

Robert Sturm



Partikeldeposition in der Kinderlunge

Theoretische Modellrechnungen zur
Teilchenablagerung in präadulten Luftwegen



V | Vorwort

Die Inhalation und intrapulmonale Deposition von Teilchen der Umgebungsluft stellen seit etlichen Jahrzehnten ein prioritäres Forschungsgebiet der medizinischen Physik dar. Bereits in den 1960er Jahren wurden Lungenmodelle entwickelt, welche als Grundlage für entsprechende Berechnungen der Teilchenablagerung in verschiedenen Regionen des respiratorischen Systems dienten. In der Folgezeit erfuhren sowohl die Approximationen der Lungenstruktur als auch die darauf basierenden theoretischen Prädiktionen von Teilchentransport und -deposition eine kontinuierliche Weiterentwicklung. Moderne mathematische Modellansätze verfügen mittlerweile über eine hohe Vorhersagegenauigkeit, wodurch sie in der Lungenmedizin zunehmendes Interesse erwecken. Computersimulationen der Partikelablagerung werden nicht selten zur Entwicklung neuer pneumologischer Versuchsserien oder zur Optimierung von Inhalationstherapien herangezogen, da sie innerhalb kürzester Zeit ein breites Spektrum an Ergebnissen liefern und es dazu keines höheren Kostenaufwandes bedarf.

In den vergangenen zwei Jahrzehnten konzentrierte sich die medizinische Forschung vermehrt auf die Ablagerung verschiedenster atmosphärischer Teilchen in der Kinderlunge. Diese Verschiebung der Priorität basierte unter anderem auf dem Umstand, dass Kinder oftmals in erhöhtem Maße unterschiedlichen Umwelteinflüssen ausgesetzt sind. Zudem sind bei jungen Menschen noch keine bewussten Strategien zur Vermeidung einer übermäßigen Teilchenexposition entwickelt. All diese Dinge

können letztendlich dazu führen, dass Kinder höhere Aerosolkonzentration in den Körper aufnehmen als Erwachsene, wodurch wiederum die Risiken für verschiedene Lungenerkrankungen ansteigen.

Um ein möglichst detailliertes Bild des aerodynamischen Verhaltens inhalierter Partikel im respiratorischen Trakt junger Probanden zu erhalten, sind neben dem experimentellen Ansatz, der sich bei Kindern niedrigen und mittleren Alters oftmals problematisch gestaltet, auch entsprechende Rechenmodelle heranzuziehen. Wie im vorliegenden Buch gezeigt werden soll, können derartige theoretische Näherungen wichtige Aussagen liefern, die dann in weiterer Folge ihren Eingang in die Abschätzung der Gesundheitsrisiken verschiedener Teilchen der Umgebungsluft finden.

