

## Expositiefase

Absorptie: proces waarbij (toxische) stoffen door de lichaamsmembranen gaan en de bloedstroom binnengaan.

Gastro-intestinaal: absorptie vindt plaats tijdens het gehele traject. Een organische zuur of base wordt geabsorbeerd via simpele diffusie in dat deel van het kanaal waar het in de meest vetoplosbare vorm is. De absorptie is afhankelijk van:

- massa
- oppervlakte gebied
- bloedflowratio
- concentratie
- fysische eigenschappen van een stof (vetoplosbaarheid en oplossingsratio)
- absorptie mogelijkheid
- anatomische verschillen van het GI kanaal
- gastrointestinale flora (biotransformatie door GI bacteriën)

De verschillende transportsystemen zijn:

- gespecialiseerd transport (carrier gemedieerd) → nutriënten en electrolyten
- actief transport → kost energie, weinig toxische stoffen
- simpele diffusie → vetoplosbare stoffen gaan sneller dan wateroplosbare stoffen

Van groot belang zijn:

- resistentie van chemicaliën voor de verandering van de pH van de maag
- enzymen van de maag of darmen
- darmflora

Simpele diffusie hangt af van het oppervlak van de (micro) villi, permeabiliteit en residentie tijd.

De hoeveelheid van een stof die in de systemische circulatie komt na een orale toediening hangt af van de presystemische eliminatie (First pass effect):

- hoeveelheid geabsorbeerd in GI cellen
- biotransformatie door de GI cellen
- extractie door de lever in gal

### Longen

Gassen / dampen: gasmoleculen worden door de mucosalaag in de neus tegengehouden en komen zo niet in de longen. Vanuit de alveolaire ruimte kunnen gasmoleculen in het bloed terecht komen tot er een evenwicht ontstaat tussen de gasmoleculen in het bloed en in de alveoli. Deze ratio wordt de blood-to-gas partition coëfficiënt genoemd. De absorptie hangt af van:

- oplossingsratio (concentratie in bloed / gas voor of bij verzadiging)
- lage ratio → bloedflow door de longen (perfusie)
- hoge ratio → ratio en diepte van de respiratie (ventilatie)

In elk weefsel worden de gasmoleculen uit het bloed gehaald tot er een evenwicht is. Er is geen net absorptie van gas zolang de blootstellingconcentratie constant is, omdat er dan sprake is van een steady state. Dit is niet het geval bij biotransformatie en excretie, de alveolaire absorptie gaat door.

Aerosols / partikels (verzameling van microscopische deeltjes in vaste of vloeibare vorm die zijn opgenomen in een gas): met name de grootte en wateroplosbaarheid beïnvloeden de absorptie.

- $\geq 5 \mu\text{m}$  → depositie in nasopharynx en verwijderd door o.a. niezen. Onoplosbare partikels worden opgenomen door de mucosalaag van het met cilia bedekte oppervlak. Ze worden geïnhaleerd door de mond en vrijwel direct doorgeslikt. Oplosbare partikels lossen op in het mucus en worden getransporteerd naar de pharynx of geabsorbeerd door het nasale epitheel in het bloed.
- $2 \leq x \leq 5 \mu\text{m}$  → depositie in het tracheobronchiale gebied van de longen, waar ze worden geklaard door beweging van de mucosale laag in de gecilieerde delen van het respiratoire kanaal. Partikels worden eventueel doorgeslikt en geabsorbeerd vanuit het GI kanaal.
- $\leq 1 \mu\text{m}$  → penetratie in de alveolaire blaasjes van de longen. Ze worden geabsorbeerd in het bloed of geklaard door de lymfevaten na scavenging door alveolaire macrofagen.

Mechanismen van verwijdering of absorptie uit de alveoli:

- Fysisch proces → partikels die op de vloeistoflaag zitten van de alveoli worden geaspireerd op de mucociliary escalator van het tracheobronchiale gebied. Vandaar worden ze getransporteerd naar de mond en doorgeslikt.
- Fagocytose door mononucleaire fagocyten (macrofagen). Ze migreren naar het distale einde van de mucociliary escalator, worden geklaard en doorgeslikt.
- Verwijdering door lymfevaten, hoewel sommige partikels langdurig in het lymfatisch weefsel achterblijven.

Verwijdering is inefficiënt: de 1<sup>e</sup> dag wordt 20% geklaard, de rest wordt langzamer geklaard. De oplosbaarheid van de stof in het longvloeistof voorspelt de klaringssnelheid in de longen. Hoe lager de oplosbaarheid, des te lager is de verwijderingsratio.

## Huid

De laag die de snelheid van diffusie van stoffen bepaald is het stratum corneum (buitenste laag, dichte cellen met keratine, zonder kernen). De permeabiliteit wordt bepaald door de diffusiteit en de dikte.

- Polaire stoffen diffunderen door het oppervlak van eiwitfilamenten
  - Nonpolare stoffen lossen op en diffunderen door de lipidematrix tussen de eiwitfilamenten
- De stoffen moeten ook door de andere lagen (poreuze, selectieve waterig medium) naar het bloed.

## Speciale routes

- Intraperitoneaal → snelle absorptie door goede doorbloeding
- Intramusculair } langzame absorptie
- Subcutaan } direct in generale circulatie
- Intravenous → geen absorptie

De verdeling van een stof over het lichaam wordt primair bepaald door de bloedflow, de snelheid van diffusie uit de capillairen en affiniteit van de stof voor het weefsel.

Het verdelingsvolume wordt bepaald door:

- Binding aan plasmaproteïnen

- Opslag in weefsels
- Passeren van membranen (vetoplosbaarheid)

Een stof die is opgeslagen is in evenwicht met de vrije fractie van de stof in plasma en wordt vrijgelaten in de circulatie als de ongebonden fractie als de stof wordt geëlimineerd.

## Opslag van stoffen in weefsels

- Plasmaproteïnen → door het molecuulgewicht kunnen de proteïnen de capillairmembraan niet passeren, dus is niet beschikbaar voor verdeling in de extravasculaire ruimte en filtratie door de nieren. Dit is een reversibel proces. Als ongebonden stoffen uit het bloed komen, dissocieert de chemicalie tot een nieuw evenwicht. Toxische reacties ontstaan als de vrije fractie in plasma wordt verhoogd. De evenwichtsconcentratie is nu ook verhoogd.
- Lever en nieren → hier worden veel stoffen geconcentreerd.
- Vet → met name lipofiele stoffen worden opgeslagen in vet. Opslag verlaagt de concentratie in het doelorgaan.
- Bot → uitwisseling vindt plaats tussen het botoppervlak van hydroxyapatiet kristallen en de extracellulaire vloeistof. Depositie en reversibele opslag zijn dynamisch.
- Bloed-hersenbarrière →
  - ❖ Capillair endotheelcellen zijn stevig aan elkaar verbonden, zonder poriën.
  - ❖ De endotheelcellen bevatten een ATP afhankelijke proteïne dat stoffen terug naar het bloed kan sturen.
  - ❖ De cellen worden omgeven door glialcellen (astrocyten).
  - ❖ De proteïneconcentratie in de interstitiele vloeistof van het CNS is veel lager dan in andere lichaamsvloeistoffen, zodat de beweging van wateroplosbare componenten door paracellulair transport beperkt is. Dit kan alleen als de componenten gebonden zijn door proteïnen.

Alleen de vrije ongebonden stof komt snel in evenwicht. Hoge lipideoplosbaarheid en een lage mate van ionisatie zorgen dat een stof snel het CNS in kan gaan. Soms vinden er carriërgemedieerde processen plaats. Actief transport verlaagd de concentratie in de hersenen. Baby's hebben nog minder ontwikkelde hersenen dan volwassenen.
- Passeren van de placenta → bestaat uit 6 cellen, met actief transport en biotransformatie enzymen die bescherming geven. De stoffen die binnen komen door passieve diffusie, de lipideoplosbare stoffen komen sneller in evenwicht. In steady state zijn de concentraties voor de baby en moeder gelijk. Baby's hebben weinig vet, dus lipofiele stoffen hopen minder op.

## Excretie

- Urinair
  - ❖ Glomerulaire filtratie → bepaald door binding aan plasmaproteïnen.
  - ❖ Tubulaire excretie door passieve absorptie → met name bij stoffen met hoge lipide/waterpartition coefficient, polaire stoffen en ionen worden uitgescheiden.
  - ❖ Actieve tubulaire secretie → door transporters.
- Fecaal
  - ❖ Nonabsorbed ingesta → net als onverteerd voedsel, vindt er geen absorptie plaats
  - ❖ Galexcretie → de lever verwijderd toxische stoffen na absorptie uit het GI kanaal. Dit is de plaats van biotransformatie en de metaboliëten worden meteen uitgescheiden in gal.

Deze komen terecht in de feces of ondergaan de enterohepatische circulatie. Verschillende transporters in de sinusoidale membraan verwijderen de stoffen uit het bloed in de lever en in de gal of wordt gebiotransformeerd en gaat dan terug in bloed of gal. Veel organische componenten worden geconjugeerd voordat er uitscheiding plaatsvindt in gal. De polaire metabolieten zijn niet vetoplosbaar genoeg om gereabsorbeerd worden. De microflora helpt hierbij.

- Darm → veel chemicaliën gaan meteen van bloed naar de darminhoud oor passieve diffusie. Exfoliatie is van belang bij de fecale excretie van deze stoffen. Darmexcretie is een langzaam proces en de hoofdweg van eliminatie alleen voor de stoffen die langzaam biotransformereren of een lage klaring hebben.
- Darmwand en flora → ook bacteriën worden veel uitgescheiden. Deze bacteriën veranderen de chemicaliën vaak voor de excretie.

## Uitademing

Stoffen in de gasfase of vluchtige vloeistoffen verlaten het lichaam via de longen, door simpele diffusie. Eliminatie van gassen is omgekeerd evenredig met de snelheid van de absorptie.

- Lage oplosbaarheid in bloed → eliminatie is perfusie beperkt.
- Hoge oplosbaarheid in bloed → eliminatie is ventilatie beperkt.

Andere routes van eliminatie zijn:

- Cerebrospinale vloeistof → alleen vetoplosbare stoffen kunnen door de bloed-hersenbarriere.
- Melk → omdat melk basischer is dan plasma, worden de basen geconcentreerd. Omdat er weinig vetten in zitten, diffunderen vetten vanuit het plasma naar de melk.
- Zweet en speeksel → stoffen in speeksel worden doorgeslikt en gaan weer de GI kanaal is.

## Insecticiden

Deze stoffen werken door een verstoring van het membraantransport van Na, K, Ca en Cl, remmen van selectieve enzymactiviteiten en verstoring van het vrijkomen en/of de persistentie van neurotransmitters.

### Organochlorine componenten:

Factoren die meespelen in de persistentie in de omgeving, zijn:

- Lage volatility
- Chemische stabiliteit
- Hoge vetoplosbaarheid
- Lage degradatie ratio

### Signalen en symptomen van de vergiftiging:

DDT:

- verstoord de CNS functie in mensen
- pathologische veranderingen in de lever en reproductieve organen
- hypertrofie van hepatocyten en subcellulaire organellen
- verhoging van de incidentie van levertumoren

### Plaats en mechanisme van toxische acties:

De volgende mechanismen reduceren de ratio van depolarisatie en verhogen de gevoeligheid van neuronen voor kleine stimuli die normaal geen respons uitlokken.

- DDT reduceert K transport door het membraan
- DDT verandert de kanalen waardoor de Na ionen gaan
- DDT remt neuronal adenosine triphosphatases (ATPases) → neurale repolarisatie
- DDT remt de mogelijkheid van calmoduline om het transport van Ca ionen die belangrijk zijn voor het vrijlaten van neurotransmitters te bewerkstelligen.

Cyclodiene, benzeen en cyclohexane type insecticiden hebben andere effect dan DDT.

Cyclodiene antagoniseren de actie van neurotransmitter GABA en zijn remmers van enzymen essentieel voor Ca transport. Intracellulair vind ophoping van Ca plaats, zodat er meer neurotransmitters vrijkomen, depolarisatie en meer stimuli van het CNS.

### Biotransformatie, verdeling en opslag:

Biotransformatie en degradatie zijn langzaam. De stoffen zijn zeer lipofiel en worden dus opgeslagen in de vetweefsels. Hier blijft het opgeslagen en ongestoord, terwijl slechts kleine hoeveelheden in evenwicht komen in het bloed en uitgescheiden en/of gedegradeerd worden.

### **Anticholinesterase agents:**

Hierbij behoren de organofosfor- en carbamaatesters.

### Signalen en symptomen van de vergiftiging:

Acetylcholinesterase zorgt voor de destructie en terminatie van de biologische activiteit van de neurotransmitter acetylcholine. De organofosfor- en carbamaatesters remmen dit enzym. Door de accumulatie van vrij, ongebonden Ach bij de zenuwuiteinden van alle cholinerge zenuwen is er een continue stimulatie van elektrische activiteit van het autonome zenuwstelsel, de neuromusculaire junction en het CNS.

