

Bisfenoli A

HTP-ARVON PERUSTELUMUISTIO

Yksilöinti ja ominaisuudet

CAS No:	80-05-7
EINECS No:	201-245-8
EEC No:	604-30-00-0
Kaava:	C ₁₅ H ₁₆ O ₂
Synonyymit:	Bisfenoli 2,2-bis(4-hydroksifenyyli)propaani 4,4'-isopropylideenidifenoli Difenylolipropaani
Molekyylipaino:	228,29
Muuntokerroin:	
Tiheys:	1,1-1,2 kg/m ³ (25 °C)
Sulamispiste:	152-153 °C
Kiehumispiste:	360°C (101,3 kPa) 220°C (0,5 kPa)
Höyrynpaine:	5,3×10 ⁻⁹ kPa (25 °C)

Bisfenoli A esiintyy huoneenlämmössä värittöminä kiteinä, jauheena ja hiutaleina. Sillä on mieto fenolimainen haju.

Luokitus ja merkinnät

Luokitus ja merkinnät:

CLP-asetuksen (EY No 1272/2008) mukaiset vaaraluokka- ja kategoriakoodit: Eye Dam. 1, Skin Sens. 1, STOT SE3, Repr. 1B
CLP:n mukaiset vaaralausekekoodit: H318, H317, H335, H360F

Valmistajien ja maahantuojien ehdottamat luokitukset löytyvät osoitteesta <http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/cl-inventory-database>.

(EU 2008)

Esiintyminen ja käyttö

Bisfenoli A on synteettinen kemikaali, jota ei esiinny luonnossa itsestään. Suurista tuotantomääristä ja käytöstä johtuen sitä kuitenkin löytyy lähes kaikkialta. Suurimmat käyttökohteet ovat polykarbonaattimuovit ja epoksihartsit.

Bisfenoli A:ta valmistetaan fenolista ja asetonista happo- tai emäskatalysoidulla kondensaatiolla.

Tukesin Kemikaalituoterekisterin tietojen perusteella bisfenoli A:ta sisältävien tuotteiden tuonti Suomeen oli vuonna 2016 418 tonnia ja bisfenoli A:ta sisältävien tuotteiden valmistus 4,3 tonnia. Suurimmat tuoteryhmät olivat liima- ja sideaineet, maalit, lakat ja vernissat, rakennusmateriaalit, prosessin säätäjät sekä voiteluaineet ja lisäaineet.

Bisfenoli A:n ilmapitoisuuksia on maailmanlaajuisestikin julkaistu vain vähän, johtuen todennäköisesti ainakin osittain bisfenoli A:n heikosta haihtuvuudesta (höyrynpaine $5,3 \times 10^{-9}$ kPa; vertailun vuoksi veden höyrynpaine on 3,17 kPa (25 °C)). Kansainvälisissä tutkimuksissa ulkoilman bisfenoli A -pitoisuudet ovat kaupunkialueella olleet välillä 4–17400 pg/m^3 (korkeimmillaan Intiassa) (Berkner *et al.* 2004; Matsumoto *et al.* 2005; Wilson *et al.* 2007; Fu *et al.* 2010); maaseudulla (5–240 pg/m^3), merellä (1–32 pg/m^3) ja arktisilla alueilla (1–17 pg/m^3) selvästi matalampia (Fu *et al.* 2010). Sisäilman bisfenoli A -pitoisuudet ovat olleet luokkaa 2–200 ng/m^3 (Rudel *et al.* 2001; Wilson *et al.* 2007). Työpaikkojen bisfenoli A -ilmamittauksia on julkaistu lähinnä Kiinasta (Xiao *et al.* 2005; He *et al.* 2009; Ren *et al.* 2012; Wang *et al.* 2012; Zhuang *et al.* 2015), mutta hiljattain myös Suomesta, Yhdysvalloista ja Malesiasta (Heinälä *et al.* 2017; Hines *et al.* 2017; Kouidhi *et al.* 2017). Työpaikoilla mitatut bisfenoli A -pitoisuudet ovat alkaneet noin tasolta 0,005 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ja päättyneet yli 20 mg/m^3 pitoisuuksiin. Voidaan karkeasti sanoa, että ulkoilman bisfenoli A -pitoisuudet ovat olleet pikogrammaa kuutiometrissä tasolla, sisäilmassa nanogrammaa kuutiossa ja työpaikoilla mikro-/milligrammaa kuutiossa tasolla.

Epoksihartsitehtaalla bisfenoli A:n annostelun yhteydessä on Kiinassa mitattu keskimäärin 125,8 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bisfenoli A -ilmapitoisuuksia (Xiao *et al.* 2005). Kiinassa neljällä epoksihartsitehtaalla, joista kahdella valmistettiin pienemmässä mittakaavassa myös bisfenoli A:ta, on mitattu keskimäärin 450 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ ilmapitoisuuksia (n=161) (He *et al.* 2009). Renin työryhmän tutkimuksessa on Kiinassa sijaitsevasta hartsitehtaasta mitattu kiinteistä mittapisteistä <LOD–3185,12 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ pitoisuuksia (n=29) ja työntekijöiden hengitysvyöhykkeeltä <LOD–5749,60 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bisfenoli A -pitoisuuksia (n=113) (Ren *et al.* 2012). Myös Zhuangin työryhmä tutki bisfenoli A -altistumista epoksihartsitehtailla Kiinassa (Zhuang *et al.* 2015). Kaikilla neljällä tehtaalla pölynäytteiden bisfenoli A -konsentraatio oli yli 20 mg/m^3 . Vuonna 1999 julkaistussa tutkimuksessa on Kiinassa sijaitsevalta epoksihartsitehtaalta mitattu jopa 40–110 mg/m^3 ilmapitoisuuksia (julkaisu ei ole saatavilla; viitattu: (Wang *et al.* 2012)).

