we zo veel mogelijk data opnemen. Data verzamelen voor fullscan, massa fragmentatie, pos. en neg. ionisatie met een hoge resolutie voor accurate massa.

Voor de huidige KWR accurate massa bibliotheek worden de volgende gegevens opgeslagen:

- Accurate precursor ion (R=60.000)
- Twee (nominaal) production massa's + ratio
- Relatieve retentietijd (Kreti)
- Interne standaarden
- Bekende component chemische naam en CAS-nummer
- Onbekende component: element compositie + code met jaar van bepaling (bijv. 07-pos-114)
- Monsterlocatie

KWR is in 2006 met de komst van de Orbitrap, gestart met het opnemen van accurate massa's.

De database is opgebouwd in een spreadsheet en bevat ca 400 bekende stoffen van aangetoonde verbindingen uit vele drink-, grond-, oppervlakte- en afvalwatermonsters. Van de nog niet geïdentificeerde verbindingen zijn er ca 800 onbekenden opgenomen en ca 100 blanco componenten.

Voor de aanwezigheid van een stof worden de volgende criteria aangehouden:

- Massa accuraatheid, <5 ppm
- Retentietijd met venster van 2 minuten
- Signaal >1% van interne standaard (bijv. 10 ng atrazine-d5 Eq./L)
- Blanco corrective (ultra puur water)
- Response corrective voor atrazine-d5

Met de opgebouwde database is het mogelijk een zoekstrategie toe te passen en een vergelijking te maken met andere monsters (historie) en een selectie te maken van relevante onbekenden voor nader onderzoek.

In het laboratorium is het belangrijk een goed beleid te hebben voor data opslag.

Om het overzicht te houden is het aan te bevelen de data centraal op te slaan via bijv. een server waarop meerdere instrumenten van het laboratorium zijn aangesloten. Agilent heeft hiervoor een OpenLab datastore beschikbaar met een centrale server.

KWR maakt gebruik van het algemene interne netwerk waarop de apparatuur van het laboratorium is aangesloten.

Voor de opslag, verwerking en toegankelijkheid wordt de volgende strategie toegepast:

- Opnemen ruwe data per instrument op PC met grote disk capaciteit
- Via netwerk toegang tot actuele data en database
- Archivering op server voor data opslag, data opvraagbaar (archief)

Het voordeel hiervan is dat het overzichtelijk blijft en toegankelijk.

Data opslag is een belangrijke schakel op het laboratorium en zeker als het om veel data gaat zoals bij het genereren van accurate massa gegevens. Om de verkregen data goed te kunnen interpreteren hebben we een database nodig met een duidelijke structuur. Hierbij is slimme software nodig om uit de grote hoeveelheid verkregen data de gegevens te kunnen combineren voor een juiste analyse van bekende en onbekende stoffen.

De discussie geeft aan dat de dataopslag capaciteit geen probleem meer is maar dat de data de juiste gegevens moet bezitten en toegankelijk blijft en overzichtelijk. De historie is hierbij een belangrijk onderdeel zodat verbanden kunnen worden gelegd en nieuwe bedreigingen kunnen worden gelokaliseerd door trends op locatie te volgen etc.

Voor nieuwe software hoeven wij ons niet te beperken tot wat de leveranciers van massaspectrometers ons bieden, andere vakgebieden en de statistiek kunnen hierbij zeker van dienst zijn.

14.25 – 14.55 u. Data verwerking chemische analyses. Bernard Bajema geeft over dit onderwerp een presentatie. “Principale Componenten Analyse” Toepassing van PCA bij screeningsonderzoek.

Om uit de grote hoeveelheid opgenomen data de juiste informatie te halen is slimme software nodig. De hoeveelheid verkregen data met LC-MS accurate massa is veel en complex zodat verwerking hiervan bijna alleen nog via goede software is te verwerken.

Hoofd-componentenanalyse, of principale-componentenanalyse, is een multivariatie analysemethode in de statistiek om een grote hoeveelheid gegevens te beschrijven met een kleiner aantal relevante grootheden, de hoofdcomponenten of principale componenten (ook wel scores genoemd).

De wensen voor deze software zijn:

- De juiste informatie ophalen
- Beperken van de werkomvang
- Meer onafhankelijk van individuele analist
- Statistisch verantwoord
- Algemeen toepasbaar (andere laboratoria)
- Niet snel verouderen

Hierbij moeten vragen beantwoord worden:

- Welke pieken worden veroorzaakt door blanco?
- Wat zijn de verschillen tussen het ruwe en reine water?
- Wat zijn de verschillen tussen bedreigde en niet bedreigde bronnen?
- Trendanalyse; Wat zijn de verschillen, die in de tijd ontstaan?
- Kan ik bronnen op basis van hun fingerprint in groepen indelen?
- Kan ik winningen op basis van hun fingerprint in groepen indelen?
- Combinatie van informatie van verschillende meettechnieken?
- Het ontdekken van dat kleine relevante piekje?

Voor een PCA analyse moet de analyse tenminste in triplo worden uitgevoerd waarbij de herhaalbaarheid en reproduceerbaarheid (over langere periode) een belangrijke rol speelt.

Als voorwaarde geldt dat het type analytische kolom en de gradiënt niet worden gewijzigd.

Voor deze dataverwerking is een krachtige PC voor de dataverwerking en goed opgeleide analisten noodzakelijk. MS-leveranciers leveren PCA software wat alleen op maat gemaakt is, als nadeel geldt dat het pakket soms te beperkt toepasbaar is. PCA een onafhankelijk pakket heeft daarbij het voordeel dat er meer mogelijkheden zijn en ook voor andere doeleinden is te gebruiken. Als nadeel wordt genoemd dat de data geconverteerd moet worden en geen algoritme aanwezig is voor chromatografische pieken, retentietijden en intensiteiten. Niet toegankelijk voor MS-data en hierdoor niet te gebruiken voor identificatie. Ook worden deze pakketten als minder gebruiksvriendelijk ervaren.

Discussie naar aanleiding van deze presentatie spitst zich toe op de stabiliteit van de datasets (patronen). De randvoorwaarden zullen hierbij zo goed mogelijk ingevuld moeten worden met een zo klein mogelijke variëteit. Aanbevolen wordt om eens na te gaan hoe bijv. de dataverwerking voor metabolomics wordt uitgevoerd. Ook bij collega's navraag doen bijv. bij Paul v.d. Wielen die gebruik maakt van software wat ontwikkeld is bij TNO in Zeist (datamining).

14.55 - 15.05 Korte Pauze

15.05 - 15.25 u. De laatste presentatie van deze workshop "Dataverwerking brede screening" werd door Ton gegeven met een overzicht bij KWR.

Brede screening heeft tot doel zoveel mogelijk relevante gegevens uit de meetdata te halen boven een vooraf vastgestelde aantoonbaarheidsgrens. Naast het aantonen is het waarnemen van trends van specifieke organische micro's over langere tijd ook een belangrijk doel. Voor alle meetdata geldt dat deze statistisch betrouwbaar moeten zijn. KWR is in 2006 gestart met de dataverwerking wat aanvankelijk nog grotendeels handmatig (arbeidsintensief) werd uitgevoerd. Met het software pakket "Formulator" werd de data geselecteerd met de volgende restricties:

- M/Z respons met max afwijking 5 ppm
- Rt met 2,5 min bandbreedte (voor recente monsters)
- Piekrespons >25000 counts
- Respons correctie Atrazin D5

Vervolgens werd het chromatogram handmatig nagegaan op pieken $s/n > 3$, piekvorm en de blanco correctie met ultrapuur water.

Bij de huidige aanpak bij KWR wordt het software pakket "Sieve" ingezet om onderlinge trends te vergelijken. Hiervoor zijn minimaal twee monsters nodig. Deze software zoekt vervolgens naar de verschillen. Deze gegevens kunnen vervolgens nader worden onderzocht voor identificatie en aanvullende gegevens (Link met Chemspider). Testen hiermee zijn uitgevoerd met ca 45 componenten op een niveau van 50 ng/l. Het grote voordeel van deze "Sieve"software is dat de dataverwerking 2x zo snel gaat en de kans op fouten sterk is gereduceerd t.o.v. een handmatige dataverwerking. De methode is visueel per dataset na te gaan en robuust uitgevoerd met een goede statistische onderbouwing.

Het nadeel van "Sieve"software is echter dat het analyseren van data alleen goed toepasbaar is voor data uit dezelfde meetserie. Verder zijn er minimaal duplo metingen nodig om een goede statistiek te verkrijgen en is het alleen toepasbaar voor Thermo raw-files. Het alignment werkt niet optimaal omdat hiervoor geen interne standaarden gebruikt kunnen worden.

Om over een lagere tijd trends in opgenomen data waar te nemen heeft Thermo een softwarepakket "ExactFinder" ontwikkeld. Hiermee is het mogelijk om specifieke stoffen te volgen en trends waar te nemen. Dit volgen van stoffen is mogelijk voor zowel bekende als onbekende stoffen, hiervoor is de bruto formule nodig. Het screenen hiervan gebeurt op basis van ionen met accurate massa. Als criteria worden, retentietijd, isotoop patroon en fragmenten ingezet. Met deze software kunnen de geselecteerde stoffen goed gevolgd en geregistreerd worden.

Ton stelde vervolgens dat deze software pakketen geschikt zijn om:

- Alle stoffen boven vastgestelde aantoonbaarheidsgrens in beeld brengen
- Statistisch significante verschillen tussen monsters op te sporen
- Retrospectief in screeningsdata te kunnen kijken

15.25 – 15.30 u. In de discussie die volgt wordt vastgesteld dat de beschikbare software voor data verwerking nog steeds gekoppeld is aan de MS leveranciers. Dat leveranciers de software ontwikkeling altijd richten op een brede toepassing zodat een op maat gesneden pakket voor de watersector moeilijk zo niet onmogelijk via de fabrikanten is te realiseren. Eigen inbreng en toepassing van de beschikbare software is voor de toekomst niet uit te sluiten.

15.30 – 16.00 u Onder het genot van een drankje en een hapje stelt Wouter van Delft voor om een samenvatting te maken van deze workshop.

Kort samengevat zijn de volgende afspraken gemaakt:

Monstervoorbewerking:

- directe waterinjectie MS
- off-line SPE combinatie MS + Tox-metingen

Richten op directe injectie, voor- en nadelen beide sporen volgen.

Waterleidingbesluit:

Criteria in de methode verankeren zodat aan criteria wordt voldaan.

Antropogene stoffen voldoende in beeld brengen.

KWR-methode als referentie punt aanhouden. Vitens-methode vergelijken met de KWR-methode.

Synchroon een strategie ontwikkelen.

- data verzamelen met beide methoden
- resultaten verzamelen en vergelijken
- criteria opstellen (incl. wettelijke eisen)

Opslag accurate massa:

- Excel database Vitens gegevens uitwisselen met KWR database.

Software KWR (leverancier gebonden)

- Is PCA een tool voor de toekomst?
- Toepassingen nagaan bij andere vakdisciplines zoals Biologie/TNO.
- Kwaliteitsborging onbekenden (stoffen spiken aan monsters met percentage terugvinding).

Vervolg afspraken:

- gedetailleerd plan van aanpak met planning opstellen (Leo en Wouter)
- methoden vergelijken (Ronny en Dennis)
- databases en PCA software (Bernard, Bendert, Leo en Ton)
- contacten leggen met oud-collega's voor software applicaties (Annemieke)

Zowel bij KWR als bij Vitens staat de aanschaf van een nieuwe LC-MS voor accurate massa op het programma. Piet en Bernard houden hierover contact en zullen de gegevens in dit traject met elkaar uitwisselen. KWR heeft contact gelegd met de leveranciers voor het analyseren van test samples. De vervolgstap zal zijn een test voorbereiden, spiken van vele componenten voor PCA, t-toets etc.

Bijlage IV Overzicht afzonderlijke methoden

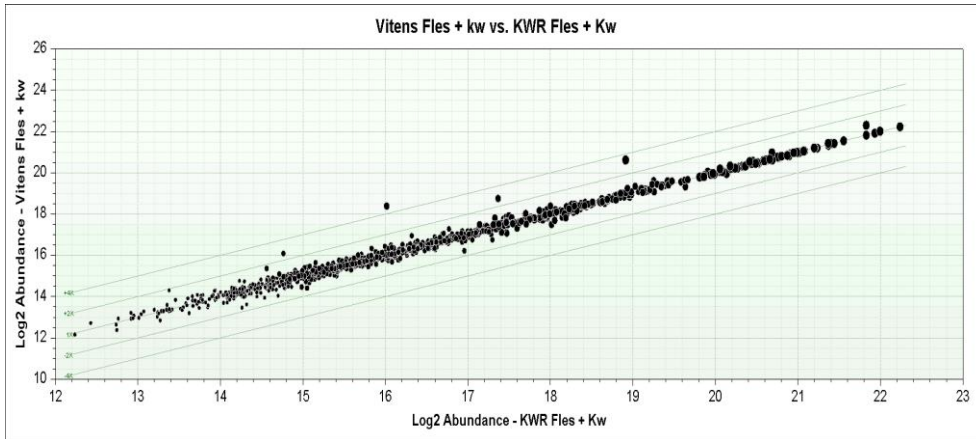
	KWR	Vitens	WLN
Monstername			
Fles	Groene glazen (jenever) fles; 1 liter (nieuwe fles)	Bruine fles 500 ml (nieuwe fles)	100 ml bruin
Spoelprocedure	Speciaal gereinigd (volgens XAD protocol)	Geen Per nieuwe batch worden de flessen gecontroleerd op verontreinigingen	Voorgespoeld met kraanwater
Conservering	Geen	Geen	1 % mierenzuur
Houdbaarheid	7 dagen	7 dagen	7 dagen
Monstervoorbewerking			
Monster volume	1 liter	1 ml	0.5 ml
Procedure blanco	1 liter ultrapuur (Milli-Q) water in speciaal gereinigde fles	500 ml Milli-Q water in nieuwe fles	100 ml kraanwater in 100 ml fles bruin
Monster voorbewerking	Solid Phase Extractie OASIS HLB 200mg (glas) Monsters aangezuurd (pH 2,3) Elutie: 3 x 2,5 ml acetonitril Extract: 1,0 ml (MQ/ACN 75/25%) Concentreringsfactor 1000x	Geen	geen
Interne standaarden			
Retentie index	Chlooroxuron, fenuron, neburon (0,5 µg/l)	Positief: Fenuron en Neburon Negatief: Bentazon-d6 en hydrochlorothiazide-d2	Wel 12 interne standaarden, nog geen R.I toegepast
Drempelwaarde/threshold	Atrazine-d5 & Bentazon-d6 (0,5 µg/l)	Geen	geen
HPLC condities			
Mobiele fase	A: Ultra puur water + 0,05 % mierenzuur B: Acetonitril + 0,05 % mierenzuur	A: Ultra puur water + 0,1 % mierenzuur B: Acetonitril + 0,1 % mierenzuur	A: 0.01 % mierenzuur, 0.1 mmol ammoniumformiaat B: methanol

