

E 487

G.TNO

INSTITUUT VOOR MILIEUHYGIENE
EN GEZONDHEIDSTECHNIEK TNO

publikatie nr. 591

DELFT-SCHOEMAKERSTRAAT 97-POSTBUS 214

77 Hoibu

DEPOSITIE VAN DEELTJES IN LUCHTWEGEN EN LONGEN

Bibliotheek Hoofdkantoor TNO
's-Gravenhage

P.E. Joosting

22 FEB. 1977

1. Inleiding

Bij de bestudering van allergie en hyperreactiviteit van de luchtwegen met betrekking tot de betekenis van ingeademde deeltjes, is het goed te bedenken dat enerzijds de respons van het lichaam intrinsiek gerelateerd is aan biologische eigenschappen van het individu, anderzijds de extrinsieke factoren voor het oproepen van de respons of het teweegbrengen van een effect, gelegen zijn in de eigenschappen van het ingeademde agens. Bij deeltjes wordt de respons of het effect behalve door de chemisch-biologische eigenschappen ervan, in belangrijke mate bepaald door de plaats waar ze terechtkomen: het depositie-areaal. Daarmee is niet gezegd dat dit tevens het respons-areaal behoeft te zijn, of te wel het gebied waar de direct of indirect opgeroepen respons zich manifesteert.

Het gedrag van deeltjes in de luchtwegen wordt door fysische wetten bepaald en is het resultaat van de interactie tussen massa en afmetingen van een deeltje, vorm van de luchtwegen en karakteristieken van de luchtstroom, alsmede 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 theoretische benadering en bevindingen in de praktijk.

Wat betreft het onderwerp retentie, speciaal van betekenis voor de stralingshygiëne, blijkt men nog verre van overeenstemming verwijderd. Over de eliminatiemechanismen en de wegen waarlangs die zich voltrekken, alsmede de factoren die daarop van invloed zijn, is voorlopig nog zoveel tegenstrijdigs als informatie beschikbaar, dat hier tenslotte is afgezien van een nadere bespreking van het onderwerp retentie. Zijdelings komt een enkel aspect ervan wel ter sprake.

2. Deeltjes als begrip en krachten die erop inwerken

Onder het begrip deeltjes valt in dit geval alles wat in vaste of vloeibare toestand in de lucht is gedispergeerd en wat door zijn geringe massa geruime tijd in suspensie blijft. Men spreekt ook wel van aerosol, hoewel er geen algemeen aanvaarde definitie is van de bovengrens voor de deeltjesgrootte die men daaronder wil vatten (zie figuur 1., overgenomen uit Hatch en Gross, 1964).*

Een sferisch deeltje van bijv. 50 μm diameter (dat men soms nog wel tot de aerosols rekent) met een dichtheid van 1, heeft een valsnelheid van ongeveer 8 cm sec^{-1} , of tewel een zeer korte verblijftijd in een bepaalde luchtlaag. Een deeltje van 5 μm diameter (dus 10x zo klein) heeft een valsnelheid die

* figuren en tabellen na literatuuropgaven.

100x zo klein is, of tewel een verblijftijd van bijna 2 minuten in een luchtlaag van 8 cm dikte. Het eerstgenoemde deeltje van 50 μm is reeds na 1 sec daaruit verdwenen.

Uit wat volgen gaat, zal blijken dat deeltjes kleiner en veel kleiner dan ongeveer 1 μm een geheel andere betekenis hebben dan die welke groter zijn dan ongeveer 3 μm . Hoe groot de betekenis van deeltjesgrootte is voor het oproepen van een respons, blijkt ook uit de soort provocatieproeven, gedaan door Am-
dur en Corn (1963), waaraan figuur 2 is ontleend.

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 moderne termen: er had depositie plaats gehad. Dat wil zeggen dat deeltjes zich ten opzichte van de zich bewegende in- en uitgeademde luchtkolom hebben kunnen verplaatsen, zó 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 plaats en zijn, met name in larynx en trachea, waar turbulenties optreden, zodat deeltjes zich niet alleen axiaal verplaatsen. Ook vaak na elke carina is er geen zuiver laminaire stroming. Toch geldt voor het buizensysteem als geheel dat het stroomprofiel redelijk laminair is, met telescopische acceleraties van centrale t.o.v. perifeer zich in de doorsnede bewegende kokermassa's.

Onafhankelijk van de in de luchtwegen bestaande luchtstromen werken drie verschillende krachten in op een aanwezig deeltje. Het zijn de zwaartekracht, traagheidskrachten, en diffusiekrachten of tewel Brownse beweging. Deze zijn constant werkzaam, in de ademplucht zowel als het functionele residu, 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 waarbij de verblijftijd in de luchtwegen (maximaal 4 seconden) bepalend wordt voor het effect van de inwerkende krachten. Het gaat daarbij vooral om zwaartekracht en diffusiekrachten.

2.1. Betekenis van de zwaartekracht

Het effect van de invloed van de zwaartekracht, uitgeoefend op een deeltje, is afhankelijk van de 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 (vergelijk het reeds gegeven voorbeeld van 50 en 5 μm diameter) 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 gro-

ter dan 20 μm en kleiner dan 1 μm diameter worden deze samenhangen minder eenvoudig.

Ook speelt de vorm een rol van betekenis en de uitwendige bouw of het oppervlak van het deeltje. Zo zullen grof gevormde deeltjes of aggregaten sedimenteren alsof het deeltje kleiner was, dus een geringere massa had. In zulke gevallen tracht men de afmetingen van het aggregaatvormige deeltje te vervangen door de zgn. aerodynamische diameter of tewel de diameter van een gelijkwaardig sferisch deeltje, en dan 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 daar 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 eliminatiemechanisme werkt bovenin vermoedelijk minder efficiënt).

2.2. Betekenis van traagheidskrachten

Traagheidskrachten zijn telkens aan de orde wanneer de stroomrichting van het medium lucht verandert. Dit is het geval in de nasopharynx en bij elke carina waar de 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 (1963) 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 de deeltjes zich éénzijdig ten opzichte van de as te verplaatsen en eventueel even voorbij de carina wandstandig te worden. Bepalend voor deze deviatie is de snelheid op het moment van afbuiging van de luchtstroom, de hoekverandering ervan, alsmede de dichtheid en het kwadraat van de diameter van het deeltje. De uitslingerende kracht tengevolge 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 zwaartekracht en traagheidskrachten, waardoor het reeds gesignaleerde verschijnsel van relatief geringe depositie in de bovenste gedeelten van de longen nog eens bevestigd wordt.

