

Loppuraportti Joonas Koiviston väitöskirjatyön jälkeiselle tutkimustyölle (Post-doc)
Tanskan Nanoturvallisuuskeskuksessa

SYNTEETTISTEN NANOMATERIAALIALTISTUSTEN RISKIN ARVIOINTI SEKÄ HALLINTA

TSR hanke No. 115029, LOPPURAPORTTI

21.7.2016

Joonas Koivisto

National Research Centre for the Working Environment (NRCWE)
Lerso Parkallé 105
DK-2100
Köbenhavn Ö
jok@nrcwe.dk



Työsuojelurahasto
Arbetarskyddsfonden
The Finnish Work Environment Fund



National Research Centre
for the Working Environment

TIIVISTELMÄ

Tausta: Tiettyjen synteettisten nanomateriaalien (SNM:n) on havaittu olevan mahdollisesti hyvin myrkyllisiä niiden ainutlaatuisten ominaisuuksien sekä pienen koon vuoksi. Tämän vuoksi erityisesti työperäinen altistuminen hengitettävälle SNM:lle saattaa aiheuttaa terveydellisiä haittoja.

Tavoite: Tehokkaat SNM altistuksenarviointi menetelmät mahdollistavat altistumisen tunnistamisen aikaisessa vaiheessa jolloin altistumisen hallintaan voidaan puuttua aikaisessa vaiheessa oikealla tavalla. Lähteiden voimakkuuksien määrittäminen mahdollistaa altistusmallinnukset sekä lähdekohtaiset päästöjätorjuntakeinot.

Menetelmät: Kehitimme altistusmalleja SNM altistuksen arviointiin. Tutkimme päästötaajuuksia murskausprosessista, hionnasta, sahaamisesta, ja sähköstaattisesta pinnoitusprosessista. Murskain oli pienennetty teollinen murskain suunniteltu sekajätteen hienontamiseen. Teimme kirjallisuuskatsauksen aikaisemmista tutkimuksista josta määritimme SNM:n päästötaajuudet. Tutkimme pinta-ala monitorin soveltuvuutta keuhkotulehdusriskin arviointiin.

Johtopäätökset: Altistusmallinnuksien luotettavuus perustuu läheisesti lähteen voimakkuuden ja vapautuneiden hiukkasten ominaisuudet luotettavuuteen. Muita tärkeitä tekijöitä ovat paikallisten suojainten suojaustehokkuudet ja ympäristöolosuhteet. Keuhkotulehdusriskinarviointi pinta-ala-annoksen perusteella on lupaava työhygieninen työkalu, mutta menetelmän onnistunut käyttöönotto vaatii jatkotutkimuksia erityisesti pinta-ala-annosvasteen osalta.

Asiasanat: riskienarviointi, työhygienia, altistumisen arviointi, hiukkasaltistuminen, riskienarviointi, aerosolifysiikka, inhalaatio, nanomateriaalit

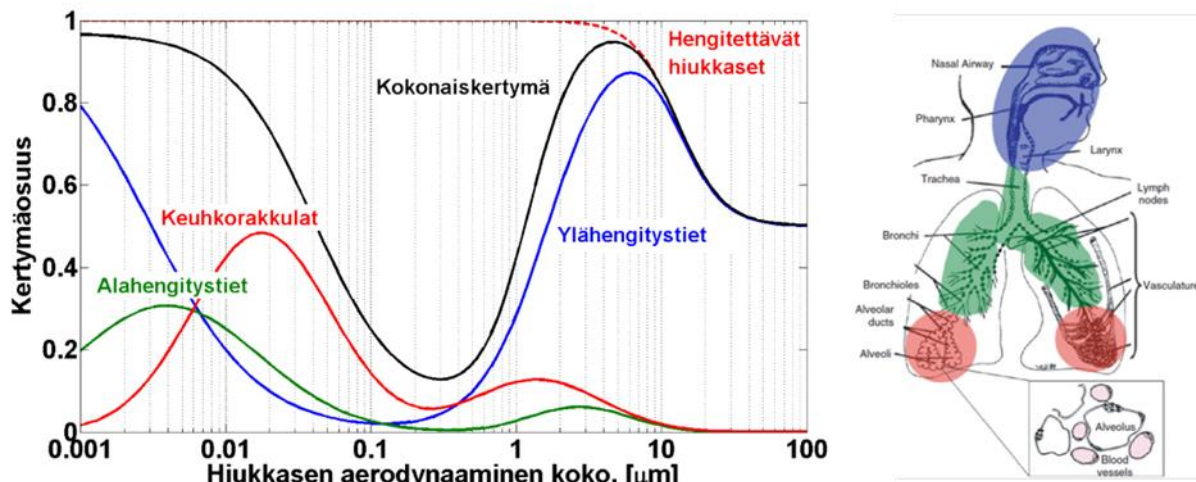
1. Johdanto

Synteettisille nanomateriaaleille (SNM), kuten hiukkasille, kuiduille, levyille, tai kappaleille (ISO, 2008) on yhteistä se, että hiukkasella on vähintään yksi mittasuureista alle 100 nm. Nanoteknologia perustuu SNM:n käyttöön, jossa materiaalien ominaisuuksia muokataan nanometrimittakaavassa. Euroopan Unioni on luokitellut nanoteknologiat yhdeksi mahdollistavaksi avainteknologiaksi (KET), joka takaa Eurooppalaisten yritysten kilpailukykyyn säilymisen sekä kansalaisten hyvinvoinnin kasvun. Nanoteknologiasektorin on arvioitu työllistävän pelkästään Euroopan Unionissa 400 000 henkilöä vuoteen 2015 mennessä (EC, 2012). Tiettyjen SNM:n on havaittu olevan mahdollisesti hyvin myrkyllisiä niiden ainutlaatuisten ominaisuuksien sekä pienen koon vuoksi (Savolainen ym. 2010).