	C: Ultra puur water + 0,05 % ammonium formiaat (negatief)	Positief en negatief dezelfde gradiënt	Positief en negatief dezelfde gradiënt
Gradiënt	Min A & C (%) B (%) flow (µl/min) 0 95/5 300 40 0/100 300 45 0 /100 300 47 95/5 300 52 95/5 300	Min A (%) / B (%) flow (µl/min) 0 99/1 1000 2 99/1 1000 33 1/ 99 1000 59 1/ 99 1000 60 99/1 1000	Min A (%) / B (%) flow (µl/min) 0 100/ 0 200 0.1 60/ 40 200 25 90/10 200 27 0/100 200 27.5 100/ 0 200 35 100/ 0 200
Kolom	Xbridge C18, 3,5µm, 2.1 x 150 mm	Waters, Atlantis T3, 150 mm lengte, inwendige diameter 4,6 mm en een korrelgrootte van 3 µm.	Thermo, hypersil gold Aq 100 mm lengte, 2.1 mm id en 1.9 µm korrelgrootte
Kolom temperatuur	21° C	35°C	2 °C
Injectie volume	10 µl	1000 µl	500 µl
Diode array / UV condities			
Wavelength	200 – 350 nm	Geen	geen
Massa spectrometer condities			
Instellingen massa spectrometer	Voltage 2.5 – Capillary 4 kV temp 300 Vaporizer °C Tube lens 350 Massa °C range 50 – 120 V 50 – 1300 m/z	MS 4 resolutie GHz MS bereik Low Gas temp (1700 Drying gas m/z) Nebulizer 300°C Sheath gas 8 temp l/min Sheath gas 35 flow psig Vcap 350°C Nozzle 11 Voltage l/min Fragmentor 3500 Skimmer V OCT RF 1000 Vpp V Quad amu 120 V 65 V 750 V 100	Pos:Voltage +2.75 Neg: kV voltage -4.50 Capillary kV temp 175 Vaporizer °C Tube lens 400 pos °C Tube lens 30 V neg -35 V Massa 80 – range 1000 m/z
Ionisatie mode	ESI Aparte positieve en negatieve analyse	ESI (Jet spray) Aparte positieve en negatieve analyse	HESI positieve en negatieve analyse in 1 run
Resolutie	60.000 FWHM (m/z 400)	2 GHz 18.000 FWHM (Massa 322)	50.000 FWHM (m/z 400)
Massa afwijking	< 5 ppm	<5 ppm	< 10 ppm

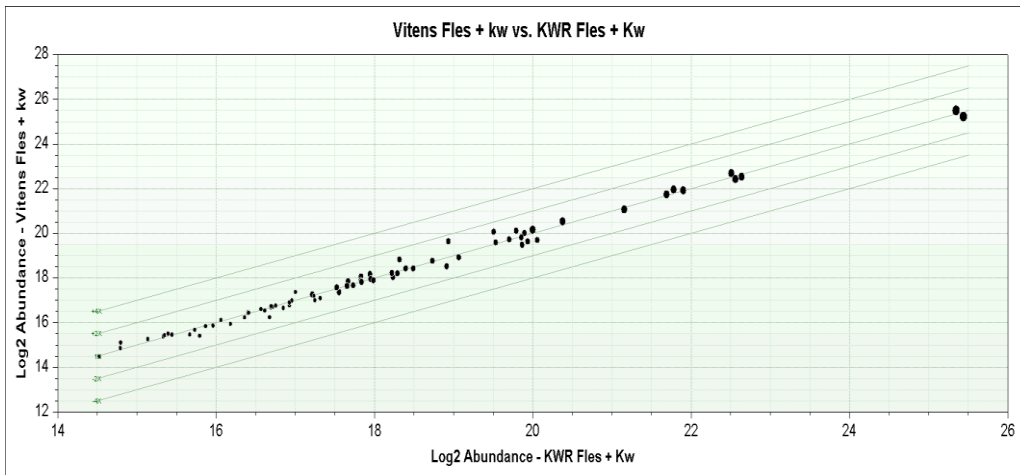
MS2 spectra	d.m.v. data dependant scan MS2 spectrum in nominale massa	Geen fragmentatie	Geen fragmentatie
Data verwerking			
Software	Afhankelijk van toepassing/project Sieve Exactfinder Toxid Formulator	Masshunter en Massprofiler	Xcalibur en LC Quan
Drempel waarde / rapportage grens	4 % atrazine-d5 (positieve ionen) of bentazon-d6 (negatieve ionen) komt overeen met 0,02 µg/l	Geen	geen
Brutoformule samenstelling	Elementen: Koolstof Waterstof Stikstof Zuurstof Fosfor Fluor Elementen worden toegevoegd afhankelijk van het isotopen patroon. Chloor Broom Zwavel Silicium	Element Min Max C 3 60 H 0 120 O 0 30 N 0 30 S 0 5 Cl 0 3 F 0 17 P 0 1 Br 0 2 I 0 3	Kan op basis van elementen, wordt weinig gebruikt.

Bijlage V Resultaten test monsterflessen

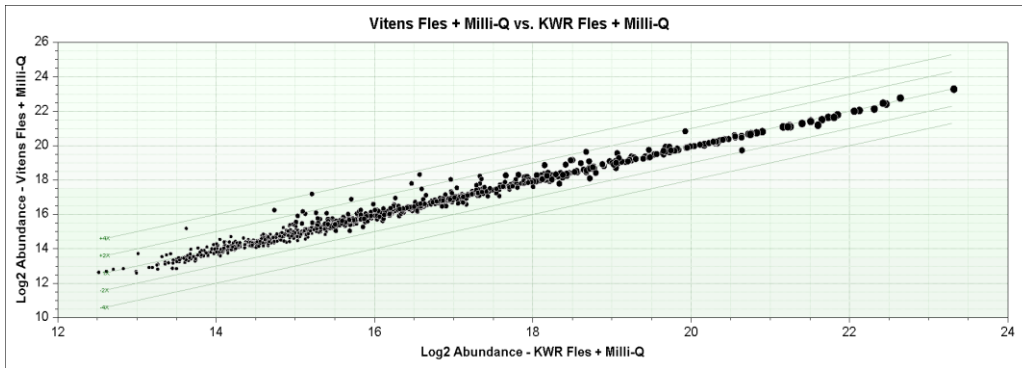
Kraanwater Leeuwarden: positieve ionisatie Vitens vs. KWR



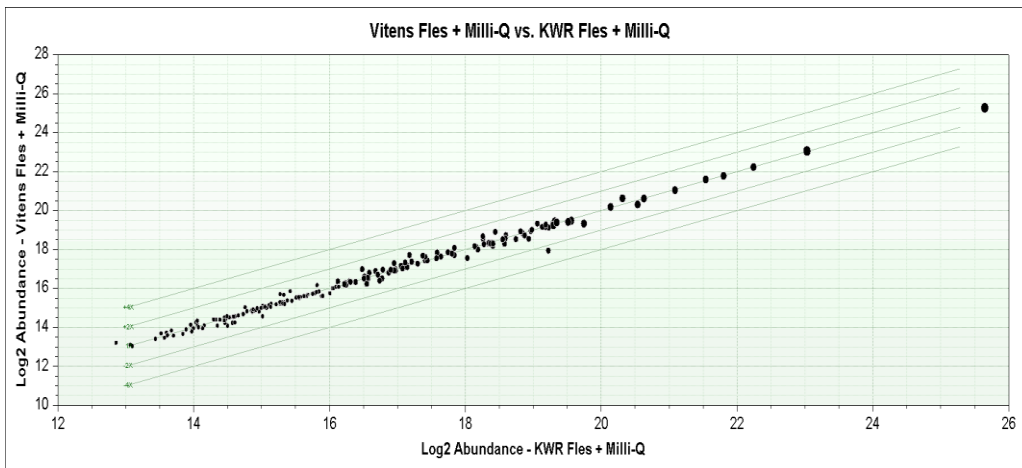
Kraanwater Leeuwarden: negatieve ionisatie Vitens vs. KWR



Ultra puur water: positieve ionisatie Vitens vs. KWR



Ultra puur water: negatieve ionisatie Vitens vs. KWR



Bijlage VI Monstername protocol

De analyse die op deze monsters uitgevoerd wordt is zeer gevoelig en is er op gericht sporen van verontreinigingen te meten. Daarom is het belangrijk de monsters zeer zorgvuldig te nemen.

Wanneer gemengd ruw bemonsterd moet worden ga dan van tevoren na of de juiste winputten aan staan. Vóór de bemonstering moeten deze putten de vereiste tijd in werking zijn (deze gegevens zijn binnen het bedrijf bekend).

1. Bij voorkeur moet de monsterkraan direct op de leiding met het doorstromende monsterwater gemonteerd zijn. Als het echt niet anders is en de kraan zit via een stuk leiding verbonden met de monsterstroom dat moet de leiding eerst (afhankelijk van de lengte) geruime tijd doorstromen. (Om de leiding grondig te spoelen moet ongeveer 5 liter extra per meter lengte afgetapt worden afhankelijk van de leidingdiameter (12 of 15 mm)).
2. Ook wanneer de kraan direct op de doorstromende leiding gemonteerd is moet er toch tenminste 20 tot 30 liter gespoeld worden om verontreinigingen uit de kraan te spoelen. De kraan mag tijdens of na het spoelen niet meer versteld worden.
3. Wanneer er sprake is van een kunststof leiding dan moet dit op het monstername formulier vermeld worden.
4. In principe wordt de fles niet met monster voorgespoeld. Laat de hals van de fles niet de monsterkraan raken. Het drie keer spoelen met monster wordt niet geadviseerd mede omdat de kans op contaminatie dan vergroot gaat worden.
5. Zorg dat er geen materiaal in de monsterfles en dop/liner kan terechtkomen en raak de flessenhals niet aan, zeker niet aan de binnenkant! Ook moet te allen tijde voorkomen worden dat de dop aan de binnenkant aangeraakt wordt.
6. Vul de fles niet tot aan de rand maar laat ongeveer 1 cm vrij zodat de plastic dop niet in contact komt met het monster.
7. Sluit de dop goed en plaats de monsterfles in een koelbox die een temperatuur heeft van $(5\pm 3)^{\circ}\text{C}$. Zorg ervoor dat de monsteropslag op het laboratorium een temperatuur heeft van $(3\pm 2)^{\circ}\text{C}$.
8. Vermeld alle bijzonderheden die er tijdens de monstername worden geconstateerd of werkzaamheden die voorafgaand aan de monstername zijn uitgevoerd ter plaatse.

Noteer alle gegevens op een formulier, voorbeeld:

Monsterdatum:	2013 - 07 - 01
Tijdstip:	14:38
Locatie:	KWR
Code tappunt:	
Type monster:	
Monsternemer:	
Contactpersoon ter plaatse:	
Telefoonnummer contact persoon:	
Verdere bijzonderheden:	

Bijlage VII Berekening Kreti

Berekening Kreti index

$$Kreti = Rty_a = Rt_{Fn} + \frac{(Rt_{Nb} - Rt_{Fn})}{(Rt'_{Nb} - Rt'_{Fn})} (Rtx_a - Rt'_{Fn})$$

Waarin:

- Rty_a = Gecorrigeerde retentietijd van component a ten opzichte van de interne standaarden Fenuron en Neburon
- Rtx_a = Gemeten retentietijd van component a.
- Rt_{Nb} en Rt_{Fn} = Vastgestelde retentietijden van de interne standaarden.
 - Fenuron 21,12 minuut
 - Neburon 43,60 minuut
- Rt'_{Nb} en Rt'_{Fn} = Gemeten retentietijden van de interne standaarden.

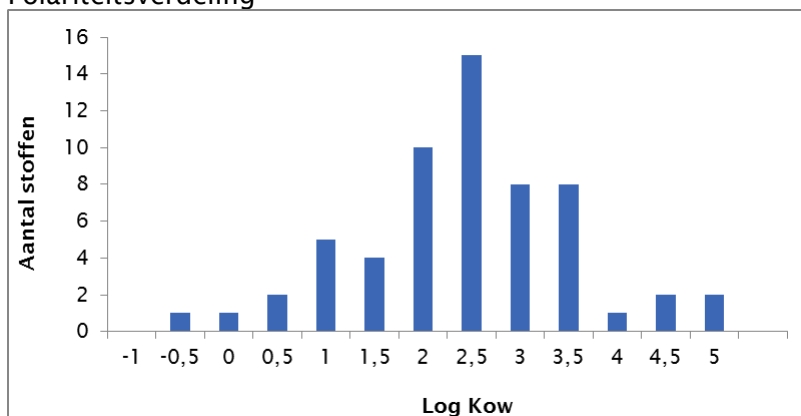
Bijlage VIII Lijst doelstoffen KWR

Stofnaam	Log Kow*
caffeine	-0.55
tetraethyleenglycol dimethyl ether (=tetraglyme)	-0.06
pentoxifylline	0.23
dimethoat	0.34
2-aminoacetofenon	0.61
sulfadimidine	0.65
bentazon	0.76
nicosulfuron	0.78
sulfamethoxazool	0.79
chloridazon	1.11
desisopropylatrazin	1.12
triethylfosfaat	1.18
fenazon	1.22
desethylatrazin	1.54
2.4-dinitrofenol	1.55
bromacil	1.69
bromacil	1.69
Metoprolol	1.76
metoxuron	1.77
simazin	1.78
pirimicarb	1.8
monuron	1.93
metribuzin	1.96
carbendazim	2.02
2.6-dichloorbenzamide (=BAM)	2.03
2-methyl-4.6-dinitrofenol (=DNOC)	2.06
1-(3.4-dichloorfenyl)ureum (afbraakproduct diuron)	2.09
Tris-2-chloorethylfosfaat (TCEP)	2.11
atrazin	2.2
Metobromuron	2.24
1-(3.4-dichloorfenyl)-3-methylureum	2.31

ethofumesaat	2.34
2.4-dichlooraniline	2.35
4-chloor-2-methylfenoxiazijnzuur (=MCPA)	2.41
chloortoluron	2.44
terbutylazin	2.48
DEET	2.5
2.4-dichloorfenoxiazijnzuur (=2.4-D)	2.5
diuron	2.53
isoproturon	2.57
Linuron	2.68
carbamazepin	2.77
2.4-dichloorfenol	2.88
dimethenamid-P	2.92
metazachloor	2.98
mecoprop [MCPP]	2.98
dichlobenil	3.04
dichlorprop (2.4-DP)	3.07
azinfos methyl	3.24
Dimethomorf (isomeer 1)	3.28
Dimethomorf (isomeer 2)	3.28
tris-(2-chloorisopropyl)fosfaat	3.36
Metolachloor	3.45
2.4.6-trichloorfenol	3.48
Bezafibraat	3.99
tri-n-butylfosfaat	4.09
Diclofenac	4.26
trifenylfosfineoxide (=TPPO)	4.76
Chloorpyrifos-ethyl	4.78

