

Concepttoets Determinanten 2, Februari 2008

Vraag 1 (Bos, 10 punten)

-Het verloop van een vergiftiging kan worden verdeeld in een drietal fasen. Noem de drie fasen. (2 punten)

Expositiefase, Toxicokinetische fase, Toxicodynamische fase

-Ruim een derde van de dementerende bewoners in verpleeghuizen krijgt medicijnen tegen psychoses, terwijl die vaak niet werken en ernstige bijwerkingen hebben. Ze verhogen de kans op een beroerte en maken dementerenden suf, waardoor ze sneller vallen. In welke van de bovengenoemde fasen gaat het fout en waarom? (2 punten)

In met name de expositiefase + als medicijnen niet werken kunnen ze net zo goed niet gegeven worden

-Vergelijk de eerste fase met de farmaceutische fase zoals bekend in de farmacologie. Wat zijn de overeenkomsten, wat de verschillen? (2 punten)

Overeenkomsten: beslaat in principe de zelfde fase van het proces, daarnaast toedieningsvormen/routes, verschil: lot van toxische stof in milieu, toedieningsvormen/routes die niet van toepassing zijn bij farmaca.

-Kunnen interacties een rol spelen bij deze intoxicaties in verpleeghuizen? Licht je antwoord toe. (2 punten)

Zeker, vooral ouderen slikken meerdere farmaca naast elkaar (kinetische + dynamische fase). Ouderen ook vaak gevoeliger voor bijwerkingen.

-Om welk soort interacties gaat het dan? (2 punten)

Mogelijk om additie, synergisme en potentiering

Vraag 2 (Bos, 18 punten)

Vorig jaar waren er problemen met het Ivoriaanse gifschip de Probo Koala. In het afval dat uiteindelijk in Ivoorkust werd geloosd werden H_2S concentraties gemeten van ruim 6 mg/l.

-Wat is de belangrijkste opnameroute van H_2S ? Welke eigenschap van H_2S is hiervoor verantwoordelijk? (2 punten)

Inhalatie, dermale route kan niet worden uitgesloten, vluchtigheid

-Is hier sprake van een aerosol? Licht je antwoord toe. (2 punten)

Hangt ervan af, als afval rustig ligt zal het alleen damp betreffen (geen aerosol), wanneer het wordt bewerkt of verplaatst kunnen aerosolen ontstaan.

-Het belangrijkste toxisch effect bleek neurotoxiciteit te zijn. Gaat het hier om een systemisch of een niet-systemisch effect? Waarom? (1 punt)

Systemisch (duidelijk geen lokaal effect)

-Is de werking van H_2S specifiek? Waarom of waarom niet? (1 punt)

Er zal allicht sprake zijn van een zekere specificiteit omdat anders meerdere soorten effecten zouden worden waargenomen.

-Kun je zeggen dat er sprake is van selectiviteit? Waarom of waarom niet? (1 punt)

Niet selectief, zenuwstelsel komt in het gehele lichaam voor.

-Noem 4 aspecten die een rol kunnen spelen bij de selectiviteit. (2 punten)

Zie HC3

-Tijdens het blok is de neurotoxiciteit van CS_2 besproken. Op welke eigenschap van CS_2 is de neurotoxiciteit van deze verbinding gebaseerd? (2 punten)

Reactiviteit van CS_2 met NH_2 -groepen van eiwitten

-Kan H_2S op dezelfde wijze neurotoxisch zijn? Licht je antwoord toe. (2 punten)

Nee, het bezit deze chemische eigenschap niet.

-De wettelijke grenswaarde (min of meer vergelijkbaar met de MAC waarde) voor H_2S is 2,3 mg/m³. De LC_{50} bedraagt ca. 500 ppm. Hoeveel mg/m³ is dit (Mol. Gew. H_2S = 34). (Als je de omrekeningsfactor niet meer weet, stel deze dan op X). (2 punten)

-Wat is de betekenis van LC_{50} ? (1 punt)

De concentratie waarbij de helft van de blootgestelde populatie sterfte laat zien.

-Is er een relatie tussen de LC_{50} en de wettelijke grenswaarde (MAC waarde)? Licht je antwoord toe. (2 punten)

Nee, grenswaarden worden normaliter afgeleid van NOAEL waarden, niet van LC's of LD's.

Vraag 3 (Bos, 8 punten)

In een recente publicatie werd gesteld dat dioxine-achtige verbindingen waaronder PCB's waarschijnlijk een rol spelen bij het uitsterven van de paling.