Työympäristössä energiantensiiviset prosessit ja prosessikemikaalit kohottavat ultrapienihiukkasten pitoisuustasoja (Viitanen ym. vertaisarvioinnissa). Prosessipäästöt sekä synteettisten nanomateriaalien lisääntynyt käyttö (Vance ym. 2015) aiheuttavat uusia haasteita altistuksen määrittämiseen sekä altistuksen riskin arviointiin (Hämeri ym. 2009).

Nykytietämyksen mukaan erityisesti nanokokoluokan hiukkasina, joiden läpimitta on alle 0.1 μm ($\text{PM}_{0.1}$), pidetään haitallisimpina hiukkasina hengitystiealtistuksen kannalta. Hengitettäessä nanohiukkaset kertyvät hengitystiehyiden kaikkiin osiin

(Kuva 1), jossa ne voivat kiertää elimistön tietyt puolustusmekanismit sekä kulkeutua hengitystiehyistä muualle elimistöön. Vastaavasti työperäisen hiukkas-altistusten terveysvaikutuksien on viime aikoina osoitettu liittyvän erityisesti PM_{2.5} tai PM_{0.1} altistukseen.



Kuva 1. Hiukkasten laskennalliset kertymäosuudet hengitystiehyisiin kevyen liikunnan aikana kertymämalli (kuva muokattu Elder ym. 2009).

Työsuojelurahaston tukemassa post-doc -tutkimustyössä (TSR hanke no. 115029; ks. myös aikaisempi hanke 114046) kehitettiin työkaluja SNM altistuksen ja riskin arviointia varten. Tutkimus toteutettiin Euroopan Unionin seitsämennen puiteohjelman hankkeessa Sustainable Nanotechnologies (SUN; EC-GA No. 604305).

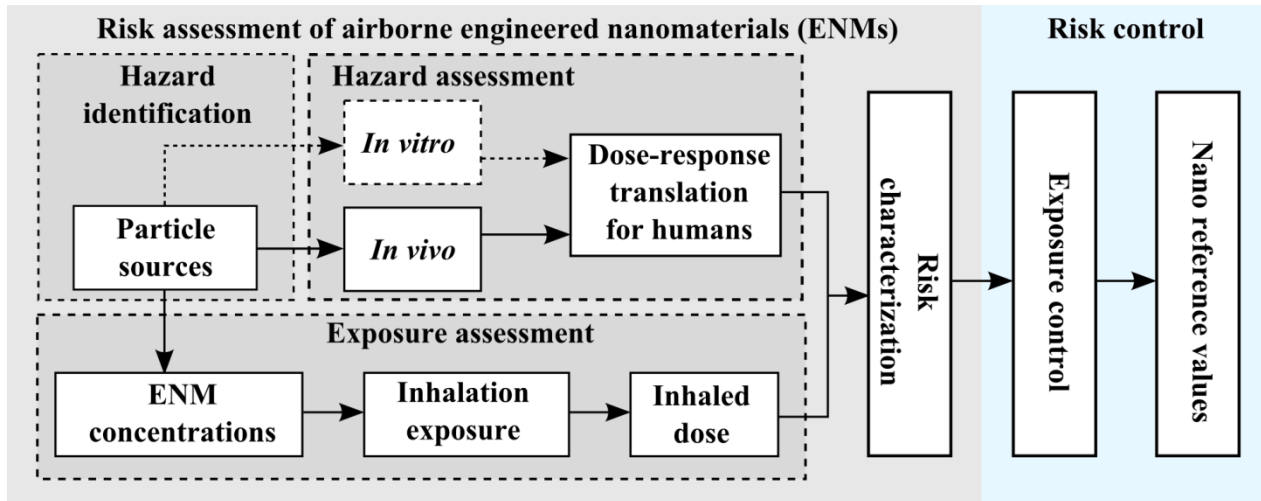
2. Tutkimushankkeen lähtökohta

Hankkeen lähtökohtana on, että mallien avulla voidaan arvioida suurimmat mahdolliset altistuspitoisuudet riittävällä tarkkuudella jos prosessit, materiaalit, sekä ympäristön ominaisuudet tunnetaan. Mallit noudattavat varovaisuusperiaatetta jolla tarkoitetaan sitä, että pitoisuustasoja yliarvioidaan tietoisesti jättämällä häviötermejä huomioimatta (esim. hiukkasten takertuminen pinnoille). Altistusmalli on suunniteltu soveltumaan altistuksen arviointiin tuotteen eliniän eri vaiheissa kattaen hengitysteitse-, ihon-, ja nielun kautta tapahtuvan altistuksen. SUN hankkeessa hyödynnetään olemassaolevia altistusmalleja joista osa on suunniteltu työperäisen ja osa kuluttajakohdaisen altistuksen arviointia varten, sekä osa suihke-prosesseille. Tällä menetelmällä altistusta pystytään kuvaamaan tuotteen eliniän eri vaiheissa.

