



Het toepassen van bioassays binnen Nederland

Deze Deltafact beschrijft de onderdelen en de opbouw van het bioassay-spoor van de sleutelfactor toxiciteit 2. Het bioassay-spoor biedt hulpmiddelen voor het toepassen van bioassays voor het bepalen van de chemische waterkwaliteit. Het Deltafact is opgesteld in het kader van het Kennisimpuls Waterkwaliteit, project Toxiciteit.

1. INLEIDING
2. GERELATEERDE ONDERWERPEN EN DELTAFACTS
3. STRATEGIE
4. SCHEMATISCHE WEERGAVE
5. WERKING
6. KOSTEN EN BATEN
7. GOVERNANCE
8. PRAKTIJKERVERVARINGEN EN LOPENDE INITIATIEVEN
9. KENNISLEEMTEN
10. COLOFON
11. DISCLAIMER
12. BRONNEN & LINKS

1. INLEIDING

De aanwezigheid van toxische stoffen in het oppervlaktewater blijkt, net als een overdaad aan nutriënten, een belangrijke sta in de weg voor het behalen van waterkwaliteitsdoelen. De Sleutelfactor Toxiciteit (versie 2), kortweg SFT2, is een

hulpmiddel om vast te stellen of chemische verontreinigingen (stoffen en hun mengsels) de waterkwaliteit nadelig beïnvloeden. Dit is belangrijk voor het waterleven, maar ook voor de vele gebruiksdoelen van schoon water. Op de [website van de Kennisimpuls waterkwaliteit toxicologie](#) is informatie te vinden over de vernieuwde sleutelfactor toxiciteit (SFT). In de vernieuwde SFT wordt benadrukt dat de hele keten, van probleemanalyse tot maatregelen, belangrijk is bij het borgen van de waterkwaliteit. Binnen de methodiek zijn twee sporen te onderscheiden om de waterkwaliteit zoals die wordt beïnvloed door mengsels van stoffen te bepalen: het chemie-spoor en het bioassay-spoor. De sporen kunnen afzonderlijk of samen ingezet worden. Het chemie-spoor berekent aan de hand van het totaal aan gemeten stoffen de potentieel aangetaste fractie soorten (PAF) in aquatische ecosystemen en categoriseert dat tot vijf klassen van waterkwaliteit. Het bioassay-spoor levert aanvullende inzichten op. Namelijk, door de grote diversiteit aan stoffen en de snelle ontwikkeling van nieuwe stoffen is de precieze samenstelling van de mengsels van stoffen en omzettingsproducten in Europese zoetwatersystemen onbekend. Risicobeoordeling op basis van gemeten concentraties van individuele stoffen wordt beperkt door het aantal beschikbare doelstofanalyses. Daarnaast zijn niet voor alle stoffen de effecten bekend, zelfs al kunnen ze gemeten worden. Dit kan worden opgelost door de inzet van effectmetingen, beter bekend als bioassays. Bij effectgericht meten aan de hand van bioassays kan inzichtelijk worden gemaakt of een combinatie van lage concentraties van bekende en onbekende stoffen in water tot een risico kan leiden voor mens of waterorganismen. In een bioassay wordt een biologisch systeem blootgesteld aan een mengsel van chemische stoffen in een watermonster of een extract van een watermonster. Een uitgebreide inleiding naar de werking en toepassing van bioassays wordt gegeven in de Deltafact '[Wat zijn bioassays en wat kan ik ermee?](#)'.

Het bioassay-spoor bestaat uit een aantal onderdelen die gebruikt kunnen worden als praktische hulp of als achtergrondinformatie bij het inzetten van bioassays voor het bepalen van de waterkwaliteit voor ecologie of drinkwater. In deze Deltafact beschrijven we de onderdelen van het bioassay-spoor.

2. GERELATEERDE ONDERWERPEN EN DELTAFACTS

Deltafact '[Wat zijn bioassays en wat kan ik ermee?](#)'

Deltafact '[Classificatie en communicatie van de graad van chemische verontreiniging](#)'
[Norman Network](#)