2.3. 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 vóórkomen 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 vierkantswortel van de verblijftijd in de betreffende ruimte. Belangrijk is uiteraard ook de afstand die afgelegd moet worden, of tewel 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 sigarettenrook 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 éne 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% van de deeltjes dan gedeponereerd wordt. Bij deeltjes die tweemaal zo groot zijn, dus $0.1 \mu\text{m}$ in diameter met een 8x 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 tengevolge van diffusie en zwaartekracht tezamen 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 $10x$ zo groot deeltje ($5 \mu\text{m}$) de invloed van de zwaartekracht $75x$ zo groot, van de diffusiekrachten echter maar $4x$ zo klein. Omgekeerd is voor een $10x$ zo klein deeltje ($0.05 \mu\text{m}$) de invloed van diffusiekrachten wel $30x$ zo groot en de invloed van de zwaartekracht $6x$ 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.

3. Longmodel en depositiemodellen

Wil men de praktische betekenis van dit alles enigermate afschatten, dan moet men de beschikking hebben over exacte informatie omtrent de omstandigheden en de dimensies waarbinnen de drie genoemde 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 International 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 enige elementaire en verfijnende aanvulling gekregen door het in 1963 gelanceerde model inzake details van de longanatomie van Weibel, 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. Een zeer bruikbaar overzicht van het een en ander wordt gegeven in de monografieën van Hatch en Gross (1964), ICRP (1966), EPA (1969) en Muir (1972).

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 dichotoom blijven splitsen, zodat uit een buis met een doorsnede van ongeveer 2 cm^2 ongeveer 20 cm verderop wel 5500 bronchioli terminales zijn ontstaan met een doorsnede van in totaal 170 cm^2 . Hier houdt de eigenlijke luchtweg zo'n beetje op en begint een buizensysteem dat meer tot

het alveolaire gebied gerekend kan worden. Dit is in de buurt van de 17e - 18e generatie van Weibel. Daarna gaat dit vertakkingssysteem nog een aantal dichotomieën door, waardoor bijv. het aantal saccus alveolares wel 1000x zo groot is als dat der bronchioli terminales en de doorsnede op die hoogte ook nog eens 100x zo groot is geworden (zie tabel 1, overgenomen uit Hatch en Gross, 1964).

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 1e en 2e 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.

Voorts moet men zich realiseren dat het ademvolume slechts voor een gedeelte, zeg gemiddeld in de orde van 60-70%, de voorhoven van de alveolaire ruimten bereikt en binnentreedt. Men haalt adem op een individueel verschillend en van 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 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 of tewel 12 seconden, bij zware arbeid 1 cyclus of tewel 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 meer. Dit is voldoende tijd voor deeltjes die daar terecht zijn gekomen, om te sedimenteren en voor relatief 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 grotendeels laminair zijn. Alleen na passage van de stembanden zijn bij inademing turbulenties aanwezig over het traject van de trachea, gevolgd door telkens kleine gedeelten aansluitend op de splitsingen in voornamelijk de eerste generaties. De zogenaamde Eddy diffusie is praktisch 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 luchtcylinders beweegt niet tot nauwelijks, terwijl de grootste axiale verplaatsing inderdaad in de as van de luchtstroom plaatsvindt. Dit veroorzaakt een soort pijlpunt-effect en diep axiaal doordringen van de kern van telescopisch bewegende luchtmantels tot in het alveolaire gebied. 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 bolus in zijn oorspronkelijke compositie niet meer terugvindbaar vanwege de van nature reeds bestaande on-

gelijkmatige verdeling van de alveolaire ventilatie over bijv. hogere en lagere gedeelten van de longen.

Dit verklaart o.m. dat bij uitademing in het laatste gedeelte van de expiratielucht praktisch geen deeltjes meer worden aangetroffen: niet omdat alles tenslotte gedeponereerd zou zijn, doch doordat de luchtwegen als het ware nog eens worden 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 langere verblijftijd de lucht pas weer wordt uitgeademd. Dit is namelijk van de longtoppen afkomstige lucht.

Aan de hand van de genoemde theorieën zijn depositiemodellen ontworpen voor verschillende deeltjesgrootten en de drie belangrijkste gedeelten van de luchtwegen en longen, te weten:

- neus en mond,
- luchtwegen in engere zin, alleen dienende voor luchttransport en waaruit gedeponereerde deeltjes verwijderd kunnen worden met behulp van trilhaarepitheel en slijmtapijt,
- longen of tewel het gedeelte waaruit deeltjes slechts langzaam verwijderd kunnen worden door middel van macrophagen en lymfatische sluipwegen.

In figuur 3 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. NB. De drie trajecten zijn onafhankelijk van elkaar en geven de kans weer zonder inacht nemen van de hoeveelheid die reeds gedeponereerd 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 zeer efficiënt door neus en mond worden gevangen. Deze figuur illustreert de in de aanvang gemaakte opmerking over de relatieve betekenis van soorten deeltjes, depositie-areaal en te verwachten respons.

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 theoretische 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, of tewel 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 = Gauss-verdeling 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 frakties 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 aerodynamic 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 grootheden wordt gegeven in figuur 4.

4. Bijzondere aspecten

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

Opname van deeltjes uit de lucht via mond- en neusademhaling wordt beïnvloed door stand van het hoofd, luchtbeweging en ademminuutvolume (zie figuur 5). Globaal kan gesteld worden dat de opname van deeltjes uit de lucht afneemt bij toenemende diameter (in het gebied van 0-30 μm), en wel van 100% naar 30% als minimum. Deze daling van de opname uit de lucht van grotere deeltjes is het sterkste het geval bij een ademminuutvolume van 20 l min^{-1} . Bij een debiet 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 μm 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 100%, zodat voor kleiner wordende deeltjes meetgegevens uit de omgeving steeds representatiever worden voor wat iemand feitelijk inademt. Zelfs een personal air sampler kan derhalve gezien worden als een bron van overwaardering in de orde van misschien wel 30%. Omgekeerd: effecten kunnen daadwerkelijk optreden bij lagere concentraties (in het lichaam gebracht) dan de milieumeting doet vermoeden.

