

Toxiciteit Lithium

KWR 2021.046

Datum

16 april 2021

Opdrachtgever

Dr. Gerard J. Stroomberg
Dutch River Waterworks Association – Rhine

Meer informatie

A.A. Reus, MSc.
T +31 30 606 9703
E astrid.reus@kwrwater.nl

Auteur(s)

A. Reus, MSc. en Dr. R. Hofman-Caris
Met bijdragen van Dr. A. Zwartsen

Projectnummer

403214/001/005

Kwaliteitsborging

Dr. M.M.L. Dingemans, ERT

Projectmanager

Astrid Reus, MSc.

Pagina

1/5

Inleiding

Lithium kent uiteenlopende toepassingen, waaronder in batterijen voor kleine apparaten zoals telefoons, elektrische auto's, in de glas- en keramische industrie (US EPA USGS, 2021) en voor de behandeling van psychische klachten (Farmacotherapeutisch Kompas 2021). Naar aanleiding van de plannen om lithium te winnen in het Rijnstroomgebied in de omgeving van Karlsruhe, heeft RIWA behoefte aan informatie over de potentiële impact op de waterkwaliteit van de Rijn, waaronder de risico's van lithium in de Rijn voor de drinkwatervoorziening. KWR is gevraagd om een beknopte toxicologische beoordeling voor lithium in drinkwater uit te voeren. In deze notitie wordt kennis over blootstelling aan en toxiciteit van lithium en mogelijkheden voor drinkwaterzuivering samengevat, en een voorlopige gezondheidskundige richtlijn geschat. De risico's van andere verontreinigingen die door het winnen van lithium in de Rijn terecht zouden kunnen komen worden in deze notitie niet besproken.

Toxiciteit

Door de toepassing van lithium als medicatie voor (mogelijk) levenslange psychische klachten, zijn de gezondheidseffecten van chronische blootstelling doorgaans goed bekend (Van Paemel et al. 2010). Voor lithium betreft dit zowel positieve gezondheidseffecten (beoogde effectiviteit) en negatieve gezondheidseffecten (bijwerkingen).

Lithium (in de vorm van een lithiumzout) kan worden voorgeschreven bij bipolaire stoornissen, stemmingswisselingen en depressies (Barjasteh-Askari et al. 2020, Farmacotherapeutisch Kompas 2021). Nadelige gezondheidseffecten bij chronische blootstelling manifesteren zich voornamelijk in de nieren (Van Paemel et al. 2010) en komen voor bij plasma concentraties boven de 1.5 mmol/L (Oruch et al. 2014). McKnight et al. (2012) concluderen uit een systematisch review en meta-analyse dat lithium kan worden geassocieerd met een verhoogd risico op een verminderd vermogen om urine te concentreren (niertoxiciteit), verminderde activiteit van de schildklier en bijschildklier en gewichtstoename. Het risico op aangeboren afwijkingen is voor mensen onbekend/niet bewezen (McKnight et al. 2012), maar hiervoor zijn wel aanwijzingen uit dierstudies (Van Paemel et al. 2010). Langdurig gebruik van therapeutische dosissen van lithium kan daarnaast zorgen voor bijwerkingen op het maag-darm systeem (misselijkheid, overgeven, diarree), het centraal zenuwstelsel (verwarring, moeheid, toevallen, coma), de spieren (tremors en spiertrekkingen), endocriene effecten (hypothyreoïdie; verminderde aanmaak van het schildklierhormoon), vergroting schildklier (struma) en zwellingen (Oruch et al. 2014).

Aangezien er een positief significante relatie gevonden is tussen meetwaarden van lithium in drinkwater en urine is het aannemelijk dat drinkwater een route van blootstelling kan zijn voor de doorsnee populatie (Barjasteh Askari et al. 2020). Systematische review en meta-analyses laten voornamelijk positieve gezondheidseffecten van lithium in drinkwater zien voor gemiddelde concentraties tot wel 11.6 µg/L. Lithiumconcentraties worden in deze publicaties geassocieerd met een daling in het aantal zelfdodingsgevallen en intramurale psychiatrische opnames

(Barjastesh Askari et al. 2020; Eyre-Watt et al. 2021). Enkele studies waarnaar wordt verwezen in de publicaties rapporteren juist een toename in Schizofrenie en verwante stoornissen (Eyre-Watt et al. 2021). In de meta-analyse zaten geen Nederlandse studies, wel Europese (o.a. Denemarken en Engeland) en er kan niet worden uitgesloten dat het beeld van de positieve effecten ontstaat door de invloed van andere factoren (Barjastesh Askari et al. 2020; Eyre-Watt et al. 2021). Het positieve gezondheidseffect van lithium in drinkwater wordt ook in twijfel getrokken door een Duitse onderzoeker die heeft uitgerekend dat een individu 1800 liter water moet drinken om een de therapeutische dosering van een lithiumzout binnen te krijgen (Bschor, 2021).

