

Depositie van aërosolen in de ademhalingswegen

MG-TNO
INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE
EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO
Publikatie no. 605
Postbus 214 2600 AE DELFT

P. E. Joosting, arts

Instituut voor Milieuhygiëne en Gezondheidstechniek TNO te Delft

1. INLEIDING

Aangezien de inademing van stof een ongunstige invloed kan hebben op de gezondheid en de functionele toestand van luchtwegen in het bijzonder, is het nuttig na te gaan welke factoren hierbij alzo van betekenis zijn. De inwerking van ingeademde deeltjes wordt voornamelijk bepaald door hun chemische of biologische samenstelling, de plaats waar ze in de luchtwegen terecht komen en de eventuele mogelijkheid van absorptie van het aërosol in de weefsels en distributie ervan door het lichaam. Voorts spelen eigenschappen van het organisme die de wijze en mate van reageren op de ingeademde substanties bepalen, een belangrijke rol waarvan silicose en allergisch astma twee verschillende voorbeelden zijn. In dit verband is het nodig te noemen dat geïnhaleerde sigarettensmoke de functionele toestand van de luchtwegen en van de longen ongunstig beïnvloedt zodat andere ingeademde deeltjes een ongunstiger effect kunnen hebben dan het geval behoeft te zijn bij niet-rokers. In het nu volgende wordt alleen aandacht besteed aan factoren die bepalend zijn voor de plaats in de luchtwegen waar een deeltje terecht kan komen, te noemen het depositie-areaal. Daarmee is niet gezegd dat dit gebied tevens de plaats van de reactie van de weefsels of het begin van een reactie van het organisme in zijn geheel behoeft te zijn.

In de luchtwegen is namelijk een reinigingsmechanisme werkzaam dat bestaat uit een van de longen af zich naar boven bewegend slijmtapijt dat - beladen met gedeponeerde deeltjes - ter hoogte van het strottenhoofd op ongemerkte wijze in de slokdarm wordt getipt. Hiermede is duidelijk dat via het maag-darmsysteem

alsnog opname van schadelijke stoffen in het lichaam kan plaatsvinden. Opname via de longen kan geschieden bij oplosbare deeltjes die zeer klein zijn en die daardoor de longen bereiken en die niet in de luchtwegen tijdens de inademing zijn gedeponeerd.

Het gedrag van deeltjes in de luchtwegen wordt door fysische wetten bepaald en is het resultaat van een interactie tussen de massa en afmetingen van een deeltje, de vorm en afmeting van de luchtwegen en karakteristieken van de luchtstroom, alsmede de in dit systeem heersende en van buitenaf op het deeltje inwerkende krachten. Omtrent dit alles bestaat de laatste tijd een goede overeenstemming in de opvattingen, met name ook tussen de theoretische benadering en bevindingen in de praktijk.

2. MODEL VAN LUCHTWEGEN EN LONGEN

Aangezien de depositie van deeltjes in de luchtwegen ten nauwste samenhangt met de eigenschappen van het zich vertakkende buizensysteem (bronchiën) en het gedrag van de daarin plaatsvindende luchtstromen, moet men kunnen beschikken over zo nauwkeurig mogelijke informatie hieromtrent, met name de omstandigheden en de afmetingen waarbinnen de nog te bespreken depositie-bevorderende processen zich afspelen. Het eerste voor dit doel door Findeisen ontworpen longmodel stamt uit 1935, hetgeen naderhand in 1950 en 1963 is gemodificeerd door Landahl, waarmee tevens de grondslag werd gelegd voor het depositiemodel van de Internatio-

Inleiding gehouden op het symposium „Stof op de Werkplek“ georganiseerd door de Studiekern Aërosolen van de Bond voor Materialenkennis, op 23 mei 1979 in de TH Eindhoven

nal Commission on Radiological Protection (ICRP) van 1966.

Het aantal anatomische waarnemingen was tot omstreeks die tijd nog niet zo uitgebreid, waardoor de ontwikkelde depositiemodellen een zekere mate van onzuiverheid waren blijven behouden, reden waarom er op het voortreffelijke werk van de ICRP toch hier en daar met kritische voorzichtigheid is gereageerd. Dit heeft elementaire en verfijnende aanvulling gekregen aan de hand van het in 1963 door Weibel gelanceerde model inzake details van de longanatomie, waarop vervolgens Beeckmans zijn in 1965 gepubliceerde depositiemodel heeft geënt. Naderhand zijn nog modificaties aangebracht met betrekking tot de asymmetrie van het vertakkingsmodel der luchtwegen.

Hier wordt thans ten behoeve van eenvoud en overzichtelijkheid uitgegaan van de uitgangspunten van Findeisen en Landahl, alsmede het voor praktische toepassingen geïntegreerde ICRP-model, dat mettertijd nog wel wijzigingen zal ondergaan, o.m. in verband met de daarin gemaakte vooronderstellingen over migratie en eliminatie van deeltjes in en uit de long, hetgeen hier nu niet zo zeer aan de orde is.

Kenmerkende eigenschap van de luchtwegen is dat deze zich na de splitsing van de trachea regelmatig blijven splitsen, zodat uit een buis met een doorsnede van ongeveer 2 cm² omstreeks 15 cm verderop wel 55 000 eindstandige kleine bronchiën (bronchioli terminales) zijn ontstaan met een doorsnede van in totaal 170 cm². Hier gaan de eigenlijke luchtwegen ophouden en begint een systeem van voorhoven dat meer tot het blaasvormige (alveolaire) gebied gerekend kan worden. Dit is in de buurt van de 17^e-18^e generatie in het vertakkingsmodel van Weibel. Daarna gaat dit vertakkingsstelsel nog een aantal dichotomieën door, waardoor bijv. het aantal saccus alveolares wel 1000× zo groot is als dat der bronchioli terminales en de doorsnede op die hoogte eveneens 100× zo groot is geworden.

Door dit exponentieel toenemen van de doorsnede der luchtwegen, treden bij inademing progressieve verlangzamingen in de luchtstroom op, terwijl tijdens uitademing een acceleratie optreedt. In de bronchiën van 1^e en 2^e orde is die snelheid gemiddeld in de orde van 200 cm sec⁻¹, maar bij de saccus alveolaris is die nog maar in de orde van 1 mm sec⁻¹ en minder. Voor meer details raadplege men Weibel (1963) en Hatch en Gross (1964), waaraan tabel 1 is ontleend.

