

Samenvatting blok 5: Determinanten 02 Toxicologie

Week 1

- Toxicologie = studie naar nadelige effecten van stoffen op de gezondheid

- Het drie-fasenschema van de toxicologie

Dosis

↓

Expositiefase = gedrag van de stof in het milieu (kan ook biotransformatie zijn!), veranderingen van de toedieningsvorm, beschikbaar voor de opname (ook darminhoud en ook voor een tweede keer, bijvoorbeeld door opname uit de bloedbaan, want dat is expositie aan aanliggende weefsels)

↓

Toxicokinetische fase = opname, verdeling, biotransformatie (toxificatie en detoxificatie) en excretie, deze bepalen de concentratie die de potentieel toxische stof uiteindelijk op de plaats van werking heeft.

↓

Toxicodynamische fase = interacties met receptoren of andere (macro)moleculen op de plaats van werking, waardoor het uiteindelijke toxicologische effect tot stand komt

↓

Effect

Expositiefase

- Biotransformatie = verzamelnaam voor allerlei omzettingsreacties die de moleculaire structuur van een xenobioticum mbv enzymen verandert van lipofiel (polair) in hydrofiel, zodat deze beter en sneller via de urine uitgescheiden wordt. Het xenobioticum kan zowel getoxificeerd als gedetoxificeerd worden.

- Voorwaarden voor biotransformatie

- juiste temperatuur
- juiste vochtigheidsgraad
- juiste zuurgraad
- juiste enzymen (katalysatoren)
- concentratie

- DDT is een organochloorverbinding die wordt gebruikt als insecticide op groente en fruit.

- Gastro-intestinale opname is afhankelijk van:

- lipideoplosbaarheid = polariteit = ongeïoniseerdheid
- grootte van de deeltjes
- interactie met andere stoffen
- ????? Meer ?????

- Inhalatoire opname is afhankelijk van:

- wateroplosbaarheid
- grootte van de deeltjes

- motiliteit van de cilia
- ????? Meer ?????
- Dermale opname is afhankelijk van:
 - lipideoplosbaarheid
 - diffusiviteit (= permeabiliteit door diffusie)
 - dikte van het stratum corneum
 - hoeveelheid water in het stratum corneum
- First-pass effect = verwijdering xenobiotica voordat ze de systemische circulatie bereiken. Door biotransformatie in maagdarmcellen of extractie door de lever en excretie in gal
- Nitrosation = de omzetting in de maag van secundaire amines uit voeding en nitriet, gevormd tijdens ingestie, digestie of metabolisme in carcinogene nitrosamines
- Alleen gassen, dampen en deeltjes kleiner dan 1 micrometer worden in de alveoli opgenomen. Door simpele diffusie of penetratie komen ze in het bloed terecht. Andere stoffen worden voornamelijk via de cilia naar de mondholte gevoerd en daar doorgeslikt of uitgehoest.
- De bloedgas verdelingscoëfficiënt = concentratie xenobioticum in bloed / concentratie xenobioticum in gas (alveoli dus). Hoe groter de ratio, hoe sneller de opname van het xenobioticum in het bloed
- Besschermdende mechanismen tegen xenobiotica bij inhalatoire opname
 - vloeistoflaagje op mucosa van de neus
 - ciliabeweging die deeltjes terug transporteert naar de mond
 - fagocytose en verwijdering via de lymfe
 - ????? Meer ?????
- Omrekenen ppm naar cm^3 en vv: $\text{ppm} = C_s / MW_s * 24.45$
- Opname via de huid:
 - polaire / hydrofiele stoffen diffunderen door het buitenste oppervlak van eiwitfilamenten van het gehydrateerde stratum corneum
 - non-polaire / lipofiele stoffen lossen op in en diffunderen door de lipidenmatrix tussen de eiwitfilamenten
- Zuren, basische stoffen (alkali's) en mosterdgassen bevorderen hun eigen huidresorptie, omdat ze het stratum corneum aantasten (etsende werking) en daarmee de belangrijkste verdedigingslinie.
- Uitscheiding van stoffen gebeurt door:
 - renale excretie
 - fecale excretie (ongeabsorbeerde stoffen, gal-excretie, intestinale excretie en intestinale wand en flora afbraakproducten)
 - exhalatie
 - andere (cerebrospinale vloeistof, zweet, speeksel, tranen en melk)
- Xenobiotica die via de melk kunnen worden uitgescheiden:

- basische xenobiotica
- lipideoplosbare xenobiotica
- metalen die lijken op calcium en xenobiotica die complexen kunnen vormen met calcium
- De bucoenterale kringloop = een kringloop waarin bijvoorbeeld zware metalen die via het speeksel worden uitgescheiden, in de mondholte terechtkomen, worden doorslikt en vervolgens in het maagdarmkanaal terechtkomen.

Toxicokinetische fase

- Biologische beschikbaarheid = die hoeveelheid van de dosis die via de lever in de algemene/systemische circulatie terechtkomt
- Deelprocessen die biologische beschikbaarheid bepalen
 - absorptie
 - distributie
 - biotransformatie
 - excretie
- Factoren die biologische beschikbaarheid bepalen:
 - beperkte absorptie na orale dosering
 - intestinale first-pass effect
 - Hepatisch first-pass effect
 - ?????manier van formulatie
- Membraanpassagesnelheid is afhankelijk van:
 1. Eigenschappen van het xenobioticum
 - grootte (hoe kleiner, hoe sneller)
 - polariteit = ongeïoniseerdheid = lipideoplosbaarheid (hoe hoger, hoe sneller)
 2. Eigenschappen van de omgeving
 - pH (hoe lager voor zuren en hoe hoger voor basen, hoe sneller)
 3. Eigenschappen van de membraan
 - mogelijkheden voor actief transport (hoe meer, hoe sneller)
 - mogelijkheden voor maken van waterige poriën (hoe meer, hoe sneller)
 - aantal onverzadigde vetzuren (hoe meer, hoe sneller)
- Bloed-brein barrière is slecht doorlaatbaar voor veel toxische stoffen, omdat:
 - de capillaire endotheelcellen van het CZS erg dicht naast elkaar liggen, zodat weinig tot geen poriën tussen de cellen zitten
 - de capillaire endotheelcellen bevatten een ATP-afhankelijke transporter (het 'multi drug resistant' dat sommige stoffen als het ware terugstuurt naar het bloed)
 - de capillairen in het CZS zijn grotendeels omgeven door gliacellen (astrocyten)
 - de eiwitconcentratie in het interstitium van het CZS is veel lager dan die in andere lichaamsvloeistoffen, zodat er weinig binding is van stoffen aan eiwitten
- Accumulatie (als het gevolg van een grotere opname dan klaring). Vooral lipofiele stoffen accumuleren, omdat ze niet of slechts langzaam worden uitgescheiden. Door biotransformatie worden deze stoffen meer hydrofiel en kunnen ze beter en sneller het lichaam verlaten.
 - bot: lood, fluoride, strontium

- lever: organische anionen, lood
- nier: cadmium, zink
- vet: DDT, chlordane, polychlorineerde en polybromineerde bifenylen

- Belangrijke formules:

- halfwaardetijd (h) $t_{1/2} = \ln 2 * V / Cl$

met V = verdelingsvolume (L)

en Cl = klaring (L/h)

- Verdelingsvolume (in L) $V = D / C_0$

met D = dosis (mg)

en C₀ = concentratie op tijdstip t = 0

- Klaring (mg/L) $Cl = F * D / AUC$

met F = biologische beschikbaarheid (fractie of %, geldt niet voor IV)

en D = dosis (mg)

????? en AUC = oppervlak onder de curve (mg/L*h)

- Steady state concentratie (mg/L) $C_{ss} = F * D / \Delta t * Cl$

met F = biologische beschikbaarheid (fractie of %, geldt niet voor IV)

en D = dosis (mg)

en Δt = verschil in tijd (h)

en Cl = klaring (L/h)