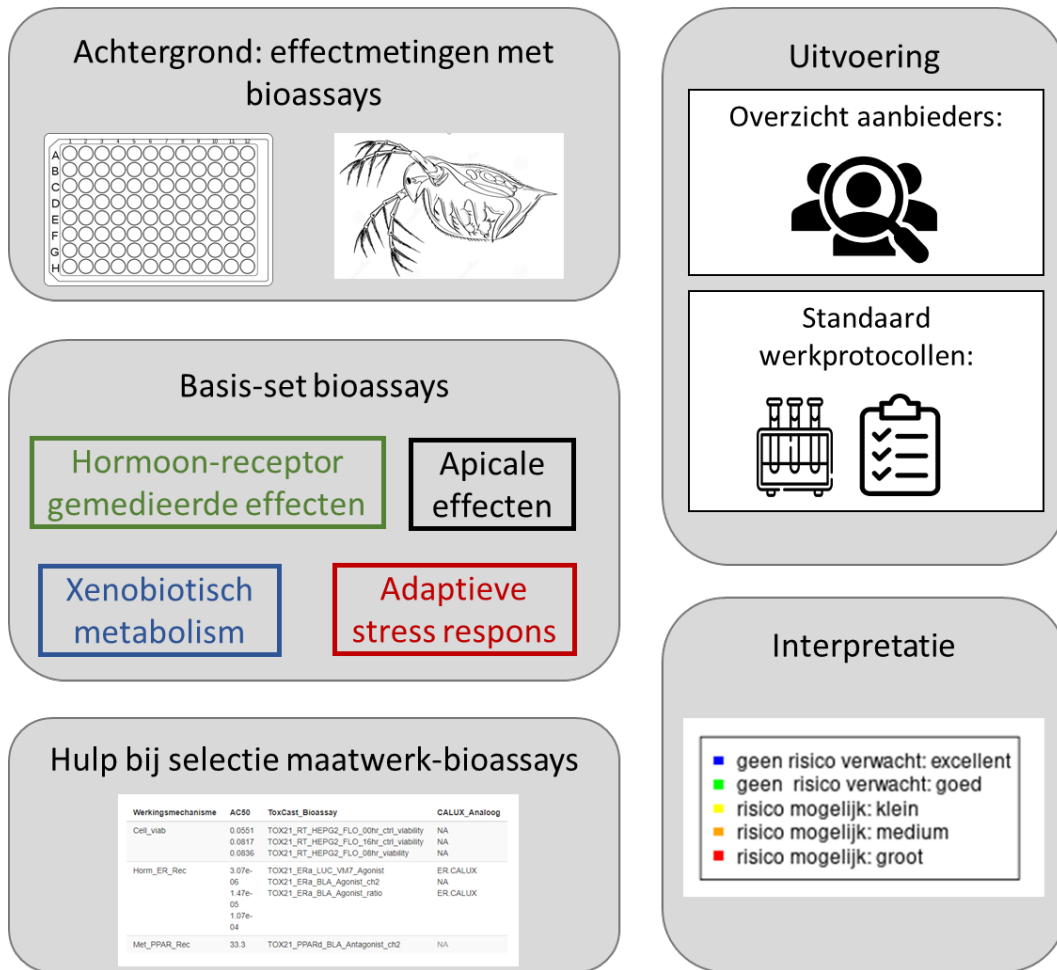
[Contaminants of Emerging Concern partnership](#)
[Kennisimpuls Waterkwaliteit – Thema Toxiciteit](#)
[Global Water Research Coalition](#)

3. STRATEGIE

Deze Deltafact is opgesteld binnen het KIWK-TOX project in het kader van het realiseren van de chemische en biologische doelen van de Kaderrichtlijn Water (KRW), en de daarbij behorende monitoring. Meer specifiek dient deze Deltafact om waterbeheerders stap voor stap uit te leggen hoe het bioassay-spoor binnen Nederland toegepast kan worden om meer inzicht te krijgen in de huidige waterkwaliteit, ten behoeve van het afleiden van maatregelen.