Robert Sturm

Inhalt

1. Gestalt und Größe der Lunge

1.1 Anatomie und Histologie der menschlichen Lunge

1.1.1 Anatomie und Histologie der extrathorakalen Atemwege

1.1.2 Anatomie und Histologie der thorakalen Atemwege

1.1.3 Anatomie und Histologie der Zone des Gasaustauschs

1.2 Morphometrie der menschlichen Lunge

1.2.1 Lungenskalierung auf Basis der Körperlänge

1.2.2 Lungenskalierung auf Basis der funktionellen Residualkapazität

1.2.3 Definition morphometrischer Standardwerte

2. Modelle zur Partikeldeposition in der menschlichen Lunge

2.1 Simulation der Teilchendeposition

2.1.1 Modell zur Generierung der stochastischen Lungenarchitektur

2.1.2 Partikeltransport und -deposition in der stochastischen Lunge

2.2 Approximation der Teilchenform

2.2.1 Sphärische Partikel

2.2.2 Teilchen mit prolater und oblater Geometrie (Stäbchen und Plättchen)

2.2.3 Aggregate

2.3 Standardparameter für die Modellrechnungen

3. Ergebnisse der Depositionsberechnungen

3.1 Deposition bei Standardatmungsbedingungen

3.1.1 Totaldeposition

3.1.2 Regionale Teilchenablagerung

3.1.3 Deposition von Partikeln in einzelnen Luftwegsgenerationen

3.2 Teilchendeposition bei veränderten Bedingungen

3.2.1 Veränderung der inhalativen Flussrate

3.2.2 Modifikation der bronchialen Morphometrie

3.2.3 Modifikation der alveolären Morphometrie

4. Validation und Diskussion der Ergebnisse

4.1 Bewertung des Rechenmodells

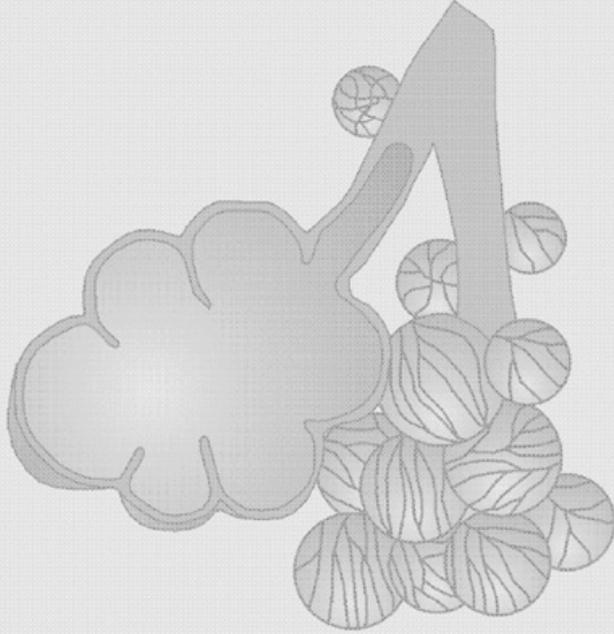
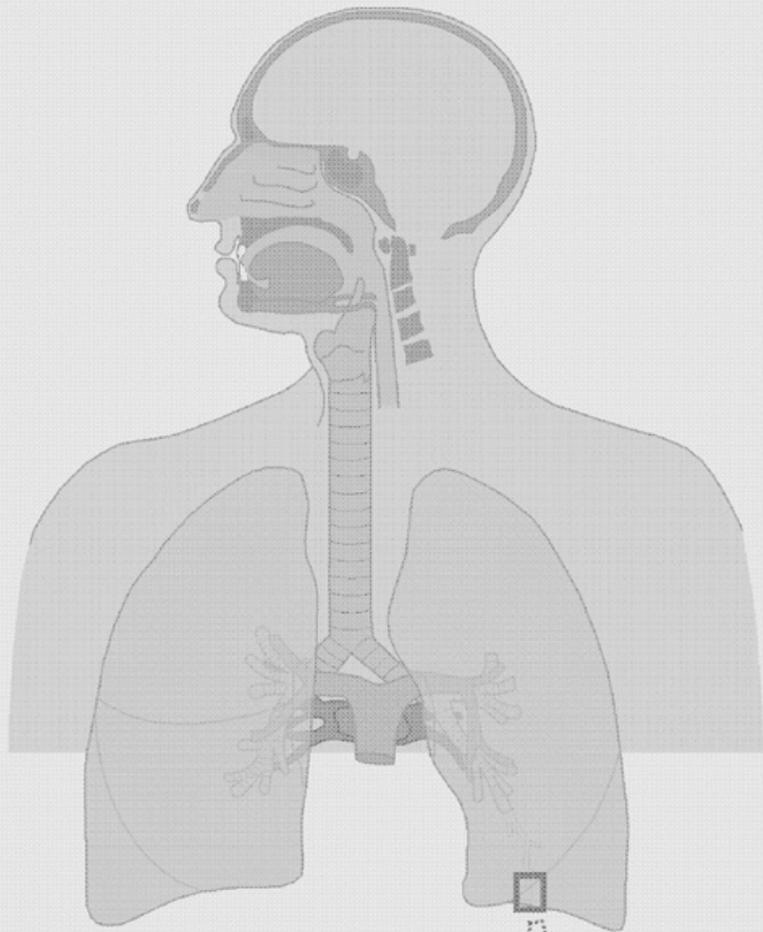
4.2 Teilchendeposition in Kinderlungen