Van het ademvolume dat de mond of neus passeert, bereikt ongeveer 60-70% de voorhoven van de alveolaire ruimten doordat het bronchiale systeem in al zijn buizen, die alleen dienen voor het transport

Samenvatting

De inwerking van ingeademde deeltjes wordt voornamelijk bepaald door hun chemische of biologische samenstelling, de plaats waar ze in de luchtwegen terechtkomen, de eventuele mogelijkheid van absorptie van het aërosol in de weefsels en de distributie ervan in het lichaam. Aandacht wordt hier alleen besteed aan factoren die bepalend zijn voor de plaats in de luchtwegen waar een (stof)deeltje terecht kan komen, te noemen het depositie-areaal. Auteur is verder van mening dat het voorspellen van de deposities, het depositie-areaal en de mogelijk daarmee verbonden reacties van het lichaam, voorlopig een zaak zal blijven van schatten met grote onzekerheden. Tenslotte pleit hij voor de bevordering van experimenteel onderzoek in Nederland.

Summary

The attack of inhaled particles is mainly determined by their chemical or biological composition, their place of starting out in the bronchial tubes, the eventual possibility of absorption of the aerosole in the tissues and the distribution in the body. Attention is here paid only to factors which are significant for the place in the bronchial tubes where (dust)particles can start but, called the deposition-area. Author further holds the view that the prediction of depositions, the deposition-area and the possibly connected reactions of the body, must be for the time being a matter of estimate with great uncertainties. Finally he pleads for the promotion of more experimental research in the Netherlands.

van lucht naar de ruimten waar de gaswisseling plaatsvindt, een stuk zgn. dode ruimte bevat in de orde van een halve liter. Deze lucht wordt in de alveolaire ruimten aangezogen voordat de verse ademlucht daar binnentreedt. Van deze laatste blijft ongeveer één derde deel in het buizenstelsel hangen, om vervolgens als eerste portie weer te worden uitgeademd. Deeltjes die zich in deze dode-ruimte-lucht bevinden kunnen wel neerslaan in de luchtwegen, maar niet de alveolaire ruimten bereiken.

Uit het andere gedeelte van de inademiingslucht kunnen deeltjes zowel in de luchtwegen als in de alveolaire ruimten terecht komen, o.m. in afhankelijkheid van hun massa en afmeting.

Men haalt adem op een individueel verschillend en van de omstandigheden afhankelijk niveau van functioneel residu of liever: met uiteenlopende expiratoire reserve capaciteit. Dit volume is relatief groot ten opzichte van het ademvolume dat de alveolaire ruimten bereikt en dat daadwerkelijk in uitwisseling kan treden met de alveolaire lucht. Zo kan men er van uitgaan dat bij elke ademhaling in rust slechts 20% en bij zeer zware lichamelijke arbeid ongeveer 60-70% van de alveolaire lucht vervangen wordt door nieuwe lucht. Als gevolg van dit in- en uitwasproces bedraagt de halveringstijd van de in de alveolen aanwezige lucht in rust drie volledige ademcycli oftewel 12 seconden, bij zware arbeid 1 cyclus oftewel 2 seconden. Praktisch brengt dit met zich mee dat de helft van de in de alveolaire lucht aangekomen deeltjes aldaar een verblijftijd heeft van 2 tot 12 seconden, de rest nog langer. Dit is voldoende tijd voor deeltjes die daar terecht zijn gekomen, om te sedimenteren en voor zeer kleine deeltjes om door Brownse beweging wandstandig te worden.

In de luchtwegen is één van de belangrijkste karakteristieken van de zich daarin bevindende luchtstromen dat deze groten-deels laminair zijn. Na passage van de stembanden zijn bij inademing turbulenties aanwezig over het traject van de trachea, gevolgd door telkens zeer kleine gedeelten aansluitend op de splitsingen in de eerste generaties waar ook verstoring van de laminariteit kan optreden. Eddy-diffusie blijkt van weinig betekenis voor de verplaatsing van deeltjes in richtingen anders dan de aanwezige laminaire stromingen.

Het stroomprofiel is echter niet dat van een vlak front:

de wandstandige luchtcilinder beweegt niet tot nauwelijks, terwijl de grootste co-axiale verplaatsing inderdaad in de as van de luchtstroom plaatsvindt. Dit veroorzaakt een soort pijlpunt-effect en een tot in het alveolaire gebied doordringen van de kern van telescopisch bewegende luchtmantels. Bij de uitademing treedt het omgekeerde op en wordt er als het ware weer een frontale verplaatsing van de lucht gevormd bij het bereiken van de mond, al blijkt dan een pakket lucht (= bolus) in zijn oorspronkelijke compositie niet meer terugvindbaar vanwege de van nature bestaande ongelijkmatigheden in de verde-

ling van de alveolaire ventilatie over hogere en lagere gedeelten van de longen. Dit verklaart o.m. dat bij uitademing in het laatste gedeelte van de expiratielucht niet veel deeltjes meer worden aangetroffen: de luchtwegen worden als het ware nog eens nagespoeld met lucht die afkomstig is uit gedeelten van de long waar

- a. bij inademing reeds minder deeltjes terecht waren gekomen en waaruit
 - b. na een relatief langere verblijftijd de lucht pas weer wordt uitgeademd.
- Deze lucht is van de longtoppen afkomstig.

3. KRACHTEN DIE DE DEPOSITIE VAN DEELTJES IN DE LUCHTWEGEN EN LONGEN BEPALEN

Onder het begrip deeltjes wil in dit geval alles verstaan zijn wat in vaste of vloeibare toestand in de lucht is gedispergeerd en wat door zijn geringe massa geruime tijd in suspensie blijft. Men spreekt gebruikelijk van aerosol, hoewel het niet eenvoudig is een algemeen aanvaardbare bovengrens te geven voor de massa en de deeltjesgrootte van hetgeen men daaronder wil vatten.

Reeds in 1870 werd door Tyndall aangetoond dat deeltjeshoudende lucht, die vóór inademing het door hem ontdekte verschijnsel van lichtverstrooiing vertoonde, na verblijf in de longen als uitgeademde lucht deze eigenschap niet meer bezat: de luchtwegen en longen hadden als filter gewerkt. In andere termen: er had depositie van de deeltjes plaats gehad. Dat wil zeggen dat deeltjes zich ten opzichte van de zich bewegende in- en uitgeademde luchtkolom zó hebben kunnen verplaatsen, dat zij wandstandig zijn geworden in een gedeelte van het afgelegde traject. De luchtstroom zelf bewerkstelligt hoofdzakelijk de verplaatsing van een deeltje in de stroomrichting, hoewel er plaatsen zijn, met name in het strottenhoofd (larynx) en de luchtpijp (trachea), waar turbulenties optreden, zodat deeltjes zich niet alleen axiaal verplaatsen als gevolg van luchtstromen.

