

Tentamen : 5DT02
Datum : 28 februari 2014
Docenten : Roos Masereeuw, Frans Russel, Thom Oostendorp, Johan van der Vlag, Jan Koenderink, Nel Roeleveld, Paul Scheepers



Vraag 1 (Masereeuw, 12 ptn)

In een kelderbox van een overleden man in Ede werd onlangs mosterdgas gevonden tussen de chemische stoffen die de man als hobby hield. De politie besloot daarop maatregelen te treffen en ontruimde de flat waartoe de kelderbox behoort. Ongeveer 110 mensen uit 50 woningen in het appartementencomplex moesten elders worden ondergebracht zodat Defensie kon controleren of er gassen waren vrijgekomen. Nadat was vastgesteld dat er geen gevaarlijke stoffen in de lucht werden aangetroffen, zijn de in de kelder opgeslagen stoffen door militaire experts uit het gebouw verwijderd. Hierna konden de bewoners weer terug naar hun woning.

- a. Uit welke drie elementen dient een risicoschatting zoals voor de beschreven casus te worden opgebouwd? (3 punten)
- b. Wat wordt binnen de toxicologie verstaan onder risicomangement? (2 punten)
- c. Noem twee factoren van de risicoschatting van bovenstaande casus die hebben geleid tot de ontruiming van het appartementencomplex. (2 punt)

U besluit een onderzoek naar mosterdgas te doen en uit handboeken haalt u dat de gevonden LD50 van mosterdgas na inhalatie bij dieren na 10 minuten variëren van 100 mg/m³ bij ratten, 280 mg/m³ bij konijnen en 80 mg/m³ bij apen.

- d. Beschrijf wat een LD50-waarde betekent en bedenk een verklaring voor de verschillen in gevoeligheid tussen de diersoorten. Ga hierbij uit van eenzelfde toedieningsroute. (3 punten)
- e. Wat is het verschil tussen toxicologisch- en toxiciteitonderzoek? (2 punten)

Antwoorden

- a. Hazard identification: waaruit bestaat het eventuele risico; Risk characterization: dosis-respons gegevens, individuele factoren die gevoeligheid bepalen (leeftijd, zwangerschap etc.); Exposure assessment: wat is de blootstelling? Welke bronnen?
- b. Het gehele proces dat ten aanzien van een toxische stof de risico's identificeert en beoordeelt. Toxiciteit vaststellen, risico's identificeren, gevolgen inschatten, risico's beoordelen, risico's beheersen en monitoring.
- c. De kans op blootstelling en de schatting van de grootte van de hoeveelheid mosterdgas.
- d. LD50 is die dosis die bij 50% van de onderzoekspopulatie tot de dood leidt (1); het is een kwantitatieve maat voor acute toxiciteit van een stof welke vergeleken kan worden met die van andere stoffen (1). Species verschillen in gevoeligheid kunnen worden verklaard door verschillen in metabolisme (1).
- e. toxiciteitonderzoek betreft onderzoek naar giftige eigenschappen van stoffen, toxicologisch onderzoek is breder, betreft ook onderzoek naar werkingsmechanismen

Vraag 2 (Russel; 10 ptn)

Accidentele intoxicaties met insecticiden verlopen vaak via absorptie door de huid. Lipofiliteit en molecuulgewicht zijn daarbij bepalende stofeigenschappen.

- Hoe wordt de lipofiliteit van een stof experimenteel bepaald? (2 punten)
- Waarom worden zeer lipofiele stoffen minder goed opgenomen door de huid? (2 punten)
- Sommige laagmoleculaire wateroplosbare stoffen passeren de huid ook goed. Volgens welk mechanisme worden deze stoffen opgenomen? (2 punten)
- Leg uit waarom organische oplosmiddelen de huidabsorptie van insecticiden bevorderen? (2 punten)
- Waarom vormt huidopname van insecticiden bij kleine kinderen een relatief groter risico dan bij volwassenen? (2 punten)