4.3 Schlussbemerkungen

Literatur

1 |

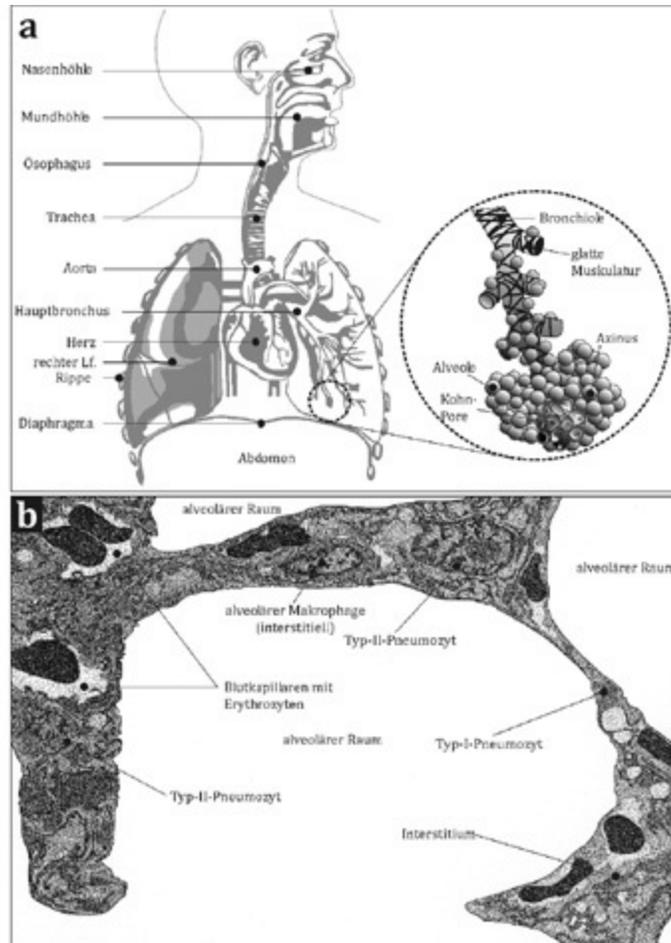
Einleitung – Gestalt und Größe der Lunge



1.1 Anatomie und Histologie der menschlichen Lunge

Die wesentliche Funktion der Lunge besteht im Austausch der Atemgase Sauerstoff (O_2) und Kohlendioxid (CO_2). Der im respiratorischen Trakt stattfindende Gasaustausch wird im Allgemeinen auch als „äußere Atmung“ bezeichnet und von der „inneren Atmung“ unterschieden, welche den O_2 -Verbrauch und die CO_2 -Bildung in den einzelnen Zellen des Körpers umfasst. Der Gasaustausch findet in den luftgefüllten Lungenalveolen statt und repräsentiert einen diffusiven Prozess, bei dem die einzelnen Gasmoleküle eine ungefähr 2 μm mächtige Gewebeschranke (Blut-Luft-Schranke) zu überwinden haben. Die für den alveolären Gastransport benötigte Luft wird über das konvektive System der Luftwege zu den entsprechenden Zielorten befördert ([Abb. 1](#)) [[1-16](#)].

Grundsätzlich handelt es sich bei der Lunge um ein paarig angelegtes Organ innerhalb des Thorax, welches sich in linken und rechten Lungenflügel gliedert. Die beiden Lungenflügel setzen sich in der Hauptsache aus Luftwegen, Lungenbläschen und Blutgefäßen zusammen und werden durch das Mediastinum getrennt. Die linke Lungenhälfte verfügt insgesamt über zwei äußerlich abgrenzbare Lappen, wohingegen die rechte Lungenhälfte insgesamt drei derartige Lappen enthält. Jeder Lungenlappen teilt sich in weiterer Folge in Lungensegmente, 1 bis 2 cm große Lungenläppchen und zuletzt noch 1 bis 2 mm große Lungenazini auf [[1-3](#), [18](#)].



