

# HPC Group & INOGEN Joint Venture Company



Frank KARG / HPC Envirotec SA / International  
[frank.karg@hpc-envirotec.com](mailto:frank.karg@hpc-envirotec.com)





# Bewertung von Vielstoffbelastungen sowie die damit verbundene Ermittlung standortspezifischer Maßnahmenwerte

-

Dr. Frank KARG / HPC-Gruppe

## ZIELE

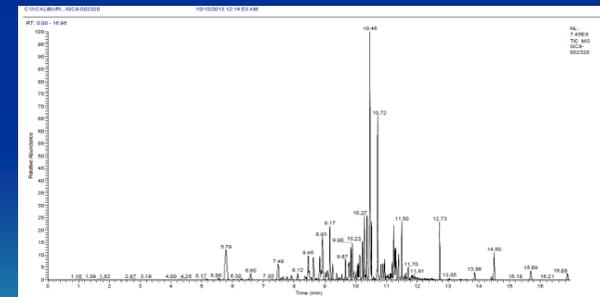
- **Toxikologische Bewertung von Expositionsrisiken (HRA).**
- **Quantifizierung toxikologischer Expositionsrisiken** für Altlasten, industrielle Standorte, Immobilienprojekte, etc.
- **Prüfung der Überschreitung tolerabler Risiken** (IKR:  $10^{-5}$  bzw.  $5 \cdot 10^{-5}$  und TRD bzw. GD:  $TRD \cdot F_{Gef.}$ ).
- **Definition von Maßnahmenwerten (für Sanierungsziele) unter Berücksichtigung der Vielstoffbelastung.**
- **Transparenz zu Gesundheitsrisiken.**
- **Gesundheitssicherheit** zur maximalen Rechts- & Budgetsicherheit.



# Gefährdungsabschätzung toxischer Risiken



- **I. Vereinfachte Gefährdungsabschätzung** (Anwendung generischer Richt- oder Grenzwerte, wie PW: Prüfwerte der BBodSchV).
- **II. Detaillierte Gefährdungsabschätzung (HRA) und standort- sowie schadstoffspezifische Ableitung von Qualitätszielen** (bzw. Maßnahmenwerten).
- **Ausschluss nichtakzeptabler toxischer Risiken sowie Absicherung von tolerablen toxischen Restrisiken.**
- **Anwendungsbereiche:**
  - > Altlasten (Boden, Bodengas, Grundwasser, Sedimente...),
  - > Trinkwasser,
  - > Oberflächengewässer,
  - > Nahrungsmittel,
  - > Kosmetika,
  - > Gebäude und Wohnbereiche,
  - > **Gebrauchsprodukte** (privat und professionel: **REACH**).



## Prinzipien: Risiko & Gefahr (International & Toxikologisch)



- Die **Gefahr** durch einen Schadstoff ist die Möglichkeit der Verursachung toxikologischer (oder anderer) Schäden.
- Das **Risiko** ist die Wahrscheinlichkeit des Eintretens toxikologischer (oder anderer) Schäden. → z.B.: die Wahrscheinlichkeit eines nicht-akzeptablen toxischen Effekts.

Gefahr / Hazard Typen	Gefahr / Hazard (potentieller Effekt)	
	Effekt <u>ohne</u> Dosis-Wirkungs-Schwelle	Effekt <u>mit</u> Dosis-Wirkungs-Schwelle
	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Carcinogen,</li> <li>• Mutagen,</li> <li>• Teratogen.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Hepatotoxisch,</li> <li>• Nephrotoxisch,</li> <li>• Neurotoxisch, etc.....</li> </ul>
Risiko	> oder < IKR = $10^{-5}$ o. $5 \cdot 10^{-5}$	> oder < TRD o. GD = $TRD \cdot F_{Gef.}$
Schwere/Gravity	Unabhängig von der Dosis	Abhängig von der Dosis

IKR: Individuelles Krebsrisiko

TRD: Tolerable Resorbierte Dosis  
(oft ADI: Acceptable Daily Intake)



# Carcinogene & gentoxische Effekte

Product Safety & Toxicological Mechanisms

CSA  
CSR



← Effekte ohne Dosis-Wirkungsschwelle      Effekte mit Dosis-Wirkungsschwelle →



**Carcinogener Stoff**

↓

**Gentoxisch**

**Epigenetisch**

**Aneugen**

**Klastogen**

**Mutagen**

Modifizierung von Chromosomenanzahlen

Modifizierung von Chromosomenstrukturen

Induktion & Ansteigen von Mutationsraten (anhaltende DNA-Modifizierungen)

Promotion von Tumoren ohne direkten Einfluss auf die DNA

# Risikoprinzip

$$R = f(G, T, S)$$



**Gefahr**  
Hazard  
Danger



**Transfer**



**Schutzziel / Target**

## Risikoschwellen

→ Stoffe mit Dosis-Wirkungsschwelle (systemtoxisch):

**RI = EED/ATD = 1: Besorgniswert**

- **RI = EED/(ATD • F<sub>Gef</sub>) = 1: Prüfwert  
(tiefstmöglicher Maßnahmenwert)**

Der Gefahrenfaktor: F<sub>Gef</sub> wird substanzspezifisch ermittelt

EED = Effektive tägliche Expositionsdosis

ATD = Akzeptable tägliche Dosis (oder auch TRD: Tolerable resorbierte Dosis)

Nach Bundesanzeiger 161a 28/08/99

## Risikoschwellen

→ Stoffe ohne Dosis-Wirkungsschwelle (CMR):

$\text{IKR} = \text{EED} \cdot \text{UKR} = 1 \cdot 10^{-5} =$  Besorgniswert

$\text{IKR} = \text{EED} \cdot \text{UKR} = 5 \cdot 10^{-5} =$  Prüfwert  
(tiefstmöglicher Maßnahmenwert)

UKR = Unitäres Krebsrisiko = UR: Unit Risk

IKR = Individuelles Krebsrisiko

EED = Effektive tägliche Expositionsdosis

Nach Bundesanzeiger 161a 28/08/99

# Risikoschwellen in Deutschland (Ba161a)



Risiko- bereiche	Individuelles Krebsrisiko IKR Tolerable resorbierte Dosis TRD	Vorsorge- und Gefahrenbereiche
Maßnahmen- werte	<p><b>Risikoschwellen</b></p> <p>↑</p> <p><math>IKR = 5 \cdot 10^{-5}</math> <math>TRD \cdot F_{Gef}</math></p>	<p><math>IKR &gt; 5 \cdot 10^{-5}</math></p> <p><math>EED / (TRD \cdot F_{Gef}) &gt; 1</math></p> <p><b>Gefahrenbereich:</b> Eine hinreichende Wahrscheinlichkeit des Schadenseintrittes besteht</p>
zwischen Prüfwert und Besorgnis- wert	<p>↑</p> <p><math>IKR = 10^{-5}</math> <math>TRD</math></p>	<p><math>10^{-5} &lt; IKR \leq 5 \cdot 10^{-5}</math></p> <p><math>1 &lt; EED / TRD \leq</math> <math>EED / (TRD \cdot F_{Gef})</math></p> <p><b>Besorgnisbereich:</b> Behörden brauchen nicht unmittelbar einzugreifen</p>
Vorsorge- werte	<p>↑</p>	<p><math>IKR \leq 10^{-5}</math></p> <p><math>EED / TRD \leq 1</math></p> <p><b>Vorsorgebereich</b> indem eine Gefahr für die menschliche Gesundheit unwahrscheinlich ist</p>

# International anwendbare Risiko-Limits: z.B. Individuelle Krebsrisiken bei Altlasten



- UNO-WHO:** WHO: World Health Organisation, M. Younes: International Symposium "Exposure and Risk Assessment with Respect to contaminated Soil", München vom 28/29.02.1996: **Akzeptables Krebsrisiko:  $IKR = 10^{-5}$** ,
- Deutschland:** Toxikologische Definition von Prüfwerten im deutschen Bundesanzeiger BA 161a vom 28/08/1999 als Unterregelwerk des deutschen BBodSchG & der BBodSchV: standortspezifischer unterer Prüfwert:  **$IKR = 10^{-5}$** , oberer Maßnahmenwert:  **$IKR = 5 \cdot 10^{-5}$**  (zum Nachweis der hinreichenden Wahrscheinlichkeit der  $IKR = 10^{-5}$ -Überschreitung),
- Schweiz:** Gemäß Grundlagen und Herleitung der Konzentrationswerte in Anhang 1 der Altlastenverordnung (AltIV): BAFU: 31/03/2009 & Art. 2 Verordnung über Belastungen des Bodens (VBBo) SR 814.12 vom 01/07/1998 (Stand 01/07/2008), zitiert in Art. 12 der Verordnung über die Sanierung von belasteten Standorten AltIV. vom 26/08/98, Stand 01/08/2011: Es wird ein tolerables zusätzliches Krebsrisiko von  **$IKR = 10^{-5}$**  angewendet.
- Frankreich:** MEDDE: Ministerielle „Circulaire“ vom 08/02/2007 des französischen Umweltministeriums: Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** ,
- Österreich:** UBA Wien: Umweltbundesamt (2011): Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** ,
- Italien:** Decreto 52/06 von 2006: Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** ,
- Großbritannien:** DEFRA: Department for Environment, Food and Rural Affairs (2002): Report CLR9TOX1-10: Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** ,
- Niederlande:** RIVM (2001): Document 711701 025 Re-evaluation of human-toxicological maximum permissible Risk levels: Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** ,
- Kanada:** Gemäß den Empfehlungen von HEALTH CANADA (2002) haben die "Atlantic Provinces" (NS, NB, PEI, and Nfld./Lab.) für kontaminierte Standorte ein akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$**  angenommen,
- USA:** DOH: Department of Health: 2006: Festlegung von akzeptablen Risikobereichen von  **$IKR = 10^{-6}$ , bis  $10^{-4}$** . Meist wird in den einzelnen U.S.-Bundesstaaten die akzeptable Krebsrisikoschwelle von  **$IKR = 10^{-5}$**  angewendet.
- Australien, Hon Kong, Japan, Neu Zealand, Norwegen, Ungarn:** Akzeptables Krebsrisiko:  **$IKR = 10^{-5}$** .