- Totale klaring $Cl_{tot} = Cl_{ren} + Cl_{met}$

met Cl_{ren} = renale klaring (L/h)

en Cl_{met} = metabole klaring (L/h)

- pKa = 8 betekent dat bij een pH van 8 de helft van de stof geïoniseerd is
- Alleen niet geïoniseerde stoffen kunnen door de membranen heen!!
- In een zure maag ioniseren de zwakke basen, die dus nog niet in het bloed opgenomen kunnen worden. De base zal in de minder zure darmen terechtkomen, waar het merendeel van de base niet geïoniseerd is en dus in het bloed kan worden opgenomen. Zwakke zuren zullen in de zure maag geïoniseerd zijn en zullen daar dus al in het bloed opgenomen worden. Toch worden zwakke zuren vaak pas in de darmen opgenomen, omdat daar een veel groter oppervlak is en een betere doorbloeding.
- Biotransformatie (vindt vooral in de lever plaats, omdat daar de meeste biotransformatie-enzymen aanwezig zijn) wordt verdeeld in twee fasereacties
 - fase 1 reactie: veel toxicificatie, door verhoogde reactiviteit door introductie polaire groep
 - *oxidatie: introductie polaire groepen, zoals -OH en -COOH
 - *reductie: omzetting azo- en nitrobestanddelen in -NH₂
 - *hydrolyse: vervanging van een bepaalde groep door water
 - fase 2 reactie: meer detoxificatie
 - *conjugatie: onder andere glucuronzuurconjugatie, sulfaatconjugatie en glutaationconjugatie
- Factoren die van invloed zijn op de biotransformatiesnelheid:
 - aanwezigheid enzymen
 - hoge enzymactiviteit
 - enzymremming (door competitie van stof en enzym of door interactie van stof met enzym, zodat inwerking op substraat onmogelijk is)

- Door polymorfisme van enzymen zijn er snelle en langzame metaboliseerders te onderscheiden: hoe langzamer het metabolisme verloopt bij detoxificerende stoffen, hoe groter de toxische risico's (want stoffen blijven langer toxisch), maar hoe langzamer het metabolisme verloopt bij toxificerende stoffen (want de toxiciteit wordt als het ware uitgesteld), hoe kleiner de toxische risico's
- Het MFO (Mixed Function Oxidase) systeem is een enzymstelsel dat in de fase 1 reactie een aantal reacties kan katalyseren, ten behoeve van het hydrofiel maken van xenobiotica. Dit houdt de volgende reactievergelijking in:

$$\text{SH} + \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{O}_2 \rightarrow \text{SOH} + \text{NADP}^+ + \text{H}_2\text{O}$$
- Biotransformatie benzeen:
 Benzeen \rightarrow benzeen epoxide (toxisch!) \rightarrow phenol \rightarrow phenylglucuronide
- Biotransformatie toluen:
 Toluen \rightarrow benzylalcohol \rightarrow benzoëzuur \rightarrow hippuurzuur of benzylzuurgucuronide
- De biotransformatie van benzeen is aromatische hydroxylatie (reactie met ring) en die van toluen is alifatische hydroxylatie (reactie met zijgroep)
- Biotransformatie styreen (alleen epoxidatiereactie is belangrijk):
 Styreen \rightarrow styreenepoxide (toxisch!) \rightarrow glutathionconjugatie (naam onbekend) of epoxidehydrolyse (naam onbekend) die leidt tot vorming van amandelzuur

Toxicodynamische fase

- Begrippen:
 - werkingsmechanisme = hoe een stof wordt be- en verwerkt door het lichaam
 - toxisch effect = het nadelige effect van dat werkingsmechanisme
 - onmiddellijk toxische effecten: ontstaan direct na toediening van het xenobioticum
 - vertraagde toxische effecten: ontstaan pas een tijd na toediening van het xenobioticum
 - acute toxiciteit = blootstelling aan een chemische stof met een duur van minder dan 24 uur
 - chronische toxiciteit = blootstelling aan chemische stoffen met een duur van meer dan 3 maanden
 - reversibele effecten zijn omkeerbaar en dus herstelbaar
 - irreversibele effecten zijn niet meer herstelbaar
 - lokale toxische effecten: ontstaan op de plek waar voor het eerst contact was van het biologische systeem met de toxische stof
 - systemische effecten: ontstaan over de gehele weg die de toxische stof aflegt van de plek van opname tot aan de plek van werking. NB de meeste stoffen, (muv hoog reactieve), veroorzaken systemische effecten. Sommige stoffen veroorzaken zowel systemische als lokale effecten
 - selectieve toxiciteit = als een chemische stof het ene weefsel wel aantast maar het andere weefsel niet, hoewel die weefsels wel in nauw contact met elkaar staan
- Interactievormen:
 - additief: wanneer het gecombineerde effect van twee chemische stoffen gelijk is aan de som van de effecten van elke chemische stof apart (2+3=5)
 - synergisme: beide chemische stoffen versterken elkaars effect (2+2=20). Vb asbest en roken

- potentiation: de ene chemische stof die geen effect heeft, versterkt het effect van die chemische stof die wel een effect heeft ($0+2=10$).
- antagonisme: de ene stof verstoort de werking van de andere stof ($4+6=7$). Dit komt vaak voor in de kliniek. Vb Koolmonoxide die de werking van zuurstof verstoort.
 - *functioneel: de ene stof heeft het tegenovergestelde effect van de andere stof
 - *chemisch: twee stoffen vormen samen een minder toxisch product
 - *dispositioneel: de dispositie (absorptie, distributie, biotransformatie of excretie) van een stof wordt zo veranderd dat de concentratie en of de duratie van een stof op het doelorgaan wordt verminderd
 - *receptor = het gecombineerde effect is kleiner dan de som van de effecten van elke stof apart
- De volgende typen receptoren worden onderscheiden:
 - receptoren die ionkanalen besturen
 - receptoren die gekoppeld zijn aan G-eiwitten voor de regulatie van de vorming van intracellulaire second messengers
 - receptoren die geïnternaliseerd zijn om andere receptoren, ligand of receptor-ligandcomplexen (komt veel voor in CZS, omdat daar veel receptoren zijn, die alleen werken door stimulatie door ligands) te vervoeren naar intracellulaire doelen
 - receptoren met intrinsieke enzymactiviteit (zoals tyrosinekinase en guanylaatcyclase)
- Chemische laesie = een irreversibele beschadiging, veroorzaakt door reactieve intermediairen die gevormd worden door biotransformatie in de lever. Veel laesies ontstaan dus in de lever en daarop aansluitende transporttrajecten.
- Voorbeelden van vergiftigingen:
 - koolmonoxidevergiftiging: CO neemt de plek in van O_2 op hemoglobine. De affiniteit is niet groter, maar als CO eenmaal gebonden is, is die binding veel sterker dan met O_2 . Waarmee wordt behandeld weet ik niet.
 - Cyanidevergiftiging: cyanide neemt de plaats in van O_2 op hemoglobine. Dit kan behandeld worden met $NaNO_2$, die de vorming van methemoglobine versnelt. Juist aan methemoglobine kan geen zuurstof binden, maar wel cyanide. Hierdoor heeft de gewone hemoglobine weer ruimte genoeg om zuurstof te binden.
 - Methemoglobinemie: bepaalde xenobiotica kunnen de omzetting van hemoglobine in hemoglobine stimuleren, zodat een overmaat aan methemoglobine ontstaat, waar geen zuurstof aan kan binden en een ondermaat aan hemoglobine, zodat er steeds minder zuurstof gebonden kan worden. Er ontstaat dus een algeheel zuurstoftekort, die verholpen kan worden met methyleenblauw.