Er zijn additionele en persistente signalen van neurotoxiciteit. Na een hoge blootstelling blijven de effecten voor enkele maanden aanwezig:

- Neurogedrag
- Cognitief en neuromusculaire functies
- Defecte autonome regulatie → gastro-intestinale en cardiovasculaire symptomen
- Daling van de potentie en libido
- Intolerantie voor alcohol, nicotine en medicijnen
- Vroege veroudering

De orgaanneurologische defecten kunnen blijven tot 5 -10 jaar.

Een 2<sup>e</sup> verschil is dat deze insecticiden een paralytische toestand kunnen ontwikkelen: intermediate syndroom. Neurologische symptomen die ontstaan na 1-3 dagen zijn spierzwakte, met name van de spieren die geïnnerverd worden door de craniale zenuwen, en ook die van de ledematen. Men overlijdt meestal als gevolg van respiratoir defect.

Er is nog een 3<sup>e</sup> syndroom, organofosfaat geïnduceerd vertraagde neurotoxiciteit (OPIDN). De initiële slapheid (in armen en benen) wordt vervangen door spasticiteit, hypertoniciteit, hyperreflexie, clonus en abnormale reflexen die een indicatie vormen voor schade aan de pyramidale wegen en een permanente upper motor syndroom. Er is degeneratie van de grotere axonen en hun myeline schede in de distale delen van de perifere zenuwen en lange spinale kanalen. Bepaalde stoffen remmen een neuronaal nonspecifiek carboxylesterase: neuropathisch target esterase (NTE). Meer dan 70% remming leidt na 1-2 weken van ataxia tot ernstige spierzwakte en verlamming.

De symptomen van acute intoxicatie van carbamaatesters verschillen van organofosforen met betrekking tot de duur en intensiteit van de toxiciteit. Dit zijn reversibele remmers van zenuwweefsel AChE en worden in vivo gebiotransformeert. Er is geen bewijs voor langdurige neurotoxiciteit en ze remmen NTE en OPIDN niet.

#### Plaats en mechanisme van toxische acties:

De reactie van organofosforesters en de actieve plaats in het AChE proteïne (serine hydroxyl groep) resulteert in de formatie van een transient intermediate complex die gedeeltelijk hydrolyseerd met het verlies van de Z groep waarbij een stabiel, gefosforyleerd en onreactief remmend enzym wordt achtergelaten. Vaak wordt een irreversibel enzym gevormd. Zonder behandeling blijft de toxiciteit totdat nieuwe hoeveelheden AChE beschikbaar zijn (20-30 dagen later) om de overvloedige acetylcholine te vernietigen.

Carbamaatesters hechten aan de actieve plaats en ondergaan hydrolyse in 2 stappen:

- Verwijdering van een X groep (aryl of alkyl) waarbij een gecarbamalyseerd enzym wordt gevormd.
- Decarbamalyse van het remmend enzym met de generatie van vrije actieve enzymen.

De snelheid van de defosforylatie of decarbamalyse is langzaam voor organofosforesters en snel voor carbamaatesters (reversibele remmers). Organofosaten binden aan de actieve plaats van AChE en produceren een irreversibel remmend enzym via aging. Dit wordt veroorzaakt door de dealkylatie van het gedialkylfosforylerend enzym intermediaten. Het proces geeft het proteïne een extra lading waardoor enige storing naar de actieve plaats en dus voorkomt de defosforylatie.

#### Biotransformatie, verdeling en opslag:

Er vindt een extensief metabolisme plaats. Deze is zeer soort specifiek en hangt af van de groep die gesubstitueerd wordt aan de basis structuur van de esters. Zowel fase I als fase II reacties zijn gevonden in planten en (on) gewervelden.

#### **Pyrethroïde esters:**

Natuurlijke esters bestaan uit een mengsel van 6 esters en produceren een effectief contact en maagvergiftiging met 'knockdown' en letaliteit. Synthetische esters hebben selectiviteit naar bepaalde insectsoorten.

#### Signalen en symptomen van de vergiftiging:

Op basis van de symptomen zijn er 2 groepen:

- Type I / T syndroom → door esters zonder  $\alpha$ -cyano groep en wordt gekenmerkt door:
  - ❖ Rusteloosheid, incoördinatie en verlamming bij de kakkerlak
  - ❖ Opgewondenheid, agressiviteit en trillingen bij de rat
- Type II / CS syndroom → door esters met  $\alpha$ -cyano groep en wordt gekenmerkt door:
  - ❖ Hyperactiviteit, incoördinatie en spastische spiercontractie bij de kakkerlak
  - ❖ Graafgedrag, trillingen en aanvallen bij de rat

Ze zijn niet toxisch voor de mens, maar pyrethrum kan wel contact dermatitis, astma-achtige aanvallen, anafylactische reacties en perifere vasculaire collapse veroorzaken. Menselijke reacties op de natuurlijke variant ontstaan door allergeeneigenschappen. Er is weinig bewijs voor allergische reacties op de synthetische variant. Er zijn verschillende symptomen die afhangen van de plaats van contact. Chronische toxiciteit is niet beschreven.

#### Plaats en mechanisme van toxische acties:

Beide typen hebben effect op de activatie en inactivatie van Na kanaal in een hyperexcitabel. Type I houdt de kanalen voor enkel ms open, terwijl type II dit enkele s volhoudt. Pyrethroid esters remmen ook Ca kanalen en CaMgATPase.

### Biotransformatie, verdeling en opslag:

Een klein deel wordt opgeslagen of geaccumuleerd. Nonspecifieke carboxylesterasen kunnen pyrethroid esters hydrolyseren. Maar het microsomale monooxygenase systeem in weefsels van alle soorten is betrokken bij de detoxificatie. Het belang van de oxidatieve detoxificatie komt door het feit dat een monooxygenase remmer de potentie 10-300x verhoogt.

### **Avermectinen**

Een deel is zeer lipofiel, hoewel dermale opname maar een klein deel van de opname uitmaakt. Er is minmaal oxidatieve biotransformatie. Ze zijn laag wateroplosbaar en hebben een nonspecifieke binding. Ze openen de GABA Cl kanalen, reduceren de membraanresistentie en verhogen de elektrische stroming de cel in.

**Nieuwe chemische insecticiden:** eigenschappen van de insecticiden zijn:

- Zeer specifiek voor receptoren in het zenuwstelsel van insecten.
- Effectief bij lage snelheden.
- Zijn niet persistent in het milieu.
- Tonen weinig toxiciteit voor gewervelden.

Nitromethylenes: snel werkende neurotoxinen die effectief zijn bij zowel contact als orale opname. Ze zijn veilig voor gewervelden en degraderen snel in het milieu. Ze werken doordat ze neurotransmitters nadoen (mimic), hebben excitatory en depressie effecten, eventueel door het blokkeren van postsynaptische nicotine receptoren.

Chloronicotinyl: nitroimino heterocyclen hebben een hoge potentie voor insecten, lage zogdier toxiciteit en persistentie. Ze binden specifiek aan nicotine ACh receptoren in het zenuwstelsel van verschillende insecten en werken als een partiële agonist.

Phenylpyrazoles: ze tonen extensieve insecticidale, herbicidale en miticidale eigenschappen. Ze blokkeren de passage van Cl ionen door de GABA gereguleerde Cl kanaal waardoor ze de CNS activiteit verstoren. Het kan worden gebiotransformeerd naar een andere vorm, maar is nog steeds een mogelijk insecticide. Dit kan geblokkeerd worden door een cytochroom P450 remmer.

**Ecotoxicologie:** studie van het lot van toxische substanties en hun effecten op een ecosysteem en is gebaseerd op wetenschappelijk onderzoek (zowel veld als laboratoriummethoden).

Chemodynamica: studie van het vrijkomen van chemische stoffen, verdeling, degradatie en lot in de omgeving. Ofwel: de beweging en absorptie van een stof in een organisme.

Chemisch transport vindt in het milieu plaats en ertussen (inter en intrafase).

Single-fase chemisch gedrag:

- Lucht
- Water
- Soil

Chemisch transport tussen fasen: na het vrijkomen kan een stof in 4 matrices komen.

- Atmosfeer door evaporatie
- Lithosfeer door adsorptie
- Hydrosfeer door oplossing
- Biosfeer door adsorptie, inhalatie of ingestie

Chemisch gedrag en biologische beschikbaarheid: slechts een deel van de totale hoeveelheid is beschikbaar voor opname door organismen. Dit is gerelateerd aan de wateroplosbaarheid. Depositie is een combinatie van fysische, chemische en biologische processen die de stof veranderen.

## Mechanisme van toxicologie

### Stap 1: levering van de plaats van blootstelling tot het doel

**Absorptie**: transport van chemicaliën van blootstelling (external of internal) in de systemische circulatie. Factoren die van invloed zijn:

- Lipide oplosbaarheid
- Concentratie
- Oppervlakte gebied van blootstelling
- Kenmerken van de epitheellaag waar absorptie plaatsvindt

Presystemische eliminatie (first pass effect):

Dit is vaak voor chemicaliën die geabsorbeerd worden door het GI kanaal, omdat ze de GI mucosale cellen, lever en longen passeren voordat verdeling over de rest van het lichaam plaatsvindt. Dit proces reduceert de toxische effecten van chemicaliën.

Transport naar en weg van het doel:

Verdeling naar het doel vergemakkelijken:

- Capillair epitheel → leversinusoiden en nierperitubulaire capillairen hebben grote fenestrae die zorgen voor het passeren van zelfs proteïne gebonden stoffen → accumulatie in lever en nieren
- Speciaal transport door het plasmamembraan → levering van toxische stoffen naar intracellulaire doelen → kanalen gaan open, endocytose vindt plaats
- Accumulatie in celorganellen →
  - ❖ Lysosomen → lipofiele amfipathische stoffen met een aminogroep. Dit gebeurt dmv pH trapping: diffusie van een ongeprotoneerde amine in een zuur gebied van een organel wordt de amine geprotoneerd zodat deze de organel niet meer kan verlaten.
  - ❖ Mitochondrien → een amine wordt geprotoneerd in een intermembraanruimte en in de matrix ruimte gezogen door een sterk negatief potentiaal, waar het de  $\beta$  oxidatie en oxidatieve fosforylatie verstoort.
- Reversibele intracellulaire binding → door het binden aan melanine hopen stoffen als (in) organische cationen en polycyclische aromatische hydrocarbonen

Verdeling naar het doel tegenwerken:

- Binding aan plasmaproteïnen → alleen stoffen zonder proteïnen kunnen het bloed verlaten en de cellen binnen dringen.
- Speciale barrières → hersencapillairen hebben geen fenestrae en sterke junctions, spermacellen zijn omgeven door Sertoli cellen die sterk gebonden zijn en hydrofiele stoffen kunnen niet door de placenta. Geen van deze barrières zijn bestand tegen lipofiele stoffen.
- Verdeling naar voorraadplaatsen → sommige stoffen hopen op in weefsels, maar hebben er geen effect.
- Associatie met intracellulaire binding proteïnen → door de binding wordt de concentratie op de doelplaats gereduceerd
- Export van cellen → intracellulaire stoffen worden terug getransporteerd naar de extracellulaire ruimte



**Excretie:** verwijdering van stoffen uit het bloed terug in de externe omgeving. Het is dus een fysisch proces, biotransformatie is een chemisch proces. De route en snelheid is afhankelijk van de fysicochemische eigenschappen → lever en nieren verwijderen zeer hydrofiele chemicaliën. Er zijn geen mechanismen voor het verwijderen van zeer lipofiele stoffen. Deze stoffen zullen dan in het lichaam ophopen bij herhaalde blootstelling. Hiervoor zijn 3 mechanismen:

- Excretie van de borstklier in melk
- Excretie in gal
- Excretie in darmlumen vanuit het bloed

Vluchtige, nonreactieve stoffen diffunderen uit longcapillairen in de alveoli en worden uitgedemd.

**Reabsorptie:** stoffen in de niertubulen kunnen terug diffunderen door de tubulcellen in de peritubulaire capillairen. Deze vloeistof verhoogt de intratubulaire concentratie en de residentietijd van een chemicalie door een vertraagde urine flow. Dit proces hangt af van de lipide oplosbaarheid van de stof en heeft een omgekeerd verband met de ionisatie. Stoffen door speeksel, pancreas, gal, maag of darm excretie kunnen worden geresorbeerd door de darmmucosa. Reabsorptie van stoffen die uitgescheiden zijn in gal is alleen mogelijk als de stoffen lipofiel of omgezet zijn in lipide oplosbare vormen in het darmlumen.

