

1

- a) Vaste stof, gas, vloeistof
- b) Vaste stof, na oplossen in de bodem en/of via grondwater, uiteindelijk mogelijk biosfeer, gas als gas, vloeistof in de bodem of via grondwater
- c) Vluchtigheid, molecuulgewicht, vetoplosbaarheid, wateroplosbaarheid
- d) Expositiefase
- e) Niet

2

- a) Het gaat om onderzoek dat zich kan manifesteren na lange perioden van soms relatief lage blootstelling
- b) Mutageniteit, teratogeniteit, carcinogeniteit, reproductietoxiciteit
- c) Accumulatie van de stof, accumulatie van het effect
- d) Irreversibel gaat in de regel gepaard met minder mogelijkheden voor herstel, irreversibele veranderingen kunnen vaak accumuleren
- e) Ja, grenstest gaat om acute toxiciteit

3

- a) Koolmonoxide heeft een grote affiniteit voor Hb, het gaat hier om een evenwicht. Dit evenwicht is te beïnvloeden met een hoge concentratie O₂ (bij voorkeur onder druk)
- b) Bindt specifiek aan Hb
- c) Nee, bloed zit overal
- d) Kinderen hebben een kleiner verdelingsvolume, waardoor eerder een toxische concentratie kan worden opgebouwd
- e)

-Verhouding lichaamsoppervlak/lichaamsinhoud

-Meer huidcontact

-Jonge kinderen hebben de neiging van alles in hun mond te stoppen

-Weinig kritisch ten opzichte van stoffen in hun omgeving

-Biotransformatie wijkt in de regel af van die van volwassenen

-Sommige targets kunnen mogelijk nog heel gevoelig zijn

4

- a. Th2 cellen
- b. Doordat T-cellen sterk verminderd zijn: geen T-cel hulp voor isotype switching naar IgE
- c. Nee, het immuunsysteem moet het epitoom eerder "gezien" hebben
- d. 1. Bij fototoxiciteit wordt een stofje door UV straling omgezet in een toxische stof die hierdoor irritatie veroorzaakt.
2. Bij foto allergie wordt een hapteen gevormd dat een neoantigen vormt. Bij foto allergie kan de reactie zich verspreiden buiten de bestraalde gebieden.
- e. – signaal van bv pathogeen dat door bv toll like receptoren herkend kan worden en aangeeft dat er gevaar is en dat het immuunsysteem met een immuunrespons moet komen
- f. wanneer een reactief deeltje reageert met een zelf-eiwit en daardoor een de-novo antigeen vormt kan dit door immuunsysteem herkend worden als vreemd..

5

a. c

b. c ---> a ---> b ---> d

c. a: oxidatie = fase I (hydroxylering), b: oxidatie = fase I (N-demethylering), c: conjugatie = fase II (glucuronidering)

d. d (glucuronide), door de grote suikergroep zijn de fysisch-chemische eigenschappen dusdanig veranderd dat er geen interactie meer met de receptor mogelijk is. Bovendien is de metaboliet zo hydrofiel dat deze de bloed-hersenbarrière niet meer kan passeren.

e. d (glucuronide), vanwege goede wateroplosbaarheid, klein verdelingsvolume, lage eiwitbinding, daardoor efficiënte en snelle uitscheiding in urine.

6

a. $t_{1/2} = 6 \text{ h}$, $V = 20 \text{ L}$, $CL = 2,3 \text{ L/h}$

b. $CL_r = CL \cdot \text{Durine} / D = 2,3 \cdot 50 / 200 = 0,58 \text{ L/h}$

c. Excretie van RUN0901 en metabolieten zou ook via andere routes kunnen verlopen, meest waarschijnlijk is galexcretie

d. $AUC_{iv} = D / CL = 200 / 2,3 = 87 \text{ mg/L}$, $F = AUC_{po} / AUC_{iv} = 8,7 / 87 = 0,1 = 10\%$

e. Hoger first-pass-effect (lagere F) vanwege inductie van biotransformerende enzymen

7

a) De verdeling tussen olie en lucht is een model om de vetoplosbaarheid te beschrijven. Om een bepaalde diepte van de anesthesie te verkrijgen is een concentratie nodig in de inademingslucht die evenredig is met de vetoplosbaarheid en omgekeerd evenredig met de dampdruk of vluchtigheid.

b) Deze barrière wordt gevormd door de endotheelcellen die stoffen moeten passeren om het CNS te bereiken. De tight-junctions tussen de endotheelcellen en (efflux) transporters in de cellen zijn hiervoor verantwoordelijk.

c) Verstoorde functie van axonen/axonaal transport. De toxiciteit richt zich op het neuronale cellichaam zelf, waardoor de distale axon progressief degenerereert vanaf de synaps naar het cellichaam, waarbij het cellichaam intact blijft. Kenmerken: axonale degeneratie én demyelinisatie, Schwannse cel intact.

d) Hexaan wordt door P450 op de 2- en 5- plaats gehydroxyleerd en vervolgens door alcoholdehydrogenase omgezet in het 2,5-diketon. Dit diketon reageert met $-NH_2$ groepen in eiwitten (lysine) tot dimethylpyrrol adducten. Deze kunnen op hun beurt weer tot cross-linking met b.v. SH groepen leiden. In de neurofilamenten van het axonale transport leidt dit tot axonopathieën.

8

a) radon en kosmische straling

b) Radon komt uit de bodem en kosmische straling uit de ruimte.

c) Radon: personen die wonen in gebieden met een bodemtype dat veel radon bevat, zoals bijvoorbeeld de uiterwaarden met sedimenten die met rivierwater

uit Duitsland zijn aangevoerd. Kosmische straling: cabinepersoneel op intercontinentale vluchten.

9

- a) Zn, Fe, Cu
- b) Cd, As, Pb
- c) -Binding van metalen aan eiwitten (metallotheoninen)
-Slechte of goede oplosbaarheid van metaal(oxiden) in water
- d) Organische arseenverbindingen zijn niet zo toxisch als anorganische arseenverbindingen; organische kwikverbindingen zoals methyلكwik zijn veel schadelijker dan (metallisch) kwik; hexavalent chroom is veel giftiger dan trivalent chroom, etc.

10

- a. Verstoring van de hypothalamo-pituitary-gonadal axis (zie C&D, pag 307-308).
- b. Direkte gonodale toxiciteit (Vinclozolin).
- c. Direkte toxiciteit: stof passeert de placenta en grijpt rechtstreeks aan op de zich ontwikkelende vrucht. Indirekte toxiciteit: de ontwikkeling van het kind kan verstoord worden door maternale effecten van toluene, in dit geval hormoonverstoring, waardoor bv. de hoeveelheid oestrogeen dat het kind bereikt niet optimaal is (zie C&D, pag 152-155).
- d. Morfologische aangeboren afwijkingen behorende bij het fetal toluene syndrome, zoals craniofaciale afwijkingen (a la FAS).
- e. Ontwikkelingsstoornissen van m.n. het centraal zenuwstelsel leidend tot psychomotore en mentale retardatie, groeivertraging / laag geboortegewicht en hormoonversturende effecten op de ontwikkeling van het urogenitaalstelsel (zoals hypospadie en/of niet-ingedaalde testis).