

Vraag 1: Algemene toxicologie (Bos, 11 punten)

- Noem 3 vormen waarin “toxische stoffen” in het milieu kunnen voorkomen? (2pt)
- Hoe (noem er 3 in totaal) kunnen deze verschillende vormen zich in het milieu verplaatsen? (2pt)
- Welke fysisch-chemische eigenschappen (noem er 3) van de stoffen spelen bij de verplaatsingsprocessen een rol? (3pt)
- Over welke van de 3 fasen (van het 3-fasenschema) gaat het hier? (2pt)
- In hoeverre spelen de gebeurtenissen onder a) en b) een rol in de farmaceutische fase? (2pt)

Vraag 2: Algemene toxicologie (Bos, 10 punten)

Chronisch onderzoek is van belang bij stoffen waarbij accumulatie kan optreden.

- Leg in het kort uit wat wordt bedoeld met chronisch toxiciteitsonderzoek oftewel onderzoek naar chronische toxiciteit? (3pt)
- Welke 4 soorten van toxiciteit worden hierbij onderzocht? (2pt)
- Welke 2 soorten van accumulatie spelen hierbij een rol? (2pt)
- Geef in dit kader een toelichting op het begrip irreversibel. (1pt)
- Heeft chronisch toxiciteitsonderzoek zin als de stof veilig is bevonden in de zogenaamde grenstest? Leg het antwoord uit. (2pt)

Vraag 3: Toxicodynamiek (Bos/Heemskerk, 11 punten)

Krantenbericht: *“In een Franse kerk hebben recent 16 kinderen (van de 20) en 49 volwassenen (van de 150) tijdens een concert een CO-vergiftiging opgelopen. Volgens een eerste onderzoek ademden ze koolmonoxide in, dat uit een gasverwarmingstoestel in de kerk was ontsnapt. Dat zei een woordvoerder van de autoriteiten. De getroffensten uit Phalempin, een kleine gemeente bij Rijsel, werden met klachten over misselijkheid en duizeligheid naar het ziekenhuis gebracht. Niemand bevindt zich echter in levensgevaar”.*

- Leg aan de hand van het werkingsmechanisme van CO uit hoe men een koolmonoxide -vergiftiging zou kunnen behandelen? (3 punten)
- Werkt CO specifiek of niet-specifiek in het lichaam? Leg je antwoord uit. (2 punten)
- Is CO een selectief werkend gif? Licht je antwoord toe. (2 punten)
- In dit krantenbericht werden er in verhouding meer kinderen dan volwassenen naar het ziekenhuis gebracht. Geef hier een verklaring voor (2 punten)
- Kinderen zijn in het algemeen gevoeliger voor een intoxicatie na blootstelling aan giftige stoffen dan volwassenen. Geef 2 redenen

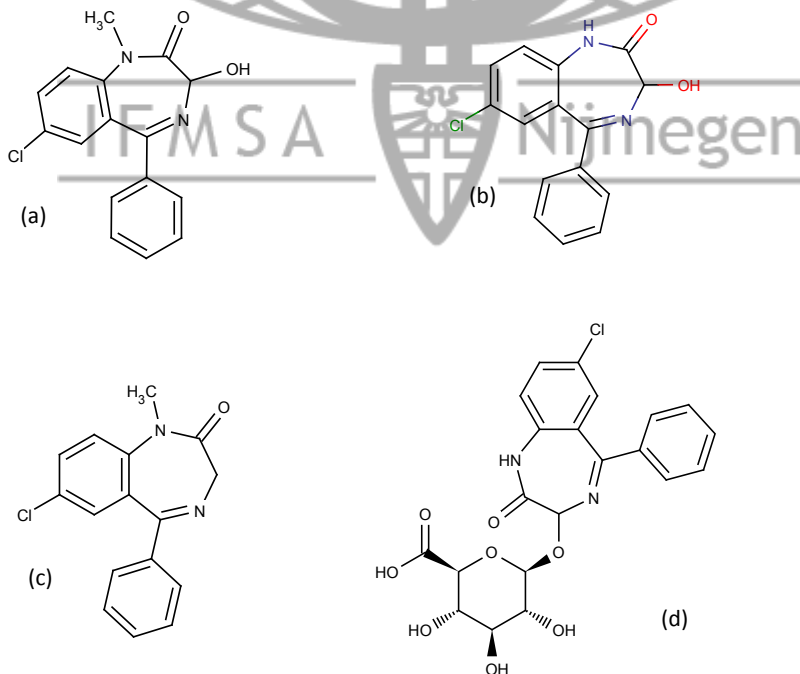
waarom kinderen eerder een intoxicatie zouden kunnen oplopen? (2 punten)