**Toxicificatie:** biotransformatie naar giftige stoffen. Vaak krijgen de stoffen een structuur waardoor ze een efficiëntere interactie aan kunnen gaan met specifieke receptoren of enzymen. Ook kunnen de stoffen worden omgezet in de volgende producten:

- Elektrofielen (positief geladen, elektrondeficiente stoffen die reageren met nucleofielen)
- Vrije radicalen (chemische stoffen met zeer reactieve ongepaarde elektronen)
- Nucleofielen (negatief geladen, reageren met elektrofielen)
- Redox actieve reactanten (moleculen die elektronen kunnen doneren of accepteren)

**Detoxificatie:** biotransformatie die stoffen elimineren of voorkomen dat ze worden gevormd.

- Zonder functionele groepen → in 2 fasen:
  - ❖ Een functionele groep (hydroxyl of carboxyl) wordt in het molecuul gebracht.
  - ❖ Een zuur (glucuron, sulfuur of amino) komt erbij door een transferase.Meestal zijn de eindproducten inactieve, hydrofiele organische zuren.
- Nucleofielen → door conjugatie bij de nucleofiele functionele groep.
- Elektrofielen → conjugatie met nucleofiel glutathion, spontaan of met glutathion-S-transferase.
- Vrije radicalen → met name glutathion speelt een belangrijke rol in deze processen.  $O_2^-$  wordt omgezet door enzymen in het cytosol en mitochondrium. De vorming van  $OH^-$  wordt voorkomen door de omzetting van  $HOOH$  in water. Andere enzymen zorgen voor de omzetting van andere radicalen of elektronen transfer.
- Protein toxinen → extra- en intracellulaire proteasen zorgen voor de inactivatie van toxische polypeptiden.

Detoxificatie kan falen als de toxische stof het proces overweldigd. Gevolgen kunnen zijn:

- Een reactieve stof inactiverend de detoxificatie enzymen.
- De detoxificatie is omgekeerd na transfer naar andere weefsels.
- Productie van schadelijke bij producten door het proces

## Stap 2: reactie van de uiteindelijke toxische stof met het targetmolecuul

### Attributen van targetmoleculen

De meest voorkomende targets zijn:

- Nucleïnezuren (DNA)
- Proteïnen
- Membranen

De eerste target voor reactieve metabolieten is vaak een enzym die verantwoordelijk is voor de productie van aangrenzende intracellulaire structuren. Niet elke target zorgt voor nadelige effecten.

De volgende typen reacties kunnen ontstaan:

- Noncovalente binding → apolaire interacties of de formatie van hydrogene en ionische banden zijn betrokken met name bij de membraan- en intracellulaire receptoren, ionkanalen en sommige enzymen. Het is een lage energiebinding, dus reversibel.
- Covalente binding → endogene moleculen worden permanent veranderd, dus de reactie is irreversibel. Het komt met name voor bij elektrofielen stoffen (nonionische en kationische elektrofielen en radicale kationen). Deze reageren met nucleofiele atomen die overvloedig zijn in biologische macromoleculen (proteïnen, nucleïnezuren en neutrale vrije radicalen).
- Hydrogene abstractie → neutrale vrije radicalen kunnen H atomen onttrekken van endogene componenten, waardoor radicalen ontstaan. Radicalen kunnen ook waterstof verwijderen van CH<sub>2</sub> groepen van vrije aminozuren of van aminozuurresten in proteïnen en zetten deze om in carbonylen die crosslinks kunnen vormen met DNA of andere proteïnen.
- Elektronen transfer → stoffen kunnen elektronen uitwisselen voor het oxideren en reduceren van andere moleculen die leiden tot de vorming van schadelijke bij producten.
- Enzymatische reacties → enkele toxinen reageren via enzymen op specifieke targetorganen. De meeste stoffen hebben chemische reactiviteit met endogene moleculen. Stoffen met meer dan 1 type van reactiviteit reageren door verschillende mechanismen met variërende targetmoleculen.

### Effecten van toxische stoffen op targetmoleculen

- Dysfunctie van targetmoleculen → stoffen kunnen de functie van target remmen door het blokkeren van de neurotransmitterreceptor of ionkanalen of door remmende enzymen. Door een verandering van de conformatie of structuur van proteïnen door een interactie met de stof. Moieties van proteïnen zijn essentieel voor de katalytische activiteit of het vormen van complexen. Covalente of oxidatieve modificatie hiervan hebben een verstoorde signaaltransductie en/of behouden van de energie en metabolische homeostase tot gevolg. Ook kunnen ze covalent binden aan DNA: nucleotide misparen tijdens replicatie.
- Destructie van targetmoleculen → toxische stoffen veranderen de primaire structuur van endogene moleculen door crosslinking (beperken van de structuur en functie) en fragmentatie. Andere targets kunnen spontaan degraderen. Vrije radicalen kunnen een degradatie initiëren door het onttrekken van waterstof van aminozuren, vernietigen lipiden in membranen en genereren endogene lipide radicalen en elektrofielen die DNA beschadigen.
- Neoantigeenformatie → covalente binding van toxische stoffen of hun metabolieten met proteïnen lokken een immuunrespons uit. Soms vindt de binding spontaan plaats, andere hebben de reactiviteit van auto-oxidatie nodig.

### Toxiciteit die niet geïnitieerd is met targetmoleculen

Sommige toxische stoffen veranderen de biologische micro omgeving, wat leidt tot een toxische responsie. De volgende manieren zijn mogelijk:

- Stoffen die de  $[H^+]$  veranderen in een waterige biofase.
- Solvents en detergenten die fysicochemisch de lipidefase van celmembranen veranderen en de transmembraan oplossingsgradiënt vernietigen.
- Stoffen die schade veroorzaken door alleen maar aanwezig te zijn op de plaats.

### **Stap 3: cellulaire dysfunctie en resulterende toxiciteit**

Voor het reguleren van processen in een organismen, zijn (in) activatie processen door externe signaal moleculen van belang. De cellulaire dysfunctie door toxische stoffen hangt af van de rol van de targetmoleculen. Dit beïnvloedt andere cellen en orgaansystemen.

### Inductie van cellulaire dysregulatie door toxische stoffen:

Dysregulatie van genexpressie:

- Dysregulatie van transcriptie → transcriptie wordt gereguleerd door een interactie tussen TFs en het regulatory of promotor gebied van genen.
- Dysregulatie van signaal transductie → extracellulaire signaalmoleculen kunnen TFs activeren door het gebruik van celoppervlakte receptoren en intracellulaire signaaltransductie netwerken. Het signaal ontstaat door eiwit-eiwit interacties en eiwitfosforylaties. Chemicaliën kunnen deze eiwitfosforylaties veranderen en interfereren met GTPase activiteit. Door verstoring van de normale eiwit-eiwit interactie of degradatie van signaalproteïnen. Zo wordt de celcyclus beïnvloedt.
- Chemische verandering van de signaaltransductie met prolifererend effect → stoffen die de fosforylatie van de signaaltransductie faciliteren, bevorderen vaak ook de mitose en tumorformatie. Verstoring van de fosforylatie van proteïnen kan ook komen door verlaagde defosforylatie van fosfatasen. Remming van fosfatasen is het onderliggende mechanisme van en het effect van chemicaliën, oxidatieve stress en UV straling. Naast fosfatasen kunnen andere remmende bindingproteïnen de signaling pathway onder controle houden.

**Toxicokinetiek:** adsorptie, verdeling, biotransformatie en excretie

- Passief transport
  - ❖ Simpele diffusie → kleine hydrofiele moleculen gaan de membranen door via waterporiën, terwijl hydrofobe moleculen door de lipidelaaag diffunderen. De snelheid van transport is evenredig met de lipide oplosbaarheid.
  - ❖ Filtratie → elk molecuul dat klein genoeg is, zal met water meestromen door de membraan (filtratie). De grootte van deze poriën varieert. In nierglomeruli zijn deze veel groter dan andere kanalen.
- Speciaal transport
  - ❖ Actief transport: er zijn meerdere actieve transporters voor bepaalde stoffen. Actief transport heeft enkele kenmerken:
    - Chemicaliën worden getransporteerd tegen de elektrochemisch / concentratiegradient.
    - Transportsysteem is verzadigd bij hoge substraatconcentraties en heeft dus een transport maximum ( $T_m$ ).

- Het is selectief voor bepaalde structurele kenmerken en heeft een competitieve remmer tussen stoffen die getransporteerd worden door dezelfde transporter.
- Het systeem heeft energie nodig en metabolische remmers blokkeren het proces
- ❖ Gefaciliteerde diffusie: carriëgedieerd transport met de eigenschappen van actief transport met uitzondering van het transport tegen de gradiënt in en de energie benodigdheid.
- ❖ Additioneel transportprocessen: o.a. fagocytose en pinocytose.

## Ongewenste effecten

- Allergische reacties → immunologisch gemedieerde reactie door gevoeligheid voor een stof of een stof die er structureel op lijkt. De reacties zijn dosis gerelateerd. De meeste chemicaliën worden eerst gebonden aan endogene proteïnen voor een antigeen. Dit type molecuul is een hapteen. Dit complex zorgt voor de formatie van antilichamen. Blootstelling aan stoffen resulteert in een antigeen-antilichaam interactie die verantwoordelijk is voor typische symptomen van allergie.
- Idiosyncratische reactie → genetisch bepaalde reactiviteit van een stof. De respons is vaak kwalitatief gelijk in alle individuen, maar kan extreme gevoeligheid veroorzaken aan lage hoge dosissen van de stof.

Immediate toxiciteit → snel na de toediening ontstaan de eerste effecten

Delayed toxiciteit → een tijd na blootstelling komen de eerste effecten

Reversibele toxiciteit → de mogelijkheid van een weefsel om te kunnen regenereren na pathologische schade aan dat weefsel.

Irreversibele toxiciteit → er geen mogelijkheid tot regeneratie

Locale toxiciteit → effect op de plaats van eerste contact tussen het biologisch systeem en de toxische stof.

Systemische toxiciteit → er is absorptie en verdeling van een toxische stof nodig voordat de effecten zichtbaar worden. De meeste chemicaliën in deze groep hebben een targetorgaan van toxiciteit. Deze organen hebben niet altijd de hoogste concentratie van de toxische stof.

## Interactie van chemicaliën

- Additief effect → combinatie van 2 chemicaliën is gelijk aan de som van de aparte effecten.
- Synergistisch effect → combinatie van 2 chemicaliën is groter dan de som van aparte effecten.
- Potentiëring → een stof zonder toxisch effect wordt toxisch na toediening van een 2<sup>e</sup> stof.
- Antagonisme → 2 chemicaliën verstoren elkaars actie.
  - ❖ Functioneel: tegenwicht van 2 stoffen door een tegengestelde effecten.
  - ❖ Chemisch (inactivatie): chemische reactie tot een minder toxisch product.
  - ❖ Dispositioneel: absorptie, biotransformatie, distributie of excretie is veranderd zodat de concentratie en/of duur van stof bij de target verlaagd is.
  - ❖ Receptor (blockers): 2 stoffen die aan dezelfde receptor binden produceren een minder effect dan de som van de aparte effecten.

## Tolerantie

Status van verlaagde responsiteit door een eerdere blootstelling. Dit komt door:

- Verlaagde hoeveelheid toxische stof komt bij de plaats waar het toxische effect geproduceerd is (dispositionele tolerantie).
- Verlaagde respons van een weefsel op de stof.

## Dosis respons

- Individuele (graded) dosisrespons relatie → de individuele responsie op een bepaalde dosis. Een verhoging van de dosis leidt tot een verhoging van de ernst van de respons. De meeste toxische stoffen hebben meer plaatsen of mechanismen van toxiciteit, elk met hun eigen dosis-respons relatie en nadelige effecten.
- Quantale dosis respons relatie → verdeling van responsies op een bepaalde dosis in een populatie van organismen.
  - ❖ LD50: dosis waarbij 50% van de dieren overlijden. Deze volgt een normaalverdeling. Dieren aan de linkerzijde zijn hypersusceptibel (lage dosis leidt al tot een respons), aan de rechterzijde zijn de dieren resistent (pas een hoge dosis leidt tot een respons).
  - ❖ Drempelwaarde: de minimaal effectieve dosis die een alles-of-niets reactie geeft.

## Vorm van de dosis-respons curve

- Essentiele nutriënten → U vormig, dus bij lage dosis zijn er veel nadelige effecten die dalen bij een hogere dosis. Bij een te hoge dosis ontstaan er andere nadelige effecten.
- Hormesis → U vormig, waarbij dus ook pas bij een hoge dosis nadelige effecten ontstaan.

Er zijn drempelwaarden waaronder een persoon niet zal reageren. Er zijn hierbij echter veel interindividuele verschillen en veranderingen in het patroon van respons. Deze drempelwaarden zijn beter op te vatten als verbuigingen van de grafiek. De helling van de relatie bij een hoge dosis zal anders zijn dan de helling bij een lage dosis, meestal door dispositionele verschillen van een chemicalie. Scherpe buigingen ontstaan door:

- Verzadiging van de biotransformatie
- Proteinbindingsplaatsen of receptoren
- Depletie van intracellulaire cofactoren

## Aannames in het afleiden van de dosis-respons relatie

- Oorzaak-gevolg effect → respons ontstaat door toediening van een toxische stof
- Grootte van de respons is gerelateerd aan de dosis → er is een moleculaire targetplaats waarmee de stof de respons opwekt. Dit hangt af van de concentratie van stof, dat weer afhangt van de dosis die is toegediend.
- Methode van bepalen en een precieze manier van expressie van de toxiciteit → sommige stoffen hebben meerdere targets en voor elke target een andere dosis-respons relatie.