Naast chronische effecten, zijn er ook acute (nadelige) gezondheidseffecten van lithium beschreven (Van Paemel et al. 2010). Omdat voor de drinkwater doorgaans lage concentraties en langdurige blootstelling van toepassing is, worden acute effecten niet in detail beschreven in deze notitie. Naast humane gezondheidseffecten zijn er ook ecologische effecten van lithium in oppervlaktewater beschreven (EC 2015; US EPA, 2008a). Omdat ecologische effecten buiten de scope van de onderzoeksvraag vallen, worden deze niet in detail beschreven in deze notitie.

Gezondheidskundige richtlijnen

Zowel in Nederland als door de WHO en US EPA zijn geen normen of richtwaarden vastgesteld voor lithium in (drink)water (Barjastesh Askari et al. 2020; Drinkwaterbesluit, 2018, RIVM, 2021). Van Paemel et al. meldt in 2010 dat er voor lithium geen risicogrenswaarde is afgeleid (zoals een aanvaardbare dagelijkse inname) en er zijn ook geen toxiciteitsgrenzen zoals NOAEL (“non-observed adverse effect level”) waarden geïdentificeerd door instanties om gezondheidskundige richtwaarden af te leiden (Van Paemel et al. 2010). Een quick-scan in databases van o.a. ECHA, EFSA, EMA, RIVM, TERA/ITER, US EPA en WHO leverde geen (aanvullende) informatie op.

De US EPA (2008b) beschrijft een referentiedosis (reference dose, RfD) van 0.002 mg/kg-bw/dag, die gebaseerd is op de ondergrens van de therapeutische lithiumconcentratie in serum van 0.6 mmol/L. Deze 0.6 mmol/L komt overeen met een LOEAL van 2,1 mg/kg-bw/dag en voor de bepaling van de RfD is door de US EPA een onzekerheidsfactor van 1000 gehanteerd, (10 voor intraspecies variatie, 10 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL en 10 voor database onvolkomenheden). De US EPA heeft op basis van de RfD van 0.002 mg/kg-bw/dag een niet wettelijke Health Based Screening Level (HBSL) van 10 µg/L voorgesteld (US EPA USGS, 2018). Bij deze bepaling is uitgegaan van een volwassen lichaamsgewicht van 80 kg, een 20% allocatie naar drinkwater, een drinkwaterconsumptie van 2,5 L per dag en afronding (Lindsey et al. 2021, US EPA USGS, 2018).

Wanneer voor bovenstaande benadering wordt uitgegaan van de laagste therapeutische dosering zoals gemeld door het Nederlandse Farmacotherapeutisch Kompas (2021), een onzekerheidsfactor van 1000, een volwassen lichaamsgewicht van 70 kg, een 20% allocatie naar drinkwater en een drinkwaterconsumptie van 2 L/dag, kan als volgt een indicatieve gezondheidskundige drinkwaterrichtwaarde afgeleid worden (Baken et al. 2018, EC 2018):

$$(0,0011 \text{ mg/kg dag}^1 * 70 \text{ kg} * 0,2^2) / 2 \text{ L/dag} = 0,0075 \text{ mg/L} = 7.5 \text{ µg/L}.$$

Dit betekent dat door het drinken van 2 liter water per dag na ongeveer 5.000 dagen (~14 jaar) een dagelijkse inname wordt bereikt ($75 \text{ mg}^1 / (0,0075 \text{ mg/L} \times 2 \text{ L}) = 5.000$).