-Wat is de plaats van de paling in de voedselketen? (2 punten)

Topplaats of hoge plaats in voedselketen

-Benoem het fenomeen dat hier een rol speelt in één woord. (2 punten)

Biomagnificatie

-Leg uit hoe het kan dat mensen uitermate toxische stoffen als dioxinen en PCB's bij zich kunnen dragen zonder dat daar hinder van wordt ondervonden of dat het leidt tot toxische effecten. (4 punten)

Volgens Paracelsus geldt dat de dosis uiteindelijk bepaalt of er zich een toxisch effect voordoet, dit impliceert dat er doseringen zijn beneden welke geen toxische effecten optreden. Sequestratie is in dit geval ook belangrijk. Zolang de stof is opgeslagen in vetweefsel is deze niet beschikbaar voor de toxische werking.

Vraag 4 (Russel, 10 punten)

In onderstaande tabel staan de toxicokinetische gegevens in de mens van drie insecticiden die gemakkelijk via de huid worden opgenomen.

Insecticide	F (huid)	V (L)	CL (L/uur)	Huiddosis
A	0.48	70	20	100 mg/24 uur
B	0.40	10	5.0	60 mg/24 uur
C	0.24	11	1.0	50 mg/24 uur

a. Bereken voor elk van de 3 insecticiden de gemiddelde plateauconcentratie die in een individu wordt bereikt bij een huiddosis zoals gegeven in de tabel. (4? punten)

$$C_{ss} = F \cdot D / (\Delta t \cdot CL)$$

$$C_{ss}(A) = 0.48 \cdot 100 / (24 \cdot 20) = 48 / 480 = 0.1 \text{ mg/L}$$

$$C_{ss}(B) = 0.40 \cdot 60 / (24 \cdot 5) = 24 / 120 = 0.2 \text{ mg/L}$$

$$C_{ss}(C) = 0.24 \cdot 50 / (24 \cdot 1) = 12 / 24 = 0.5 \text{ mg/L}$$

b. Voor welk van de 3 insecticiden wordt het eerst de plateauconcentratie bereikt? Motiveer het antwoord. (4 punten)

Dat geldt voor de stof met de kortste $t_{1/2}$; $t_{1/2} = \ln 2 \cdot V / CL$. De plateauconcentratie wordt nl. bereikt na 4-5 keer de $t_{1/2}$.

$$t_{1/2}(A) = 0.7 \cdot 70 / 20 = 2.45 \text{ uur}$$

$$t_{1/2}(B) = 0.7 \cdot 10 / 5 = 1.4 \text{ uur}$$

$$t_{1/2}(C) = 0.7 \cdot 11 / 1 = 7.7 \text{ uur}$$

Voor B wordt C_{ss} het eerst bereikt.

c. Welke van de 3 insecticiden zal het meest accumuleren in het lichaam volgens de gegeven dagelijkse huiddosis? Motiveer het antwoord. (2 punten)

Voor de stof met de langste halfwaardetijd, dus C.

Vraag 5 (Russel, 10 punten)

De insecticiden uit de vorige vraag hebben alle drie eenzelfde molecuulgewicht van ca. 500, maar verschillen in lipofiliteit.

- a. Welk van de 3 stoffen zal waarschijnlijk de hoogste lipofiliteit hebben? Motiveer het antwoord. (2 punten)
Stof A, omdat deze de hoogste biologische beschikbaarheid via de huid heeft.
- b. Waarom worden zeer lipofiele stoffen minder goed opgenomen door de huid? (2 punten)
Deze stoffen worden minder goed opgenomen vanwege de slechte oplosbaarheid in bijv. fosfolipiden.
- c. Sommige laagmoleculaire wateroplosbare stoffen passeren de huid wel goed. Volgens welk mechanisme worden deze stoffen opgenomen? (2 punten)
Laagmoleculaire polaire stoffen diffunderen door het buitenoppervlak van eiwitfilamenten van het gehydrateerde stratum corneum.
- d. Waarom vormt huidopname van toxische stoffen bij baby's een relatief groter risico dan bij volwassenen? (2 punten)
Bij baby's is de verhouding lichaamsoppervlakte/lichaamsvolume veel groter dan bij volwassenen, waardoor per kg lichaamsgewicht meer stof via de huid kan worden opgenomen.
- e. Welk type stoffen bevordert de eigen opname door de huid? Noem 2 voorbeelden. (2 punten)
Stoffen die de huidbarrière verminderen doordat ze de hoornlaag of epidermis aantasten. Bijv. sterk zure of basische stoffen, mosterdgas, fenolen.