Letaliteit is een maat voor het vergelijken van stoffen die elk een ander mechanisme en actieplaatsen hebben. Aanknopingspunten voor de toekomst zijn:

- Gedetailleerde observatie van een levend dier.
- Histologisch onderzoek van de belangrijkste weefsels en organen voor abnormaliteiten.

Resultaat van dit onderzoek is meer specifieke informatie over de gebeurtenissen die leiden tot een lethaal effect en de organen die hierbij betrokken zijn en een suggestie voor het mechanisme.

## Evaluatie van de dosis-respons relatie

- Vergelijking van dosis-responsies → met behulp van een curve met ED, TD en LD. Het mechanisme waarmee een drug werkt, wil niets zeggen over het mechanisme waarbij de letale effecten worden veroorzaakt.

- Therapeutische index → de hypothetische curven laten 2 punten zien:

- ❖ Het belang van de selectie van toxische criteria
- ❖ De interpretatie van het vergelijkend effect

De therapeutische index is de ratio van de dosis die nodig is voor het produceren van een toxisch effect en de dosis die nodig is om de gewenste responsie te krijgen. Zo kan een index verkregen worden van de ratio van 2 verschillende stoffen, als een identieke respons wordt geproduceerd of de ratio van dezelfde stoffen die verschillende toxische effecten hebben. De meest gebruikte index van effect is de median dose: de dosis die nodig is waarbij 50% van de populatie een responsie geeft.

$$TI = LD50 / ED50$$

Hoe hoger de ratio, hoe groter de veiligheid. De median dosis geeft geen informatie over de helling van de dosis-respons curven voor de therapeutische en toxische effecten.

- Randen van veiligheid en blootstelling → LD1 / ED90. Dit is een indicatie van de grootte van het verschil tussen de geschatte blootgestelde dosis van een menselijke populatie en de NOAEL (no observable adverse effect level) bepaalde in experimentele dierenproeven.
- Voor het vergelijken van toxische effecten van 2 of meer stoffen moet de dosis responsie van het toxische effect van elke stof bepaald worden.
  - ❖ Potentie verwijst naar de dosISRANGE als een stof een hogere respons produceert.
  - ❖ De maximale werkzaamheid verwijst naar de limiet van de dosis-respons relatie op de respons-as.

## Variatie in toxische responsies

- Selectieve toxiciteit → een stof produceert schade aan een soort zonder schade te richten aan een andere soort, ook al leven ze in intiem contact.
- Verschil in soorten → zowel kwalitatieve als kwantitatieve verschillen in de respons komen voor in verschillende soorten. Dierproeven zijn nodig voor het bepalen van de respons bij mensen.
- Individuele verschillen in respons → als gevolg van genetische polymorfismen. Deze kunnen verantwoordelijk zijn voor de idiosyncratische reacties en de interindividuele verschillen.

## Beschrijvende dierproef toxiciteitonderzoeken

- Effecten verkregen door (kwalitatieve) dierproeven zijn bruikbaar voor de mensen.
- De blootstelling van toxische stoffen in hoge dosissen is een noodzakelijke en valide methode voor het ontdekken van mogelijke risico's in mensen, omdat de incidentie van een effect in de populatie groter is als de dosis of blootstelling ook hoger is. Er zijn wel nadelen hierdoor.

Toxiciteitstesten zijn bedoeld om de mogelijke toxische effecten van een stof te karakteriseren.

**Acute letaliteit:** de LD50 en andere acute toxiciteitstesten worden bepaald door de wijze van toediening. Alle gegevens worden dagelijks bijgehouden gedurende 14 dagen. De testen:

- ❖ Geven een kwantitatieve schatting van de LD50
- ❖ Identificeren targetorganen en andere klinische manifestaties van een toxische respons.
- ❖ Bepalen van de reversibiliteit van een toxische respons.

- ❖ Zorgt voor een range van doseringen voor toekomstige studies.

De LC50 wordt bepaald voor een bekende tijd van blootstelling. Acute dermale en inhalatie testen worden meestal gedaan bij konijnen. Deze acute toxiciteitstesten zijn essentieel voor het bepalen van de toxische effecten en risico's bij mensen. De belangrijkste informatie komt van de klinische observaties en postmortem onderzoek, in plaats van de LD50.

**Huid en oog irritaties:** ook deze testen worden met konijnen gedaan. De mate van irritatie wordt bepaald door een score van de volgende uitingen:

- Erythema (roodheid)
- Eschar (schurft)
- Edema (zwellings)
- Corrosieve actie

Deze metingen worden meerdere keren uitgevoerd. Bij in vitro modellen wordt gebruik gemaakt van epidermale keratinocyte en corneale epitheliale celculturen.

**Sensitisatie:** deze test wordt uitgevoerd als gevolg van de irritatietest. De stof wordt toegevoegd aan de geschoren huid van cavia's, topicaal of intradermaal over een periode van 2-4 weken. 2-3 weken na de laatste toediening, wordt de stof in een nonirriterende concentratie gegeven en gekeken naar de ontwikkeling van erythema.

**Subacute (herhaalde dosis studie):** hiermee wordt informatie verkregen over de toxiciteit van een stof na herhaalde toediening over een periode van 14 dagen als toevoeging voor het bepalen van de juiste dosis voor subchronische studies.

**Subchronisch:** doel van deze testen zijn het bepalen van de LOEL en NOEL en het identificeren en karakteriseren van de specifieke organen of organen die beschadigd zijn door de toxische stof na herhaalde toediening. De studie vindt meestal plaats in 2 soorten dieren. 3 dosissen zijn nodig:

- Hoge dosis, maar minder dan 10% van de populatie heeft fatale effecten.
- Intermediaire dosis.
- Lage dosis, zonder toxische effecten.

De dieren dienen 2 keer per dag onderzocht te worden. Daarna moeten ook alle dieren dood gemaakt worden, zodat het bloed en de weefsel onderzocht kunnen worden door verschillende analyses.

**Chronisch:** de periode van blootstelling duurt nu 6-24 maanden. Doel van het onderzoek is het vinden van een cumulatieve toxiciteit en carcinogeniteit/oncogeniteit van de stof. Zowel grove als microscopische onderzoeken worden gedaan op levende en overleden dieren. Selectie van een dosis is belangrijk om te bevestigen dat premature mortaliteit door chronische toxiciteit het aantal dieren dat een normale leeftijd bereikt, niet beperkt. De hoogste toegediende dosis moet gelijk zijn aan de maximale tolereerbare dosis (MTD); de dosis die gewichtstoename onderdrukt in een onderzoek van 90 dagen.

**Andere testen:** mutageniteitstesten zoeken naar stoffen die verandering veroorzaken in het genetisch materiaal in de celkern en die ook via celdeling door worden gegeven aan andere cellen.

## **Wat is een nadelig gezondheidseffect?**

Kleine veranderingen in biomarkers hebben tot gevolg dat er een progressie is naar een ziekte of permanente verstoring. Susceptibiliteit kan zorgen voor een hyperrespons. Wat eerst een kleine reversibel effect was, is nu een dysfunctie die niet terug kan of gecompenseerd kan worden.

## Regulatie programma's die steunen op de toxicologie

Er moeten 2 dingen gebeuren voordat men de blootstelling mag reguleren:

- De stof moet schade toebrengen bij mensen na blootstelling.
- Mensen moeten een grote kans hebben op blootstelling.

Van belang is de magnitude, de gevolgen en de kosten.

De ADI is een waarde die vermenigvuldigt is met een veiligheidsfactor voor de extrapolatie naar de NOEL van de mens. Dit geldt niet voor carcinogene stoffen, omdat deze stoffen verschillende mechanismen hebben voor het induceren van kanker. Een product is niet veilig als uit dierproeven blijkt dat het kanker kan veroorzaken. Maar ook dit risico hangt af van de dosis en de potentie, dus het risico zou verlaagd kunnen worden.

## Biotransformatie van xenobiotica

Voor de biotransformatie van vreemde stoffen zijn enzymen nodig. De synthese van deze enzymen wordt soms geïnduceerd door de vreemde stoffen, andere spontaan. Het P450 systeem in de lever zet steroid hormonen om in wateroplosbare producten die uitgescheiden kunnen worden. De structuur van een biotransformatie-enzym kan verschillen tussen individuen, waardoor verschillende snelheden van biotransformatie ontstaan.

**Metabolisme:** totale lot van een xenobioticum, inclusief de absorptie, distributie, biotransformatie en eliminatie. Er kan ook biotransformatie bedoeld worden, omdat de producten van de biotransformatie metabolieten genoemd worden. En mensen met een genetisch gebrek worden slechte metabolizers genoemd.

Biotransformatie kan verschillen tussen de stereo isomeren van een stof. De reacties vinden o.a. plaats in de microsomen (ER), cytosol, lysosomen, bloed en mitochondrium. Met name de lever bevat de meeste enzymen, maar ook de nieren en de huid kunnen biotransformatie uitvoeren. Ook de microflora in de darmen spelen een belangrijke rol.

## Fase I reacties

Introductie van een functionele groep en verhoogd de hydrofiliëit een klein beetje.

- Hydrolyse
- Reductie
- Oxidatie

P450 katalyseert de volgende reacties:

- Hydroxylatie van alifatisch of aromatische koolstof
- Epoxidatie van een dubbele binding
- Hetero atoom oxygenatie en N-hydroxylatie
- Hetero atoom dealkylatie
- Oxidatieve groep transfer
- Knippen van esters
- Dehydrogenatie

De hoogste concentratie is in de lever ER. Omgevings- en genetische factoren bepalen de snelheid waarmee deze enzymen stoffen omzetten.

Verlaagde P450 activiteit kan ontstaan door:



- Een genetische mutatie die de enzym synthese blokkeert of leidt tot de synthese van een inactief enzym of een enzym dat de katalysatie compenseert.
- Blootstelling aan een omgevingsfactor (oa een infectieziekte of een xenobioticum) die P450 enzym expressie onderdrukt.
- Blootstelling aan een xenobioticum die een bestaand P450 enzym remt of inactieveert.

Remming met behulp van medicijnen:

- Competitie tussen 2 drugs die gemetaboliseerd worden door hetzelfde enzym.
- Competitie, maar de remmer is geen substraat voor het aangedane enzym.
- Noncompetitief waarbij P450 geremd wordt door covalente binding aan P450.

Verhoogde P450 activiteit kan ontstaan door:

- Genduplicatie, leidend tot een overexpressie van een P450 enzym.
- Blootstelling aan omgevingsfactoren die de synthese van P450 enzymen induceren.
- Stimulatie van een bestaand enzym door een xenobioticum.

Stimulatie met behulp van medicijnen verhoogd de activatie van procarcinogenen naar DNA reactieve metabolieten en dus een verhoogde tumorformatie. Hier is weinig over bekend en de meeste informatie verteld over een bescherming tegen geïnduceerde neoplasia. P450 inductie resulteert in tolerantie waardoor een grotere dosis nodig is om dezelfde therapeutische bloedwaarde te bereiken vanwege de verhoogde biotransformatie.

Als er één enzym is dat dominant de biotransformatie uitvoert, moet de substraatspecificiteit bekend worden; dit is reaction phenotyping. Hiervoor zijn er 3 benaderingen:

- Correlatie analyse → meten van de metabolisatie snelheid van menselijke levermicrosomen en gecorreleerde reactiesnelheden met de variatie in het niveau of activiteit van individuele P450 enzymen.
- Chemische en antilichaam remming → evaluatie van de effecten van P450 remmers of remmende antilichamen van levermicrosomen van de mensen. De meeste remmers kunnen ook meerdere enzymen remmen.
- Biotransformatie door purified of recombinant menselijke P450 enzymen → bepalen of een enzym kan biotransformeren, maar het geeft niet aan of het bijdraagt aan de reacties die gekatalyseerd worden door de menselijke levermicrosomen.

Het P450 systeem zorgt niet alleen voor de activering (toxificatie), maar ook voor de detoxificatie.

## **Fase II reacties**

Verhoogd de hydrofiliëit veel meer en bevorderen dus de excretie van de stof.

- Glucuronidatie
- Sulfation
- Acetylatie
- Methylatie
- Conjugatie met glutathion
- Conjugatie met aminozuren (o.a. glycine, taurine en glutamaatzuur)

## Risk assessment

**Risk assessment:** systematische wetenschappelijke karakterisatie van potentiële nadelige effecten resulterend van menselijke blootstelling aan gevaarlijke stoffen of situaties. Er is kwalitatieve informatie nodig over de sterkte van het bewijs, aard van de resultaten en beschrijving van de onzekerheden in de schattingen en conclusies.