Työterveyslaitos mittasi tutkimushankkeen yhteydessä vuonna 2013 bisfenoli A -ilmapitoisuuksia viideltä työpaikalta (Porras *et al.* 2014; Heinälä *et al.* 2017). Bisfenoli A:ta sisältävän maalikovetteen valmistuksessa mitattiin työntekijän hengitysvyöhykkeeltä, hengityksen suojaimen ulkopuolelta 17,6 mg/m^3 pitoisuus. Kyseessä oli kuitenkin hyvin lyhytkestoinen työvaihe (6 min), jossa bisfenoli A:ta annosteltiin säiliöön. Nestemaalitehtaalta kerätyt muut ilmanäytteet sisälsivät bisfenoli A:ta alle mittausten menetelmän määrittämissä rajan (n=4). Bisfenoli A:ta sisältävän lämpöpaperin valmistuksessa mitattiin bisfenoli A:n annostelun yhteydessä 0,5 mg/m^3 ilmapitoisuus työntekijän hengitysvyöhykkeeltä hengityksen suojaimen ulkopuolelta. Myös tämä työvaihe oli lyhyt (10 min). Muut tehtaalla kerätyt ilmanäytteet sisälsivät alle 40 $\mu\text{g}/\text{m}^3$ bisfenoli A:ta (n=6). On kuitenkin huomioitava, että virtsan biomonitoointitulosten mukaan esim. moni paperin

päälystyskoneella työskennellyt henkilö altistui työperäisesti bisfenoli A:lle. Altistuminen on todennäköisesti tapahtunut ihokontaktin kautta. Kolmella muulla työpaikalla (jauhemaalitehdas n=4, komposiittimuovitehdas n=4 ja traktoritehdas n=3) ilmapitoisuudet olivat korkeimmillaan luokkaa $10 \mu\text{g}/\text{m}^3$. Muissa Työterveyslaitoksen suorittamissa ilmapitoisuuksissa bisfenoli A -pitoisuudet ovat olleet matalia. Poikkeuksena voidaan mainita vuonna 2009 betonikappaleiden epoksiliimauksen yhteydessä mitattu $1,42 \text{ mg}/\text{m}^3$ ilmapitoisuus sekä vuonna 2010 traktorin ohjaamosta koeajon aikana mitattu $0,48 \text{ mg}/\text{m}^3$ pitoisuus. Suomessa teollisuuden bisfenoli A -pitoisuuksia ei kuitenkaan ole määritetty systemaattisesti työhygieenisten mittausten yhteydessä.

Malesialaisessa muovitehtaassa on mitattu ilmapitoisuuksia polykarbonaattimuovin ruiskuvalun yhteydessä (Kouidhi *et al.* 2017). Viidestä eri paikasta suoritettujen mittausten mediaanipitoisuudet olivat välillä $8,0\text{--}28,3 \text{ ng}/\text{m}^3$ (n=25). Korkeimmat pitoisuudet mitattiin paikassa, jossa kerättiin valettuja muovikappaleita (mediaani $28,3 \text{ ng}/\text{m}^3$, 75. persentiili $39,6 \text{ ng}/\text{m}^3$, n=5). Tutkimuksessa verrattiin muovitehtaan ilmapitoisuuksia ei-teollisuusalueella sijaitsevan tutkimuslaitoksen sisäilmapitoisuuksiin. Tutkimuslaitoksen sisäilmapitoisuuksien mediaanit olivat välillä $2,15\text{--}4,00 \text{ ng}/\text{m}^3$ (viisi eri mittauspistettä; n=25). Vaikka muovitehtaan ja vertailukohteena toimineen tutkimuslaitoksen bisfenoli A -ilmapitoisuuksissa on selvä ero, yleinen taso muovitehtaalla on kuitenkin 1-2 kertaluokkaa alhaisempi kuin muissa työpaikkatutkimuksissa raportoidut korkeimmat ilmapitoisuudet.

Hinesin työryhmä on tutkinut työntekijöiden ilma-altistumista kuudessa bisfenoli A:ta tai bisfenoli A:ta sisältäviä tuotteita valmistavassa yrityksessä Yhdysvalloissa (Hines *et al.* 2017). Bisfenoli A:n ilmapitoisuudet olivat korkeimmillaan bisfenoli A:ta sisältävän vahan valmistuksessa ja kierrätyksessä (aritmeettinen keskiarvo $100 \mu\text{g}/\text{m}^3$, geometrinen keskiarvo $48 \mu\text{g}/\text{m}^3$, vaihteluväli $1,8\text{--}650 \mu\text{g}/\text{m}^3$, n=27) sekä sulatetun bisfenoli A:ta sisältävän vahan valmistuksessa (aritmeettinen keskiarvo $71 \mu\text{g}/\text{m}^3$, geometrinen keskiarvo $43 \mu\text{g}/\text{m}^3$, vaihteluväli $0,63\text{--}170 \mu\text{g}/\text{m}^3$, n=11). Korkeimmat yksittäiset pitoisuudet mitattiin bisfenoli A-, polykarbonaatti- tai fenolihartsin valmistuksessa ($920 \mu\text{g}/\text{m}^3$).

EU:ssa bisfenoli A:n käyttö tuttipulloissa on kielletty komission direktiivillä 2011/8/EU. 1.3.2011 alkaen EU:n alueella tapahtuva valmistus on kielletty, ja markkinoille saattaminen ja unioniin tuominen on kiellettyä 1.6.2011 alkaen.

Bisfenoli A:n käyttöä lämpöpapereissa ollaan rajoittamassa EU komission asetuksella (2016/2235). 2.1.2020 alkaen lämpöpapereiden bisfenoli A -pitoisuus tulee olla alle 0,02 painoprosenttia.

Bisfenoli A:n REACH-rekisteröinnissä on työntekijöiden pitkäaikaisen ja lyhytaikaisen altistumisen DNEL-arvoiksi (johdettu vaikutukseton pitoisuustaso) annettu $2 \text{ mg}/\text{m}^3$. Arvo pohjautuu EU:n tieteellisen työhygieenisiä raja-arvosuosituksia antavan komitean (SCOEL) vuonna 2014 antamaan suositukseen. Työntekijöille on lisäksi annettu ihoaltistumisen DNEL $0,031 \text{ mg}/\text{kg}/\text{päivä}$ sekä toistuvassa että lyhytaikaisessa altistumisessa (<http://echa.europa.eu/fi/information-on-chemicals/registered-substances>).

Toksikinetiikka

Imeytyminen

Sekä ihmisillä että eläimillä on osoitettu, että bisfenoli A imeytyy ruuansulatuskanavan kautta nopeasti ja tehokkaasti (85–100 % annoksesta) (SCOEL 2014).

