

Bloktoets : **5DT02 determinanten 2**  
Datum : 02 maart 2007  
Aanvang : 13.00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen  
Het ANDERE deel ingevuld inleveren bij uw surveillant(e)**

**Een rekenmachine is niet toegestaan, eventueel de rekenmethode vermelden.**

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit **10** open vragen.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig alvorens uw antwoord te formuleren.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk; vermijd onnodige uitweidingen.
- Voor beantwoording van de vragen eventueel de achterkant van het formulier gebruiken, niet het commentaarformulier!
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.



VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP **ELK** ANTWOORDFORMULIER!

Bos

1) Om een intoxicatie systematisch te kunnen bestuderen is het zogenaamde driefasenschema ontwikkeld.

- a) Noem de 3 fasen. (3 punten)
- b) Geef een definitie van elke der 3 fasen. (3 punten)
- c) Maak een tabel met 3 kolommen, waarboven de namen van de 3 fasen staan en plaats elk van de onderstaande begrippen in deze tabel:  
Inhalatoire opname, acetylcholinereceptor, passage door de huid, darmflora, ozonvorming, methemoglobinereductase, actief transport, actief kool, bioactivering, N-nitrosaminevorming, cardiotoxiciteit. (4 punten)

Bos

2) Recent zijn blauwzuurgas en koolmonoxide vrijgekomen bij een brand op een schip in Velsen. De brand leidde tot een enorme rookontwikkeling waardoor het naastgelegen bedrijventerrein moest worden ontruimd. Een gedeelte van de A9 werd afgesloten.

- a) Welk proces in de cel wordt door een cyanidevergiftiging stilgelegd. (1 punt)
- b) Door welke handeling kan men in het lichaam de intoxicatie remmen/tegenaan? (1 punt)
- c) Leg het mechanisme hiervan uit. (2 punten)
- d) Is er sprake van selectiviteit? Leg uit. (2 punten)
- e) Is er sprake van een specifiek werkingsmechanisme? Leg uit. (2 punten)
- f) Wat is de belangrijkste opnameroute? Kun je de huid als opnameroute uitsluiten? Leg uit. (2 punten)

Bos

3) Alvorens nieuwe stoffen op de markt kunnen worden gebracht zullen ze in de regel eerst uitgebreid toxicologisch moeten worden onderzocht. Hierbij wordt onderscheid gemaakt tussen onderzoek naar acute en chronische toxiciteit

- a) Waarom onderscheiden we acuut en chronisch toxiciteitonderzoek? (3 punten)
- b) Welke term/begrip staat centraal bij het chronisch toxiciteitonderzoek en waarom? (3 punten)
- c) Gaat het bij het chronisch toxiciteitonderzoek om *in vitro* onderzoek, proefdieronderzoek, humaan onderzoek of een combinatie? Motiveer uw antwoord. (2 punten)
- d) Wat betekent GLP? Wat is de functie van GLP? (2 punten)

Roeleveld

4) Twee vrouwen worden vóór en tijdens de zwangerschap blootgesteld aan potentieel reproductietoxische stoffen. Mevrouw A heeft epilepsie en slikt al bijna haar hele leven valproaat (een anti-epilepticum), ook tijdens de zwangerschap. Mevrouw B rookt en drinkt regelmatig alcohol, maar stopt hiermee zodra ze weet dat ze zwanger is. In de 4e maand van de zwangerschap begint ze echter weer met roken en drinken.

- a. Welk(e) effect(en) op de reproductie kan/kunnen optreden bij mevrouw A? (2 punten)
- b. Wat is de gevoelige periode voor het optreden van dit/deze effect(en)? (2 punten)
- c. Is hier sprake van directe of indirecte toxiciteit? Leg uw antwoord uit, eventueel aan de hand van een schema. (3 punten)
- d. Verwacht u dat er bij mevrouw B ook reproductietoxische effecten zullen optreden, ondanks dat ze een deel van de zwangerschap gestopt is met roken en drinken? Beargumenteer uw antwoord en geef zonodig voorbeelden van effecten die kunnen optreden. (3 punten)

Scheepers

- 5) Een belangrijke groep pesticiden wordt gevormd door de organofosfaatesters (OP-esters)
- Noem 2 vertegenwoordigers uit deze groep. (1 punt)
  - Teken de structuur van een OP-ester. (2 punten)
  - Leg uit wat het werkingsmechanisme is van een OP-ester. (3 punten)
  - Welke plagen worden bestreden met OP-esters? (2 punten)
  - Om welke 2 redenen zijn carbamaat-pesticiden voor de mens minder schadelijk dan OP-esters? (2 punten)

Scheepers

- 6) Op de werkplek vindt soms blootstelling aan toxische metalen plaats.
- Geef een voorbeeld van toxische effecten van metalen op de huid. (2 punten)
  - Hoe is langdurige beroepsmatige blootstelling aan cadmium te herkennen? (3 punten)
  - Hoe zou u de blootstelling aan lood bij werknemers van een accufabriek vaststellen? (2 punten)
  - Werknemers van een galvaniseerbedrijf krijgen verhoudingsgewijs veel zink binnen. Vormt deze verhoogde opname een risico? Verklaar uw antwoord. (3 punten)