# Verwaltungsrealität in Deutschland

- Verwaltungsvorschriften und Anwendungen der Vollzugsbehörden:
  - Anwendung von Prüfwertlisten und Geringfügigkeitsschwellen (GFS) als „Ziele“,
  - Zulassung der standortspezifischen Einzelfallbewertung mit Verhältnismäßigkeitsprüfung.
- Zusätzliche ergänzende standortspezifische Anwendungen:
  - Standortspezifische Bewertung und Prüfung (gemäß BBodSchG § 8.1. & 9.1.).
  - Verhältnismäßige Ableitung von Sanierungszielen für akzeptable Risiken.
  - Anwendung der Kriterien für akzeptable toxische Risiken (BA 161a 28/08/99 sowie anlehnend der Ableitung der GFS , Punkt 2.2.1. LAGA: 12/2004).

# Anwendung der detaillierten Gefährdungs- abschätzung (HRA / TERQ / EQRS, HHRA, etc):

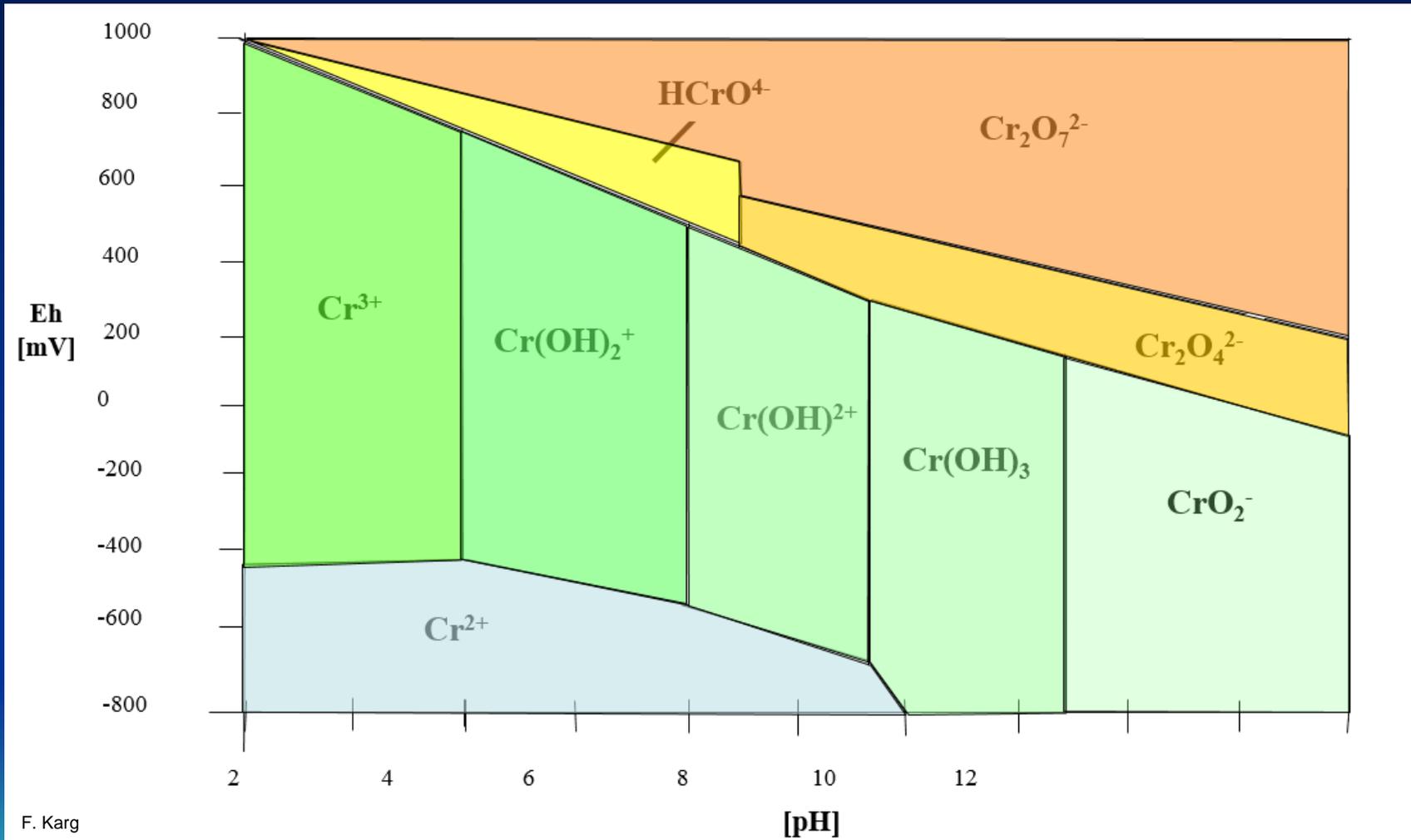


1. Identifizierung aller Schadstoffe, inclusive toxischer Abbauprodukte (Metabolite, Hydrolisate, Di- & Polymerisate, etc.),
2. Definition von Standortnutzungs- und Expositionsszenarien mit deren spezifischen Expositionspfaden und Schadstoff-Cocktails,
3. Berechnung von täglichen Expositionsdosen (mg/kg/Tag) der oralen Aufnahme (Ingestion), Inhalation sowie Hautkontakt,
4. Auswahl bzw. Ermittlung toxikologischer Referenzdosen (TRD, RfD, RfC, UR, etc.),
5. Quantifizierung von Risiken und Identifizierung eines eventuellen Aktionsbedarfs (Nutzungseinschränkung, Sicherung, Sanierung, etc.)  
Anwendung des „Additivity-Prinzips“ pro Zielorgan.
6. Definition von Qualitätszielen (ZMK) wie z.B. Maßnahmenwerte & Sanierungszielwerte für tolerable Restrisiken.



