

Tentamen: 5DT02

Datum: 1 maart 2013

Docenten: Roos Masereeuw, Frans Russel, Thom Oostendorp, Angelique Rops, Jan Koenderink, Nel Roeleveld, Paul Scheepers

Vraag 1 (Masereeuw; 9 ptn)

In de maanden september en oktober van 2012 zijn verschillende mensen overleden na het eten van gerookte zalm van een groot nationaal bedrijf die met de salmonellabacterie was besmet. Duizenden mensen werden ziek door de zalm. Door de trage reactie van de overheid heeft de onrust rond de besmette zalm veel langer geduurd dan nodig is, aldus de eigenaar van de zalmfabriek.

- a. Geef aan wat we verstaan onder de termen toxiciteit, gevaar, risico en veiligheid met betrekking tot deze casus? (2)
- b. Beschrijf de drie fasen die een rol spelen bij het tot stand komen van het toxische effect met betrekking tot de hierboven beschreven casus. (3)
- c. Welke vier factoren beïnvloeden de aanvaardbaarheid van een gezondheidsrisico zoals de besmette zalm? (4)

Antwoorden

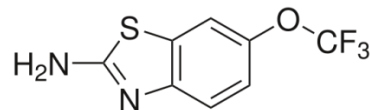
a. toxiciteit= eigenschap van een stof om een nadelig effect teweeg te brengen; gevaar/hazard= de intrinsieke toxiciteit van een stof; risico=kans dat gevaar/toxiciteit zal optreden; veiligheid= kans dat gevaar niet zal optreden

b. Expositiefase: het in contact komen en eten van de besmette zalm (1); Toxicokinetische fase: opname van salmonellabacterie in maag-darmkanaal (1); Toxicodynamische fase: gastro-enteritis, systeemziekten van organen (beenmerg) en buiktyfus en paratyfus (1).

c. de (intrinsieke) toxiciteit van de verbinding (1), de blootstelling (grootte, duur, frequentie etc.) (1), de gevoeligheid van het individu (1) en interactie met andere factoren (chemische, biologische, psychosociale) (1). In geval van zalm ook de mogelijkheid om goed advies te kunnen verstrekken.

Vraag 2 (Russel; 10 ptn)

Riluzol is een nieuw middel bij neurodegeneratieve aandoeningen als ALS. Riluzol is toxisch voor de lever en geeft als bijwerking vaak (>10%) verhoging van leverenzymwaarden in plasma. Na orale toediening wordt riluzol snel geabsorbeerd met een hoge biologische beschikbaarheid. Biotransformatie vindt plaats in de lever, waarbij de metabolieten uiteindelijk als fase II-conjugaten met de urine worden uitgescheiden.



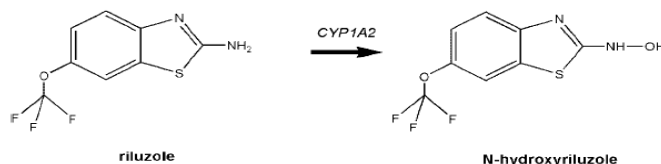
riluzol

Figuur 1.

- Leg uit wat wordt bedoeld met een hoge biologische beschikbaarheid. (1 punt)
- Geef drie redenen waarom fase II-metabolieten doorgaans beter met de urine worden uitgescheiden dan fase I-metabolieten (3 punten)
- Noem 2 leverenzymen waarvan de concentraties in plasma verhoogd kunnen zijn bij leverschade (2 punten)
- Riluzol wordt in de lever onder meer via CYP1A2 omgezet tot de inactieve metaboliet N-hydroxyriluzol. Wat is de naam van deze chemische reactie? (1 punt)
- Teken de structuur van N-hydroxyriluzol. (1 punt)
- Roken blijkt de halfwaardetijd van riluzol te verkorten. Geef de verklaring voor dit effect. (2 punten)

Antwoorden

- Dat er een hoge fractie van de orale dosis onveranderd de algemene circulatie bereikt.
- Beter wateroplosbaar (1), lagere plasma-eiwitbinding (1), kleiner verdelingsvolume (1).
- ALAT (=Alanine aminotransferase), ASAT (=Aspartaat aminotransferase), GGT (=gamma-glutamyl-transferase), AF (=Alkaline Fosfatase). Twee van deze enzymen is voldoende voor 2 punten
- Oxidatie.
- e.



- Inductie van CYP1A2 door teerproducten (polyaromatische koolwaterstoffen) in sigarettenrook.