Dosis-responsrelaties

- Typen dosis-responsrelaties
 - individuele of gradiele dosis-responsrelatie: de respons kan uitgedrukt worden in elle waarden en is op individueel niveau
 - populatie, quantale of stap dosis-responsrelatie: de respons wordt uitgedrukt in respons of geen respons en is op populatieniveau
- ????? Hierbij geïntegreerde aannames zijn:
- Begrippen:

- LD 50 = de dosis van een xenobioticum waardoor 50% van de geteste dieren dood gaat (mn bruikbaar bij de quantale dosis-responsrelatie)
- LC50 = de concentratie van een xenobioticum in de lucht of in het water waardoor 50% van de geteste dieren dood gaat
- LT50 = de tijd van blootstelling aan een xenobioticum, waarin 50% van de geteste dieren dood gaat
- TD50 = de dosis van een xenobioticum die bij 50% van de populatie een toxische respons veroorzaakt
- ED50 = de dosis van een xenobioticum die bij 50% van de populatie een effectieve respons veroorzaakt
- chroniciteitsindex = een eenheidsloze waarde, verkregen door de ratio van '1-dose' LD50 en '90-dose' LD 50
- efficacy = het maximale effect van een stof
- potency = hoeveelheid stof die nodig voor een bepaald effect (hoe minder, hoe beter)

Toxiciteitsonderzoek

- Algemene aannames bij toxiciteitsonderzoek met behulp van proefdieren:
 - effecten, geproduceerd door proefdieren, wanneer goed uitgevoerd, zijn toepasbaar op mensen
 - blootstelling van proefdieren aan toxische stoffen in hoge doseringen is een noodzakelijke en valide methode voor het ontdekken van mogelijke kwaden bij mensen
- Functies toxiciteitsonderzoek:
 - geven van kwantitatieve schatting van acute toxiciteit (LD50), voor vergelijking met andere xenobiotica
 - identificeren doelorganen en andere klinische manifestaties van acute toxiciteit
 - vaststellen reversibiliteit van de toxische effecten
 - bepalen 'dose-range-guidance' voor andere studies, als een soort referentiewaarde
- Grenstest: een LD50 van boven de 2 g per kg lichaamsgewicht (bij proefdieren, maar bij mensen is dat al 20 g per kg) is niet meer van praktische betekenis en dus geen verder onderzoek meer waard. Want zo een hoge waarde zal nooit voorkomen. Deze grenstest bepaalt of de LD50 van een xenobioticum wel van praktische betekenis is
- Bij dermaal onderzoek op proefdieren (mn konijnen), wordt gekeken naar:
 - erytheem (roodheid)
 - eschar (scab)
 - oedeem (zwellings)
 - corrosie
- Onderzoek naar sensibiliserende eigenschappen wordt als volgt gedaan:
 - toediening xenobioticum, intradermaal of oppervlakkig, op geschoren guineavarkens
 - toevoeging adjuvant (versnelt immuunrespons) ter bevordering van de sensitiviteit
 - herhaling toedieningen voor 2 tot 4 weken
 - toediening niet-irriterende concentratie van het xenobioticum, 2 tot 3 weken na de laatste behandeling
 - evaluatie ontwikkeling van erytheem

- Subchronisch toxiciteitsonderzoek: er wordt bestudeerd wat de effecten zijn van herhaalde toedieningen van een xenobioticum voor 90 dagen lang op ratten en honden. De functies zijn voornamelijk het vaststellen van de 'normal observed adversed effect level' en de specifieke organen die aangetast worden door de chemische stof na herhaalde toedieningen.
- Accumulatie kan optreden door:
 - een trage eliminatie als gevolg van bepaalde fysisch-chemische eigenschappen (meestal stoffen met een grote halfwaardetijd)
 - een irreversibele reactie van de stof, waardoor het een andere werking heeft gekregen
- Mutageniteitsonderzoek: onderzocht wordt of stoffen veranderingen kunnen veroorzaken in het genetisch materiaal in de kern van cellen, die vervolgens door wordt gegeven gedurende celdeling



Week 2

Risicoschatting

- Paracelcus: “All substances are poisons, there is none which is not a poison. The right dose differentiates a poison from a remedy.”
- Toxiciteit = nadelige uitkomst
- Gevaar (hazard) = de mogelijkheid op een nadelige uitkomst (wel of niet)
- Risico (risk) = de waarschijnlijkheid (kans) op nadelige uitkomst (kleine of grote kans)
- Veiligheid = 1 – risico

- Risicoschatting is opgebouwd uit de volgende elementen:

- gevaar/hazard identificatie
- dosis-respons schatting
- blootstellingsschatting
- risicokarakterisatie

Dus enerzijds risicoïdentificatie (wat is het risico) en anderzijds schatting van het risico met behulp van dosis-respons en blootstellingsschatting (hoe groot is het risico)

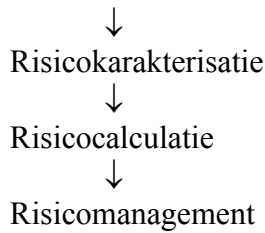
- Risicomanagement = het proces waarbij politieke acties gekozen worden om gevaren die geïdentificeerd zijn te reguleren en te controleren
- De basis voor de normstelling vormt het toxicologisch onderzoeksresultaat NOAEL (no observed adverse effect level) bij proefdieren en eventuele epidemiologische gegevens bij mensen
- ADI = acceptable daily intake of aanvaardbare dagelijkse inname en wordt internationaal berekend met NOAEL/onzekerheidsfactor*modificerende factor, maar in Nederland komt voor die laatste twee in de plaats: soortenverschillen en menselijke variabiliteit. Samen goed voor een factor 100.
- Modificerende factoren bij het schatten van gezondheidsrisico's:
 - extrapolatie (korte -> lange termijn en dieren -> mensen)
 - variabiliteit van mensen ten opzichte van elkaar
 - verschillen in werkingsmechanisme
 - relevantie mens ten opzichte van dier (bijvoorbeeld eiwitaanwezigheid)
- Factoren die de aanvaardbaarheid van gezondheidsrisico's beïnvloeden:
 - aard van het effect
 - grootte van de groep
 - gezondheidstoestand
 - emoties
 - ?????veranderende omstandigheden

- Schema:

Gevaaridentificatie



Blootstellingsschatting (mbv toxicologisch onderzoek)



Speciele toxicologie en werkingsmechanismen

- Factoren die schade aan organismen beïnvloeden
 - Dosis van de stof
 - Potentie van de stof
 - Regeneratievermogen van weefsels

- Moleculaire targets
 - A. Enzymen en enzymesystemen
 - remming
 - onttrekking co-factoren
 - inductie, kwalitatieve veranderingen
 - B. Blokkade van transporteiwitten
 - bijvoorbeeld Hb, door onder andere CO en methemoglobinemie
 - C. DNA/RNA/eiwitsynthese-apparaat
 - remming celdeling
 - mutagene werking (veranderingen doorgeven aan dochtercel)
 - carcinogene werking (nieuwvormingen)
 - D. Biologische membranen
 - veranderingen door organische oplosmiddelen
 - beïnvloeding transport Na^+ , K^+
 - hemolyse
 - lipideperoxidatie
 - E. Immuunsysteem
 - onder andere sensibilisatie
 - F. Aspecifieke aangrijpingspunten
 - onder andere denaturatie van eiwitten
 - G. Diverse specifieke receptoren

- Groepen toxische stoffen
 - potentieel electrofiele verbindingen
 - radicalen en radicaalvormers
 - metaalkationen
 - organische fosfaatesters en carbamaten
 - oplosmiddelen en inerte gassen
 - structuuranalogen (antimetabolieten)

- Doelorgaan = orgaan waarin een zekere dosering van een chemische stof veranderingen veroorzaakt, zonder dat er bij die concentratie sprake is van toxiciteit elders in het lichaam