A1

(a) Generelle Organisation des menschlichen Respirationstraktes mit Luftleitungs-, Gasaustausch- und Blutgefäßsystem. Einzelne Alveolen können einen geringfügigen Luftaustausch über die sogenannten Kohn'schen Poren durchführen. Glatte Muskulatur bewirkt eine zeitweise Konstriktion von Bronchien und Bronchiolen.

(b) Anatomie des alveolären Kompartiments mit Typ-I- und Typ-II-Pneumozyten, Blutkapillaren und dem aus Bindegewebe bestehenden Interstitium [17].

Die innerhalb der spaltförmigen Pleurahöhle eingeschlossene Lunge ist zur Bewegung befähigt und enthält im medialen Bereich den sogenannten Gewebestiel (Hilus), der Hauptbronchien, Lungenarterien und -venen sowie Lymphgefäße und vegetative Nerven umfasst (Abb. 1). Bei den zum Transport der inhalierten Luft dienenden Atemwegen können extrathorakale Strukturen von thorakalen unterschieden werden, wobei die Luftröhre

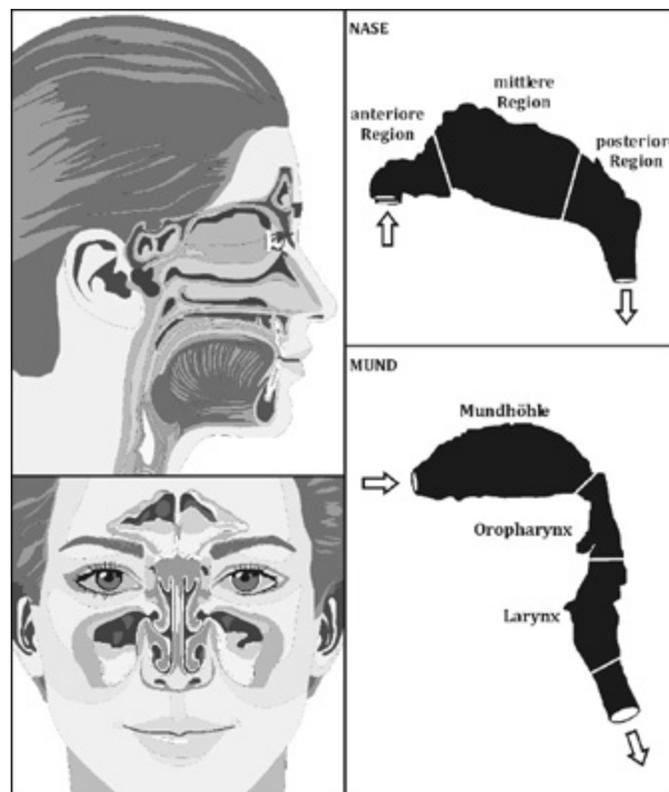
(Trachea) als Bindeglied zwischen Kopf- und Brustbereich fungiert. In Hinblick auf ihre Funktion lässt sich die Lunge in drei Kompartimente – luftgefüllte Strukturen (Bronchien, Alveolen), Blutgefäße und Bindegewebe – unterteilen, wobei die tubulären Systeme (Luft- und Blutgefäße) in das Bindegewebe eingebettet sind [2, 3, 18]. Die Epithelien der Atemwege und Alveolen definieren das sogenannte Lungenparenchym, wohingegen das in den Alveolarsepten und bronchialen Wänden vorhandene Bindegewebe als Stroma bezeichnet wird. Dieses enthält zahlreiche elastische Fasern, die bei der Einatmung der Luft gedehnt werden und beim Ausatemungsprozess helfen, das Lungenvolumen zu verkleinern und die Luft wieder aus der Lunge hinauszubefördern [3, 18].