Vraag 3 (Russel; 10 ptn)

Perfluorverbindingen (PFV's) worden gebruikt in vuilwerende coatings, maar ook verpakkingen van fastfood en snoep. Deze groep stoffen is giftig, breekt extreem moeilijk af en is wijdverspreid aanwezig in het milieu. In tabel 1 staan de toxicokinetische gegevens van drie PFV's in de rat na eenmalige orale toediening met het voedsel.

Tabel 1.

PFV	AUC (ng*uur/mL)	T1/2 (dagen)	CL (mL/uur)	Dosering
A	0,25	25	2,5	50 ng
B	0,40	15	4,0	10 ng
C	0,65	100	0,5	5 ng

- Welk van de 3 stoffen heeft de hoogste biologische beschikbaarheid? Motiveer uw antwoord. (3 punten)
- Welk van de 3 stoffen heeft het grootste verdelingsvolume? (3 punten)
- Voor welk van de 3 stoffen wordt bij chronische blootstelling het eerst een plateauconcentratie bereikt? Motiveer het antwoord. (2 punten)
- Voor welk van de 3 stoffen zal bij een dagelijkse blootstelling van 10 ng de hoogste plateauconcentratie worden bereikt? (2 punten)

(10 punten)

Antwoorden

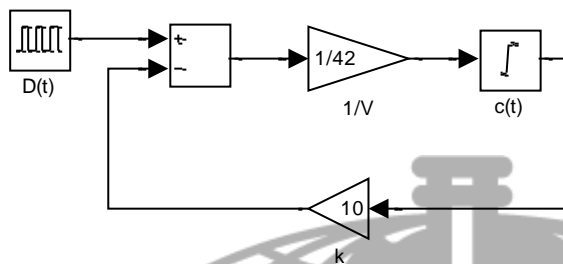
- Biologische beschikbaarheid (F) = $CL \cdot AUC / D$ (3x1). Stof B heeft de hoogste biologische beschikbaarheid ($F = 0,40 \cdot 4,0 / 10 = 0,16$).
- $V = T_{1/2} \cdot CL / \ln 2$; stof A heeft het grootste verdelingsvolume ($V = 25 \cdot 24 \cdot 2,5 / 0,693 = 2165$ mL) (idem 3x1)
- Voor de stof met de kortste halfwaardetijd (1), dus B (1).
- Eerst berekenen wat de AUC zou zijn voor elk van de verbindingen na een eenmalige dosering van 10 ng (uitgaande van lineaire kinetiek); AUC (A) = $0,25 / 5 = 0,05$ ng*uur/ml, AUC (B) = $0,4$ ng*uur/ml, AUC (C) = $0,65 \cdot 2 = 1,3$ ng*uur/ml. (1)
 $C_{ss} = F \cdot D / (\Delta t \cdot CL)$; dit kan voor eenzelfde dosering worden vereenvoudigd tot $C_{ss} = AUC / \Delta t$; Dat betekent dat de stof met de grootste AUC na eenmalige blootstelling aan 10 ng de hoogste C_{ss} zal bereiken, dus C. (1)

Vraag 4 (Oostendorp; 5 ptn)

Bij het modelleren van farmacokinetiek met het meer-compartimentenmodel wordt de klaring vanuit een compartiment beschreven met hetzij lineaire, hetzij niet-lineaire kinetiek.

- a. Onder welke voorwaarde kan de klaring vanuit een compartiment beschreven worden met lineaire kinetiek? (2 punten)

b.



Figuur 2. Simulink-model van een ééncompartimentsmodel

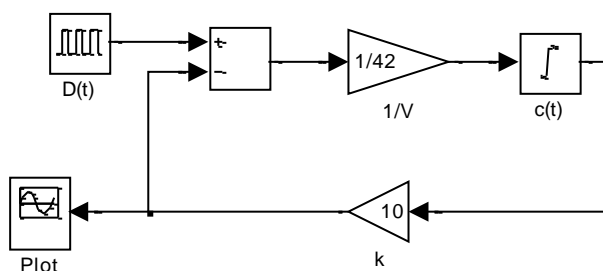
Voeg aan figuur 2 hierboven een plotblok toe dat een grafiek produceert van de klaring (de afbraaksnelheid) als functie van de tijd (2 punten).

- c. Geef de differentiaalvergelijking horend bij het bovenstaande simulinkmodel (1 punt).

Antwoorden

- a. Als een twee keer zo grote concentratie leidt tot een twee keer zo grote klaring.
 Ook goed:
 - als de klaring evenredig is met de concentratie
 - als het superpositiebeginsel geldt voor de relatie tussen concentratie en klaring

b. Zie hieronder:



c. $V \frac{d}{dt} c(t) = D(t) - kc(t)$

Vraag 5 (Masereeuw; 10 ptn)

Op 20 maart 1995 werd op meerdere plaatsen in de metro van Tokio het zenuwgas sarin vrijgelaten, met 12 doden en 1034 gewonden als gevolg. De vergiftiging met zenuwgassen, zoals de organofosfaat sarin, verstoort de impulsoverdracht van zenuwen naar spieren waardoor een verkrampende verlamming optreedt en de ademhaling stil valt.