- Factoren die rol spelen bij selectiviteit xenobiotica:
 - lokale werking
 - *plaats en functie orgaan

- Zowel hexaan als zwavelkoolstof (CS₂) zorgen voor crosslinking van eiwitten, dus hun neurotoxiciteit is hetzelfde. Maar ook hun werkingsmechanisme komt overeen:
 - *CS₂->dithiocarbamaatvorming->isothiocyanaat reageert et eiwit
 - *hexaan->pyrolformatie->oxidatie->reactie met eiwit

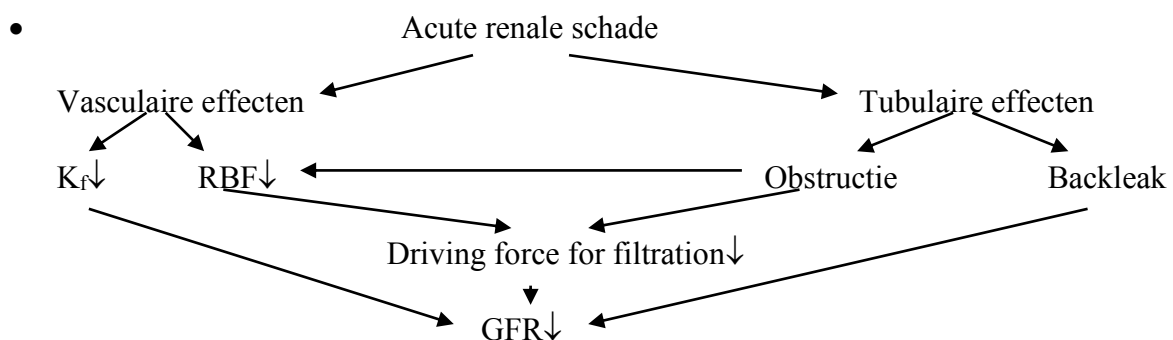
Bij CS₂ is er echter geen bioactivatie noodzakelijk

- Pyridinethion in anti-roosshampoos veroorzaakt oraal wel neurotoxische effecten, maar dermaal niet
- Taxol is zowel neurotoxisch als cytostatisch, omdat het het dynamische evenwicht tussen geassocieerde en gedissocieerde tubuli stillegt. Dit verstoort enerzijds de signaaloverdracht in de axonen en anderzijds de mitose van kankercellen
- Myelinopathieen: ontstaan in de myelineschede
 - Er bestaan twee soorten:
 - *demyelinisatie door veranderingen in transcriptie levels van myelinebasiseiwit mRNA veroorzaakt door een toxische stof (indirect: eerst oedeemvorming en daardoor afbraak myelineschede)
 - *demyelinisatie, resulterend uit directe toxiciteit van een stof (direct: myelineschade)
 - In het CZS is remyelinisatie ongewoon en demyelinisatie veroorzaakt globale neurologische tekorten, terwijl in het PZS remyelinisatie gewoon is en demyelinisatie veroorzaakt symptomen van perifere neuropathie
 - Hexachlorofeen werd als badmiddel gebruikt tegen stafylokokkeninfectie van de huid. Het grijpt in op de oxidatieve fosforylering, waardoor de iongradient wordt verstoord. Dit heeft oedeemvorming, vacuolevorming, spongiosis en degeneratie van de myeline tot gevolg
 - DDT veroorzaakt persistente tremors en aanvallen die gestart kunnen worden door tast- en geluidsprikkels. De actiepotentiaal wordt verlengd (negatieve afterpotentiaal), doordat DDT de depolarisatiesnelheid remt en de gevoeligheid op kleine stimuli laat toenemen. DDT kan niet biologisch worden afgebroken en accumuleert in het milieu. Pyretroiden daarentegen zijn wel afbreekbaar, maar zijn even neurotoxisch, omdat ze ook een verlengde negatieve afterpotentiaal hebben.
 - Carbamaten en organofosfaten (parathion) remmen acetylcholinesterase (breekt acetylcholine af), zodat acetylcholine zijn gang kan gaan. De te verwachten effecten zijn contractie van de bronchiale spier, dilatatie van de vaten, afname hartfrequentie en – contractiliteit, toename motiliteit en tonus, relaxatie sfincters en stimulatie van de secretie van GI tract en uitval van de skeletspieren. Dodelijke effecten zijn suppressie van de ademhaling (stikken) en spierzwakte (hartstilstand). Parathion is inmiddels verboden, maar carbamaten worden nog steeds gebruikt. Carbamaten worden immers snel afgebroken, waarna de acetylcholineconcentratie gewoon weer daalt

Niertoxicologie

- Schade aan de glomeruli kan aangetoond worden met hoogmoleculaire eiwitten in de urine en schade aan de proximale tubuli kan aangetoond worden met laagmoleculaire eiwitten, Na⁺, glucose en paraminohippuurzuur (pAH)
- De glomerulus selecteert op grootte en op lading
- De GFR kan bepaald worden met behulp van de creatine- en inulineklaring. Dit is van belang, omdat de GFR het eerst verandert bij nierschade

- Kwik Hg^{2+}
 - Kinetiek: kwik wordt geconjugeerd (biotransformatie) en wordt opgenomen (uit bloed of voorurine) via carrier gemedieerd transport in proximale tubuluscellen
 - Dynamiek: kwik vervangt de sulfidegroep van eiwitten (crosslinking), waardoor de eiwitfunctie vermindert
- Cadmium Cd^{2+}
 - Kinetiek: cadmium wordt geconjugeerd in de lever (biotransformatie) en wordt opgenomen (uit voorurine) door de apicale zijde (borstelzoom) van de proximale tubuluscellen. Het conjugaat is niet schadelijk voor de tubuluscellen, maar het uit de lysozomen barstende cadmium wel.
 - Dynamiek: zelfde als kwik
- Aminoglycosides zijn sterk polaire kationen, die door de glomeruli gefiltreerd worden, onveranderd geexcreteerd en weer geabsorbeerd door de proximale tubuluscellen. Daar worden ze opgenomen in lysozomen, die op een gegeven moment barsten en daardoor schade toebrengen aan het nierweefsel
- Amfotericine B is een antischimmelmiddel, dat bindt aan cholesterol in plasmamembranen en zo waterige poriën verstopt (maar later juist vormt). Hierdoor worden zowel de uitwisseling van ionen als van water verstoord, waardoor tubulaire acidose ontstaat.
- Tetrafluorethyleen is alleen in vivo nefrotoxisch, omdat het een zeer ingewikkelde biotransformatie ondergaat, die in vitro niet na te bootsen is. Uiteindelijk ontstaat in de proximale tubuluscellen reactief thiol, dat covalent kan binden aan cellulaire macromoleculen, zoals eiwitten, die daardoor hun functie verliezen
- Ochratoxine A (OTA) is een schimmeltoxine tegen *Penicillium* en *Aspergillus* schimmels. Het bindt aan plasma-eiwitten in het bloed, wordt daardoor niet verwijderd door glomerulaire filtratie (blijft dus in het bloed zitten), maar wordt verderop opgenomen in proximale tubuluscellen met behulp van de pAH transporter en door de tubuli vervoerd naar de verzamelbuis. Het acuut nefrotoxisch effect is nierfalen en het chronisch nefrotoxisch effect is nieuwvormingen. Probenicid remt de pAH transporter en voorkomt daarmee dat OTA heel snel in de proximale tubuluscellen wordt opgenomen en dat accumulatie optreedt.