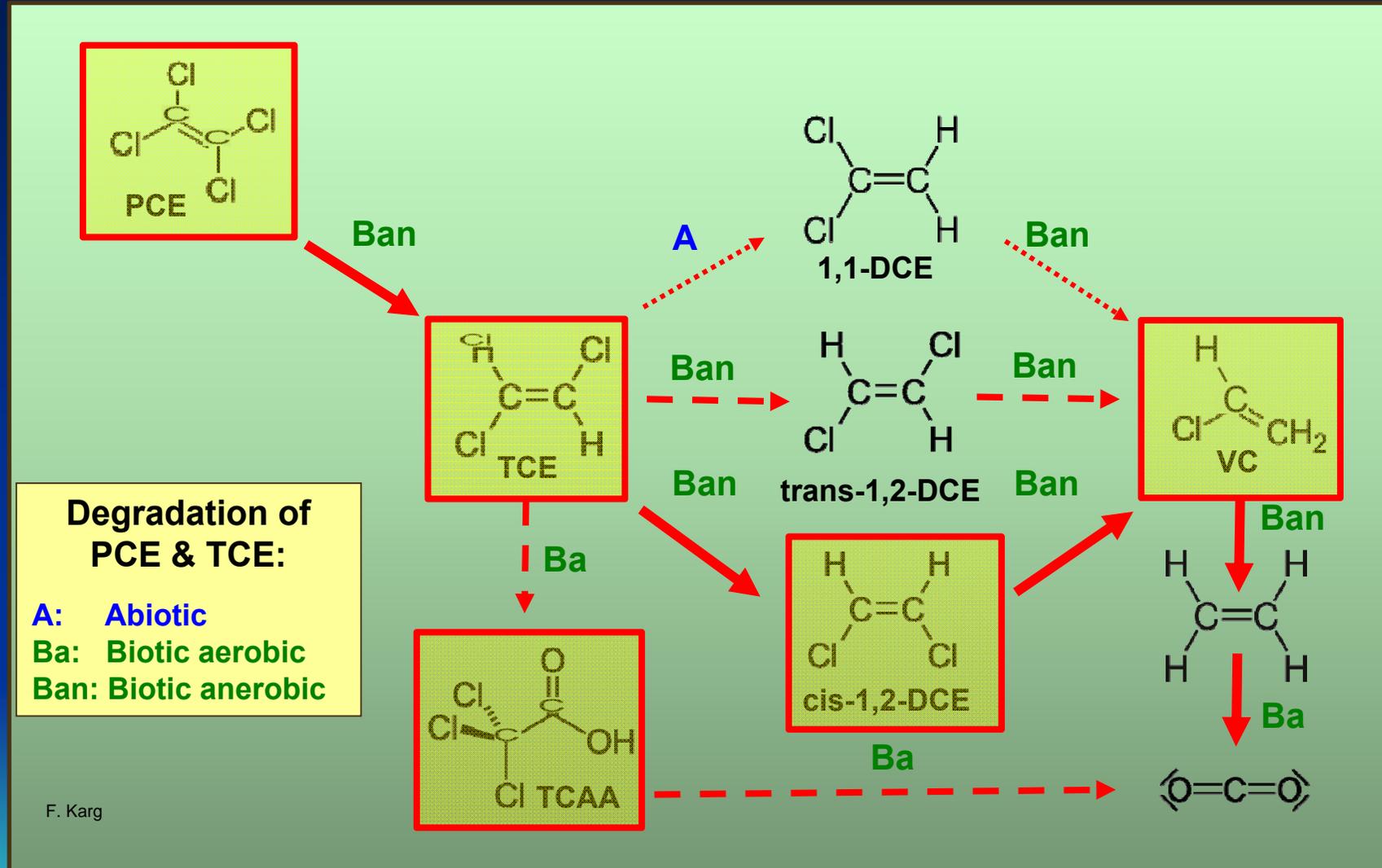
# Phase 1 : Definition der Schadstoffe

## Beispiel: Chrom-Speziationen



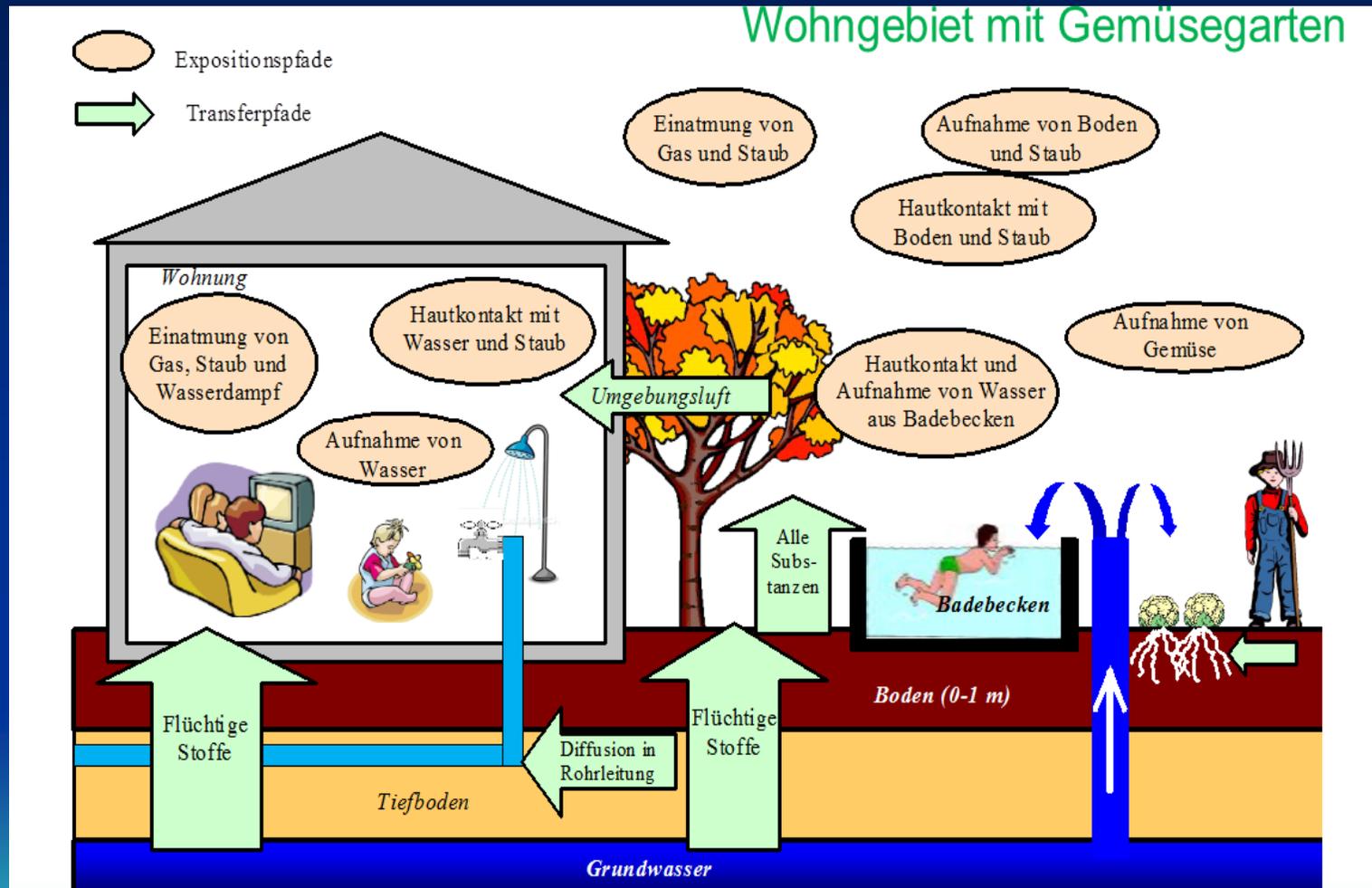
# Phase 1 : Definition der Schadstoffe

Beispiel: PCE & TCE sowie Metabolite





# Phase 2 : Definition von Standortnutzungs- und Expositionsszenarien



# Phase 2 : Definition von Standortnutzungs- und Expositionsszenarien



Potenzieller Expositionspfad		Wohngebiet mit Gemüsegarten & Badebecken mit Grundwasser-Nutzung	Wohngebiet mit Grünflächen (ohne Hausgarten)	Park, Freizeitanlage und Grünfläche	Gewerbegebiet	Industriegebiet
Inhalativ	Einatmung von dampf- bzw. gasförmigen flüchtigen Kontaminanten	ja <sup>(1)</sup>	ja <sup>(1)</sup>	ja <sup>(1)</sup>	ja <sup>(1)</sup>	ja <sup>(1)</sup>
	Einatmung von mit Kontaminanten behaftetem Staub	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>
	Einatmung von (heißen) Wasserdampf beim Duschen oder Baden	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>
Oral	Direkte (passive) Aufnahme aus dem Boden (und Bodestaub)	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>
	Aufnahme von selbst erzeugter Nahrung	ja <sup>(4)</sup>	nein	nein <sup>(5)</sup>	nein	nein
	Aufnahme von Wasser beim Baden oder Duschen	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>
	Aufnahme von Wasser beim Baden im Oberflächengewässer	ja <sup>(7)</sup>	ja <sup>(7)</sup>	Ja <sup>(7)</sup>	nein	nein
Dermal	Kontakt mit Wasser beim Baden oder Duschen	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>	ja <sup>(3)(6)</sup>
	Hautadsorption von Boden und Staub	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>	ja <sup>(2)</sup>
	Kontakt mit Wasser beim Baden im Oberflächengewässer	ja <sup>(7)</sup>	ja <sup>(7)</sup>	ja <sup>(7)</sup>	nein	nein

# Phase 3: Quantifizierung der täglichen Expositionsdosen (mg/kg/Tag)



$$EED_{oral} = C_m \cdot \frac{Q_f}{G} \cdot AF_{oral} \cdot JEF \cdot TEF$$

Oral

$$EED_{inh} = (C_{il} \cdot TEF_{innen} + C_{al} \cdot TEF_{au\beta en}) \cdot AF_{inh} \cdot JEF \cdot \frac{Q_{al}}{G}$$

Inhalativ

$$EED_{derm} = C_w \cdot HK_w \cdot \frac{A_{exp}}{G} \cdot JEF \cdot TEF$$

Dermal

$$EED_{tot} = EED_{oral} + EED_{inh} + EED_{derm}$$

**Berechnung der gesamten täglichen effektiven Expositionsdosis**

- EED<sub>oral</sub>: Effektive tägliche Expositionsdosis durch Aufnahme von Wasser und/oder Gemüse [mg/kg/Tag]
- C<sub>m</sub>: Konzentration an Kontaminanten im Expositionsmedium [mg/l] im Wasser oder [mg/kg] in Gemüse]
- Q<sub>f</sub>(K): Vom Kind aufgenommene Tagesdosis an Wasser beim Baden oder an Gemüse aus dem Kleingarten [l/Tag oder kg/Tag]
- Q<sub>f</sub>(E): Vom Erwachsenen aufgenommene Tagesdosis an Wasser beim Baden oder an Gemüse aus dem Kleingarten [l/Tag oder kg/Tag]
- G(K): Gewicht des Kindes (15 kg)
- G(E): Gewicht des Erwachsenen (70 kg)
- AF<sub>oral</sub>: Absorptionsfaktor im Expositionspfad [= 1, entspricht 100 %]
- JEF: Jährliche Expositionsfrequenz [Tage/ 365 Tage]
- TEF: Tägliche Expositionsfrequenz [Std/ 24 Std].
- HK<sub>w</sub>: Absorptionsrate bzw. Hautkontaktrate mit Wasser [m/Tag]
- A<sub>exp</sub>(K): Exponierte Körperfläche beim Kind [m<sup>2</sup>]
- A<sub>exp</sub>(E): Exponierte Körperfläche beim Erwachsenen [m<sup>2</sup>]