Depositie in neus en mond is zeer verschillend en wordt in belangrijke mate bepaald door de flow van de lucht, niet door het ademvolume (zie figuur 6).

Bij een geringe flow, bijv. 125 $\text{cm}^3 \text{sec}^{-1}$, 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 7x zoveel door als de neus.

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 (zie figuur 7). Ongeveer hetzelfde gebeurt indien het ademvolume constant wordt gehouden en de flow wordt 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 (vergelijk figuur 8). 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-broncheale depositie bijna niet verandert en de gesignaleerde toenames in depositie vrijwel geheel op rekening komen van vermeerde depositie in de buurt van de alveolaire ruimten (zie figuur 9). 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.

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, als 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 doorsnede van de eerste toegang tot de alveolaire ruimten uit één met een factor 2 tot 3 (minimum $300 \mu\text{m}$ en maximum $790 \mu\text{m}$).

Er blijkt echter een nog veel grotere spreiding aanwezig in de anatomische factoren die in het tracheobroncheale gebied (zeg 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 achter gebleven, zowel als wat uitgeademd en daarbij gemeten is, is per se door de luchtwegen gepasseerd, de rest aldaar gedeponereerd.

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 tracheobronchiale gebied het effectief echter niet veel uit te maken of deeltjes van 2.5 of 12.5 μm worden ingeademd, want de overall-efficiëntie blijft min of meer constant (vergelijk het ICRP-model, figuur 2). NB. 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 gedeponereerd.

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 uitéén (de variatie-coëfficiënt blijkt nl. in de orde van 0.5 of 0.6 te zijn).

Bij rokers van sigaretten is het onderlinge verschil tussen de individuen nog groter: de variatie-coëfficiënt is in de orde van 0.7. Daar staat tegenover dat de roker wat betreft zijn eigen tracheobroncheale depositie karakteristiek wel vrij consistent is, en wel gelijk aan de niet-roker.

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 in aanmerking komende personen te kunnen testen welke hun eigen depositie karakteristiek is wat betreft luchtwegen en longen, en wel over een relevant bereik van deeltjesgrootten. Dat het voorlopig niet eenvoudig zal zijn zoiets routinematig uit te voeren, ligt voor de hand.

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. Het effect is alleen afhankelijk

van de hoeveelheid elektrische lading. Het is onafhankelijk van de deeltjes concentratie. 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 μ m diameter minimum depositie).

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-areaal. 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 350x zo groot is geworden. Dit heeft grote gevolgen, met name voor de invloed van de zwaartekracht en van traagheidskrachten (zie figuur 10).

Voor grote deeltjes (bijv. 20 μ m), die toch voor bijna 100% in de neus worden gevangen, maakt dit niet veel uit, zoals blijkt uit tabel 3. Voor deeltjes in de orde van 6 μ m, die voor 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 μ m diameter, waarvoor het belangrijkste depositie-areaal de alveolaire ruimten zijn met zo'n 20% depositie van de totale ingeademde hoeveelheid deeltjes en maar 13% in de luchtwegen vlak daarvóór, 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 μ m diameter, geldt hetzelfde.

Dit aspect van de onvoorspelbaarheid van het depositieareaal indien deeltjesgrootte en hygroscopische eigenschappen niet precies bekend zijn, heeft uiteraard vitale consequenties voor bepaalde diagnostische en therapeutische gebruiken, zoals provocatietests en medicamenteuze sprays.

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, of te wel 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 2x zo groot is als voor onregelmatig gevormde vezels, wier depositie

juist in de luchtwegen weer groter is.

Bekend is dat in Zuid-Afrika grote verschillen worden gevonden tussen het vóórkomen van mesothelioma bij mijnwerkers in Transvaal en in het Noord-Westen 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 3x zo kort en 3x zo dun zijn als die in Transvaal, nl. globaal slechts 6 μm lang en 0.06 μm dik. De massa is dus wel 27x zo klein, en de kans op interceptie in de luchtwegen veel kleiner dan van de grotere vezels. De kans op dórdringen 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 in de eerste plaats 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.

Tenslotte moge nog eens benadrukt worden 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 gedeponeerd, 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).

Een betrekkelijk directe vergelijkingsmogelijkheid blijkt overigens te bestaan tussen de organen van mens en in de laatste tijd nog wel eens gebruikte ezelsorten, een vaststelling waarover een wetenschappelijk geïnteresseerd en ethologisch georiënteerd onderzoeker het eerste moment niet verbaasd zal zijn.

Slotopmerking

In de voorgaande tekst zijn terloops reeds enkele opmerkingen gemaakt op het gebied van deeltjesgrootte, depositie en respons. Hieraan zouden de volgende vragen en stellingen in het kader van dit symposium kunnen worden toegevoegd.

Is het mogelijk aan de hand van bestaande kennis op het gebied van neurovegetatieve mechanismen, die een rol spelen bij het teweegbrengen van een respons, anatomisch of topografisch begrenzings- en te geven van empirische receptor-arealen en respons-arealen?

Is de tijd, die deeltjes na depositie doorbrengen op het oppervlak van de luchtwegen, van betekenis voor het ontstaan van allergie, het oproepen van allergische reacties, of is die relevant in het licht van hyperreactiviteit?

Tenslotte: Het is eigenlijk volstrekt noodzakelijk om altijd de deeltjesgrootte te bepalen van de fracties waaruit via gestandaardiseerde methoden een allergeen geëxtraheerd wordt. In de laatste door de Wereldgezondheidsorganisatie op dit gebied verstrekte voorschriften wordt totaal niet gerept over deeltjesgrootte-verdelingen van een allergeen agens, hetgeen een grote tekortkoming is. In een recente publicatie uit een op dit gebied toonaangevende school (Pepys en Hutchcroft, 1975) wordt er evenmin aandacht aan besteed. Vermoedelijk blijven een aantal onbegrepen, doch eenvoudig verklaarbare zaken op het gebied van overgevoeligheidsreacties daardoor onnodig in nevelen gehuld.