* Log Kow Chemaxon

Polariteitsverdeling



Bijlage IX Lijst doelstoffen Vitens

Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
1	1-(3,4-dichlorofenyl)-3-methylurea	3567-62-2	C8H8Cl2N2O	[M+H] ⁺	2,46
2	1-(3,4-dichlorofenyl)urea	8-2-2327	C7H6Cl2N2O	[M+H] ⁺	2,00
3	1-(3-chloro-4-methylfenyl)urea	590393-14-9	C8H9ClN2O	[M+H] ⁺	1,90
4	1-(4-isopropylfenyl)-3-methylurea	34123-57-4	C11H16N2O	[M+H] ⁺	2,63
5	1-(4-isopropylfenyl)urea	56046-17-4	C10H14N2O	[M+H] ⁺	2,16
6	1,2-Benzothiazolin-3-one	2634-33-5	C7H5NOS	[M+H] ⁺	0,64
7	1,3-dicyclohexylurea	2387-23-7	C13H24N2O	[M+H] ⁺	3,92
8	1,3-Diethyl-1,3-diphenylurea	85-98-3	C17H20N2O	[M+H] ⁺	4,20
9	1,3-diphenylguanidine	102-06-7	C13H13N3	[M+H] ⁺	2,89
10	2-(methylthio)benzothiazole	615-22-5	C8H7NS2	[M+H] ⁺	3,22
11	2,2-dithiobis(benzothiazole)	120-78-5	C14H8N2S4	[M+H] ⁺	4,66
12	2,6-Dichlorobenzamide (BAM)	2008-58-4	C7H5Cl2NO	[M+H] ⁺	0,90
13	2-aminobenzothiazole	102337-98-4	C7H6N2S	[M+H] ⁺	2,00
14	2-octyl-4-isothiazoline-3-one (Octhilinone)	26530-20-1	C11H19NOS	[M+H] ⁺	2,61
15	5,6-Dimethyl-2H-benzotriazool	1354973-50-4	C8H9N3	[M+H] ⁺	2,26
16	3-Hydroxycarbofuran	16655-82-6	C12H15NO4	[M+H] ⁺	0,76
17	3-iodo-2-propynyl N-butylcarbamate	55406-53-6	C8H12INO2	[M+H] ⁺	2,45
18	4-dimethyl-aminoanthipyrine (Aminophenazone)	58-15-1	C13H17N3O	[M+H] ⁺	0,60
19	5-methyl-1H-benzotriazole	136-85-6	C7H7N3	[M+H] ⁺	1,71
20	Acetaminofen (paracetamol)	103-90-2	C8H9NO2	[M+H] ⁺	0,27
21	Acetylsulfamethoxazole	21312-10-7	C12H13N3O4S	[M+H] ⁺	1,21
22	Acetochlor	34256-82-1	C14H20ClNO2	[M+H] ⁺	3,37
23	Alachlor	15972-60-8	C14H20ClNO2	[M+H] ⁺	3,37
24	Aldicarb	116-06-3	C7H14N2O2S	[M+H] ⁺	1,36
25	Aldicarb-sulfone (Aldoxycarb)	1646-88-4	C7H14N2O4S	[M+H] ⁺	-0,67
26	Aldicarb-sulphoxide	1646-87-3	C7H14N2O3S	[M+H] ⁺	-0,78
27	Amiodarone	1951-25-3	C25H29I2NO3	[M+H] ⁺	8,81
28	Amoxicillin	26787-78-0	C16H19N3O5S	[M+H] ⁺	0,97
29	Anthranilic acid isopropylamide (Bentazone artifact)	30391-89-0	C10H14N2O	[M+H] ⁺	1,82
30	Aspartame	22839-47-0	C14H18N2O5	[M+H] ⁺	0,07
31	Asulam	3337-71-1	C8H10N2O4S	[M+H] ⁺	0,05
32	Atenolol	29122-68-7	C14H22N2O3	[M+H] ⁺	-0,03
33	Atrazine	1912-24-9	C8H14ClN5	[M+H] ⁺	2,82
34	Atrazine-desethyl	6190-65-4	C6H10ClN5	[M+H] ⁺	1,78
35	Atrazine-desisopropyl	1007-28-9	C5H8ClN5	[M+H] ⁺	1,36
36	Azimsulfuron	120162-55-2	C13H16N10O5S	[M+H] ⁺	-1,34
37	Azithromycin	83905-01-5	C38H72N2O12	[M+H] ⁺	3,24
38	Azoxystrobin	131860-33-8	C22H17N3O5	[M+H] ⁺	1,58
39	Benazolin-ethyl	25059-80-7	C11H10ClNO3S	[M+H] ⁺	2,86
40	Benthiavalicarb-Isopropyl	177406-68-7	C18H24FN3O3S	[M+H] ⁺	3,16
41	Benzthiazuron	1929-88-0	C9H9N3OS	[M+H] ⁺	2,10
42	Betaxolol	63659-18-7	C18H29NO3	[M+H] ⁺	2,98
43	Bezafibrate	41859-67-0	C19H20ClNO4	[M+H] ⁺	4,25
44	Bisoprolol A	66722-44-9	C18H31NO4	[M+H] ⁺	1,84
45	Bitertanol	55179-31-2	C20H23N3O2	[M+H] ⁺	4,07
46	Boscalid	188425-85-6	C18H12Cl2N2O	[M+H] ⁺	4,00
47	Bupirimate	41483-43-6	C13H24N4O3S	[M+H] ⁺	2,68
48	Butocarboxim	34681-10-2	C7H14N2O2S	[M+H] ⁺	1,21
49	Butocarboxim-sulphoxide	34681-24-8	C7H14N2O3S	[M+H] ⁺	-0,93
50	Butoxycarboxim	34681-23-7	C7H14N2O4S	[M+H] ⁺	-0,81
51	Caffeine	58-08-2	C8H10N4O2	[M+H] ⁺	0,16
52	Capecitabine	154361-50-9	C15H22FN3O6	[M+H] ⁺	0,56

Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
53	Carbamazepine	298-46-4	C15H12N2O	[M+H] ⁺	2,25
54	Carbaryl	63-25-2	C12H11NO2	[M+H] ⁺	2,35
55	Carbendazim	10605-21-7	C9H9N3O2	[M+H] ⁺	1,55
56	Carbetamide	16118-49-3	C12H16N2O3	[M+H] ⁺	1,63
57	Carbofuran	1563-66-2	C12H15NO3	[M+H] ⁺	2,30
58	Carfentrazone-ethyl	128639-02-1	C15H14Cl2F3N3O3	[M+H] ⁺	4,26
59	Cefazolin	25953-19-9	C14H14N8O4S3	[M+H] ⁺	-2,19
60	Cefotaxim	63527-52-6	C16H17N5O7S2	[M+H] ⁺	0,64
61	Ceftazidime	78439-06-2	C22H22N6O7S2	[M+H] ⁺	?
62	Cefuroxime	55268-75-2	C16H16N4O8S	[M+H] ⁺	0,29
63	Chlorbromuron	13360-45-7	C9H10BrClN2O2	[M+H] ⁺	3,15
64	Chloridazone	1698-60-8	C10H8ClN3O	[M+H] ⁺	0,76
65	Chlorsulfuron	64902-72-3	C12H12ClN5O4S	[M+H] ⁺	2,26
66	Chlortetracycline	57-62-5	C22H23ClN2O8	[M+H] ⁺	-0,68
67	Chlortoluron	15545-48-9	C10H13ClN2O	[M+H] ⁺	2,58
68	Ciprofloxacin	85721-33-1	C17H18FN3O3	[M+H] ⁺	0,00
69	Clarithromycin	81103-11-9	C38H69NO13	[M+H] ⁺	3,18
70	Clenbuterol	37148-27-9	C12H18Cl2N2O	[M+H] ⁺	2,00
71	Clodinafop-Propargyl	105512-06-9	C17H13ClFNO4	[M+H] ⁺	3,12
72	Clofibrate	637-07-0	C12H15ClO3	[M+H] ⁺	3,62
73	Clomazone	81777-89-1	C12H14ClNO2	[M+H] ⁺	2,86
74	Cloquintocet-mexyl	99607-70-2	C18H22ClNO3	[M+H] ⁺	5,28
75	Cloxacillin	61-72-3	C19H18ClN3O5S	[M+H] ⁺	3,22
76	Cyanazine	21725-46-2	C9H13ClN6	[M+H] ⁺	2,51
77	Cyazofamid	120116-88-3	C13H13ClN4O2S	[M+H] ⁺	2,87
78	Cyclophosphamide	50-18-0	C7H15Cl2N2O2P	[M+H] ⁺	0,97
79	Cycloxydim	101205-02-1	C17H27NO3S	[M+H] ⁺	?
80	Cymoxanil	166900-80-7	C7H10N4O3	[M+H] ⁺	4,24
81	Cyproconazole	94361-06-5	C15H18ClN3O	[M+H] ⁺	3,25
82	Cyprodinil	121552-61-2	C14H15N3	[M+H] ⁺	3,99
83	Dapson	80-08-0	C12H12N2O2S	[M+H] ⁺	0,77
84	DEET (N,N-Diethyl-3-methylbenzamide)	134-62-3	C12H17NO	[M+H] ⁺	2,26
85	Demeton-O	206-053-8	C8H19O3PS2	[M+H] ⁺	3,21
86	Demeton-S	126-75-0	C8H19O3PS2	[M+H] ⁺	2,09
87	Demeton-S-methyl	919-86-8	C6H15O3PS2	[M+H] ⁺	1,01
88	Desmedipham	13684-56-5	C16H16N2O4	[M+H] ⁺	3,22
89	Diatrozoic acid (Amidotrizoic acid)	737-31-5	C11H9I3N2O4	[M+H] ⁺	-1,28
90	Diclofenac	15307-86-5	C14H11Cl2NO2	[M+H] ⁺	4,02
91	Dicloxacillin	3116-76-5	C19H17Cl2N3O5S	[M+H] ⁺	3,86
92	Diethofencarb	87130-20-9	C14H21NO4	[M+H] ⁺	3,29
93	Difenoconazole	119446-68-3	C19H17Cl2N3O3	[M+H] ⁺	5,20
94	Diflufenican	83164-33-4	C19H11F5N2O2	[M+H] ⁺	3,53
95	Di-glyme	111-96-6	C6H14O3	[M+H] ⁺	-0,48
96	Dimethenamid	87674-68-8	C12H18ClNO2S	[M+H] ⁺	2,57
97	Dimethomorph-A	110488-70-5	C21H22ClNO4	[M+H] ⁺	2,36
98	Dimethomorph-B	110488-70-5	C21H22ClNO4	[M+H] ⁺	0,00
99	Dimetridazole	551-92-8	C5H7N3O2	[M+H] ⁺	0,97
100	Diuron	330-54-1	C9H10Cl2N2O	[M+H] ⁺	2,67
101	DMSA (dimethylphenylsulfonyldiamide)	4710-17-2	C8H12N2O2S	[M+H] ⁺	1,15
102	DMST (dimethyltolylsulfonyldiamide)	66840-71-9	C9H14N2O2S	[M+H] ⁺	1,70
103	Dodemorph-A	1593-77-7	C18H35NO	[M+H] ⁺	5,70
104	Dodemorph-B	1593-77-7	C18H35NO	[M+H] ⁺	0,00
105	Enalapril	75847-73-3	C20H28N2O5	[M+H] ⁺	2,45
106	Enoxacin	74011-58-8	C15H17FN4O3	[M+H] ⁺	-0,21

Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
107	Enrofloxacin	93106-60-6	C19H22FN3O3	[M+H] ⁺	0,70
108	Epoxiconazole	106325-08-0	C17H13ClFN3O	[M+H] ⁺	3,47
109	Erythromycin	114-07-8	C37H67NO13	[M+H] ⁺	2,48
110	Estrone	53-16-7	C18H22O2	[M+H] ⁺	3,43
111	Ethiofencarb	29973-13-5	C11H15NO2S	[M+H] ⁺	2,04
112	Ethiofencarb-sulphoxide	53380-22-6	C11H15NO3S	[M+H] ⁺	-0,10
113	Ethofumesate	26225-79-6	C13H18O5S	[M+H] ⁺	1,51
114	Ethoxysulfuron	126801-58-9	C15H18N4O7S	[M+H] ⁺	2,02
115	Etrimfos	38260-54-7	C10H17N2O4P S	[M+H] ⁺	2,94
116	Fenamiphos	22224-92-6	C13H22NO3PS	[M+H] ⁺	3,29
117	Fenhexamid	126833-17-8	C14H17Cl2NO2	[M+H] ⁺	3,72
118	Fenofibrate	49562-28-9	C20H21ClO4	[M+H] ⁺	5,19
119	Fenoprofen	29679-58-1	C30H26O6	[M+H] ⁺	3,90
120	Fenoxaprop-ethyl	66441-23-4	C18H16ClNO5	[M+H] ⁺	4,95
121	Fenpropidin	67306-00-7	C19H31N	[M+H] ⁺	6,42
122	Fenpropimorph	67564-91-4	C20H33NO	[M+H] ⁺	5,50
123	Fenthion	55-38-9	C10H15O3PS2	[M+H] ⁺	4,08
124	Fluazifop-butyl	69806-50-4	C19H20F3NO4	[M+H] ⁺	5,34
125	Flucloxacillin	5250-39-5	C19H17ClFN3O 5S	[M+H] ⁺	3,42
126	Flufenacet	142459-58-3	C14H13F4N3O2 S	[M+H] ⁺	2,39
127	Flumequine	42835-25-6	C14H12FNO3	[M+H] ⁺	2,70
128	Fluometuron	2164-17-2	C10H11F3N2O	[M+H] ⁺	2,35
129	Fluopicolide	239110-15-7	C14H8Cl3F3N2 O	[M+H] ⁺	4,62
130	Fluoxastrobin	193740-76-0	C21H16ClFN4O 5	[M+H] ⁺	2,00
131	Fluoxetine	59333-67-4	C17H18F3NO	[M+H] ⁺	4,65
132	Flutolanil	66332-96-5	C17H16F3NO2	[M+H] ⁺	4,65
133	Foramsulfuron	173159-57-4	C17H20N6O7S	[M+H] ⁺	-0,82
134	Fosthiazate	98886-44-3	C9H18NO3PS2	[M+H] ⁺	2,47
135	Furalaxyl	57646-30-7	C17H19NO4	[M+H] ⁺	2,70
136	Heptenophos	23560-59-0	C9H12ClO4P	[M+H] ⁺	1,41
137	Hexazinone	51235-04-2	C12H20N4O2	[M+H] ⁺	2,15
138	Hydramethylnon	67485-29-4	C25H24F6N4	[M+H] ⁺	8,51
139	Ifosfamid	3778-73-2	C7H15Cl2N2O2 P	[M+H] ⁺	0,97
140	Imazalil	35554-44-0	C14H14Cl2N2O	[M+H] ⁺	4,10
141	Imidacloprid	138261-41-3	C9H10ClN5O2	[M+H] ⁺	0,56
142	Indometacin	53-86-1	C19H16ClNO4	[M+H] ⁺	4,23
143	Indoxacarb	173584-44-6	C22H17ClF3N3 O7	[M+H] ⁺	5,21
144	Iohexol	66108-95-0	C19H26I3N3O9	[M+H] ⁺	-2,81
145	Iomeprol	78649-41-9	C17H22I3N3O8	[M+H] ⁺	-1,35
146	Iopamidol	60166-93-0	C17H22I3N3O8	[M+H] ⁺	-1,38
147	Iopanoic acid	96-83-3	C11H12I3NO2	[M+H] ⁺	?
148	Iopromide	73334-07-3	C18H24I3N3O8	[M+H] ⁺	-2,49
149	Iothalamic acid	2276-90-6	C11H9I3N2O4	[M+H] ⁺	1,47
150	Ioxithalamic acid	28179-44-4	C12H11I3N2O5	[M+H] ⁺	0,50
151	Irgarol	28159-98-0	C11H19N5S	[M+H] ⁺	4,07
152	Isoproturon	34123-59-6	C12H18N2O	[M+H] ⁺	2,84
153	Ketoprofen	22071-15-4	C16H14O3	[M+H] ⁺	3,00
154	Kresoxim-methyl	143390-89-0	C18H19NO4	[M+H] ⁺	5,88
155	Lidocaine	137-58-6	C14H22N2O	[M+H] ⁺	1,66
156	Lincomycin	154-21-2	C18H34N2O6S	[M+H] ⁺	0,29
157	Linuron	330-55-2	C9H10Cl2N2O2	[M+H] ⁺	2,91
158	Malachite green	569-64-2	C23H24N2	[M+H] ⁺	0,80
159	Mebendazole	31431-39-7	C16H13N3O3	[M+H] ⁺	2,71
160	Mefenpyr-diethyl	135590-91-9	C16H18Cl2N2O 4	[M+H] ⁺	4,82
161	Mepanipyrim	110235-47-7	C14H13N3	[M+H] ⁺	3,46
162	Mesosulfuron-Methyl	208465-21-8	C17H21N5O9S2	[M+H] ⁺	?