4. SCHEMATISCHE WEERGAVE

In Figuur 1 staat een schematisch overzicht van de onderdelen binnen het Bioassay-spoor van het KIWK-TOX project. Allereerst is er [achtergrond documentatie](#) opgezet met uitleg over wat bioassays zijn, en informatie over [in vivo en in vitro bioassays](#). Ten tweede is er informatie over het [toepassen van sets van bioassays](#) voor verschillende doelen. Binnen SFT2 wordt een onderscheid gemaakt tussen i) een basis-set bioassays voor structurele monitoring (kwaliteitsmonitoring), die bestaat uit gevoelige, algemene bioassays die een breed scala aan stoffen kunnen detecteren, en ii) maatwerk bioassays die kunnen screenen voor specifieke werkingsmechanismen op basis van informatie over de typen stoffen in het systeem (onderzoeks-monitoring). Ten derde is er [praktische informatie over de uitvoering](#). Hiervoor is het belangrijk om te weten welke aanbieders ondersteuning kunnen bieden voor de praktische uitvoering van bioassays, en welke organisaties daarnaast kunnen helpen met het opzetten van een monitoringsplan. Daarnaast zijn standaard werkprotocollen beschikbaar waarin staat beschreven op welke manier watermonsters die bedoeld zijn voor bioassay metingen het beste genomen, bewaard en behandeld kunnen worden. Als laatste is er ondersteuning om de [bioassay resultaten te interpreteren](#). Hiervoor is voor de basis-set bioassays een handige interpretatie tool beschikbaar, welke direct inzichtelijk maakt wat de bioassay uitkomst betekent voor de plaatselijke waterkwaliteit. Voor bioassays die niet tot de basis-set behoren is een achtergronddocument opgesteld welke beschrijft op welke mogelijke manieren de bioassays geïnterpreteerd kunnen worden.



Figuur 1. Schematische weergave van de onderdelen in het bioassay-spoor van de SFT2.

5. WERKING

Selectie van een basis-set

Belangrijk voor een basis-set van bioassays is dat verschillende soorten stoffen, met verschillende werkingsmechanismen, zoveel mogelijk worden opgepikt. Vanwege het kosten aspect zijn dit in totaal zo weinig mogelijk bioassays. De selectie van de bioassays in de basis-set bioassays heeft middels vier stappen plaatsgevonden:

1. Wetenschappelijke kennis
2. Analyse beschikbare data
3. Praktische uitvoerbaarheid (kosten, mogelijkheid tot interpretatie)
4. Chemische dekking totale bioassay set

De basis voor de selectie is de Global Water Research Coalition (GWRC) die een overzicht geeft van effecten die vaak in watermonsters worden gedetecteerd en die zijn afgestemd op de relevante stappen van de routes naar schadelijke effecten (GWRC, 2020). Dit zijn hormoonreceptor-gemedieerde effecten, activering van het

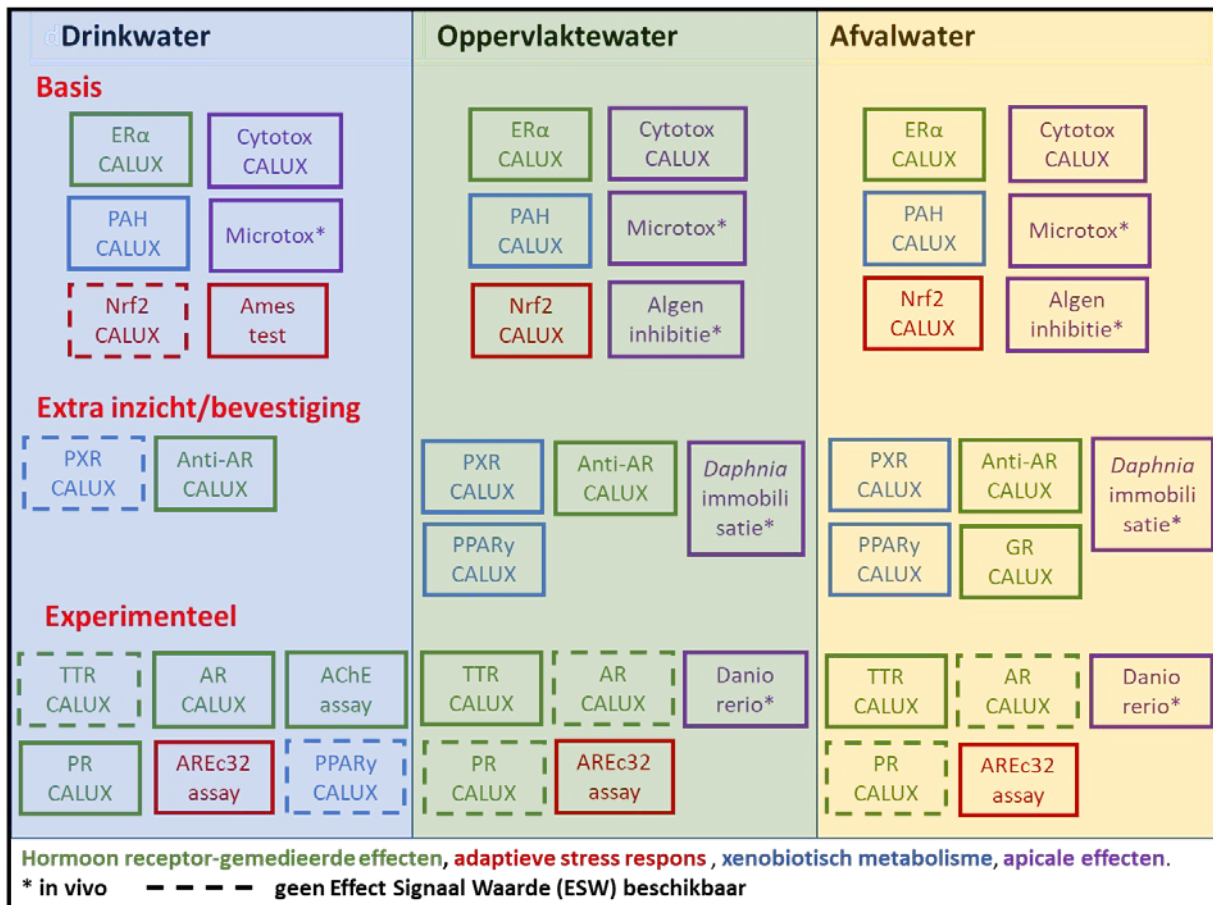
xenobiotische metabolisme, adaptieve stress respons en apicale effecten (bijvoorbeeld cytotoxiciteit; schade aan cellen). Speciaal voor drinkwater raden zij aan om tests toe te passen die desinfectie bijproducten detecteren. Hiervoor zijn tests geschikt die wijzen op adaptieve stress responsen, zoals de oxidatieve stressrespons en mutageniteit. De GWRC beveelt een kleine bioassay set aan die kosteneffectief is en belangrijke effecten detecteert. Om een volledig beeld te krijgen kunnen er bioassays toegevoegd worden aan de set, om ook andere stoffen met andere specifieke effecten binnen de stappen van de routes naar schadelijke effecten te kunnen detecteren.