Aanbevolen handboeken, monografieën en congresverslagen:

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

Overige geciteerde literatuur

- Amdur, M.O. and M. Corn. The irritant potency of zinc ammonium sulfate of different particle sizes. *Amer. industr. Hyg. Ass. J.* 24 (1963) 326-333
- 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
- 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: Assessment of airborne particles (fundamentals, applications, and implications to inhalation toxicology); eds. T.T. Mercer, P.E. Morrow and W. Stöber. Springfield, Ill., Thomas, 1972
- Pepys, J. and B.J. Hutchcroft. Bronchial provocation tests in etiologic diagnosis and analysis of asthma. Amer. Rev. resp. Dis. 112 (1975) 829-859
- Timbrell, V., Inhalation and biological effects of asbestos. In: Assessment of airborne particles (fundamentals, applications, and implications to inhalation toxicology). eds. T.T. Mercer, P.E. Morrow and W. Stöber. Springfield, Ill., Thomas, 1972
- Tyndall, J. (1870), On dust and disease. Proc. roy. Inst. 6 (1870) 1.

Tabel 1.
Overgenomen uit Hatch en Gross (1964).

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)	verblijf- tijd (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	—	—	—	—

 VARIABILITEIT IN TRACHEOBRONCHIALE DEELTJES DEPOSITIE PARAMETER (Y) BIJ MENSEN [⊗]

Groep	aantal personen	aantal inhalatie- proeven	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 patienten	6	14	17.15	0.66	6	0.55

⊗ Nog niet officieel gepubliceerde resultaten, medegedeeld door E.D. Palmes en M. Lippmann tijdens B.O.H.S. Fourth International Symposium on Inhaled Particles and Vapours, Edinburgh, 22-26 September, 1975.

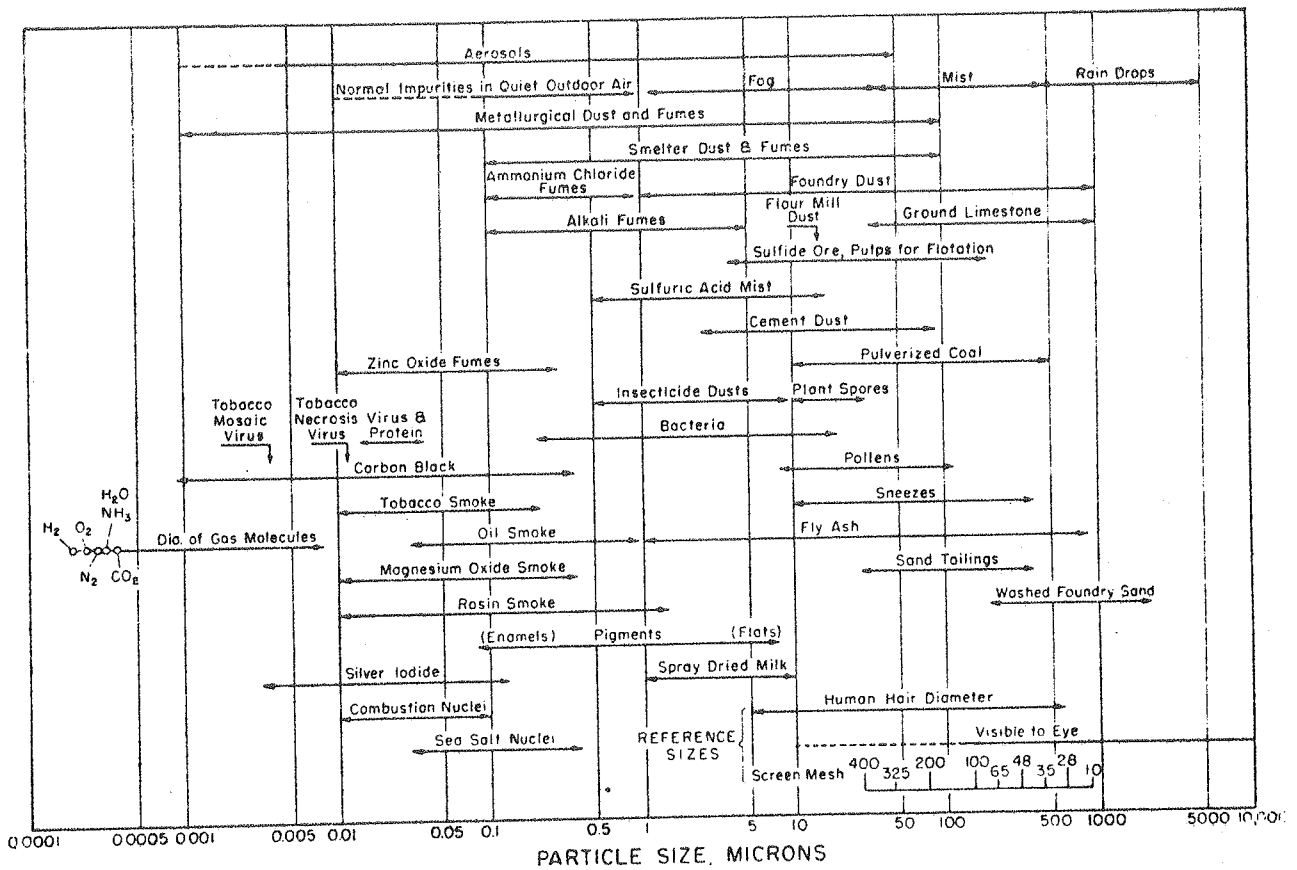
Tabel 2.

Invloed van hygroscopie en deeltjesgrootte op de plaats van depositie en op de gedeponeerde hoeveelheid deeltjes (%) bij neusademhaling ^x)

deeltjesgrootte (μ m)	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

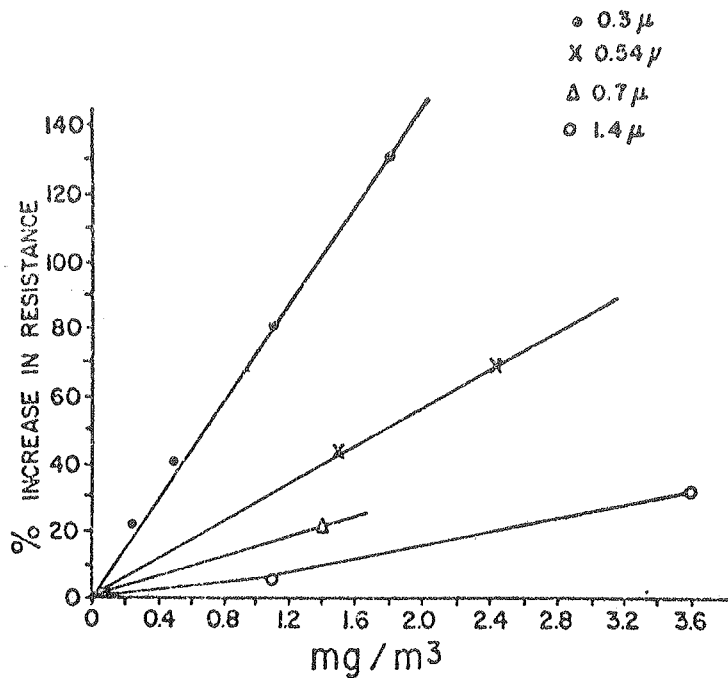
^x) overgenomen uit H.D. Landahl (1972).

