

Vraag 1: (Wagener, 10 punten)

- a. **Type I: IgE bindt aan receptor van mestcel. Na binding van allergen worden door mestcel vasoactieve stoffen uitgescheiden**
Type III: IgG bindt aan antigeen en vormt immuuncomplexen die kunnen neerslaan in bv de vaten of gewrichten
- b. **Individuele overgevoeligheid wordt bepaald door vele factoren, zoals:**
 - **genetische aanleg**
 - **infecties**
 - **beschadigingen huid**
- c. **TCR, CD4, CD40, CD40L, MHC classII, adhesie moleculen**

Vraag 2 (Russel, 10 punten)

- a. **$D = CL \cdot AUC / F$, de stof met de grootste AUC zal het hoogst gedoseerd zijn. Dat is C.**
- b. **$V = t_{1/2} \times CL / \ln 2$. Aangezien de CL voor alle drie de stoffen gelijk is, heeft de stof met de langste halfwaardetijd het grootste verdelingsvolume, m.a.w. C.**
- c. **Er is in principe geen bovengrens aan V. Door ophoping in de weefsels kan V in theorie oneindig groot zijn.**
- d. **De steady-state concentratie voor een stof wordt bereikt na 4-5x de halfwaardetijd. Aangezien A de kortste halfwaardetijd heeft zal voor deze stof het plateau het eerst bereikt worden.**
- e. **$C_{ss} = F \cdot D / (\Delta t \cdot CL)$; aangezien F, CL en Δt voor alle drie gelijk zijn, zal de stof met de laagste dosering de laagste C_{ss} -concentratie bereiken. Dat is A.**



Vraag 3 (Bos, 40 punten)

- a) **Niets**
- b) **Nee, gelijke LD wil niet zeggen gelijke TD, daarnaast is er sprake van interspeciesverschillen tussen rat en mens**
- c) **Het totaal aan zwevende vaste en vloeibare deeltjes**
- d) **In de alveoli deeltjes kleiner dan 1 μ m**
- e) **Deze deeltjes zullen of direct via het trilhaarepitheel naar boven worden getransporteerd of na opname door macrofagen. Een deel hiervan wordt na opname door macrofagen ook via de lymfe afgevoerd**
- f) **Lijkt ja, echter meer werkingen worden niet uitgesloten.**
- g) **Nee, oxidatieve fosforylering vindt in veel cellen plaats**
- h) **Vooraf inhalatie, dermaal, oraal?**
- i) **Dermaal, omdat fenolen een keratolytische werking hebben, dus de huid aantasten en hiermee dermale opname bevorderen.**
- j) **Een benzylalcohol**
- k) **Oxidatie**
- l) **Aldehyde, zuur, conjugaat**

- m) Carboniumion
- n) Sterische hindering van nabijgelegen methylgroep
- o) 1) niet iedereen in de zelfde mate blootgesteld, 2) verschillen in individuele gevoeligheid, 3) verschil in gedrag/gebruik van beschermende middelen

Vraag 4 (Scheepers, 10 punten)

- A: eiwitten (vooral uit urine of huid/vacht)
- B: atopische constitutie die een persoon gevoeliger maakt voor IgE-gemedieerde immunologische respons
- C: Direct huidcontact met urine/feces voorkomen door het dragen van handschoenen. Inademing van haren, huidschilfers en met ingedroogde urine/feces besmette beddingmateriaal voorkomen door het dragen van adembescherming met deeltjesfilter.

Vraag 5 (Scheepers, 10 punten)

- A: Gechloreerde koolwaterstoffen: o.a. remming CZS (narcotische effecten)
- OP-esters: remming van acetylcholinesterase
- Carbamaten: remming van acetylcholinesterase
- Pyrethroiden: sensibilisatie van huid en luchtwegen (vooral natuurlijke pyrethroiden)
- B: inhalatie bij het aanbrengen van pesticiden (spuiten)
- Huidopname bij direct contact met het bespoten gewas (bijv. tijdens snoeien of oogsten)
- Oraal (minder belangrijk): slechte persoonlijke hygiëne zoals eten/drinken/roken op de werkplek.
- C: Persistentie
- Oplosbaarheid in water/octanol (Ko/w)

Vraag 6 (Masereeuw, 10 punten)