Voor de invulling met bioassays zijn waar mogelijk CALUX assays gekozen, vanwege de relatief lage kosten en het gemak van uitvoering. Per specifiek effect is bij voorkeur gekozen voor bioassays waar een effect-signaal waarde (ESW) voor is afgeleid. Deze ESW helpen bij de interpretatie van de bioassays omdat ze zo zijn vastgesteld dat risico voor het ecosysteem onder deze waarde niet waarschijnlijk is. Er zijn ook ESW die het risico voor humane gezondheid aangeven. Daarna is gekeken in data van al gedane bioassaymetingen of er genoeg data beschikbaar is uit metingen in de praktijk, en of deze een mooi verloop hebben (niet altijd 'aan' of altijd 'uit'). Ook is gekeken of bioassays effecten kunnen detecteren in verschillende de verschillende watertypen drinkwater, oppervlaktewater en afvalwater. Als laatste is er een check gedaan of er niet nog een bioassay was die in principe hele andere stoffen detecteert en daardoor ook opgenomen moet worden.

Op deze manier zijn er drie basis-sets bioassays vastgesteld met als basis de stappen van de routes naar schadelijke effecten (Figuur 2). Voor drinkwater is een basis-set vastgesteld met daarbij een bioassay (de Ames test) die (genotoxische) transformatieproducten kan detecteren. Voor oppervlaktewater en afvalwater is een basis-set gekozen met daarbij een extra *in vivo* bioassay omdat op deze manier de effecten op meer verschillende organismen bekeken kunnen worden.

Daarnaast zijn er bioassays opgenomen die net weer andere mechanismen detecteren binnen de hoofdroutes die daardoor aanvullend zijn op de basis-set, of effecten kunnen bevestigen. Als kosten een minder grote rol spelen is het goed om deze samen met de basis-set in te zetten. Deze bioassays staan genoemd in Figuur 2 onder 'extra inzicht/bevestiging'.

Voor enkele van de aanbevolen specifieke effecten geadviseerd door de GWRC hebben we geen bioassay kunnen opnemen. Dit was bijvoorbeeld omdat er niet genoeg ervaring mee opgedaan is om te kunnen beoordelen of ze nuttig zijn, of omdat er meer onderzoek nodig is naar in hoeverre de responsen daadwerkelijk risico's met betrekking tot waterkwaliteit aangeven. De bioassays die wel potentie hebben om in de toekomst toegevoegd te worden aan de basis-set of de set 'extra inzicht/bevestiging' zijn genoemd in Figuur 2 onder 'experimenteel'.