Ihon kautta imeytymistä on tutkittu in vivo- ja ex vivo -ihomallien avulla (Kaddar *et al.* 2008; Mørck *et al.* 2010; Marquet *et al.* 2011; Zalko *et al.* 2011; Demierre *et al.* 2012). Imeytymisen on todettu olevan luokkaa 10 %, mutta korkeampiakin lukemia on esitetty.

Bisfenoli A:n oletetaan imeytyvän myös hengitysteiden kautta, vaikka varsinaisia toksikokineettisiä tutkimuksia ei aiheesta ole julkaistu. On mahdollista, että osa hengitystiealtistumisen kautta tulevasta annoksesta tulee nieltyä syljen mukana (SCOEL 2014).

Aineenvaihdunta

Ihmisistä, rotista, hiiristä ja apinoista saatujen tietojen mukaan maksa metaboloii nopeasti ruuansulatuskanavan kautta imeytyneen bisfenoli A:n. Sekä ihmisillä että eläimillä bisfenoli A:n päämetaboliareitti on glukuronihappokonjugaatio. Bisfenoli A voi konjugoitua myös sulfaatiksi ja hapettua bisfenolin *o*-kinoniksi.

Tutkimusten mukaan osa bisfenoli A:sta jää konjugoitumatta, mutta suun kautta ihmisille annosteltaessa tämän ns. vapaan bisfenoli A:n määrän veressä on osoitettu olevan luokkaa ≤ 1 % (Teeguarden *et al.* 2015; Thayer *et al.* 2015). Hengitystiealtistumisesta ei vastaavia tutkimuksia ole saatavilla. Bisfenoli A:n mahdollisesta metaboloitumisesta iholla on ristiriitaista tietoa (Marquet *et al.* 2011; Zalko *et al.* 2011).

Erittyminen

Ihmisillä on osoitettu, että suun kautta saatava bisfenoli A -annos erittyy kokonaisuudessaan virtsaan glukuronidi- ja sulfaattikonjugaatteina suurimmaksi osaksi 24 tunnin aikana (Teeguarden *et al.* 2015; Thayer *et al.* 2015).

Rotilla ja hiirillä erittyminen tapahtuu pääasiassa kiinteisiin ulosteisiin, joissa on havaittu 50–83 % annoksesta. Virtsaan on havaittu rotilla päätyvän 13–42 % annoksesta. Rotilla ulosteisiin on 7 päivässä päätynyt 70–80 % annoksesta, ja pääosa on poistunut 72 tunnissa (SCOEL 2014). Makakiapinoissa pääosa annoksesta (82–85 %) on erittynyt virtsaan, ja vain 2–3 % on ollut kiinteissä ulosteissa.

Terveysvaikutukset

Seuraavassa esitellyt bisfenoli A:n terveysvaikutukset perustuvat suurelta osin EU:n tieteellisen työhygieenisääntöjen raja-arvosuosituksia antavan komitean (SCOEL) vuonna 2014 julkaisemaan raporttiin (SCOEL 2014).

Ihmisiä koskevat tiedot

Ärsyttävyyys

Vanhoissa teollisuuden teettämässä raporteissa on esitetty, että bisfenoli A:ta aikanaan käsitelleillä työntekijöillä on esiintynyt ihon, silmien ja hengitysteiden ärsyyntymistä. Tietojen perusteella ei kuitenkaan pystytä sanomaan onko kyseessä herkistävyys vai ärsyyntyminen. Eläinkokeissa bisfenoli A ei kuitenkaan osoittautunut ihoa ärsyttäväksi. Sen sijaan se ärsyttää silmiä ja voi mahdollisesti aiheuttaa pysyviä silmävaurioita. Altistettaessa rottia kuuden tunnin ajan hengitysteitse bisfenoli A:lle pitoisuudelle 170 mg/m³ (suurin pitoisuus joka oli mahdollista kehittää) havaittiin lieviä palautuvia nenän limakalvovaurioita (Nitschke *et al.* 1985). Tulos viittaa lievään hengitystieärsyttävyyteen.

Herkistävyys

Bisfenoli A:n aiheuttamaa ihoallergisuutta on tutkittu lappukokein, mutta tuloksien perusteella ei ole selvää onko allergisuuden aiheuttaja bisfenoli A vai bisfenoli A:ta sisäl-

tävä epoksihartsia (SCOEL 2014). Vaikka näyttö bisfenoli A:n ihoherkistäväydestä ihmisellä on hataraa, se ei kuitenkaan pois sulje mahdollisuutta, etteikö bisfenoli A voisi olla ihoa herkistävä. Hengitystieherkistäväydestä ei ole tietoa.

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Monissa viimeaikaisissa yleisen väestön poikittaistutkimuksissa on havaittu bisfenoli A:n yhtyettä diabetekseen, liikalihavuuteen ja sydän- ja verisuonitauteihin. Juuri poikittaistutkimuksellisen luonteen ja altistumiseen vaikuttavien muiden osatekijöiden takia (esim. ruokavalio) ei näiden tutkimusten perusteella kuitenkaan voida tehdä selviä johtopäätöksiä bisfenoli A:n pitkäaikaisista vaikutuksista (EFSA 2015). Itseasiassa lyhyen puoliintumisajan omaavien kemikaalien, kuten bisfenoli A:n kohdalla poikittaistutkimusten käyttöä kemikaalin ja kroonisten sairauksien syy-yhteyksien arviointiin on kritisoitu (LaKind *et al.* 2012).

Wangin työryhmä on korreloinut virtsan bisfenoli A -pitoisuutta sekä veri- ja virtsa markkereita liittyen maksan toimintaan, glukoosin homeostaasiin, kilpirauhasen toimintaan ja sydän- ja verisuonitauteihin epoksihartsitehtaassa työperäisesti bisfenoli A:lle altistuneilla työntekijöillä (Wang *et al.* 2012). Korkeammat virtsan bisfenoli A -pitoisuudet korreloivat vapaan tri-jodityroniinin (FT3) tasojen huomattavan nousun kanssa. SCOEL:in mukaan tutkimuksen perusteella ei kuitenkaan voi tehdä johtopäätöksiä, sillä muita vaikuttavia tekijöitä ei pystytty sulkemaan pois (SCOEL 2014).