# Phase 3: Quantifizierung der Expositionsdosen & Ermittlung der Milieukonzentrationen

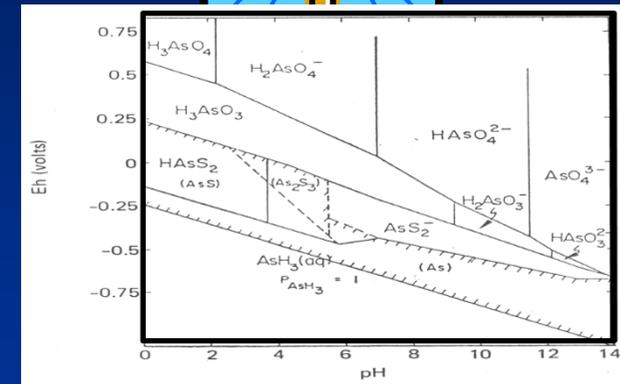


## Modellierungen von Schadstofftransfers und Konzentrationen in Expositionsmilieus:



- Einige Modell-Beispiele (bei HPC):

- EC-Modeling recommendations (1994),
- C-Soil (1999) with modifications to 2007,
- US-EPA RBCA (2000) with modifications,
- HESP (2001) with modifications to 2007,
- RISC Workbench 4 & 5 (2004, 2011) with modifications,
- Johnson & Ettinger (1995 - 2005): Soil Gas & Ambient Air,
- US-EPA (2004) : Skin Contact,
- US-EPA (2005) & UBA-Ger. (2004), AFSSET (2010), UBA-Aut. (2011), ITVA-EI-A7 (Draft): 2014: Cancer: Kids,
- + GW-Modeling (Modflow, Feflow, UMSTD4, etc.....)



**Model Using as Black Box is dangerous !!!**

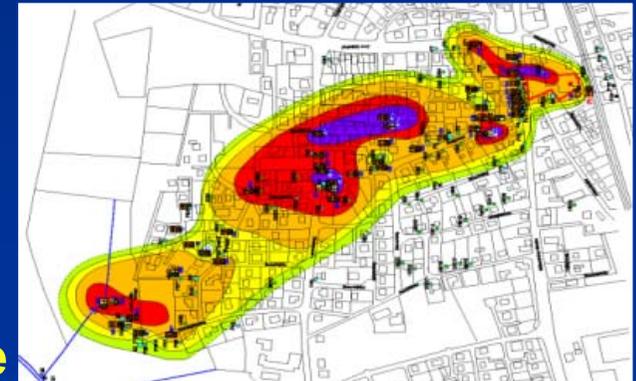
**Best Model-Modules must be combined !!!**

**Transparent Modell Approach is needed. A Model "Monopol" must be avoid !!!**

## Vielstoff-Expositionen

Methodik gemäss IPCS & WHO: 2009, AFSSET 2010, UBA-AT 2011 + US-EPA, ITVA-E1-AH7: 2014 (Draft) etc.

- **Toxikologische Expositionsrisiko-Quantifizierung (TERQ) von Vielstoff-Belastungen über die Anwendung der Effekt-Additivitäten pro Zielorgan, basierend auf den Dosis-Additivitäten (mit vergleichbaren Effekten),  
*ausgenommen bei Kenntnis von:***
- **Synergien (Interaktionen) welche Effekte grösser als additive Wirkungen zeigen,**
- **Antagonismen (Interaktionen) welche Effekte kleiner als additive Wirkungen zeigen,**



In this case the slope of the dose-response curve of a Chemical is altered

# Vielstoff-Expositionen

Methodik gemäss IPCS & WHO: 2009, AFSSET 2010, UBA-AT 2011 + US-EPA, ITVA-E1-AH7: 2014 (Draft) etc.

Es muss unterschieden werden, zwischen:

A. Aggregate Exposure bzw. Einzelstoff-Belastung (über alle Expositionspfade),



B. Cumulative Exposure bzw. Vielstoff-Belastung mit kombinierten Risiken der Exposition durch Schadstoff-Cocktails:

- Identifizierung von CT-MOA-Schadstoff-Gruppen mit gleichen toxikologischen Wirkmechanismen (oder Ziel-Organen bzw. Zielgeweben) = CT-MOA: Common Toxic Mode of Action <<<<
- “Dose Addition is assumed for different MOA Subgroups”

In this case the slope of the dose-response curve of a Chemical is not altered)

## Vielstoff-Expositionen

Methodik gemäss IPCS & WHO: 2009, AFSSET 2010, UBA-AT 2011 + US-EPA, ITVA-E1-AH7: 2014 (Draft) etc.

- Anwendung der Effekt-Additivitäten bei CT-MOA-Gruppen basierend auf den Dosis-Additivitäten (mit vergleichbaren Wirkungen):
  - Risiko-Addition von individuellen Schadstoffen mit gleichen Wirkungen bzw. Zielorganen:
    - Systemtoxischer Risiko-Index:  $RI = \text{Exposition}_1 / \text{ATD} + \text{Exposition}_2 / \text{ATD} + \dots$
    - Individuelles Krebs-Risiko:  $\text{IKR} = \text{Exposition}_1 \cdot \text{UR} + \text{Exposition}_2 \cdot \text{UR} + \dots$
- Berücksichtigung der Synergie-Effekte bei CT-MOA-Gruppen:
  - Addition der Risiken der individuellen Schadstoffe z.B. mit Potenz-Korrekturen wie z.B. bei toxikologischen Äquivalenzfaktoren (TEQ) zu PCDD/F, PAK, PCB...
  - Anwendung von toxikokinetischen & toxikodynamischen Modellen (PBTK...)

Anmerkung: TRGS 402: Addition aller Risiken der Einzelstoffe.

# Phase 4. Auswahl bzw. Ermittlung toxikologischer Referenzdosen



Substanz	Art des Risikos	Chronisch toxikologischer noch „unschädlicher“ Minimalwert			Zielorgan beim Menschen	Untersuchte Spezies	Kriterium/Sicherheitsfaktor (EF)	Referenz (Datum)
		Expositionspfad	Typ	Wert				
Trichlorethen (TCE)	NK	Orale Aufnahme	RfD	0,0005 [mg/kg/Tag]	Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Immuntoxizität, Nephrotoxizität	Ratte/Maus	LOAEL / 100 LOAEL/1000 BMDL01 / 10	IRIS 2011 (US-EPA)
		Einatmung	RfC	0,002 [mg/m <sup>3</sup> ] bei 20 [m <sup>3</sup> /Tag]	Hepatotoxizität, Neurotoxizität, Immuntoxizität, Nephrotoxizität	Ratte	LOAEL / 100	IRIS 2011 (US-EPA)
	K	Orale Aufnahme	UR	0,046 [mg/kg/Tag] <sup>-1</sup>	Niere, Leber, Lymphsystem, Mutagenität	Mensch	Epid.	IRIS 2011 (US-EPA)
		Einatmung	URi	0,0041 [mg/m <sup>3</sup> ] <sup>-1</sup>	Niere, Leber, Lymphsystem, Mutagenität	Mensch	Epid.	IRIS 2011 (US-EPA)
Naphthalin	NK	Orale Aufnahme	ATD	0,02 [mg/kg/Tag]	Kreislaufsystem, Nervensystem, Verdauungssystem, Körpergewicht	Ratte	NOAEL / 3000	IRIS 1998
		Einatmung	TK	0,003 [mg/m <sup>3</sup> ]	Nervensystem, Atmungssystem	Ratte/Maus	LOAEL / 300	ATSDR 2003
	K	Orale Aufnahme	UKR	0,0002 [mg/kg/Tag] <sup>-1</sup>	Kreislaufsystem, Nervensystem, Verdauungssystem, Körpergewicht	Ratte	TEQ / B(a)P	Nisbet & La Goy, 1992
		Einatmung	URi	0,034 [mg/m <sup>3</sup> ] <sup>-1</sup>	Respirations-System	Ratte	BMD	OEHHA 2004