Vraag 6 (Masereeuw, 10 punten)

Acuut nierfalen is de algemene term voor een abrupte afname in nierfunctie wat resulteert in het vasthouden van stikstofbevattende producten, zoals ureum en creatinine, en in niet-stikstofbevattende afvalstoffen.

- a. Wat betekent in dit verband een toename in de concentratie van creatinine in het serum? (2 punten)
- b. Beschrijf de twee meest belangrijke mechanismen van een stijging in serum creatinine. (2 punten)

Als de ernst en de duur van de toxische prikkel aanhoudt, heeft dit tot gevolg dat metabole afwijkingen worden waargenomen, zoals metabole acidose, een verstoring in de lichaamsvloei-stofbalans en het uitscheiden van eiwitten. Dit wordt onder andere waargenomen bij niertoxiciteit na blootstelling aan mycotoxines als Ochratoxine A.

- c. Beschrijf de korte en lange termijn kenmerken van Ochratoxine A-gerelateerde niertoxiciteit. (3 punten)
- d. Bij uitscheiding van eiwitten door de nier kan onderscheid worden gemaakt tussen laag-moleculaire- en hoog-moleculaire eiwitten. Geef voor beide een verklaring voor het mechanisme verantwoordelijk voor de uitscheiding. (3 punten)

Modelantwoorden

- a. *Een afname in glomerulaire filtratie snelheid*
- b. *Afname door tubulus obstructie a.g.v. verlies van celpolariteit, vervolgens apoptose en 'cast' formatie in tubulair lumen. Een tweede oorzaak is vasoconstrictie waarna perfusiedruk en de glomerulaire hydrostatische druk daalt.*
- c. *Korte termijn: acute tubulotoxiciteit met tubulusobstructie en een daling in GFR. Lange termijn: carcinogenese met tumorvorming door DNA-adductvorming.*

- d. *Laag-moleculaire eiwitten: proximale tubulusschade waardoor brush-borderenzymen in urine terecht komen. Hoog-moleculaire eiwitten: veelal albumine door glomerulaire schade.*

Vraag 7 (van der Vlag/Wagener, 10 punten)

Tijdens de zomerfeesten zijn Ria en Karin tijdelijk toiletjuffrouw geworden en werken in een drukke kroeg. Doordat ze de toiletten en vloer vaak schoonmaken met zeep en door de nieuwe airfresheren krijgen ze veel kleingeld als fooi. Ria krijgt echter eczeem op haar handen maar Karin heeft nergens last van, terwijl ze precies hetzelfde gedaan hebben.

- Hoe zouden de vele euro's die ze kregen hebben kunnen leiden tot het eczeem van Ria? (1 punt)
- Ria had voordat ze toiletjuffrouw was geen eczeem, terwijl ze wel veel muntgeld verdiende; hoe zou Ria als toiletjuffrouw gevoeliger zijn geworden voor eczeem? (1,5 punt)
- Hoe had Ria de kans op eczeem kunnen verkleinen? (1,5 punt)
- Geef 3 verklaringen waarom er bij Karin geen eczeem is ontstaan. (3 punten)
- Beschrijf hoe een haptene een type 4 overgevoeligheidsreactie kan veroorzaken (Leg duidelijk uit)? (3 punten)

Antwoorden:

- Nikkelallergie door vrijkomen van nikkel uit de munten*
- Door de vele zeep is de talglaag van de huid aangetast, waardoor allergenen de huid makkelijker kunnen binnendringen en allergie kunnen veroorzaken.*
- Zalf (herstellen van vetlaag); handschoenen gebruiken; huidvriendelijke zeep*
- Gevoeligheid verschilt van persoon tot persoon: genetische aanleg (bv MHC, en genetische verschillen in enzymactiviteiten (activerend, inactiverend), (metabolisme, immunologisch), maar bv ook tijd van/hoeveelheid blootstelling, geslacht, hormonen, stress, ziekte, chemicaliën, medicijnen etc. ; beschermende zalf, handschoenen*
- haptene uitleggen (1); type IV (3)*
Een reactief stofje kan aan lichaamseigen eiwit binden en vormt dan als haptene een de novo antigeen dat kan worden opgenomen door APC en gepresenteerd aan T-cellen. Na een volgende blootstelling aan het neoantigeen worden memory T-cellen geactiveerd etc.