Lisääntymistoksisuus

Työperäisen epidemiologisen tutkimuksen mukaan bisfenoli A saattaisi heikentää miesten sperman laatua (Li *et al.* 2011), mutta tutkimuksessa ei pystytty poissulkemaan samanaikaisesti mahdollisesti vaikuttavien muiden altisteiden vaikutusta (SCOEL 2014).

Eläinkokeiden havainnot

Akuutit vaikutukset

Eläinkokeiden perusteella bisfenoli A:n akuutti toksisuus on vähäistä kaikki altistumisreitit huomioiden (SCOEL 2014).

Hormonitoimintaa häiritsevät vaikutukset

Useissa in vitro- ja in vivo -kokeissa on osoitettu, että bisfenoli A:lla on estrogeenin (naishormoni) toimintaa häiritseviä vaikutuksia (SCOEL 2014). Androgeenisia (mieshormonin kaltaisia) tai anti-androgeenisia vaikutuksia ei ole osoitettu in vitro- ja in vivo -kokeissa (ECHA 2014). Bisfenoli A:n estrogeeniset vaikutukset ovat kuitenkin 3-5 kertaluokkaa pienempiä kuin naishormoni estradiolin. Lisäksi bisfenoli A metaboloituu nopeasti bisfenoli A-glukuroniksi, jolla ei ole estrogeenin kaltaisia vaikutuksia. Tästä huolimatta bisfenoli A:n hormonitoimintaa häiritsevät vaikutukset ovat viime vuosien aikana herättäneet laajaa kansainvälistä mielenkiintoa.

Pitkäaikaisen altistumisen vaikutukset

Toistuvan hengitystiealtistuksen vaikutuksista on tietoja rotista (Nitschke *et al.* 1985; Nitschke *et al.* 1988). Merkittävin havaittu vaikutus oli lievä ylempien hengitysteiden limakalvojen tulehdus. Hyvin vähäistä hajuepiteelin tulehdusta ja hyperplasiaa havaittiin altistettaessa rottia pitoisuuksille 50 ja 150 mg/m³ (6 h/päivä, 5 pv/viikko 2 tai 13 viikon ajan). Vaikutukseton annostaso (no observed adverse effect level, NOAEL) oli 13 viikon altistuksessa 10 mg/m³ (Nitschke *et al.* 1988).

Kahdessa OECD:n testausohjeen mukaan tehdyssä eläinkoetutkimuksessa (Tyl *et al.* 2002; Tyl *et al.* 2008) suun kautta annosteltaessa ei havaittu lisääntymis- eikä kehitystoksisuutta alle 50 mg/kg/pv annoksilla. NOAEL-arvoksi saatiin sekä hiirelle että rotalle 5 mg/kg/pv. Vähäistä maksan liikkakasvua ja maksan painonnousua sekä kokonaispainonnousun vähenemistä havaittiin sekä hiirillä että rotilla annoksilla 50 mg/kg/pv. Hiirillä havaittiin kyseisillä annostasoilla vaikutuksia myös munuaisen painoon (Tyl *et al.* 2008). Euroopan Elintarviketurvallisuusvirasto (European Food Safety Authority, EFSA) on laskenut ns. 10 % benchmark annostason (benchmark dose level, BMDL₁₀-arvo eli taso, joka aiheuttaa 10 % lisäyksen kyseessä olevaan vaikutukseen) maksa- ja munuaisvaikutuksille hiirillä: ~3,5 mg/kg/pv maksavaikutuksille sekä 3,6 mg/kg/pv ja 3,9 mg/kg/pv painonmuutoksille oikeassa ja vasemmassa munuaisessa. Mikäli oletetaan 100 % imeytymistä sekä suun kautta, että hengitysteiden kautta, BMDL₁₀ ~3,5 mg/kg/pv ja NOAEL 5 mg/kg/pv vastaavat ilmapitoisuuksina 34 ja 49 mg/m³.

Hiirien syöttökokeet osoittivat maksan kohde-elimeksi. Maksasolumuutoksia havaittiin 90 päivän ja kahden vuoden kokeissa (NTP 1982; Furukawa *et al.* 1994). Suurikokoisten hepatosyyttien muodostumiselle alhaisin haittaa aiheuttava määrä (lowest observed adverse effect level, LOAEL) uroshiirillä oli 120 mg/kg/pv kahden vuoden kokeessa, ja naarailta painonnousun vähenemiselle LOAEL oli vastaavasti 650 mg/kg/pv. Koirien 90 päivän syöttökoe antoi NOAEL:n 80 mg/kg/pv. Ainoa havaittu muutos oli maksan suhteellisen painon nousu annostasolla 270 mg/kg/pv (GE 1976).

Tuoreessa tutkimuksessa rottia altistettiin hengitysteitse 0, 10, 30 tai 90 mg/m³ bisfenoli A -pitoisuuksille kahdeksan viikon ajan (Chung *et al.* 2017). Tutkimuksessa keskityttiin estruskiertoon, oppimiseen ja muistiin liittyvien vaikutusten seuraamiseen. Haittavaikutuksia ei nähty millään altistumispuiteolosuhteella. Bisfenoli A -altistumisella ei myöskään ollut vaikutuksia muihin yleisesti seurattuihin parametreihin (ruoankulutus, painonnousu, verenkuva, histopatologia).

Genotoksisuus

Bisfenolilla on havaittu kromosomivaikutuksia solutesteissä (Pfeiffer *et al.* 1997; Tsutsui *et al.* 1998). Bisfenoli A voi häiritä mikrotubulusten ja DNA-adduktien muodostumista (EU 2010). Bisfenoli A ei kuitenkaan ole merkityksellisesti genotoksinen tai mutageeninen (EU 2010; SCOEL 2014) eikä sitä ole luokiteltu mutageeniseksi aineeksi EU:ssa.

Karsinogeenisuus

Bisfenoli A:n syöpävaarallisuudesta aikuisiällä tai syntymän aikoihin ei tällä hetkellä ole näyttöä (SCOEL 2014). Euroopan Elintarviketurvallisuusviraston (EFSA) läpikäymien tutkimusten mukaan jonkunlaista huolta on kuitenkin noussut liittyen bisfenoli A:n vaikutukseen maitorauhasen solukasvuun (EFSA 2015). Onko tällä vaikutusta syöpien lisääntymiseen myöhemmällä iällä, jää nähtäväksi. Kansainvälinen syöpäjärjestö (IARC) ei toistaiseksi ole arvioinut bisfenoli A:n karsinogeenisuutta (IARC 2014).

