

Bloktoets : **5DT02 Determinanten 2: Chemische Factoren**
Datum : 4 maart 2011
Aanvang : 13.00 uur

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

Het betreft een gesloten boek tentamen, maar het gebruik van een rekenmachine van het type CASIO fx-82MS is toegestaan

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

- Dit tentamen bestaat uit 7 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, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.
- Het gebruik van alle audiovisuele en technische hulpmiddelen is niet toegestaan, tenzij expliciet vermeld elders op dit voorblad. Mocht u dergelijke apparatuur toch gebruiken, dan zal dit als fraude worden aangemerkt. Op uw tafel mogen uw studenten- en registratiekaart en los schrijfmateriaal liggen. Etui's moeten van tafel.

VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!

Vraag 1 (Bos; 40 pnt)

Bij de recente brand bij Chemie-Pack Moerdijk werd op een redelijke termijn door een panel deskundigen een verklaring uitgegeven over de eventuele gezondheidsrisico's voor betrokkenen en omwonenden.

-
- a) Noem 3 onderwerpen die zeker in hun risicobeoordeling moeten zijn opgenomen. (3 pnt) *expos hazard identification, risk characterisation, risk measure*
 - b) Via het bluswater kwamen grote hoeveelheden van de oplosmiddelen toluen, xyleen, benzeen en chloroform in de sloten terecht. Noem de belangrijkste blootstellingsroute voor deze stoffen voor omwonenden. (2 pnt) *oraal → voeding*
 - c) Waar (in welk orgaan, weefsel) kunnen acute effecten van deze stoffen worden verwacht? (2 pnt) *lever → biotransformatie*
 - d) Hoe zou je het te verwachten toxisch effect kunnen noemen/omschrijven? (2 pnt)
 - e) Zijn dit systemisch of lokaal werkende stoffen? (2 pnt) *systemisch → bloedbaan*
 - f) Zijn het lipofiele of hydrofiele stoffen? (1 pnt) *lipofiel*
 - g) Werken deze stoffen selectief? Beargumenteer je antwoord. (2 pnt) *nee*
 - h) Is hier sprake van een specifiek werkingsmechanisme? (1 pnt) *nee*
 - i) Is de reactie die hieraan ten grondslag ligt reversibel of irreversibel? (1 pnt)
 - j) Er is hier sprake van blootstelling aan een mengsel van stoffen. Welke 4 mogelijkheden van interacties kun je onderscheiden bij blootstelling aan meerdere factoren tegelijk? (4 pnt) *receptor, potentiering, additief, antagonist*
 - k) Definieer 3 van deze interacties. (3 pnt) *synergisme, additief, antagonist*
 - l) Welke vorm van interactie zou je op grond van je antwoorden op c) en d) kunnen veronderstellen? (2 pnt) *synergisme*
 - m) Welke consequentie heeft dit voor de risicoschatting? (2 pnt)
 - n) Na opname kan toluen (methylbenzeen) worden gebiotransformeerd. Zal hierbij een epoxide worden gevormd? Waarom wel, waarom niet? (2 pnt) *nee, alkyfen*
 - o) Is hierbij sprake van bioactivering? (1 pnt) *detoxificatie*
 - p) Ten gevolge van de blootstelling aan toluen, wordt in de urine hippuursuur gemeten. Is dit het gevolg van renale of van metabole klaring? Beargumenteer je antwoord. (3 pnt) *metabool → biotransformatie*
 - q) Volgens welke 2 mechanismen kan de excretie van hippuursuur in de urine plaatsvinden? (2 pnt) *glomerulaire filtratie, tubulaire secretie*
 - r) Op welke andere wijze(n) kan toluen worden geklaard? (2 pnt) *feces*
 - s) Kan op grond van de meting van hippuursuur in de urine iets worden gezegd over het eventuele gezondheidsrisico dat betrokkene loopt? Licht je antwoord toe. (3 pnt) *ja*

Vraag 2 (Russel; 10 pnt)

Veel pesticiden zijn opgelost in een organisch oplosmiddel. Een toxicoplogiestudent wil de toxicokinetiek van het oplosmiddel bepalen als methode om de blootstelling (exposure) aan het daarin opgeloste pesticide vast te stellen. Het idee is dat door meting van de concentratie van het oplosmiddel in de uitademingslucht van landbouwers de geabsorbeerde dosis pesticide kan worden berekend. De student voert een experiment uit met 10 volwassen proefpersonen die elk één ademteug van het oplosmiddel inhaleren equivalent aan 50 microgram. De gemiddelde initiële bloedconcentratie van het oplosmiddel is 3 microgram/liter.