Vraag 8 (Scheepers, 8 punten)

In voedingsstoffen komen van nature mutagene/carcinogene stoffen voor (worden niet toegevoegd). Geef tenminste 2 voorbeelden van stoffen die het gevolg zijn van:

- Keuze van voedingsproducten (2)
A: zware metalen in vis en schelpdieren, dioxine in paling
- Opslag/Conservatie (3)
A: Mycotoxinen zoals bijv. aflatoxines in pinda's + conserveermiddel in vlees (natriumnitriet/natriumnitraat > nitrosamine)
- Voedselbereiding (3)
A: PAK, bij het bakken, braden en barbecueën, heterocyclische amines zoals PhIP, bij verhitting van eiwitbevattende producten.

Vraag 9 (Roeleveld, 16 punten)

Twee vriendinnen roken al sinds de middelbare school minstens 1 pakje per dag en als ze samen een avond gaan stappen, gaan er al snel 2-3 pakjes sigaretten doorheen. Wanneer vriendin A besluit dat ze kinderen wil, stopt ze met roken. Na ongeveer een half jaar wordt ze zwanger, maar vanwege de stress die dat met zich meebrengt, begint ze in de vierde maand van de zwangerschap weer met roken. Vriendin B rookt, ondanks haar eigen kinderwens, stevig door en wordt een jaar later zwanger. Zodra haar zwangerschapstest positief blijkt te zijn, stopt ze met roken totdat haar zoontje 2 jaar is.

- a. Is het vanuit hun rookgedrag te verklaren dat vriendin A sneller zwanger wordt dan vriendin B? Beargumenteer uw antwoord en geef aan welke processen in dit kader door roken beïnvloed zouden kunnen worden. (3 punten)
 - b. Hebben mevrouw A en/of mevrouw B vanwege hun rookgedrag een verhoogde kans op het krijgen van een kind met een aangeboren afwijking c.q. een ontwikkelingsstoornis? Beargumenteer uw antwoord en geef zonedig voorbeelden van afwijkingen / stoornissen die kunnen ontstaan. (4 punten)
 - c. Leg (eventueel aan de hand van een schema) het verschil uit tussen directe en indirecte reproductietoxiciteit. Welke van deze 2 mechanismen is aan de orde bij roken tijdens de zwangerschap en wat is hierbij de rol van de placenta. (4 punten)
 - d. De partners van beide vriendinnen blijven roken tijdens en na de zwangerschap. In hoeverre heeft dit invloed op de ontwikkeling van het kind van mevrouw A en van mevrouw B? (2 punten)
 - e. Nicotine wordt in de lever omgezet door CYP2A6 en vervolgens aldehyde oxidase in een minder toxisch product cotinine. Welke soorten reacties kunnen worden uitgevoerd door het CYP (cytochroom P-450) systeem? (1 punt)
 - f. De placenta kan nicotine niet biotransformeren naar cotinine. Wat voor consequentie heeft dit voor de blootstelling van de foetus aan nicotine als de moeder rookt? (2 punten)
-
- a. *Ja, roken verlaagt (bij vrouwen) de vruchtbaarheid.
Processen: hormonale regulatie, rijping van follicels, ovulatie, en fertilisatie / conceptie (ook: transport van de zygoot en implementatie; wanneer deze ernstig verstoord zijn, lijkt het alsof er geen conceptie is opgetreden).*
 - b. *Beiden: lichamelijke aangeboren afwijking doordat sigarettenrook mutagene stoffen bevat die het DNA in de eicel (lang voor conceptie) kunnen aantasten.
Mevrouw A: neurologische stoornissen en laag geboortegewicht, o.a. door invloed van nicotine op ontwikkeling van de hersenen en/of door hypoxie en tekort aan voedingsstoffen door vasoconstrictie en/of 'dichtslibben' van de placenta door Cadmium.
(Mevrouw A: verstoorde perinatale ontwikkeling / rijping van de longen van het kind)*
 - c. *Zie C&D pag 152-153.*
 - d. *Mevrouw A: weinig invloed van partner omdat passief roken in eerste 3 maanden leidt tot te lage concentraties om aangeboren afwijkingen en/of placenta toxiciteit te veroorzaken; daarna rookt ze zelf weer en is dat de belangrijkste risicofactor.
Mevrouw B: mogelijk grote invloed van roken van partner tijdens (latere fase van de) zwangerschap en postnataal met als mogelijke gevolgen laag geboortegewicht en/of neurologische stoornissen en/of slechte longontwikkeling van het kind en/of SIDS, afhankelijk van hoeveelheid gerookte sigaretten / sigaren / pijp en aanwezigheid in de buurt van mevrouw B en/of het kind.*
 - e. *Zie Z.S.O. 1.4.4, vraag 1f*
 - f. *Nicotine dat niet omgezet is in cotinine door de lever van de moeder, zal direct schadelijk zijn voor de foetus na passage van de placenta.*