Lisääntymistoksisuus

Standardien mukaisesti tehdyissä lisääntymis- ja kehitystoksisuustutkimuksissa bisfenoli A:n vaikutuksia lisääntymis- ja kehitystoksisuuteen on jyrksijöillä havaittu vain korkeilla annostasoilla. Kyseisillä annostasoilla on havaittu myös muita toksisia vaikutuksia (SCOEL 2014). Useissa ei-standardien mukaisesti tehdyissä tutkimuksissa on havaittu lisääntymis- ja kehitystoksisia vaikutuksia myös matalammilla annostasoilla (< 5 mg/kg), mutta näitä vaikutuksia ei kuitenkaan ole pystytty toistamaan standardien mukaisesti tehdyissä tutkimuksissa. Tästä on hyvänä esimerkkinä Yhdysvaltojen Food and Drug Administration/National Center for Toxicological Research (FDA/NCTR) -laitoksen tut-

kimus, jossa bisfenoli A:n vaikutuksia tutkittiin sekä matalilla että hyvin korkeilla pitoisuuksilla (0,0025-300 mg/kg) (Delclos *et al.* 2014). Standardien mukaisesti tehdyssä eläintutkimuksessa on lisäksi huomattu kehityksellistä neurotoksisuutta (vaikutuksia muistamiseen, oppimiseen sekä levottomuutta) (Stump *et al.* 2010). Edellä mainitut tutkimustulokset ovat kuitenkin ristiriitaisia, ja niiden perusteella on vaikea tehdä johtopäätöksiä bisfenoli A:n lisääntymis-/kehitystoksisuudesta (SCOEL 2014). On kuitenkin huomioitava, että bisfenoli A on EU:ssa luokiteltu lisääntymisterveydelle haitalliseksi aineeksi eläinkokeissa havaittujen fertiiliteettivaikutusten vuoksi (ECHA 2014).

Bisfenoli A:n luokittelua ja riskinarviointia

SCOEL:in (Scientific Committee on Occupational Exposure Limits) tekemässä esityksessä EU:n IOELV-arvoksi (Indicative Occupational Exposure Limit Value) lähtökohdaksi otettiin tutkimus, jossa rottia altistettiin hengitysteitse bisfenoli A:lle 13 viikon ajan. Vaikutuksettomaksi pitoisuudeksi (NOAEC) saatiin 10 mg/m^3 (Nitschke *et al.* 1988). Kriittiseksi vaikutukseksi tunnistettiin hengitystieärsyttävyyys. SCOEL:in esityksessä pitoisuus 10 mg/m^3 on jaettu arviointikertoimella 3 kattaen epävarmuuksia liittyen lajien väliseen ekstrapolointiin, jonka jälkeen saatu tulos on vielä pyöristetty lukuarvoon 2 mg/m^3 (käyttäen ns. preferred value approach:ia) (SCOEL 2014).

Arvioidessaan väliaikaista siedettävää päiväannosta (temporary tolerable daily intake, t-TDI) bisfenoli A:lle, EFSA laski BMDL_{10} -arvon $8960 \text{ } \mu\text{g/kg/pv}$ (EFSA 2015) perustuen munuaisen suhteellisen painon muutokseen OECD:n testausohjeen mukaan tehdyssä hiiritutkimuksessa (Tyl *et al.* 2008). Toksikokineettisen datan avulla BMDL_{10} muutettiin vastaavaksi ihmisen annokseksi (human equivalent dose, HED) $609 \text{ } \mu\text{g/kg/pv}$. Käyttämällä arviointikerrointa 150 päädyttiin t-TDI-arvoon (temporary tolerable daily intake; väliaikainen siedettävä päiväannos) $0,004 \text{ mg/kg/pv}$. Arviointikertoimessa on otettu huomioon lajin sisäiset ja lajien väliset erot sekä epävarmuudet koskien vaikutuksia maitorauhaseen, lisääntymisterveyteen, neurologiseen käyttäytymiseen, sekä immuuni- ja metaboliseen järjestelmään.

HTP-arvon perusteet

Bisfenoli A:n työilmaraaja-arvoa asetettaessa lähtökohtana on käytettävissä olevat tutkimukset liittyen hengitystiealtistumiseen. Valitettavasti kyseiset tutkimukset ovat harvinaisia. Altistettaessa rottia ilman kautta bisfenoli A:lle 13 viikon ajan vaikutuksettomaksi pitoisuudeksi (NOAEC) saatiin 10 mg/m^3 (Nitschke *et al.* 1988). Tästä SCOEL päätyi ehdottamaan pitoisuutta 2 mg/m^3 indikaatiiviseksi raja-arvoksi.

Edellä mainittu hengitystiealtistumistutkimus ei ota huomioon pitkäaikaisten vaikutusten tutkimuksissa havaittuja maksa- ja munuaisvaikutuksia jyräjille. Näissä tutkimuksissa maksavaikutuksille saatiin NOAEL-arvo 5 mg/kg/pv . Munuaisvaikutuksille on johdettu $\text{BMDL}_{10} \sim 3,5 \text{ mg/kg/pv}$. Kun oletetaan 100 % imeytymistä suun kautta, nämä arvot vastaavat ilmapitoisuuksina 49 ja 34 mg/m^3 . EU:n IOELV-arvoon 2 mg/m^3 verrattaessa turvamarginaalia on siis vastaavasti 25 ja 17 kertaisesti. Viime aikoina bisfenoli A:n pitkäaikaisten vaikutusten suhteen huolta ovat herättäneet alle 5 mg/kg/pv annostasot, mutta luotettavissa tutkimuksissa ei kyseisillä tasoilla ole havaittu selviä merkkejä haitallisista vaikutuksista.

Mikäli työilmaraaja-arvon arvioinnin lähtökohdaksi otettaisiin EFSA:n väliaikainen siedettävä päiväannos $0,004 \text{ mg/kg/pv}$, voidaan tämän laskea vastaavan työntekijän 8 tunnin hengitysilmapitoisuutta $0,028 \text{ mg/m}^3$. Tällöin oletetaan kaiken sisään hengitetyn bisfenoli A:n imeytyvän. Lukuarvo on noin 70 kertaa matalampi kuin EU:n IOELV 2 mg/m^3 .