Week 3

Toxicologie van longen en luchtwegen

Celtypen in luchtwegen en longen en hun eigenschappen

- Nasaal-olfactoire epitheelcellen (neus-keelholte)
 - kwetsbaar doordat metabolisme vreemde bestanddelen met behulp van P450
 - afweer doordat ze gewone bescherming bieden
 - Ciliacellen (trachea/bronchi)
 - afweer doordat xenobiotica meer mondwaarts gedreven worden (mucociliary escalator)
 - Muceuze cellen (trachea/bronchi)
 - afweer door productie mucus met daarin antioxidante, zuurneutraliserende en vrije radicalen vormende functie
 - Slijmbekercellen (trachea/bronchi)
 - Afweer door productie van slijm
 - Claracellen (bronchioli)
 - kwetsbaar door metabolisme vreemde bestanddelen
 - afweer door productie surfactant
 - Type 1 cellen (alveoli)
 - kwetsbaar door het grote oppervlak dat het beslaat
 - Type 2 cellen (alveoli)
 - afweer door productie surfactant
 - Macrofagen (alveoli)
 - afweer door fagocytose
 - Fysieke inspanning verhoogt de penetratie van deeltjes in luchtwegen en longen, omdat het adem minuut volume (AMV) toeneemt en omdat de bloedsomloop wordt geactiveerd, zodat de opname wordt gecatalyseerd.
 - Hydrofiele stoffen penetreren in de neus en keel
 - Lipofiele stoffen penetreren diep in de alveoli
 - Chemisch reactieve stoffen penetreren afhankelijk van hun hydro-/lipofiele eigenschappen
 - Deeltjes penetreren afhankelijk van hun grootte: kleine deeltjes (1 micrometer) penetreren in de alveoli en grote deeltjes (5 tot 30 micrometer) penetreren in de neus of keel.
-
- Type stof en het bijbehorend afweersysteem
 - Irritantia: niezen en hoesten
 - Zuren en basen: mucosa heeft hierop een buferende werking
 - Oxidatoren: antioxidantmechanismen
 - Eiwitten: immuunsysteem
 - Organische stoffen: biotransformatie
 - Deeltjes: fagocytose (en vervolgens uitgescheiden via mucociliary escalator of via lymfe)
 - Smog
 - Verschillen en overeenkomsten in toxische effecten en toxiciteit van ozon en stikstofdioxide

	Ozon (O ₃)	Stikstofdioxide (mn NO ₂)
Verschillen	Veroorzaakt longontsteking	Veroorzaakt geen longontsteking
	Hoge potentie	Lage potentie
	Schade met name aan bronchiën	Schade met name in terminale bronchiolen
Overeenkomsten	Schade aan epitheel-, cilia- en claracellen	

- Paraquat
 - De biologische beschikbaarheid van paraquat is het hoogst na opname via de long- en luchtwegen, maar de grootste blootstelling is meestal via orale opname
 - Na verloop van tijd is paraquat in hoogste concentratie aanwezig in long- en nierweefsel, omdat hier specifieke dyamine/polyamine-transporters zijn en daarom zijn dit de belangrijkste eliminatieroutes
 - Werkingsmechanisme paraquat: paraquat wordt met behulp van NADPH omgezet in vrije radicalen. Wanneer daar zuurstof aan toegevoegd wordt, ontstaan een paraquat anion en superoxide anion. Dit superoxide anion wordt met behulp van superoxide dismutase omgezet in waterstofperoxide. Deze reactieve stoffen tasten de cellen aan.
 - De meest effectieve manier om paraquat uit het bloed te verwijderen is agressieve lange hemoperfusie door hemodialyse.
 - Diquat is minder longtoxisch dan paraquat, omdat diquat niet selectief opgenomen wordt in de dyamine/polyamine transporter

- Asbest
 - Asbest is op twee manieren toxisch:
 1. Fagocytose van asbestdeeltjes stimuleert de lymfokines- en groeifactorenproductie, die vervolgens immunocompetente cellen aantrekken en de productie van collageen stimuleren (fibrosevorming), waardoor een chronische ontstekingsreactie ontstaat.
 2. Onvolledige ingestie door de macrofaag van de grotere asbestdeeltjes, doet enerzijds de macrofaag lekken, zodat allerlei toxische stoffen (oa zuurstofradicalen) uit die macrofagen vrijkomen, en laat anderzijds de ijzerbolletjes op die asbestdeeltjes reageren met zuurstof, zodat waterstofperoxide en zuurstofradicalen ontstaan, die cellen aantasten.
 - De deeltjesgrootte speelt een belangrijke rol in de mate van klinische verschijnselen: kleiner dan 2 micrometer: asbestose, tussen 2 en 5 micrometer: mesothelioom, groter dan 5 micrometer: longkanker
 - De risico's van asbestblootstelling waren moeilijk vast te stellen, omdat de klinische verschijnselen van roken en asbest in zeer grote mate overeen komen en vaker werden toegeschreven aan roken en niet aan asbest. De risico's van asbestblootstelling blijven bestaan, omdat het een sterk materiaal is, dat nu nog vaak voorkomt in bijvoorbeeld schepen en daken (die gesloopt worden) en omdat het nog vaak wordt gebruikt in arme landen.

- Koolstofdeeltjes

????? Zie p. 634 in Rubin en Farber

- Siliciaatdeeltjes

????? Zie p. 634 in Rubin en Farber

Toxicologie van beenmerg en bloedcellen

- Omzetting en terugreductie van hemoglobine in methemoglobine
????? Laura!

- Gevolgen wanneer ernstige hypoglycemie ontstaat
????? Laura!

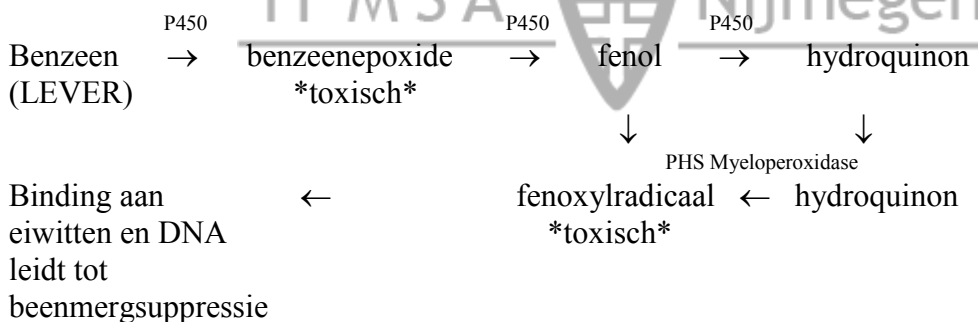
- Cyanide-intoxicatie: cyanide neemt de plaats in van zuurstof op hemoglobine. Dit kan behandeld worden met NaNO_2 , die de vorming van methemoglobine versnelt. Juist aan methemoglobine kan geen zuurstof binden, maar wel cyanide. Hierdoor heeft de gewone hemoglobine weer ruimte genoeg om zuurstof te binden. Enerzijds moet men opletten, dat niet alle hemoglobine omgezet wordt in methemoglobine en anderzijds moet men een stof, zoals H^+ of superoxide dismutase, bijgeven, zodat de bij deze reactie ook ontstane superoxide wordt gedetoxificeerd. Ook zou er $\text{S}_2\text{O}_3^{2-}$ bijgegeven moeten worden, omdat er dan methemoglobine opgewekt kan worden.

????? Hoe en waarom?????