Massaan perustuvan altistuksen on osoitettu olevan vain karkea mitta biologisten vasteiden arviointia varten (Oberdörster et al., 2000; Maynard and Kuempel, 2005; Borm et al., 2007; Wittmaack 2007; Gebel, 2012; Simkó et al., 2014; Schmid and Stoeger, 2016; Braakhuis et al. 2016). Pinta-ala annoksen on osoitettu kuvaavan läheisesti tiettyjen SNM:n myrkyllisyyttä hengitysteitse tapahtuvassa altistuksessa (Oberdörster et al., 2005; Stoeger et al., 2007; 2009; Waters et al., 2009; Braakhuis et al. 2016; Schmid and Stoeger, 2016). Tämän vuoksi, altistuksen arvioinnissa tulisi ottaa huomioon eri altistusmetriikat.

3. Tutkimushankkeen tavoitteet

Tavoitteena on kehittää mallinnus- ja mittausten menetelmiä SNM riskien arviointiin. Riskinarviointi koostuu SNM lähteiden tunnistamisesta, pitoisuustasojen ja hengitysteitse tapahtuvan annoksen määrittämisestä, annosvasteiden määrittämisestä ja risikin arvioinnista (kuva 2). Riskin arvioinnin perusteella tehdään päätökset altistuksen torjunnasta sekä mahdollisista SNM:n altistusraja-arvosuosituksista.



Kuva 2. SNM:n riskin määrittämisen periaatteet: hiukkaslähteiden tunnistus, SNM hiukkasten altistuksen ja myrkyllisyyden määrittäminen, sekä riskin arviointi. Riskin arviointia käytetään altistuksen hallintakeinojen sekä altistusraja-arvojen määrittämisessä (Lähde: Koivisto ym. 2014).

Pitoisuustasojen mallinnettaessa eräs vaikuttavin tekijä on hiukkaslähteen voimakkuus. SNM pulvereiden päästötaajuuksia voidaan arvioida materiaalin pölyävyyden avulla, mutta muille prosesseille määrälliset päästöt tulee selvittää prosessikohtaisesti. Hankkeessa teimme kattavan kirjallisuusanalyysin aikaisemmille tutkimuksille, jotka koskevat SNM:n vapautumista kuluttajatuotteista sekä materiaaleista. Lisäksi tutkimme altistustaajuuksien määrittämistä teollisista prosesseista kammiokokeiden avulla. Lopuksi tutkimme työpaikkamittauksien sekä olemassa olevien pinta-ala-annosvasteiden avulla pinta-ala-monitorin soveltuvuutta keuhkotulehdusriskinarviointiin.

4. Tutkimusmenetelmät

Teimme kirjallisuuskatsauksen jonka pohjalta ratkaisimme määrälliset päästöt sekä keräsimme tiedot vapautuneiden hiukkasten ominaisuuksista.

Tutkimme päästötaajuuksia murskausprosessista, hionnasta, ja sahaamisesta kymmenelle eri materiaalille joista osa sisälsi SNM:a ja osa oli perinteisiä materiaaleja (Koivisto ym. valmistajilla). Murskain oli pienennetty teollinen murskain suunniteltu sekajätteen hienontamiseen. Lisäksi tutkimme päästötaajuuksia säköstaattisesta pinnoitusprosessista jolla levitettiin valoaktiivista TiO₂ pinnoitetta (Koivisto ym. valmistajilla).

Altistuksen- ja riskinarviointityökalujen kehitys tapahtuu tutkimalla aikaisempien altistusmallien soveltamisella SNM:lle. Kehittyneissä altistusmalleissa materiaalin leviäminen ilmateitse kuvataan ns. Kaksoislaatikkomallilla (Zhang ym. 2009), jossa hiukkaslähteen voimakkuus määritetään materiaalin pölyävyyden avulla (Scneider ja

Jensen, 2008). Mallinnettu lähde skaalataan teolliseen mittakaavaan eri tekijöiden avulla.

Kokeilimme pinta-ala monitorin soveltuvuutta keuhkotulehdusriskin arviointiin kahdessa eri teollisessa ympäristössä sekä tunnistimme merkittävimmät jatkotutkimustarpeet.