- a. Wat is het moleculaire aangrijpingspunt van sarin? (2 punten)
- b. Naast effecten op ademhaling en spieren heeft het zenuwgas ook een effect op het hart- en vaatstelsel, en op het maag-darmkanaal. Beschrijf de effecten op deze orgaansystemen. (3 punten)
- c. Op welke twee wijzen zijn de effecten van sarin te bestrijden en waarop berusten die methoden? (2 punten)
- d. Organofosfaten werden ook wel gebruikt als insecticiden, zoals het parathion, maar zijn inmiddels vanwege hun toxiciteit verboden. De aan parathion verwante carbamaten worden echter nog wel gebruikt. Leg uit waarom carbamaten minder gevaarlijk zijn dan parathion en waarop dat verschil berust. (3 punten)

Antwoorden

- a. Binding acetylcholinesterase in het centrale (1) en perifere zenuwstelsel (1) waardoor enzym onwerkzaam wordt.
- b. Vaatstelsel: dilatatie van arteriolen en venen (vaatverwijding) geeft verlaging bloeddruk (1). Maag-darmkanaal: versnelde motiliteit, relaxatie van de sluitspier, stimulatie van secretie (diarree, overgeven, misselijkheid) (2).
- c. Effecten van sarin op het autonome zenuwstelsel kan worden geantagoneerd met atropine (1). Dat is gunstig voor cardiovasculaire effecten en effecten op het maag-darmkanaal zoals braken, diarree etc. Vermindert ook bronchoconstrictie en bronchiale secretie. Daarnaast reactiveren van cholinesterase (regelmatig meten in serum) m.b.v. pralidoxim (1).
- d. De binding van cholinesterase met carbamaten is reversibel die met organofosfaten is dat niet of nauwelijks (1). De sterkste irreversibele binding ontstaat door "aging". Carbamaten zijn ook minder giftig voor zoogdieren (1). Bij carbamaat-intoxicatie wordt alleen het erythrocyten acetylcholinesterase geremd, en alleen bij zeer hoge blootstelling ook plasma-acetylcholinesterase (1).

Vraag 6 (Rops/vd Vlag; 10 ptn)

Sommige mensen krijgen uitslag en zweren door het herhaaldelijk dragen van sommige sieraden. Niet iedereen heeft daar echter last van. Ook de mensen die er last van krijgen zullen zeggen dat ze de eerste keer dat ze ooit zulke sieraden droegen, nooit ergens last van hadden. Nu is het echter zo dat ze elke keer bij het dragen van dezelfde sieraden onmiddellijk effecten merken.

- a. Noem de 4 type overgevoelighedsreacties. Geef voor elk type aan of ze antilichaam of T cel-gemedieerd zijn. (2 punten)
- b. Welk type overgevoelighedsreactie speelt een rol in de hierboven beschreven situatie? (1 punt)
- c. Wat is het initieel (sensibiliserende) mechanisme dat verantwoordelijk is voor de immuunreactie die is ontstaan? (2 punten)
- d. Leg aan de patient (een medisch biologisch geschoold iemand) uit wat het effectormechanisme is bij herhaald contact van betreffende sieraden. (3 punten)
- e. Geef 4 verklaringen waarom niet iedereen last krijgt van uitslag en zweren door het herhaaldelijk dragen van dezelfde sieraden. (2 punten)

Antwoorden

a. Type I: Immediate hypersensitivity; Type II: Antibody-mediated hypersensitivity; Type III: Immune complex-mediated hypersensitivity; Type IV: T-cell mediated hypersensitivity. (1)

Type I, II en III: Antibody gemedieerd (IgE en IgM/IgG), Type IV niet (1)

b. contact dermatitis (type IV) (1)

c. Antigen wordt opgenomen en bindt aan een lichaamseigen eiwit, zodat een haptene gevormd wordt (1). Dit haptene wordt opgenomen en geprocessed door antigeenpresenterende cellen (APCs). Deze APCs presenteren de gemodificeerde peptiden aan Th-cellen in de lymfeknoop (1), waar de T-cel response geïnitieerd wordt.

d. Pas na hernieuwd contact zijn er voldoende specifieke T-cellen (Th1) voor een merkbare immuunresponse (memory T-cellen) (1). Daarbij treedt proliferatie op van de T-cellen, en productie van cytokines en chemokines (2), gevolgd door influx van macrofagen (3) en een lokale ontstekingsreactie resulterend in huidirritatie.

e. Genetische aanleg, geslacht, metabolisme, immunologisch, infecties, hormonen, stress. (4x0,5)

Vraag 7 (Scheepers; 8 ptn)

De meeste organochloorverbindingen zijn in Nederland verboden vanwege effecten op gezondheid en milieu. Buiten de EU en de Verenigde Staten worden deze middelen nog veel toegepast.