Työturvallisuussäännöksiä valmisteleva neuvottelukunta esittää bisfenoli A:n 8 tunnin HTP-arvon laskemista nykyisestä 5 mg/m^3 arvoon 2 mg/m^3 .

HTP-arvoa on kuitenkin tarkasteltava uudelleen lähiaikoina, sillä uusia bisfenoli A:ta koskevia tutkimuksia tehdään ja julkaistaan koko ajan. Esim. Yhdysvaltojen Food and Drug Administration/National Center for Toxicological Research (FDA/NCTR) -laitoksen rotilla tehtävän ja parhaillaan käynnissä olevan laajan bisfenoli A:n pitkäaikaisvaikutustutkimuksen tuloksia on odotettavissa vuonna 2018 (Heindel *et al.* 2015).

Eri asettajien ilman epäpuhtauksien vertailu

Eri maissa on voimassa seuraavanlaisia työilman bisfenoli A -pitoisuuden raja-arvoja.

Asettaja	Vuosi	8 h	15 min	Huomautus
		mg/m ³	mg/m ³	
Suomi	2016	5	-	
Ruotsi	2017	2	-	
Tanska	2017	3	-	
Norja	2016	10	-	
Alankomaat	2017	10	-	
Belgia	2017	10	-	
Itävalta	2017	5	5	
Ranska	2017	10	-	
Saksa (AGS)	2017	5	5	
Saksa (DFG)	2017	5	5	
Sveitsi	2017	5	5	
EU (IOELV)	2017	2	-	
Ehdotus, Suomi	2018	2	-	

(Arbeidstilsynet 2016; STM 2016; EU 2017; IFA 2017)

Viitteet

- Arbeidstilsynet, Forskrift om tiltaks- og grenseverdier, Arbeids- og sosialdepartementet, 2016. <https://lovdata.no/dokument/SF/forskrift/2011-12-06-1358>
- Berkner, S., Streck, G. ja Herrmann, R., *Chemosphere* 2004, 54(4), 575-584. "Development and validation of a method for determination of trace levels of alkylphenols and bisphenol A in atmospheric samples" [http://dx.doi.org/10.1016/s0045-6535\(03\)00759-8](http://dx.doi.org/10.1016/s0045-6535(03)00759-8)
- Chung, Y. H., Han, J. H., Lee, S.-B. ja Lee, Y.-H., *Toxicol. Res.* 2017, 33(2), 165-171. "Inhalation toxicity of bisphenol A and its effect on estrous cycle, spatial learning, and memory in rats upon whole-body exposure" <http://dx.doi.org/10.5487%2FTR.2017.33.2.165>
- Delclos, K. B., Camacho, L., Lewis, S. M., Vanlandingham, M. M., Latendresse, J. R., Olson, G. R., Davis, K. J., Patton, R. E., da Costa, G. G., Woodling, K. A., Bryant, M. S., Chidambaram, M., Trbojevich, R., Juliar, B. E., Felton, R. P. ja Thorn, B. T., *Toxicol. Sci.* 2014, 139(1), 174-197. "Toxicity evaluation of bisphenol A administered by gavage to Sprague Dawley rats from gestation day 6 through postnatal day 90" <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfu022>
- Demierre, A.-L., Peter, R., Oberli, A. ja Bourqui-Pittet, M., *Toxicol. Lett.* 2012, 213(3), 305-308. "Dermal penetration of bisphenol A in human skin contributes marginally to total exposure" <http://dx.doi.org/10.1016/j.toxlet.2012.07.001>
- ECHA, Committee for Risk Assessment (RAC), Opinion proposing harmonised classification and labelling at EU level of Bisphenol A; 4,4'-isopropylidenediphenol, European Chemicals Agency, 2014. <https://echa.europa.eu/documents/10162/777918ff-33b5-46ff-be89-2bdc406d34fa>
- EFSA, *EFSA J.* 2015, 13(1), 3978. "EFSA Panel on Food Contact Materials, Enzymes, Flavourings and Processing Aids, 2015. Scientific Opinion on the risks to public health related to the presence of bisphenol A (BPA) in foodstuffs: Executive summary" <http://dx.doi.org/10.2903/j.efsa.2015.3978>
- EU, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1272/2008, annettu 16 päivänä joulukuuta 2008, aineiden ja seosten luokituksista, merkinnöistä ja pakkaamisesta sekä direktiivien 67/548/ETY ja 1999/45/EY muuttamisesta ja kumoamisesta ja asetuksen (EY) N:o 1907/2006 muuttamisesta, Euroopan Unioni, 2008, Euroopan parlamentin ja neuvoston asetus (EY) N:o 1272/2008. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?uri=CELEX%3A32008R1272>
- EU, European Union Risk Assessment Report - Human Health Addendum of April 2008 - 4,4'-ISOPROPYLIDENEDIPHENOL (BISPHENOL-A) - Part 2 Human Health, European Union, 2010. <https://publications.europa.eu/en/publication-detail/-/publication/4c398091-dba8-4f8e-9483-69dc4e8f785b/language-en>
- EU, Komission direktiivi (EU) 2017/164, annettu 31 päivänä tammikuuta 2017, työperäisen altistumisen viiteraja-arvojen neljännen luettelon laatimisesta neuvoston direktiivin 98/24/EY nojalla ja komission direktiivien 91/322/ETY, 2000/39/EY ja 2009/161/EY muuttamisesta, Euroopan Unioni, 2017, Komission direktiivi (EU) 2017/164. <http://eur-lex.europa.eu/legal-content/FI/TXT/?qid=1490005441864&uri=CELEX%3A32017L0164>
- Fu, P. ja Kawamura, K., *Environ. Pollut.* 2010, 158(10), 3138-3143. "Ubiquity of bisphenol A in the atmosphere" <http://dx.doi.org/10.1016/j.envpol.2010.06.040>
- Furukawa, F., Nishikawa, A., Mitsui, M., Sato, M., Suzuki, J., Imazawa, T. ja Takahashi, M., *Eisei Shikenjo Hokoku* 1994, 112, 89-96. "A 13-week subchronic toxicity study of bisphenol A in B6C3F1 mice, artikkeli japaniksi (viitattu: SCOEL 2014)"
- GE, Reproductive and ninety day oral toxicity study in rats (IRDC study 313-078), julkaisematon raportti (viitattu: SCOEL 2014), General Electric, 1976.
- He, Y. H., Miao, M. H., Wu, C. H., Yuan, W., Gao, E. S., Zhou, Z. J. ja Li, D. K., *J. Occup. Health* 2009, 51(5), 432-436. "Occupational exposure levels of bisphenol A among Chinese workers"
- Heindel, J. J., Newbold, R. R., Bucher, J. R., Camacho, L., Delclos, K. B., Lewis, S. M., Vanlandingham, M., Churchwell, M. I., Twaddle, N. C., McLellen, M., Chidambaram, M.,