5. Tutkimushankkeen tulokset

5.1 Kirjallisuuskatsaus

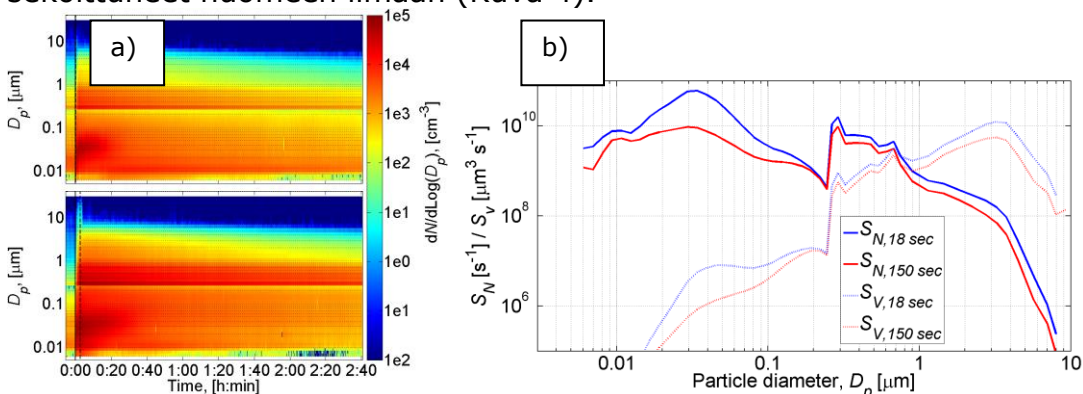
Kirjallisuuskatsauksen avulla saimme määritettyä määrälliset päästöt sekä tiedot vapautuneiden hiukkasten ominaisuuksista 320 eri prosessille (Koivisto ym. vertaisarvioinnissa). Eri prosessit olivat keinotekoinen ikääntyminen, mekaaninen rasite, ikäännytettyjen kappaleiden mekaaninen rasite, suihkeiden käyttö, tekstiilien pesu ja altistus keinotekoiseen hikeen. Tulokset jaoteltiin päästöprosessiryhmittäin sekä tuoteryhmittäin, joita olivat tekstiilit, kertamuovit, kestumuovit (lämpömuovattavat muovit), pinnoitteet, suihkeet, ja muut tuotteet (Taulukko 1).

Taulukko 1. Määrälliset päästöt materiaaleista ja prosesseista jotka sisältävät SNM:a.

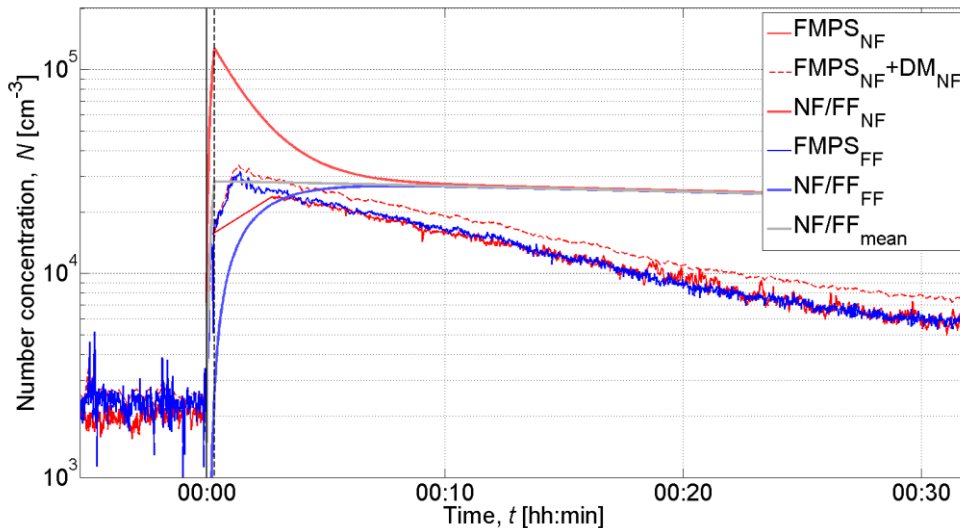
Päästöprosessi	Päästö
Keinotekoinen ikääntyminen	$10^1 - 10^5 \text{ mg m}^{-2} \text{ UV annoksella } 150 \text{ MJ m}^{-2}$
Mekaaninen rasite	$9 \times 10^4 - 3.1 \times 10^{10} \text{ s}^{-1} / 52 - 258 \text{ } \mu\text{g s}^{-1}$
Ikäännytettyjen kappaleiden mekaaninen rasite	$<1 - 2.7 \times 10^6 \text{ s}^{-1}$
Pumppu suihkeet	$1.8 \times 10^7 - 2.9 \times 10^9 \text{ g}^{-1}$
Ponnekaasut	$2.0 \times 10^9 - 9.0 \times 10^{10} \text{ g}^{-1}$
Tekstiilit yhden pesun ja huuhtelun jälkeen	Sisältää Ag: 0.5 - 35 % Sisältää TiO ₂ : 0.01 - 3.4 %

5.2 Päästöt sähköstaattisesta pinnoitusprosessista sekä pitoisuuksien mallinnus

Teimme yhteensä neljä suhkutuskoetta tapetille tai kaakeli pinnalle. Suihkutus kesti 18 tai 150 sekuntia. Mitatuista pitoisuustasoista ratkaisimme sisäilmamallin avulla kokojaotellut päästötaajuudet (Kuva 3). Päästötaajuuksien avulla mallinnettiin huoneen pitoisuustasot joita verrattiin mitattuihin arvoihin (Kuva 4). Mallinnukset yliarvoivat pitoisuustasoja koska häviötermi on tietoisesti aliarvioitu. Tässä tapauksessa yhden laatikon malli toimii paremmin koska hiukkaset olivat täysin sekoittuneet huoneeseen ilmaan (Kuva 4).



