

Hertentamen: 5DT02

Datum: 10 juli 2012

Docenten: Roos Masereeuw, Frans Russel, Thom Oostendorp, Angelique Rops, Frank Wagener, Nel Roeleveld, Paul Scheepers

Vraag 1 (Masereeuw, 10 ptn)

Na blootstelling aan een schadelijke stof kan het verloop van een vergiftiging worden beschreven als een opeenvolging van gebeurtenissen, waarin we de expositie-, farmacokinetische- en farmacodynamische fasen kunnen onderscheiden.

- a. Geef van elk van de fasen een voorbeeld wanneer in een zwembad kinderen aan chloordamp worden blootgesteld. (3 punten)
- b. Waar zijn de aard en de intensiteit van de ziekteverschijnselen die kunnen optreden bij blootstelling aan een giftige stof in het algemeen van afhankelijk? Noem tenminste drie factoren. (2 punten)
- c. Beschrijf de term 'Risk Management'. (2 punten)
- d. Waarom is accumulatie in de toxicologie een belangrijk begrip en onder welke omstandigheden treedt accumulatie op? (3 punten)

Antwoorden

- a. *Expositiefase: inhalatie chloorgas, irritatie van de ogen
Toxicokinetische fase: absorptie, toxicatie
Toxicodynamische fase: oxidatieve stress, resulterend in irritatie van de neus en de keel, pijn ter hoogte van de bovenste luchtwegen bij ademen, hoesten, kortademigheid, misselijkheid en braken*
- b. *Het soort gif, de blootstelling, de wijze waarop het betrokken individu reageert op de blootstelling en de interactie met andere (chemische, fysische, biologische en/of psychosociale) factoren.*
- c. *Totaal van alle denkbare interventies gericht binnen het lichaam (b.v. therapie) en op het gedrag van blootgestelde individuen (b.v. overheidsbeleid)*
- d. *Omdat via accumulatie relatief hoge concentraties in het lichaam kunnen worden opgebouwd. Wanneer de halfwaardetijd groter of gelijk is aan het blootstellinginterval zal de stof accumuleren tot het steady state niveau is bereikt.*

Vraag 2 (Russel; 10 ptn)

In een experiment waarin de blootstelling aan een vluchtige stof via inademing wordt gemeten, wordt 10 microg van de stof in een gesloten inhalatiesysteem aan ratten aangeboden. Dezelfde dosis wordt in een vervolgeperiment ook intraveneus toegediend. Na toxicokinetische analyse van de bloedmonsters wordt voor de intraveneuze toediening een AUC van 10 ng/ml*uur gevonden en voor de inhalatieroute 8 ng/ml*uur.

- Verklaar het verschil in AUC's tussen beide toedieningswegen. (2 punten)
- Wat is de biologische beschikbaarheid van deze stof na inademing? (2 punten)
- Noem twee factoren waarom de longen gasvormige stoffen zo goed kunnen absorberen? (2 punten)
- Kleine deeltjes in de lucht kunnen ook via inhalatie door de longen worden opgenomen. Vanaf welke diameter kunnen deeltjes helemaal tot in de alveoli doordringen? (2 punten)
- Via welk proces worden deze kleine deeltjes door de alveoli geabsorbeerd? (2 punten)

Antwoorden

- Een deel van de stof wordt bij inademing gebiotransformeerd in de longen, waardoor niet de gehele dosis in het bloed wordt opgenomen.*
- Biologische beschikbaarheid $F = AUC_{inhalatie} / AUC_{iv} = 0,8$ (of 80%).*
- Groot oppervlak (50-100 m²), zeer goede doorbloeding en de barrière in de alveoli tussen lucht en bloed is slechts één cellaag (2 van deze 3 factoren moeten worden genoemd)*
- Vanaf ca. 1 microm en minder.*
- Fagocytose.*



Vraag 3 (Masereeuw; 10 ptn)

Bij het gebruik van Nizoral (ketaconazol) tabletten van 200 mg zijn gevallen van levertoxiciteit gemeld. Nizoral wordt voorgeschreven bij de behandeling van verschillende schimmelinfecties. De leverfunctiestoornis uit zich in geelzucht, waarbij morfologisch hepatitis en necrose worden waargenomen.