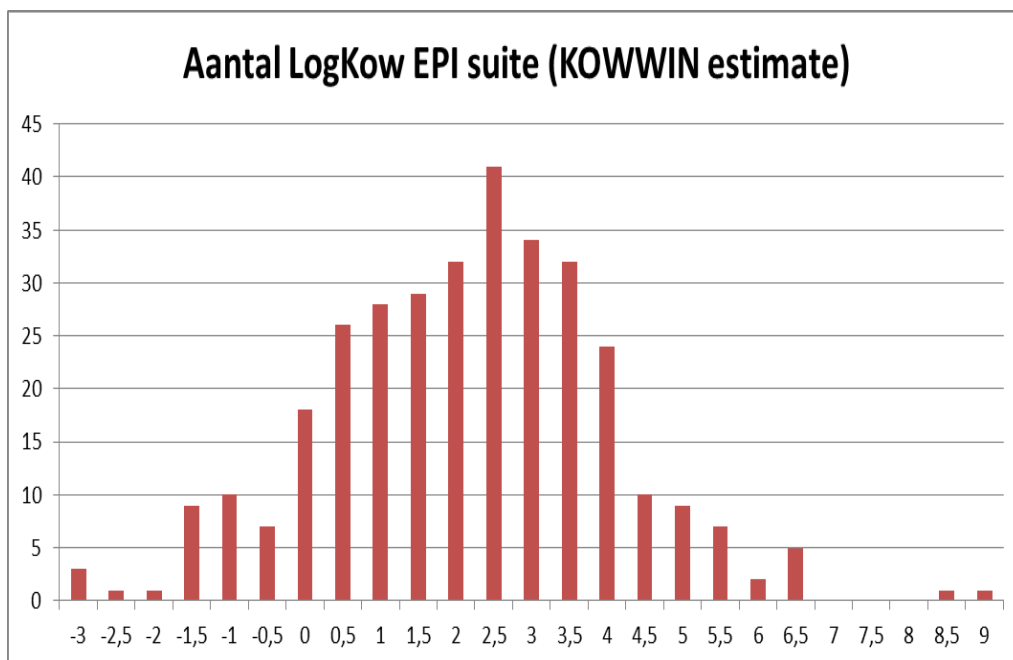
Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
163	Metalaxyl	57837-19-1	C15H21NO4	[M+H] ⁺	1,70
164	Metamitron	41394-05-2	C10H10N4O	[M+H] ⁺	1,44
165	Metconazole	125116-23-6	C17H22ClN3O	[M+H] ⁺	4,19
166	Methabenthiazuron	18691-97-9	C10H11N3OS	[M+H] ⁺	2,65
167	Methiocarb	2032-65-7	C11H15NO2S	[M+H] ⁺	2,87
168	Methiocarb-sulfon	2179-25-1	C11H15NO4S	[M+H] ⁺	0,84
169	Methomyl	16752-77-5	C5H10N2O2S	[M+H] ⁺	0,61
170	Metobromuron	3060-89-7	C9H11BrN2O2	[M+H] ⁺	2,51
171	Metolachlor	51218-45-2	C15H22ClNO2	[M+H] ⁺	3,24
172	Metoprolol	37350-58-6	C15H25NO3	[M+H] ⁺	1,69
173	Metoxuron	19937-59-8	C10H13ClN2O2	[M+H] ⁺	2,11
174	Metrafenone	220899-03-6	C19H21BrO5	[M+H] ⁺	4,72
175	Metribuzin	21087-64-9	C8H14N4OS	[M+H] ⁺	1,49
176	Metribuzin-desamino	35045-02-4	C8H13N3OS	[M+H] ⁺	2,51
177	Metronidazole	73334-05-1	C6H9N3O3	[M+H] ⁺	0,00
178	Metsulfuron-methyl	74223-64-6	C14H15N5O6S	[M+H] ⁺	2,00
179	Monolinuron	1746-81-2	C9H11ClN2O2	[M+H] ⁺	2,26
180	Monuron	150-68-5	C9H11ClN2O	[M+H] ⁺	2,03
181	Naproxen	22204-53-1	C14H14O3	[M+H] ⁺	3,10
182	Nicosulfuron	111991-09-4	C15H18N6O6S	[M+H] ⁺	-1,15
183	Norfloxacin	70458-96-7	C16H18FN3O3	[M+H] ⁺	-0,31
184	Ofloxacin	82419-36-1	C18H20FN3O4	[M+H] ⁺	-0,20
185	Oleandomycin	3922-90-5	C35H61NO12	[M+H] ⁺	1,83
186	Omethoate	1113-02-6	C5H12NO4PS	[M+H] ⁺	-1,49
187	Oseltamivir	204255-11-8	C16H28N2O4	[M+H] ⁺	0,95
188	Oxadixyl	77732-09-3	C14H18N2O4	[M+H] ⁺	1,40
189	Oxamyl	23135-22-0	C7H13N3O3S	[M+H] ⁺	-1,20
190	Oxasulfuron	144651-06-9	C17H18N4O6S	[M+H] ⁺	1,25
191	Oxolinic acid	14698-29-4	C13H11NO5	[M+H] ⁺	1,70
192	Oxymetazoline	1491-59-4	C16H24N2O	[M+H] ⁺	4,87
193	Oxytetracycline	79-57-2	C22H24N2O9	[M+H] ⁺	-2,87
194	Paraoxon-ethyl	146175-90-8	C10H14NO6P	[M+H] ⁺	1,97
195	Paraoxon-methyl	950-35-6	C8H10NO6P	[M+H] ⁺	0,98
196	Penconazole	66246-88-6	C13H15Cl2N3	[M+H] ⁺	4,67
197	Pencycuron	66063-05-6	C19H21ClN2O	[M+H] ⁺	4,67
198	Pendimethalin (Penoxalin)	40487-42-1	C13H19N3O4	[M+H] ⁺	2,62
199	Penicilline G	61-33-6	C16H18N2O4S	[M+H] ⁺	1,85
200	Penicilline V	132-98-9	C16H18N2O5S	[M+H] ⁺	-2,99
201	Pentoxifylline	6493-05-6	C13H18N4O3	[M+H] ⁺	0,56
202	Phenacetin	62-44-2	C10H13NO2	[M+H] ⁺	1,67
203	Phenazone	60-80-0	C11H12N2O	[M+H] ⁺	0,59
204	Phenmedipham	13684-63-4	C16H16N2O4	[M+H] ⁺	3,27
205	Phosphamidon	13171-21-6	C10H19ClNO5P	[M+H] ⁺	1,38
206	Pindolol	13523-86-9	C14H20N2O2	[M+H] ⁺	1,48
207	Pinoxaden	243973-20-8	C23H32N2O4	[M+H] ⁺	3,59
208	Piperonyl-butoxide	51-03-6	C19H30O5	[M+H] ⁺	4,29
209	Pirimiphos-methyl	29232-93-7	C11H20N3O3PS	[M+H] ⁺	4,00
210	Primidone	125-33-7	C12H14N2O2	[M+H] ⁺	0,73
211	Prochloraz	67747-09-5	C15H16Cl3N3O2	[M+H] ⁺	4,13
212	Prometryn	7287-19-6	C10H19N5S	[M+H] ⁺	3,73
213	Propachlor	1918-16-7	C11H14ClNO	[M+H] ⁺	2,42
214	Propamocarb	24579-73-5	C9H20N2O2	[M+H] ⁺	1,13
215	Propazine	139-40-2	C9H16ClN5	[M+H] ⁺	3,24
216	Propiconazole	60207-90-1	C15H17Cl2N3O2	[M+H] ⁺	4,13
217	Propoxur	114-26-1	C11H15NO3	[M+H] ⁺	1,90
218	Propranolol	525-66-6	C16H21NO2	[M+H] ⁺	2,60
219	Propyphenazone	479-92-5	C14H18N2O	[M+H] ⁺	2,05
220	Propyzamide	23950-58-5	C12H11Cl2NO	[M+H] ⁺	3,57
221	Prosulfocarb	52888-80-9	C14H21NOS	[M+H] ⁺	4,23
222	Prosulfuron	94125-34-5	C15H16F3N5O4S	[M+H] ⁺	3,56

Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
223	Pymetrozine	123312-89-0	C10H11N5O	[M+H] ⁺	0,89
224	Pyraclostrobin	175013-18-0	C19H18ClN3O4	[M+H] ⁺	5,45
225	Pyridate	55512-33-9	C19H23ClN2O2S	[M+H] ⁺	5,73
226	Pyrimethanil	53112-28-0	C12H13N3	[M+H] ⁺	3,19
227	Pyroxsulam	422556-08-9	C14H13F3N6O5S	[M+H] ⁺	1,94
228	Quinmerac	90717-03-6	C11H8ClNO2	[M+H] ⁺	2,87
229	Quizalofop-P-Ethyl	100646-51-3	C19H17ClN2O4	[M+H] ⁺	?
230	Ranitidine	66357-35-5	C13H22N4O3S	[M+H] ⁺	0,29
231	Rimsulfuron	122931-48-0	C14H17N5O7S2	[M+H] ⁺	0,03
232	Ronidazole	7681-76-7	C6H8N4O4	[M+H] ⁺	-0,37
233	Roxithromycin	80214-83-1	C41H76N2O15	[M+H] ⁺	2,75
234	Salbutamol	18559-94-9	C13H21NO3	[M+H] ⁺	0,64
235	Sebutylazine	7286-69-3	C9H16ClN5	[M+H] ⁺	3,31
236	Simazine	122-34-9	C7H12ClN5	[M+H] ⁺	2,40
237	Sotalol	3930-20-9	C12H20N2O3S	[M+H] ⁺	0,37
238	Spinosyn A	131929-60-7	C41H65NO10	[M+H] ⁺	?
239	Spinosyn D	131929-63-0	C42H67NO10	[M+H] ⁺	?
240	Spiramycin	8025-81-8	C43H74N2O14	[M+H] ⁺	1,87
241	Sulfachloropyridazine	80-32-0	C10H9ClN4O2S	[M+H] ⁺	0,31
242	Sulfadiazine	68-35-9	C10H10N4O2S	[M+H] ⁺	-0,34
243	Sulfadimethoxin	122-11-2	C12H14N4O4S	[M+H] ⁺	1,17
244	Sulfadimidine (Sulfamethazine)	57-68-1	C12H14N4O2S	[M+H] ⁺	0,76
245	Sulfamerazine	127-79-7	C11H12N4O2S	[M+H] ⁺	0,21
246	Sulfamethoxazole	723-46-6	C10H11N3O3S	[M+H] ⁺	0,48
247	Sulfapyridine	144-83-2	C11H11N3O2S	[M+H] ⁺	0,53
248	Sulfaquinoxaline	59-40-5	C14H12N4O2S	[M+H] ⁺	0,84
249	Sulfosulfuron	141776-32-1	C16H18N6O7S2	[M+H] ⁺	0,99
250	Tamoxifen	10540-29-1	C26H29NO	[M+H] ⁺	6,30
251	Tebuconazole	107534-96-3	C16H22ClN3O	[M+H] ⁺	3,89
252	Tebufenpyrad	119168-77-3	C18H24ClN3O	[M+H] ⁺	5,76
253	Tepaloxymidim	149979-41-9	C17H24ClNO4	[M+H] ⁺	3,25
254	Terbutaline	23031-25-6	C12H19NO3	[M+H] ⁺	0,67
255	Terbutylazine	5915-41-3	C9H16ClN5	[M+H] ⁺	3,27
256	Tetracycline	60-54-8	C22H24N2O8	[M+H] ⁺	-1,33
257	Tetra-glyme	143-24-8	C10H22O5	[M+H] ⁺	-1,03
258	Thiabendazole	3574-94-5	C10H7N3S	[M+H] ⁺	2,00
259	Thiacloprid	111988-49-9	C10H9ClN4S	[M+H] ⁺	2,33
260	Thiamethoxam	153719-23-4	C8H10ClN5O3S	[M+H] ⁺	0,80
261	Thifensulfuron-methyl (DPX-M6316)	79277-27-3	C12H13N5O6S2	[M+H] ⁺	1,27
262	Thiodicarb	59669-26-0	C10H18N4O4S3	[M+H] ⁺	1,91
263	Thiofanox-sulfone	39184-59-3	C9H18N2O4S	[M+H] ⁺	0,13
264	Thiofanox-sulphoxide	39184-27-5	C9H18N2O3S	[M+H] ⁺	0,02
265	Tiamulin	55297-95-5	C28H47NO4S	[M+H] ⁺	4,75
266	Triadimenol	89482-17-7	C14H18ClN3O2	[M+H] ⁺	2,95
267	Triasulfuron	82097-50-5	C14H16ClN5O5S	[M+H] ⁺	2,44
268	Triazophos	24017-47-8	C12H16N3O3P S	[M+H] ⁺	3,37
269	Trichlorfon	52-68-6	C4H8Cl3O4P	[M+H] ⁺	0,42
270	Trietazine	1912-26-1	C9H16ClN5	[M+H] ⁺	3,44
271	Trifloxystrobin	141517-21-7	C20H19F3N2O4	[M+H] ⁺	6,62
272	Triflumizol	99387-89-0	C15H15ClF3N3 O	[M+H] ⁺	1,50
273	Triflusulfuron-Methyl	126535-15-7	C17H19F3N6O6 S	[M+H] ⁺	3,94
274	Tri-glyme	112-49-2	C8H18O4	[M+H] ⁺	-0,76
275	Trimethoprim	738-70-5	C14H18N4O3	[M+H] ⁺	0,73
276	Trinexapac-ethyl	95266-40-3	C13H16O5	[M+H] ⁺	0,63
277	Triphenylphosphine oxide	791-28-6	C18H15OP	[M+H] ⁺	2,87
278	Tylosin	1401-69-0	C46H77NO17	[M+H] ⁺	1,05
279	Vamidotion	2275-23-2	C8H18NO4PS2	[M+H] ⁺	0,06
280	4,5-dichloro-2-octylisothiazolone	64359-81-5	C11H17Cl2NOS	[M+H] ⁺	3,59

Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
281	4-Hydroxydiclofenac	64118-84-9	C14H11Cl2NO3	[M+H] ⁺	3,18
282	5-chloro-2-methyl-4-isothiazolin-3-one	10517-21-2	C4H4ClNOS	[M+H] ⁺	-0,34
283	Carbamazepine 10,11-epoxide	36507-30-9	C15H12N2O2	[M+H] ⁺	0,95
284	Irbesartan	138402-11-6	C25H28N6O	[M+H] ⁺	5,31
285	Losartan	114798-26-4	C22H23ClN6O	[M+H] ⁺	4,01
286	rac trans-10,11 dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine	35079-97-1	C15H14N2O3	[M+H] ⁺	-0,21
287	Simvastatin	337376-15-5	C25H38O5	[M+H] ⁺	5,19
288	Valsartan	137862-53-4	C24H29N5O3	[M+H] ⁺	3,65
289	1,3-benzothiazole-2-ol	934-34-9	C7H5NOS	[M-H] ⁻	2,35
290	1H-Benzotriazole	116421-31-9	C6H5N3	[M-H] ⁻	1,17
291	2-Nitrophenol	88-75-5	C6H5NO3	[M-H] ⁻	1,91
292	4-Nitrophenol	100-02-7	C6H5NO3	[M-H] ⁻	1,91
293	2,4,5-TP (Fenoprop)	93-72-1	C9H7Cl3O3	[M-H] ⁻	3,68
294	2,4-Dinitrophenol	51-28-5	C6H4N2O5	[M-H] ⁻	1,73
295	5-chloro-1H-benzotriazole	94-97-3	C6H4ClN3	[M-H] ⁻	1,81
296	Acesulfame	33665-90-6	C4H5NO4S	[M-H] ⁻	-1,33
297	Amidosulfuron	120923-37-7	C9H15N5O7S2	[M-H] ⁻	-1,29
298	Aspartame	22839-47-0	C14H18N2O5	[M-H] ⁻	0,07
299	Bentazone	25057-89-0	C10H12N2O3S	[M-H] ⁻	1,67
300	Brodifancoum-A	56073-10-0	C31H23BrO3	[M-H] ⁻	?
301	Brodifancoum-B	56073-10-0	C31H23BrO3	[M-H] ⁻	?
302	Bromacil	314-40-9	C9H13BrN2O2	[M-H] ⁻	1,68
303	Bromoxynil	1689-84-5	C7H3Br2NO	[M-H] ⁻	3,39
304	Chloramphenicol	56-75-7	C11H12Cl2N2O5	[M-H] ⁻	0,92
305	Clofibrac acid	882-09-7	C10H11ClO3	[M-H] ⁻	2,84
306	CPA 4-	122-88-3	C8H7ClO3	[M-H] ⁻	1,97
307	Cyclamate	139-05-9	C6H13NO3S	[M-H] ⁻	-1,61
308	DB 2,4-	94-82-6	C10H10Cl2O3	[M-H] ⁻	3,60
309	Dicamba	1918-00-9	C8H6Cl2O3	[M-H] ⁻	2,14
310	Dichlorophenoxyacetic acid (2,4-D)	94-75-7	C8H6Cl2O3	[M-H] ⁻	2,43
311	Dichlorprop	120-36-5	C9H8Cl2O3	[M-H] ⁻	3,03
312	Dinoseb	88-85-7	C10H12N2O5	[M-H] ⁻	3,67
313	Dinoterb	1420-07-1	C10H12N2O5	[M-H] ⁻	3,67
314	DNOC (2,4-Dinitro-o-kresol)	534-52-1	C7H6N2O5	[M-H] ⁻	2,27
315	Fipronil	120068-37-3	C12H4Cl2F6N4OS	[M-H] ⁻	6,64
316	Flonicamid	158062-67-0	C9H6F3N3O	[M-H] ⁻	0,50
317	Fluazinam	79622-59-6	C13H4Cl2F6N4O4	[M-H] ⁻	4,02
318	Fludioxonil	131341-86-1	C12H6F2N2O2	[M-H] ⁻	3,83
319	Fluroxypyr	69377-81-7	C7H5Cl2FN2O3	[M-H] ⁻	1,17
320	Furosemide	54-31-9	C12H11ClN2O5S	[M-H] ⁻	2,32
321	Gemfibrozil	114772-53-1	C15H22O3	[M-H] ⁻	4,77
322	Ibuprofen	122-18-9	C13H18O2	[M-H] ⁻	3,79
323	MCPA	94-74-6	C9H9ClO3	[M-H] ⁻	2,52
324	MCPB	94-81-5	C11H13ClO3	[M-H] ⁻	3,50
325	Mecoprop (MCP)	7085-19-0	C10H11ClO3	[M-H] ⁻	2,94
326	Mesotrione	104206-82-8	C14H13NO7S	[M-H] ⁻	1,49
327	Oxacillin	23736-58-5	C19H19N3O5S	[M-H] ⁻	3,22
328	PFOA	2395-00-8	C8HF15O2	[M-H] ⁻	6,30
329	PFOS	132324-11-9	C8HF17O3S	[M-H] ⁻	?
330	Saccharin	6381-61-9	C7H5NO3S	[M-H] ⁻	0,45
331	Sucralose	513-29-1	C12H19Cl3O8	[M-H] ⁻	-1,00
332	Sulcotrione	99105-77-8	C14H13ClO5S	[M-H] ⁻	2,31
333	Tembotrione	335104-84-2	C17H16ClF3O6S	[M-H] ⁻	3,00
334	Topramezone	210631-68-8	C16H17N3O5S	[M-H] ⁻	1,44
335	Trichlorophenoxyacetic acid (2,4,5-T)	93-76-5	C8H5Cl3O3	[M-H] ⁻	3,26
336	Triclopyr	55335-06-3	C7H4Cl3NO3	[M-H] ⁻	2,53

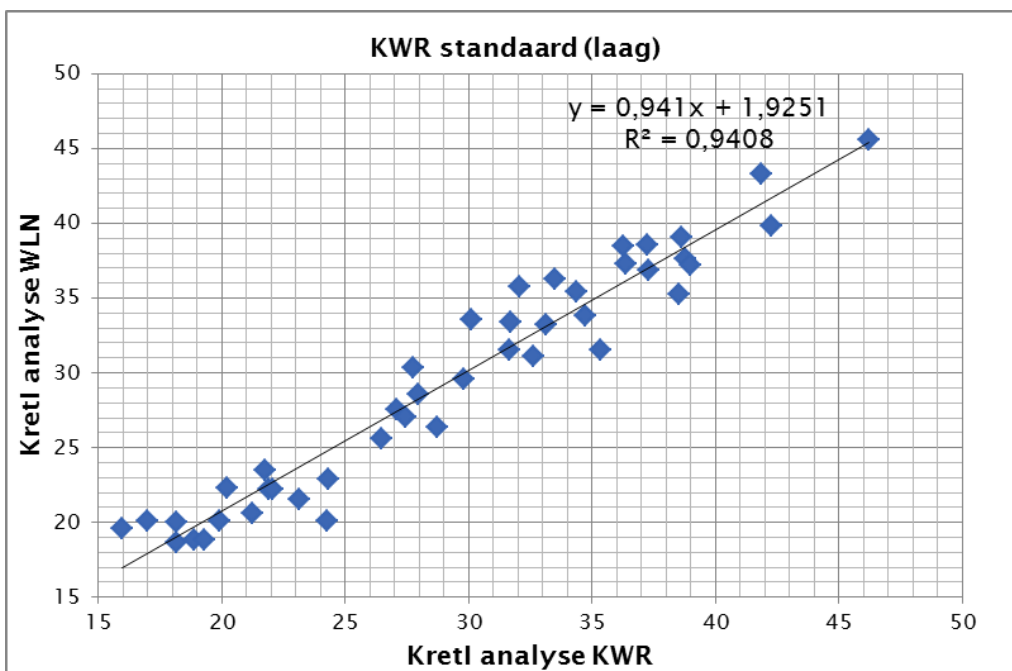
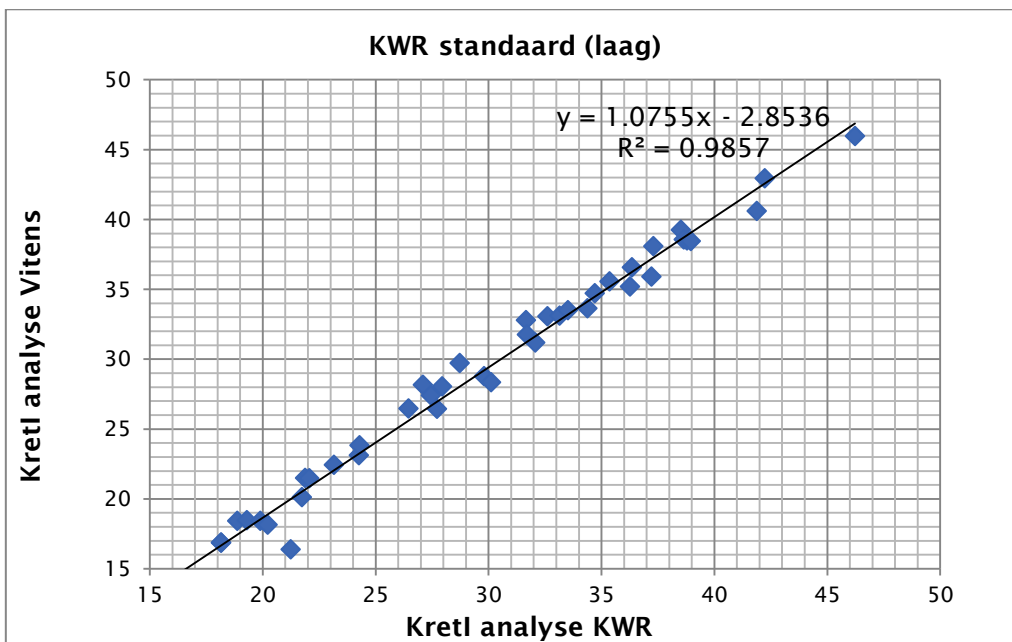
Nr	Name	CAS nr.	Formule	Ionisatie	LogKow EPI suite (KOWWIN estimate)
337	Foramsulfuron	173159-57-4	C ₁₇ H ₂₀ N ₆ O ₇ S	[M-H] ⁻	-0,82

Polariteitsverdeling

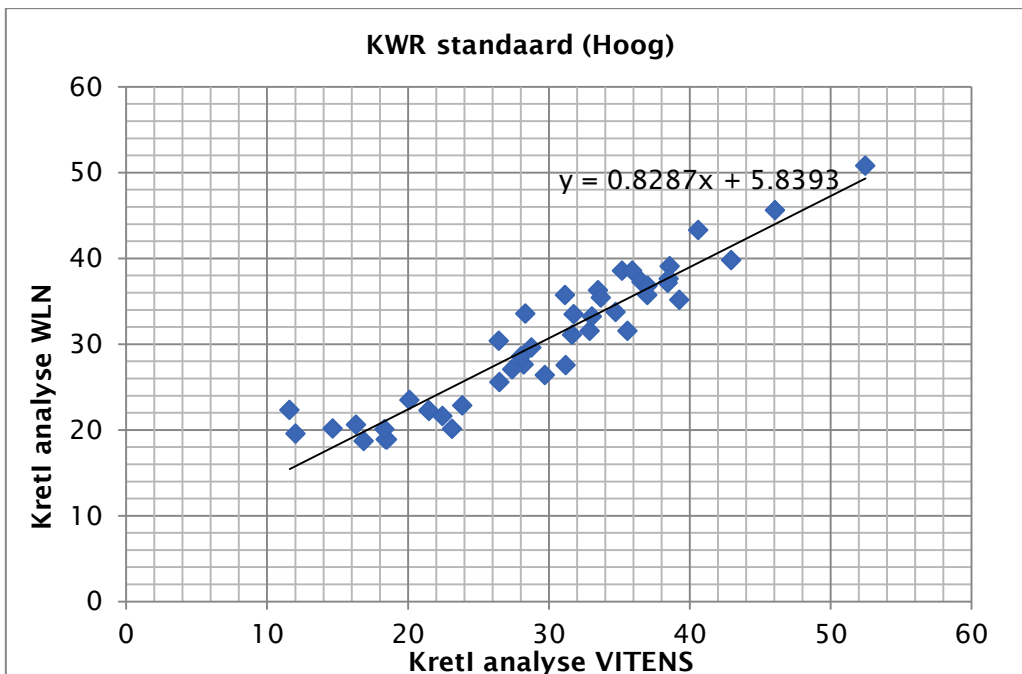
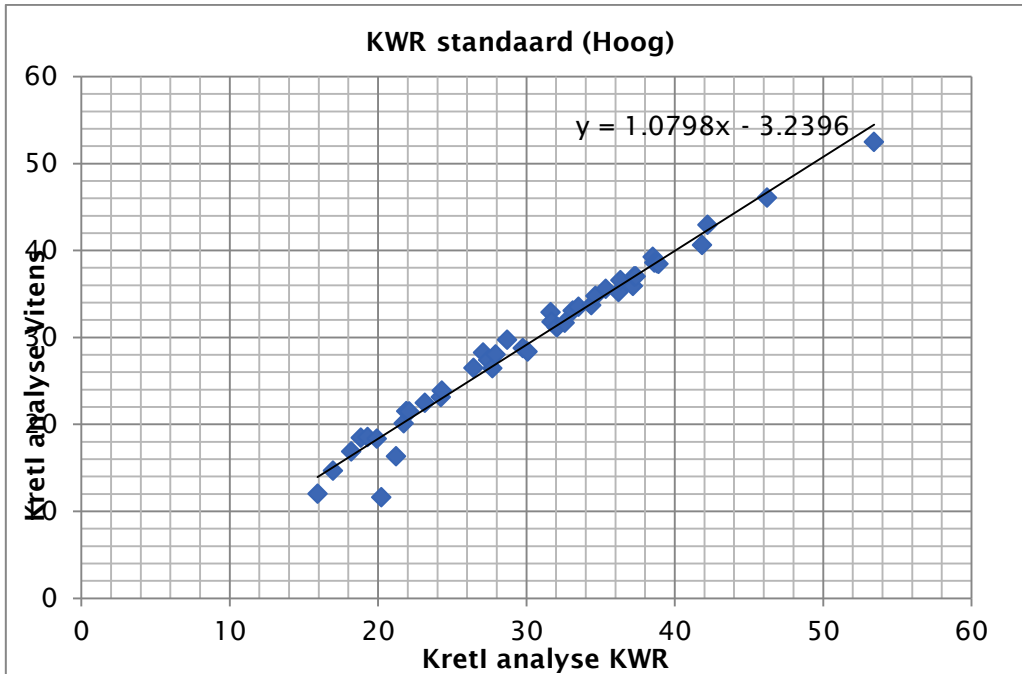