**Risk:** waarschijnlijkheid op een nadelig effect.

**Hazard:** mogelijkheid op een nadelig effect.

**Karakterisatie van het risico:** reflectie van de combinatie van kwalitatieve en kwantitatieve analyse.

**Risico management:** verwijst naar het proces waar politieke acties gekozen worden en hazards behouden die geïdentificeerd zijn in de risico assessment / karakterisatie fase. Ze beschouwen wetenschappelijk bewijs en risicoschattingen in de evaluatie van alternatieve opties.

**Risico communicatie:** proces van informatie verzamelen over risico assessment en management voor groepen mensen. Van belang is het luisteren naar de angsten, uitzonderingen, prioriteiten en remedies.

### Stappenplan voor het waarschuwen van de bevolking (risk assessment)

- Hazard identificatie → intrinsieke eigenschappen van een stof
- Risk karakterisatie → werkingsmechanisme, risicogroepen, symptomen en normen
- Blootstelling assessment → blootstellingsroutes / opname en concentratie
- Risk calculatie → kans op opname, ernst van gezondheidsrisico's (lange en korte termijn)
- Risk management → ingrijpen, behandeling, voorkomen van gevolgen en bevolkingsonderzoek

## Methoden voor het bepalen van de toxiciteit van chemicaliën

**Structuuractiviteitrelaties:** de volgende eigenschappen van een stof zijn van belang bij het bepalen van de toxiciteit:

- Structuur
- Oplosbaarheid
- Stabiliteit
- pH gevoeligheid
- Elektrofiliteit
- Volatiliteit
- Chemische reactiviteit

Met name bij complexe mengsels zijn structuuractiviteitrelaties belangrijk. Maar het is moeilijk om de activiteit door de klassen van chemicaliën en toxische eindpunten te voorspellen door gebruik te maken van een simpele biologische reactie. 3D moleculaire modellering is beter.

In vitro en korte termijn testen geven ook veel informatie over het toxische risico van stoffen.

Gegevens van dier bioassays zijn sleutelcomponenten van het proces. Een voorbeeld is het ontstaan van tumoren bij dieren, die dan waarschijnlijk ook bij mensen zullen ontstaan. Het toevoegen van onderzoeken van mechanismen en het bepalen van de nonkanker eindpunten in een bioassay design, geeft belangrijke vergrotingen van de bioassay. Dan kan meer onderzoek plaatsvinden naar het effect van een lagere dosis.

Het meest overtuigend is een epidemiologische studie naar de associatie tussen blootstelling en resultaten. Schatting van de blootstelling is meestal ruw en er zijn meerdere blootstellingen.

Bovendien spelen verschillen in oa de levensstijl ook mee. Er zijn 3 soorten van epidemiologische studies:

- Cross-sectioneel → grote groep mensen, bepalen van risicofactoren.
- Cohort → individueel, blootstelling aan een factor bij mensen die in de loop der tijd een ziekte ontwikkelen.
- Case-control → vergelijking van zieke met gezonde mensen, retrospectief.

Epidemiologische bevindingen hebben de volgende criteriapunten:

- Sterkte van de associatie
- Consistentie van de observatie
- Specificiteit
- Bepalen of de effecten blijven optreden
- Dosis respons relatie
- Biologische plausibiliteit en coherence
- Onderzoek naar de echtheid
- Analogie (biologische extrapolatie)

Moleculaire epidemiologie is een nieuwe manier voor het onderzoek naar moleculaire biomarkers van blootstelling, effect en gevoeligheid, zodat onderzoeken efficiënter gelinked kunnen worden aan moleculaire gebeurtenissen in causale ziekte.

## Risico karakterisering

Kwantitatieve beschouwing van risico assessment houdt in:

- Dosisrespons assessment → effecten kwantitatief evalueren.
  - ❖ NOAEL: geen geobserveerde effect niveau
  - ❖ LOAEL: laagste geobserveerde effect niveau
  - ❖ LD50
- Blootstelling assessment
- Variatie in gevoeligheid
- Karakterisering van de onzekerheid

## Toxische effecten van metalen

### Kwik

- Bij kamertemperatuur in vloeibare fase
  - Kwikdamp is gevaarlijker dan de vloeibare vorm
  - Mercuric mercury vormt een aantal stabiele organische kwikcomponenten
  - Elk oxidatiestadium en organische stof heeft karakteristieke gezondheidseffecten
  - In atmosfeer door menselijke bijdragen en wordt eventueel een wateroplosbare vorm en gaat via regenwater terug naar de aarde. Hier zijn chemische reacties bij betrokken:
    - ❖ Reductie terug naar kwikdamp en terug naar de atmosfeer
    - ❖ Gemethyleerd door microorganismen (in sedimenten van water)
- Het belangrijkste product van de biomethylatie is monomethyl kwik componenten (methyl kwik). Deze vorm gaat de watervoedselketen in: plankton en vis. Gevolg van deze biomethylatie en – concentratie is blootstelling van methylkwik aan de mens.
- Blootstelling in de chloralkali industrie bij het maken van wetenschappelijk instrumenten en elektrische producten, amalgam tandvulling en extractie van goud

- Elementale of metallisch kwik wordt geoxideerd tot divalent kwik na absorptie
- Geïnhaleerde kwikdamp wordt geabsorbeerd in rode bloed cellen en getransformeerd tot divalent kwik. Maar een deel wordt getransformeerd als metallisch kwik in meer distale weefsels waar biotransformatie plaatsvindt

### **Cadmium**

- Gebruikt in elektroplating, galvanisatie, als cathode in batterijen, kleurpigmenten en bijproduct bij de zink en lood winning uit mijnen
- De voornaamste blootstelling aan mensen is het voedsel
- Planten nemen het op uit het water en de grond
- Het hoopt op in dieren die door de mensen wordt gegeten (oa mosselen en vis)
- Acute toxiciteit ontstaan door consumptie of inhalatie
- Chronische toxiciteit ontstaat door langdurige blootstelling aan lage concentraties
- Accumulatie in niertubulen en glomeruli door de formatie van cadmium-thionein
- Cadmium gebonden aan metallothionein in weefsels is niet toxisch, bij hoge concentraties wel



## Toxische reacties van de huid

### Huidhistologie

De huid bestaat uit 2 lagen (buitenste epidermis en de onderliggende dermis) met een basaal membraan ertussen. De dermis maakt 90% van de huid uit en heeft een steunende functie. Onder de dermis ligt een laag vet.

De interfolliculaire epidermis is een stratified squamous epitheel bestaande uit keratinocyten. Melanocyten worden schaars in de dermis onder de basaal membraan en in de papillae van de haarfollikels gebracht. In de epidermis worden deze cellen oiv Uv licht gestimuleerd voor het produceren van melanine granulen. Deze granulen zijn **extruded**, worden opgenomen door de omgevende epidermale cellen en gepigmenteerd. Langerhanscellen in de epidermis spelen een belangrijke rol in de immuunreactie van de huid.

Nieuwe cellen die naar het huidoppervlak gaan, ondergaan terminale differentiatie: expressie van eiwitmarkers en ophoping van keratinocyt proteïnen. Bij de granulaire laag worden de cellen plat en het volume wordt 40x zo groot. Lipide granulen fuseren met de plasmamembraan en vervangen zo de waterige omgeving in de intercellulaire ruimte met hun inhoud. De plasmamembranen worden permeabel celorganellen degraderen en een eiwitenvelop wordt gemaakt direct onder de plasmamembraan. De membraan verandert door het verlies van fosfolipide en de additie van sfingolipide.

De terminale differentiatie van de keratinocyten vormt de buitenste laag van de huid: stratum corneum. Deze rijpe cellen bevatten 80% keratine. Ze vallen af en worden vervangen door cellen van de laag eronder.

### Percutane absorptie

Het stratum corneum is een belangrijke barrière, maar de laag eronder is minder effectief. Hier kunnen hydrofiele agents in het intercellulaire water diffunderen en hydrofobe deel gaan uitmaken van de celmembranen. Beide zullen diffunderen in de bloedbaan in de dermis.

Het stratum corneum voorkomt waterverlies door evaporatie. Het bevat veel (sfingo)lipiden: veel lange keten ceramiden met als functie een barrière voor transdermaal waterverlies. Het stratum corneum is gehydrateerd, met vochtigheid in corneocyt proteïnen, maar het kan veel water opnemen en dus de effectiviteit van de barrière aan hydrofiele stoffen reduceren.

De mate van opname hangt af van:

- Blootstellingscondities
- Oplossingsconcentratie
- Tijd
- Grootte van het huidoppervlak dat blootgesteld wordt

De intrinsieke factoren die de absorptie snelheid bepalen:

- Hydrofobiteit → effect op deelname in de epidermale lipide. Dit wordt uitgedrukt in de octanol/water verdelingscoëfficiënt. Dit is met name relevant voor blootstelling aan besmet water. Verdeling van een stof wordt bepaald door de oplosbaarheid in of adhesie aan het medium.
- Snelheid van diffusie door deze barrière → omgekeerd evenredig met het moleculair gewicht of volume. Dus hydrofobische stoffen met lage MW gaan beter door de huid dan met een hoog MW of die hydrofiel zijn. Voor kleine moleculen is de hydrofobiteit de dominante factor voor penetratie.

Transdermale drug levering: bepaalde anatomische plaatsen zijn speciaal voor het leveren van drugs.

Voordelen voor orale dosering:

- Er is een steady infusie voor enkele dagen → grote variaties in het plasma worden voorkomen
- Blootstelling aan zure pH wordt voorkomen in de maag
- Vermijden van het First pass verwijdering door het GI kanaal of de lever

Metingen van penetratie: plasma en/of urine concentratie wordt gemeten op bepaalde intervallen en de hoeveelheden die uitgescheiden worden, worden bepaald. Voor in vitro onderzoek kunnen speciale diffusie kamers worden gebruikt, maar men moet de viabiliteit van de levende laag van de epidermis goed behandelen. De huid van dode dieren behoudt de barrière, maar er is geen biotransformatie.

## **Biotransformatie**

Metabolisatie van stoffen die door de huid diffunderen wordt beïnvloedt door de potentiële biologische activiteit van de stoffen. Dit leidt tot hun degradatie of activatie in de epidermis of pilosebaceous gebied, met behulp van bepaalde enzymen. Het intercellulair gebied van de stratum corneum heeft katabolische activiteiten.

## **Contact dermatitis**

**Irritatie dermatitis**: non-immuun gerelateerde reactie veroorzaakt door een directe actie van een agent op de huid. Voorbeelden zijn: sterke zuren, basen, vloeistoffen en onstabiele of reactieve chemicaliën. Variabelen zijn:

- Concentratie
- pH
- Temperatuur
- Duur
- Herhaald contact
- Occlusie

Deze stoffen kunnen bij eenmalige blootstelling al een reactie veroorzaken (vaak geen significante reactie), maar meestal na herhaalde blootstelling. Effect van blootstelling aan marginale irritantia kan zijn:

- Eczemateuze dermatitis met kenmerken van allergische contact dermatitis
- Fissured, verdikte huiduitslag zonder ontsteking

Er is geen specifiek mechanisme voor de pathofysiologie van dermatitis. Directe corrosives, vloeistoffen, oxiderende, reducerende en dehydratierende agents verstoren de keratine ultrastructuur of geven directe schade aan cellulaire macromoleculen of organellen. Marginale irritantia zijn multifactorieel en zouden onder alle omstandigheden reacties kunnen veroorzaken. De variërende tijdschalen voor effect komt door verschillende snelheden van percutane absorptie en hangt ook af van het specifieke agent.

De corrosiviteit van een stof wordt bepaald door de tijd die nodig is om collageen te penetreren en de vloeistofbuffer in te gaan met pH indicatie kleuren.

**Chemische verbrandingen:** extreem corrosieve en reactieve chemicaliën kunnen directe coagulatieve necrose produceren die leidt tot weefselschade, met ulceratie en vervelling. Dit is anders dan irritant dermatitis, omdat de lesie een direct resultaat is van een chemicalie en er geen ontsteking ontstaat voor de cutane schade. Necrotisch weefsel kan een chemicaliënreservoir worden: continue cutane schade of percutane absorptie en systemische schade na blootstelling.

**Allergische contact dermatitis:** vertraagde overgevoeligheid (type IV) reactie, waarbij slechts kleine hoeveelheden nodig zijn. Dit is dus niet gelijk aan irritant contact dermatitis, waarbij het effect afhangt van de dosis. Men moet eerst gevoelig worden aan een potentieel allergeen: voor een immunreactie moet men genetisch belast zijn, veelvoudig contact hebben met het allergeen en later opnieuw contact krijgen.