1.1.1 Anatomie und Histologie der extrathorakalen Atemwege

Die extrathorakalen luftleitenden Strukturen des respiratorischen Traktes umfassen nasale Luftwege, Mundhöhle, Pharynx, Larynx, Kehlkopfdeckel und Trachea. Jene über die Nasenlöcher aufgenommene Atemluft erfährt zur Anpassung an die bronchialen Bedingungen eine kontinuierliche Erhöhung ihrer Temperatur und Feuchtigkeit. Zudem wird feines partikuläres Material durch die direkt hinter den Nasenöffnungen befindlichen Härchen ausgefiltert, wodurch die inhalede Luft einer Vorreinigung unterliegt. Die Nasenhöhle wird durch das knorpelige nasale Septum in zwei Hälften unterteilt. Der innerhalb des Schädels positionierte nasale Hohlraum ist allseitig von knöchernen Strukturen umgeben, wobei entsprechende sinusförmige Fortsätze letztlich dafür sorgen, dass die Atemluft sehr schmale Passagen zu überwinden hat (Abb. 2) [18-22].

Der apikale Bereich der Nasenhöhle wird von der olfaktorischen Schleimhaut mit ihren Geruchsrezeptoren

bedeckt. Das Epithel der Schleimhaut setzt sich vornehmlich aus Mukus transportierenden Flimmerzellen und Drüsenzellen zusammen, wohingegen in den darunterliegenden Zellschichten zahlreiche seromuköse Drüsen platziert sind, deren Sekret als Auffangmedium für inhalede Teilchen und zur Befeuchtung der Atemluft dient. Die Nasenhöhle wird von den Nasennebenhöhlen (Sinus paranasales) und Tränenkanälen begleitet, die über kleine Öffnungen in den zentralen Hohlraum einmünden. Die Nebenhöhlen tragen in gewisser Weise zur Konditionierung der Inhalationsluft bei, indem sie als Isolator wirken. Zudem ergänzen sie den Nasenschleim durch die Produktion zusätzlicher Sekrete. Die Tränenkanäle dienen in erster Linie der Ableitung überschüssiger Flüssigkeit [1-3].



A2

Form und Anatomie der extrathorakalen Atemwege. Die Nasenhöhle wird durch ein medianes Septum in zwei Hälften unterteilt und bietet der durchströmenden Luft infolge komplexer Knochenstrukturen nur sehr begrenzten Raum. Die

Mundhöhle ist zwar wesentlich einfacher gestaltet, erfährt aber durch die Zunge eine deutliche Volumenreduktion [16].

Die Atmung durch den Mund tritt vor allem dann in Kraft, wenn eine erhöhte körperliche Belastung (schwere Arbeit) vorliegt oder die nasale Passage durch eine Obstruktion beeinträchtigt ist. Der Mund setzt sich im Allgemeinen aus dem schmalen, für eingeatmete Teilchen schwerer passierbaren Vorhof und der eigentlichen Mundhöhle zusammen, die ihrerseits über den oropharyngealen Isthmus mit dem nachfolgenden Pharynx in Verbindung steht. Nach oben hin wird die Mundhöhle durch das Palatum (Gaumen) abgegrenzt, wohingegen der anteriore Bereich der Zunge als basale Grenze fungiert. Die Oberfläche des oralen Hohlraums wird durch ein mehrschichtiges, größtenteils unverhorntes Plattenepithel definiert, unter welchem sich feines Bindegewebe mit zahlreichen freien Zellen erstreckt. Die hauptsächlich im Wangen- und Lippenbereich befindliche Schleimhaut ist mit einer aus den Speicheldrüsen abgesonderten Mukusschicht bedeckt und verfügt über ein dichtes Netz an Nerven, feinen Blutgefäßen (Kapillaren) und Lymphbahnen [2, 3, 18].