Bijlage X Vergelijk relatieve retentietijd

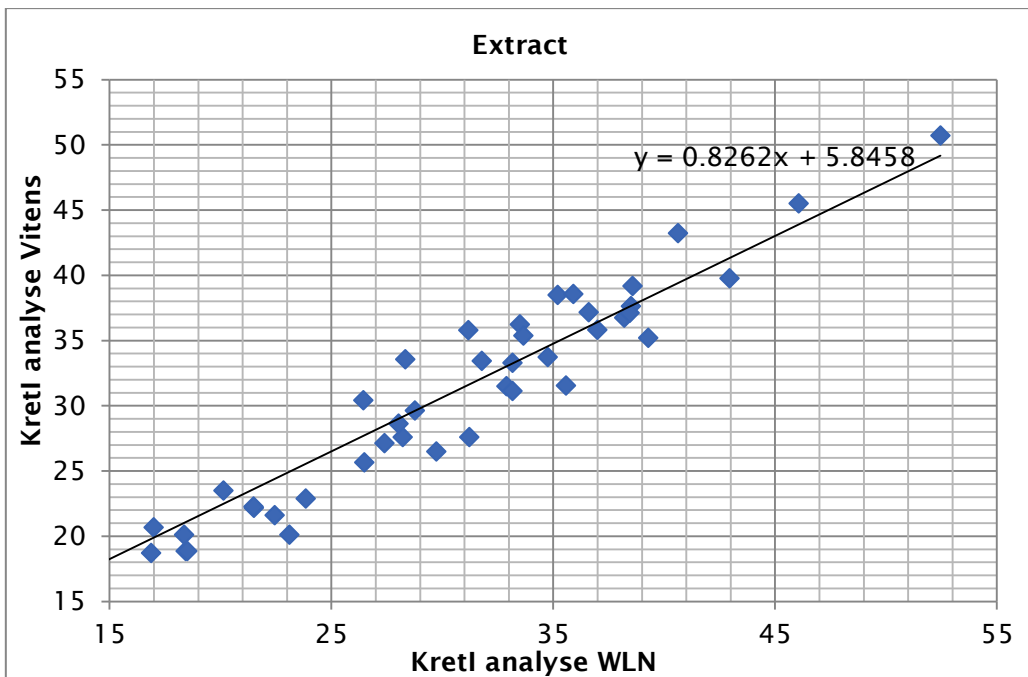
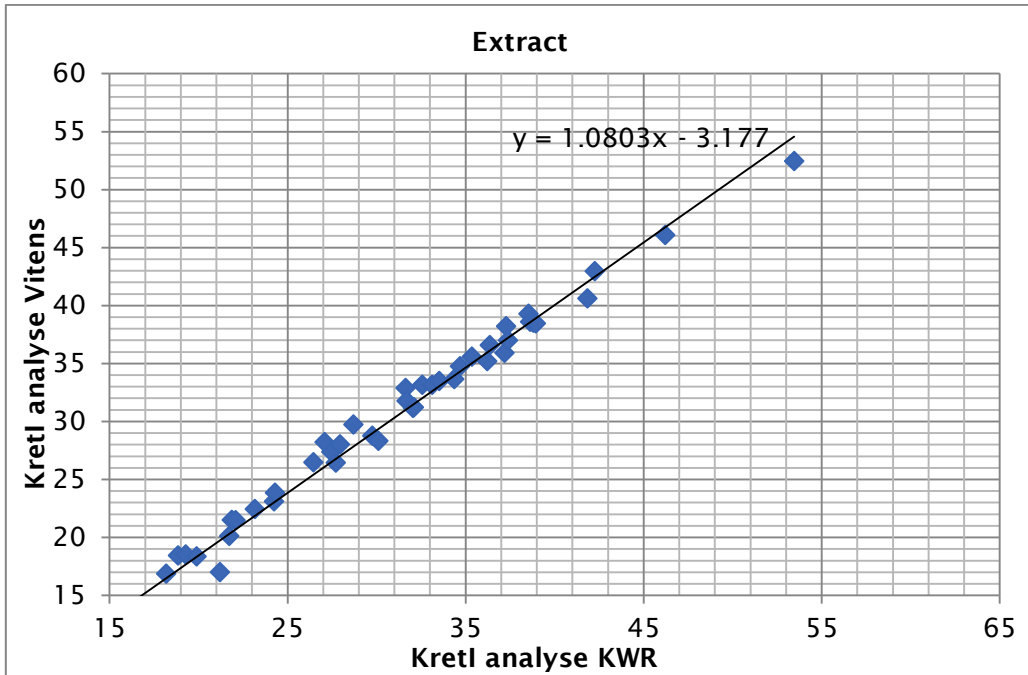
Standaard 1: Vitens en WLN t.o.v. KWR



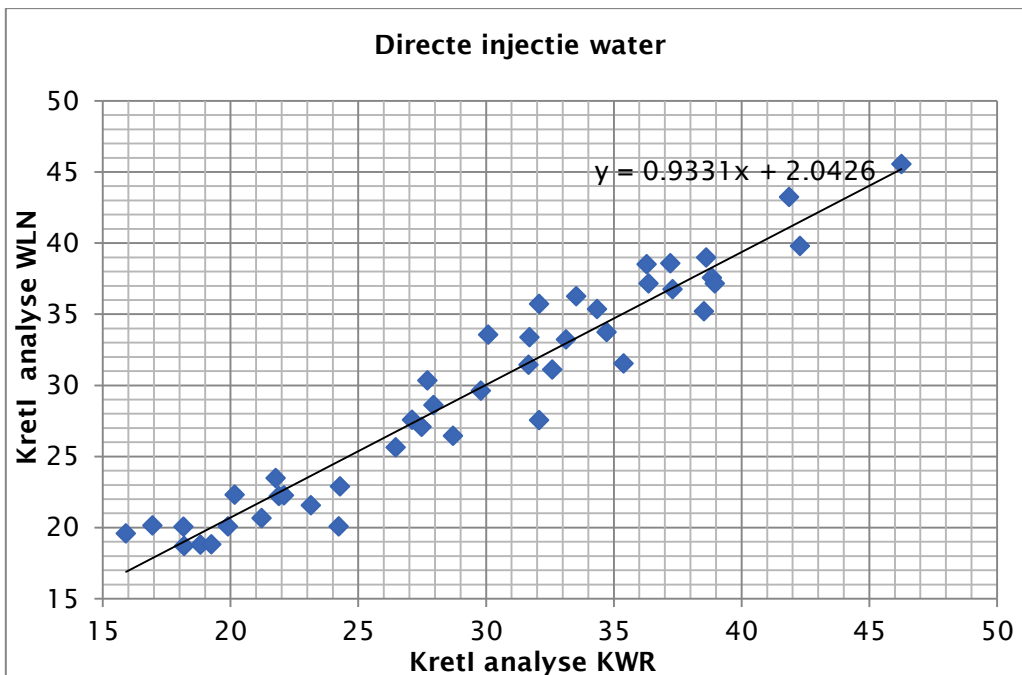
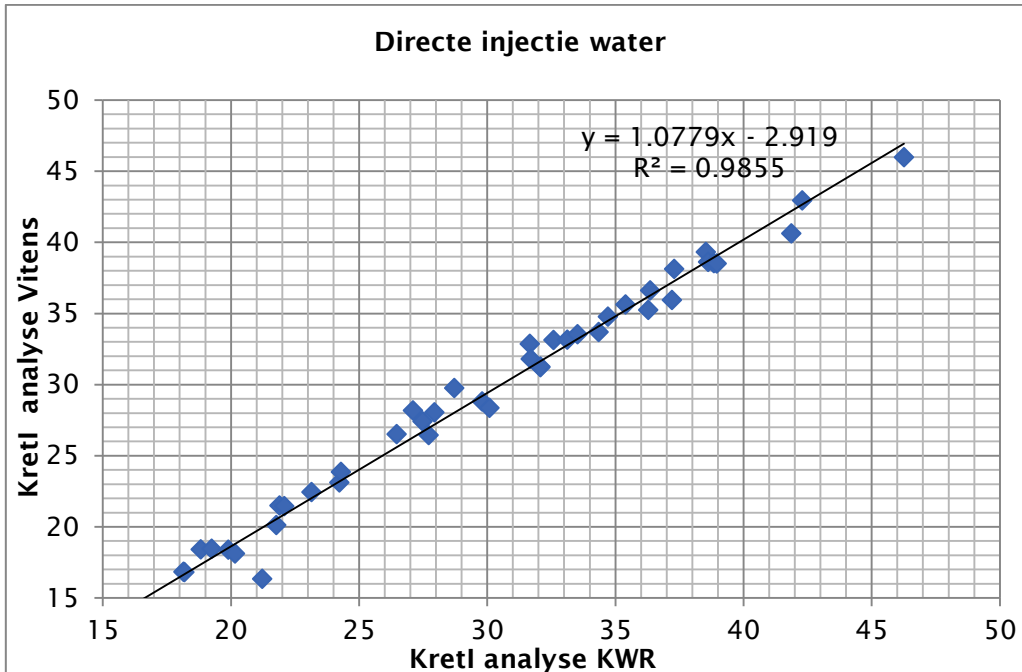
Standaard 2: Vitens en WLN t.o.v. KWR



Standaard 3: Vitens en WLN t.o.v. KWR

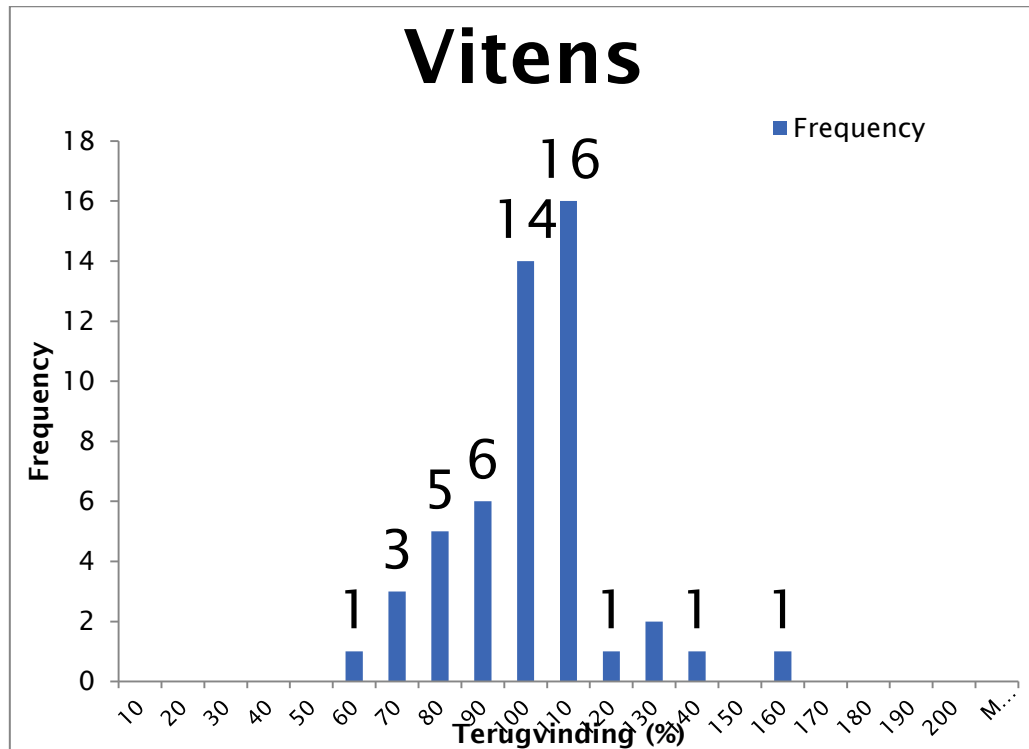


Standaard 4: Vitens en WLN t.o.v. KWR



Bijlage XI Terugvinding

Terugvinding Vitens



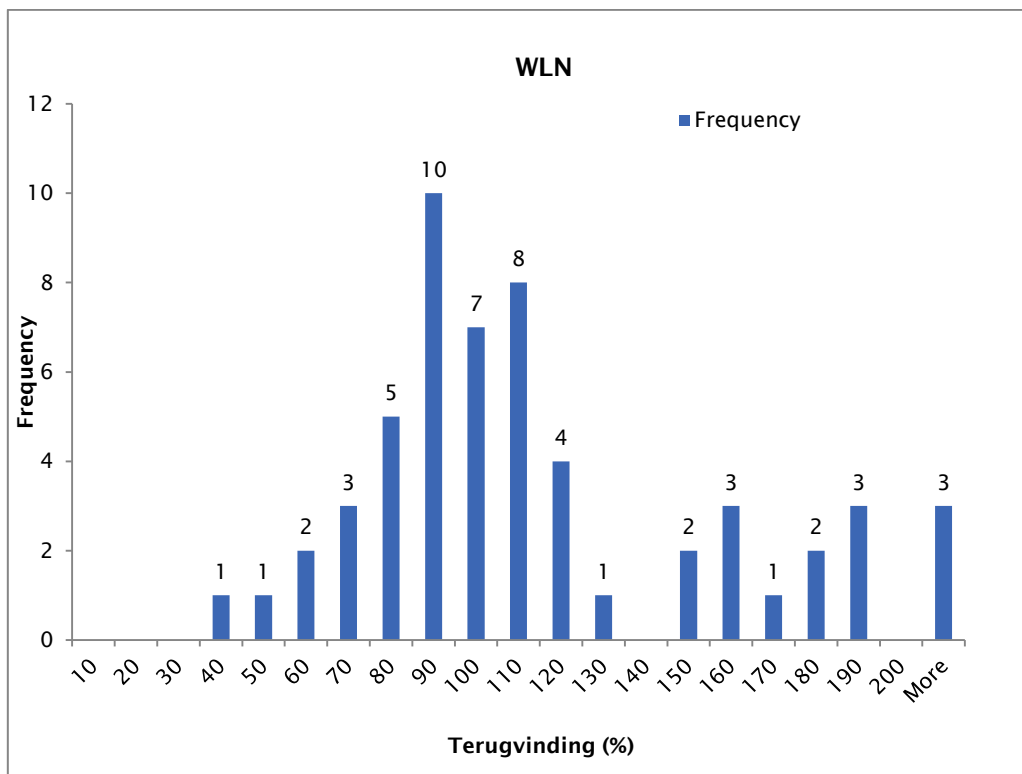
Uitschieters > 150% :

		Kreti ^A	KWR	WLN	Vitens
nicosulfuron	[M+H] ⁺	27.71	127%	72%	155%

^A=Ter indicatie de berekende Kreti van KWR genomen

- De terugvindingen van Carbendazim, Metoprolol, DEET, 2,4 dichlorofenol en Terbutylazine niet meegenomen in dit overzicht. De oorzaak hiervan is een te hoge concentratie waardoor de detector oververzadigd is geraakt..