Tabel 3.



Figuur 1.

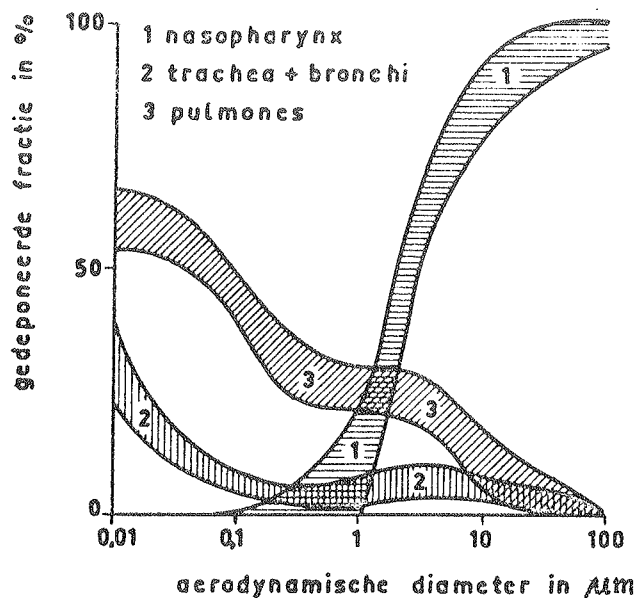
Hier worden een aantal trajecten van deeltjesgrootte voor diverse partikels getoond. Het optimum voor depositie in het alveolaire areaal ligt rond 1 μm . Het gebied van schadelijke deeltjes reikt van globaal 0.01 tot 10 μm . Dat is dus hetzelfde traject als door virussen en bacteriën wordt bestreken. Sigarettenrook ligt ook in dat gebied. Wat men aan deeltjes in de buitenlucht vindt, bestrijkt een zeer uitgebreid scala. (Hatch en Gross, 1964).



Figuur 2.

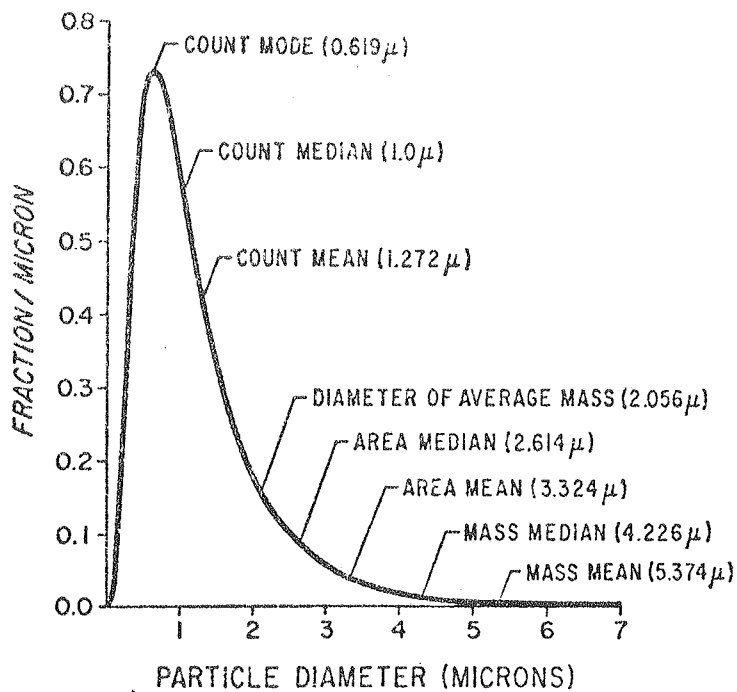
Experimenten met caviae, waarbij de toename in ademweerstand gemeten is als respons op aerosols van zinkammoniumsulfaat met uiteenlopende deeltjesgrootte (bij overigens gelijke doses), laat zien hoe de respons progressief toeneemt bij kleiner worden van de deeltjes (Amdur en Corn, 1963). Dit roept vragen op over de betekenis van het depositie-areaal, indien dat verschillend zou blijken, voor het oproepen van de respons. Ook, in hoeverre het aantal prikkels per areaal belangrijker zou kunnen zijn dan de hoeveelheid agens per depositieplek of per contact met een receptor.

In deze richting is doelgericht onderzoek gewenst.



Figuur 3.

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-broncheale 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.