- a. Welk risico kan het gebruik van hexachloorbenzeen met zich mee brengen in de buurt van een melkveehouderij? (2 punten)
- b. Welke specifieke metaal-bindende plasma-eiwitten kent u en wat is hun functie? Geef ook aan voor welke metalen deze eiwitten die functie vervullen. (2 punten)
- c. Tot welke groep chemische stoffen behoren (bio)allergenen? Geef voorbeelden van drie verschillende bioallergenen en geef bij ieder van deze drie voorbeelden aan welke subgroepen in de algemene bevolking zijn blootgesteld en daarvan mogelijk gezondheidseffecten ondervinden. (4 punten)

Antwoorden

- a. Hexachloorbenzeen is een organochloorverbinding die erg persistent is en stapelt in de voedselketen (1). Hierdoor kan een besmetting van melk en melkproducten (zoals kaas en boter) ontstaan (2).
- b. Transferrine zorgt voor membraan transport van Fe, Al en Mn (1)
Ceruloplasmine bevat Cu ionen die de omzetting van ijzerionen (van ferrous in ferric) zodat het ijzer kan binden aan het ferritine (1).
- c. De meeste allergenen zijn plantaardige of dierlijke eiwitten (1):
 - Enzymen van schimmels en bacteriën kunnen effecten veroorzaken bij werknemers van biotechnologiebedrijven of bedrijven die producten zoals wasmiddelen produceren (1)
 - Pollen van grassen en bomen kunnen effecten veroorzaken bij personen die een atopische aanleg hebben (1)
 - Latex is een allergeen van de rubberboom die klachten kan geven bij personen die handschoenen dragen die met latexpoeder zijn behandeld, zoals werknemers in de gezondheidszorg (1)
 - Eiwitten van zoogdieren zoals ratten, muizen, cavia's, honden en katten die kunnen klachten veroorzaken bij proefdierverzorgers maar ook bij particulieren die deze dieren thuis houden (1)

Vraag 8 (Oostendorp; 10 ptn)

Radioactief verval treedt op bij kernen waarvan de verhouding protonen/neutronen "ongunstig" is; door het uitstoten van een deeltje, wordt die verhouding gunstiger. Een voorbeeld van een isotoop dat radioactief vervalft is lithium-9: ${}^9_3\text{Li}$.

- Vervalft ${}^9_3\text{Li}$ via α -, β - of β^+ -verval? Motiveer uw antwoord. (3 punten)
- Geef de reactievergelijking voor het radioactief verval van ${}^9_3\text{Li}$. U mag het element dat het product is van dat verval noteren als **X**, maar u moet daarbij wel het goede massa- en atoomnummer aangeven. (2 punten)

De dosis ten gevolge van blootstelling aan elektromagnetische straling is de hoeveelheid stralingsenergie die per kg in het weefsel achterblijft. Bij MRI is de dosis, in J/kg, veel groter dan bij CT. Toch geldt MRI in tegenstelling tot CT als onschadelijk.

- Leg kort uit waarom MRI, ondanks de grotere dosis, als onschadelijk geldt. (3 punten)
- Ook bij MRI worden een veiligheidslimiet gehanteerd voor de dosis. Op welk schadelijk effect van de gebruikte straling is die limiet gebaseerd? (2 punten)

Antwoorden

- Bij lichte elementen is het optimaal als het aantal protonen en neutronen ongeveer gelijk is. In dit geval zijn er 6 neutronen en 3 protonen, dus een neutronen-overschot. Het verval zal dus een β -verval zijn, waarbij er één neutron verandert in een proton en een elektron.
- ${}^9_3\text{Li} \rightarrow {}^9_4\text{Be} + {}^0_{-1}b$ of ${}^9_3\text{Li} \rightarrow {}^9_4\text{Be} + b^-$ 2 punten, ook als u antwoord a fout had, maar consequent met dat antwoord verder werkt
- Een MRI werkt met radiogolven. Daarbij is de energie per foton veel te laag om ioniserend te zijn. CT daarentegen gebruikt röntgenstraling, en dat is wel ioniserend, en dus schadelijk bij geringe dosis.
- Opwarming: radiogolven warmen het weefsel op, en teveel opwarming is natuurlijk schadelijk.