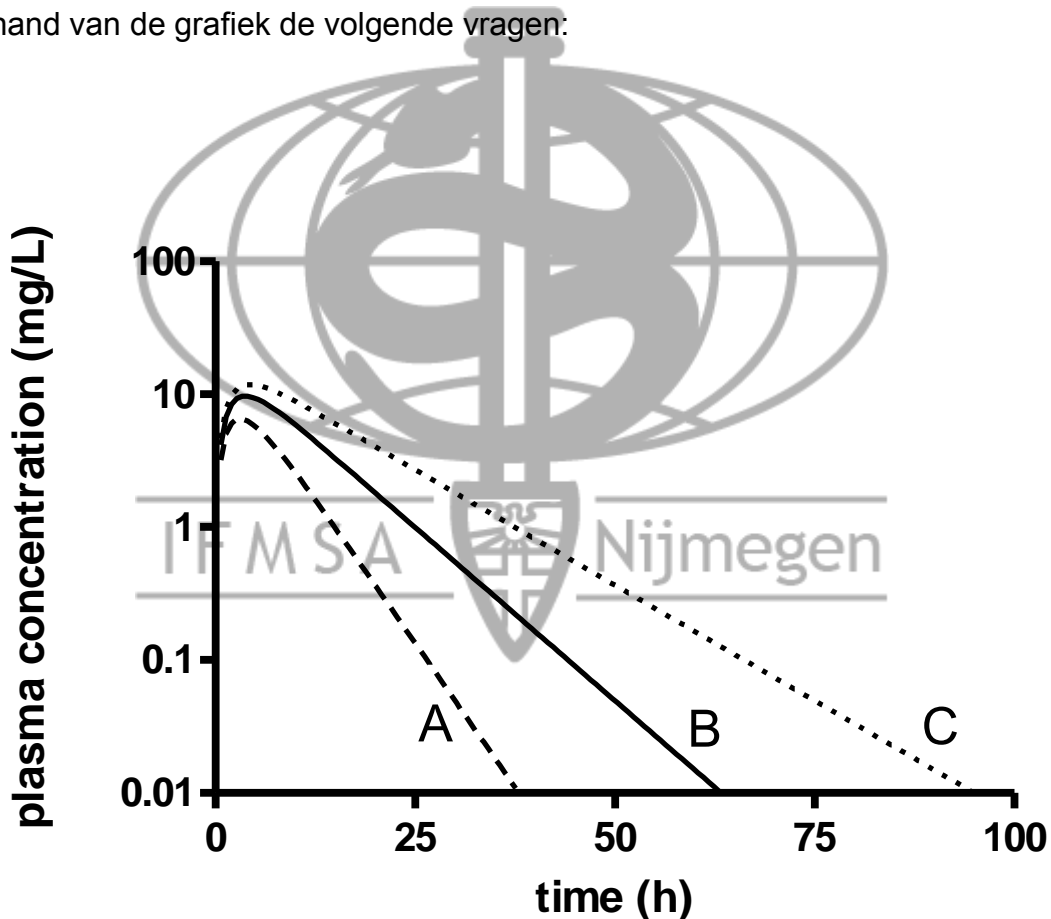


Vraag 1: (Wagener, 10 punten)

- Bij type I- en III-overgevoelighedsreacties zijn verschillende antilichamen betrokken. Welke antilichamen zijn belangrijk bij type I en III en leg de verschillende mechanismen uit. (2 punten)
 - Geef drie redenen waarom ieder individu een andere gevoeligheid heeft voor het krijgen van overgevoelighedsreacties. (2 punten)
- c. Welke moleculen zijn betrokken bij de interactie tussen B- en T-cellen: Noem er minimaal 6 en maak een schematische tekening van de B- en T-celinteractie. (6 punten)

Vraag 2 (Russel, 10 punten)

Onderstaande grafiek toont de orale absorptie uit voeding van 3 nauw aan elkaar verwante toxische verbindingen. Voor alle drie de stoffen geldt dat de biologische beschikbaarheid (F) en klaring (CL) hetzelfde zijn. Beantwoord aan de hand van de grafiek de volgende vragen:



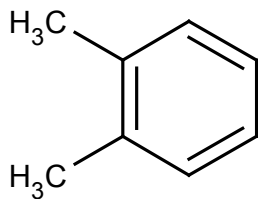
- Van welk van de drie stoffen is de dosering het hoogst geweest? Motiveer je antwoord. (2 punten)
- Welk van de drie stoffen heeft het kleinste verdelingsvolume? Motiveer je antwoord. (2 punten)
- Hoe hoog kan het verdelingsvolume van een stof maximaal zijn? (2 punten)
- Voor welk van de drie stoffen zal bij chronische blootstelling in dezelfde dagdosering het eerst een plateau (steady-state)-concentratie worden bereikt? Motiveer je antwoord. (2 punten)

- e. Voor welke stof zal onder deze omstandigheden de laagste steady-stateconcentratie worden bereikt? Motiveer je antwoord. (2 punten)

Vraag 3 (Bos, 40 punten)

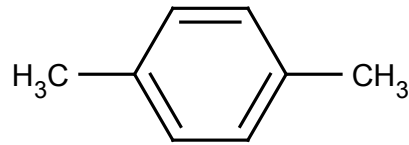
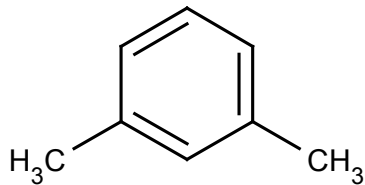
Bij een ongeluk op de snelweg is een vrachtauto, geladen met vaten chemicaliën, gekanteld. Uit de vaten komen verschillende stoffen vrij ook is er een brandje. Er verspreid zich een aerosol met een behoorlijk penetrante geur. De weg wordt afgezet en een gespecialiseerd hulpteam komt de zaak opruimen.

- Wat zegt de geur over de toxiciteit van het product? (2 pnt)
- Het blijkt met name om 2 verschillende producten te gaan (A en B) met praktisch identieke LD50 waarden in ratten. Mag je hieruit concluderen dat de stoffen ook vergelijkbaar toxisch zijn? Licht je antwoord toe (Noem tenminste 2 argumenten). (4 pnt)
- Wat is een aerosol? (2 pnt)
- Waar in het luchtwegstelsel komen de kleinste deeltjes terecht en hoe groot zijn deze? (2 pnt)
- Hoe worden deze deeltjes verwerkt en welke cellen spelen hierbij een rol? (3 pnt)
- Stof A (fenolachtige verbinding) blijkt bij nader onderzoek een remmer van de oxidatieve fosforylering. Werkt stof A specifiek of niet specifiek in het lichaam. Licht je antwoord toe. (3 pnt)
- Is stof A een selectief werkend gif? Licht je antwoord toe. (3 pnt)
- Met welke routes van blootstelling dient het opruimingsteam rekening te houden en waarom? (2 pnt)
- Welke blootstellingsroute verdient hier extra aandacht en waarom? (2 pnt)
- Stof B is o-xyleen dat er als volgt uitziet:



- Wat is het eerste product dat bij de biotransformatie hieruit zal ontstaan? (3 pnt)
- Hoe zou je deze reactie omschrijven (oxidatie, reductie, hydrolyse of conjugatie)? (3 pnt)
 - Teken of benoem 2 mogelijke vervolgproducten. (3 pnt)
 - Het blijkt dat één van de vervolgproducten (metabolieten) een reactief intermediair is. Is dit een epoxyde, een nitreniumion of een carboniumion? (3 pnt)

n) De structuren van m-xyleen en p-xyleen zien er resp. als volgt uit:



Bij de biotransformatie van o-xyleen werd een reactief intermediair gevormd bij de biotransformatie van meta- of para-xyleen niet. Hoe zou je dit kunnen verklaren? (2 pnt)

- o) Uiteindelijk bleken 12 van de 40 personen van het hulpteam ernstige klachten te hebben aan de ademhalingswegen. Verklaar waarom slechts een deel van de hulpverleners klachten heeft door 3 argumenten te noemen. (3 pnt)

Vraag 4 (Scheepers, 10 punten)

In het geneesmiddelenonderzoek wordt veel gebruik gemaakt van dierexperimenteel onderzoek. Aan de uitvoering van dit onderzoek kleven risico's voor de gezondheid met name voor onderzoekers die direct contact hebben met proefdieren.

