

## De reactie van de ademhalingswegen op exogene prikkels\*

P. E. JOOSTING\*\*, Voorburg

## Inleiding

Hoe gecompliceerd het probleem is van de invloed van exogene prikkels op de bronchiaalboom, zelfs onder min of meer gecontroleerde omstandigheden, zal uit het exposé van K. de Vries duidelijk zijn geworden. In het hierna volgende zal worden getracht enige additionele informatie te verschaffen die zowel betrekking heeft op de methodiek van onderzoek en de interpreteerbaarheid van uitkomsten, als op de toepassing van het een en ander in de industriële en communale hygiëne.

Met name in de milieuhygiëne, en wel in het bijzonder bij het onderzoek naar de invloeden van verontreinigingen van de buitenlucht, is men gekonfronteerd met de betrekkelijkheid van effecten en hun registreerbaarheid. In de eerste plaats zijn tijdens diverse cumulatieperioden met fatale gevolgen voor cardio-respiratoir gestoorden de concentraties van de gemeten bestanddelen aanzienlijk lager gebleken dan waaraan men in menige industriële werksituatie en de daarvoor in acht te nemen grenzen van toelaatbaarheid gewend is. Diathese en reeds aanwezige patho-fysiologische toestanden blijken een belangrijke rol te spelen bij het al dan niet manifest worden van een soms weinig specifieke respons, zoals de tijdelijke of definitieve verslechtering van een lijder aan chronische bronchitis tijdens een „smog“-episode.

Een tweede aspekt waarin de buitenlucht zich meestal onderscheidt van de binnenlucht is de veelheid van in relatief lage concentraties aanwezige bestanddelen. Vooral in rijk geïndustrialiseerde gebieden met intensief verkeer kan dit aantal vele tientallen stoffen belopen, afgezien van wat er aan nevenprodukten ontstaat door atmosferische omzettingen. Tevens dient men bedacht te zijn op de vehiculum-functie van vaste en vloeibare deeltjes, alsmede op verschijnselen van inhibitie, additie, synergisme of potentiëring bij gelijktijdige of opeenvolgende blootstelling aan verschillende substanties.

Het is dan ook onjuist een expositie te karakteriseren door middel van slechts één grootheid, aangezien dan voorbijgegaan wordt aan de realiteit van het eigenlijke expositiepatroon, zowel kwalitatief als kwantitatief. Een van de grote tekortkomingen van bijna elk inhalatie-experiment is de zeer geringe overeenkomst tussen de betrekkelijk statische condities tijdens de toediening van een bepaalde dosis en de belasting in de praktijk:

Bij onderzoek van de respons op inademing van deeltjes dient rekening te worden gehouden met de locale depositie en retentie in hoofdzakelijk drie arealen van de luchtwegen en longen. Grootte en aantal van de deeltjes bepalen in belangrijke mate het effect. Tussen deeltjes en gasen kunnen interacties optreden, waardoor het effect van bijv. SO<sub>2</sub> in belangrijke mate wordt bepaald door de aanwezigheid van andere aerosols. Bij inhalatie van een prikkelend gas als SO<sub>2</sub> moet men erop bedacht zijn dat de respons een indirecte is en wel tengevolge van resorptie via de neus en de keel.

Op de betekenis van opeenvolgende exposities en in het bijzonder van roken voor het ongunstig beïnvloeden van adequate fysiologische reacties wordt gewezen.

die wordt gekenmerkt door een bont patroon van concentratiewisselingen en gradiëntveranderingen. Er dient voorts onderscheid te worden gemaakt tussen een respons als kwalitatief en dynamisch begrip enerzijds, en een effect als een quantificeerbaar en soms wat meer statisch begrip anderzijds. Tenslotte dient men zich er van bewust te zijn dat het waarnemen van een respons niet veel meer hoeft te betekenen dan een (reproduceerbaar) in de tijd samenvallen van registreerbaarheden, terwijl het model dat we veronderstellen er aan ten grondslag te liggen, in werkelijkheid niet bestaat.

Enkele van de genoemde aspecten zullen in het volgende wat nader worden toegelicht.

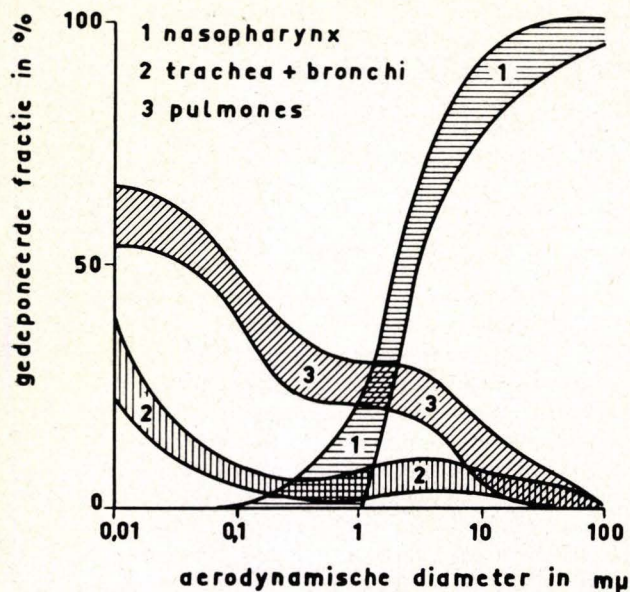
## Depositie-areaal van geïnhalerde deeltjes