- Loodintoxicatie: belangrijkste verklaringen hierbij voor anemie
 - lood veroorzaakt toename in mechanische fragiliteit van de membranen (biochemische basis hiervoor is onbekend, maar voor te stellen is, dat er deeltjes in de membraan gaan zitten, zodat die stugger wordt), waardoor de levensverwachting (normaal 120 dagen) van erythrocyten afneemt. Dit effect gaat samen met remming van natrium- en kaliumafhankelijke ATP-ases
 - lood verstoort de heemvorming. Dit is het meest gevoelige proces en is dus al bij lage loodconcentraties de belangrijkste schadelijke factor. Biochemische basis:
 1. Remming ALA-D geeft negatieve exponentiele relatie tussen ALA-D en bloedlood
 2. Cropproporfyriinogenoxidase-activiteit daalt, waardoor copoporfyriin-activiteit stijgt
 3. Ferrochelataase-activiteit daalt, zodat er geen ijzerion meer ingezet kan worden in protoporfyriin (hemoglobine), waardoor de heemvorming wordt onderdrukt
 - Het belangrijkste doelorgaan van lood is het CZS. Andere doelorganen zijn het vaatstelsel, nieren, maag- en darmkanaal, reproductie en skelet.

- Benzeen

- Bioactivering van benzeen:



(BEENMERG)

- Benzeen is vooral toxisch voor het beenmerg en bijvoorbeeld niet voor de lever, omdat het toxische benzeenepoxide uit de lever snel wordt gedetoxificeerd tot fenol, maar dat het toxische fenoxylradicaal (gevormd door het beenmergspecifieke PHS Myeloperoxidase) niet wordt gedetoxificeerd en daarmee schade aan eiwitten en DNA toebrengt, zodat beenmergsuppressie en dus verminderde bloedcellenproductie ontstaat.

Immunotoxicologie

- Xenobiotica worden door APC (met name dendritische cellen, maar ook wel macrofagen of B-cellen) gepresenteerd aan T-helpercellen die met behulp van MHC 2 en CD4 daar aan binden. Door die binding stimuleren deze T-helpercellen, cytotoxische T-cellen, B-cellen of overige effectorcellen
- Effecten op het immuunstelsel van een aantal klassen xenobiotica

Gehalogeneerde aromatische koolwaterstoffen	Oganochloorpesticide	Organotin
PCB	TCDD	DDT
Atrofie van de lymfoide organen (oa thymus)	Thymusatrofie	Thymusatrofie
Antistofproductie ↓↓	Cytotoxische T-cel ↓	Probleem met uitrijping B-cellen
Cytokineproductie ↓	Probleem met uitrijping B-cellen	T-cellen ↓
Proliferatie ↓		

- Voorbeeld van een experiment waarmee je kunt aantonen in een proefdier dat een stof specifiek de rijpe thymocyten aangrijpt: een proefdier 28 dagen lang blootstellen aan een toxische stof en vervolgens metingen verrichten:
 - aantal T-cellen tellen (Tier 1, algemeen)
 - thymus wegen (Tier 1)
 - functie van de T-cellen analyseren (Tier 2, specifiek)
- Basisprincipe van de inductie van de overgevoeligheidsreactie die geïnduceerd wordt met ovalbumine en met H37Ra complete adjuvants (versnelt de reactie van het immuunsysteem op ovalbumine): het immuunsysteem wordt de eerste keer gevoelig gemaakt voor ovalbumine. Vervolgens wordt een tweede keer ovalbumine ingespoten. Vindt er een type 4 overgevoeligheidsreactie plaats, dan activeren de T helper 1 cellen de macrofagen, zoniet dan is er een defect van de T-cellen.
- Verlaagde activiteit van macrofagen en NK-cellen wordt vastgesteld met behulp van radioactieve bolletjes (chroom 51) die op de erythrocyten van kippenbloed zijn geplakt. Alle bolletjes die niet door de macrofagen zijn gefagocyteerd, worden weggespoeld. Overige bolletjes zijn onder de microscoop te zien. De radioactieve bolletjes gaan ook op tumoren zitten. NK-cellen die tumorcellen fagocyteren, fagocyteren ook de bolletjes, die dus ook weer op de microscoop te zien zijn.
- Een Trichinella spiralis infectie wordt veroorzaakt door een worm, opgenomen via de orale weg. Een normale rat raakt deze infectie kwijt door de humorale immunrespons. Enerzijds door IgA die de wormen langer in de darmen houdt doordat ze aanhechting van de worm aan darmcellen voorkomt en anderzijds door IgE die, gezeten aan mestcellen, aangrijpt op de worm, waarnaar die bestookt wordt met histamine e.d. Deze laatste methode is het meest effectief.

Toxische reacties van de huid in relatie tot het immuunstelsel

- Afweermechanismen voordat xenobiotica op wordt genomen:
 - Bacterieflora (huid, darmen)
 - Zout (zweet)
 - Lage pH (vagina, maag)
 - Commensalen (mond)
 - Luchtwegen, trilhaar en slijmlaag
 - Ogen, traanvocht
- Irritatie (geen allergie!)
 - Acute irritatie (reversibel) = directe, éénmalige blootstelling (oa loog, sterke zuren en oplosmiddelen)
 - Cumulatieve irritatie (reversibel) = langdurige blootstelling aan substanties die geen acute blootstelling geven (synthetisch afwasmiddel (huisvrouwen!) en andere oplosmiddelen (garagewerkers!))
 - Corrosie (irreversibel) = directe interactie die leidt tot necrose, ulceratie en littekens
 - Fototoxiciteit: enerzijds direct, plaatselijk (roet, furocumarines (in planten!) en kleurstoffen) of systemisch (tetracyclines, sulfonamides (geneesmiddelen die ontstekingen veroorzaken aan de bloedvaatjes net onder de epidermis) en porfirines), anderzijds indirect (fotoallergische reacties) (antihistaminica, dulfonamiden, kinine thiocarbamide en hexachlorofoen)
- Acne
 - Acne vulgaris: ontstaat onder hormonale invloed als gevolg van verhoogde talgsecretie en verhoogde afbraak stratum corneum. Ook de invloed van bepaalde bacterien speelt een rol
 - Chloor- of halogeenacne: ontstaat als gevolg van blootstelling aan chloor- en halogeenxenobiotica, met name op de werkplek tijdens ongelukken. Het zijn grote cysten van 1 mm tot 1 cm in doorsnee, als gevolg van metaplasie van talgklieren. Men noemt deze acne besmettelijk, omdat een werknemer de xenobiotica onbewust mee naar huis neemt en daar zijn naasten blootstelt. Het is een zeer persistent verschijnsel, omdat de veroorzakende xenobiotica een heel lange halfwaardetijd in het lichaam heeft (5 tot 15 jaar)
- Opbouw van de huid:
 - epidermis: stratum corneum (slechtst doordringbaar), stratum granulosum, stratum spinosum en stratum germinativum.
 - Dermis: zweetklieren en –buizen, bloedvaatjes, haarfollikels, vet, bindweefsel en andere klieren
- Nikkel: veroorzaakt soms allergische reacties, doordat het de huid binnendringt, niet-covalent gebonden aan dragereiwitten (waarschijnlijk celoppervlak moleculen van Langerhanscellen) en opgenomen dmv pinocytose in de Langerhanscel voor intracellulaire processing. Vervolgens vindt antigeenpresentatie plaats, waardoor de Langerhanscel fenotypisch verandert. De Langerhanscel gaat naar de lymfeknoop om het antigeen te presenteren aan CD4 T-helpercellen. De Langerhanscel gaat IL-1 (en IL-12) produceren. IL-1 activeert T-helpercellen, waardoor die IL-2 en IFN-gamma produceren. IL-2 zet de deling van T-cellen in, specifiek gevoelig gemaakt voor nikkel. De eerste keer blijft het hierbij, maar de tweede keer zijn er zoveel specifieke T-cellen in de huid, dat de immunrespons enorm heftig is.