Kuva 3. Sähköstaattisen pinnoitusprosessin aikana mitatut a) Pitoisuustasot sekä b) kokojaotellut hiukkaspäästötaajuudet.



Kuva 4. Mitatut pitoisuustasot sekä mallinetut kaksoislaatikkomallilla (NF/FF_{NF} ja NF/FF_{NF}) sekä laatikkomallilla (NF/FF_{mean})

5.2 Pitoisuustasot polypropyleenimuovin (PP) sahauksesta ja murskauksesta

PP muovipuskurit sisälsivät joko orgaanista pigmenttiä (PP_{OP}) tai hiinanoputkia (PP_{CNT}). Koska kuviosahan sähkömoottori tuotti merkittävän määrän hiukkasia, niin PP hiukkasten osuutta kuviosahan päästöistä ei voitu erottaa (Kuva 5). Puskureiden murskaus pienennetykkä teollisella murskaimella (Kuva 6a ja b) tuotti erityisesti ultrapieniä hiukkasia (Kuva 6c, d, ja e). Hiontakokeissa hiomakone oli eristetty hiontilasta jolloin hiukkaspäästöt olivat hiontapaperista ja materiaalista peräisin. PP_{CNT} hionta muodosti erityisesti ultrapieniä, alle 3 nm hiukkasia (Kuva 6f), jonka päästötaajuudet olivat suurimmillaan $12.4 \times 10^{10} \text{ min}^{-1}$ PP_{OP} materiaalille.

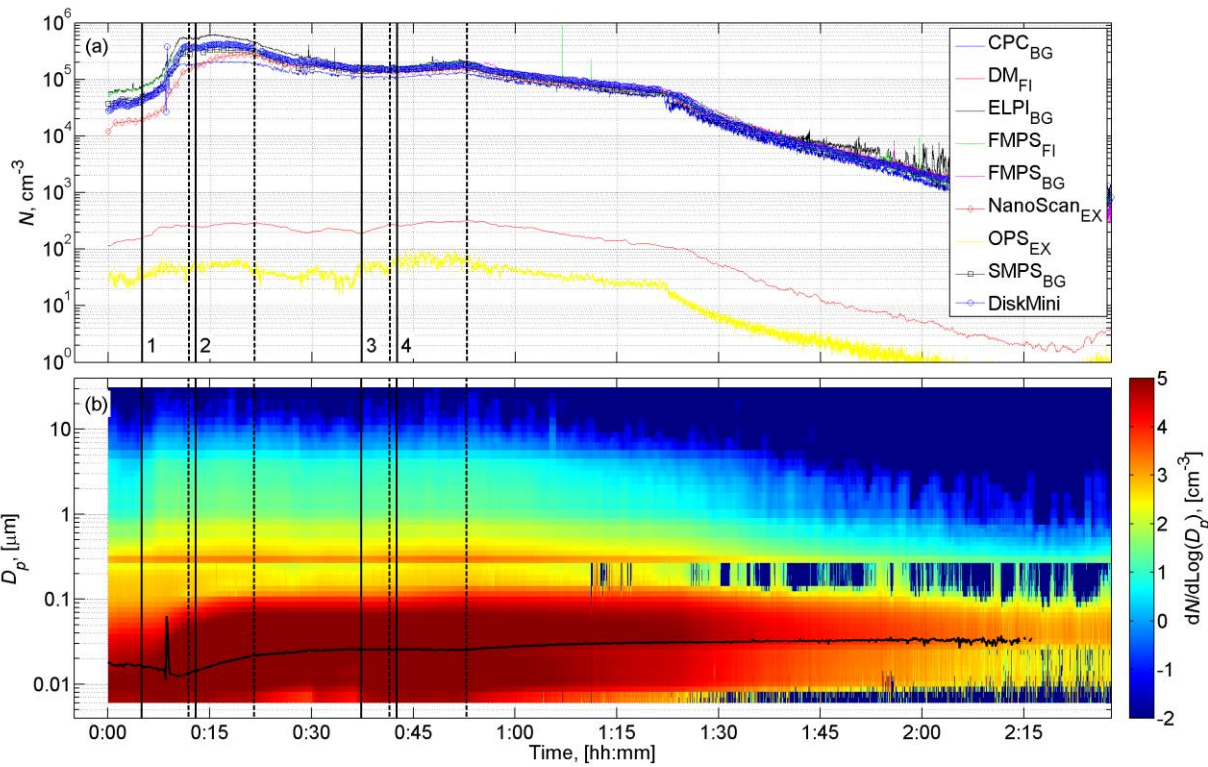


Figure 5. PP_{OP} (1-3) ja PP_{CNT} (4) puskureiden sahaus kuviosahalla.