- Wat is het verdelingsvolume van het oplosmiddel (ga uit van een 1-compartimentenmodel)? (2 pnt) $\frac{3 \mu\text{g}}{50 \mu\text{g/L}} = 0,06 \text{ L}$ $\frac{D}{C_0} = V$ $V = 16,07 \text{ L}$
- Wat zegt de waarde van dit volume over de verdeling van het oplosmiddel in het lichaam? (2 pnt) stof niet alleen in bloed

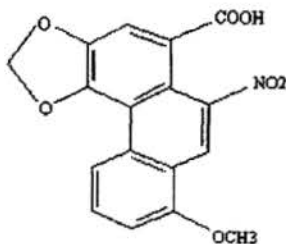
In een volgend experiment stelt de student de proefpersonen bloot aan een continue inhalatie van 10 microgram/min van het oplosmiddel totdat een gemiddelde steady-state-concentratie (C_{ss}) in het bloed van 6.7 microgram/liter is bereikt.

- Bereken de klaring van het oplosmiddel. (2 pnt) $C_{ss} = \frac{D}{Cl \cdot t}$ $\frac{D}{C_{ss} \cdot t} = Cl$ $35,8 \text{ L/min}$
- Hoe lang duurt het voordat C_{ss} is bereikt? (2 pnt) $t = \frac{1,44 \cdot V}{Cl} = 4,5 \text{ h} \approx 30-40 \text{ min}$
- Geef aan welke conclusie uit deze experimenten kan worden getrokken t.a.v. (1) de blootstelling aan het pesticide en (2) de toxicokinetiek van het pesticide. (2 pnt)

Vraag 3 (Masereeuw; 10 pnt)

Het gebruik van Chinese kruiden- en voedingssupplementen komt veel voor, maar dit is helaas niet altijd gunstig en/of ongevaarlijk. Zo is onlangs gebleken dat een Chinese jongeman (30 jr.) blaaskanker en nierfalen ontwikkelde na gebruik van het Chinese kruid *Longdan Xieganwan*. Dit kruidenmiddel bevat o.a. het nefrotxische aristolochiazuur, een nitrofenanthreencarboxylzuur.

- Geef drie redenen waarom de nier vaak een doelwitorgaan van toxiciteit is. (3 pnt)
 - klaring \rightarrow moet vaak langs nier (functie)
 - acute reabsorptie
 - reabsorptie
- Hoe wordt nierfalen bij de Chinese patiënt vastgesteld? (geef tenminste drie analysemogelijkheden) (3 pnt)
 - CrP
 - creatinine plasmaconcentratie
 - uitscheiding albumine
- Bedenk hoe in deze patiënt de blaastumoren kunnen zijn ontstaan. (4 pnt) DNA



Vraag 4 (van der Vlag, Wagener; 10 pnt)

Penicilline kan een overgevoelighedsreactie induceren die leidt tot hemolytische anemie.

- a) Beschrijf kort de initiële gebeurtenissen die leiden tot deze reactie. (5 pnt)
- b) Is de uiteindelijke immuunrespons met name cellulair of is deze humoraal? (1 pnt) *humoraal*
- c) Welk type overgevoelighedsreactie wordt hier door penicilline geïnduceerd, type I, II, III of IV? (1 pnt) *type II*
- d) Beschrijf kort het uiteindelijke effector mechanisme dat leidt tot de feitelijke hemolytische anemie. (3 pnt) *penicilline bindt aan heem -> complement*

*APC -> B₂
T cell ger
-> IgG en
P cells*

Vraag 5 (Roeleveld; 10 pnt)

In de wachtkamer van de verloskundige raken 2 vrouwen met elkaar in gesprek. Beiden komen voor hun eerste prenatale consult. Mevrouw A is 8 weken zwanger en mevrouw B ongeveer 12 weken. Mevrouw A leeft erg gezond en werkt als verpleegkundige in een ziekenhuis. Mevrouw B rookte tot het moment dat ze wist dat ze zwanger was ongeveer een pakje sigaretten per dag en dronk bijna dagelijks alcohol. Maar vanwege haar zwangerschap is ze met beide gestopt.

- a. Welke vrouw zal waarschijnlijk het snelst zwanger zijn geworden? Of is het onmogelijk om daar een uitspraak over te doen? Beargumenteer je antwoord. (3 pnt) *A roken & drinken zijn van invloed op vruchtbaarheid*
- b. Nu mevrouw B bijna 3 maanden zwanger is, overweegt ze om weer te beginnen met roken en drinken. Maar mevrouw A raadt haar dat ten stelligste af. Geef 2 redenen waarom? (3 pnt) *organogenese nog niet voltooid, effect op CVS*
- c. Wanneer mevrouw A bij 20 weken zwangerschap een echo laat maken, blijkt haar kind een ernstige aangeboren afwijking te hebben. Geef hiervoor 3 verklaringen. (2 pnt) *- veel uit A
- teratogene stoffen -> verpleegster
- te vroeg naar verloskundige*
- d. Is er bij mevrouw A sprake van directe of indirecte toxiciteit? Leg het verschil hiertussen uit. (2 pnt)