Figuur 2. Schematische weergave van de basis-set bioassays om toe te passen binnen Nederland. Voor de bioassays waar een gestippelde lijn te zien is, is op dit moment geen effect signaal waarde (ESW) beschikbaar waaraan getoetst kan worden of de bioassay respons een risico aangeeft.

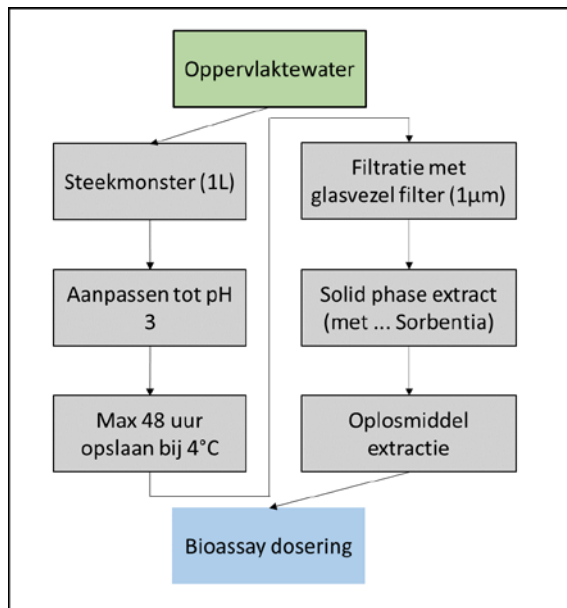
Uitvoering van de basis-set

Wat betreft de uitvoering van de bioassays van de basis-set bestaat er voor de waterbeheerder twee mogelijkheden: i) alles, van monsternamen tot interpretatie, uitbesteden aan een (of meerdere) organisatie(s) met ervaring met bioassays, of ii) zelf aan de slag gaan, met (mogelijke) ondersteuning bij specifieke aspecten. Dit laatste is vaak goedkoper, en krijgt dus vaak de voorkeur. Om beide doelen te

kunnen dienen zijn er twee hulpdocumenten beschikbaar: i) een overzicht van alle Nederlandse organisaties die werkzaam zijn op het gebied van effectmetingen met bioassays, en ii) een set van standaard werkprotocollen die beschrijven op welke manier watermonsters het beste genomen, bewaard, en voorbehandeld kunnen worden. Beide documenten worden hier nog verder toegelicht.

Om voor waterbeheerders inzichtelijk te maken welke Nederlandse organisaties werkzaam zijn op het gebied van effectmetingen met bioassays voor waterkwaliteit is hiervan een overzicht gemaakt. De in het overzicht opgenomen organisaties (kennisinstituten, universiteiten, waterlaboratoria, adviesbureaus, testontwikkelaars) zijn werkzaam op het gebied van waterkwaliteit en/of bioassays. In gesprekken met contactpersonen is een beeld verkregen van op welk deelgebied van effectmetingen de verschillende organisaties opereren en bevraagd kunnen worden door waterbeheerders. Daarbij wordt onderscheid gemaakt tussen of er sprake is van advies of van uitvoering. Dit overzicht geeft waterbeheerders de mogelijkheid om ondersteuning te vinden bij het uitvoeren van effectmetingen voor waterkwaliteit, in de vorm van advies of uitvoering. Daarnaast is er ook een overzicht beschikbaar waar de bioassays (ook die buiten de basis-set) kunnen worden uitgevoerd.

Indien de waterbeheerder zelf de meerderheid van het werk wil doen, zijn er standaard werkprotocollen beschikbaar die stap-voor-stap uitleggen op welke manier er het beste bemonsterd kan worden, en welke monstervoorbewerkingsopties er gehanteerd moeten worden. Het is voor de vergelijkbaarheid namelijk cruciaal dat alle monsters op precies dezelfde manier genomen worden. Figuur 3 geeft ter illustratie kort de bemonstering en monstervoorbewerking voor oppervlaktewatermonsters weer. De aanbeveling is om voor de monsternamen steekmonsters te gebruiken. Voorheen werd hier voornamelijk 'passive sampling' voor gebruikt waarbij materiaal dat chemicaliën absorbeert langere tijd in het water werd geplaatst. Bij steekmonsters is het eenduidiger welke chemicaliën er in totaal in het water zitten, en met welke concentratie. Het nadeel is dat het een momentopname is. Een mengmonster met meerdere steekmonsters maken kan ook.



Figuur 3. Schematische weergave van stappen die genomen moeten worden om de basis-set bioassays toe te passen binnen Nederland.