Met sommige materialen komen mensen dagelijks in contact, andere worden ook gegeten. In dat geval kan er een huideruptie met geassocieerde symptomen (hoofdpijn, malaise en arthralgia) ontstaan. Systemische contact dermatitis kan resulteren in depositie van immunoglobinen en complementcomponenten in de huid. Dit lokt weer een secundaire ontstekingsreactie uit en is verantwoordelijk voor de initiële pathofysiologie van bindweefselziekten in de huid.

Crossreacties tussen chemicaliën kan ontstaan als ze gelijke functionele groepen hebben die noodzakelijk zijn voor de formatie van complete allergenen (hapteen plus carrierproteïne). Deze reacties zorgen voor moeilijkheden in de controle op contact dermatitis omdat het vermijden van bekende allergenen en potentiële crossreactieve stoffen nodig is voor verbetering. De juiste diagnose kan gesteld worden door sensitisatie van 2 verschillende chemicaliën van hetzelfde product of vergelijkbare sensitisatie van 2 stoffen in verschillende producten.

#### **Methoden voor testen:**

- Voorspellend → onderzoek bij dieren voor het bepalen van de gevoeligheid bij mensen. De dieren hebben een intacte huid. Zwakke allergenen worden echter niet gevonden.
  - ❖ Draize test: intradermale test waarbij de sensitisatie wordt geïnduceerd door 10 intracutane injecties van een specifiek materiaal. Lokale reacties worden gegradeerd.
  - ❖ Cavia maximisatie test: inductie van allergie door een serie van intradermale injecties met het materiaal en een imuunverhogende stof bestaande uit mycobacteriële proteïnen. Ook deze reactie wordt gegradeerd.
  - ❖ Chemicaliën met een hogere allerginiteit wordt gebruik gemaakt van epicutane huidtesten (sensitisatie door de epidermis laag).
- Diagnostisch → bepaling van de oorzaak van de dermatitis heeft een zorgvuldige evaluatie van de mogelijke stoffen, geschiedenis van de ziekte en verdeling van de lesies. De testen maken gebruik van gestandaardiseerde concentraties van materiaal opgelost of als suspensie in bijvoorbeeld water. De kamer wordt 48 uur zo gelaten, waarna de reactie wordt gegradeerd.

#### **Fototoxicologie**

Voordat elektromagnetische straling kan zorgen voor een biologische verandering, moet het eerst geabsorbeerd worden in de diepere, meer vitale structuren van de huid. De absorptie hangt af van:

- Chromoforen (melanine en aminozuren kunnen UV-B absorberen)
- Epidermale dikte
- Waterinhoud

### **Nadelige reacties door elektromagnetische straling**

Samen met de rode verkleuring (met name door UV-B) van de huid zijn er significante veranderingen in mediators uit ontstekingscellen en beschadigde keratinocyten. Deze zijn onder meer verantwoordelijk voor de systemische symptomen. Bruin worden door UV-B komt door een grotere melanine productie door de melaninocyten (beschermende voor huid) of foto-oxidatie van melanine. Verkleuring door UV-A of zichtbaar licht zorgt niet voor verbeterde fotoprotectie.

UV straling zorgt voor een verdikking van de huid in het stratum corneum en werkt ook beschermend.

Voorbeeld van een pathofysiologische verandering is een verlaagd aantal Langerhanscellen, dus een lagere immuunreactie van neoantigenen op malignante cellen waardoor transformatie eerder gaat. De effecten van ioniserende straling zijn anders en zijn afhankelijk van de dosis. Er zijn effecten na grote, acute blootstelling, maar ook na een latente periode of na subacute chronische blootstellingen zijn er karakteristieke veranderingen te zien (oa epidermale verdunning, dilatatie van capillairen, niet helende ulceraties en huidmalignteiten).

Blootstelling aan bepaalde banden van licht zijn vitaal voor het leven.

- UV straling is noodzakelijk voor de omzetting tot een precursor voor de endogene productie van vitamine D.
- Blauw licht kan bilirubine foto-isomeren in de huid, waardoor urinaire excretie van deze neurotoxisch metaboliet plaatsvindt bij kinderen met verhoogd gehalte aan serum bilirubine.
- Kunstmatig UV licht wordt gebruikt bij de behandeling van hyperproliferatieve huidziekten (psoriasis).

### **Fotosensitiviteit**

Gevoeligheid kan het gevolg zijn van zowel exo- als endogene factoren. Genetische en auto-immuunziekten verstoren de mogelijkheid van de cel om schade door UV licht te herstellen. Bij geïnduceerde porphyrias vindt een verstoring van de biosynthetische pathways die heem produceren plaats door enzym abnormaliteiten. Er is dan een ophoping van porphyrias precursors of derivaten door het hele lichaam. Als deze worden blootgesteld aan bepaald licht en fluorescentie plaatsvindt, vindt een interactie plaats met cellulaire macromoleculen of met moleculair zuurstof voor het genereren van toxische vrije radicalen.

Fototoxiciteit: systemische of topicale toediening of blootstelling aan exogene chemicaliën kunnen fototoxische reacties uitlokken. Dit kan leiden tot acute (rood en zonnebruin) en chronische (hyperpigmentatie en huidverdikking) effecten. UV-A is meestal verantwoordelijk.

Chemicaliën absorberen UV licht en worden opgewekt naar een hoger energie stadium. Voor het terugkeren naar het grondstatus is de zuurstofafhankelijke fotodynamische reactie nodig: de energie wordt aan zuurstof gegeven en vormen zeer reactieve radicalen. Deze zorgen voor beschadiging van cellulaire componenten en macromoleculen leidend tot celdood. Deze schade zorgt voor een variatie aan immuunmediatoren van keratinocyten, lokale witte bloedcellen die meer ontstekingscellen aantrekken naar de huid en dus de klinische verschijnselen van fototoxiciteit.

Nonfotodynamische mechanismen zijn beschreven in de pathogenese van fototoxiciteit. Psoralens bijvoorbeeld reageert met DNA en covalente linking aan pyrimidine basen. Dit remt DNA synthese en herstel, tot fototoxische reacties.



Fotoallergie: type IV vertraagde overgevoelighedsreactie. Hoewel fotoxiciteitsreacties al na een eerste blootstelling effect kan hebben, fotoallergie heeft eerst sensitisatie nodig.

- Topicale blootstelling → fotocontact dermatitis
- Systemische blootstelling → systemische fotoallergie

Beide mechanismen zijn gelijk aan allergische contact dermatitis. UV licht is echter nodig om een potentieel fotosensitiserend chemicalie om te zetten in een haptene die de allergische reactie uitlokt.

Testen van fotoallergie gebeurt als volgt:

- Duplicate allergenen worden op de rug geplaatst
- 24 uur later wordt er één verwijderd en bestraald met UV-A
- Alle patches worden verwijderd en klinische schatting van de plaatsen waar de patches zitten worden na 48 uur, 4 en 7 dagen bepaald
- Een reactie wordt fotocontact dermatitis genoemd

Een fotopatch test heeft een grotere reactiviteit op het bestraalde gebied vergeleken met het gebied dat niet bestraald is. Er is dus onduidelijkheid over de aanwezigheid van een allergische contact en fotocontact dermatitis door dezelfde agent.

## Immuungemedieerde ziekte

Overgevoelighed ontstaan doordat het immuunsysteem reageert op een ongewone of overdreven manier. Bij auto-immuniteit worden mechanismen van zelf herkenning doorbroken waardoor immunoglobinen en Tcel receptoren gaan reageren met zelf antigenen. Hierdoor ontstaat schade.

**Overgevoelighed**: er is een eerste blootstelling voor er een overgevoelighedreactie ontstaat.

- Type I (direct) → sensitisatie gebeurt door blootstelling aan antigenen door de luchtwegen, dermaal of oraal en is gemedieerd door IgE productie. IgE bindt aan cellen en zorgt voor sensitisatie: 2<sup>e</sup> contact resulteert in degranulatie van de mestcellen:
  - ❖ Vrijkomen van mediators
  - ❖ Vrijkomen van cytokinen
    - Vasodilatatie
    - Bronchiale constrictie
    - Ontsteking
- Type II (antilichaam afhankelijk, cytotoxisch) → IgG gemedieerd. Weefschade ontstaat door:
  - ❖ Directe actie van cytotoxische cellen
  - ❖ Antilichaam activatie van het complementsysteem: leidt tot cellyse
- Type III (immuun complex gemedieerd) → IgG immunoglobinen vormen complexen met oplosbare antigenen. Er vindt depositie van dit complex plaats in verschillende weefsels en zorgt zo voor weefschade. De meest voorkomende plaats is het vasculair epitheel in:
  - ❖ Longen
  - ❖ Gewrichten
  - ❖ NierenMacrofagen, neutrofielen en bloedplaatjes worden aangetrokken naar de plaats van schade.
- Type IV (celgemedieerd) → dit is een vertraagde overgevoelighedsreactie. Contact overgevoelighed is geïnitieerd door topicale blootstelling en bestaat uit 2 fasen:
  - ❖ Sensitisatie: ontwikkeling van geactiveerde en memory T cellen als een antigeen wordt gepresenteerd op een APC aan Th cellen in lokale lymfeknopen. Dit leidt tot de generatie van memory T cellen.

- ❖ Elicitatie: na 2<sup>e</sup> contact presenteren antigeen-presenterende Langerhans dendritische cellen het haptencarrier complex aan memory T cellen. De geactiveerde T cellen secreteren dan cytokinen die zorgen voor:
  - Verdere proliferatie van T cellen
  - Faciliteren de beweging van ontstekingscellen naar de huid. Hierdoor ontstaat erythema en de formatie van papulen en vesikels. Cellen van de celgemedieerde immuunreactie zorgen voor lokale weefselschade.

## Neurotoxicologie

MAC: minimale alveolaire concentratie (voor werking als anesthesie).

Olie/water verdelingscoëfficiënt: lipofiliteit, mate waarin een stof oplost in een organische oplossing of in water. Een waarde groter dan 1 betekent dat de stof meer is opgelost in het organisch compartiment.

Hexaan heeft in vergelijking met propaan meer CH groepen en zal dus ook meer lipofiel zijn (bovendien is een gas vluchtiger). Meer zijgroepen betekend een betere oplosbaarheid in vet en dus ook meer diffusie in oa de zenuwbanen (dus een betere werking als narcoticum).

Organische stoffen zijn niet altijd lipofiel. Door het binden van O en S groepen worden ze hydrofieler.

## Neuronopathieën

Verlies van neuronen is irreversibel. Er is degeneratie van alle cytoplasmatische extensies, dendrietten en axonen evenals de myelineschede. Eigenschappen van de neuronen die risico's vormen zijn:

- Hoge metabolische ratio.
- Lang cellulair proces, gesteund door het cellichaam.
- Membraan die reageert op stimuli en snel wordt ge depolariseert en gerepolariseert.

De schade aan neuronen wordt gevolgd door necrose of apoptose en dus een permanent verlies van de neuronen.

Organometalenverbindingen hebben een sterker neurotoxisch effect dan het metaal zelf. Dit komt doordat deze verbindingen goed in vet oplosbaar zijn. Hierdoor kunnen ze de membranen passeren en receptoren bereiken. Targetorgaan zijn met name de hersenen. De metaalgroep is toxischer, methyl zorgt voor een makkelijke verspreiding door het lichaam.

Hydroxyamine en MPTP zijn selectieve neurotoxinen, doordat de zenuwcellen re-uptake carriers bevat, zodat de stoffen kunnen worden opgenomen in de neuronen en niet in andere weefsels. Het verschil tussen deze stoffen is het feit dat MPTP wel de bloed-hersenbarrière kan doorkruisen, maar hydroxyamine niet. MPTP kan op deze manier meer centraal neurotoxische effecten teweeg brengen. Deze effecten kunnen worden voorkomen door het toedienen van MAO remmers. Deze remmen de enzymen monoamino-oxidase A en B waardoor de afbraak van neurotransmitters wordt verhinderd en de hoeveelheid neurotransmitters dus toeneemt. Dit is van belang doordat door het MPTP de dopaminerge neuronen in de substantia nigra degenereren (MPTP metabolieten gaan de neuronen in, waardoor deze afsterven).

## **Axonopathieën**

De target is de axon zelf: deze degenerereert samen de omgevende myeline schede. Het neuronale cellichaam blijft intact. De toxiciteit resulteert in een chemische transectie van het axon en het axon distaal degenerereert. Perifere axonen kunnen (deels) regenereren, maar axonschade centraal is irreversibel. In het PNS zijn het de gliale cellen en macrofagen die de regeneratie steunen. In het CNS komen remmende factoren vrij uit beschadigde myeline en astrocyten verlittekening verstoort de regeneratie. Door het aantasten van de axonen worden het gevoel en motorkracht eerst in het distale gebied verstoord (dus de handen en benen).

n-Hexaan wordt bij de bioactivering pyrolysvorming plaatsvindt (na oxidatie tot 2,5-hexaandion en voordat oxidaties en reacties met eiwitnucleofielen hebben plaatsgevonden). Na deze reactie ontstaat eiwit crosslinking, waardoor deze eiwitten hun functie verliezen en neurotoxisch zijn. Niet alle derivaten van hexaan hebben deze effecten. Een voorbeeld hiervan is 2-methylhexaan: er is geen pyrolysvorming, doordat er geen dubbelgebonden O is voor het maken van een ringstructuur. Deze ringstructuur zorgt voor de neurotoxiciteit.