- a. Welke twee hoofdcategorieën van levertoxiciteit worden onderscheiden? Beschrijf van elk drie kenmerken. (4 punten)
- b. Waarom is de lever gevoelig voor beschadiging door toxische stoffen? (2 punten)
- c. Beschrijf het toxische mechanisme dat kan leiden tot de waargenomen effecten. (2 punten)
- d. Welk celtype van de lever is het meest kwetsbaar en waarom? (2 punten)

Antwoorden

- a. *Directe of intrinsieke toxiciteit (Type 1 lesies; kenmerken: dosisafhankelijk, voorspelbaar, tijdsafhankelijk, reproduceerbaar) en idiosyncratische toxiciteit (Type 2 lesies; onvoorspelbaar, niet afhankelijk dosis, niet reproduceerbaar, komen sporadisch voor en slechts waarneembaar na onderzoek in grote populatie).*
- b. *Door de specifieke ligging (poortader), de grote mate aan blootstelling (cardiale output) en de functie (biotransformatie).*
- c. *Levernecrose is in de meeste gevallen het gevolg van het metabolisme van een chemische verbinding door CYP450. Hierbij worden reactieve intermediären en reactieve zuurstofspecies gevormd. Necrose wordt gekarakteriseerd door celzwellen, cellekkage, influx van ontstekingscellen (verklaard hepatitis) en nucleaire desintegratie.*
- d. *Hepatocyten zijn het meest kwetsbaar omdat ze het grootste volume van lever uitmaken (80%) en metabool het meest actief zijn.*

Vraag 4 (Wagener/Rops; 10 ptn)

- a.
 1. Leg in 1 zin uit hoe toxische stoffen het immuunsysteem kunnen onderdrukken. (1 punt)
 2. Leg in 1 zin uit hoe toxische stoffen het immuunsysteem kunnen activeren. (1 punt)
- b. Hoe kunnen “danger signals” helpen bij de bestrijding van een tumor? Beschrijf het mechanisme in maximaal 2 zinnen. (2 punten)
- c. Waarom is interactie tussen T-cellen en B-cellen belangrijk voor een type III-overgevoelighedsreactie. Geef een korte uitleg. (2 punten)
- d. Waarom hebben mensen met organotin-toxiciteit een deficiënte type III-overgevoelighedsreactie? Geef een korte uitleg. (2 punten)

Na het aanbrengen van een nieuwe make-up op een zonnig strand krijgen sommige vrouwen rode plekken op de huid. Een week eerder hadden deze vrouwen geen reactie op de huid na het aanbrengen van deze nieuwe make-up op het toen ook zonnige strand. Het blijkt een type I-overgevoelighedsreactie reactie te zijn geweest.

- e.
 1. Leg uit waarom pas na een week een overgevoelighedsreactie optreedt. (1 punt)
 2. Leg uit waarom niet alle vrouwen een overgevoelighedsreactie hebben ontwikkeld. (1 punt)

Antwoorden

- a.
 1. Toxische stoffen kunnen immuuncellen (sneldelende cellen) doodmaken (1) wat kan leiden tot immuunsuppressie.
 2. Toxische stoffen kunnen het immuunsysteem hyperactief (1) maken wat kan leiden tot overgevoelighedsreacties en autoimmuniteit.
- b. Danger signals kunnen via TLR triggering (1) voor verhoogde co-stimulatie (1) zorgen, waardoor mogelijk ook een betere anti-tumor immuunrespons op gang komt.
- c. Voor type III reactie is activatie van B-cellen en productie van IgM/IgG (1) noodzakelijk; T-cel hulp (1) is hiervoor nodig.
- d. Mensen met organotin toxiciteit hebben minder functionele T-cellen (1). T-cel hulp zal dus ook verlaagd zijn (1).
- e.
 1. Eerst moet sensibilisatie plaatsvinden, waarbij een “de novo-antigeen” gevormd wordt (1).
 2. Genetische aanleg, geslacht, metabolisme, immunologisch, infecties, hormonen, stress (1 van de mogelijkheden = 1).

Vraag 5 (Scheepers; 10 ptn)

In een nieuw te bouwen proefdierlaboratorium wordt een ventilatiesysteem toegepast waarbij de lucht van de vloer naar het plafond langs de stellingen wordt geleid waarin de proefdieren zijn gehuisvest. In de oude situatie werd lucht in de tegenovergestelde richting (van het plafond naar de vloer) langs de stellingen geleid. De capaciteit van de ventilatievoorzieningen in de oude en nieuwe situatie is onveranderd. (10 punten)

- a. Welke vier bronnen van proefdierallergenen zijn bekend? (4 punten)
- b. Wat is het verschil tussen de oude en nieuwe situatie voor het bestrijden van de blootstelling aan proefdierallergenen? Zijn deze systemen gelijkwaardig of is de nieuwe situatie meer of minder effectief. Verklaar uw antwoord. (3 punten)
- c. Welke klachten verwacht u als gevolg van direct (huid)contact met proefdierallergenen? In welke situatie verwacht u een histaminerespons? (3 punten)