De reactie van de luchtwegen op inademing van vaste en vloeibare deeltjes dient in de eerste plaats beschouwd te worden in afhankelijkheid van depositie en de mate van retentie in diverse gedeelten van de tractus respiratorius. Resultaat van een aantal inwerkende factoren is dat in de nasopharynx 80 à 90% van deeltjes met een diameter van 10 m $\mu$  en groter wordt gedeponeerd. Deeltjes van 1 tot 10 m $\mu$  komen voor ongeveer 60% in de nasopharynx terecht, ongeveer 5% in de bronchiaalboom en ongeveer 20% in de alveoli. Kleine deeltjes van 0,1 tot 1 m $\mu$  worden minimaal gereteneerd: in totaal voor ongeveer 50%, waarvan meer dan de helft in de alveoli of daaromtrent, terwijl een belangrijk gedeelte in de nasopharynx achterblijft. De depositie van deze deeltjes in de trachea en bronchiaalboom is minder dan 5%. Deeltjes kleiner dan 0,1 m $\mu$  worden voor ongeveer 60% in de alveoli gedeponeerd en komen voor ongeveer 15% terecht in de bronchiaalboom (Figuur 1).

\* Voordracht gehouden op de Bedrijfsgeneeskundige dagen 1970 te Helvoirt  
Publikatie 356 van het IG-TNO

\*\* Arts in algemene dienst, Instituut voor Gezondheidstechniek TNO te Delft





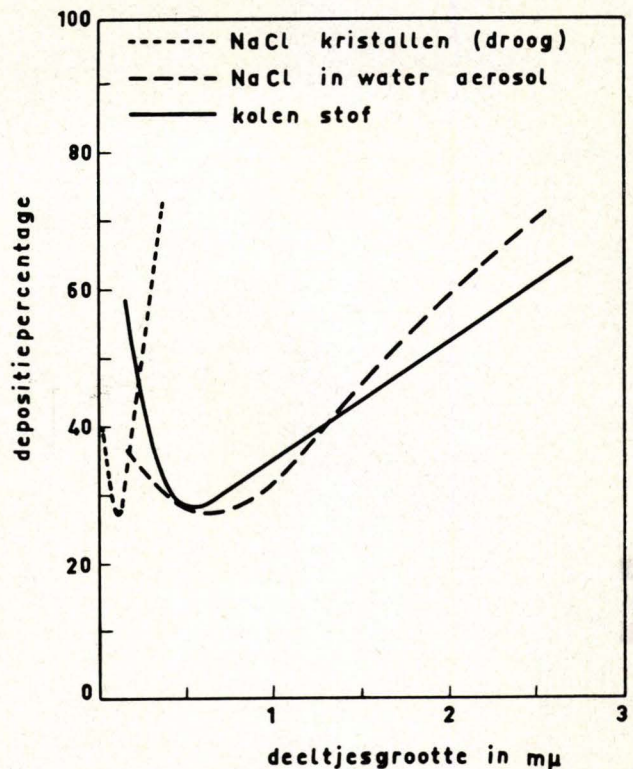
Figuur 1. De gearceerde trajecten geven bij een ademvolume van 1450 ml voor elk depositie-areaal de spreidingsbreedte van de depositie van deeltjes met een gegeven aerodynamische diameter en een tussen 1,2 en 4,5 variërende geometrische standaarddeviatie (Task Group on Lung Dynamics 1966)

De verdeling van de deeltjesgrootte van een ingeademde aerosol is dus een uitermate belangrijk en onmisbaar gegeven. Een toegediende dosis valt op die manier uiteen in fracties per gedeelte van de tractus. Vergelijkende proeven met uiteenlopende deeltjesgrootte-verdelingen en de daaraan verbonden consequenties voor de gedeponeerde dosis, kunnen belangrijke informatie geven omtrent het aangrijpingspunt van een prikkel. Helaas wordt er op deze manier slechts betrekkelijk weinig geëxperimenteerd. De therapeutische consequenties zijn echter groot.

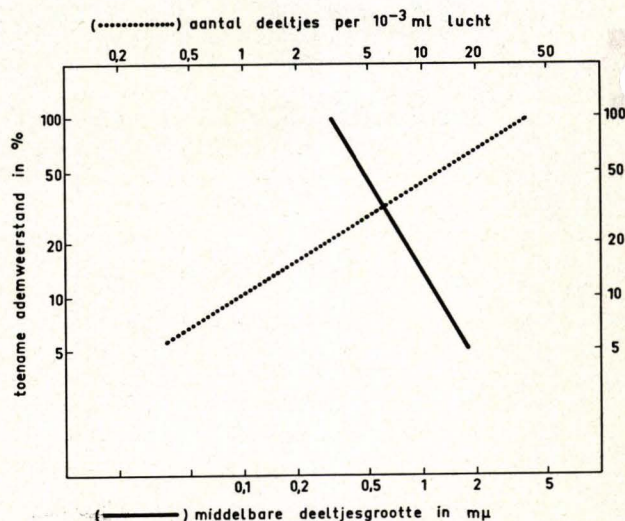
Terloops zij opgemerkt dat hygroscopie een eigenschap is die in belangrijke mate bepaalt welke grootte een deeltje tijdens zijn verblijf in de luchtwegen gaat aannemen, met gevolgen van dien voor zijn depositiekans. Depositie vindt nota bene niet alleen plaats tijdens inspiratie, maar ook juist in de uitademingsfase. Zo kan een keukenzoutkristalletje in de tijd van 3 à 4 seconden, benodigd voor één ademhaling, groeien tot een druppeltje met 7-voudige diameter en 350-voudig volume. Indien hiermee rekening wordt gehouden blijken ogenschijnlijk tegenstrijdige resultaten weer met elkaar in overeenstemming te kunnen worden gebracht (Figuur 2).