Onafhankelijk van de in de luchtwegen bestaande luchtstromen, werken drie verschillende krachten in op een aanwezig deeltje. Het zijn de zwaartekracht, traagheidskrachten en diffusiekrachten oftewel Brownse beweging. Deze zijn continu werkzaam, in de ademlucht zowel als in de functionele residuaire lucht in de longen, tijdens de inademing zowel als de uitademing. Door richtingverandering van de luchtstroom zijn de processen op heen- en terugweg niet identiek, met name niet voor de betekenis van traagheidskrachten, die vooral tijdens de inademing een rol spelen. Een belangrijk gedeelte van de depositie vindt namelijk plaats tijdens de uitademing, en wel voor die deeltjes en omstandigheden waar de verblijftijd in de luchtwegen (maximaal 4 seconden) bepalend wordt voor het effect van de inwerkende krachten. Het gaat hierbij vooral om de zwaartekracht en diffusiekrachten.

3.1. Betekenis van de zwaartekracht

Het effect van de invloed van de zwaarte-

kracht, uitgeoefend op een deeltje, is afhankelijk van de soortelijke massa en evenredig met het kwadraat van de diameter van het deeltje, aangenomen dat het min of meer rond is.

De sedimentatiesnelheid neemt exponentieel toe met de afmetingen van het deeltje en neemt lineair toe met de massa: een deeltje kwarts of ijzer sedimenteert meer dan tien maal zo snel als een even grote pollenkorrel. Voor deeltjes groter dan 20 μ m en kleiner dan 1 μ m diameter worden deze samenhangen minder eenvoudig.

Als voorbeeld moge dienen dat een bolvormig deeltje van bijv. 50 μ m diameter (dat men soms nog wel tot de aerosols rekent) met een dichtheid van 1, een valsnelheid heeft van ongeveer 8 cm sec^{-1} , oftewel een zeer korte verblijftijd in een bepaalde luchtlag. Een deeltje van 5 μ m diameter (dus 10 \times zo klein) heeft een valsnelheid die 10² of 100 \times zo klein is, oftewel een verblijftijd van bijna 2 minuten in een luchtlag van 8 cm dikte.

Het eerstgenoemde deeltje van 50 μ m is reeds na 1 sec daaruit verdwenen.

De vorm van een deeltje speelt een rol van betekenis, evenals de uitwendige bouw of het oppervlak van het deeltje. Zo zullen grof gevormde deeltjes of aggregaten sedimenteren alsof de deeltjes kleiner zijn, dus een geringere massa hebben. In zulke gevallen tracht men in de beschouwingen het aggregaatvormige deeltje te herleiden tot de aerodynamische diameter oftewel de diameter van een gelijkwaardig sferisch deeltje met een soortelijke massa van 1 (in de Engelse literatuur wel afgekort met EUDS voor: equivalent unit density sphere). Bij vezels, zoals in het geval van asbest, glas of rayon, ligt het weer anders. De valsnelheid wordt praktisch niet beïnvloed door de lengte en is ongeveer gelijk aan die van een bolletje met een diameter gelijk aan driemaal de vezeldikte.

De netto-depositie van deeltjes als gevolg van de zwaartekracht is evenredig met de valsnelheid en de beschikbare verblijftijd, welke laatste toeneemt naar de periferie. Afwezigheid van luchtbeweging, zoals in grote mate in de alveolen het geval is, werkt ook bevorderend.

Bij sedimentatie in de luchtwegen is verder uiteraard van belang: de hoek van de bronchiën ten opzichte van de vrije val in de verticaal.

Vermoedelijk verklaart het eenvoudige beginsel van de gravitatie ook de bevinding dat in de bovenkwabben van de longen minder depositie van deeltjes plaatsvindt dan in de lagere gedeelten van de longen (NB. Men verwarre dit niet met de retentie van deeltjes, die in de bovenkwabben juist groter blijkt te zijn dan in de lagere gedeelten. Het eliminatie-mechanisme werkt bovendien vermoedelijk minder efficiënt).

3.2. Betekenis van traagheidskrachten

Traagheidskrachten zijn telkens aan de orde wanneer de stroomrichting van het medium lucht verandert. Dit is het geval in de neus-keelholte (nasopharynx) en bij elke zgn. carina waar een luchtweg zich in

tweeën splitst. Dit laatste gebeurt bijna met de macht van twee, en wel op ongeveer 17 opeenvolgende niveaus, indien men uitgaat van het longmodel volgens Weibel en alleen het zgn. conductieve gedeelte van de luchtwegen in beschouwing neemt. De traagheid van een deeltje maakt dat het over enige afstand in de oorspronkelijke richting door wil gaan, waardoor een tendens ontstaat voor het deeltje zich ten opzichte van de as te verplaatsen en eventueel even voorbij de carina wandstandig worden. Bepalend voor deze deviatie is de snelheid op het moment van afbuiging van de luchtstraat, de hoekverandering ervan, alsmede de dichtheid en het kwadraat van de diameter van het deeltje. De uitslingerende kracht ten gevolge van de traagheid van een deeltje wordt echter tegengewerkt door de wrijvingsweerstand die het deeltje ondervindt tijdens de zijdelingse verplaatsing. De kans op depositie neemt toe bij kleiner worden van de diameter van het afbuigende gedeelte. De stroomsnelheid van de lucht neemt echter naar de periferie af, waardoor het eerstgenoemde effect min of meer geneutraliseerd wordt.

Aangezien de splitsingen der luchtwegen op alle niveaus zich in de meest uiteenlopende vlakken voltrekken is er geen algemene tendens voor vermeerderde depositie in een bepaalde richting. Wel treedt wederkerige versterking op van effect ten gevolge van zwaartekrachten, waardoor het reeds gesignaleerde verschijnsel van relatief geringe depositie in de bovenste gedeelten van de longen nog eens bevestigd wordt.

3.3. Betekenis van diffusie

Diffusiekrachten zijn werkzaam in de vorm van de Brownse beweging der gasmoleculen die hun impuls op elk ander deeltje kunnen overdragen, mits dit klein genoeg is. De diffusiecapaciteit van een deeltje is omgekeerd evenredig met zijn diameter en is onafhankelijk van de dichtheid van het deeltje. Men moet zich echter wel realiseren dat de diffusiesnelheid van deeltjes, zoals die voorkomen in aerosols, enkele orden van grootte geringer is dan van de gasmoleculen in hun omgeving.