Vraag 4: Immunotoxicologie en huidtoxicologie (Wagener, 11 punten)

- a) Welke T-cel-subset geeft hulp aan de ontwikkeling van B-cellen tot plasmacellen? (1pt)
- b) Leg uit aan de hand van B- en T-celinteracties hoe mensen die hebben blootgestaan aan organotinverbindingen ongevoelig kunnen worden voor type I-overgevoelighedsreacties (3pt)
- c) Kan men ook een overgevoelighedsreactie krijgen zonder sensibilisatie? Leg het antwoord kort uit. (1pt)
- d) Leg het verschil in mechanisme uit tussen fototoxiciteit en foto-allergie. (4pt)
- e) Wat is een “danger signal”? Leg het antwoord uit. (2pt)

Vraag 5: Biotransformatie (Russel, 11 punten)

Onderstaande verbindingen behoren tot de categorie van de benzodiazepinen. Dit zijn middelen die gebruikt worden als slaapmiddel en bij de behandeling van angststoornissen. Een van de getoonde benzodiazepinen is de moederverbinding en de andere 3 zijn metabolieten die hieruit gevormd kunnen



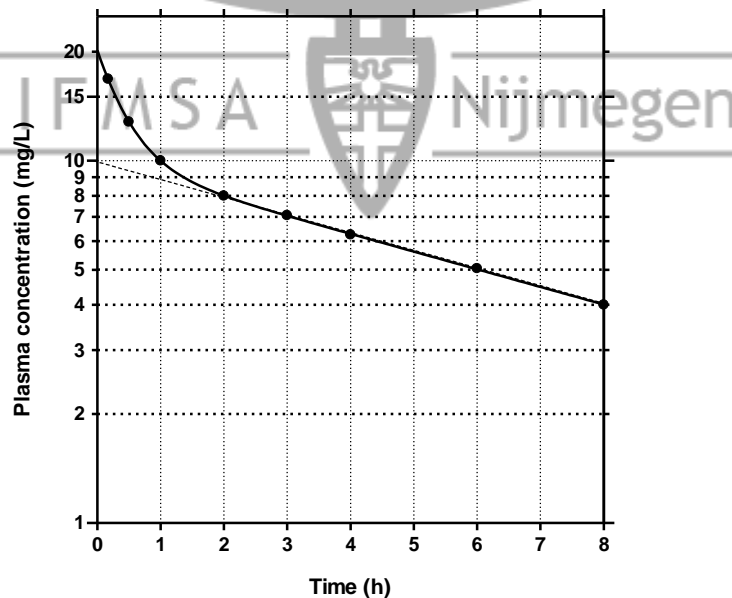
worden.

- a) Welk van de benzodiazepinen is de moederverbinding? (1 punt)
- b) Geef aan wat de meest waarschijnlijke volgorde is waarin de metabolieten

- achtereenvolgens worden gevormd? (2 punten)
- c) Geef voor elke metaboliet aan volgens welk type van biotransformatiereactie (oxidatie, reductie, hydrolyse of conjugatie) deze is gevormd en geef ook aan of het om een fase I- of fase II-reactie gaat? (4 punten)
- d) Welk van deze metabolieten is vermoedelijk farmacologisch inactief? Verklaar je antwoord. (2 punten)
- e) Welk van deze metabolieten heeft vermoedelijk de kortste halfwaardetijd? Verklaar je antwoord. (2 punten)

Vraag 6: Toxicokinetiek (Russel, 13 punten)

Een nieuw antibioticum (RUN0901) wordt in zgn. Fase-I-onderzoek voor het eerst aan 15 gezonde vrijwilligers toegediend. Dit onderzoek is bedoeld om vast te stellen of er toxische effecten optreden en om de eerste kinetische parameters te bepalen. Er werd een dosis van 200 mg aan elke vrijwilliger intraveneus toegediend en op 10 en 30 min en 1, 2, 3, 4, 6, en 8 uur na toediening werd een bloedmonster afgenomen en geanalyseerd. De gemiddelde plasmaconcentratie op elk tijdstip staat in onderstaande grafiek weergegeven. Tevens werd gedurende 24 uur bij elke vrijwilliger alle urine verzameld. Gemiddeld werd in de 24-uursurine 50 mg onveranderd RUN0901 teruggevonden, 5 mg als hydroxymetaboliet en 25 mg als glucuronideconjugaat.