#### Invloed van aantal en grootte van deeltjes

Naar aanleiding van de plotselinge cumulatieve verontreiniging in een vallei met metallurgische bedrijven bij Donora (Pa) in 1948, hebben Mary O. Amdur en Corn (1963) bij cavia's inhalatieproeven gedaan met zinkammoniumsulfaat, dat beschouwd wordt als een van de hoofdbestanddelen van de toenmalige toxische „smog”. Als fysiologische afhanke-



Figuur 2. Indien geen rekening wordt gehouden met hygroscopie, wordt voor NaCl-kristallen een depositiekromme verkregen die met een ogenschijnlijk minimum bij 0,1  $\mu$ m sterk afwijkt van het theoretisch berekende en experimenteel bevestigde minimum dat bij ongeveer 0,5  $\mu$ m ligt. Wordt gecorrigeerd voor de groei van kristallen tot een NaCl in water aerosol als gevolg van de hoge relatieve vochtigheidsgraad in de luchtwegen, dan ontstaat een beeld dat goede overeenstemming vertoont met de depositiekromme van andere deeltjes. Hygroscopie bepaalt in belangrijke mate de localisatie en de quantiteit van de depositie (Dautrebande en Walkenhorst 1961)



Figuur 3. Verband tussen procentuele toename van de ademweerstand en de aerosoldiameter alsmede het aantal ingeademde deeltjes zinkammoniumsulfaat bij gelijkblijvende gewichtconcentratie (Amdur 1963)



lijk variabele werd de verandering van de ademweerstand (pulmonary flow rate) onderzocht.

Indien de invloed van deeltjesgrootte en aantal deeltjes bij gelijkblijvende gewichtskoncentraties wordt onderzocht, blijkt er een praktisch lineair verband te bestaan tussen logarithmische afname van deeltjes diameter en logarithmische toename van de ademweerstand. Reciprook neemt uiteraard de ademweerstand toe bij groter worden van het aantal deeltjes. (De diameter varieerde van 0,29 tot 1,4  $\mu$  en het aantal van ongeveer 400 tot 40.000 per ml lucht). Aangezien de toegediende gewichtskoncentraties gelijk waren, kan afgeleid worden dat de respons van de luchtwegen effectief toeneemt met het aantal puntvormige plaatselijke stimuli dat inwerkt op het receptieve gebied van de tractus (Figuur 3).

Aantal speelt echter niet alleen een rol. Bij gelijkblijvende gewichtskoncentratie blijkt de respons per deeltjesgrootte lineair toe te nemen met het aantal deeltjes. Voor een gegeven aantal deeltjes neemt de respons toe naarmate de deeltjesgrootte toeneemt (Figuur 4).

Naarmate de deeltjesgrootte zich wijzigt, verandert echter bij een gegeven concentratie ook de proportionele depositie per areaal, of te wel de effectieve depositie in het gebied met initiële responsfaciliteiten (Figuur 1). Over het traject van de gebezigde diameters (0,3 - 1,4  $\mu$ ) blijft op theoretische gronden de depositie in het tracheobronchiale areaal betrekkelijk constant. In het pulmonale areaal neemt de depositie enigermate af bij toenemende deeltjesgrootte. Alleen in het nasopharyngeale areaal is over bedoeld diametertraject sprake van een 3 à 4-voudige toeneming in de depositie. Zulks zou kunnen doen vermoeden dat voor deze soort prikkel (zinkammoniumsulfaat aerosol) de nasopharynx receptoren herbergt voor het initiëren van de geregistreerde toename in ademweerstand (in de orde van 10 tot 130%). Echter dient ook bedacht te worden dat bij gelijkblijvend aantal de grotere deeltjes per

deeltje veel meer prikkelende materie bevatten, zodat per receptor de stimulans groot kan zijn (zie bovengenoemde toename in respons bij wassende deeltjesgrootte).

Een dergelijk aantal dosis-effekt-relaties kan ook worden opgesteld voor diameter en gewichtskoncentratie. Indien de laatste toeneemt, neemt ook de respons toe, doch des te meer naarmate de diameter afneemt (Figuur 4). Bij een gegeven gewichtskoncentratie zijn in dit geval kleine deeltjes dus effectiever dan grotere. Over het geheel genomen ziet het er echter naar uit dat een relatieve toename van het aantal deeltjes bij gelijkblijvende gewichtskoncentratie een grotere betekenis heeft dan een dito toename van de gewichtskoncentratie bij gelijkblijvend aantal, en wel naarmate de deeltjesgrootte afneemt, in dit geval van 1,4 naar 0,3  $\mu$ .