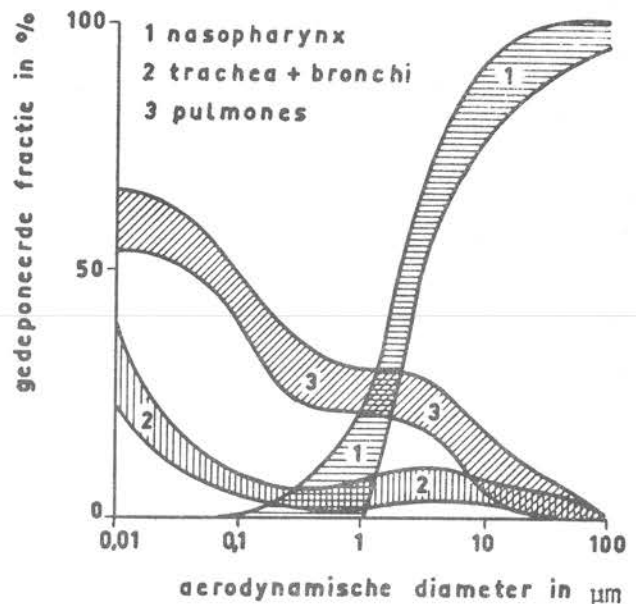
De kans op depositie is evenredig met de dichtheid van de lucht en de intensiteit van de Brownse beweging, alsmede met de vierkantwortel van de verblijftijd in de betreffende ruimte. Belangrijk is uiteraard ook de afstand die afgelegd moet worden, ofte wel de verhouding van de diameter van het deeltje tot de diameter van het stuk luchtweg waarin het verkeert.

Om een indruk te geven van de orde van grootte waar het hier om gaat, diene het volgende als illustratie. Indien deeltjes van $0,05 \mu\text{m}$ diameter (men denke aan sigaretrook en roet) gedurende 1 seconde verblijven in een buis van $250 \mu\text{m}$ diameter (men denke aan de ductus alveolaris die toegang geeft tot de alveolaire ruimten), bedraagt na die ene seconde de gemiddelde zijdelingse verplaatsing der deeltjes ongeveer $30 \mu\text{m}$. Dit is een 600-voud van de diameter der deeltjes en ongeveer $1/8$ van de diameter van het stukje luchtweg. Het resultaat hiervan is dat 27% der deeltjes

Figuur 1
Dit is het bekende depositiemodel van de ICRP (1966), gebaseerd op deeltjesgrootte-verdelingen met kleinere tot grotere geometrische standaarddeviatie (te weten 1.2 tot 4.5) en een ademvolume van 1450 ml.

Voor deeltjes groter dan $5 \mu\text{m}$ is de nasopharyngeale depositie 80 tot 100%. De depositie in de eigenlijke luchtwegen, het tracheo-bronchiale gebied, is gering voor deeltjes groter dan $0,05 \mu\text{m}$ tot aan $50 \mu\text{m}$ toe.

Voor de allerkleinste deeltjes is er een toename. Deze wordt echter verre overtroffen door de pulmonale depositie die voor die deeltjes waarden in de orde van 60% bereikt.



N.B. nasopharynx = neus-keelholte
trachea + bronchi = luchtpijp + bronchiën
pulmones = longen

tjes dan gedeponeerd wordt. Bij deeltjes die tweemaal zo groot zijn, $0,1 \mu\text{m}$ in diameter met een $8\times$ zo grote massa, is de effectieve verplaatsing geringer en de depositie is dan slechts in de orde van 16%.

Dit voorbeeld laat zien dat de kans op depositie door diffusie toeneemt naarmate de afmetingen van een deeltje kleiner worden. De invloed van de zwaartekracht echter is juist tegengesteld hieraan: daarbij neemt de depositie af bij kleiner worden der deeltjes. Doordat beide processen zich onderscheiden door uiteenlopende machten voor de grootheden dichtheid en diameter, resulterende in aan elkaar tegengestelde exponentiële verlopen van de depositiekans, is te voorzien dat beide werkingen elkaar niet kunnen compenseren.

Het ligt dan ook voor de hand te veronderstellen dat er een deeltjesgrootte bestaat waarvoor de effectieve depositie ten gevolge van diffusie en zwaartekracht te zamen minimaal is. Dat blijkt het geval te zijn voor sferische deeltjes met een dichtheid gelijk aan 1 en een diameter in de orde van $0,5 \mu\text{m}$. De gemiddelde verplaatsing door de Brownse beweging bij een verblijftijd van 1 seconde komt voor dergelijke deeltjes overeen met de weg in 1 seconde afgelegd onder invloed van de zwaartekracht.

Vergeleken hiermee is voor een $10\times$ zo groot deeltje ($5 \mu\text{m}$) de invloed van de zwaartekracht $75\times$ zo groot, van de diffusiekrachten echter maar $4\times$ zo klein. Omgekeerd is voor een $10\times$ zo klein deeltje ($0,05 \mu\text{m}$) de invloed van diffusiekrachten wel $30\times$ zo groot en de invloed van de zwaartekracht $6\times$ zo klein.

Het uiteindelijke depositiemodel zal derhalve gekenmerkt zijn door een bifasisch verloop met een minimum bij ongeveer $0,5 \mu\text{m}$ gestandaardiseerde diameter.

4. DEPOSITIEMODELLEN

Aan de hand van de genoemde theorieën en plaatsbevindingen zijn voor de drie belangrijkste gedeelten van de luchtwegen en longen de depositiemodellen ontworpen die de depositiekans voor verschillende deeltjesgrootten weergeven. Het betreft de volgende trajecten of depositie-arealen:

- neus en mond, met afvoermogelijkheid naar buiten of richting slokdarm;
- luchtwegen in engere zin, het buisysteem van strottenhoofd tot aan de voorhoven van de longblaasjes; gedeponeerde deeltjes kunnen hieruit worden verwijderd met behulp van trilhaarcellen en slijmtapijt;
- longen, waar de gaswisseling plaatsvindt; uit dit gedeelte kunnen deeltjes slechts langzaam worden verwijderd door individueel opererende reinigingcellen (macrophagen), met de mogelijkheid van verder transport via lymfatische sluiswegen.

In figuur 1 is het bekende ICRP-model weergegeven dat voor elk van de drie gedeelten de absolute kans van depositie weergeeft voor deeltjes in afhankelijkheid van de aerodynamische diameter. N.B.: De drie trajecten zijn onafhankelijk van elkaar en geven de kans weer zonder inachtnemen van de hoeveelheid die reeds gedeponeerd is, of zal worden in een hoger liggend compartiment. De trajecten zijn gebaseerd op een gemiddeld ademvolume van 1450 ml en deeltjesverzamelingen waarvan de geometrische standaardafwijking ligt tussen 1,2 en 4,5.