- a) Bereken de halfwaardetijd, het verdelingsvolume en de klaring van RUN0901. (3 punten)

- b) Bereken de renale klaring van RUN0901. (2 punten)
- c) Verklaar waarom niet de volledige dosis van RUN0901 onveranderd en als metabolieten terug wordt gevonden in de urine.(3 punten)
- d) Na orale toediening van 200 mg RUN0901 aan dezelfde vrijwilligers werd een gemiddelde AUC van 8,7 mg•h/L gevonden. Wat is de biologische beschikbaarheid van RUN0901? (3 punten)
- e) Wanneer de vrijwilligers 200 mg RUN0901 innamen nadat ze een week lang St Janskruid (Hypericum) hadden gebruikt, bleek de gemiddelde AUC 1,5 mg•h/L te zijn. Geef een mogelijke verklaring voor deze interactie van RUN0901 met St Janskruid.(2 punten)

Vraag 7: Neurotoxicologie (Masereeuw, 10 punten)

Voor een goede anesthetische werking is het voor een geneesmiddel van belang dat ze drie belangrijke neurofysiologische verandering teweeg brengen, nl. bewusteloosheid, het niet meer waarnemen van pijnprikkels en het verlies van reflexen. Dampvormige anesthetica worden in sterkte ingedeeld via hun MAC-waarde (Minimal Alveolar Concentration).

- a) Wat houdt (in deze context) een MAC-waarde in? (2 punten)
- b) Wat is de invloed van de bloedhersbarrière op de werking van anesthetica en noem 2 elementen die deze barrière bewerkstelligen?(3 punten)

Hexaan is een veel gebruikt oplosmiddel dat bij inademing leidt tot narcotische bedwelming. Bij chronische blootstelling treedt echter axonopathie op.

- c) Leg in maximaal 40 woorden uit wat axonopathie is? (3 punten)
- d) Beschrijf het neurotoxische mechanisme van hexaan bij chronische blootstelling. (2 punten)

Vraag 8: Straling (Scheepers, 6 punten)

Iedereen wordt blootgesteld aan ioniserende achtergrondstraling

- a) Welke twee vormen van natuurlijke ioniserende achtergrondstraling zijn schadelijk voor de gezondheid? (2 punten)
- b) Geef voor beide vormen van ioniserende straling aan wat de belangrijkste bronnen zijn.(2 punten)
- c) Welke personen/groepen worden relatief hoog blootgesteld aan deze vormen van ioniserende straling? (2 punten)

Vraag 9: Metalen (Scheepers, 7 punten)

Metalen vervullen een belangrijke functies in het lichaam. Toch kunnen metalen ook schadelijke effecten veroorzaken.

- a) Geef tenminste drie voorbeelden van metalen die toxisch zijn. (3 punten)
- b) Naast het blootstellingsniveau bepaalt de 'bioavailability' (biologische beschikbaarheid) in belangrijke mate de 'target dose' (dosis in het doelorgaan). Noem twee factoren die hierbij een rol spelen. (2 punten)
- c) De chemische vorm waarin een metaal voorkomt bepaalt de toxiciteit in sterke mate. Geef hiervan een voorbeeld. (2 punten)

Vraag 10: Reproductietoxicologie (Roeleveld, 10 punten)

Echtpaar X wil graag proberen zwanger te worden en bezoekt daartoe een zogenaamd kinderwensspreekuur bij de verloskundige, waarin hun mogelijke risicofactoren voor conceptie en zwangerschap onder de loep worden genomen. Beiden blijken met hormoonverstorende stoffen te werken: meneer werkt in de tuinbouw en komt regelmatig met pesticiden (waaronder de fungicide Vinclozolin) in aanraking, terwijl mevrouw in een drukkerij werkt waar nog hoge concentraties toluen worden gevonden.

- a. Beschrijf het mechanisme waarlangs hormoonverstorende pesticiden de spermatogenese kunnen beïnvloeden. (2 pt)
- b. Is er daarnaast nog een ander mechanisme waardoor meneer X verminderd vruchtbaar zou kunnen zijn? (2 pt)
- c. Wanneer mevrouw X zwanger wordt, zou de ontwikkeling van het kind verstoord kunnen worden door zowel directe als indirecte toxiciteit van toluen. Leg (eventueel aan de hand van een schema) het verschil uit tussen directe en indirecte toxiciteit. (2 pt)
- d. Welke soort effecten op het kind zijn (in theorie) te verwachten als mevrouw X stopt met werken als ze 10 weken zwanger is? (2 pt)
- e. Welke effecten zouden daarnaast kunnen optreden als mevrouw X blijft doorwerken tot aan haar zwangerschapsverlof 4 weken voor de bevalling? (2pt)