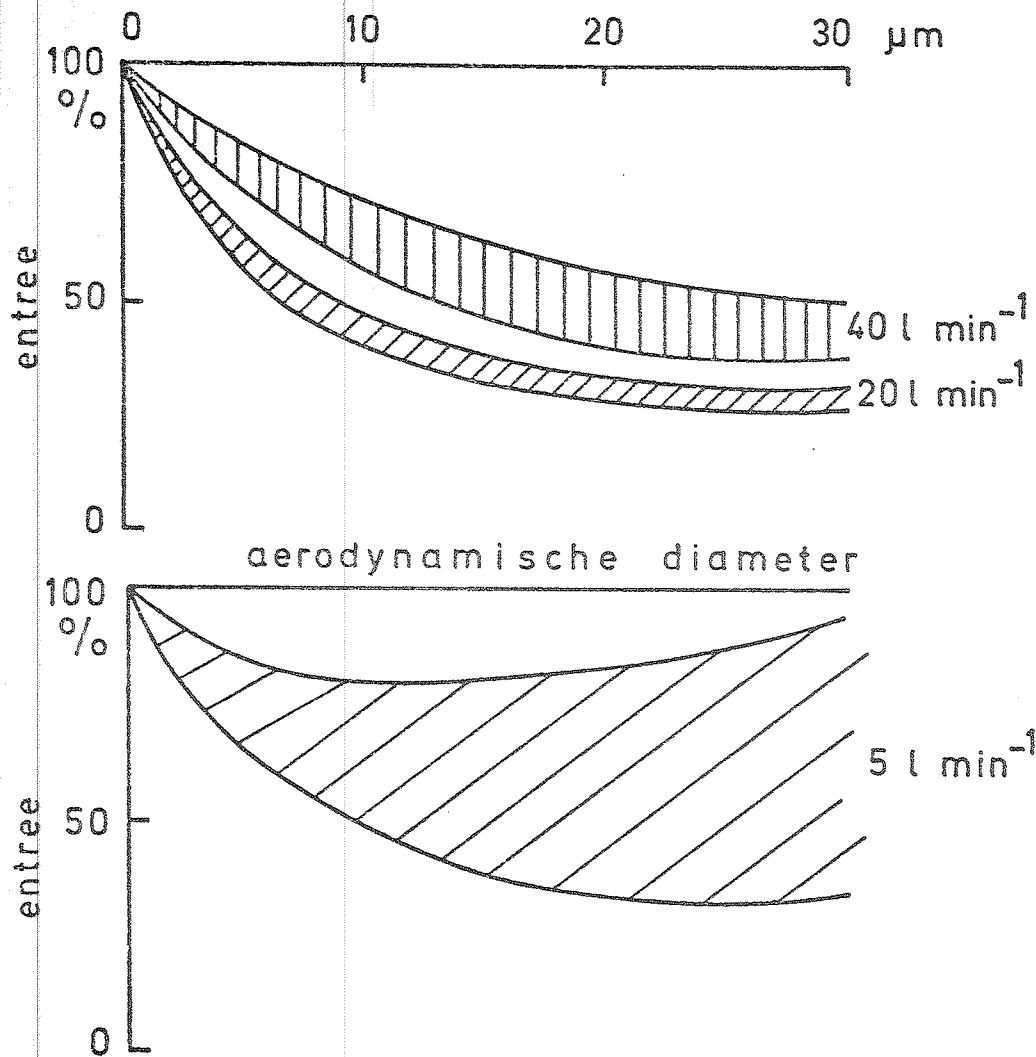


Figuur 4.

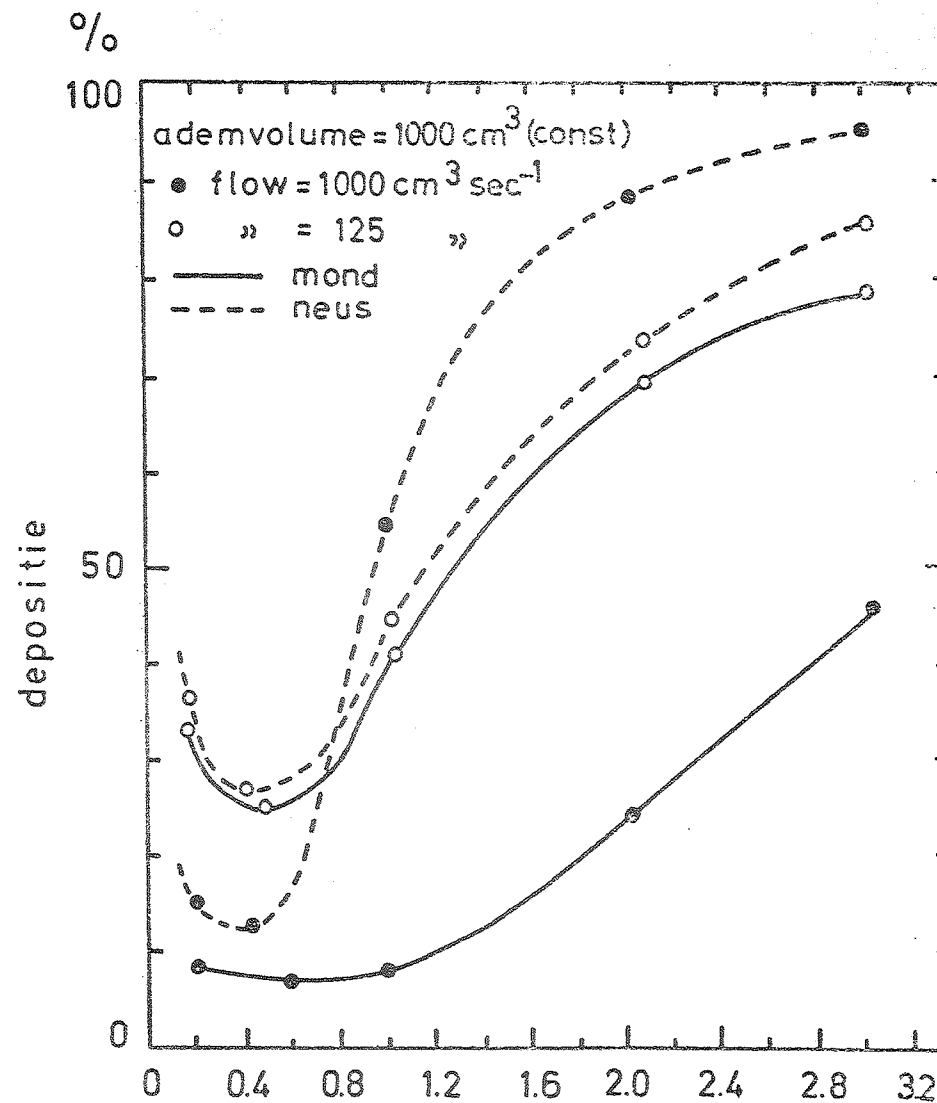
Dit is een voorbeeld van een logaritmisch-normale verdeling van een verzameling deeltjes, waarvan 50% van het aantal groter en 50% kleiner is dan $1 \mu\text{m}$ ("count median"). De deeltjes die in het grootste aantal aanwezig zijn, hebben een diameter in de orde van $0.6 \mu\text{m}$ ("count mode").

Kleine deeltjes hebben een 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.