# Phase 4. Ermittlung toxikologischer Referenzdosen: Beispiel HCH / Schweiz



Substance	Nature du risque	Valeur toxicologique chronique			Espèce	Critère / Facteur de sécurité	Organisme
		Voie d'exposition	Organe(s) cible(s)	Valeur			
<b>Hexachlorocyclohexanes</b>							
<b>alpha-Hexachlorocyclohexane</b>	NC	Ingestion	Système hépatique	0,008 mg/kg/j	rat	NOAEL / 100	ATSDR 2003
		Inhalation	Système hépatique	0,00025 mg/m <sup>3</sup>	rat	NOAEL / 100	RIVM 2000
	C	Ingestion	Système hépatique	2,7 [mg/kg/j] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009
		Inhalation	Système hépatique	0,77 [mg/m <sup>3</sup> ] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009
<b>beta-Hexachlorocyclohexane</b>	NC	Ingestion	Système reproductif	0,00002 mg/kg/j	rat	NOAEL / 1000	RIVM 2000
		Inhalation	Système reproductif	0,000005 mg/kg/j	Dérivé de la valeur par ingestion		UBA 1999
	C	Ingestion	Système hépatique	1,5 [mg/kg/j] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009
		Inhalation	Système hépatique	0,43 [mg/m <sup>3</sup> ] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009
<b>gama-Hexachlorocyclohexane (Lindane)</b>	NC	Ingestion	Systèmes immunitaire neurologique, circulatoire et	0,00004 mg/kg/j	souris	LOAEL / 300	RIVM 2000
		Inhalation	Systèmes neurologique, circulatoire et respiratoire	0,00008 mg/kg/j	rat	NOAEL / 1000	UBA 1999
	C	Ingestion	Systèmes neurologique, circulatoire et respiratoire	1,1 [mg/kg/j] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009
		Inhalation	Systèmes neurologique, circulatoire et respiratoire	0,31 [mg/m <sup>3</sup> ] <sup>-1</sup>	souris	-	OEHHA 2009

No	TRD: Toxicological Reference Dose Choice Criteria	Appreciation			
		Favorable	Correct	Not favorable	Exclusion
1	Variability of indicated TRD	(+/- 0 %)	≤ (+/- 30 %)	> (+/- 30 %)	
2	Class (potential) Carcinogenic: EC: Class 3/ US-EPA: Class B2, C / IARC: Group 1	3 Organisms : CE, US-EPA, IARC, etc.	2 Organisms	1 Organisms	
3	Several Organisms shows similar TRD (+/- 50 %)	> 3 Organisms	2 Organisms	1 Organism	
4	Age of base Study	≤ 15 a	15 – 25 a	< 25 a	
5	Mechanistic toxicological basement Study (for ex. Genotoxicity):	Epidemiology	Mamifer	In-Vitro / In-silico	
6	Basement Study : Klimisch Quality Criteria	Class 1	Class 2	Class 3	Class 3
7	Verified Purity of Compound	Yes	< 95 %	No	
8	Excipient potentially toxic	Non		Yes	
9	Presence of population without exposure (test witness)	Yes		No	
10	General Quality Criteria (Klimisch) of toxicological effect studies	Standardized Study (OCDE, UE, US EPA, FDA, etc.)	Standardized Study without Details, but correctly documented	Document insufficient for evaluation, systematic deficiencies	
11	POD : Point of Departure	Quantified Epidemiological Data, BMLD, etc. (PBPK)	NOAEL sensitive NOAEL	LOAEL sensitive, LOAEL, Other	
12	Uncertainty (or Assessment) Factors	1 – 100	> 100 – 1000	> 1 000 – 10 000	> 10 000
13a	Transpositions: Between Exposure Pathways	Non		Yes	
13b	Transposition: Animal to Human	Non	Yes		
13c	Transpositions : From in-Vitro	Non		Yes	
13d	Transpositions : From in-Silico	Non		Yes	
14	Study time-representatively	≥ chronic (> 180 j)	sub-chronic (90 j) à chronic (180 j)	< sub-chronic (< 90 j)	
15	Integration of bio-disponibility / Bio-resorption capacity (ex.: DIN 19 738)	Yes	Not known (100 %)	Known, but not considered	

## Phase 6: Ableitung von Maßnahmenwerten bei Vielstoffbelastungen



Untersuchungen & Nutzungsdefinitionen  
am Standort, im Abstrom & nahe Umgebung



Toxikologische Expositions-Risiko-  
Quantifizierung (TERQ), ausgehend von  
akzeptablen Risiken **pro CT-MOA-Gruppe**



Sanierungsziele - ZMK  
Zulässige Maximale Konzentrationen  
für tolerable Restrisiken

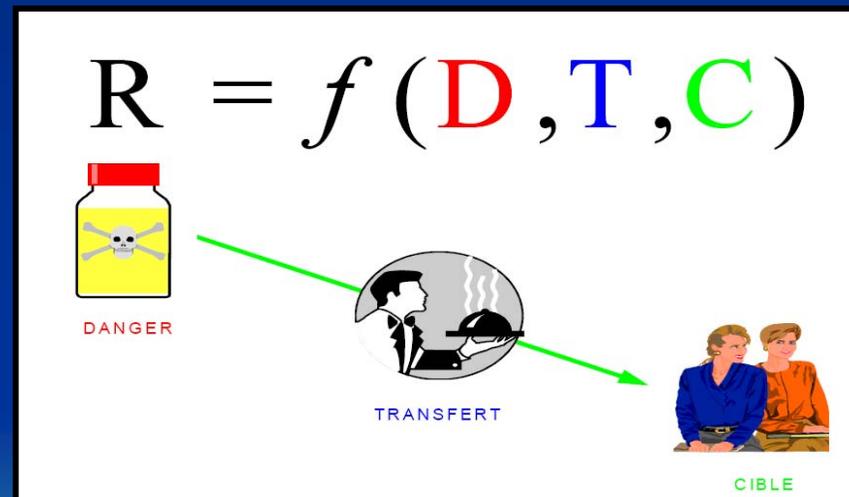
## Phase 6: Ableitung von Maßnahmenwerten bei Vielstoffbelastungen



- Auswahl der CT-MOA-Gruppen (Common Toxic Mode of Action),
- Aufteilung der maximal akzeptablen Risiken (z.B. Risikoschwelle des unteren Maßnahmenwertes) auf die Anzahl der Einzelkontaminanten pro CT-MOA-Gruppe,
- Berücksichtigung aller Expositionspfade,
- « Rückwärtsrechnung » von tolerablen Risiken (z.B. IKR:  $5 \cdot 10^{-5}$  oder  $TRD \cdot F_{Gef} = GD$ ) auf ZMK: zulässige Maximalkonzentrationen,
- Kartierung der ZMK-Überschreitungen,
- Limitierung « nach unten » auf Hintergrundwerte, wie dem geochemischen « Background »,
- Eventuelle Anwendung für Sanierungsziele.

## Beispiele

Basierend auf der Additivätsmethodik pro  
CT-MOA-Gruppe



# Standortspezifische Maßnahmenwerte

## ZMK-Beispiele: Zulässige maximale Konzentrationen



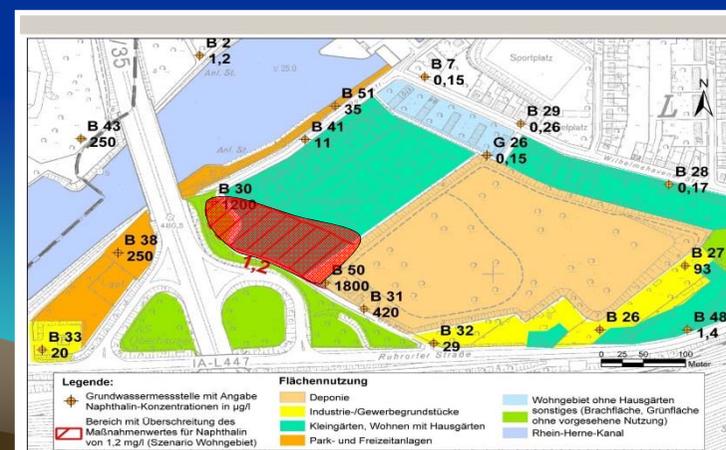
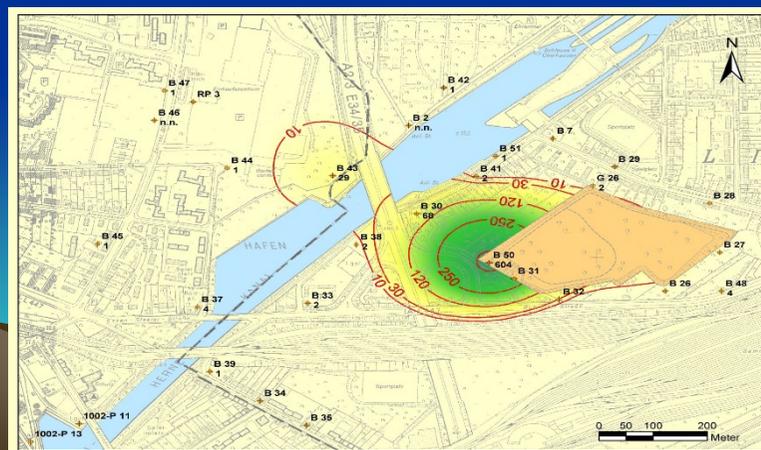
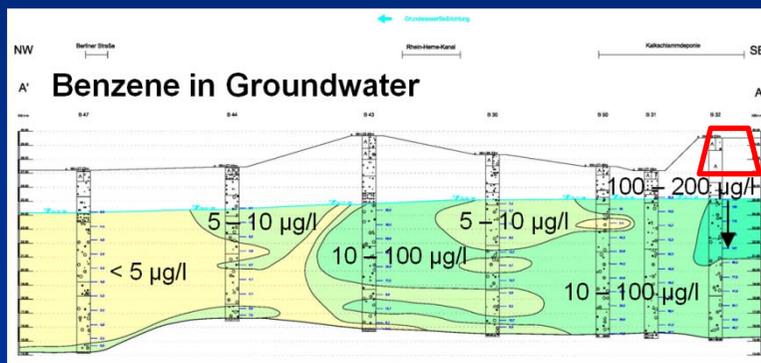
Z.B. für ein Wohngebietszenario mit Gemüsegarten: Standort Köln