¹ De laagste therapeutische dosering is 400 mg lithium carbonaat per dag voor ouderen, dit komt overeen met 75 mg lithium per dag. Bij een lichaamsgewicht van 70 kg (in lijn met de Kaderrichtlijn Water, EC 2018) en met een onzekerheidsfactor van 1000 (10 voor intraspecies variatie 10 voor extrapolatie van LOAEL naar NOAEL en 10 voor database onvolkomenheden, vergelijkbaar met de US EPA, US EPA 2008b), wordt de acceptabele dagelijkse inname geschat op 0,0011 mg/kg-bw per dag. De laagste therapeutische dosering voor volwassenen (niet-ouderen) is 600 mg/kg-bw per dag (Farmacotherapeutisch Kompas 2021).

² De Kaderrichtlijn Water (KRW, EC 2018) gaat uit van een standaard allocatie van 20% naar drinkwater. Als er relatief veel blootstelling is aan lithium via voeding of het milieu, kan worden aangenomen dat de allocatie naar drinkwater minder is dan 20%, dat is voor deze notitie niet onderzocht.

In 2014 waren de achtergrondconcentraties lithium in zoet en zout oppervlaktewater in Nederland 3,5 µg/L en 120 µg/L, respectievelijk (RIVM, 2021). In 2019 waren de gemiddelde achtergrondwaarden van lithium in de Rijn 10,4 µg/L (jaargemiddelde van vier monsterlocaties) met locatie-specifieke maxima tot 16 µg/L (RIWA, 2020). Concentraties van lithium in Nederlands drinkwater zijn niet openbaar beschikbaar, het achterhalen van deze gegevens valt buiten deze notitie.

Als gevolg van de geplande lithiumwinning is het aannemelijk dat de concentraties in de Rijn naar verwachting stijgen en (structureel) boven de 7,5 µg/L uitkomen. Op basis van de (beperkte) toxicologische informatie lijkt er aanleiding tot zorg voor ongewenste humane gezondheidseffecten. De hier afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde is echter zeer conservatief, omdat de aanvaardbare dagelijkse inname (waarop de drinkwaterrichtwaarde is gebaseerd) is bepaald met een onzekerheidsfactor van 1000.

In andere bekende, veel gebruikte databases (ECHA, EFSA, EMA, RIVM, TERA/ITER WHO) ontbreekt een gezondheidskundige richtwaarde voor lithium (vooralsnog). De geschiktheid van de hier afgeleide indicatieve drinkwaterrichtwaarde moet verder worden onderzocht. Beschikbaarheid van een realistische, betrouwbare NOAEL biedt een betere basis voor afleiden van een indicatieve drinkwaterrichtlijn voor lithium.

Lithium in de drinkwaterzuivering

Lithium (CAS nummer 7439-93-2) komt in (oppervlakte)water meestal voor in de vorm van een positief geladen ion (Li^+) wat kleiner is dan natrium. In conventionele drinkwaterzuiveringen (d.w.z. coagulatie/flocculatie/sedimentatie) wordt dit niet verwijderd. Actieve kool kan lithiumionen adsorberen, maar alleen na een chemische voorbehandeling (Jeong, Rhee et al. 2015, Kamran, Heo et al. 2019, Güneysu 2020), wat wordt toegepast om Lithium te winnen, niet om Lithium uit water te verwijderen. De standaard actieve kool die toegepast wordt in een drinkwaterzuivering is waarschijnlijk niet geschikt voor de verwijdering van Lithium.

Van de membraanprocessen zou alleen omgekeerde osmose (RO) enigszins effectief kunnen zijn, maar volgens Fedorova (2020) werkt het proces niet goed, waarschijnlijk doordat Lithiumionen kleiner zijn dan Natriumionen. De enige techniek die in de literatuur wordt genoemd als effectief voor drinkwaterzuivering is ionenwisseling, waarbij lithiumionen door natriumionen worden vervangen. Wel waren de concentraties lithium laag in vergelijking met de natriumconcentraties in het water (0,41 mg/L versus 184 mg/L, in subpermafrostgrondwater in Joeketië) (Fedorova and Kryzhanovsky 2018, Fedorova 2020).

Wellicht is het mogelijk om Lithium uit water te verwijderen met behulp van een techniek als elektrolyse (Jarma, Çermikli et al. 2021), maar dit is nog niet alleen op kleine schaal voor drinkwaterzuivering getest (lab- of pilotopstelling). Hetzelfde geldt voor biologische verwijdering door bacteriën (*Bacillus* sp. HX11, *Bacillus* sp. HA120a, *Kocuria* sp. SA129b en *Brevibacterium* sp. SX139) (Martínez, Rajal et al. 2021).