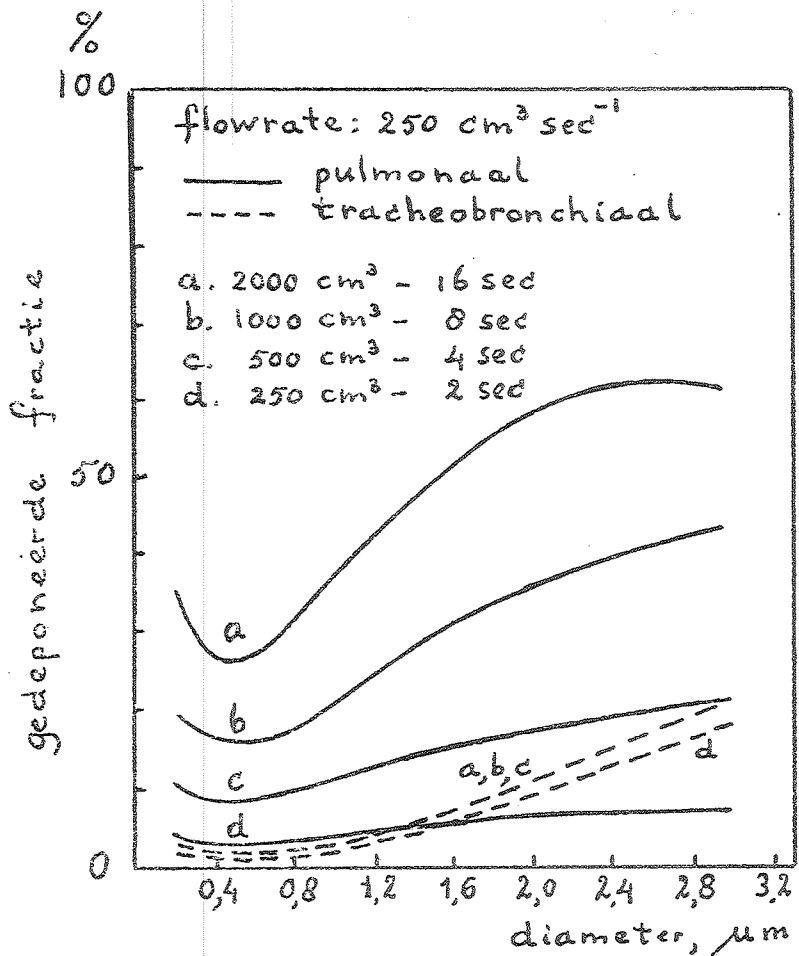


Figuur 5.

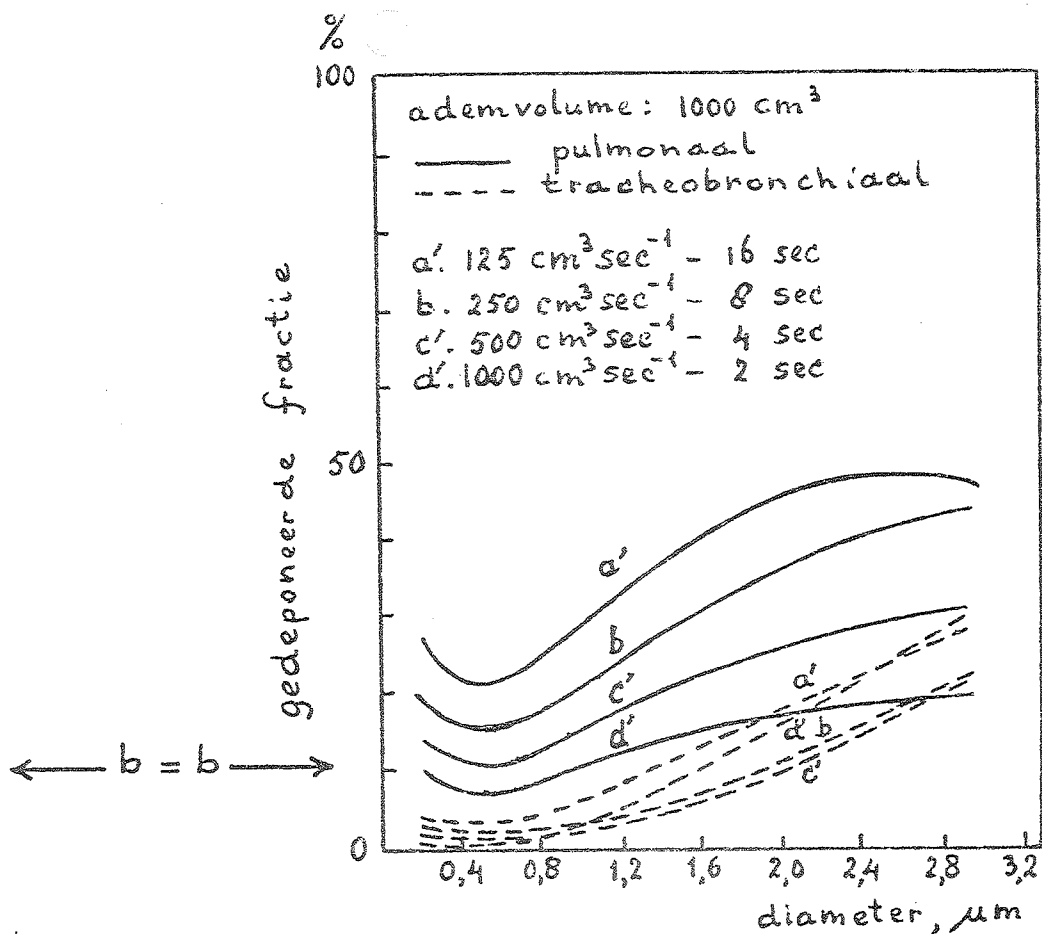


Figuur 6.

Nog niet officieel gepubliceerde resultaten, medegedeeld door T.L. Ogden en J.L. Birkett (links) en J. Heyder en G. Rudolf (rechts) tijdens B.O.H.S. Fourth International Symposium on Inhaled Particles and Vapours, Edinburgh, 22-26 September, 1975.