Substanz	Oberboden und Anbau-schicht (0-1,0 m)	Tiefer Boden (> 1,0 m)	Bodenluft	Grundwasser (ohne Nutzung)	Grundwasser mit Bewässerung und Baden (Schwimmbad)
	mg/kg	mg/kg	mg/m <sup>3</sup>	mg/l	µg/l
Naphthalin	0,86	4,4	0,5	0,66	12
Benzo(a)pyren	0,4	93	- (Nur wenig flüchtig)		0,002
Trichloroethen	0,011	0,066	1,4	0,26	0,66
Vinylchlorid	0,0002	0,0015	0,16	0,28	0,03

# Beispiel: Oberhausen

Carbochemischer Standort mit Grundwasserkontaminationen im Bereich von Kleingärten und Wohnbebauung

→ Ausgasung von Schadstoffen und Wassernutzung im Gartenbereich (BTEX, N, etc.)



# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Carbochemischer Standort Oberhausen



- Quantifizierte Risiken:

SZENARIO 1:		Residentiell			
		Erwachsene		Kinder	
		Non Cancer Risks	Cancer Risks	Non Cancer Risks	Cancer Risks
1	Benzol	0,000842	6,75E-08	0,000955	1,92E-08
2	Toluol	0,0000323	-	0,0000366	-
3	Xylol	0,0000405	-	0,0000460	-
4	Ethylbenzol	0,0000172	1,43E-09	0,0000914	4,05E-10
5	Naphthalin	0,00976	4,35E-07	0,0111	5,76E-07
6	Phenol	0,00000439	-	0,0000232	-
7	o-Kresol	0,00000014	-	0,00000076	-
8	m,p-Kresole	0,00000013	-	0,00000068	-
9	2,4-Dimethylphenol	0,00000022	-	0,00000115	-
<b>Total Krebsrisiken: (Limit: 1,00E-05)</b>			<b>5,04E-07</b>		<b>5,96E-07</b>

# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Carbochemischer Standort Oberhausen



- Quantifizierte Risiken:**

SZENARIO 1:	Residentiell			
	Adults		Children	
	Non Cancer Risks	Cancer Risks	Non Cancer Risks	Cancer Risks
<b>Total Systemtoxische Risiken (Limit : DED/TRD=1):</b>				
Neurotoxicity (1+3+4+5+6+7+8+9)	0,0107	-	0,0122	
Hepatotoxicity (2+3+4+6+7+8)	0,0000947	-	0,000199	
Nephrotoxicity (2+3+6+7+8)	0,0000774	-	0,000107	
Cardiotoxicity (1+5+6+7+8+9)	0,0106	-	0,0121	
Immunotoxicity (1+3)	0,000882	-	0,00100	
Respirotoxicity(4+5+7+8)	0,00977	-	0,0112	
Skin Toxicity (7+8)	0,00000027	-	0,00000144	
Digest toxicity (5+6)	0,00976	-	0,0111	
Body weight (5+6+7+8)	0,00976	-	0,0111	
Foetus Development (2+3+4)	0,0000900	-	0,000174	

## Beispiel: Bilbao / Spanien



Hafen- & Industrie-Standort mit Bodenkontaminationen

→ Standortentwicklung mit Wohnbebauung



# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Bilbao: Neuentwicklung eines Industrie- & Hafenstandortes



### Risk Quantification for the Envisaged Scenarios

<b>RESIDENTIAL</b>				
Pollutants	ADULTS		CHILDREN	
	Health risks		Health risks	
	non carcinogenic risks	carcinogenic risks	non carcinogenic risks	carcinogenic risks
<u>Naphtalene</u>	0,00046	-	0,00074	-
<u>Benzo(a)pyrene</u>	-	5,72E-06	-	8,61E-06
<u>Fluoranthene</u>	0,00012	-	0,00076	-
<u>Pyrene</u>	0,00013	-	0,00089	-
Arsenic	0,19	2,75E-05	1,24	4,74E-05
Lead	0,12	-	0,88	-
Nickel	0,045	3,59E-08	0,057	8,97E-09
Copper	0,011	-	0,081	-
Cadmium	0,011	3,32E-08	0,070	8,29E-09
Mercury	0,15	-	0,25	-
Zinc	0,0045	-	0,033	-
Total carcinogenic risks (Limit : 10E-5)		3,33E-05		5,60E-05

# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Bilbao: Neuentwicklung eines Industrie- & Hafenstandortes



### Risk Quantification for the Envisaged Scenarios

RESIDENTIAL		ADULTS		CHILDREN	
<b>Total non carcinogenic risks (Limit: <math>\frac{DED}{TRD} = 1</math>)</b>					
<b>Nervous system</b> (As + Pb + Hg + naphth. + fluorant.)	0,46	-	<b>2,38</b>	-	
<b>Hepatic system</b> (Ni + naphth. + fluorant.)	0,046	-	0,059	-	
<b>Digestive system</b> (Pb + Cu)	0,13	-	0,96	-	
<b>Renal system</b> (Pb + Ni + Hg + Cd + Cu + pyr.)	0,34	-	<b>1,34</b>	-	
<b>Circulatory system</b> (As + Pb + Ni + Zn + naphth. + fluor.)	0,36	-	<b>2,22</b>	-	
<b>Foetal development</b> (Ni + Hg)	0,19	-	0,31	-	
<b>Respiratory system</b> (As + Zn + Ni + Cd)	0,25	-	<b>1,40</b>	-	
<b>Osseous system</b> (Pb)	0,12	-	0,88	-	
<b>Dermal system</b> (As)	0,19	-	<b>1,24</b>	-	
<b>Immunizing system</b> (Hg)	0,15	-	0,25	-	

## Beispiel: Frankreich

Tankstellen mit Ausgasungen aus Bodenluft und bei Betrieb

→ Nutzungsänderungen & Expositionsverbesserung

➤ Wohnbereiche

➤ Professionelle Bereiche mit Dienstwohnungen

# France: Petrol Station & direct presence of Residents



## Quantified Concentrations:

Pollutant	Conc. (mg/m <sup>3</sup> )	
2-Methyl-pentane	0,003	0,07 (C <sub>5-12</sub> )
3-Methyl-pentane	0,004	
n-Hexane	0,008	
Methyl-cyclopentane	0,004	
2-Methyl-hexane	0,003	
3-Methyl-hexane	0,004	
n-Heptane	0,003	
4-Methyl-heptane	0,006	
2,4-Dimethyl-heptane	0,014	
2,4-Dimethyl-1-heptene	0,013	
4-Methyl-octane,	0,008	0,048 (C <sub>10-40</sub> )
alpha-Pinene	0,008	
D-Limonene	0,025	
Undecane	0,015	
Benzene	0,003	
Toluene	0,039	
Ethylbenzene	0,006	
m+p-Xylene	0,020	
o-Xylene	0,006	



**Air Analyses in Professional & Private Ambient Air**

# France: Petrol Station & direct presence of Residents

## Quantified Risks:



PROFESSIONNEL	Petrol Station	
	ADULTS	
	Non Cancer Risk	Cancer Risk
Benzene	0,103	2,80E-06
Toluene	0,002	-
Xylenes	0,027	-
Ethyl-benzene	0,0042	2,92E-06
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	0,0084	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;6</sub> -C <sub>8</sub>	0,018	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;8</sub> -C <sub>10</sub>	0,099	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;10</sub> -C <sub>12</sub>	0,0087	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;5</sub> -C <sub>7</sub>	0,0061	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;7</sub> -C <sub>8</sub>	0,37	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;8</sub> -C <sub>10</sub>	1,52	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;10</sub> -C <sub>12</sub>	0,54	-
n-Hexane	0	-
Naphthalene	0,066	3,9E-06
Total Cancer Risk	(lim. : 1E-05)	9,6E-06