Hexaan zorgt voor distale axonale degeneratie. Het feit dat juist de lange axonen worden aangetast, komt doordat deze een grotere kans hebben om een reactie aan te gaan (meer targets).

Het werkingsmechanisme van zwavelkoolstof komt veel overeen met n-hexaan. Beide zorgen voor de crosslinking met eiwitten, dus hun neurotoxiciteit is ook gelijk. De volgende reacties vinden plaats:

- $CS_2 \rightarrow$  dithiocarbamaatvorming  $\rightarrow$  isothiocyanaat (reageert met eiwitten)
- Hexaan  $\rightarrow$  pyrolyformatie  $\rightarrow$  oxidatie  $\rightarrow$  reactie met eiwit

Verschil is dat er bij  $CS_2$  geen bioactivering nodig is en er ontstaat geen ringstructuur.

Zink pyridinethion wordt nog wel in anti-roosshampoo's gebruikt, omdat het in de praktijk zelden tot nadelige effecten leidt. Er zijn geen humane toxicaties van bekend.

Vincristine (toediening: iv) heeft een neurotoxische en cytotoxische werking. Het zorgt voor een remming van de mitose in de metafase (remt de vorming van microtubuli in de cel door binding aan deze moleculen) en beenmerg. Het is neurotoxisch doordat ook in de axonen microtubuli bevinden. Ook deze worden dus geremd.

## **Myelinopathieën**

Myeline zorgt voor elektrische isolatie van neuronen en de afwezigheid leidt tot vertraging van de conductie van impulsen.

Intramyelinisch oedeem  $\rightarrow$  scheiding van de myeline lamellae

Demyelinatie  $\rightarrow$  selectief verlies van myeline

Remyelinatie in het CNS is beperkt en demyelinisatie zorgt voor neurologische tekorten. De Schwann cellen in het PNS kunnen echter wel een axon opnieuw myeliniseren. Demyelinisatie veroorzaakt symptomen van perifere neuropathie.

Hexachlorofoon werd gebruikt bij het badderen van baby's om stafylococce huidinfectie te voorkomen. De stof dringt het NS binnen en zorgt voor intramyelinisch oedeem: vorming van vacuolen in de hersenen en segmentele demyelinatie. De hersenen zwellen op en dit zorgt voor een verhoogde intracraniale druk en axonale degeneratie.

## Niertoxicologie

Toxicologie van de nieren kun je in groepen indelen:

- Directe schade door een toxische stof. Deze wordt opgenomen in de tubuluscellen en bindt zich aan transport eiwitten, die belangrijk zijn voor de (re)absorptie. De permeabiliteit voor toxische stoffen stijgt.
- Renale vasoconstrictie (door remming van het enzym PGS). Omdat de nier zeer goed doorbloed is, vindt nierfalen plaats door een tekort aan zuurstof.
- Obstructie, waardoor de GFR daalt.

Schade aan de glomerulus kan vastgesteld worden door het bepalen van hoogmoleculaire moleculen in de urine. Ook het bepalen van de klaringen van creatinine of inuline kan de functie voorspellen.

Schade aan de proximale tubuli kan vastgesteld worden door het bepalen van laagmoleculaire moleculen in de urine.

## Verschillen en overeenkomsten tussen kwik en cadmium

### Kwik

Toxisch voor proximale tubulus  
Minder binding aan metallothionine (schermt metalen af)

Opname alleen uit voorurine, via carrier  
Opname zowel basolateraal als apicaal  
Vervangt sulfide groep

### Cadmium

Toxisch voor proximale tubulus  
Veel binding aan metallothionine: opslag in lever tot uitstoting → Cd in bloed → apicale opname in nieren → binding aan metallothionine → Cd vrij → storingen en toxiciteit signaaltransportroutes

Opname zowel uit bloed als voorurine  
Opname alleen basolateraal

De volgende toxinen zijn toxisch voor de tubuluscellen. De celspecificiteit komt door de sterke doorbloeding van de nier. Vooral de tubuluscellen hebben veel zuurstof nodig voor het actief transport van stoffen.

Aminoglycosiden worden actief opgenomen in de proximale tubuluscellen en verhogen het aantal lysosomen. Ook worden ze opgenomen in de lysosomen die open barsten, waarbij zure hydrolasen vrijkomen en schade aanrichten.

Amfotericine B verstoort de functie van de glomerulus en de proximale en distale delen van het nefron, waarbij zowel het aantal rode bloedcellen en de GFR dalen: het mechanisme hier is dus een arteriole constrictie. Het ionentransport wordt verstoord.

Tetrafluorethyleen wordt omgezet in een epoxide. Hieraan bindt glutathion, dat weer in de nieren wordt omgezet in een stof en cysteine (bevat SH / thiolgroep). Dit cysteine-S-conjugaat is de toxische stof. Bij een in vivo model is de lever aanwezig, dus kan deze reactie plaatsvinden. Dit is niet mogelijk bij een in vitro model.

Effecten van ochratoxine A zijn een verhoogd bloedureum gehalte, stijging van de excretie van eiwit en glucose, verdikking van de basaalmembraan en aantasting van de mitochondrien. Ochratoxine A bindt aan plasma eiwitten (gaat niet door de glomerulus) en wordt met een pAH transporter (*via lipide peroxidase*) opgenomen in de proximale tubuluscellen (basolateraal). Door toediening van een structuuranalogue (bijvoorbeeld fenylalanine) bindt dit aan plasma eiwitten. Hierdoor vindt competitie plaats en wordt ochratoxine A niet meer opgenomen.

## Toxicologie van de longen en luchtwegen

Manieren voor het verwijderen van deeltjes uit de luchtwegen:

- Extrinsieke acties (oa niezen en neusophalen)
- Mucociliaire epitheel (naar de glottis en doorslikken)
- Opwaartse beweging door cilia in trachea (mucociliaire escalator → oropharynx → doorslikken)
- Vast in vloeistoflaag (naar de trachea)
- Fagocytose door macrofagen in de lagere luchtwegen (geklaard door mucociliaire escalator)
- Fagocytose door alveolaire macrofagen en verwijderd door lymfedrainage
- Materiaal van deeltjesoppervlakte lost op en komt in bloed of lymfe
- Kleine deeltjes kunnen direct door de epitheelmembraan

### Schadelijke stoffen

Irritantia (oa  $SO_2$ ,  $NO_x$ , CO en ozon)

Zuren en basen

Oxydatoren

Eiwitten

Organische stoffen en deeltjes

### $NO_x$ en $O_3$

#### Verschillen:

##### Ozon

Acute reactie. Cascade van secundaire reactieproducten en reactieve  $O_2$  deeltjes door reacties van vrije radicalen. Er is celverlies en vervanging. Met name ciliacellen zijn gevoelig, Clara-cellen zijn het minst gevoelig. Zeer reactief.

Sterke oxidant: extractie van elektronen van andere moleculen. In de luchtwegen zijn dit de onstabiele, dubbele bindingen van de vetzuren. Dit zorgt voor de verspreiding van lipide radicalen en auto-oxidatie van celmembranen en macromoleculen.

Verskillende effecten: (acute) morfologisch, functioneel, immunologisch en biochemische veranderingen.

Door de lage wateroplosbaarheid vindt diepe penetratie in de longen plaats, maar de reactiviteit zorgt dat 40% langs de nasopharynx scheurt. De moleculen kunnen dus niet door de vloeistoflaag op de cellen van luchtwegen. Met name depositie in het acinaire deel (van de terminale bronchiolen tot de alveolaire ducten). Verlaagde FVC en  $FEV_1$  (= astma-achtige klachten).

### Afweersysteem

Detoxicificatie

Neutralisatie door mucuslaag (oa in trachea)

Cellulaire en/of humorale reacties bij langdurige blootstelling → directe immunologische reacties zorgt voor betere gevoeligheid

Afweersysteem

Fagocytose door macrofagen → geklaard door de mucociliaire escalator of in de alveoli door lymfedrainage

### Stikstofoxiden

In het begin weinig schade in het respiratoire kanaal. Na enkele uren begint de epitheliale barrière in de alveolaire zone te lekken en stroomt vloeistof de alveoli in waardoor longoedeem ontstaat.

Lagere potentie (lagere concentratie is nodig)

De meeste schade wordt in de terminale bronchiolen aangericht. Bij hoge concentraties worden de alveolaire ducten en alveoli ook beschadigd. Type I cellen zijn gevoelig voor de oxidanten. Schade aan de epitheliale cellen in de bronchiolen vindt ook plaats: verlies van ciliacellen en secretoire granulen in Clara-cellen. T-cellen worden wel beïnvloed (vooral  $CD8+$  en NK cellen). Dus er is een grotere kans op een

Inductie van neutrofiel ontsteking.

virale infectie. Ook is er een suppressie van macrofagen.

Geen inductie van een ontsteking. Misschien wel van de bronchiolen.

### Overeenkomsten:

NO<sub>x</sub> en O<sub>3</sub> reageren met elkaar en vormen NO<sub>2</sub>.

Door inspanning stijgt de inname van beide stoffen. In combinatie met een betere doorbloeding van de longen zorgt dit voor een grotere schade. Beide zijn irritantia van de diepe longen en kunnen longoedeem veroorzaken na inhalatie van grote concentraties. Het patroon van beschadiging is gelijk, maar de potentie van NO<sub>2</sub> is lager. Beide stoffen vertonen al toxische effecten bij lage concentraties en beschadigen oa het terminale deel van de bronchiolen.

### Paraquat

Met name de longen worden beschadigd door inhalatie van de stof (als aerosol).

- Ontsteking van de luchtkanalen → O<sub>2</sub> transport naar het bloed verminderd → ARDS en verstikking
- Polair, dus wateroplosbaar en laag verdelingsvolume
- Dermale opname is onbekend. Orale opname is beperkt, maar gebeurt in de meeste gevallen. Dit geeft ook schadelijke effecten
- Slechte absorptie en minimale metabolisme
- Hoopt zich op in de longen door een uniek diamine/polyamine transportsysteem in de alveolaire cellen:
  - ❖ destructie van de alveolaire cellen
  - ❖ invasie door fibroblasten
  - ❖ verlies van de longelasticiteit
  - ❖ inefficiënte gasuitwisseling
- Doordat in de nier ook veel (gespecialiseerde) transportsystemen zitten, vindt ook hier accumulatie plaats
- Oxidatie/ reductie met de vorming van actieve zuurstofdeeltjes: afbraak membraanlipiden. Door het toedienen van O<sub>2</sub> geef je dus een grondstof voor de reactieve O<sub>2</sub> moleculen en worden er dus nog meer radicalen gevormd
- Depletie van cellulair NADPH
- Intra-alveolaire fibrose
- Uitscheiding vindt plaats in de nieren, maar dit duurt lang. Een betere manier van excretie is dus hemodialyse. Paraquat bevindt zich door de wateroplosbaarheid vooral in bloed en bindt weinig aan plasma-eiwitten. Kort na inname kan de maag leegpompen ook helpen

## Silicaat- en koolstofdeeltjes

Verschillen in de ontstaanswijze van een acute en chronische ontstekingsreactie in de longen bij blootstelling aan silicaat- of koolstofdeeltjes:

	<b>Acute reactie</b>	<b>Chronische reactie</b>
<b>Silicaat</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Macrofagen nemen deeltjes op</li><li>▪ Macrofagen sterven af</li><li>▪ Fibrogene factoren komen vrij</li><li>▪ Vrijgekomen deeltjes worden opnieuw opgenomen</li><li>▪ Lymfocyten, fibroblasten en macrofagen gaan naar alveoli</li><li>▪ Silicotische nodule (met fibrose)</li></ul> <p>Acute silicose → minder macrofagen. Overload effect: er zijn te veel deeltjes voor het aantal macrofagen</p>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Beetje longfibrose</li><li>▪ Accumulatie van eosinofiel materiaal (alveolair lipoproteïne)</li><li>▪ Gereduceerd longvolume</li></ul>
<b>Koolstof</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Macrofagen nemen deeltjes op</li><li>▪ Macrofagen gaan naar interstitium</li><li>▪ Aggregatie rond bronchiolen</li><li>▪ Bronchiolen dilateren</li><li>▪ Focal dust emfyseem</li></ul>	Geen fibrose: alveolaire macrofagen sterven niet af
<b>Asbestvezels</b>	<ul style="list-style-type: none"><li>▪ Asbestvezels zitten door de hele alveoli</li><li>▪ Kleine deeltjes worden opgenomen door macrofagen</li><li>▪ Grote deeltjes penetreren in de interstitiele ruimte</li><li>▪ Ontstekingsmediatoren komen vrij uit macrofagen</li><li>▪ Door het fibrogene karakter ontstaat fibrose</li><li>▪ Asbestose</li></ul>	

**Longfibrose** ontstaat door een verhoogde collageenproductie. Door lichaamsvreemde stoffen wordt het complementsysteem geactiveerd en worden neutrofielen aangetrokken naar de longen. Het alveolair epitheel wordt beschadigd door het vrijkomen van vrije radicalen waardoor vloeistof en proteïnen in de alveolaire ruimten komen (ARDS). Dit proces vindt zowel bij koolstof- als bij silicaatdeeltjes plaats.