- Bryant, M., Woodling, K., da Costa, G. G., Ferguson, S. A., Flaws, J., Howard, P. C., Walker, N. J., Zoeller, R. T., Fostel, J., Favaro, C. ja Schug, T. T., *Reprod. Toxicol.* 2015, 58, 33-44. "NIEHS/FDA CLARITY-BPA research program update"
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2015.07.075>
- Heinäälä, M., Ylinen, K., Tuomi, T., Santonen, T. ja Porras, S. P., *Ann. Work Expo. Health* 2017, 61(1), 44-55. "Assessment of occupational exposure to bisphenol A in five different production companies in Finland"
<http://dx.doi.org/10.1093/annweh/wxx006>
- Hines, C. J., Jackson, M. V., Christianson, A. L., Clark, J. C., Arnold, J. E., Pretty, J. R. ja Deddens, J. A., *J. Occup. Environ. Health* 2017, in press. "Air, hand wipe, and surface wipe sampling for bisphenol A (BPA) among workers in industries that manufacture and use BPA in the United States"
- IARC, IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, Internal Report 14/002, Report of the Advisory Group to Recommend Priorities for IARC Monographs during 2015–2019, International Agency for Research on Cancer, 2014.
<https://monographs.iarc.fr/ENG/Publications/internrep/14-002.pdf>
- IFA, GESTIS International limit values for chemical agents. Occupational exposure limits (OELs), Institut für Arbeitsschutz der Deutschen Gesetzlichen Unfallversicherung, 2017.
<http://limitvalue.ifa.dguv.de/>
- Kaddar, N., Harthé, C., Déchaud, H., Mappus, E. ja Pugeat, M., *J. Toxicol. Environ. Health A* 2008, 71(8), 471-473. "Cutaneous penetration of bisphenol A in pig skin"
<http://dx.doi.org/10.1080/15287390801906824>
- Kouidhi, W., Thannimalay, L., Soon, C. S. ja Mohd, M. A., *Int. J. Occup. Med. Environ. Health* 2017, 30(5), 743-750. "Occupational exposure to bisphenol A (BPA) in a plastic injection molding factory in Malaysia"
<http://dx.doi.org/10.13075/ijomeh.1896.00917>
- LaKind, J. S., Levesque, J., Dumas, P., Bryan, S., Clarke, J. ja Naiman, D. Q., *J. Expo. Sci. Environ. Epidemiol.* 2012, 22(3), 219-226. "Comparing United States and Canadian population exposures from National Biomonitoring Surveys: bisphenol A intake as a case study"
<http://dx.doi.org/10.1038/jes.2012.1>
- Li, D.-K., Zhou, Z., Miao, M., He, Y., Wang, J., Ferber, J., Herrinton, L. J., Gao, E. ja Yuan, W., *Fertil. Steril.* 2011, 95(2), 625-630. "Urine bisphenol-A (BPA) level in relation to semen quality"
<http://dx.doi.org/10.1016/j.fertnstert.2010.09.026>
- Marquet, F., Payan, J.-P., Beydon, D., Wathier, L., Grandclaude, M.-C. ja Ferrari, E., *Arch. Toxicol.* 2011, 85(9), 1035-1043. "In vivo and ex vivo percutaneous absorption of [(14)C]-bisphenol A in rats: a possible extrapolation to human absorption?"
<http://dx.doi.org/10.1007/s00204-011-0651-z>
- Matsumoto, H., Adachi, S. ja Suzuki, Y., *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2005, 48(4), 459-466. "Bisphenol A in ambient air particulates responsible for the proliferation of MCF-7 human breast cancer cells and its concentration changes over 6 months"
<http://dx.doi.org/10.1007/s00244-003-0243-x>
- Mørck, T. J., Sorda, G., Bechi, N., Rasmussen, B. S., Nielsen, J. B., Ietta, F., Rytting, E., Mathiesen, L., Paulesu, L. ja Knudsen, L. E., *Reprod. Toxicol.* 2010, 30(1), 131-137. "Placental transport and in vitro effects of Bisphenol A"
<http://dx.doi.org/10.1016/j.reprotox.2010.02.007>
- Nitschke, K. D., Lomax, L. G., Schuetz, D. J., Hopkins, P. J. ja Weiss, S. W., Bisphenol-A: 13 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats, julkaisematon raportti (viitattu: SCOEL 2014), Dow Chemical Company, 1988.
- Nitschke, K. D., Quast, J. F., J., S. D. ja Wolfe, E. L., Bisphenol-A: 2 week aerosol toxicity study with Fischer 344 rats, julkaisematon raportti (viitattu: SCOEL 2014), Dow Chemical Company, 1985.
- Nitschke, K. D., Quast, J. F. ja Wolfe, E. L., Bisphenol-A: Acute aerosol toxicity study with Fischer 344 rats, julkaisematon raportti (viitattu: SCOEL 2014), Dow Chemical Company, 1985.
- NTP, Carcinogenesis bioassay of bisphenol A (CAS NO. 80-05-7) in F344 rats and B6C3F1 mice (feed study), Technical Report Series No. 215, The National Toxicology Program, 1982.
https://ntp.niehs.nih.gov/ntp/htdocs/lt_rpts/tr215.pdf