Tax

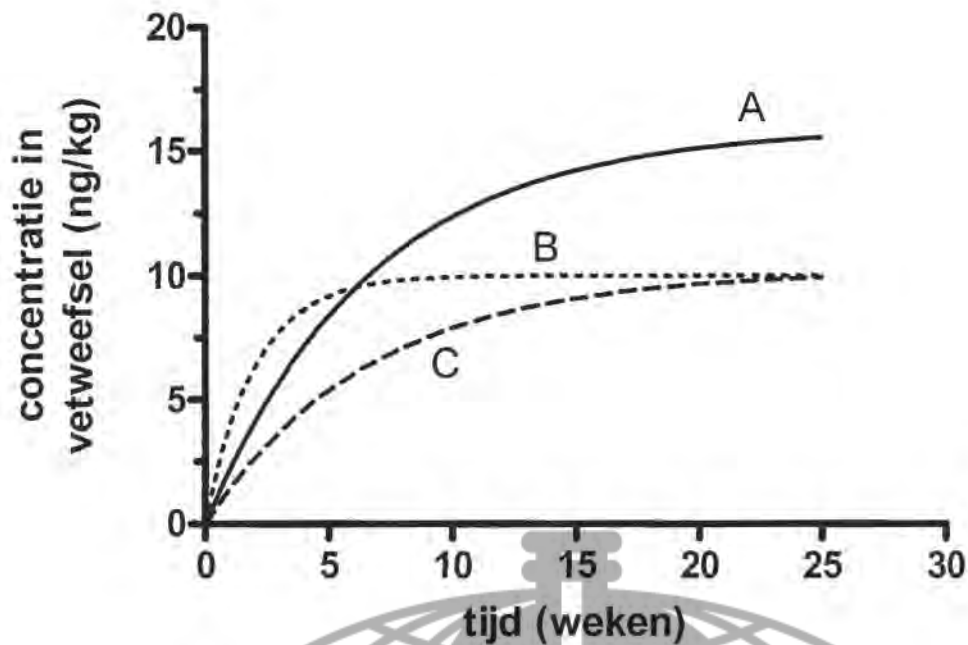
- 7)
- Noem twee verbindingen of groepen van verbindingen die thymusatrofie teweegbrengen. (3 punten)
  - Beschrijf kort een tweetal "Tier 1"-testen waaruit blijkt dat een lichaamsvreemde verbinding thymus atrofie induceert. (4 punten)
  - Welke kwantitatieve of kwalitatieve effecten kan thymusatrofie hebben op de productie van antistoffen? (3 punten)

Wagener

- 8) Recentelijk heeft men in Zuid Nederland steeds vaker te maken met rupsen van de eikenprocessievlinder (*Thaumetopoea processionea* L.). Na contact met de brandharen kunnen klachten ontstaan zoals hevige jeuk en irritatie van de huid, ogen of luchtwegen. De reacties kunnen van persoon tot persoon sterk verschillen. Bij iemand die vaker met de brandharen in contact komt, kunnen deze veel heftiger zijn. De huidirritaties die optreden zijn rood en pijnlijk en gaan gepaard met hevige jeuk, die tot wel twee weken kan aanhouden.
- Men kan met een huidpriktest analyseren of iemand allergisch is tegen deze rups. Hoe werkt zo'n test? Wat voor type overgevoelighedsreactie wordt hiermee getest? (2 punten)
  - Waarom zou bij iemand met een verse schaafwond eerder een allergische reactie kunnen optreden? (2 punten)
  - Noem 2 andere mogelijke redenen waarom de individuele overgevoeligheid van persoon tot persoon sterk kan verschillen. (3 punten)
  - Bij iemand die in contact is geweest met deze rups werd gevonden dat ook de IgE-niveaus verhoogd zijn. Welk type overgevoelighedsreactie zou dit kunnen zijn? Wat is hiervan het mechanisme? (3 punten)

Russel

- 9) Onderstaande grafiek toont de accumulatie in vetweefsel bij chronische blootstelling aan 3 nauw aan elkaar verwante toxische verbindingen. Voor alle drie de stoffen geldt dat ze in dezelfde dosis éénmaal per dag via het voedsel zijn opgenomen en dat ze dezelfde klaring (CL) hebben. Beantwoord aan de hand van de grafiek de volgende vragen:



- Welke van de drie stoffen heeft het kleinste verdelingsvolume ( $V$ )? Motiveer uw antwoord. (2 punten)
- Heeft de waarde voor het berekende verdelingsvolume alleen betrekking op de verdeling in vetweefsel, of zegt deze ook iets over het totale verdelingsvolume in het lichaam? (2 punten)
- Wanneer is er bij chronische blootstelling aan een stof sprake van accumulatie in het plasma? (2 punten)
- Welk van de drie stoffen heeft de hoogste biologische beschikbaarheid ( $F$ )? Motiveer je antwoord. (2 punten)
- Noem 2 redenen waarom er geen schommelingen in de vetweefselconcentratie waarneembaar zijn terwijl de stof niet continue, maar slechts éénmaal per dag wordt opgenomen. (2 punten)

Russel/Koenderink

10) Rokers zijn verslaafd aan nicotine. Het enzym cytochroom-P450-2A6 (CYP2A6) is betrokken bij de biotransformatie van nicotine.

- Beredeneer hoe polymorfismen in CYP2A6 een verschil in rookgewoonte kunnen veroorzaken? (3 punten)
- Noem twee factoren die de CYP-activiteit kunnen beïnvloeden? (2 punten)
- Tot welk type behoren de biotransformatiereacties van CYP en wat is de biologische functie van dit type reacties? (2 punten)
- Oraal ingenomen nicotine wordt direct gebiotransformeerd in de lever. Wat is de algemene naam van dit fenomeen? Verklaar waarom nicotine via de longen, huid, neus, en mond de algemene circulatie wel bereikt, maar niet via het maag-darmkanaal. (3 punten)