Asbestdeeltjes zijn lang en dun. Depositie vindt plaats in de distale luchtwegen en alveoli. De kleinste deeltjes worden opgenomen door macrofagen, maar de grotere penetreren in de interstitiele ruimte. Verspreiding vindt plaats via de lymfe, opgehoeste stoffen komen in de darmen (na doorslikken). Het afweersysteem produceert TNF $\alpha$  die zorgt dat de longvliescellen die door asbest aangetast zijn niet sterven. Rond de ingekapselde vezels ontstaan kankerverwekkende stoffen.

- Alveolitis → gerelateerd aan de blootstelling.
- Ontstekingsmediatoren uit de geactiveerde macrofagen en het fibrogene karakter van de vrije asbestdeeltjes in het interstitium bevorderen de interstitiele pulmonaire fibrose.

Uniek voor asbest is asbestose, mesothelioom en loncarcinogeniteit. Macrofagen gaan reactieve O<sub>2</sub> deeltjes lekken. Ook vindt longfibrose plaats.

## Acute responsies van de longen

**Luchtwegreactiviteit:** door irritantia kan bronchconstrictie optreden (gereguleerd door het autonome zenuwstelsel).

**Longoedeem:** acute, exudatieve fase van longschade die de relatie tussen ventilatie en perfusie verandert en de diffusie van de transfer van O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> beperkt, in structuur normale alveoli.

**Mechanismen van luchtwegschade:**

- Contact van luchtdeeltjes met de cellen in de luchtwegen.
- Gassen en dampen stimuleren zenuwuiteinden in de neus (met name trigeminale zenuw). Dit resulteert in het inhouden van de adem of veranderingen in de ademhaling om verdere blootstelling te vermijden.
- Zure of alkalische irritantia produceren celnecrose en een verhoging van de permeabiliteit van de alveolaire wanden.
- Inhalatie van HCl, NO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub> of fosgeen produceert weinig schade. Na een latentieperiode van enkele uren begint de epitheliale barriere in de alveolaire zone te lekken: het stroomt in de alveoli. Dit is een vertraagde longoedeem.
- Zeer reactieve moelculen zoals ozon kan niet door de laag van vloeistof die de longcellen bedekt penetreren. Wel is er een cascade van secundaire reactie producten en reactieve O<sub>2</sub> moleculen die ontstaan uit de vrije radicaalreacties.
- Metabolisme van vreemde deeltjes vindt plaats. De longen bevatten veel enzymen die betrokken zijn bij hetzelfde metabolisme als in andere organen. Belangrijke enzymen zijn glutathion-S-transferase en glutathion peroxidase.

**Celproliferatie:** schade aan type I cellen wordt gevolgd door proliferatie door type II epitheliale cellen. Deze veranderen in nieuwe type I cellen. In de luchtwegen prolifereren de Clara cellen en delen na schade. Leukocyten kunnen ook een mitotische reactie opwekken. Andere cellen in de alveolaire zone (bijvoorbeeld de capillaire endotheelcellen, interstitiele cellen en alveolaire macrofagen zullen ook prolifereren. Resultaat is een normale long, hoewel te veel proliferatie van fibroblasten kan resulteren in een longziekte.

## Chronische responsies van de long

**Fibrose:** verhoogde hoeveelheden collageen III. Bij toxische stoffen kan het lijken op ARDS. Het collageen ligt in het alveolair interstitium, alveolaire duct en respiratoire bronchiolen. Bij een grotere hoeveelheid collageen I wordt de long stijver. Ook veranderingen in crosslinking van collageen leidt tot minder elastische longen.

**Emfyseem:** de longen worden groter en overdreven compliant. Door destructie van het gasuitwisselingsoppervlak ontstaat een opgeblazen long die niet efficiënt O<sub>2</sub> en CO<sub>2</sub> kan uitwisselen door verlies aan weefsel en luchtvangning. Kenmerk is ernstige of herhaalde ontsteking.  $\alpha_1$ -antitrypsine is de belangrijkste defensie tegen ongecontroleerde proteolytische vertering. neutrofiel elastase breekt longelastine af met emfyseem als gevolg. Deze elastasen worden normaal gesproken onder controle gehouden door  $\alpha_1$ -antitrypsine die uit bloed de long in diffundeert. Accumulatie van elastolytische gebeurtenissen veroorzaakt emfyseem in de long. Toxische stoffen kunnen leiden tot influx van ontstekingscellen en dus de belasting van neutrofiel elastase verhogen en het proces versnellen.

**Astma:** vernauwing van de grote luchtwegen (bronchiën) door verhoogde reactiviteit van het bronchiale gladde spierweefsel door blootstelling aan irritantia.



**Longkanker:** meestal van de cellen langs de luchtwegen, maar ook perifere adenocarcinomen komen voor. In de bovenste luchtwegen komt het zelden voor. Oorzaak is DNA schade: een geactiveerde carcinogeen of zijn metaboliet gaat een interactie met DNA aan. Een andere mogelijkheid is DNA schade door reactieve O<sub>2</sub> deeltjes. Ioniserende straling leidt tot de formatie van superoxide.

## Algemene aspecten

### Neuskeelholte →

- Neusepitheel: biotransformatie

### Trachea en grote luchtwegen →

- Trilharen:
  - ❖ Houden stoffen tegen
  - ❖ Brengen stoffen met behulp van het slijm omhoog
- Sereuze cellen: leveren het medium voor het mucus
- Muceuze cellen:
  - ❖ Productie van mucus
  - ❖ Antioxidant
  - ❖ Zuurneutraliserend
- Slijmbekercellen: productie van de slijmlaag

### Bronchiole →

- Epitheelcellen: biotransformatie
- Claracellen:
  - ❖ Biotransformatie
  - ❖ Productie surfactant

### Alveoli →

- Macrofaag: verwerking deeltjes
- Fibroblasten: productie van collageen, elastische vezels en glycosaminoglycanen.
- Type I:
  - ❖ Barriere
  - ❖ Pinocytose
  - ❖ Beperkte bescherming
  - ❖ Biotransformatie
- Type II: productie surfactant

Hydrofiele gassen en verbindingen zullen vanwege hun goede oplosbaarheid in water niet voorbij de bovenste luchtwegen komen. Ze worden opgenomen in de slijmlaag en getransporteerd naar boven en doorgeslikt. Voorbeelden zijn SO<sub>2</sub>, NH<sub>3</sub>, Cl, HF en HCl.

Lipofiele gassen en verbindingen kunnen tot in de alveoli komen. Met name de reactieve moleculen richten de meeste schade aan. In de alveoli zullen de kleinste deeltjes terecht komen (≤1 μm). Daar worden ze aangevallen door de macrofagen. Voorbeelden zijn: ozon, H<sub>2</sub>S, CS<sub>2</sub> en (perchloor)ethyleen.

## Ontwikkelingstoxicologie

Thalidomide: gebruikt als slaapmiddel en misselijkheid en overgeven bij zwangere vrouwen.

Diethylstilbestrol: voorkomen van miskraam.

Ethanol: oa craniofaciale vervorming, intrauterine en postnatale groeivertraging, verstoorde

pshychomoter en intellectuele ontwikkeling en andere abnormaliteiten.

Tabakrook: 'plotselinge door van kinderen' syndroom.

Cocaïne: neurologische en gedragsverandering.

Retinoiden: malformaties.

**Gametogenese** → proces van formatie van haploïde cellen± de eieren en het sperma.

**Fertilisatie** → fusie van gameten en vorming van de diploïde zygote of eencellig embryo.

**Preimplantatie** → verhoging van aantal cellen door een serie van celdelingen met kleine groei in grootte en de vorming van een holte voor een vloeistofgevulde blastocoele.

**Blastocyst** → bevat cellen voor het ontstaan van een embryo en andere cellen groeien uit tot extraembryotische membranen en steunende structuren. Door de snelle groei tijdens deze periode zijn stoffen die invloed hebben op de DNA synthese of integriteit en stoffen die de vorming van de microtubuli beïnvloeden zijn toxisch voor het embryo.

**Gastrulatie** → proces van formatie van de 3 primaire lagen: ecto-, meso- en endoderm. Omdat het voor de organogenese komt, is deze periode vooral gevoelig voor teratogenese.

**Organogenese** → vorming van rudimenten van de meeste lichaamsstructuren. Deze periode is gevoelig voor malformaties en loopt van de 3<sup>e</sup> tot 8<sup>e</sup> week van de zwangerschap. Er zijn piekperiodes waarin bepaalde structuren worden gevormd. De snelle veranderingen in deze fase vereisen:

- Celproliferatie
- Celmigratie
- Cel-cel interacties
- Morfogenetische weefselmodellering

**Fetale periode** → weefseldifferentiatie, groei en fysiologische maturatie. Blootstelling aan toxische stoffen in deze fase leidt tot effecten op de groei en functionele maturatie. Functionele verstoringen op het CNS en reproductie organen komen voor.

Er is een dosis respons relatie. Blootstelling onder een bepaalde drempelwaarde leidt niet tot een effect doordat er een herstel of defensie mechanisme is die de effecten te niet doet.

## Mechanismen en pathogenese van ontwikkelingstoxicologie

**Mechanisme:** cellulaire gebeurtenissen die een proces starten die leiden tot een abnormale ontwikkeling.

**Pathogenese:** cel-, weefsel- en orgaanniveau die effect hebben door de blootstelling.

## Farmacokinetiek en metabolisme bij zwangerschap

Veranderingen bij de vrouw die plaatsvinden tijdens zwangerschap:

- Verdelingsvolume → hoeveelheid gebonden aan plasmaproteïnen
- Renaal
- Hepatische
- Pulmonaire

Passage door de placenta gebeurt door passieve diffusie. Factoren die hierbij meespelen zijn±

- Lipide oplosbaarheid
- Molecuulgewicht
- Proteïnbinding

- Transfertype (passieve diffusie, simpele of actief transport)
- Ionisatie
- Placenta metabolisme

## Relatie tussen maternale en ontwikkelingstoxicologie

Als de reproductietoxicologie allen wordt bestudeerd in de aanwezigheid van de maternale toxicologie, kan de reproductietoxicologie indirect zijn (veroorzaakt door ongeschikte groeiomstandigheden door een verandering in de maternale omgeving) of direct (interactie van de foetus met het toxine).

Maternale factoren die de ontwikkeling beïnvloeden:

- Genetische belasting
- Ziekte van de moeder
- Voedingsstatus
- Stress
- Placentale toxiciteit (veranderen van de functies)
- Maternale toxiciteit (oa medicijnen)

## Reproductietoxicologie van endocriene onderbrekende chemicaliën

### Toxische reacties van het reproductiesysteem

#### Testiculaire functie

Spermatogenese: het germinale epitheel produceert miljoenen spermatozoa elke dag en vervangt de populatie van cellen die zorgen voor het proces (matogonia). Germcellen worden getransformeerd in haploide spermatozoa in de seminiferouse tubulen. Sperma gaat door de tubulen en de epididymes en krijgt de capaciteit voor fertilisatie en wordt beweeglijker.

Sertoli cellen: vormen de bloed-testisbarrière. Dit ligt tussen het lumen van een interstitiele capillaire en het lumen van een seminiferouse tubule. De mate van lipide oplosbaarheid en ionisatie bepalen of de membraan permeabel is.

- Secretie van →
  - ❖ AMH
  - ❖ Inhibine (moduleert pituitary FSH)
  - ❖ Weefsel plasminogeen activator
  - ❖ Androgeen binding proteïne (ABP) (carrier voor (dihydro)testosteron)
  - ❖ Transferrine
  - ❖ Andere proteasen
- Voeding
- Steun
- Regulatie / paracriene factoren

Interstitium / cellen van Leydig: synthese van testosteron. LH stimuleert de testiculaire steroidogenese. Androgenen zijn essentieel voor:

- Spermatogenese
- Epididymale sperma maturatie
- Groei en secretoire activiteit van accessory organen
- Somatische masculinisatie

- Mannelijk gedrag
- Variërende metabolische processen

**Biotransformatie van exogene chemicaliën:**

Testis → resultaat kan verstoring van de spermatogenese of steroidogenese zijn.

Ovaria → verstoring van de biosynthese van estrogenen.

**Algemene toxicologie / farmacologie principes**