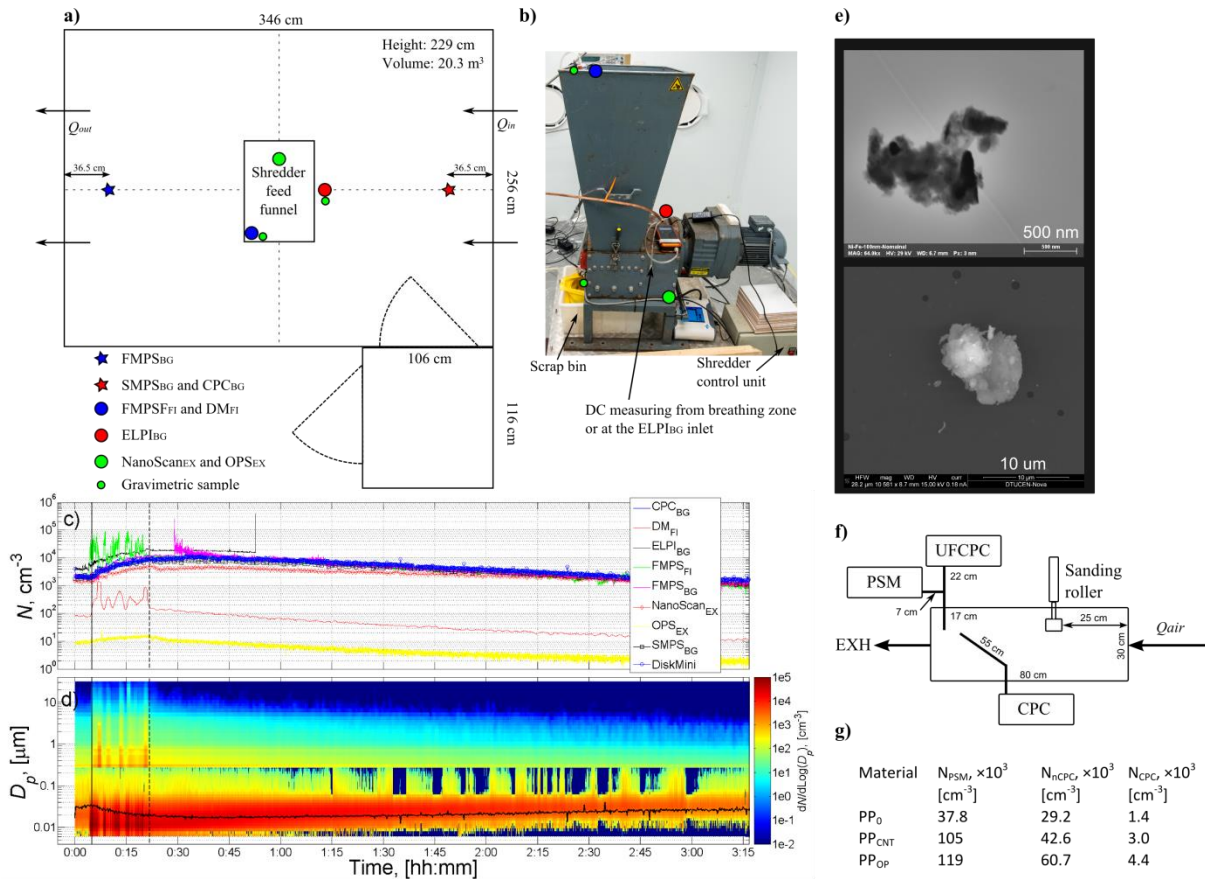


Figure 6. PP_{OP} puskurien murskaus ja sahaus: a) emission huone, b) pienennetty teollinen murskain, c) kokonaislukumääräpitoisuudet ja d) hiukkaskokojakaumat PP_{CNT} murskauksessa, e) kuva vapautuneista hiukkasista, f) kuva hiuntakoejärjestelmästä, ja g) hiukkaspäästöaajuudet PP_{CNT} materiaalin hionnan aikana.

5.3 Keuhkotulehdusriskin arviointi pinta-ala annoksen sekä pinta-ala neutrofilia annosvasteiden avulla

Määritimme työperäisen altisumisen erityyppisten polypropyleenimateriaalien muottivalussa sekä WCCo hienojakoisen jauheen valmistuksessa. Mittaukset tehtiin kannettavilla ja helppokäyttöisillä mittalaitteilla jotka perusuvat aerosolihiukkasiin varaamiseen, hiukkasten keruuseen kahdella eri keruuasteella, sekä hiukkasten varauksen mittaamiseen. Tällaisella pinta-ala -pitoisuus monitorilla ($\text{cm}^2 \text{m}^{-3}$) saadaan määritettyä keuhkorakkula-alueelle kertyvien hiukkaseten pinta-ala (cm^2). Altisuminen hiukkasten pinta-alalle on osoitettu aiheuttavan tulehdusreaktioita keuhkoissa. Schmid ja Stoeger (2016) määrittivät neutrofiilien esiintymisvasteen pinta-ala -annoksena. Neutrofiilien ilmentymistä pidetään yhtenä merkinä tulehdustilan muodostumisesta. Arvioimme työntekijöiden keuhkotulehdusriskiä vertaamalla määritettyjä pinta-ala annoksia tulehdusvasteisiin.