Sommeert men de krommen, dan ontstaat een V-vormig verloop, met maxima voor zeer kleine en grote deeltjes. Het minimum ligt in de buurt van $0,5 \mu\text{m}$. De kleinste deeltjes komen grotendeels in de longen terecht en blijven gedeeltelijk ook ergens in de bronchiën achter, terwijl de grote deeltjes zeer efficiënt door neus en

mond worden gevangen. Deze figuur illustreert de in de aanvang gemaakte opmerking over de betekenis van soorten deeltjes en depositie-areaal (en de daarmee samenhangende uiteenlopende reacties van het lichaam).

Afhankelijk van de ademfrequentie en het ademvolume verleggen de trajecten zich enigermate. In principe wijzigt het model zich nauwelijks.

In de volgende paragraaf worden een aantal aspecten behandeld en voorbeelden gegeven waaruit blijkt hoe ver uiteenlopend voor de drie genoemde compartimenten de resultaten van expositie en depositie zijn. Overigens worden deze de laatste jaren steeds opnieuw bevestigd aan de hand van experimenten met proefpersonen. Het gelukt tegenwoordig zeer goed voor die experimenten zogenaamde mono-disperse aerosols te genereren, ofte wel deeltjes met een zeer geringe spreiding in de deeltjesgrootteverdeling, bijv. met een geometrische standaarddeviatie kleiner dan 1,1.

Voor zover men het een en ander alleen maar theoretisch benaderen kan, heeft men getracht de werkelijkheid zo goed mogelijk na te bootsen door rekening te houden met het feit dat voor de meeste in de praktijk gevonden stofsoorten gebleken is dat de verdeling van de aangetroffen grootte van deeltjes zich meestal goed laat benaderen met een normale = Gaussverdeling van de logaritmen van de deeltjesdiameter. Op die manier kan elke stofsoort gekarakteriseerd worden met behulp van mediaan en geometrische standaarddeviatie. Elke stofhoeveelheid kan opgebouwd gedacht worden uit fracties waarvoor afzonderlijk de depositie per areaal van de luchtwegen en longen berekend kan worden. Integratie hiervan resulteert dan in een effectieve belasting.

Als karakteriserende grootte voor de stofdeeltjes wordt de term mass median diameter (MMD) gebezigd, die nog gecorrigeerd wordt voor mogelijke vormfactoren, zodat als werkeenheden de mass median aerodynamic diameter (MMAD) gehanteerd wordt, ook wel genoemd aerodynamisch equivalent diameter (AED). Dat wil zeggen dat de eigenschappen van een deeltje herleid worden tot die van een sferisch deeltje met dichtheid 1 (vergelijk met EUDS). Een beeld van de samenhang der verschillende karakteriserende grootte-heden wordt gegeven in figuur 2.

5. BIJZONDERE ASPECTEN

Een aantal bijzondere aspecten blijkt van invloed op de opname en depositie van deeltjes, waarvan een aantal voorbeelden nu volgen.

5.1. Stand van het hoofd

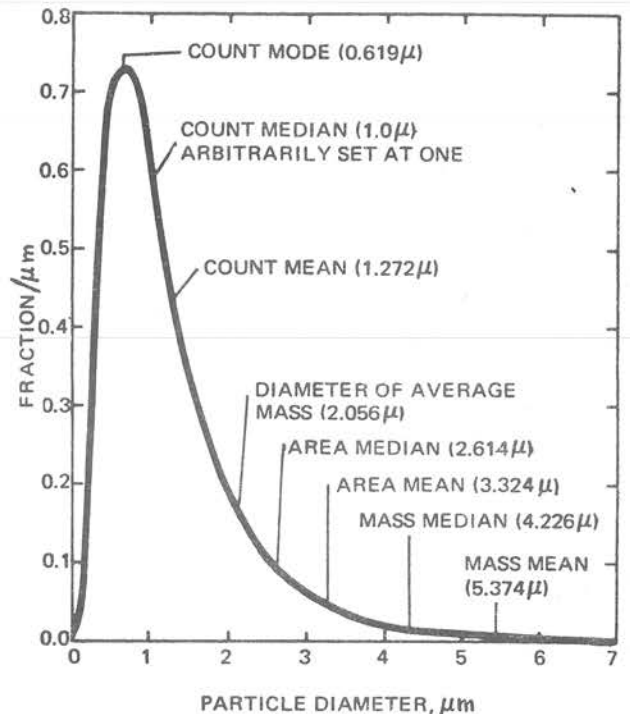
De opname van deeltjes uit de lucht via de neus en de mond kan sterk variëren.

De zgn. entree efficiëntie kan een factor tien verschillen, afhankelijk van windsnelheid en stand van het hoofd in de luchtstroom, zelfs wanneer het gaat om kleine

Figuur 2

Dit is een voorbeeld van een logaritmisch-normale verdeling van een verzameling deeltjes, waarvan 50% van het aantal groter en 50% kleiner is dan $1 \mu\text{m}$ („count median“). De deeltjes die in het grootste aantal aanwezig zijn, hebben een diameter in de orde van $0,6 \mu\text{m}$ („count mode“). Kleine deeltjes hebben veel kleinere massa dan de grotere in de verzameling. Vandaar dat de mediaan voor de massa's der diverse deeltjes sterk beïnvloed wordt door de grotere – dus zware – deeltjes, waardoor die komt te liggen bij ruim $4 \mu\text{m}$ („mass median“).

Wordt er dus gesproken van deeltjes met een bepaalde MMD (Mass Median Diameter), dan kan men bedenken dat in de meeste gevallen het grootste aantal deeltjes van de verzameling ligt rond een diameter die slechts een-achtste tot de helft is van de genoemde diameter, en wel afhankelijk van de spreiding van de deeltjesgrootte.



deeltjes, bijv. in de orde van $5 \mu\text{m}$ (Ogden en Birkett, 1977).

5.2. Neus- versus mondademhaling

Depositie in neus en mond is zeer verschillend en wordt in belangrijke mate bepaald door de flow van de lucht, niet door het ademvolume (Heyder en Rudolf, 1977). Bij een geringe flow, bijv. $125 \text{ m}^3 \text{ sec}^{-1}$ is de efficiëntie van neus en mond praktisch gelijk aan elkaar en reeds groot te noemen. Deeltjes met een diameter in de orde van $0,5 \mu\text{m}$ blijken voor 25% gevangen te worden, deeltjes tegen de $3 \mu\text{m}$ voor ongeveer 80%. Laat men door sneller ademen de flow toenemen, dan gaat wat betreft de neus het vangstpercentage voor deeltjes kleiner dan $1 \mu\text{m}$ terug tot maar de helft, doch het neemt geleidelijk nog met ongeveer 15% toe voor deeltjes groter dan $1 \mu\text{m}$. Voor deeltjes groter dan $3 \mu\text{m}$ nadert de efficiëntie van de neus bijna 100% bij luchtsnelheden van 1 l sec^{-1} .