In Figuur 4 is een poging gedaan verschillende bevindingen van Amdur in één diagram weer te geven, te weten de betekenis van aantal deeltjes en gewichtskoncentratie in afhankelijkheid van deeltjesgrootte. Uit Figuur 3 blijkt in de onderhavige proeven een aantal van 6000 deeltjes per ml overeen te komen met 0,6  $\mu$ . Uitgaande van de gevonden lineariteit (rechten van Figuur 4) is berekend welke gewichtskoncentratie bij een deeltjesgrootte van 0,6  $\mu$  zou kunnen behoren om gelijke effecten teweeg te brengen. Aan de hand van dit verband zijn de schalen vervolgens zo gekozen dat de lijn voor 0,6  $\mu$  deeltjesgrootte zowel aantal deeltjes als gewichtskoncentratie representeert. De toename van de ademweerstand moet echter op twee verschillende schalen worden afgelezen. De (— — —) lijn geeft a.h.w. de as aan waar twee vlakken elkaar snijden met elk afzonderlijk een eigen dosis-effekt-relatie. Tzamen met Figuur 3 worden aldus vier dimensies beschreven in drie vlakken.

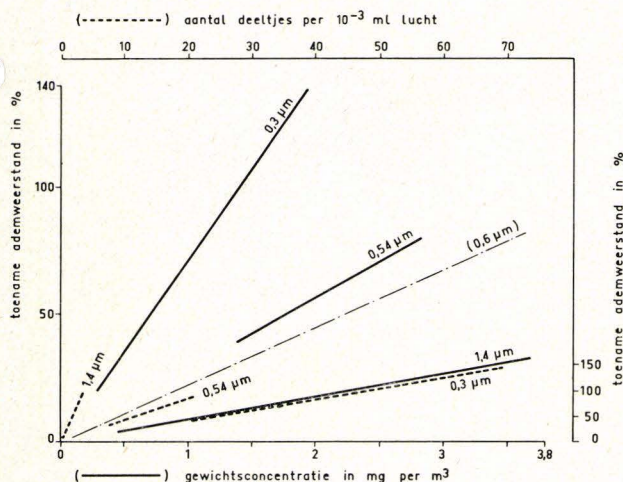
Nadere bestudering van Amdur's gegevens voor zinkammoniumsulfaat laat zien hoe er een nauw verband bestaat tussen effekt (E), aantal deeltjes (N), deeltjesgrootte (D) en gewichtskoncentratie (G), hetgeen eenvoudig weergegeven kan worden door

$$E = f(N \times D^3 \times G)$$

Aangezien de gewichtskoncentratie echter een functie is van het aantal deeltjes en hun massa, komt in dit eenvoudige model in principe N tot de tweede macht voor. De door Amdur voor zinkammoniumsulfaat verschaftte gegevens wijzen dan ook in de richting dat het relatieve aantal deeltjes (bij een gegeven gewichtskoncentratie) een grotere betekenis heeft dan de relatieve gewichtskoncentratie (bij een gegeven aantal deeltjes) naarmate de deeltjesgrootte afneemt. Hierop wordt thans niet verder ingegaan doch deze vaststelling houdt een kritiek in op een te simpel gebruik van het begrip gewichtskoncentratie als enkelvoudig criterium ter karakterisering van een invloed of risico, zonder daarbij voldoende de verdeling van de deeltjesgrootte in acht te nemen.

#### Deeltjes als potentiëring of vehiculum

Uit diverse experimenten is gebleken hoe gelijktijdige inademing van deeltjes de invloed van irriterende gasen kan versterken. Zo kan de bronchoconstrictoire



Figuur 4. Verband tussen procentuele toename van de ademweerstand en het aantal deeltjes (-----) alsmede de gewichtskoncentratie (—) van ingeademd zinkammoniumsulfaat in afhankelijkheid van deeltjesgrootte van de as (— — —) bij 0,6  $\mu$  (zie tekst)



werking van  $\text{SO}_2$  en formaldehyde gepotentieerd worden door een op zichzelf inerte aerosol van keukenzout, mits de deeltjes daarvan zeer klein zijn, bijv. in de orde van  $0,04 \text{ m}\mu$  diameter (Amdur 1959). Een dergelijk effect kan niet geregistreerd worden bij aanwending van een aerosol met deeltjes van  $22,5 \text{ m}\mu$ . Bij dit op zichzelf reeds van belang zijnde effect van potentiëring, kunnen nog twee interessante verschijnselen worden waargenomen.

In de eerste plaats neemt de invloed van de indifferente aerosol relatief toe naarmate de concentratie van het prikkelende agens lager is. Zo wordt door  $10 \text{ mg NaCl}$  per  $\text{m}^3$  de bronchoconstrictoire werking bij een cavia ten gevolge van slechts  $2 \text{ ppm SO}_2$  effectief gelijk aan het gevolg van blootstelling aan  $70 \text{ ppm SO}_2$ . Daarbij kan nog aangetekend worden dat een overeenkomstig  $\text{SO}_2$ -effect ook teweeg gebracht kan worden door middel van een geringe concentratie  $\text{H}_2\text{SO}_4$ , mits de deeltjes een grootte hebben in de orde van genoemde  $\text{NaCl}$ -aerosol.