Määritimme keuhkorakkuloihin kertyvät pinta-ala pitoisuudet (LDSA) eri prosesseille PP puskurien ja WCCo jauheen valmistuksessa, joista laskimme 8-h Pinta-ala-annokset (D_{SA}) normalisoituna keukojen massalla (Taulukko 2). Nämä annokset olivat PP muottivalussa noin 70 kertaa pinemmitä mitä ei neutrofilian esiintymistä -arvo jaettuna 100 oli ($0.11 \text{ cm}^2 \text{g}^{-1}$) Schmid ja Stoeger (2016) määrittivät rotille ja hiirille. WCCo jauheen valmistuksessa pitoisuudet olivat 3 kertaa pienemmät mitä ei neutrofilian esiintymistä -arvo jaettuna 100 oli ($0.009 \text{ cm}^2 \text{g}^{-1}$). Jotta menetelmää voi soveltaa luotettavasti, annosvasteet tulisi määrittää hengitystiealtistuksella jossa annosvaste olisi mitattuna pinta-ala monitorin pitoisuutena. Pinta-ala monitorin pitoisuus ja siitä lasketun annoksen luotettavuus tulisi tutkia.

Taulukko 2. Keskimääräinen lukumääräpitoisuus, hiukkaskoko, LDSA pitoisuus, hiukkaslukumääräannos, ja pinta-ala-annos eri prosesseissa.

Prosessi	Pitoisuus			8-h annos	
	N_r [cm^{-3}]	D_r [nm]	$LDSA_{NF}$ [$\mu\text{m}^2 \text{cm}^{-3}$]	$D_{NF} \times 10^{10}$ [-]	$D_{SA} \times 10^{-3}$ [$\text{cm}^2 \text{g}^{-1}$]
PP muottivalu					
PP _{Hifax}	9780	46.9	25.2	5.1	3.6
Polishing	12630	57.6	40.4	5.4	5.8
PP ₀	7200	70.6	28.6	2.5	4.1
PP _{OP}	14780	55.5	45.5	6.6	6.5
Polishing	14610	60.9	49.6	5.9	7.1
WCCo pulvereiden käsittely					
Siivilöinti	3540	51.2	10.0	1.7	1.4
Jauhanta	3920	60.5	13.2	1.6	1.9

6. Johtopäätökset ja kehittämisehdotukset

Prosessikohtaisten päästöaajuuksien määrittäminen mahdollistaa prosessikohtaisen altistuksen ja annoksen arvioinnin. Tämän avulla voidaan määrittää prosessikohtaisia altisumisriskejä, jos prosessipäästöjen annosvasteet ovat tiedossa. Menetelmä mahdollistaa lähdekohtaisen altistuksen torjunnan. Koska lukumääräpäästöaajuuksien

terveydellisiä vaikutuksia on vaikea arvioida hiukkaspäästöt tulisi ilmoittaa kokojaoteltuina päästötaajuksina. Täämä mahdollistaisi myös hiukkasten kertymän arvioinnin hengitystiealtistuksessa sekä muiden haviöiden arvioinnissa. Altistusmallinnuksien rajoitteet sekä luotettavuus tulisi määrittää laboratoriomittauksien sekä työpaikkamittauksien avulla.

Päästökirjasto liitetään osaksi hyödynnetään SUN hankkeen Decision Support System riskinarviointi -työkalua sekä Tanskan ympäristönsuojeluvirasto hyödyntää päästökirjaston tuloksia arvioimaan tarvetta rekisterille johon kirjataan kaupallisesti saatavat tuotteet jotka sisältävät nanomateriaaleja sekä niiden vapautumisriskit.

Tulehdusriskin arviointi pinta-ala monitorin avulla saattaa osoittautua hyödylliseksi menetelmäksi työhygieenikoille koska mittalaite on kannettava ja helppokäyttöinen. Tosin ennen menetelmän käyttöönottoa tarvitaan lisätutkimuksia eri materiaalien tulehdusvasteista jotta menetelmän rajoitteet saadaan tarkennettua sekä annosvasteiden määrittämistä pinta-ala-annoksen mukaan.

Viitteet

Borm PJA, Kelly F, Künzli N, Schins RPF, Donaldson K (2007) Oxidant generation by particulate matter from biologically effective dose to a promising, novel metric. *Occup Environ Med* 2007;64:73–74.

Braakhuis HM, Cassee FR, Fokkens PHB, de la Fonteyne, Oomen AG, Krystek P, de Jong WH, van Loveren H, Park MVDZ. (2016) Identification of the appropriate dose metric for pulmonary inflammation of silver nanoparticles in an inhalation toxicity study. *Nanotoxicology*, 10: 63–73.

EC (European Commission) (2012). Communication from the Commission: A European strategy for Key Enabling Technologies – A bridge to growth and jobs. Brussels, 26.6.2012, COM(2012) 341 final.

Elder, A., Vidyasagar, S., DeLouise, L. (2009). Physicochemical factors that affect metal and metal oxide nanoparticle passage across epithelial barriers. *Wiley Interdiscip Rev Nanomed Nanobiotechnol.*, 4:434-50.

Hämeri K., Lähde T., Hussein T., Koivisto J., and Savolainen K. (2009) Facing the key workplace challenge: Assessing and preventing exposure to nanoparticles at source. *Inhalation Toxicology* 21:17-24.