Der Pharynx repräsentiert jenen direkt hinter Nasenhöhle und Mund beziehungsweise Larynx positionierten Atemweg und lässt sich anatomisch in den Naso- und Oropharynx untergliedern. Konkret handelt es sich hierbei um eine mit Muskelfibrillen umschlossene Röhre, welche bei adulten Probanden eine Länge von 12 bis 14 cm und einen Durchmesser von 1,5 bis 3,5 cm aufweist. Der Nasopharynx ist für gewöhnlich nicht zur vollständigen Obstruktion befähigt und enthält zudem Mündungen der Gehörgänge, wodurch eine Kommunikation mit dem Mittelohr erfolgen kann. Der Oropharynx erstreckt sich vom weichen Teil des Palatum bis zum Kehlkopfdeckel (Epiglottis) und mündet auf anteriorer Seite direkt in die Mundhöhle [18].

Das vornehmlich durch Flimmerzellen gekennzeichnete und mit Mukus bedeckte Epithel der Nasenhöhle findet im Nasopharynx seine weitgehende Fortsetzung. An jenen Stellen, wo der Nasopharynx mit Oropharynx beziehungsweise Larynx zusammentrifft, wird die Schleimhaut durch ein einfaches Plattenepithel unterbrochen. Die pharyngeale Mukosa zeigt im Vergleich zur nasalen Schleimhaut eine deutliche Reduktion ihrer Dicke und ruht darüber hinaus direkt auf der Skelettmuskulatur, wobei eine fibroelastische Lage als Trennschicht zwischen den beiden Gewebetypen fungiert. Der Pharynx ist in großen Teilen von einer dünnen Schleimschicht bedeckt, die über erhöhte Viskosität verfügt und in subepithelialen Drüsen gebildet wird [2, 3, 18].

Der Kehlkopf (Larynx) funktioniert nicht nur als Luftpassage, sondern auch als Schließmuskel (Sphinkter) und als maßgebliche Struktur für die Phonation. Er enthält die Stimmbänder, welche den Atemweg zu einem schmalen Schlitz reduzieren. Hier werden jene Nahrungspartikel, welche unabsichtlich Zugang zum Larynx erhalten haben, an ihrem Eintritt in die Luftröhre gehindert. Der Kehlkopf wird teilweise durch Plattenepithel, teilweise aber auch durch Schleimhaut von jenem Typ, der in Nasenhöhle und Lunge auftritt, bedeckt [18].

Der Kehlkopf erstreckt sich vom Oropharynx beziehungsweise von der Oberseite der Epiglottis bis zur Luftröhre. Er wird lateral und anterior von den unterschiedlichen Lappen der Schilddrüse eingehüllt und variiert in seiner Länge zwischen 36 und 44 mm und in seinem Durchmesser zwischen 26 und 36 mm (Erwachsene). Der Kehlkopfdeckel, welcher den Larynx bedeckt, schützt die unteren Luftwege während des Schluckvorganges und sorgt dafür, dass aufgenommene Nahrung in die Speiseröhre, inhalierte Atemluft dagegen in die Luftröhre transferiert wird [1-3, 16].

Die Luftröhre (Trachea) repräsentiert eine ungefähr 12 cm lange Knorpelspange, welche in ihrem Inneren mit einer mehrschichtigen Membran bedeckt ist. Sie erstreckt sich von der Basis des Kehlkopfes bis zur sogenannten Carina, wo sie sich schlussendlich in die beiden Hauptbronchien aufgliedert, die ihrerseits in die jeweiligen Lungenflügel führen (Abb. 3). Beim erwachsenen Mann beträgt der externe Durchmesser der Luftröhre ungefähr 2 cm, bei der ausgewachsenen Frau hingegen ein bisschen weniger. Während der kindlichen und jugendlichen Entwicklungsphase korrespondiert der Durchmesser in Millimeter näherungsweise mit dem Alter des jeweiligen Probanden in Jahren [18]. Während der extrathorakale Anteil der Luftröhre in engem Kontakt mit Schilddrüse und Karotis steht, durchdringt ihr thorakaler Anteil das Mediastinum und verläuft dabei in unmittelbarer Nähe des Aortenbogens, anderer großer Blutgefäße, des kardialen Nervenplexus und einiger Lymphknoten. Das Kollabieren der Trachea während der Inhalation wird durch das oben erwähnte Stützgerüst aus Knorpel verhindert, welches als ein Hauptbestandteil der Wand gilt. Letztere setzt sich im Allgemeinen aus einer Mukosa, welche das innere Lumen auskleidet, einer fibrösen Submukosa mit dem Knorpelgewebe und einer Adventitia, mit der die Luftwegsstruktur in das umgebende Gewebe eingebettet ist, zusammen [1-3, 16, 18].