In de tweede plaats blijft het effect van  $\text{SO}_2$  of formaldehyde aanzienlijk langer voortbestaan indien tegelijk de  $\text{NaCl}$ -aerosol is toegediend. Ook ziet het er naar uit dat gedurende de expositie in dat geval sneller een „steady state” wordt bereikt. Effectief betekent de aanwezigheid van de op zichzelf neutrale aerosol dus zeer veel, en wel te meer omdat de verlenging van de duur van het effect ook vastgesteld kan worden bij irriterende stoffen waarvan de werkingsintensiteit overigens niet versterkt wordt, zoals bij azijnzuur en mierenzuur het geval is.

Het is aantrekkelijk deze verschijnselen te verklaren op grond van tijdens de ademhaling plaatsvindende interacties tussen gassen en aerosols, en wel in die zin dat bijv. stoffen met een sterkere oxidatiegraad ontstaan, zoals  $\text{H}_2\text{SO}_4$  uit  $\text{SO}_2$  en mierenzuur uit formaldehyde. Toch is dit bij een  $\text{NaCl}$ -aerosol onwaarschijnlijk, zoals van technische zijde is aangetoond (Johnstone en Coughanour 1957). Met andere wel katalyserende aerosols zou zulks echter mogelijk zijn en recente onderzoeken hebben dan ook bevestigd dat er tijdens de expositie  $\text{H}_2\text{SO}_4$  uit  $\text{SO}_2$  gevormd kan worden, zodat men reageert op een in feite zure aerosol die even te voren nog bestond uit twee componenten:  $\text{SO}_2$  en katalytisch werkende prikkels (Amdur en Underhill 1968).

Tevens moet rekening worden gehouden met de adsorptie van irriterende gassen aan deeltjes die een dergelijke afmeting hebben, dat ze niet of slechts gedeeltelijk worden gereteneerd in de neus, dat wil zeggen kleiner dan  $1 \text{ m}\mu$ . Dit kunnen vloeibare deeltjes zijn die gemakkelijk oplosbare gassen als  $\text{SO}_2$  en formaldehyde opnemen, als ook vaste deeltjes met een groot oppervlak zoals roet en actieve kool.

Juist de verlenging van de zojuist genoemde bronchoconstrictoire effecten is een sterk argument voor de betekenis van de retentie van aerosoldeeltjes. Voor deeltjes kleiner dan  $1 \text{ m}\mu$  neemt de depositiekans sterk toe. Is die globaal  $30\%$  bij die grootte, zo is die voor  $0,1 \text{ m}\mu$  al ongeveer  $45\%$  en bij  $0,01 \text{ m}\mu$  wel  $90\%$ . Met name het aandeel van de tracheobronchiale depositie neemt progressief toe bij kleiner wordende deeltjes.

Dit leidt er toe te postuleren dat één van de belang-

rijkste aspecten van het teweegbrengen van een respons bij combinaties van gassen en aerosols is de lokale concentratie van de irriterende substantie op de plaats van depositie van de vehiculumaerosol. Het gaat dus niet om een toeneming van de werkelijke hoeveelheid gas die de longen bereikt, als wel om het feit dat zo'n gas in enige concentratie door middel van een vehiculum alsnog de longen bereikt. Daarmee worden quantitative verschillen in effect geheel afhankelijk gesteld van de hoeveelheid penetrerend vehiculumaerosol.

Dit is inderdaad komen vast te staan door vergelijkende proeven met en zonder trachea-canule. Via een trachea-canule toegediend is de lokale respons op een testgas sterker, hetgeen er op wijst dat in de nasopharynx het gas gereteneerd kan worden. Dit verschil blijft bij aanwending van een aerosol bestaan, doch dan is het effect nog enkele malen groter dan met het testgas alleen. Houdt men de concentratie van dit laatste constant, dan neemt de ademweerstand toe (waarschijnlijk logaritmisch) met de hoeveelheid aanwezig aerosol.

Deze theoriën en experimenten worden bevestigd door de ervaringen met de toxiciteit van verontreinigingen in de buitenlucht. De aanzienlijke reductie van het roetgehalte in de grote steden van Engeland heeft er toe geleid dat de cumulatieperiode van december 1962 in Londen slechts een vijfde van het aantal slachtoffers van 1952 heeft gekost, bij overigens gelijkblijvende  $\text{SO}_2$ -gehalten. Te konkluderen dat derhalve alleen roet van betekenis zou zijn, is onjuist.

#### Opname van $\text{SO}_2$

Vanouds heeft  $\text{SO}_2$  in de belangstelling gestaan en wordt thans zelfs als testgas in de kliniek aangewend. Daarom is het nuttig er nog even bij stil te staan.