Voor mondademhaling blijkt het tegenovergestelde het geval te zijn: Het vangstpercentage neemt bij 1 l sec^{-1} sterk af, tot de helft of zelfs een kwart van de efficiëntie van de neus. Voor deeltjes van $1 \mu\text{m}$ laat de mond bij die hoge stroomsnelheden zelfs $7 \times$ zoveel door als de neus.

5.3. Ademvolume en ademnuutvolume

Door Ogden en Birkett (1977) zijn proeven gedaan met deeltjes met een diameter tot $30 \mu\text{m}$. Globaal kan gesteld worden dat de opname van deeltjes uit de lucht (entree efficiëntie) bij toenemende diameter van de deeltjes afneemt, en wel van ongeveer 100% naar 30% als minimum. Deze daling van de opname uit de lucht van grotere deeltjes is het sterkst het geval bij een ademnuutvolume van 20 l min^{-1} . Bij eendebiet van 40 l min^{-1} , zowel als in rust

met 5 l min^{-1} , is de opname absoluut wel groter, doch blijft voor deeltjes groter dan $10 \mu\text{m}$ slechts in de orde van 50-70% van de in de omgevingslucht aanwezige hoeveelheid. Voor kleiner wordende deeltjes loopt dat geleidelijk op naar een opname van ongeveer 100%, zodat voor kleiner wordende deeltjes meetgegevens uit de omgeving steeds representatiever worden voor wat iemand feitelijk inademt. Zelfs de resultaten van een personal air sampler kunnen een iets grotere opname in de ademhalingswegen doen vermoeden dan werkelijk het geval is, tot misschien wel 30%. Omgekeerd: effecten kunnen daadwerkelijk optreden bij lagere concentraties (in het lichaam gebracht) dan de milieumeting doet vermoeden.

In experimenten bij mensen met inhalatie van deeltjes met een diameter tussen $0,2$ en $3,0 \mu\text{m}$, is gebleken dat de totale depositie in luchtwegen en longen voor alle diameters min of meer evenredig toeneemt met het ademvolume, indien de flow constant wordt gehouden (Yu en Taulbee, 1977). Ongeveer hetzelfde gebeurt gevarieerd, doch dan is uiteraard de depositie omgekeerd evenredig met de flow. Relatief is de betekenis van vergroting van het ademvolume groter dan die van verkleining van de flow, vooral voor depositie in de longen. Wil men in bepaalde gevallen de mogelijkheid van depositie minimaliseren, dan dient het ademvolume zo klein mogelijk te zijn, alsmede de flow zo groot mogelijk. Dit is met name van betekenis ingeval het ademvolume de dode ruimte gaat benaderen.

Uit deze proeven is gebleken dat de tracheo-bronchiale depositie bijna niet verandert en de gesignaleerde toenames in depositie vrijwel geheel op rekening komen van vermeerderde depositie in de

Tabel 1
Schematische voorstelling van de tractus respiratorius*

Regionale eenheid	aantal	relatief volume (%)	diameter (mm)	lengte (mm)	doorsnede (cm ²)	lucht-snelheid (cm sec ⁻¹)	verblijftijd (sec)	passerende fractie (%)
Mond	1	4	20	70	3	100	0,07	100
Pharynx	1	4	30	30	7	45	0,07	96
Trachea	1	6	16	110	2	150	0,07	92
1e Bronchus	2	2	10	65	1,6	190	0,03	86
2e Bronchus	12	1	4	30	1,5	200	0,015	84
3e Bronchus	100	1	2	15	3,1	100	0,015	83
4e Bronchus	770	1,5	1,5	5	14	22	0,02	82
Bronchiolus terminalis	$5,4 \times 10^4$	10	0,6	3	170	2	0,15	81
Bronchus respiratorius	$1,1 \times 10^5$	7	0,5	1,5	300	1,4	0,10	72
Ductus alveolaris	$2,6 \times 10^7$	63	0,2	0,2	8000	-	-	65
Saccus alveolaris	$5,2 \times 10^7$		0,3	0,3	-	-	-	-

*Overgenomen uit Hatch en Gross, 1964.

buurt van de alveolaire ruimten. Het maximum daarvan ligt tussen de generaties 15 en 23 van het model van Weibel, dus rond de bronchiolus terminalis en de bronchus respiratorius. De depositie per afgelegde weg belooft daar globaal een 10-voud van die in de hoger gelegen gedeelten. Over het gehele voorliggende traject is de depositie bijna constant voor elke deeltjesgrootte afzonderlijk.

5.4. Variatie in eigenschappen van de luchtwegen

Er blijkt een grote variatie te bestaan in de afmetingen van de luchtwegen, met name de perifere gedeelten na de 15e generatie van Weibel. Deze vaststelling is minder gebaseerd op direct anatomisch onderzoek, dan op indirecte methoden waarmee tegenwoordig depositie en retentie van deeltjes in luchtwegen en longen kunnen worden vastgelegd. Langdurige waarnemingen aan dezelfde individuen hebben aangetoond dat de intra-individuele variantie bij gezonden relatief kleiner is dan de inter-individuele variantie. Zo loopt bijv. de diameter van de eerste toegang tot de alveolaire ruimten uiteen met een factor 2 tot 3 (minimum ~ 300 μ m en maximum ~ 790 μ m).

Er blijkt echter een nog veel grotere spreiding aanwezig in de anatomische factoren die in het tracheobronchiale gebied (bijv. Weibel generatie 1 tot 17) de netto depositie bepalen. Met radio-actief-gelabelde

aerosols, waarvan de activiteit onmiddellijk na depositie en vervolgens na eliminatie via het trilhaarepithel na bijv. 24 uur gemeten kan worden, wordt de hoeveelheid deeltjes geschat die in de luchtwegen is gekomen. Wat in de alveolen is achtergebleven, zowel als wat uitgedemd en daarbij gemeten is, is per se door de luchtwegen gepasseerd, de rest aldaar gedeponeerd.

Op deze manier zijn proeven gedaan met uiteenlopende deeltjesdiameters, waarvan de depositie nogal verschillend moet zijn, gezien de theorieën over de inwerkende krachten. In de praktijk blijkt voor het tracheo-bronchiale gebied het effectief echter niet veel uit te maken of deeltjes van 2,5 of 12,5 μ m worden ingeademd, want de overall-efficiëntie blijft min of meer constant (vergelijk het ICRP-model, figuur 1). N.B.: Dit zegt uiteraard niets over de generatie van de bronchiaalboom, dus de plek waar bijv. een maximum aan depositie plaatsvindt. Hiervoor geldt wel in zijn algemeenheid: Hoe groter deeltje, hoe eerder gedeponeerd.