Die tracheale Schleimhaut ist jener der Nasenhöhle und des Nasopharynx sehr ähnlich und weist eine vollständige Übereinstimmung mit jener des unteren Larynx und der Bronchien auf (Abb. 4). Grundsätzlich liegt ein einschichtiges, hochgewachsenes Epithel vor, welches sich hauptsächlich aus Flimmer- und sekretorisch aktiven Becherzellen zusammensetzt. Als weitere epitheliale Komponenten können die sogenannten Basalzellen ausgemacht werden, deren Zellkerne allesamt auf einer Linie nahe der Basallamina liegen. Dieser Zelltypus zeichnet sich durch seine Omnipotenz aus und verfügt demzufolge

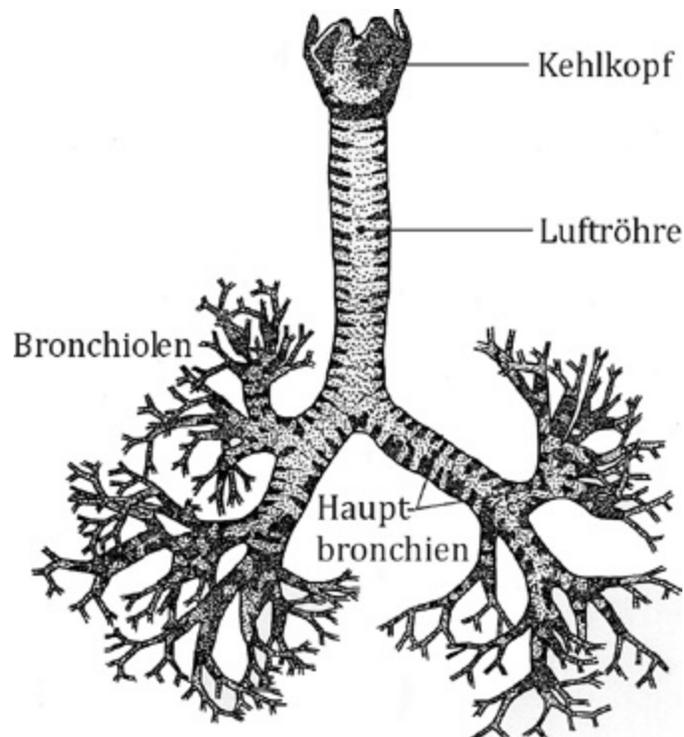
über die Fähigkeit zur Umwandlung in jede beliebige Zellform des Epithels. Das Deckgewebe wird von einer relativ dicken Mukusschicht überzogen, welche von den Becherzellen und subepithelialen Drüsen abgesondert wird. In diesem von den Flimmerzellen transportierten Medium befinden sich unter anderem abgelagerte Teilchen aus der Atemluft, tote Zellen, Granulozyten, Lymphozyten und eine nicht zu vernachlässigende Population von Luftwegsmakrophagen [18, 23-54].