- a. Nefrotoxiciteit : o.a. een stijging van het ureum- en creatininegehalte in het bloed. Door beschadiging van de tubuli worden specifieke eiwitten, o.a.. β 2-microglobulinen, uitgescheiden.
- b. De nefrotoxiciteit is het gevolg van de binding van aminoglycosiden vanuit de voorurine aan de megalinereceptor op de borstelzooemmembraan van de proximale niertubulus wat als complex wordt geïnternaliseerd. Vervolgens worden de complexen opgeslagen in lysosomen alwaar er een interactie met het catabolisme van fosfolipiden plaats vindt, hetgeen resulteert in fosfolipidosis (toename van aantal en grootte lysosomen). Er worden zgn. myeloid lichaampjes gevormd die de lysosomale membraan aantasten. Hierdoor worden de lysosomen instabiel en

gaan kapot, hetgeen resulteert in de afgifte van zure hydrolases en hoge concentraties aan aminoglycosiden in het cytoplasma van de tubuluscel. Dit heeft membraandisruptie van zowel de cel als de diverse organellen (mitochondria, microsomen) tot gevolg. Op den duur treedt celnecrose en celdood op (S1 en S2). Andere gepostuleerde mechanismen betreffen remming van het Na,K-ATPase, oxidatieve stres en interferentie in signaaltransductieroutes, Ca-homeostase, mitochondriële functie. Een gevaar, verbonden aan de toepassing van de meeste aminoglycosiden, is dat men in een vicieuze cirkel geraakt: door nefrotoxiciteit vermindert de functie, waardoor risico ontstaat van cumulatie met als gevolg nog minder functie. Steekwoorden die de student in ieder geval in het antwoord moet hebben om 4 punten te behalen zijn: Binding receptoren, accumulatie in tubuluscellen, oxidatieve stress, celnecrose.

- c. Acute toxiciteit, de stof accumuleert niet in het lichaam. De schade aan de niertubulus is reversibel.
- d. De opname in de tubuluscel is verzadigbaar. Door een hogere dosering te geven zullen de receptoren verzadigd raken en wordt er in verhouding minder opgenomen in de niertubuluscel dan bij tweemaal daags doseren.

Vraag 7 (Roeleveld, 10 punten)

a. Meneer X: - beroepsmatige blootstelling aan (grondstoffen voor) geneesmiddelen, hoewel de kans daarop klein is omdat veelal met gesloten systemen gewerkt wordt.

Mevrouw X: - geen chemische stoffen op het werk, maar wel een hoog risico op aangeboren afwijkingen vanwege valproaat-gebruik

Meneer Y: - organische oplosmiddelen in verf, lak, thinner e.d./ kleurstoffen in verf - misschien (overmatig) alcoholgebruik of roken (mutagene stoffen)

Mevrouw Y: - organische oplosmiddelen / kleurstoffen / overmatig alcoholgebruik (roken voor en vroeg in de zwangerschap: geen aangeboren afwijking)

b. Meneer X: 3 maanden voor zwangerschap en/of 1e 4 maanden zwangerschap

Mevrouw X: 1e 4 maanden zwangerschap

Meneer Y: 3 maanden voor zwangerschap en/of 1e 4 maanden zwangerschap

Mevrouw Y: 1e 4 maanden zwangerschap (maar organische oplosmiddelen en alcohol kunnen ook later in de zwangerschap nog functionele stoornissen bv. in IQ en gedrag veroorzaken)

- c. De bloed-testis barrière vormt een scheiding tussen het (extratubulaire) bloed in de testis en het lumen van de tubuli seminiferi, die verhindert dat er een vrije uitwisseling van stoffen plaatsvindt. De bloed-testis barrière bestaat uit Sertoli cellen (met daarin de zich ontwikkelende spermatozoa), die aan de buitenzijde een semi-ondoordringbare verbinding aangaan. Eventuele passage door de bloed-testis barrière is afhankelijk van vetoplosbaarheid en ionisatiegraad.**
- d. Bij echtpaar X is vrijwel zeker sprake van directe toxiciteit via de moeder vanwege het gebruik van valproaat, een bewezen teratogene stof die de placenta kan passeren en o.a. spina bifida veroorzaakt. Bij echtpaar Y zijn meerdere mogelijkheden: (een aantal) organische oplosmiddelen en mutagene stoffen kunnen de bloed-testis barrière passeren en in de spermatozoa een (genetisch of epigenetisch) effect veroorzaken dat wordt doorgegeven bij de bevruchting. Ook kan er sprake zijn van directe toxiciteit van bv. oplosmiddelen en alcohol op de foetus of van hormonale verstoring door deze stoffen bij de moeder, die invloed heeft op de ontwikkeling van het kind (indirekte toxiciteit). Net als in de bloed-hersenbarriere zitten in de bloed-testisbarriere een groot aantal efflux transporters (zgn ABC-transporters) die xenobiotica actief terug naar het bloed kunnen pompen.**