- Geef aan welke stoffen op moleculair niveau betrokken zijn bij een allergische reactie (de allergenen)? (3 pt)
- Welke aangeboren eigenschap(en) kunnen van invloed zijn op het ontstaan van proefdierallergie. (3 pt)
- Welke maatregelen kan een gesensibiliseerde proefdierversorger nemen om de ernst van de klachten te verminderen? (4 pt)

Vraag 5 (Scheepers, 10 punten)

Het gebruik van bestrijdingsmiddelen vormt een mogelijk gezondheidsrisico voor werknemers in de glastuinbouw.

- Welke hoofdgroepen zijn te onderscheiden op basis van chemische structuur? Noem bij iedere groep een voorbeeld van een toxisch effect (3 pt)
- Kun je bedenken welke routes van belang zijn voor de opname van bestrijdingsmiddelen door werknemers in de glastuinbouw. Geef bij elke route een voorbeeld (3 pt)
- Welke stofeigenschappen zijn van belang bij de toelating van bestrijdingsmiddelen? Noem zowel risicofactoren voor de gezondheid als risicofactoren voor het milieu (4 pt)

Vraag 6 (Masereeuw, 10 punten)

Aminoglycosiden hebben een uitgesproken antibacteriële werking vanwege het vermogen de bacteriewand te passeren en het messenger-RNA zodanig te beïnvloeden, dat de polypeptidenketens uit verkeerde aminozuren worden opgebouwd. Deze werking is niet alleen beperkt tot de groeifase, maar strekt zich ook uit tot niet-delende bacteriën. Echter, het gebruik van aminoglycosiden wordt klinisch beperkt door een karakteristiek toxiciteitspectrum. Dit komt tot uitdrukking in een specifieke werking op de nieren, het gehoor- en evenwichtsorgaan, het perifere zenuwstelsel en de huid en slijmvliezen (overgevoeligheid).

- a. Hoe wordt niertoxiciteit na inname van aminoglycosiden vastgesteld? (2 punten)
- b. Waarop berust het niertoxisch effect van deze aminoglycosiden? Neem in je antwoord de celspecificiteit en het toxische werkingsmechanisme mee. (4 punten)
- c. Is hier sprake van acute of chronische toxiciteit en waarom? (2 punten)
- d. Om de niertoxiciteit van aminoglycosiden te beperken geeft men een patiënt bij voorkeur eenmaal daags 5 mg/kg lichaamsgewicht van het aminoglycosid gentamicine in plaats van tweemaal daags 2.5 mg/kg. Bedenk hiervoor een verklaring. (2 punten)

Vraag 7 (Roeleveld, 10 punten)

Meneer X werkt in de farmaceutische industrie bij de productie van geneesmiddelen, terwijl zijn vrouw administratief werk doet op het belastingkantoor. Beiden leven erg gezond en roken en drinken niet of nauwelijks. Wel slikt mevrouw X al vele jaren valproaat (een anti-epilepticum). Meneer Y heeft samen met zijn vrouw een schildersbedrijf. Ook gaan ze regelmatig uit, waarbij ze flink wat alcohol consumeren. Beiden roken, maar mevrouw Y stopt daarmee zodra ze weet dat ze zwanger is. Beide echtparen krijgen een kind met een morfologische aangeboren afwijking.

- a. Noem mogelijke oorzaken voor deze aangeboren afwijkingen uitgaande van bovenstaande informatie. Maak daarbij onderscheid tussen maternale en paternale oorzaken en tussen echtpaar X en echtpaar Y. Beargumenteer uw antwoord. [3 punten]
 - b. In welke periode(n) voor en/of tijdens de zwangerschap hebben de bij a genoemde mogelijk oorzakelijke blootstellingen plaatsgevonden? [2 punten]
 - c. Leg uit wat de bloed-testis barrière is. [2 punten]
 - d. Hebben meneer X en/of meneer Y met een of meerdere stoffen gewerkt die de bloed-testis barrière kunnen passeren? Of is er bij deze echtparen sprake van directe of indirecte toxiciteit via de moeder? [3 punten]
- a.