Interpretatie van de resultaten van de basis-set

Toxische druk kan gemeten worden met behulp van bioassays. Echter, bij welke waarde geeft een respons van een bioassay nu een goede of een slechte waterkwaliteit aan? Om onderscheid te kunnen maken tussen een acceptabele en onvoldoende waterkwaliteit zijn grenzen nodig. Dergelijke grenzen worden voor bioassays ook wel effect-siginaalwaardes genoemd (ESWs) en worden apart voor humaan (drinkwater) en ecologie (oppervlaktewater) bepaald. Voor afvalwater zijn er op dit moment geen ESW. Hier kan voorlopig worden gewerkt met 'risico-quotiënten', de respons gedeeld door een ESW voor oppervlakte- of drinkwater. Deze geven aan hoe ver de bioassay respons af ligt van een ESW.

Voor oppervlaktewater zijn deze ESWs het meest betrouwbaar als ze gebaseerd zijn op goedgevulde (dus met veel verschillende soorten) soortengevoeligheidsverdelingen (Species Sensitivity distributions, SSDs) ([van der Oost et al., 2017](#)). Deze worden gebruikt voor het bepalen van de fractie potentieel aangetaste soorten in een ecosysteem. Voor de basis-set bioassays hebben we, indien mogelijk, dergelijke SSDs gebruikt om de ESWs af te leiden en daarbij hebben we een waarde aangehouden met als doel maximaal 5% potentieel aangetaste soorten (effect methode potentieel aangetaste fractie, emPAF 0,05). Als deze SSD voor een bioassay niet beschikbaar was, zijn er goed-onderbouwde ESWs uit de literatuur gehaald. Wel zijn sommige huidige ESW voor oppervlaktewater afgeleid

met informatie uit 'passive sampler' methoden. Daarom zullen deze kritisch moeten worden geëvalueerd als er meer ervaring is opgedaan met steekmonsters in Nederlandse wateren.

Tabel 1. Kleurenschema voor waterkwaliteitscategorieën met behulp van bioassays. Voor meer informatie, zie het [achtergronddocument 'Calibratie'](#).

	KRW-bescherming		KRW-herstel		
Ecologische toestand	Lage kans op toxiciteit	Geringe kans op toxiciteit	Matige kans op toxiciteit	Verhoogde kans op toxiciteit	Kans op hoge toxiciteit
Technische grenswaarde, <u>geen</u> SSD beschikbaar	<0.2x ESW	0.2x ESW – ESW	≥ESW – 5x ESW	5x ESW – 10x ESW	>10x ESW
Technische grenswaarde, SSD beschikbaar	emPAF 0.00 - 0.025	emPAF 0.025-0.05	emPAF 0.05-0.10	emPAF 0.10-0.20	emPAF 0.20-1.00
Woordelijke grenswaarde, SSD beschikbaar	Hinder bij maximaal 1 op 40 soorten	Hinder bij maximaal 1 op 20 soorten	Hinder bij maximaal 1 op 10 soorten	Hinder bij maximaal 1 op 5 soorten	Hinder bij meer dan 1 op 5 soorten

Voor de bepaling van drinkwater kwaliteit (of de stappen van drinkwaterbereiding) zijn de ESWs afgeleid met het doel om veilige niveaus voor levenslange blootstelling voor mensen af te leiden. Voor het bepalen van ESWs voor humane gezondheid zijn de SSDs niet geschikt. Deze waardes hebben we uit de literatuur gehaald, en hier dezelfde systematiek voor kleuren op toegepast.

Voor de basis-set bioassays is een interactieve interpretatie tool ontwikkeld, waarmee aan de hand van de gemeten bioassay responses een bepaling van de chemische waterkwaliteit wordt gemaakt. Hiervoor worden de bioassay responsen gekoppeld aan het vijf-klassensysteem van de chemische waterkwaliteit, zoals ontwikkeld binnen een van de andere onderdelen van de SFT2. De ontwikkelde bioassay interpretatie-tool kan door alle waterbeheerders gebruikt worden voor de bepaling van de chemische waterkwaliteit. De gebruiker kan per locatie de resultaten van de basis-set bioassays invoeren. De interpretatie-tool laat vervolgens direct een visuele weergave zien van de huidige chemische waterkwaliteit.



Figuur 4. De interpretatie van de waterkwaliteit per bioassay via de interpretatietool.