In tegenstelling tot de grote reproduceerbaarheid van uitkomsten per individu, met name bij niet-rokende gezonde personen, is de inter-individuele variatie zeer groot en lopen de eigenschappen van de luchtwegen die de depositie effectief bepalen, wel een factor 10 of zo uiteen (de variatiecoëfficiënt blijkt nl. in de orde van 0,5 tot 0,6

te zijn in de onderzoeken zoals die zijn uitgevoerd door Palmes en Lippmann (1977). Zie tabel 2.

5.5. Roken en bronchitis

Bij rokers van sigaretten is het onderlinge verschil tussen de individuen nog groter: de variatiecoëfficiënt is in de orde van 0,7. Daar staat tegenover dat de roker wat betreft zijn eigen tracheobronchiale depositiekarakteristiek wel vrij consistent is, en wel gelijk aan de niet-roker (Palmes en Lippmann, 1977). Zie tabel 2.

In beide opzichten zeer variabel en dus moeilijk voorspelbaar zijn echter de effectieve depositie bepalende eigenschappen van de luchtwegen van lijdende aan bronchitis. Zij laten een inter-individuele variantie zien die praktisch gelijk is aan die van rokers, en vertonen daarbij tevens een intra-individuele spreiding die tweemaal zo groot is als van de gezonde en de roker.

Deze bevindingen laten zien dat, alle theoretische modellen ten spijt, de voorspelbaarheid van de depositie van deeltjes per individu nog een hachelijke onderneming is. Gezien de redelijke tot goede reproduceerbaarheid van uitkomsten bij niet aan bronchitis lijdende personen, dient overwogen te worden methoden te ontwikkelen om als routine bij aanmerking komende personen te kunnen testen welke hun eigen depositiekarakteristiek is wat betreft luchtwegen en longen, en wel

Tabel 2
Variabiliteit in Tracheobronchiale deeltjes depositie parameter (\bar{y}) bij mensen *

Groep	aantal personen	aantal inhalatieproeven	parameter-waarde \bar{y} ($\times 10^3$)	variatie-coëfficiënt (alle proeven)	aantal pers. met meervoud. proeven	gemidd. intra-individuele variat. coëff.
niet rokers	26	104	2.28	0.57	20	0.28
rokers (sigaretten)	46	132	3.28	0.71	42	0.29
bronchitis patiënten	6	14	17.15	0.66	6	0.55

* Overgenomen van Palmes en Lippmann, 1977.

Tabel 3

Involed van hygroscopie en deeltjesgrootte op de plaats van depositie en op de gedeponeerde hoeveelheid deeltjes (%) bij neusademhaling*

deeltjesgrootte (μm)	0,6		2		6		20	
hygroscopie	+	0	+	0	+	0	+	0
neus	16	9	31	35	67	64	95	95
bovenste luchtwegen	0	0	2	0	8	1	5	2.5
lagere luchtwegen	15	9	39	13	20	20	0	2.5
long	25	9	24	20	5	12	0	0
totaal	56	27	96	68	100	97	100	100

* Overgenomen uit H. D. Landahl, 1972.

over een relevant bereik van deeltjesgrootten. Dat het voorlopig niet eenvoudig zal zijn zoiets routinematig uit te voeren, ligt voor de hand.

5.6. Elektrische lading

Hoewel aanvankelijk gedacht is dat de lading van deeltjes geen grote invloed op de depositie zou hebben, is gebleken dat voor betrekkelijk lichte deeltjes met een diameter tussen 0,3 en 1,1 μm het hebben van een elektrische lading de depositie met 15-30% kan doen toenemen (Melandri e.a., 1977). Het effect is alleen afhankelijk van de hoeveelheid elektrische lading. Het is onafhankelijk van de deeltjesconcentratie. Het is de vraag of deze waarneming algemene betekenis heeft, omdat dit verschijnsel alleen nog maar gedemonstreerd is voor die deeltjes waarvan nu eenmaal bekend is dat de andere er op inwerkende krachten minimaal effect hebben (rond 0,5 μm diameter minimum depositie).

5.7. Hygroscopie

Een belangrijke en veel over het hoofd geziene eigenschap van deeltjes is het vermogen vocht op te nemen. Het al dan niet hygroscopisch zijn van een deeltje bepaalt in grote mate de depositiekans en het depositie-areal. Bekend voorbeeld is keukenzout, waarvan zeer fijne kristaldeeltjes tijdens een 4 seconden durende in- en uitademing (waarbij ze dus verkeren in een milieu met relatieve vochtigheid in de buurt van 95%) in diameter groeien tot het 7-voudige van de oorspronkelijke afmeting, hetgeen betekent dat hun massa 350 \times zo groot is geworden. Dit heeft grote gevolgen, met name voor de invloed van de zwaartekracht en van traagheidskrachten (Dautrebande en Walkenhorst, 1961). Voor grote deeltjes (bijv. 20 μm), die toch voor bijna 100% in de neus worden gevangen, maakt dit niet veel uit.

Voor deeltjes in de orde van 6 μm , die voor $\frac{2}{3}$ in de neus gevangen worden, verlegt het depositiepatroon zich, nl. vanuit de lager gelegen delen naar hogerop. Bij nog kleinere deeltjes, bijv. 2 μm diameter, waarvoor het belangrijkste depositie-areal de alveolaire ruimten zijn met zo'n 20% depositie van de totale ingeademde hoeveelheid deeltjes en maar 13% in de luchtwegen vlak daarvoor, verdrievoudigt deze laatste tot 39%, terwijl de alveolaire depositie ook nog iets toeneemt, nl. tot 24%. Effectief betekent dit dat de totale

depositie voor dergelijke deeltjes bijna 100% wordt en hygroscopie de lokale depositiekans kan doen toenemen tot het dubbele of drievoudige. Voor deeltjes die nog kleiner zijn, bijv. 0,2 μm diameter, geldt hetzelfde.

5.8. Vezelvorm

Een geheel ander, eveneens zeer specifiek aspect van deeltjes, wordt gevormd door een extreem op het gebied van vormfactoren, te weten de vezelvorm.

Vezels worden behalve door de drie besproken krachten ook tot depositie gedwongen door interceptie, oftewel het blijven haken van een gedeelte van de vezel aan de wand. Het is ook van betekenis of een vezel gekronkeld is of recht, want de eerste maken min of meer willekeurige bewegingen, terwijl de rechte vezels meer de stroomrichting behouden. Hierdoor wordt verklaard dat voor rechte vezels de depositie in de longen ongeveer 2 \times zo groot is als voor onregelmatig gevormde vezels, wier depositie juist in de luchtwegen weer groter is.