- Pfeiffer, E., Rosenberg, B., Deuschel, S. ja Metzler, M., *Mutation Res.* 1997, 390(1-2), 21-31.
 "Interference with microtubules and induction of micronuclei in vitro by various bisphenols"
[http://dx.doi.org/10.1016/s0165-1218\(96\)00161-9](http://dx.doi.org/10.1016/s0165-1218(96)00161-9)
- Porras, S., Heinälä, M., Ylinen, K., Tuomi, T., Liukkonen, T. ja Santonen, T., Occupational exposure to bisphenol A in Finland (in Finnish), Finnish Institute of Occupational Health, Helsinki, 2014.
http://www.tsr.fi/c/document_library/get_file?folderId=13109&name=DLFE-10133.pdf
- Ren, D.-S., Wu, C.-H., Chang, X.-L. ja Zhou, Z.-J., *J. Environ. Occup. Med.* 2012, 29(5), 269-273.
 "Exposure levels of bisphenol A among workers in a resin factory"
- Rudel, R. A., Brody, J. G., Spengler, J. C., Vallarino, J., Geno, P. W., Sun, G. ja Yau, A., *J. Air Waste Manage. Assoc.* 2001, 51(4), 499-513. "Identification of selected hormonally active agents and animal mammary carcinogens in commercial and residential air and dust samples"
- SCOEL, Recommendation from the Scientific Committee on Occupational Exposure Limits for Bisphenol-A, Employment, Social Affairs and Inclusion, European Commission, 2014.
- STM, HTP-arvot 2016. Haitallisiksi tunnetut pitoisuudet, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriön julkaisuja 2016:8, Sosiaali- ja terveystieteiden ministeriö, 2016.
<http://julkaisut.valtioneuvosto.fi/handle/10024/79109>
- Stump, D. G., Beck, M. J., Radovsky, A., Garman, R. H., Freshwater, L. L., Sheets, L. P., Marty, M. S., Waechter, J. M., Dimond, S. S., Van Miller, J. P., Shiotsuka, R. N., Beyer, D., Chappelle, A. H. ja Hentges, S. G., *Toxicol. Sci.* 2010, 115(1), 167-182. "Developmental neurotoxicity study of dietary bisphenol A in Sprague-Dawley rats"
<http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfq025>
- Teeguarden, J. G., Twaddle, N., Churchwell, M. I., Yang, X., Fisher, J. W., Seryak, L. M. ja Doerge, D. R., *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 2015, 288(2), 131-142. "24-hour human urine and serum profiles of bisphenol A: Evidence against sublingual absorption following ingestion in soup" <http://dx.doi.org/http://dx.doi.org/10.1016/j.taap.2015.01.009>
- Thayer, K. A., Doerge, D. R., Hunt, D., Schurman, S. H., Twaddle, N. C., Churchwell, M. I., Garantziotis, S., Kissling, G. E., Easterling, M. R., Bucher, J. R. ja Birnbaum, L. S., *Environ. Int.* 2015, 83, 107-115. "Pharmacokinetics of bisphenol A in humans following a single oral administration" <http://dx.doi.org/10.1016/j.envint.2015.06.008>
- Tsutsui, T., Tamura, Y., Yagi, E., Hasegawa, K., Takahashi, M., Maizumi, N., Yamaguchi, F. ja Barrett, J. C., *Int. J. Cancer* 1998, 75(2), 290-294. "Bisphenol-A induces cellular transformation, aneuploidy and DNA adduct formation in cultured Syrian hamster embryo cells" [http://dx.doi.org/10.1002/\(sici\)1097-0215\(19980119\)75:2<290::aid-ijc19>3.0.co;2-h](http://dx.doi.org/10.1002/(sici)1097-0215(19980119)75:2<290::aid-ijc19>3.0.co;2-h)
- Tyl, R. W., Myers, C. B., Marr, M. C., Sloan, C. S., Castillo, N. P., Veselica, M. M., Seely, J. C., Dimond, S. S., Van Miller, J. P., Shiotsuka, R. N., Beyer, D., Hentges, S. G. ja Waechter Jr, J. M., *Toxicol. Sci.* 2008, 104(2), 362-384. "Two-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol a in CD-1 (Swiss) mice" <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/kfn084>
- Tyl, R. W., Myers, C. B., Marr, M. C., Thomas, B. F., Keimowitz, A. R., Brine, D. R., Veselica, M. M., Fail, P. A., Chang, T. Y., Seely, J. C., Joiner, R. L., Butala, J. H., Dimond, S. S., Cagen, S. Z., Shiotsuka, R. N., Stropp, G. D. ja Waechter Jr, J. M., *Toxicol. Sci.* 2002, 68(1), 121-146. "Three-generation reproductive toxicity study of dietary bisphenol A in CD Sprague-Dawley rats" <http://dx.doi.org/10.1093/toxsci/68.1.121>
- Wang, F., Hua, J., Chen, M. J., Xia, Y. K., Zhang, Q., Zhao, R. Z., Zhou, W. X., Zhang, Z. D. ja Wang, B. L., *Occup. Environ. Med.* 2012, 69(9), 679-684. "High urinary bisphenol A concentrations in workers and possible laboratory abnormalities"
<http://dx.doi.org/10.1136/oemed-2011-100529>
- Wilson, N. K., Chuang, J. C., Morgan, M. K., Lordo, R. A. ja Sheldon, L. S., *Environ. Res.* 2007, 103(1), 9-20. "An observational study of the potential exposures of preschool children to pentachlorophenol, bisphenol-A, and nonylphenol at home and daycare"
<http://dx.doi.org/10.1016/j.envres.2006.04.006>

- Xiao, G.-B., Shi, J.-L., He, G.-H., Zheng, L.-X., Wu, T.-J. ja Zhou, Z.-J., *J. Environ. Occup. Med.* 2005, 22(4), 295-298. "Investigation into serum BPA and sex hormone level of workers in epoxy resin manufacture"
- Zalko, D., Jacques, C., Duplan, H., Bruel, S. ja Perdu, E., *Chemosphere* 2011, 82(3), 424-430. "Viable skin efficiently absorbs and metabolizes bisphenol A"
<http://dx.doi.org/10.1016/j.chemosphere.2010.09.058>
- Zhuang, W. L., Wu, K. S., Wang, Y. K., Zhu, H. J., Deng, Z. Z., Peng, L. ja Zhu, G. H., *Arch. Environ. Contam. Toxicol.* 2015, 68(1), 38-45. "Association of serum bisphenol-A concentration and male reproductive function among exposed workers"
<http://dx.doi.org/10.1007/s00244-014-0078-7>