Terugvinding WLN



Uitschieters > 150%:

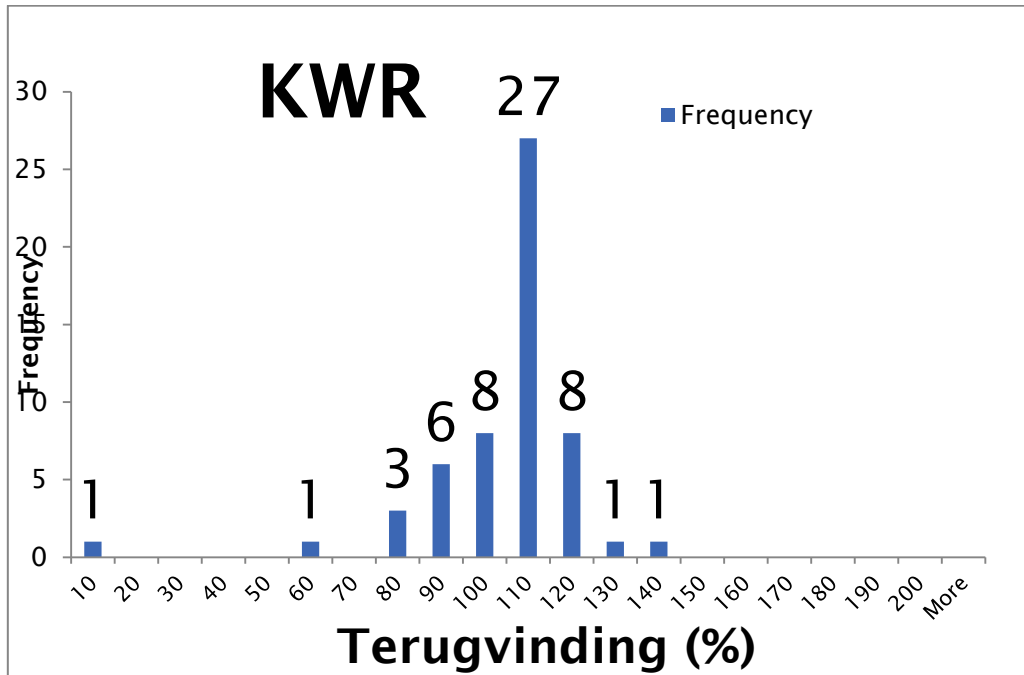
		Kreti	KWR	WLN	Vitens
2.4-dichlooraniline	[M+H] ⁺	37.39	71%	176%	66%
2-methyl-4.6-dinitrofenol	[M-H] ⁻	35.49	93%	160%	106%
4-chloor-2-methylfenoxiazijnzuur	[M-H] ⁻	34.66	105%	155%	88%
1-(3.4-dichloorfenyl)ureum	[M+H] ⁺	30.10	83%	169%	77%
isoproturon	[M+H] ⁺	33.13	108%	241%	130%
chloortoluron	[M+H] ⁺	31.68	110%	237%	103%
2.4-dichloorfenoxiazijnzuur	[M-H] ⁻	34.56	97%	157%	81%
1-(3.4-dichloorfenyl)-3-methylureum	[M+H] ⁺	32.05	100%	182%	86%
diuron	[M+H] ⁺	33.52	108%	181%	98%
Metobromuron	[M+H] ⁺	34.69	97%	221%	98%
dimethenamid-P	[M+H] ⁺	38.53	109%	186%	102%

trifenyfosfineoxide (=TPPO)	[M+H] ⁺	34.37	115%	180%	108%
-----------------------------	--------------------	-------	------	------	------

Uitschieters <50%:

		Kreti	KWR	WLN	Vitens
carbendazim	[M+H] ⁺	15.95	57%	38%	365%

Terugvinding KWR



Uitschieters < 50%:

		Kretl	KWR	WLN	Vitens
diclofenac	[M+H] ⁺	41.85	6%	41%	66%

Bijlage XII Vragenlijst voor software

Goals

- Testing of two software programs for LC-accurate mass screening with 3 samples, including the reporting in the format as mentioned by software test. The results of the tests are decisive for the final choice.
- Fill in the full questionnaire (Primary requirements and features)

Samples and datafiles

Name	Remarks
Sample 1	Blank ground water
Sample 2	Ground water; spiked low concentration known group of compounds and spiked high concentration of unknowns (group of compounds > 100).
Sample 3	Ground water, spiked high concentration known group of compounds and spiked high concentration of unknowns (group of compounds > 100).

Each sample is analysed in triplicate. Some reference compounce are present.

Software test

Analyse the data from the unknown screening with the software. Compare sample 1 with 2, sample 1 with 3 and sample 2 and 3.

Find what is unique in the three samples and report (in MS-Excel format)

- Retention time.
- Measured mass.
- The most probable element composition*
- Probable exact mass.
- Mass error in ppm.
- Response (counts).
- Chemical name (if possible)

1.

2. * Elements used:

Element	Min	Max
C	3	60
H	0	120
O	0	30
N	0	30
S	0	5
Cl	0	3
F	0	17
P	0	3
Br	0	2
I	0	3

Remarks:

- Only report results that show a chromatographical peak.
- Report the results of the 3 replicates of each sample, report only the compounds that could be found in all three replicates (report all compounds which are present and unique in the comparisons)
- Do not restrict the list. We added more than 300 compounds in different combination and various concentration!

Questionnaire

Primary requirements

1. Is it possible to import mass spectrometry data directly from major vendors (platform independent)? Please give a list of possible vendors and data file types.
2. Is it possible to sold the software separately from the manufacturer of the mass spectrometer?
3. Is it possible to correct retention times by alignment? Please give a short description of the possibilities.
4. Is it possible to have directly access to the data files and display the chromatographic data and mass spectra?
5. Which deconvolution algorithms to identify isotopes and adducts are available?
6. What are the possibilities to build an own library and the ability to search against it?
7. What are the possibilities for Empirical formula calculation by using the isotopic pattern?
8. Can you give as an impressions of the options for graphical presentation of results?
9. What are the possibilities to identify statistical relevant differences between 2 or more groups of samples?

10. Is it possible to export results in Microsoft office compatible format in such a way that it can be directly viewed?

Features

1. Is it possible to import data from other formats then derived by Liquid Chromatography - Mass Spectrometry data. Please give a list of possible other formats (e.g. GC-MS)
2. Is it possible to search against external libraries?
3. Is it possible to use information from "All ion fragmentation" to enhance identification by combining the information derived from fragments to the pre-cursors?
4. Is it possible to use MS/MS data for identification purposes?
5. Is it possible to correct automatically for retention times by alignment?
6. Is manual correction of the retention times through alignment possible?
7. Are the possibilities for post acquisition (automatic) mass calibration?
8. Is it possible to normalize response on the basics of statistical results obtained from multiple measurements?
9. Is it possible to normalize intensity of the chromatograms to an internal standard
10. Is it possible to add meta data to a sample sequence to use it in combination with ANOVA statistics?
11. Could the software be used be used as quantification software?
12. What are the options for manual modification for exporting results

Additional questions:

- How is the support guaranteed
- What are the costs per license
- What are the maintenance costs per license

Bijlage XIII Resultaten software test

Evaluatie eisen

	Nonlinear D.	MSMetrix	
<u>Eisen</u>			
1. Import van data	++	++	
2. Onafhankelijkheid	+	++	ND: dochter van Waters
3. Alignment RT	++	++	
4. Visualisatie	++	++	ND: meer alternatieve manier
5. Isotopen en adducten	++	++	
6. Linken met bibliotheken	++	++	
7. Molecular Formula finder	-	+	
8. Grafische weergave van resultaten	zie 4.	zie 4.	
9. Statistische modellen	++	++	
10. Exporteren van resultaten	++	++	
support	incl. 12 maanden	incl.	
kosten per licentie (€)	34160	9200	
onderhoudscontract	15% list prijs	15% list prijs	

Evaluatie wensen

	Nonlinear D.	MSMetrix	
<u>Wensen</u>			
1. Import van andere formatendata	+	++	MM: ook GC-MS data
2. Externe bibliotheken	++	++	
3. All ion fragmentation	++	++	
4. MS/MS voor identificatie	?	-	MM: voor neutral loss of prod. Ion scan
5. Automatische alignment RT	++	++	
6. Handmatige alignment RT	++	++	
7. Post acquisition massa calibratie	+	-	ND: niet voor alle datafiles
8. Normering o.b.v. statistische resultaten	++	++	
9. Normering o.b.v. interne standaard	++	++	
10. Toevoegen meta-data	+	++	ND: alleen per component en handmatig
11. kwantitatieve doeleinden	++?	+	ND: geen uitleg, MM: alleen voor controle
12. Handmatige modificatie voor export	++	++	

Resultaten praktijktest (massa-afwijking van de geanalyseerde stoffen, ingedeeld per softwarepakket)

Positieve ionisatie					
Retentietijd	Masterview (known)	Masterview (unknown)	Markerview	MS Metrix	NONlinear-Dynamics
Mass_Error < 2PPM	230	155	74	86	157
Mass_Error 2PPM < 5PPM	27	93	85	90	52
Mass_Error > 5 PPM	9	18	107	90	57
Totaal	266	266	266	266	266
Mass_Error Gemiddelde	-0,258	-0,200	0,014	-0,028	-0,025
Mass_Error Standaarddev.	0,027	0,027	0,019	0,020	0,025
Mass_Error Aantal <2 ppm	230	155	74	86	157
Negatieve ionisatie					
Mass Error	Masterview (known)	Masterview (unknown)	Markerview	MS Metrix	NONlinear-Dynamics
Mass_Error < 2PPM	25	17	7		3
Mass_Error 2PPM < 5PPM	13	17	12		11
Mass_Error > 5 PPM	2	6	21		26
Totaal	40	40	40		40
Mass_Error Gemiddelde	0,171	0,123	0,143		0,125
Mass_Error Standaarddev.	0,047	0,056	0,043		0,037
Mass_Error Aantal <2ppm	25	17	7		3

Bijlage XIV Resultaten verdiepende studie

Monster A - totaal overzicht van aangetroffen doelstoffen en concentratie ($\mu\text{g/l}$)

	n	Vitens	WLN	KWR-Qtof	KWR-Orbi
1-(3,4-dichlorophenyl)-3-methylurea	1				0.002
2,6-dichloorbenzamide (BAM)	1		0.012		
Acesulfame	1	1.41			
bentazon	4	0.04	0.06	0.03	0.05
carbamazepine	4	0.03	0.06	0.01	0.02
Carbamazepine 10.11-epoxide	1	0.07			
rac trans-10,11 dihydro-10,11-dihydroxycarbam	1	0.06			
Carbendazim	1	0.01			
Chloridazon	4	0.06	0.08	0.04	0.06
Chloridazon-desfenyl	1		1.04		
Chloridazon-methyl-desfenyl	1		0.10		
DEET (N,N-Diethyl-3-methylbenzamide)	4	0.02	0.03	0.01	0.01
Diuron	4	0.03	0.02	0.01	0.01
Ethofumesate	1	0.04			
Irbesartan	1	0.01			
isoproturon	1				0.001
Ketoprofen	1		0.005		
Lidocaine	1		0.004		
Mecoprop (MCP)	4	0.03	0.02	0.02	0.02
Metoprolol	1		0.003		
Metribuzin-desamino	1	0.01			
nicosulfuron	1		0.006		
phenazone	2	0.01			0.004
Propyphenazone	1	0.00			
Sotalol	1	0.01			
Sucralose	1	0.29			
Sulcotrione	1	0.03			
sulfadimidine	1				0.002
Sulfamerazine	1	0.01			
Sulfapyridine	1	0.01			
TCEP	1				0.005
Terbutryn	1		0.004		
Tetraglyme	4	0.02	0.02	0.01	0.01
Triglyme	2	0.003	0.007		
TPPO	1				0.004
tributylphosphate	1				0.01
triethylphosphate	2			0.10	0.12
tris-(2-chloor-isopropyl)-fosfaat	1				0.11
Valsartan	1	0.01			

Monster B: totaal overzicht van aangetroffen doelstoffen en concentratie ($\mu\text{g/l}$)

	n	Vitens	WLN	KWR-Qtof	KWR-Orbi
Chloridazon-desfenyl	1		0.15		
Chloridazon-methyl-desfenyl	1		0.02		

Monster C - totaal overzicht van aangetroffen doelstoffen en concentratie ($\mu\text{g/l}$)

	n	Vitens	WLN	KWR-Qtof	KWR-Orbi
2,6-dichloorbenzamide (BAM)	1		0.012		
Acesulfame	1	0.017			
Bentazone	4	0.008	0.010	0.01	0.01
Caffeine	2		0.02		0.02
Carbamazepine	3	0.003	0.004		0.001
Carbamazepine 10.11-epoxide	1	0.009			
Carbendazim	1	0.003			
carbetamide	1		0.003		
Chloridazon	2		0.004		0.001
Chloridazon-desfenyl	1		0.15		
Chloridazon-methyl-desfenyl	1		0.02		
dimethenamid	3	0.02	0.008		0.004
Fluroxypyr	1		0.006		
linuron	1				0.002
MCPA	3	0.007	0.01		0.01
Mecoprop (MCP)	3	0.01	0.009		0.006
Metolachlor	2	0.007			0.005
Metribuzin-desamino	1	0.002			
metribuzine	1				0.001
Paracetamol	1		0.015		
Propyphenazone	1	0.001			
rac trans-10,11 dihydro-10,11-dihydroxycarbamazepine	1	0.009			
Terbutylazine	2	0.014	0.013		
tributylphosphate	1				0.001
tris-(2-chloor-isopropyl)-fosfaat	1				0.006