Antwoorden

- a.
 1. Urine
 2. Feces
 3. Huidepitheel (dode huidschilfers)
 4. Haren
- b. *Allergenen zijn deeltjesgebonden. Afhankelijk van de grootte van deze deeltjes zullen ze neerdalen onder invloed van de zwaartekracht. In de oude situatie werden de allergeenhoudende stofdeeltjes in de valrichting verwijderd. In de nieuwe situatie wordt geprobeerd de deeltjes tegen deze richting in af te voeren. Deze methode is minder effectief.*
- c. *Op de plaats van het contact kan erytheemvorming en jeuk ontstaan. Bij intracutaan contact (bijvoorbeeld op plaatsen waar het stratum corneum beschadigd door bijvoorbeeld krabben of bijten) kan een lokale histaminerespons optreden die zichtbaar wordt door vorming van een lichte zwelling (vergelijk muggenbult).*

Vraag 6 (Koenderink; 10 ptn)

Glucose-6-fosfaatdehydrogenase-deficiëntie (G6PD-deficiëntie), ook wel favisme genoemd, is een erfelijke aandoening, gelokaliseerd op het X-chromosoom. Het heeft een hoge prevalentie (10-20%) bij mensen die afkomstig zijn uit Centraal-Afrika, het Mediterrane gebied, het Midden-Oosten en het Verre Oosten.

- a. Waarom lyseren bij personen die aan favisme lijden (onder bepaalde condities) rode bloedcellen? (4 punten)
- b. Favisme heeft een hoge prevalentie in bepaalde gebieden. Verklaar dit verschijnsel. (3 punten)
- c. Beschrijf de gevolgen van de lokalisatie van het G6PD-gen op het X-chromosoom. (3 punten)

Antwoorden

a. Bij een deficiëntie is G6PD dus niet/minder actief. Hier door vindt er geen NADPH productie plaats. Ook niet in de 2e stap van de pentose fosfaat route. GSSG kan niet gereduceerd worden tot GSH en door een GSH tekort kunnen radicalen die schade geven niet worden weggevangen. Deze radicalen geven schade waardoor de cel lyseert.

b. Alhoewel G6PD-deficiëntie normaal eerder ongunstig is dan gunstig, kan het bij Malaria juist gunstig zijn. De parasiet kan minder goed overleven/voortplanten in cellen met deze deficiëntie.

c. Frequentie bij mannen veel hoger dan bij vrouwen. Vrouwen kunnen dus heterozygoot en homozygoot zijn.



Vraag 7 (Roeleveld; 10 ptn)

Meneer A 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 A al vele jaren valproaat (een anti-epilepticum). Meneer B heeft samen met zijn vrouw een schildersbedrijf. Ook gaan ze regelmatig uit, waarbij ze flink wat alcohol consumeren. Beiden roken, maar mevrouw B stopt daarmee zodra ze weet dat ze zwanger is. Beide echtparen krijgen een kind met een morfologische aangeboren afwijking.

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

Antwoorden

a. Meneer A: beroepsmatige blootstelling aan (grondstoffen voor) geneesmiddelen, hoewel de kans daarop klein is omdat veelal met gesloten systemen gewerkt wordt. Mevrouw A: geen chemische stoffen op het werk, maar wel een hoog risico op aangeboren afwijkingen vanwege valproaat-gebruik. Meneer B: organische oplosmiddelen in verf, lak, thinner e.d./ kleurstoffen in verf en misschien (overmatig) alcoholgebruik of roken (mutagene stoffen); Mevrouw B: organische oplosmiddelen / kleurstoffen / overmatig alcoholgebruik (roken voor en vroeg in de zwangerschap: geen aangeboren afwijking)

b. Meneer A: 3 maanden voor zwangerschap en/of 1e 4 maanden zwangerschap; Mevrouw A: 1e 4 maanden zwangerschap; Meneer B: 3 maanden voor zwangerschap en/of 1e 4 maanden zwangerschap; Mevrouw B: 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 A 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 B zijn meerdere mogelijkheden: (een aantal) organische oplosmiddelen en mutagene stoffen kunnen de bloed-testisbarrière 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 (indirecte toxiciteit).

Vraag 8 (Scheepers; 5 ptn)

IJzer heeft een aantal belangrijke functies in lichaamsprocessen. Toch treden er wel intoxicaties op o.a. bij kinderen vooral omdat ijzerpreparaten fel gekleurd zijn en voor snoep worden aangezien.

- a. Hoe wordt de plasmaspiegel van ijzer gereguleerd? (3 punten)
- b. Welke gezondheidsklachten verwacht u als gevolg van een te hoge inname van ijzer? (2 punten)

Antwoorden

- a. *De plasmaspiegel van metaal ionen wordt binnen nauwe grenzen constant gehouden door een systeem van metallotheonines. IJzer wordt opgeslagen in hemoglobine, myoglobine, ijzerhoudende enzymen de ferritine en hemosiderine. Transferrin is betrokken bij het transport van ijzer in het plasma.*
- b. *IJzer kan bijdragen aan het ontstaan van reactieve zuurstofvormen, zoals de omzetting van peroxide in hydroxyl radicalen. Deze reactieve zuurstofmolekulen kunnen oxidatieve schade aan membranen, eiwitten en DNA veroorzaken.*