ISO (International Organization for Standardization) (2008). Nanotechnologies - Terminology and definitions for nanoobjects - nanoparticle, nanofibre and nanoplate. ISO TS 27687.

Koivisto A.J., Jensen A.C.Ø., Levin M., Kling K.I., Dal Maso M., Nielsen S.H., Jensen K.A., Koponen I.K. (2015) Testing a Near Field/Far Field model performance for prediction of particulate matter emissions in a paint factory. *Environmental Science: Processes & Impacts* 17:62-73.

Koivisto AJ, Jensen ACØ, Levin M, Kling KI, Koponen IK, Tuinman I, Mølgaard B, Hussein T, Jensen KA, Nørgaard A. Emission, dispersion, and deposition of particles during electrostatic spray deposition of liquid TiO₂-based photoactive coating. In preparation.

Koivisto AJ, Levin M, Kling KI, Fransmann W, Cassee F, Jensen KA. First order risk assessment for inhalation exposure during injection molding of polypropylene composites and production of tungsten-carbide-cobalt fine powder based upon pulmonary inflammation. In preparation.

Koivisto AJ, Nörsgaard A, Boldrin A, Jensen ACØ, Levin M, Kling KI, Koponen IK, Hussein T, Jensen KA. Aerosol emission rates from a down-scaled industrial shredding of polypropylene, ceramics, concrete, glass and gypsum. In preparation.

Koivisto, A.J., Palomäki J.E., Viitanen, A.-K., Siivola, K.M., Koponen, I.K., Mingzhou, Y., Kanerva, T., Norppa H., Alenius, H.T., Hussein, T., Savolainen, K.M., Hämeri, K. (2014). Range-Finding Risk Assessment of Inhalation Exposure to Nanodiamonds in a Laboratory Environment. *Int. J. Environ. Res. Public Health*; 11:5382-5402.

Maynard AD, Kuempel ED. (2005). Airborne nanostructured particles and occupational health. *J. Nanopart. Res.*, 7:587–614.

Oberdörster, G. (2000). Toxicology of ultrafine particles: in vivo studies. *Philos. Trans. R. Soc. Lond. A Math. Phys. Eng. Sci.*, 358:2719–2740.

Oberdörster, G., Oberdörster, E., & Oberdörster, J. (2005). Nanotoxicology: An emerging discipline evolving from studies of ultrafine particles. *Environmental Health Perspectives*, 113(7), 823-839.

Savolainen K., Pylkkänen L., Norppa H., Falck G., Lindberg H., Tuomi T., Vippola M., Alenius H., Hämeri K., Koivisto J., Brouwer D., Mark D., Bard D., Berges M., Jankowska E., Posniak M., Farmer P., Singh R., Krombach F., Bihari P., Kasper G., Seipenbusch M. (2010). Nanotechnologies, engineered nanomaterials and occupational health and safety - A review. *Saf. Sci.*, 48:957–963.

Schmid O., Stoeger T. (2016) Surface area is the biologically most effective dose metric for acute nanoparticle toxicity in the lung. *J. Aerosol. Sci.*

<http://dx.doi.org/10.1016/j.jaerosci.2015.12.006>.

Schneider T, Jensen KA. (2008). Combined Single-Drop and Rotating Drum Dustiness Test of Fine to Nanosize Powders Using a Small Drum. *Ann Occup Hyg*; 52: 23–34.

Simkó M, Nosske D, Kreyling WG (2014). Metrics, Dose, and Dose Concept: The Need for a Proper Dose Concept in the Risk Assessment of Nanoparticles. *Int J Environ Res Public Health* 11: 4026-4048.

Stoeger T, Takenaka S, Frankenberger B, Ritter B, Karg E, Maier K, Schulz H, Schmid O. 2009. Deducing in vivo toxicity of combustion-derived nanoparticles from a cell-free oxidative potency assay and metabolic activation of organic compounds. *Environmental Health Perspectives*, 117(1), 54-60.

Stoeger, T., Schmid, O., Takenaka, S., & Schulz, H. (2007). Inflammatory response to TiO₂ and Carbonaceous particles scales best with BET surface area. *Environmental Health Perspectives*, 115: A290-A291.

Viitanen A-K, Uuksulainen S, Koivisto AJ, Hämeri K, Kauppinen T. Occupational Exposure to Ultrafine Particles - a Literature Review. In review at *Annals of Occupational Hygiene*.

Waters, K. M., Masiello, L. M., Zangar, R. C., Tarasevich, B. J., Karin, N. J., Quesenberry, R. D., et al. (2009). Macrophage responses to silica nanoparticles are highly conserved across particle sizes. *Toxicological Sciences*, 107(2), 553-569. doi: 10.1093/toxsci/kfn250

Wittmaack K. 2007. In search of the most relevant parameter for quantifying lung inflammatory response to nanoparticle exposure: particle number, surface area, or what? *Environ Health Perspect.* 115:187–194.

Zhang Y, Banerjee S, Yang R, Lungu C, Ramachandran G. (2009) Bayesian Modeling of Exposure and Airflow Using Two-Zone Models. *Ann Occup Hyg*; 53: 409–424.