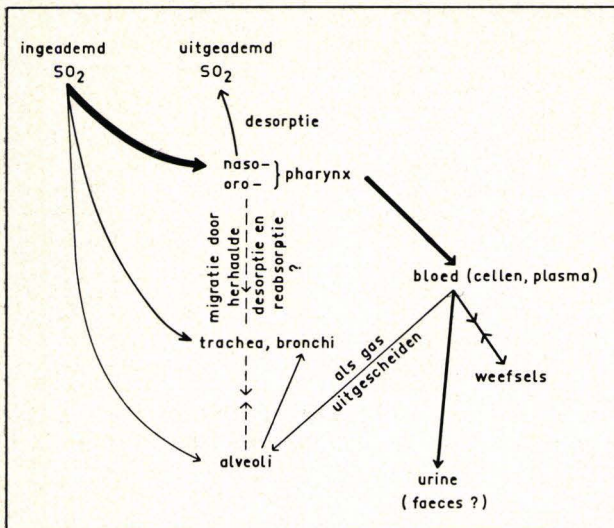
Uit een aantal proefnemingen bij mensen en verschillende diersoorten met het isotoop zwaveldioxide  $^{35}\text{SO}_2$  is komen vast te staan dat ingeademd  $^{35}\text{SO}_2$  praktisch volledig in de nasopharynx wordt opgenomen (Speizer en Frank 1966a, Frank et al. 1969). Het is mogelijk dit vast te stellen na tracheotomie met dubbelcanule, zodat er een naso-oro-pharyngo-tracheaal circuit ontstaat dat onafhankelijk van de ademhaling geëxposeerd kan worden.

De efficiëntie van de nasopharynx is binnen de grenzen van reële exposities, bijna geheel onafhankelijk van de concentratie. Na enige minuten begassing kan de absorptie van  $^{35}\text{SO}_2$  wat afnemen en de penetratie naar de lagere luchtwegen daardoor wat toenemen, doch tot hoogstens een enkel procent van de inademiningsconcentratie. Vergroting van het ademminuutvolume kan overigens wel tot een versterking van de penetratie leiden, doch slechts in de orde van hoogstens  $5 \text{ á } 10\%$  bij maximum AMV.

Bij de oropharynx ligt het iets anders. Bij laag AMV is de resorptie van  $^{35}\text{SO}_2$  bijna volledig, bij maximum AMV neemt ook bij lage concentraties als  $1 \text{ ppm}$  de penetratie binnen een minuut toe tot meer dan  $50\%$ .

De hoeveelheid  $\text{SO}_2$  die in het algemeen de larynx en lager gelegen delen van de luchtwegen bereikt, zal derhalve meer afhankelijk zijn van het adempatroon (neus, mond, frequentie) dan van fluctuaties in het mi-





Figuur 5. Schematische voorstelling van de wijze waarop  $\text{SO}_2$  voor het lichaam gaat na opname in de neuskeelholte. De dikte van de pijlen wil bij benadering de hoeveelheid zuwavel aanduiden die zich langs de diverse wegen verplaatst. Processen waaromtrent nog geen zekerheid bestaat zijn gestippeld weergegeven (Frank et al. 1969)

lieu, afgezien van de andere factoren die  $\text{SO}_2$ -penetratie bevorderen (Speizer en Frank 1966<sup>b</sup>).

De gang van zaken bij  $\text{SO}_2$  is waarschijnlijk als in Figuur 5 is weergegeven. Na bijna 100% resorptie in de nasopharynx wordt tijdens de expiratie ongeveer 12 à 15% weer afgegeven. Binnen enkele minuten echter komt een belangrijk gedeelte van het geresorbeerde  $\text{SO}_2$  in de circulatie. Dit zou in de orde van 20% kunnen zijn, zoals bij kortdurende exposities is gebleken. Afgezien van mogelijke omzettingen, blijkt  $\text{SO}_2$  als zodanig echter aantoonbaar in de venae jugulares. De  $^{35}\text{S}$  wordt zowel in plasma als in de cellen teruggevonden, alsook in de meeste weefsels. Een klein gedeelte van de circulerende  $^{35}\text{S}$  wordt als gas in de longen weer uitgescheiden na ongeveer een kwartier na aanvang van de expositie. De betekenis hiervan is nog niet duidelijk, doch het is mogelijk dat het op deze manier uitgescheiden  $\text{SO}_2$  secundair de receptoren in de distale luchtwegen en zelfs de larynx bereikt waardoor reflectoire bronchoconstrictie of hyperactiviteit van het slijmvlies teweeggebracht worden. Bij verzadiging van de nasopharynx ten gevolge van langdurende expositie zal resorptie optreden, waardoor tenslotte wel penetratie van  $\text{SO}_2$  van bovenaf kan plaatsvinden. Deze beide laatste werkingen zouden kunnen verklaren waarom bij neusademhaling bij mensen en honden soms pas na enige tijd een respons in de zin van vergroting van ademweerstand wordt gevonden (Frank et al. 1969).

Terzijde zij vermeld dat men bij chronische blootstelling van proefdieren aan lage concentraties  $\text{SO}_2$  in de orde van 0,2 ppm reeds veranderingen heeft gevonden in de verhouding van de chronaxie van spierantagonisten, de cholinesterase-activiteit van het perifere bloed, coproporphyrinen-uitscheiding, katalasegehalte en vrije SH-groepen in het bloed. Bij een concentratie

van 1 ppm of iets minder nog, werden ook histochemische veranderingen aangetroffen, zoals in de mycopolysacchariden en de RNA-DNA verhoudingen (Elfimova en Gusev 1969, Shalamberidze 1969).

Bestudering van effecten van blootstelling aan  $\text{SO}_2$  heeft voorlopig nog niet afgedaan, en niet ten onrechte.