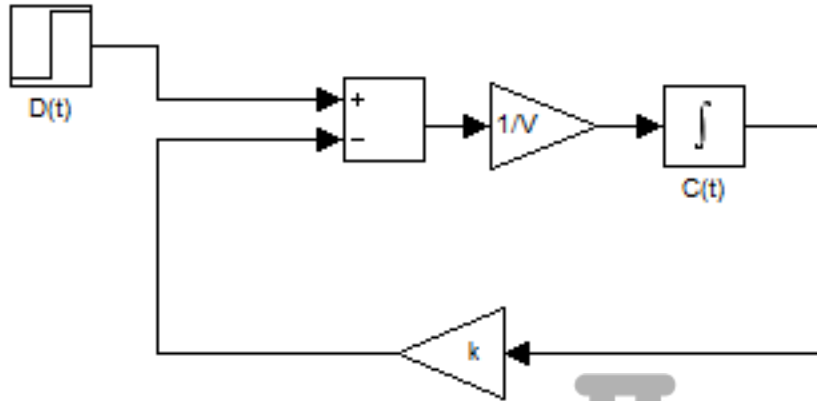
Antwoorden

- Aan de hand van de octanol-water-partitiecoëfficiënt, ook wel de Log P genoemd.
- Deze stoffen worden minder goed opgenomen vanwege de slechte oplosbaarheid in bijv. fosfolipiden.
- Laagmoleculaire polaire stoffen diffunderen door het buitenoppervlak van eiwitfilamenten van het gehydrateerde stratum corneum (hoornlaag).
- Organische oplosmiddelen dienen als vehikel en bevorderen de penetratie door het stratum corneum.
- Bij kleine kinderen is de verhouding lichaamsoppervlakte/lichaamsvolume veel groter dan bij volwassenen, waardoor per kg lichaamsgewicht meer stof via de huid kan worden opgenomen.



Vraag 3 (Oostendorp; 6 pnt)

Bij lineaire kinetiek is de afbraaksnelheid $v(t)$ van een farmacon evenredig met de concentratie $C(t)$. In figuur 1 is het simulinkmodel getekend voor een model met lineaire kinetiek.



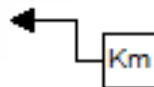
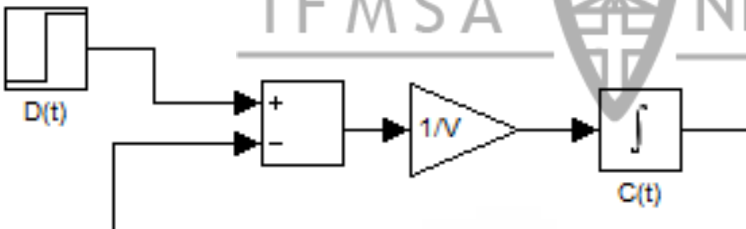
Figuur 1

- a. Geef, op basis van het schema van figuur 1, de differentiaalvergelijking die hoort bij het model van figuur 1 (2 punten).

In veel gevallen is de afbraaksnelheid van een farmacon niet evenredig met de concentratie. In die gevallen geldt voor de relatie tussen afbraaksnelheid en concentratie vaak de Michaelis-Menten kinetiek:

$$v(t) = \frac{v_{\max}}{K_m + C(t)} C(t)$$

- b. Waarvoor staan de parameters v_{\max} en K_m in bovenstaande vergelijking? (2 punten).
c. Vul het simulinkmodel in figuur 2 aan voor Michealis-Menten kinetiek. U zult hiervoor enkele passende blokken moeten toevoegen; geef door een symbool in die blokken duidelijk aan wat die blokken doen (2 punten).