Der tracheale Schleim besteht im Allgemeinen aus einer Mixtur zahlreicher Proteine, unter denen die sogenannten Muzine als Hauptkomponenten fungieren. Hierbei handelt es sich um Proteoglykane mit einem zentralen Eiweißmolekül und Seitenketten aus Mukopolysacchariden (Glykosaminoglykane), die jeweils über ein sehr hohes Molekulargewicht verfügen. Auch sulfidische Aminosäuren oder verschiedene organische Säuren können hier als entsprechende Anhänge auftreten [18]. Die für den Transport der Mukusschicht verantwortlichen Zilien der Flimmerzellen variieren in ihrer Länge je nach Position und Funktion zwischen 5 und 50 μm [23-40] und führen eine systematische, aus zwei getrennten Phasen bestehende Schlagbewegung durch. Die ziliare Schlagfrequenz bemisst sich im physischen Ruhezustand und bei einer Körpertemperatur von 37°C auf etwa 22 Hz [3, 16, 18], wodurch sich eine tracheale Mukusgeschwindigkeit von ungefähr 13 bis 15 mm min^{-1} ergibt [18, 23-40].

Als weitere Komponenten des trachealen Epithels können Mikrovilli tragende Sinneszellen und neuroendokrine Zellen (Kulchitsky-Zellen) differenziert werden. Letztgenannter Zelltypus besitzt die Fähigkeit zur Aufnahme von Aminpräkursoren, welche in weiterer Folge in granulären Körpern des Zytoplasmas gespeichert werden. Die neuroendokrinen Zellen treten zumeist einzeln auf, formen

jedoch in der oberen Luftröhre nahe des Kehlkopfes auch einige Cluster [18].

Das subepitheliale Bindegewebe (Lamina propria) setzt sich aus ineinander verwobenen Kollagenfasern auf der einen Seite und einer Vielzahl an elastischen Fasern auf der anderen zusammen. Dieses histologische Ensemble wird unter anderem durch kleine Blut- und Lymphgefäße sowie einzelne frei agierende Fibrozyten ergänzt. Die basal zur Lamina propria positionierte Submukosa verfügt in der Regel über eine reduzierte Menge an elastischen Fasern, jedoch über wesentlich höhere Anteile an Kollagen. Hier befinden sich zudem größere Blut- und Lymphgefäße sowie etliche Nervenfasern. Die in diesem Bereich ebenfalls anzutreffenden hyalinen Knorpelspannen werden von Bindegewebslagen eingehüllt. Die posteriore, in unmittelbarer Nähe des Ösophagus befindliche Tracheawand ist frei von jeglichem Knorpel und enthält stattdessen eine dicke Schicht aus glatter Ringmuskulatur, welche eine nahezu vollständige Konstriktion der Luftröhre herbeiführen kann. Die den transluminalen Abschluss der Wand bildende Adventitia enthält lediglich noch lockeres Bindegewebe sowie größere Gefäßsysteme und Nerven. An diese tracheale Schicht schmiegen sich zudem einzelne Lymphknoten an [2, 3, 18].



A3

Organisation des tracheobronchialen Luftwegsbaumes mit vertikaler Luftröhre, Hauptbronchien und peripheren Bronchiolen [15, 16].

1.1.2 Anatomie und Histologie der thorakalen Atemwege

Die Luftröhre verzweigt sich an der Carina in die beiden Hauptbronchien. Diese treten in Länge und Durchmesser deutlich hinter die Trachea zurück, wobei sie auch untereinander durch signifikante morphometrische Differenzen gekennzeichnet sind. Der rechte Hauptbronchus ist demnach ein bisschen breiter als der linke und zudem deutlicher in vertikale Richtung orientiert (Abb. 3). Die Hauptbronchien dienen in erster Linie dem Transport der inhalierten Luft zu den Lungenflügeln und in weiterer Folge auch zu den Lungenlappen. Letztere werden durch eine Bindegewebslage (Pleura) und das Mesothel eingehüllt. Die Lungenlappen gliedern sich ihrerseits in die sogenannten bronchopulmonären Segmente, welche ihre gegenseitige Abgrenzung durch spezielle, von der Pleura stammende