#### Anderssoortige respons en effect

Herhaalde malen reeds is in de literatuur de aandacht gevestigd geworden op de activiteitsvermindering van het trilhaarepitheel onder invloed van schadelijke stoffen als  $\text{SO}_2$ ,  $\text{NO}_2$ ,  $\text{O}_3$  en sigarettenrook. Daarbij zijn echter niet steeds overeenstemmende resultaten verkregen en de concentraties waarbij de effecten geregistreerd zijn, bleken vrijwel steeds hoog tot zeer hoog, gezien in het licht van reële exposities. Wat wel als min of meer vaststaand mag worden aangenomen is de bijzonder grote gevoeligheid van het trilhaarepitheel voor verschuivingen in de electrolythuishouding, te weten het Na- en K- gehalte binnen en buiten de cellen.

Iets beter gefundeerd is de kennis omtrent de invloed van diverse gassen, met name  $\text{NO}_2$  en  $\text{O}_3$ , op de activiteit van macrophagen in de lagere luchtwegen en alveolen, alsmede de gevoeligheid voor bezwijken aan een infectie met bijv. *Klebsiella pneumoniae*. Zowel bij chronische continue als intermitterende expositie wordt bij muizen een verminderd vermogen gevonden tot het elimineren van pathogene kiemen. Dit verschijnsel treedt niet onmiddellijk, doch pas na enige maanden op. Ook bij intermitterende expositie met herstelfasen treedt dit op, echter zowel later als in mindere mate (Ehrlich en Henry 1968, Weissbecker et al. 1969).

Men zou kunnen denken aan bevordering van de groeimogelijkheden van een bacterie, bijv. door weefseldetritus of directe stimulering door  $\text{NO}_2$ . *Klebsiella pneumoniae* is echter weinig afhankelijk van het milieu. Het meest waarschijnlijk is in dit geval, afgezien van enige invloed op ciliaire activiteit en slijmproductie, de invloed op de phagocytair index van de alveolaire macrophagen. Met name deze laatste blijkt bij geringe concentraties  $\text{NO}_2$  en  $\text{O}_3$  zo sterk te worden beïnvloed dat de letaliteit van proefdieren toeneemt zowel als het aantal met de radioactieve phosphorisotoop  $^{32}\text{P}$  gelabelde bacteriën dat in de longen achteraf wordt aangetroffen.

Een ander aspect, dat experimenteel is komen vast te staan, is de weefselverandering in longen bij blootstelling aan geringe concentraties  $\text{NO}_2$  en  $\text{O}_3$  op lange termijn (Blair et al. 1969, Coffin et al. 1968). Men vindt dan bijna steeds een interstitiële pneumonie met peribronchiaal lymfocytair infiltraat. Voorts een bronchiolitis met oppervlakte-erosies van het epitheel en obstructies ter hoogte van de bronchiolus respiratorius en ductus alveolaris. Er is een distensie van alveolen, die in omvang en aantal toeneemt met de duur van de expositie, globaal gediagnostiseerd als begin van focaal emphyseem.

Secundaire infectie met *Klebsiella pneumoniae* blijkt dan te leiden tot atelectase, leukocytaire infiltratie, oedeem, littekenvorming en verlies van functionerend weefsel.



Hiermede komt ook de betekenis van de sequens van verschillende prikkelsoorten aan de orde. Zo blijkt de invloed van NO<sub>2</sub> destructiever te zijn indien de longen tevoren aan een hoeveelheid roetdeeltjes zijn blootgesteld. Hoewel daarop dan is gereageerd met de mobilisatie van een groot aantal macrophagen, blijkt het weefsel minder resistent tegen NO<sub>2</sub>, zodat eerder weefselverlies optreedt. Omgekeerd blijkt NO<sub>2</sub> de mobilisatie van macrophagen te remmen indien daarna een stofexpositie plaatsvindt met als effect een relatieve vergroting van de eventuele toxiciteit van de deeltjes (Boren 1967).

Een dergelijke mutuële of sequentiële afhankelijkheid van respons en effect bij expositie aan verschillende exogene prikkels wordt o.m. door de volgende praktijkbevinding geschraagd dat zowel de gelijkmatigheid van de verdeling van de alveolaire ventilatie (heliumkurve) als de expiratoire één-seconde capaciteit ongunstig beïnvloed worden bij arbeiders in ijzer- en staalgietertijen, die aan stof zijn blootgesteld en tevens roken (Joosting en Visser 1966).

Het lijkt er veel op dat roken een pathofysiologische toestand in de luchtwegen en longen teweeg brengt, waardoor een fysiologische respons op de inademing van stof wordt gestoord met als gevolg: een uitgesproken effect van stofinhalatie bij rokers, zelfs als deze dat slechts in geringe mate doen! Ditzelfde mechanisme is gekonstateerd bij mijnwerkersbronchitis en -silikose, alsmede bij het optreden en verergeren van asbestose (Ulmer 1968, Selikoff 1968).

## Konklusie

De invloed van exogene prikkels is in menig geval nog onvoldoende bekend wat betreft het eigenlijke werkingsmechanisme en de uitgebreidheid van directe en indirecte effecten. Met name is grote zorg vereist bij het inrichten van experimenten die beogen diverse responsmechanismen te kwalificeren, te quantificeren en te localiseren. Op grond van de reeds bestaande theoretische kennis en experimentele ervaring is dit echter heel wel mogelijk, zelfs om tot betrekkelijk nauwkeurige fysiologische en anatomische afbakeningen van registratie- en respons-arealen te komen.