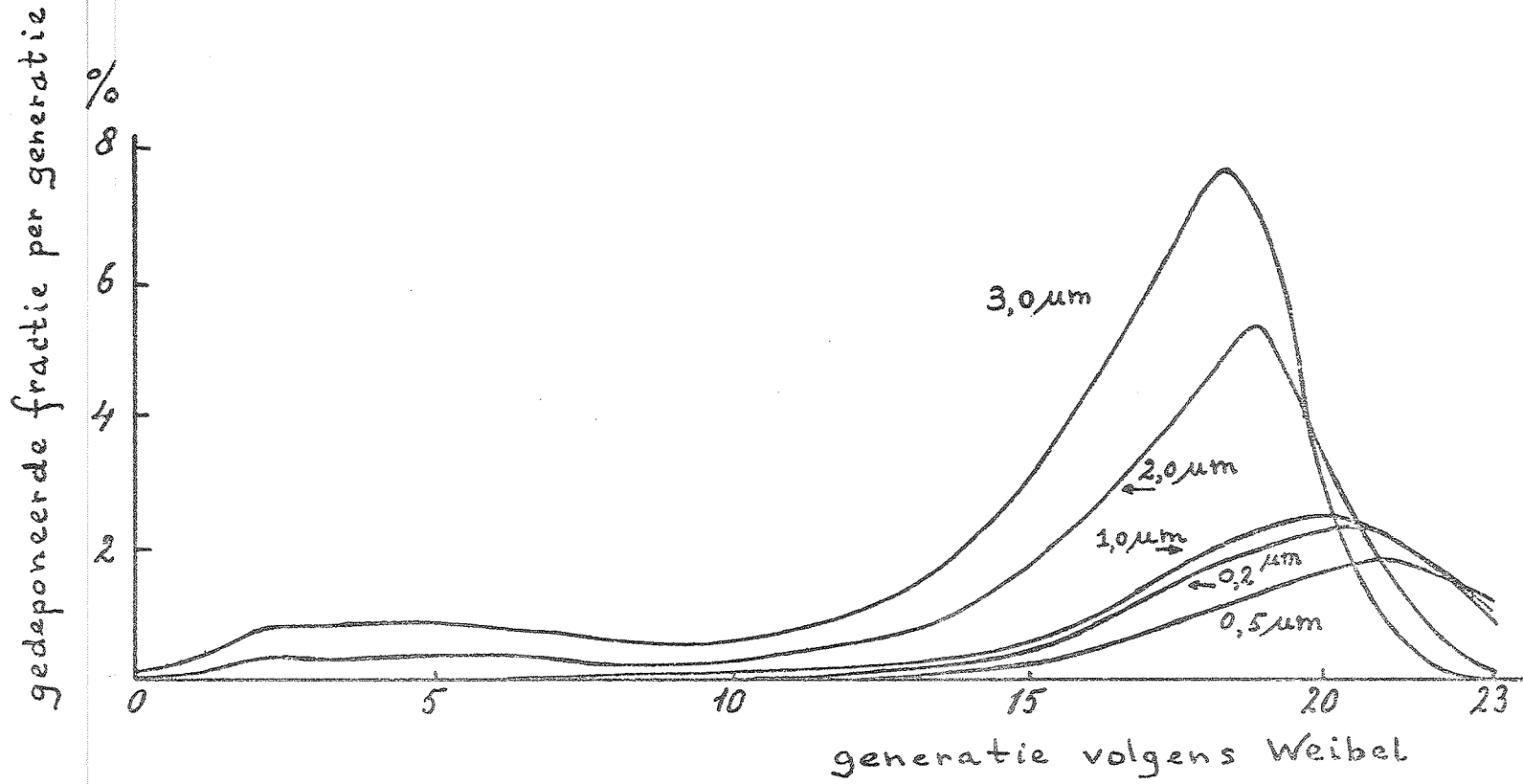


Figuur 7.



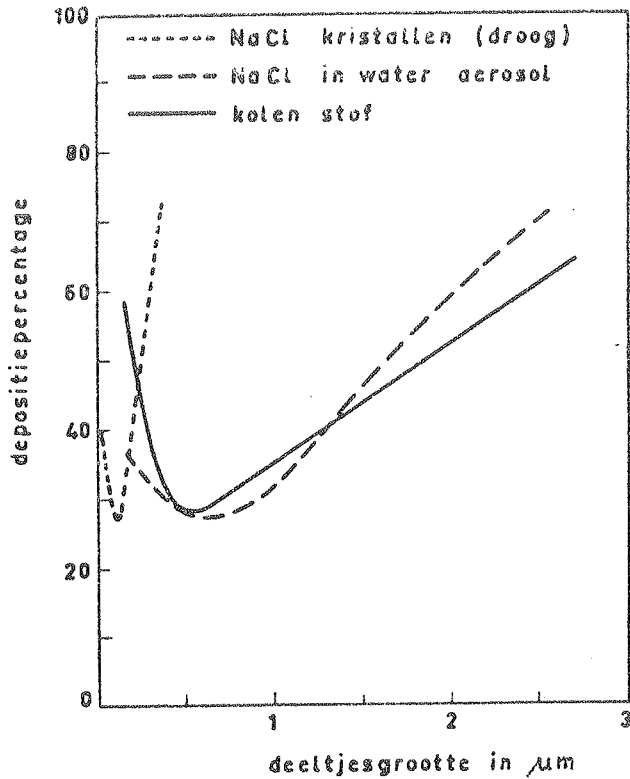
Figuur 8.

Nog niet officieel gepubliceerde resultaten, medegedeeld door C.P. Yu en D.B. Taulbee tijdens B.O.H.S. Fourth International Symposium on Inhaled Particles and Vapours. Edinburgh, 22-26 September, 1975.



Figuur 9.

Nog niet officieel gepubliceerde resultaten, medegedeeld door C.P. Yu en D.B. Taulbee tijdens B.O.H.S. Fourth International Symposium on Inhaled Particles and Vapours, Edinburgh, 22-26 September, 1975.



Figuur 10.

Bij proeven met dieren werden depositie-krommen verkregen voor keukenzout en kolendeeltjes, die geen congruent verloop vertonen. Het minimum voor kolenstof lag bij $0.5 \mu\text{m}$, zoals te verwachten is. Voor keukenzout lag dit echter bij $0.12 \mu\text{m}$. Na correctie voor de invloed van hygroscopie, die resulteert in vrijwel onmiddellijke groei van de keukenzoutdeeltjes tot diameters die wel 7x de oorspronkelijke konden zijn, bleek de afgeleide depositie-kromme van keukenzoutdeeltjes praktisch samen te vallen met die van de kolendeeltjes. Dit is een indirect bewijs van de juistheid dat hygroscopie zo'n grote rol kan spelen (Dautrebande en Walkenhorst, 1961).