Bioassays voor onderzoeksmonitoring

Er bestaan natuurlijk nog veel meer bioassays naast degene die in de basis-set zijn opgenomen. Echter is voor de meest van deze bioassays nog geen of weinig praktijkervaring binnen Nederland. Dat sluit echter niet uit dat het toepassen van dergelijke bioassays nuttig kan zijn. Zo zijn er sommige specifieke bioassays die mogelijk wel toepasbaar zijn binnen Nederland, die reageren op specifieke werkingsmechanismen van bekende stofgroepen, zoals poly- en perfluoralkylstoffen (PFAS), en specifieke soorten geneesmiddelen, zoals bepaalde antidepressiva, of antibiotica. Het toepassen van bioassays buiten de basis-set vergt echter wat meer specialistische kennis, en het kan mogelijk lastig en kostbaar zijn om organisaties te

vinden die bereid zijn nieuwe bioassays uit te voeren binnen hun laboratoria. Desalniettemin zijn er binnen het KIWK-TOX project wat [handvatten](#) ontwikkeld die kunnen helpen bij het selecteren van relevante en bruikbare bioassays: een bioassay selectie tool, een bioassay database, en een checklist die kan helpen bij het beoordelen van de toepasbaarheid en prestatiekenmerken van (mogelijk) nieuwe bioassays.

Achterhalen van chemische druk

Bioassays laten effecten laten zien van stoffen die actief zijn via bepaalde mechanismen van toxiciteit. Door welke stoffen of stofgroepen deze effecten *precies* worden veroorzaakt is dan nog niet duidelijk. In de SFT2 is een hulpmiddel beschikbaar om aan de hand van [emissie scenario's](#) bepaalde stoffen in beeld te krijgen. Een alternatief in dergelijke gevallen is om aanvullende analyses uit te voeren die kunnen helpen om de dominante stofgroepen die de toxiciteit bepalen te identificeren. Een combinatie van non-target screening en effect-gestuurde analyse is hier een goed voorbeeld van. Non-target screening is een innovatieve methode die in staat is om nieuwe kandidaat stoffen aan te wijzen die opgenomen zouden moeten worden in stoffenlijsten voor chemische monitoring. De suspects methode is een voorbeeld van een mogelijke non-target analyse, en vergelijkt pieken die worden gevonden in de chemische analyse van een watermonster met pieken van stoffen op suspect-lijsten van bijvoorbeeld voor het (aquatisch) milieu relevante stoffen. Door ontwikkelingen in de data-analyse software en open-source workflows worden onbekende stoffen steeds sneller geïdentificeerd. Indien non-target screening direct gekoppeld wordt aan bioassay metingen wordt het mogelijk om de stoffen die verantwoordelijk zijn voor een gemeten effect in een bioassay op te sporen. Deze geavanceerde methodiek wordt effect-gestuurde analyse genoemd (EDA: effect-directed analysis). In deze methode wordt het complexe mengsel van stoffen dat aanwezig is in een concentraat van een watermonster opgedeeld in verschillende delen (fracties). Deze fracties kunnen enerzijds worden geanalyseerd middels non-target screening, en worden parallel daaraan getest in de bioassay om te onderzoeken in welke fractie de voor het effect verantwoordelijke stof(fen) aanwezig is/zijn. Vervolgens kunnen deze toxische stoffen geïdentificeerd worden, en kunnen hun concentraties bepaald worden met chemische doelstofanalyses. De EDA methode is momenteel nog volop in ontwikkeling, maar wordt al toegepast in de praktijk. Voor een voorbeeld toepassing zie [Houtman et al., 2021](#).

6. KOSTEN EN BATEN

De uitvoering van de complete (basis+extra/aanvullend) set bioassays kost in orde van grootte, afhankelijk van de aanbieder en de service die geboden wordt, ongeveer 800-1100 euro (100 euro per bioassay). Kiest men voor alleen de basis-set dan is dit 600 euro. Hiermee wordt in potentieel het effect van een oneindig groot aantal stoffen dat mechanismen in deze bioassays beïnvloed in kaart gebracht, inclusief mengseleffecten. Daarmee zijn bioassays een kosteneffectieve methode ten opzichte van chemische analyses.

7. GOVERNANCE

Op dit moment zijn bioassays in geen enkel wettelijk raamwerk verplicht om de waterkwaliteit in beeld te brengen. Toch wordt het bioassay-spoor hier aangeraden om toe te passen naast wél verplichte chemische metingen. Ook de Kaderrichtlijn Water stimuleert de toepassing ervan, omdat waterbeheerders de kans moeten bepalen dat drukfactoren (waaronder complete mengsels) belemmerend werken voor het bereiken van de KRW-doelen. Dit betekent, indirect, dat bioassays onontbeerlijk zijn om effecten van stoffen en mengsels in beeld te krijgen. Tot die tijd dat bioassays wettelijk verankerd worden geeft de toepassing van het bioassay-spoor waterbeheerders en drinkwaterbedrijven dus extra inzicht in de effecten die mengsels van chemische stoffen veroorzaken en de risico's die daarmee gepaard gaan.