Grote aandacht dient tevens te worden gegeven aan de interactie tussen verschillende prikkels, de betekenis van pre-existente pathofysiologische toestanden en de betekenis van sequensen en gradiënten in het expositiebeloop.

## Summary

### *The reactions of the respiratory tract on exogenous stimuli II*

One should recognize that when inhaling particles the response of the respiratory tract and lungs is mainly dependent upon the area of deposition and retention. The effect is determined to a great extent by particle size and number of particles. Inhaled particles and gases may interact so that the effect of e.g. SO<sub>2</sub> is largely determined by the presence of other aerosols. When performing inhalation experiments with a test gas, e.g. SO<sub>2</sub>, one should keep in mind that the evoked response could be a nondirect one as a sequela of resorption in the nasopharynx. The deteriorating influence of sequential exposure and specially smoking on adequate physiological reactions is stressed.

## Literatuur

- Amdur, Mary O. and M. Corn, The irritant potency of zinc ammonium sulfate of different particle sizes. *Amer. indust. Hyg. Assoc. J.* 24 (1963) 326-333
- Amdur, Mary O., and D. Underhill, The effect of various aerosols on the response of guinea pigs to sulfur dioxide. *Arch. environ. Hlth* 16 (1968) 460-468
- Balchum, O. J., J. Dybicki and C. R. Meneely, Pulmonary resistance and compliance with concurrent radioactive sulfur distribution in dogs breathing S<sup>35</sup>O<sub>2</sub>. *J. appl. Physiol.* 15 (1960) 62-66
- Blair, W. H., Mary C. Henry and R. Ehrlich, Chronic toxicity of nitrogen dioxide (II. Effect on histopathology of lung tissue). *Arch. environ. Health* 18 (1969) 186-192
- Boren, H. G., Pathobiology of air pollutants. *Environ. Research* 1 (1967) 178-197
- Coffin, D. L., D. E. Gardner, R. S. Holzman and F. J. Wollock, Influence of ozone on pulmonary cells. *Arch. environ. Health* 16 (1968) 633-636
- Dautrebande, L. und W. Walkenhorst, Ueber die Retention von Kochsalzteilchen in den Atemwegen. Inhaled particles and vapours (C. N. Davies, ed.) p. 110. Pergamon Press, London 1961
- Ehrlich, R. and Mary C. Henry, Chronic toxicity of nitrogen dioxide (I. Effect on resistance to bacterial pneumonia) *Arch. environ. Health* 17 (1968) 860-865
- Elfimova, E. V. en M. I. Gusev, „Hygiënische aspecten van de beïnvloeding van het organisme door geringe concentraties SO<sub>2</sub> in de buitenlucht” (in het Russisch). *Gigiena i Sanitaria* 34 (1969), nr. 2, p. 3-7
- Frank, N. R. and F. E. Speizer, SO<sub>2</sub> effects on the respiratory system in dogs. *Arch. environ. Health* 11 (1965) 624-634
- Frank, N. R., R. E. Yoder, J. D. Brain and E. Yokoyama, SO<sub>2</sub> (<sup>35</sup>S labeled) absorption by the nose and mouth under conditions of varying concentration and flow. *Arch. environ. Health* 18 (1969) 315-322
- Johnstone, H. F. and D. F. Coughanour, Absorption of sulfur dioxide from air and oxidation in droplets containing catalysts. Voordracht gehouden tijdens 132ste bijeenkomst van de American Chemical Society, september 1957
- Joosting, P. E. and B. F. Visser, Spirogram and wash-out curve: do these methods discriminate between the effects of dust inhalation and smoking upon lung ventilation? *Proceedings XVth International Congress on Occupational Medicine, Vienna, September 1966*, p. 623
- Selikoff, I. J., E. Cuyler Hammond and J. Churg, Asbestos exposure, smoking and neoplasia. *J. Amer. med. Ass.* 20 (1968) 106-112
- Shalamberidze, O. P., „Gezamenlijke inwerking van kleine SO<sub>2</sub>- en NO<sub>2</sub>-concentraties in chronische experimenten” (in het Russisch). *Gigiena i Sanitaria* 34 (1969), nr. 4, p. 10-14
- Speizer, F. E. and N. R. Frank
- The uptake and release of SO<sub>2</sub> by the human nose. *Arch. environ. Health* 12 (1966) 725-728
  - A comparison of changes in pulmonary flow resistance in healthy volunteers acutely exposed to SO<sub>2</sub> by mouth and by nose. *Brit. J. industr. Med.* 23 (1966) 75-79
- Task Group on Lung Dynamics, Deposition and retention models for internal dosimetry of the human respiratory tract. *Health Physics* 12 (1966) 173-207
- Ulmer, W. T., G. Reichel und U. Werner, Die chronisch obstruktive Bronchitis des Bergmannes. Untersuchungen zur Häufigkeit bei der Normalbevölkerung und bei Bergleuten. Die Bedeutung der Staubbelastung und der Einfluss des Rauchens. *Intern. Arch. Gewerbepath. Gewerbehyg.* 25 (1968) 75-98
- Weissbecker, L., R. D. Carpenter, P. C. Luchsinger and T. S. Osden, In vitro alveolar macrophage viability. *Arch. environ. Health* 18 (1969) 756-759