Figuur 2

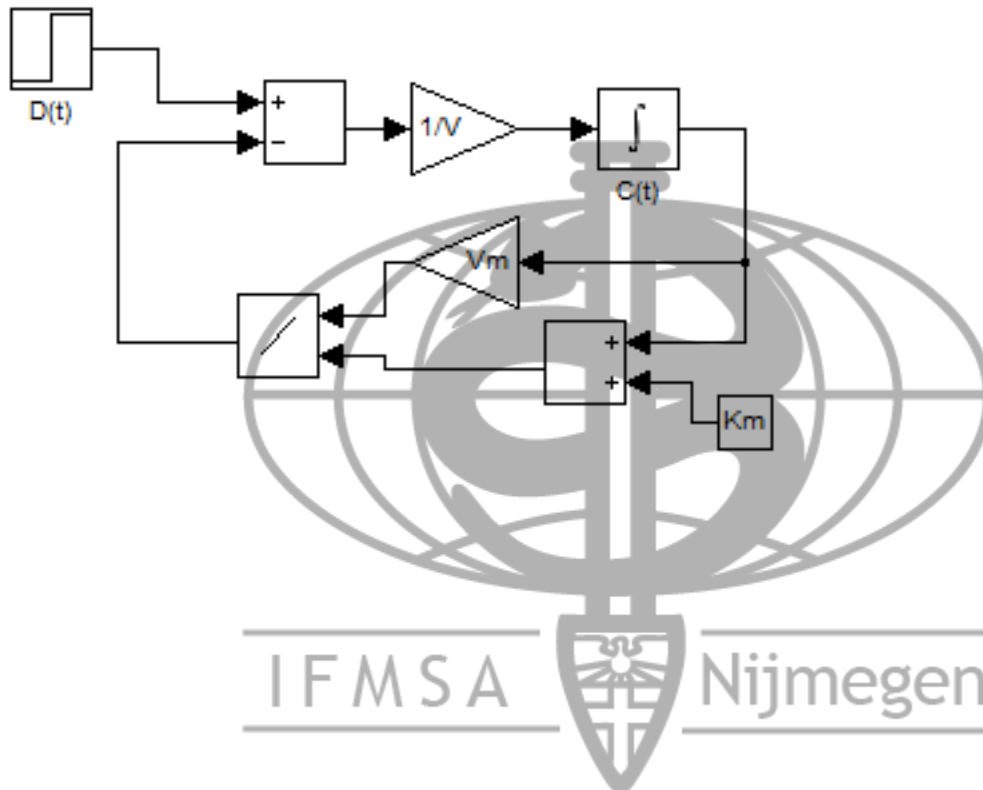
Antwoorden:

a.

$$V \frac{d}{dt} C(t) = D(t) - k C(t)$$

b. v_{\max} is de maximale afbraaksnelheid, K_m de concentratie waarbij de afbraaksnelheid de helft van v_{\max} is.

c. Het kan op een aantal manieren. Dit is er één:



Vraag 4. (Oostendorp; 5 ptn)

Van alle stabiele elementen heeft lood het hoogste massagetal. Elementen met een nog hoger massagetal, zoals uranium en radon, zijn niet stabiel en vervallen vooral door α -straling.

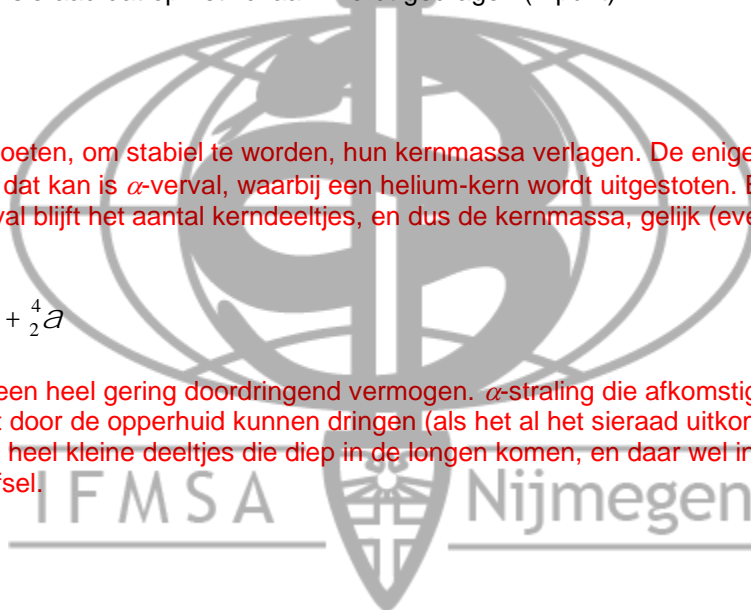
- Leg uit waarom elementen met een massagetal hoger dan dat van lood vooral door α -straling vervallen (2 punten).
- Geef de reactievergelijking van het verval van radon-222 (${}^{222}_{86}\text{Rn}$) naar Polonium (Po) via α -verval inclusief de atoom- en massagetalen van de kernen (2 punten).

Het carcinogene effect van roken wordt, behalve aan de chemische carcinogene werking van componenten in tabak, ook wel toegeschreven aan de aanwezigheid van sporen radon-222 in sigaretten. De concentratie radon-222 is in tabaksrook niet groter dan in allerlei voedselproducten of objecten om ons heen.

- Leg uit hoe het komt dat radon-222 in tabaksrook zoveel schadelijker is dan radon-222 in bijvoorbeeld een sieraad dat op het lichaam wordt gedragen (1 punt).