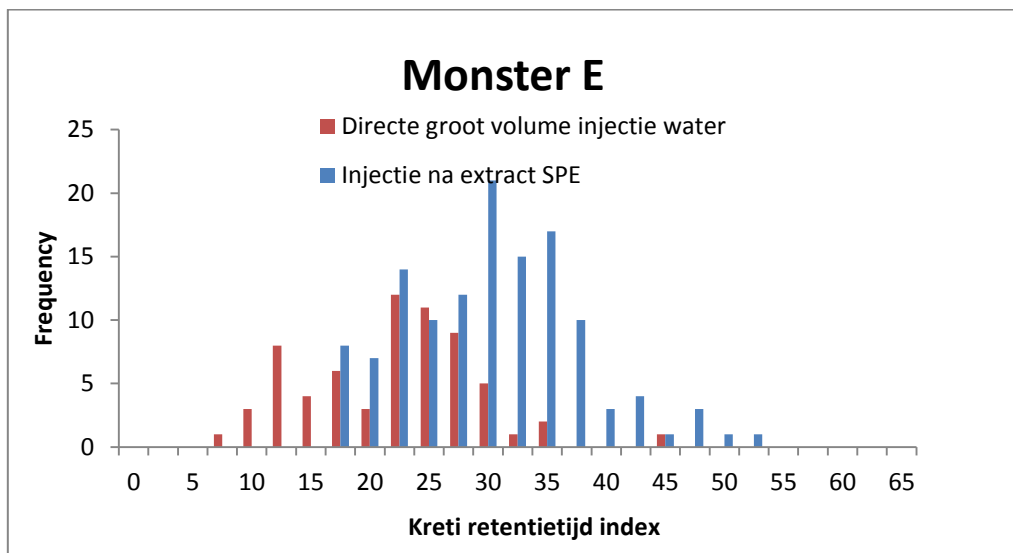
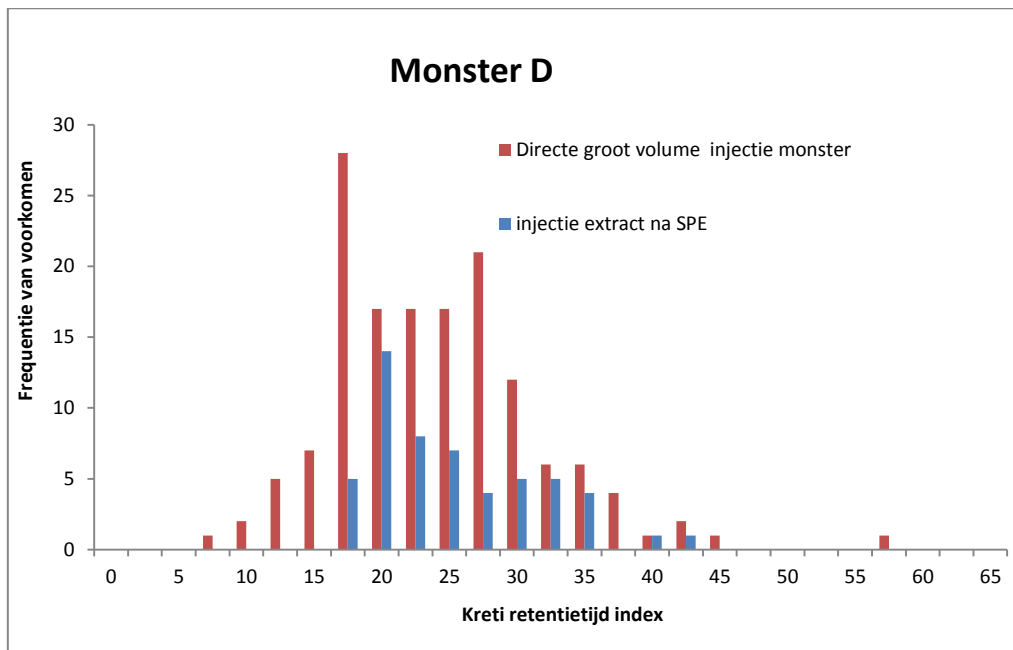
Monster D - totaal overzicht van aangetroffen doelstoffen en concentratie in µg/l

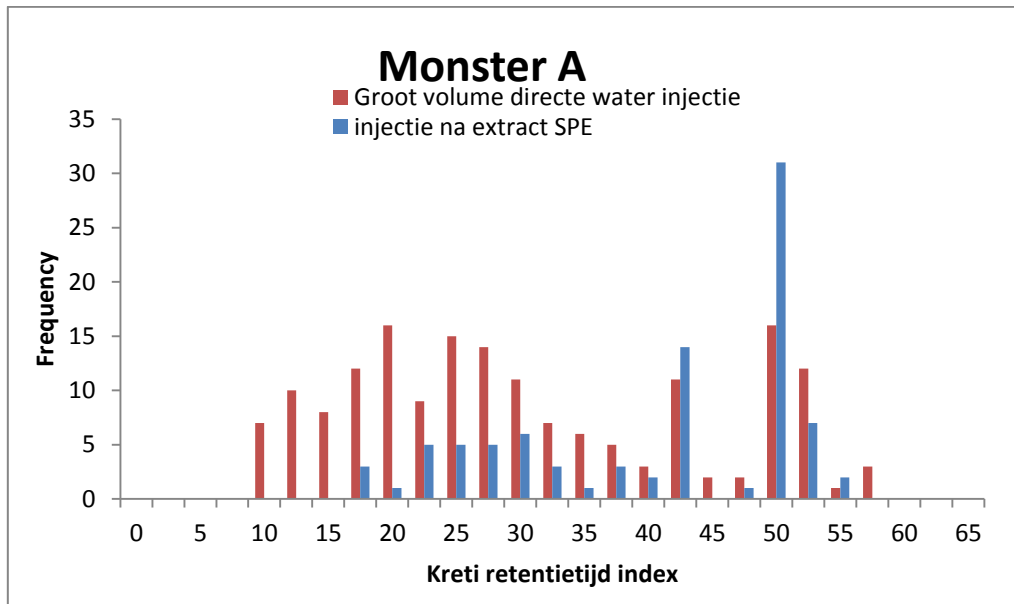
	n	Vitens	WLN	KWR-Qtof	KWR-Orbi
Caffeine	1				0.002
Carbamazepine	1	0.002			
Clofibric acid	1	0.024			
Cyclamate	1	1.1			
fenuron	1		0.003		
p,p-sulfonyldifenol	1				0.12
Penicilline G	1	0.10			
Phenazone	3	0.18		0.10	0.14
Primidone	1	0.03			
Propyphenazone	1	0.01			
Saccharin	1	0.02			
Sulfadiazine	1	0.05			
Sulfadimidine (Sulfamethazine)	2	0.04			0.03
Sulfamerazine	1	0.06			
Sulfapyridine	1	0.02			
tributylphosphate	1				0.006
triethylphosphate	1				0.003

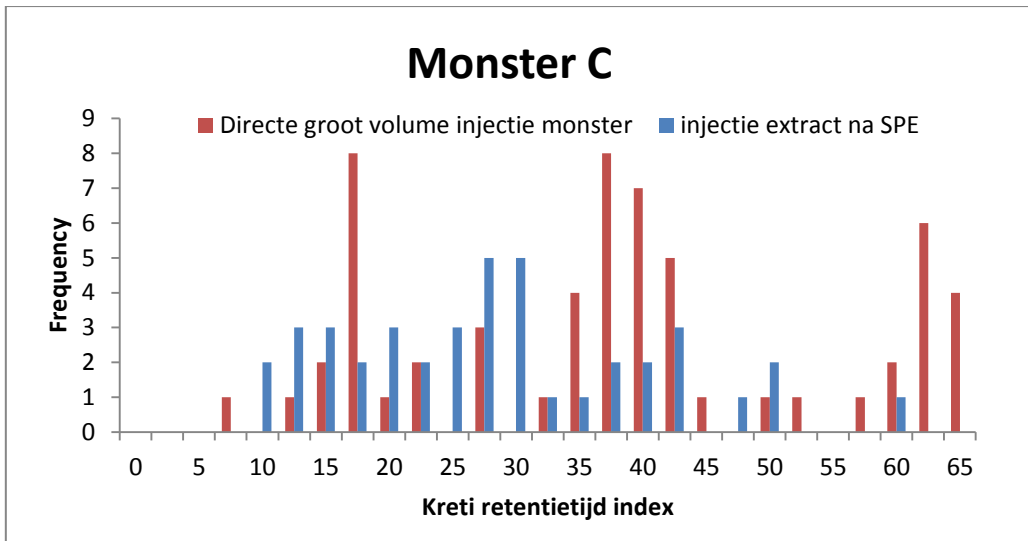
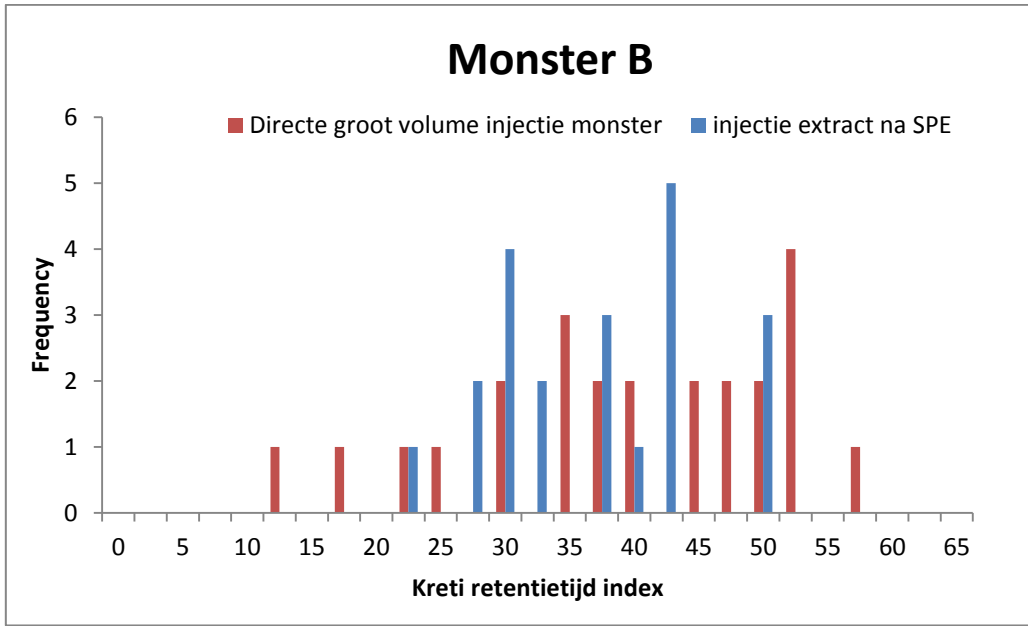
Monster E - totaal overzicht van aangetroffen doelstoffen en concentratie in µg/l

	n	Vitens	WLN	KWR-Qt	KWR-O
Caffeine	1				0.002
Carbendazim	1				0.002
Clofibric acid	1	0.004			
Cyclamate	1	0.04			
Penicilline G	1	0.04			
Phenazone	3	0.06		0.02	0.05
Primidone	1	0.01			
Propyphenazone	1	0.003			
Saccharin	1	0.003			
tributylphosphate	1				0.006
triethylphosphate	1				0.001

Bijlage XV Relatie aantal stoffen en retentietijd







Bijlage XVI Programma eindworkshop

Programma Workshop: 'Implementatie van LC-accurate MS screeningstechniek voor antropogene stoffen in water', KWR, Nieuwegein,

3 december 2014

1 10.00 -10.05 uur: Opening, welkom

Dagvoorzitter: Bendert de Graaf (Vitens)

2 10.05 -10.25 uur (15 + 5 min):

Inleiding: aanleiding: o.a. logisch gevolg op succes GC/MS en UV-fingerprint,

Toelichting project: doel (gezamenlijke implementatie en harmonisatie van brede screeningstechnieken op basis van LC-accurate MS), opbrengsten, activiteiten

Leo Puijker (KWR)

3 10.25 - 11.00 uur (25 + 10 min):

Ervaringen met de combinatie van chemische screeningstechnieken en bio-assays

Marja Lamoree (IVM, Institute for Environmental Studies)

11.00 - 11.15 uur: *Koffiepauze*

4 11.15 - 12.45 uur (6 x 15 min):

Overzicht huidige ervaring met screeningstechnieken (wat, hoe, waar) en toekomstvisie met betrekking tot screening van target-compounds en onbekenden

Bernard Bajema (Vitens)

Herman Gerdes (WLN)

12.45 - 13.30 uur: *Lunchpauze*

5 13.30 uur – 15.00 uur (3 personen, 20 + 10 + 20 + 10, 20 + 10 min.)

Uitkomsten SPO project: harmonisatie op hoofdlijnen:

bemonstering, analysetechniek, validatie, dataverwerking en dataopslag en eerste resultaten screening van winningen

Ronny Bosch (Vitens)

Erik Emke (KWR)

Bernard Bajema (Vitens)

15.00 – 15.15: *Theepauze*

6 15.15 – 15.55 uur: Toekomst, hoe verder

Ans Versteegh (RIVM) (10 + 5 min.) Wettelijke verankering, toelichting bij parameter antropogene stoffen

Ton van Leerdam (KWR) (10 + 15 min.) Hoe verder? Software dataverwerking, dataopslag en gezamenlijke database, afstemming met LMO

7 15.55 - 16.00 uur: Korte terugblik, afsluiting door dagvoorzitter

16.00 – 16.30 uur: *Drankje*

Deelnemerslijst Workshop: 'Implementatie van LC-accurate MS screeningstechniek voor antropogene stoffen in water', KWR, Nieuwegein, 3 december 2014

Wouter van Delft	Vitens
Bendert de Graaf	Vitens
Bernard Bajema	Vitens
Ronny Bosch	Vitens
Andre Berg	Vitens
Jan van der Kooi	WLN
Herman Gerdes	WLN
Corine Houtman	Het Waterlaboratorium
Rob ten Broek	Het Waterlaboratorium
Albert de la Mar	Aqualab Zuid
Annemarie Toebak	Aqualab Zuid
Gerdien van Genderen	Aqualab Zuid
Marja Lamoree	IVM, Institute for Environmental Studies, VU
Gerard Stroomberg	RIWA
Ans Versteegh	RIVM
Monique van der Aa	RIVM
Martijn Pijnappels	RWS
Ronald de Boer	RWS
René Geertsma	RWS
Kees Kooistra	RWS
Henk Zemelink	RWS
Ria Kamps	RWS
Mustafa Ozalp	RWS
Annemieke Kolkman	KWR
Ton Van Leerdam	KWR
Erik Emke	KWR
Leo Puijker	KWR
Piet Speksnijder	KWR