Vraag 6 (Scheepers; 10 pnt)

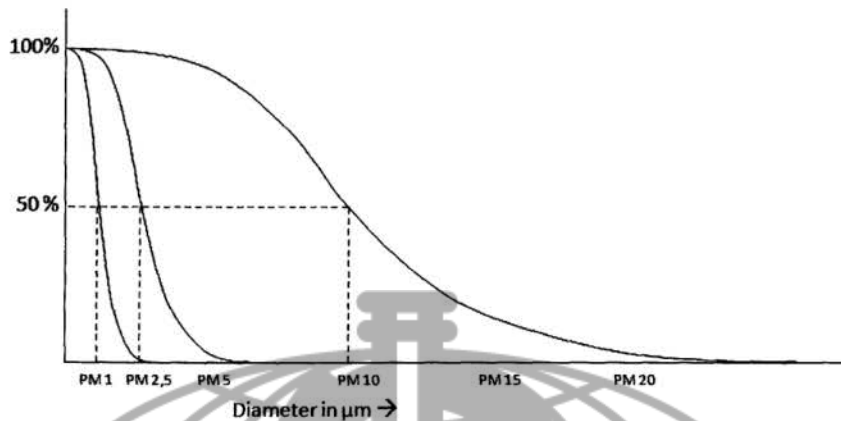
Veel kinderen op basisscholen hebben last van astmaklachten. Uit onderzoek blijkt dat deze klachten op scholen vooral worden veroorzaakt door boom- en graspollen en huidschilfers. In 2010 is door het UMC St Radboud een onderzoek uitgevoerd op de effectiviteit van luchtbehandelingssystemen op lagere scholen. Er zijn metingen gedaan tijdens weekenddagen en op schooldagen in het klaslokaal van groep 8. Hieronder worden enkele resultaten gegeven (zie Tabel 1).

Tabel 1: Verandering van de concentratie fijn stof (PM-10) door het gebruik van luchtbehandelings-systemen.

Naam stoffractie	Gebied van de luchtwegen waar het stof kan doordringen	Afname (%)	
		Weekend	Schooldag
PM-10	voorbij het strottenhoofd	70	43
PM-2.5	tot in de alveoli	80	83

Tabel 2: Deeltjesgrootte van verschillende biotische factoren (EPA, 2009)

Biologische factor	Diameter (μm)
Huidschilfers hond/kat	3-10
Gras- en boompollen	>10



Figuur 1: Definitie van PM-fracties. Alle deeltjes onder de lijn waarvoor PM-10 overeenkomt met 50% behoren tot de fractie "PM-10". Voor de andere fracties geldt een soortgelijke definitie (Dresmé, 2010).

- Wat zijn de belangrijkste klachten van astma die kunnen optreden bij het inademen van biotische factoren (tabel 2)? (2 pnt) *keerademigheid, overreactie, irritatie luchtwegen*
- In welk deel van de luchtwegen treden deze klachten op bij blootstelling aan biotische factoren? (2 pnt) *bovenste deel luchtwegen > 1 μm*
- Welke van de stoffracties zijn relevant: PM-10, PM-2.5 of beiden (zie Figuur 1). Verklaar je antwoord. (3 pnt) *voornamelijk PM 10, deeltjes te groot om door te dringen in alveolen*
- Probeer een verklaring te geven voor de veel lagere reductie van PM-10 op schooldagen in vergelijking met weekend dagen. (3 pnt) *stof wordt meegenomen in werken*

Vraag 7 (Oostendorp; 10 pnt)

Een dosis röntgenstraling van 1 J/kg leidt, naar schatting, in ca. 5% van de gevallen tot kanker met een dodelijke uitkomst. Het gebruik van mobiele telefoons leidt tot een jaarlijkse dosis "UMTS-straling" (radiogolven die gebruikt worden voor mobiele telefoons) die een veelvoud is van 1 J/kg.

- Wat is het kenmerkende verschil tussen röntgenstraling en radiogolven dat er voor zorgt dat de ene bij een kleine dosis wel kanker kan veroorzaken en de andere niet? (4 pnt) *golflengte en daarmee ioniserend vermogen*
- Welk effect kunnen radiogolven op weefsel hebben, waardoor ze bij heel grote dosis wel degelijk schadelijk zijn? (2 pnt) *opwarming*
- Leg uit waarom er bij röntgenstraling, in tegenstelling tot bij radiogolven, geen "veilige dosis" aangegeven kan worden. (4 pnt). *altijd kans op toxisch effect*