8. PRAKTIJKERVARINGEN EN LOPENDE INITIATIEVEN

In de KIWK toxicologie is er een case-studie gedaan om de waarde van bioassays binnen de vergunningverlening te evalueren. Het rapport staat tussen de andere case studies op de [SFT2 website](#). Verder worden bioassays al sinds lange tijd ingezet door waterbeheerders om de waterkwaliteit te duiden. Verzamelde rapportages staan ook op de [SFT2 website](#). Doordat de SFT2 nu een landelijke standaard oplevert worden de tot op heden nogal uiteenlopende werkwijzen geharmoniseerd t.b.v. goede interpretatie.

9. KENNISLEEMTEN

Het bioassay-spoor zal verder geoptimaliseerd moeten worden. Niet alle bioassays hebben een ESW voor interpretatie van zowel humaan als waterorgansimen risico. Voor een robuust humane ESW is veel data nodig van individueel geteste stoffen in

een bioassay, uitgedrukt in equivalenten van een referentiestof. Niet voor alle bioassays zijn deze data (publiek) beschikbaar. Sommige ESW uit ESFT1 ([van der Oost et al., 2017](#)) zijn vastgesteld met gegevens die met 'passive sampling' zijn gegenereerd, terwijl in SFT2 steekmonsters worden aanbevolen. De ESW voor oppervlaktewater zijn op dit moment ook niet gekalibreerd op ecologische staat van het water. Hiervoor moet de link gelegd worden tussen de ecologische staat en de bioassay respons. Een aanzet is gegeven in de case 'grootschalige data-analyse' maar deze analyse was slechts een 'proof of principle' en kan nu nog niet ingezet worden. Tenslotte is voor een aantal bioassays onduidelijk alle stoffen die een effect veroorzaken daadwerkelijk allemaal toxisch zijn. Verder onderzoek naar welke stoffen precies reacties veroorzaken kan hier meer inzicht in geven.

10. BRONNEN & LINKS

van der Oost, R., Sileno, G., Suárez-Muñoz, M., Nguyen, M.T., Besselink, H. and Brouwer, A. (2017), SIMONI (Smart Integrated Monitoring) as a novel bioanalytical strategy for water quality assessment: Part I—model design and effect-based trigger values. *Environ Toxicol Chem*, 36: 2385-2399. <https://doi.org/10.1002/etc.3836>

GWRC Factsheet (2000) Effect based monitoring (EBM) for the assessment of risks for low-level mixtures of chemicals in water on man and the environment Peta Neale, Fred Leusch, Beate Escher

http://www.globalwaterresearchcoalition.net/r4284/media/system/attrib/file/825/GWRC_EBM%20in%20WST_Factsheet%203_1%206%20April%202020.pdf

C.J. Houtman, K. Brewster, R.t. Broek, B. Duijve, Y. van Oorschot, M. Rosielle, M.H. Lamoree, R.J.C.A. Steen Characterisation of (anti-) progestogenic and (anti-) androgenic activities in surface and wastewater using high resolution effect directed analysis *Environ. Int.*, 153 (2021), p. 106536

<https://doi.org/10.1016/j.envint.2021.106536>

11. COLOFON

Deze Deltafact is opgesteld door Milo de Baat (KWR water), Sanne van den Berg (WenR) en Tessa Pronk (KWR water). Data van gemeten bioassay responsen in Nederland is voorbereid, verzameld en voorbereikt door Anja Derksen (Ad eco advies) en Evert-Jan van den Brandhof, Jaap Slootweg, Esther van der Grinten en Leo Posthuma (RIVM). Versie 20 december 2022.

12. DISCLAIMER

De verschillende delen van het bioassay-spoor kunnen gebruikt worden om de waterkwaliteit te meten met behulp van bioassays, die effecten van stoffen kwantificeren. Veel kennis is echter nog in ontwikkeling en er kunnen geen rechten worden ontleend aan het gebruik van onderdelen van het bioassay-spoor. Ook zijn de auteurs, de instituten en de financierende partijen niet verantwoordelijk voor schade die voortvloeit uit eventuele onjuistheden in het bioassay-spoor. Gebruik is op eigen risico.