Er kan worden aangenomen dat in de gangbare drinkwaterzuiveringen lithium slecht tot niet wordt verwijderd.

Conclusie

Als gevolg van de geplande lithiumwinning is het aannemelijk dat de concentraties in de Rijn naar verwachting stijgen en (structureel) boven de hier afgeleide drinkwaterrichtwaarde uitkomen. Op basis van de (beperkte) toxicologische informatie en de aanname dat lithium in de gangbare drinkwaterzuivering slecht tot niet wordt verwijderd, lijkt er aanleiding tot zorg voor ongewenste humane gezondheidseffecten als gevolg van blootstelling aan lithium via drinkwater.

Referenties

Baken KA, Sjerps RMA, Schriks M, van Wezel AP. (2018). Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern. *Environ Int.* 118:293-303. [Toxicological risk assessment and prioritization of drinking water relevant contaminants of emerging concern - ScienceDirect](#)

Barjasteh-Askari F, Davoudi M, Amini H, Ghorbani M, Yaseri M, Yunesian M, Mahvi AH, Lester D. (2020) Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis. *J Affect Disord.* 264:234-241. [Relationship between suicide mortality and lithium in drinking water: A systematic review and meta-analysis - ScienceDirect](#)

Bschor, T. (2021). Faszinierend, weil ungeklärt Wirkungsmechanismus. *InFo Neurologie + Psychiatrie* 23(2).

Drinkwaterbesluit, 2018. [wetten.nl - Regeling - Drinkwaterbesluit - BWBR0030111 \(overheid.nl\)](#) Geraadpleegd op 19 maart 2021.

EC 2015. Science for environment policy. Lithium accumulates in plasma and brains of fish after short-term exposure. [Lithium accumulates in plasma and brains of fish after short-term exposure \(europa.eu\)](#). Geraadpleegd op 19 maart 2021.

EC. 2018. Technical guidance for deriving environmental quality standards. Guidance Document No. 27. Updated version 2018. Document endorsed by EU Water Directors at their meeting in Sofia on 11-12 June 2018. <https://rvs.rivm.nl/sites/default/files/2019-04/Guidance%20No%2027%20-%20Deriving%20Environmental%20Quality%20Standards%20-%20version%202018.pdf>. Geraadpleegd op 13 april 2021.

Eyre-Watt B, Mahendran E, Suetani S, Firth J, Kisely S, Siskind D. (2021) The association between lithium in drinking water and neuropsychiatric outcomes: A systematic review and meta-analysis from across 2678 regions containing 113 million people. *Aust N Z J Psychiatry.* 55(2):139-152. [The association between lithium in drinking water and neuropsychiatric outcomes: A systematic review and meta-analysis from across 2678 regions containing 113 million people - Brenton Eyre-Watt, Eesharnan Mahendran, Shuichi Suetani, Joseph Firth, Steve Kisely, Dan Siskind, 2021 \(sagepub.com\)](#)

Farmacotherapiearts kompas 2021, Lithium. [lithium \(farmacotherapieartskompas.nl\)](#) Geraadpleegd op 8 april 2021.

Fedorova, S. and A. Kryzhanovsky (2018). The using of ion exchange method of Urban Territories' sub-surface waters purification in Sakha (Yakutia). *MATEC Web of Conferences.* [The using of ion exchange method of Urban Territories' sub-surface waters purification in Sakha \(Yakutia\) \(matec-conferences.org\)](#)

Fedorova, S. V. (2020). Use of Subpermafrost Groundwater Resources for Drinking Water Supply in Yakutia. *IOP Conference Series: Earth and Environmental Science.* [Use of Subpermafrost Groundwater Resources for Drinking Water Supply in Yakutia - IOPscience](#)

Güneysu, S. (2020). Lithium sorption from aqueous solution with cationic resins. *Desalination and Water Treatment* 177: 102-108.