- PAK: fototoxische chemicaliën die dus toxisch worden onder invloed van mn UV-A straling uit zonlicht, omdat daardoor superoxide en vrije radicalen gevormd worden. Deze reactieve producten beschadigen cellulaire componenten en macromoleculen waardoor de cellen doodgaan. Deze schade verstoort de productie van immuunmediatoren (uit keratinocyten en witte bloedcellen) die anders ontstekingscellen naar de huid zouden aantrekken. Door deze afwezigheid van mediators blijven de klinische verschijnselen van fototoxiciteit voortduren.
- Fototoxiciteit: directe toxiciteit veroorzaakt door zonnestralen.
- Fotoallergie indirecte toxiciteit veroorzaakt door de immunrespons op zonnestralen.
- Fototoxiciteit van geneesmiddelen wordt veroorzaakt doordat het geneesmiddel in de bloedvatjes net onder de epidermis een plaatselijke ontstekingsreactie veroorzaakt. Littekentjes kunnen hiervan het gevolg zijn.

Rol biotische factoren op immuunapparaat en luchtwegen

- Biotische factoren geassocieerd met astma-achtige klachten zijn bijvoorbeeld huismijt, pollen, dierlijke haarbollen, kleine insecten, bacterieel- en eiwitstof, graanstof, etcetera
- Bij verhoogde IgE spiegel speelt immunologisch reactietype 1 (af en toe type 4) een rol.
- Mensen die duidelijk aanleg hebben voor proefdierallergie zijn mensen die al eerder allergie hebben vertoond voor huisdieren (dit geldt niet voor hooikoorts!) en mensen die met (proef)dieren werken.
- Agentia die proefdierallergie kunnen opwekken zijn vacht (haren en huidschilfers) en urine (verkregen uit door lucht dwarrelende deeltjes stro, na het schoonmaken van de kooien)
- Agentia die oorzaak zijn van de champignonkwekerslong zijn actinomyeten (*excellospora flexuosa*, *thermonospora alba*, - *fusca* en - *curvata*). Iedereen die hieraan blootgesteld wordt, krijgt last van de symptomen van champignonkwekerslong. In tegenstelling tot proefdierallergie is dit geen type 1 reactie, maar een type 3 (af en toe type 4) reactie, omdat gebleken is dat:
 - IgG antilichamen aanwezig waren
 - het tijdsinterval tussen expositie en (systemische) klachten, zoals koorts een paar uur was (type 1 reactie is acuut, zonder systemische verschijnselen)
 - er antilichaam/antigeen immuuncomplexen neersloegen, waardoor complement geactiveerd werd

• Week 4

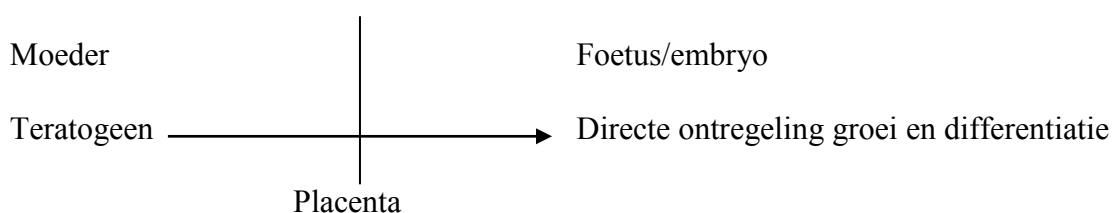
Cytotoxiciteit van menadion in erythrocyten

- Menadion is een vitamine K₃ analoge die toxisch is voor erythrocyten. Er worden immers zuurstofradicalen gevormd. Mensen met een G6DPH-gendefect kunnen echter geen NADPH vormen, omdat het enzym glucose-6-fosfaatdehydrogenase in- of minder actief is. Hierdoor kunnen de normale reacties (zie hieronder) niet meer plaats vinden en kunnen zuurstofradicalen niet meer worden gedetoxificeerd, wat leidt tot hemolyse.
 - Zuurstofradicalen worden gevormd
 $\text{semiquinon} + \text{O}_2 \leftrightarrow \text{menadion} + \text{H}_2\text{O}_2$
 - NADPH wordt gevormd oiv glucose-6-fosfaatdehydrogenase
 $\text{G6P} + \text{NADP} \rightarrow \text{6-fosfaatgluconaat} + \text{NADPH} + \text{H}^+$
 - NADPH wordt gevormd oiv 6-fosfaatgluconaatdehydrogenase en mbv het hierboven verkregen 6-fosfaatgluconaat
 $\text{6-fosfaatgluconaat} + \text{NADP}^+ \rightarrow \text{CO}_2 + \text{NADPH} + \text{H}^+ + \text{ribulose-5-fosfaat}$
 - NADPH wordt omgezet in GSH
 $\text{GSSG} + \text{NADPH} + \text{H}^+ \rightarrow 2 \text{GSH} + \text{NADP}^+$
 - GSH is de uiteindelijke ontgifter van zuurstofradicalen
 $\text{H}_2\text{O}_2 + \text{GSH} \rightarrow \text{GSSG} + 2\text{H}_2\text{O}$
- Mensen met dit G6DPH-gendefect zijn van nature beter opgewassen tegen malaria-infecties, omdat voor het instandhouden van deze infectie NADPH nodig is.

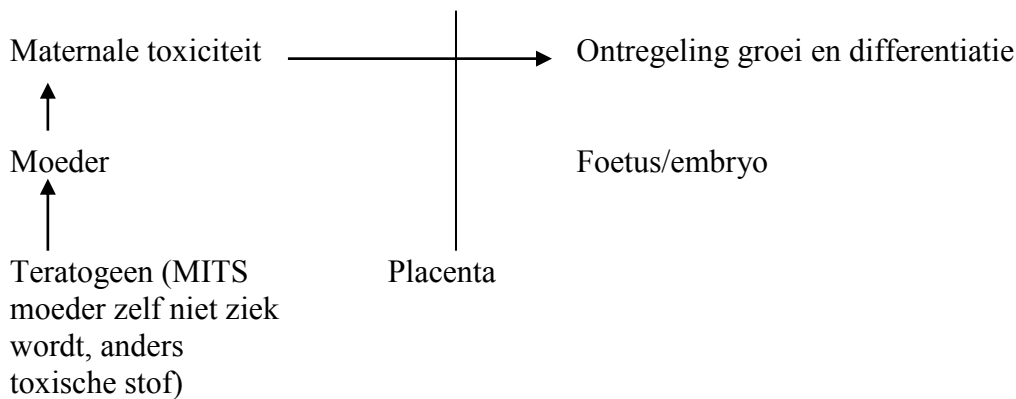
Reproductietoxicologie en teratologie

- Reproductietoxicologie = omvat de teratologie, waarbij de nadruk ligt op chemische agentia en onderwerpen zoals menstruatie-, libido-, potentie- en fertiliteitsstoornissen
- Teratologie = ontwikkelingsstoornissen die aan de volgende eisen moeten voldoen:
 - functioneel (vb mentale retardatie) of structureel (vb siamese tweeling) van aard
 - geïnduceerd tijdens gametogenese, bevruchting, zwangerschap of lactatie
 - via een van de ouders overgedragen (hiermee wordt niet erfelijkheid bedoeld!)
 - irreversibel van aard (vb laag geboortegewicht is wel reversibel, omdat het kind na de geboorte een flinke inhaalslag zal maken)
- Schema's directe en indirecte teratogene werking toxische stoffen:

- Direct



- Indirect



- Voorbeelden van deze maternale effecten zijn verstoringen van thermoregulatie, hormoonbalans, metabole processen, circulatie, ademhaling, nierfunctie en placentafunctie
- Effecten van mutagenen op het nageslacht:
 - Mutaties van embryonale geslachtscellen: alle cellen van het embryo zullen aangedaan zijn, waardoor erfelijke (!) congenitale afwijkingen ontstaan. Waarschijnlijk hoort DES bij deze groep, maar dat is nog in onderzoek
 - Mutaties van somatische embryonale cellen: de carcinogenese wordt geïnitieerd (transplacentaire carcinogenese genoemd), er treedt celdood op en er treedt proliferatie van gemuteerde cellen op. Softenon (en misschien DES) is hier een voorbeeld van.
- Gevoelige periode: in bepaalde weken vindt de aanleg plaats van bepaalde organen. Op het moment van die aanleg is de foetus gevoelig voor stoffen wiens doelorgaan dit is.
- Gevoelige soort: proefdieren blijken voor bepaalde stoffen veel minder gevoelig dan normaal
- Voorbeelden van teratogenen:
 - DES: kinderen van met DES behandelde moeders hebben vaak kanker van de geslachtsdelen. Hoewel deze verschijnselen een lange latentietijd hebben, is DES wel een teratogeen. Het voldoet immers aan de eisen van een teratogeen (veroorzaakt door een van de ouders, tijdens gametogenese ed, structureel/functioneel van aard en irreversibiliteit) Ook veroorzaakt DES waarschijnlijk mutaties in de geslachtscellen van kinderen van met DES behandelde moeders, want kinderen van met DES behandelde moeders blijken een verhoogde kans te hebben op het krijgen van misvormde kinderen.
 - Softenon (thalidomide): verstoort de aanleg van armen en benen in de vierde tot achtste week van de zwangerschap. Het is dan ook niet erfelijk, omdat de mutatie slechts in de somatische cellen is opgetreden. De ratten waarop dit geneesmiddel werd getest, bleken veel ongevoeliger voor softenon dan de mens. Een konijnenras bleek wel zeer gevoelig. Er werd in die tijd ook alleen maar gekeken naar dode en levende nakomelingen en niet naar eventuele ontwikkelingsstoornissen (zoals verkeerd aangelegde armen en benen). Sindsdien is het dan ook vereist dat er beter en breder proefdieronderzoek wordt gedaan: meer soorten dieren (ratten, konijnen en een ander knaagdier) en beter teratogeniteitsonderzoek naar ontwikkelingsstoornissen.
 - Rubella-virus: in de tweede tot en met de vierde maand, worden ogen en oren aangelegd. Bij een infectie in die periode met het Rubella-virus (rode hond), die aangrijpt op oren en ogen, wordt die aanleg verstoord, waardoor het kind blind en doof geboren kan worden.

- Bloed-testis barrière: is voor veel toxische stoffen ondoorlaatbaar (muv bijvoorbeeld bestrijdingsmiddel DBCP (die necrose van de Sertolicellen veroorzaakt en het metabolisme van spermacellen aantast) en VCM (die carcinogeen is)), omdat met name de myeloidcellen en de tight junctions tussen de Sertolicellen vrijwel ondoordringbaar zijn
- Blootstelling aan vaattoxische agentia veroorzaakt meestal alleen necrose van rijpe (Graafse) follikels, omdat die een theca interna en externa heeft gevormd, waarin een netwerk van bloedvaatjes aanwezig is.

Bestrijdingsmiddelen

- Mechanismen die een organisme gebruikt om zich te beschermen tegen bestrijdingsmiddelen:
 - veranderingen van de receptor (die het bestrijdingsmiddel opneemt)
 - toegenomen detoxificatie (door meer enzymen of door verhoogde activiteit van enzymen, zoals oxidases, esterases en glutathion-S-transferases)
 - verminderde penetratie (en vermijding)
- Er is een veel sterkere toename in het aantal resistente insecten vergeleken met andere soorten (wormen, schimmels en onkruiden), omdat:
 - insecten zich sneller voortplanten
 - insecten een groter/sneller adaptatievermogen hebben
 - insecten vaker worden blootgesteld
- Resistentie tegen DDT: DDT wordt samen met glutathion door DDT-dehydrohalogenase omgezet in DDE. De activiteit van dit enzym wordt sterk verhoogd, door het vergrote aantal (waarschijnlijk door genamplificatie) en in sommige gevallen door verandering van de receptor.
- Biologische bestrijdingsmiddelen waartegen organismen geen resistentie kunnen ontwikkelen zijn andere beestjes. Zoals bladluizen bestreden kunnen worden met lieveheersbeestjes, hun natuurlijke predator. Ik dacht zelf ook nog aan toxische stoffen, waarvoor het te bestrijden organisme geen detoxificerende enzym heeft.

Metalen

- Essentieel metaal: een metaal waarvan een tekort functionele of structurele abnormaliteiten veroorzaakt die gerelateerd zijn aan of een gevolg zijn van specifieke biochemische veranderingen die hersteld kunnen worden door de aanwezigheid van datzelfde metaal. Acht metalen zijn essentieel: kobalt, koper, ijzer, magnesium, mangaan, molybdeen, zink en selenium
- Factoren die de toxiciteit van metalen beïnvloeden:
 - interacties van toxische metalen met essentiële metalen
 - vroming van metaal-eiwitcomplexen
 - leeftijd en niveau van ontwikkeling
 - leefstijlfactoren
 - ?????chemische vorm of speciatie
 - immuunstatus van de gastheer

- Chelatine: zorgt ervoor dat het metaal loskomt van erythrocyten of eiwitten en dat het oplost in bloed, zodat hemodialyse nuttig is. Het risico hierbij is echter, dat ook essentiële metalen oplossen en uitgespoeld worden met de hemodialyse, waardoor een (tijdelijk) tekort ontstaat, met alle gevolgen van dien. DMPS is een chelatine, dat vooral toegepast wordt op lood, kwik en arsenicum. Het grote voordeel boven EDTA is, is dat het oraal wordt toegediend en dat het geen toxische bijwerkingen heeft.
- Kleine kinderen zijn meer at risk bij loodopname dan volwassenen, omdat:
 - ze een grotere intestinale absorptie hebben (30-40% tov 5-15%)
 - ze meer calorieën per kg lichaamsgewicht en dus ook meer lood binnenkrijgen
 - ze nog in ontwikkeling zijn, waardoor eerder schade optreedt

Contaminanten

- Onzekerheden die men tegenkomt bij de bepaling van de NOAEL:
 - aantal proefdieren is te klein
 - observatietijd is te kort voor de manifestatie van bepaalde effecten
 - experimentdesign is te beperkt om concluderend bewijs te krijgen
 - verschil in gevoeligheid tussen dier en mens is onbekend
- Men wijkt af van veiligheidsfactor 100 in de ADI-bepaling van voeding, wanneer:
 - er ook data van mensen bekend zijn, en niet alleen van proefdieren
 - de onderzochte substantie identiek is aan de traditionele voedingsbestanddelen
 - de onderzochte substantie gemetaboliseerd wordt tot endogene bestanddelen
 - er totaal geen toxische effecten waar te nemen zijn
 - substanties dienen als essentiële energiebronnen in het menselijk dieet
- Maximum residue limit (MRL): grenshoeveelheid van een bepaalde stof die achter mag blijven in het lichaam, gebaseerd op de ADI
- Acceptable daily intake (ADI): grenshoeveelheid van een bepaalde stof die geconsumeerd mag worden
- Op het gebied van voeding bewaakt de 'Commission of the European Communities' de veiligheid in Europees verband. De 'Scientific Committee for Food' (SCF) adviseert bovengenoemde commissie en hanteert daarbij de volgende criteria/classificatie:
 - (Provisionele) ADI voor levenslange blootstelling: moet gebruikt worden voor standaard vaststelling voor gebruik van bepaalde voedselcomponenten
 - ADI niet gespecificeerd: als gedacht wordt, dat technologische beperkingen een onvoldoende grote veiligheidsmarge geven
 - Acceptabel: beperkt en goed gedefinieerd gebruik
 - Niet acceptabel: het intentionele gebruik wordt als onveilig beschouwd. Zoals in het geval van carcinogene substanties, waarvoor geen acceptabele waarden gegeven kunnen worden
 - Tolerabele dagelijkse inname: voor levenslange niet-intentionele blootstelling. Zoals milieuvervuiling en verpakkingsmateriaal.