In Zuid-Afrika zijn opmerkelijke verschillen gevonden tussen het voorkomen van een bijzondere vorm van borstvlies- en longkanker (mesothelioma) bij mijnwerkers in Transvaal en in het noordwesten van de Kaapprovincie. Het gedolven materiaal is ogenschijnlijk gelijk, te weten crocidoliet, doch de frequentie van de maligne aandoening is in de Kaapprovincie veel hoger. Inmiddels is gebleken dat de vezels van de delfstof uit de Kaapprovincie 3 \times zo kort en 3 \times zo dun zijn als die in Transvaal, nl. globaal slechts 6 μm lang en 0,06 μm dik. De massa is dus wel 27 \times zo klein, en de kans op interceptie in de luchtwegen veel kleiner dan van de grotere vezels.

De kans op doórdringen in de periferie is daardoor navenant groter (Timbrell, 1972).

Dit betekent dat ook in onze eigen omgeving, waar meer belangstelling voor asbest in het milieu is ontstaan, de aandacht ook gericht moet worden op de detectie van zeer kleine vezels, te weten met een lengte van slechts enkele μm 's en een dikte van slechts enkele honderdsten μm 's, wil men komen tot een reële schatting van het risico voor het optreden van mesothelioma. Het is daarbij echter nog geheel de vraag in

hoeverre deze aandoening ook maar enigermate afhankelijk is van het aantal gedeponeerde vezels.

6. SLOT

Uit een en ander moge duidelijk zijn geworden dat in grote trekken een redelijk goed inzicht bestaat in de factoren die de depositie van deeltjes in de luchtwegen en longen bepalen.

Het voorspellen van de deposities, het depositie-areal en de mogelijk daarmee verbonden reacties van het lichaam, zal voorlopig een zaak blijven van schatten met grote onzekerheden. Dat is jammer, want er is grote vraag naar dosis-effect relaties en expositie-respons relaties.

Het zal duidelijk zijn dat stofmeetgegevens zonder karakteristiek van de deeltjesgrootte verdeling onbruikbaar zijn. Dit geldt voor vraagstukken zowel op het gebied van binnenlucht als van buitenlucht. Tenslotte moge hier de nadruk erop worden gevestigd dat men bij het vergelijken van dierexperimenten onderling evenals bij het extrapoleren van dierlijke uitkomsten naar de mens, zich goed rekenschap moet geven van het verschil of de overeenkomst in bouw en dimensies van luchtwegen en longen. De beagle-hond blijkt voor kleine deeltjes, die voornamelijk in het alveolaire gebied worden gedeponerd, redelijk met de mens vergelijkbare gegevens op te leveren, mits gecorrigeerd wordt voor ademfrequentie (21 i.p.v. 15) en kleinere afmetingen van de alveolen (minder dan 100 μm toegangswijdte i.p.v. ongeveer 150 μm bij de mens).

Overigens blijkt het mogelijk vrij direct vergelijkingen te maken tussen de ademhalingsorganen van de mens en die van een ezelsort die de laatste tijd wel eens voor depositieproeven wordt gebruikt. Anatomie en fysiologie van het betreffende orgaansysteem vertoont grote overeenkomsten.

Volgens gedragswetenschappelijke onderzoekers zou dit niet het enige punt van overeenstemming tussen beide soorten zijn.

Mogelijk kan aan deze vaststelling een argument ontleend worden om experimenteel onderzoek in Nederland op het gebied van depositie en retentie van deeltjes in de luchtwegen bij mensen te bevorderen.

7. AANBEVOLEN HANDBOEKEN, MONOGRAFIEËN EN CONGRES- VERSLAGEN:

Davies, C. N. (Ed.). *Inhaled particles and vapours*. London, Pergamon Press, 1961.
Davies, C. N. (Ed.). *Inhaled particles and vapours II*. London, Pergamon Press, 1967.

EPA, *Air quality criteria for particulate matter*. Washington, U.S. Department of Health, Education, and Welfare; National Air Pollution Control Administration (thans: Environmental Protection Agency - EPA), 1969. NAPCA Publ. No. AP-49.

Hatch, T. F. and P. Gross, *Pulmonary deposition and retention of inhaled aerosols*. New York, Academic Press, 1964.

ICRP - Task group on lung dynamics. *Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract*. *Hlth. Phys.* 12 (1966), 173-207.

Mercer, T. T., P. E. Morrow and W. Stöber. *Assessment of airborne particles (fundamentals, applications, and implications to inhalation toxicity)*. Springfield, Ill., Thomas, 1972.

Muir, D. C. F. (Ed.). *Clinical aspects of inhaled particles*. London, Heinemann, 1972.

Walton, W. H. (Ed.). *Inhaled Particles III*. London, Unwin, 1971.

Walton, W. H. (Ed.). *Inhaled Particles IV*. Oxford, England, Pergamon Press, 1977.

Weibel, E. R. *The morphometry of the human lung*. New York, Academic Press, 1963.

7.1. Overige geciteerde literatuur:

Beeckmans, J. M. *The deposition of aerosols in the respiratory tract*. *Canad. J. Physiol. Pharmacol.* 43 (1965), 157-172.

Dautrebande, L. und W. Walkenhorst. *Ueber die Retention von Kochsalzteilchen in den Atemwegen*. In: *Inhaled particles and vapours*; ed. C. N. Davies. London, Pergamon Press, 1961.

Heyder, J., and G. Rudolf. *Deposition of aerosol particles in the human nose*. In: Walton 1977, 107-125.

Landahl, H. D. *The effect of gravity, hygroscopicity, and particle size on the amount and site of deposition of inhaled particles, with particular reference to hazard due to airborne viruses*.

In: Mercer 1972, 421-428.

Ogden, T. L., and J. L. Birkett. *The human head as a dust sampler*. In: Walton 1977, 93-104.

Melandri, C., e.a. *On the deposition of unipolarly charged particles in the human respiratory tract*. In: Walton 1977, 193-200.

Palmes, E. D., and M. Lippmann. *Influence of respiratory air space dimensions on aerosol deposition*. In: Walton 1977, 127-135.

Timbrell, V. *Inhalation and biological effects of asbestos*. In: Mercer e.a. 1972, 429-441.

Tyndall, J. *On dust and disease*. *Proc. roy. Inst.* 6 (1870) 1.

Yu, C. P. and D. B. Taulbee. *A theory of predicting respiratory tract deposition of inhaled particles in man*. In: Walton 1977, 35-46.