LOGEMENT DE FONCTION	CASE: Petrol Station				
	ADULTS		CHILDREN		AD + CH
	Non Cancer Risk	Cancer Risk	Non Cancer Risk	Cancer Risk	Cancer Risk
Benzene	0,46	1,21E-05	0,35	2,33E-05	3,5E-05
Toluene	0,0092	-	0,0071	-	-
Xylenes	0,12	-	0,095	-	-
Ethyl-benzene	0,010	6,83E-06	0,016	2,69E-06	9,5E-06
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>5</sub> -C <sub>6</sub>	0,036	-	0,028	-	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;6</sub> -C <sub>8</sub>	0,083	-	0,064	-	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;8</sub> -C <sub>10</sub>	0,44	-	0,34	-	-
Aliphatic Hydrocarbons C <sub>&gt;10</sub> -C <sub>12</sub>	0,039	-	0,03	-	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;5</sub> -C <sub>7</sub>	0,027	-	0,021	-	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;7</sub> -C <sub>8</sub>	1,69	-	1,31	-	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;8</sub> -C <sub>10</sub>	6,84	-	5,28	-	-
Aromatic Hydrocarbons C <sub>&gt;10</sub> -C <sub>12</sub>	2,44	-	1,89	-	-
n-Hexane	0	-	0	-	-
Naphthalene	0,301	9,2E-06	0,23	3,6E-06	1,2E-05
Total Cancer Risk	(lim. : 1E-05)	2,8E-05		2,9E-05	5,7E-05

## Beispiel: Bamberg



**Chemischer Standort seit 1898 mit Boden und Grundwasserkontaminationen im Bereich von Gewerbe- & Wohnbebauung**

- TERQ-Prüfung: Bei MNA-Anwendung Abwesenheit nicht-akzeptabler Risiken ?
- Ausgasung von Schadstoffen im Abstrom: BTEX, PAK, HET

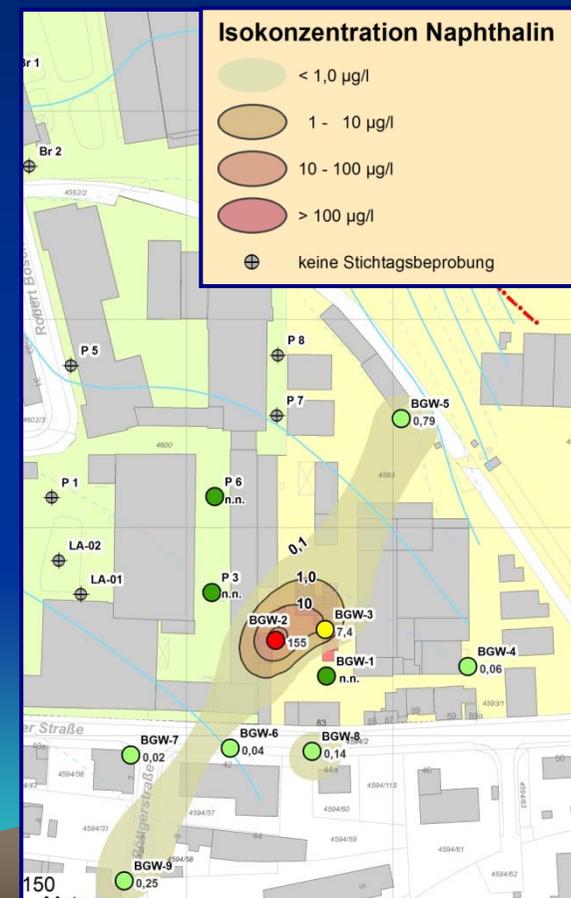
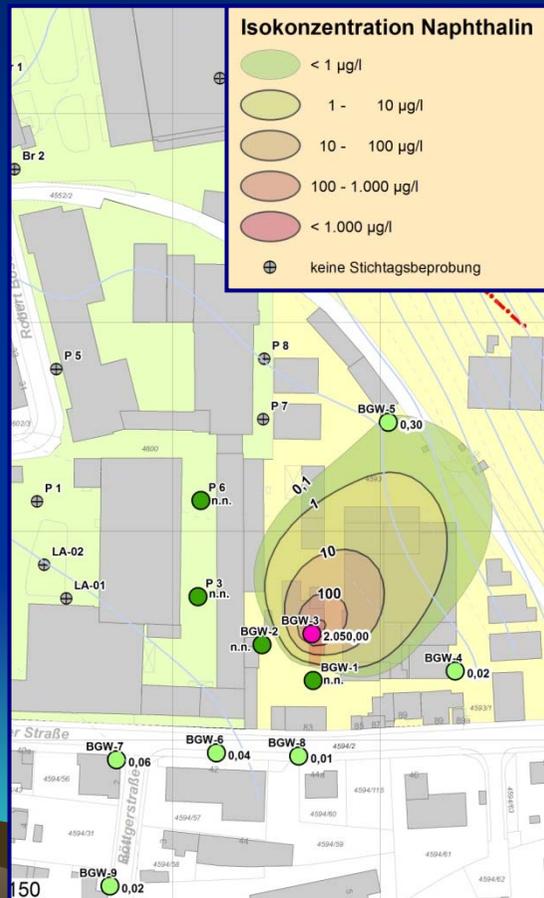
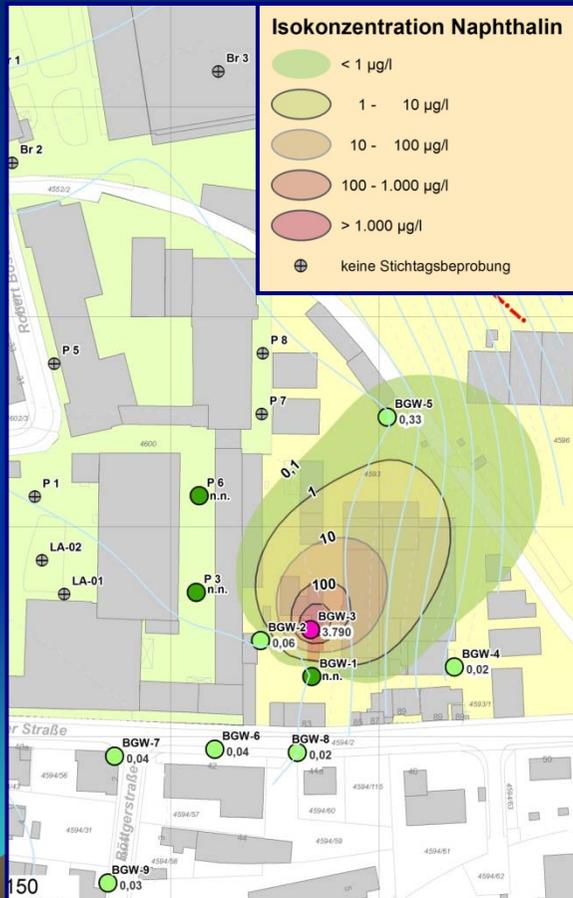


# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



### GW: Naphthalin (µg/l)

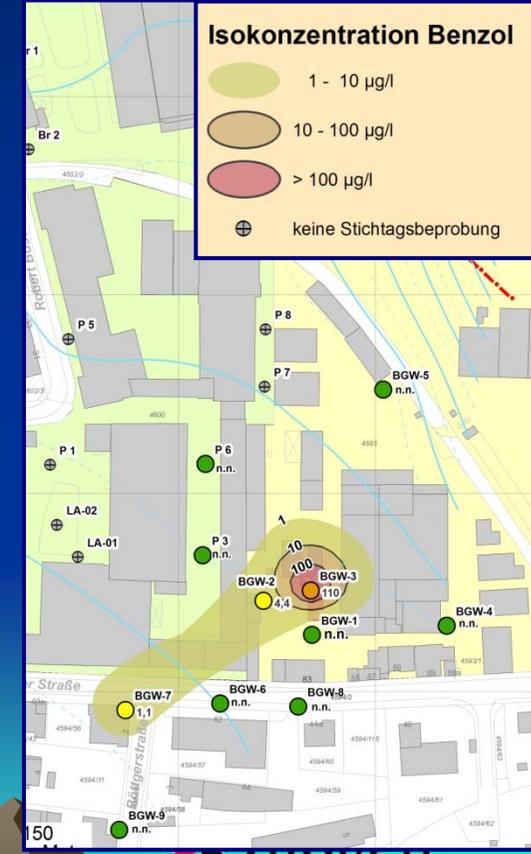
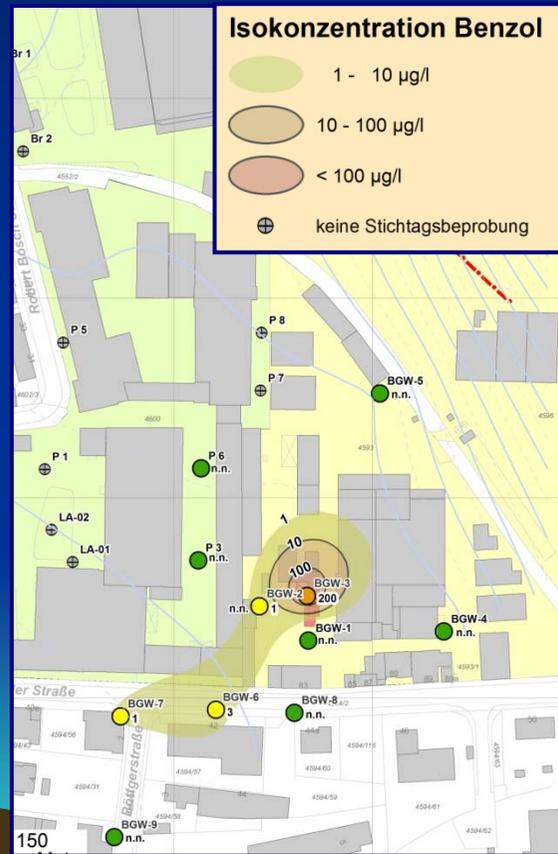


# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



### GW: Benzol (µg/l)

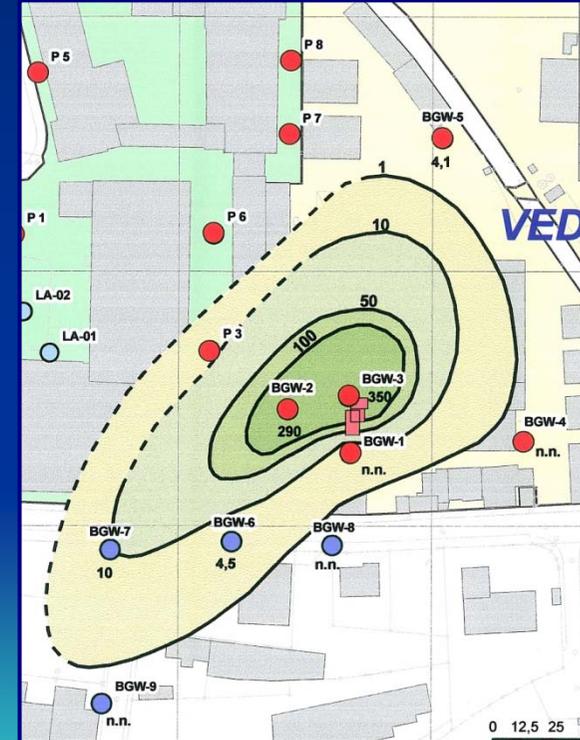
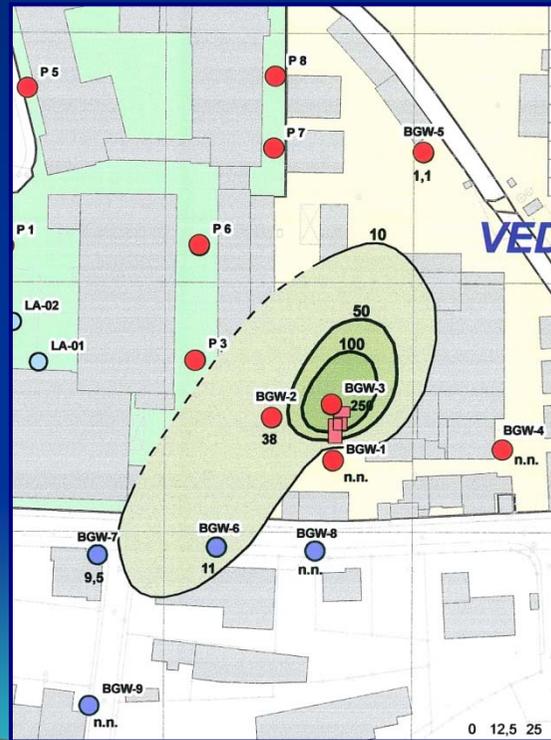
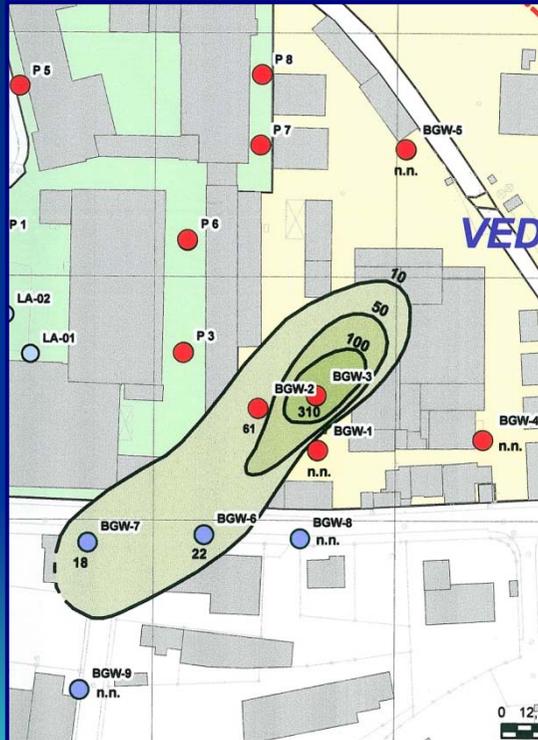


# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



GW: NSO-HET ( $\mu\text{g/l}$ )



# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



### Potenzielle Expositionspfade

Potenzieller Expositionspfad		Expositionsszenario		
		Industriegebiet	Wohngebiet	Gewerbegebiet
Inhalativ	Einatmung von gasförmigen Kontaminanten: Ausgasung aus GW (3)	Ja	Ja	Ja
	Einatmung von mit Kontaminanten behaftetem Staub (1,2)	Nein	Nein	Nein
	Einatmung von Wasserdampf aus einer kontaminierten Trinkwasser-leitung beim Duschen oder Baden (4)	Nein	Nein	Nein

- (1) : Oberflächliche Bodenschicht (0- 0,3 m): Exposition ja, aber nicht mit Schadstoffen aus dem Grundwasser,
- (2) : Konzentration im Gesamt-Boden (Schicht 0- 5m),
- (3) : Migration von flüchtigen und halbflüchtigen Substanzen aus dem Grundwasser über die Bodenluft in die Umgebungsluft,
- (4) : Konzentration im Wasser der Leitungswasserkanalisation im kontaminierten Boden.

# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



WOHNGEBIET					
SZENARIO 2:		ERWACHSENER		KIND	
		Nicht krebserzeugende Risiken	Krebs-erzeugende Risiken	Nicht krebserzeugende Risiken	Krebs-erzeugende Risiken
1	Benzol	0,00000635	1,66E-10	0,00000716	4,67E-10
2	Toluol	0	-	0	-
3	Xylol	0,0000000347	-	0,0000000391	-
4	Ethylbenzol	0,0000000280	6,73E-12	0,000000150	9,02E-12
5	Trimethylbenzole	0	-	0	-
6	Naphthalin	0,0000272	1,22E-09	0,0000306	1,64E-09
Summe der Krebsrisiken (unterer Prüfwert: 1,00E-05)			<b>1,39E-09</b>		<b>2,12E-09</b>
Summe der Nicht-Krebsrisiken (unterer Prüfwert: RI ≤ 1,00)					
Neurotoxizität (1+2+3+5+6)		0,0000336	-	0,0000378	-
Hepatotoxizität (2+3+4)		0,0000000628	-	0,000000189	-
Nephrotoxizität (2+4)		0,0000000280	-	0,000000150	-
Kreislaufsystem (1+5+6)		0,0000336	-	0,0000378	-
Immunotoxizität (1+2)		0,00000635	-	0,00000716	-
Atmungssystem (3+6)		0,0000273	-	0,0000307	-
Fötale Entwicklung (2+3+4)		0,0000000628	-	0,000000189	-
Körpergewicht (5+6)		0,0000272	-	0,0000306	-
Verdauungssystem (6)		0,0000272	-	0,0000306	-

- ✓ Die nicht-krebserzeugenden Risiken liegen für Erwachsene und Kinder weit unter der Risikoschwelle RI = 1,
- ✓ Die krebserzeugenden Risiken liegen für Erwachsene und Kinder weit unter der Risikoschwelle PKR = 10<sup>-5</sup>.

# Phase 5: Quantifizierung von Risiken

## Beispiel: Chemischer Standort Bamberg



SZENARIO 2:	WOHNGEBIET KIND + ERWACHSENER Krebserzeugende Risiken
Benzol	6,33E-10
Ethylbenzol	1,57E-11
Naphthalin	2,87E-09
Summe der Krebsrisiken (Prüfwert: 1,00E-05)	3,51E-09

Die Summe der krebserzeugenden Risiken für Erwachsene und Kinder liegt weit unter der Risikoschwelle  $PKR = 10^{-5}$ .

# Conclusion: Bewertung von Vielstoffbelastungen



- > Eine Transparente Gefadungsabschatzung ist für “Schadstoff-Cocktails” möglich, wenn zumindest das Additivitats-Prinzip pro Zielorgan oder für gemeinsame toxikologische Wirkungsmechanismen pro CT-MOA-Gruppe angewendet wird.
- > Individuelle Richt- oder Grenzwerte (PW, etc.) können Risiken bzw. Gefahren durch Schadstoff-Cocktails nicht ausreichend ermitteln bzw. nicht ausreichend limitieren.
- > Expositionsmodelle und Modelle des Schadstofftransfers sollten nie als Black Box angewendet werden !



# ZEN ?



**Dr. Frank P.M. KARG / CEO HPC Envirotec**  
Prokurist HPC AG Deutschland  
Scientific Director of HPC-Group International  
Tél : +33 (0) 299 131 450, Email : [frank.karg@hpc-envirotec.com](mailto:frank.karg@hpc-envirotec.com)