Jarma, Y. A., E. Çermikli, D. İpekçi, E. Altıok and N. Kabay (2021). Comparison of two electrodialysis stacks having different ion exchange and bipolar membranes for simultaneous separation of boron and lithium from aqueous solution. *Desalination* 500. [Comparison of two electrodialysis stacks having different ion exchange and bipolar membranes for simultaneous separation of boron and lithium from aqueous solution - ScienceDirect](#)

Jeong, J. M., K. Y. Rhee and S. J. Park (2015). Effect of chemical treatments on lithium recovery process of activated carbons. *Journal of Industrial and Engineering Chemistry* 27: 329-333. [Effect of chemical treatments on lithium recovery process of activated carbons - ScienceDirect](#)

Kamran, U., Y. J. Heo, J. W. Lee and S. J. Park (2019). Chemically modified activated carbon decorated with MnO₂ nanocomposites for improving lithium adsorption and recovery from aqueous media. *Journal of Alloys and Compounds* 794: 425-434. [Chemically modified activated carbon decorated with MnO₂ nanocomposites for improving lithium adsorption and recovery from aqueous media - ScienceDirect](#)

Lindsey BD, Belitz K, Cravotta CA 3rd, Toccalino PL, Dubrovsky NM (2021). Lithium in groundwater used for drinking-water supply in the United States. *Sci Total Environ.* 767:144691. [Lithium in groundwater used for drinking-water supply in the United States - ScienceDirect](#)

Martínez, F. L., V. B. Rajal and V. Irazusta (2021). Removal of lithium from aqueous solutions using halotolerant bacteria from El Salar del Hombre Muerto. *Journal of Environmental Chemical Engineering* 9(2). [Removal of lithium from aqueous solutions using halotolerant bacteria from El Salar del Hombre Muerto - ScienceDirect](#)

McKnight RF, Adida M, Budge K, Stockton S, Goodwin GM, Geddes JR. (2012) Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis. *Lancet.* 379(9817):721-8. [Lithium toxicity profile: a systematic review and meta-analysis - ScienceDirect](#)

Oruch R, Elderbi MA, Khattab HA, Pryme IF, Lund A. (2014) Lithium: a review of pharmacology, clinical uses, and toxicity. *Eur J Pharmacol.* 740:464-73. [Lithium: A review of pharmacology, clinical uses, and toxicity - ScienceDirect](#)

RIVM, Rijksdienst voor Volksgezondheid en Milieu, 2021. [Zoeksysteem | Risico's van stoffen \(rivm.nl\)](#) Geraadpleegd op 19 maart 2021.

RIWA, Vereniging van Rivierwaterbedrijven 2020, Jaarrapport 2019 – De Rijn. [Jaarrapport 2019 - De Rijn - Riwa \(riwa-rijn.org\)](#) Geraadpleegd op 19 maart 2021.

US EPA, United States Environmental Protection Agency, 2008a. Rule 57 Aquatic values datasheet Lithium [mi_al_395_06162008.pdf \(epa.gov\)](#). Geraadpleegd op 19 maart 2021

US EPA, 2008b. Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Lithium. [Provisional Peer Reviewed Toxicity Values for Lithium \(CASRN 7439-93-2\) \(epa.gov\)](#). Geraadpleegd op 22 maart 2021.

US EPA USGS, US EPA United States Geological Survey 2018, Lithium. [HBSL Home \(usgs.gov\)](#). Geraadpleegd op 19 maart 2021.

US EPA USGS, US EPA United States Geological Survey 2021, Lithium Statistics and Information. [Lithium Statistics and Information \(usgs.gov\)](#). Geraadpleegd op 14 april 2021.

Van Paemel, M. Dierick, N. Janssens, G, Fievez, V., De Smet S. (2010). TECHNICAL REPORT submitted to EFSA Selected trace and ultratrace elements: Biological role, content in feed and requirements in animal nutrition – Elements for risk assessment. [Selected trace and ultratrace elements: Biological role, content in feed and requirements in animal nutrition – Elements for risk assessment \(wiley.com\)](#) p.623-631. Geraadpleegd op 19 maart 2021.

Year of publishing
2021

More information
Astrid A. Reus, MSc.
T +31 30 606 9703
E Astrid.Reus@kwrwater.nl

Keyword(s)
Lithium

Groningenhaven 7
Postbus 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

KWR 2021.046 | 16 april 2021 ©KWR

All rights reserved. No part of this publication may be reproduced, stored in an automatic database, or transmitted, in any form or by any means, be it electronic, mechanical, by photocopying, recording, or in any other manner, without the prior written permission of the publisher.