Antwoorden:

- Zware kernen moeten, om stabiel te worden, hun kernmassa verlagen. De enige vorm van radioactief verval waarmee dat kan is α -verval, waarbij een helium-kern wordt uitgestoten. Bij alle andere vormen van verval blijft het aantal kerndeeltjes, en dus de kernmassa, gelijk (even afgezien van kernsplijting).
- $${}^{222}_{86}\text{Rn} \rightarrow {}^{218}_{84}\text{Po} + {}^4_2\alpha$$
- α -straling heeft een heel gering doordringend vermogen. α -straling die afkomstig is uit radon in sieraden zal niet door de opperhuid kunnen dringen (als het al het sieraad uitkomt). Het radon in tabaksrook zit in heel kleine deeltjes die diep in de longen komen, en daar wel in contact kan komen met levend weefsel.



Vraag 5 (Van der Vlag; 10 ptn)

Sommige mensen krijgen een zeer heftige huiduitslag en blaarvorming wanneer ze in hun tuin in aanraking komen met de struik **gifsumak** (*Toxicodendron radicans*; Engelse naam: **Poison Ivy**). De **gifsumak** struik scheidt de uiterst lipofiele stof *Pentadecacatechol* uit, die overigens ook makkelijk covalente bindingen kan vormen met eiwitten.

- a. Welk type overgevoeligheidsreactie (type I, type II, type III of type IV) speelt een rol in de hierboven beschreven situatie? (1 punt)
- b. Hoe wordt de hierboven beschreven overgevoeligheidsreactie ook wel genoemd? (1 punt)
- c. Wanneer mensen voor de eerste keer in aanraking komen met de **gifsumak** dan leidt dit nooit tot een heftige huiduitslag en blaarvorming. Blijkbaar vindt er eerst sensibilisatie plaats. Beschrijf nauwkeurig en stapsgewijs de achtereenvolgende immunologische processen tijdens deze sensibilisatiefase en beschrijf de rol die *Pentadecacatechol* daarin speelt. Er zijn 5 cruciale stappen te onderscheiden. (5 punten)
- d. Bij een hernieuwde aanraking met de **gifsumak** is er een sterke overgevoeligheidsreactie die gepaard gaat met heftige huiduitslag en blaarvorming. Beschrijf nauwkeurig de immunologische processen, en de rol die *Pentadecacatechol* daarin speelt, die leiden tot dit heftige klinische beeld. Er zijn 3 cruciale stappen te onderscheiden. (3 punten)

Antwoorden

- a. Type IV (1)
- b. Contact (hyper)sensitivity (of contact dermatitis) (1)
- c. *Pentadecacatechol* bindt covalent aan een lichaamseigen eiwit, zodat een haptene gevormd wordt (1 pt). Dit haptene kan in het geval van *Pentadecacatechol* zowel extracellulair als intracellulair worden gevormd gezien het lipofiele karakter van de stof. Haptene wordt opgenomen en gedigesteerd door antigeenpresenterende cellen (APCs), en in dit specifieke geval, gepresenteerd in zowel MHC klasse I (1pt) als MHC klasse II (1pt). Deze APCs presenteren de gemodificeerde peptiden aan naïeve CD4+ T-helpercellen en/of CD8+ cytotoxische T celen in de lymfeknopen (1 pt), waardoor een T-cel response geïnitieerd wordt, inclusief de vorming van memory T cellen (1pt).
- d. Bij hernieuwd contact met *Pentadecacatechol* vindt er wederom modificatie plaats van extracellulaire en intracellulaire eiwitten. Dit haptene wordt lokaal door macrofagen gepresenteerd aan specifieke CD4+ memory T-cellen (Th1), wat leidt tot proliferatie van deze T cellen en uitscheiding van inflammatoire cytokines en chemokines (1pt), dit leidt tot verdere activatie van macrofagen en influx van ontstekingscellen (1pt). Daarnaast kunnen gemodificeerde intracellulaire eiwitten ook door huidcellen worden gepresenteerd in MHC klasse I, leidend tot herkenning door CD8+ cytotoxische T-cellen en daarna de dood van deze huidcellen (1pt).

Vraag 6 (Scheepers; 10 ptn)

Een vijfjarige jongen heeft onverklaarde lichamelijke klachten en wordt in een Duitse kliniek al enige tijd behandeld met het chelatiemiddel 2,3-dimercaptosuccinezuur (DMSA). In de urine worden vervolgens licht verhoogde gehalten arseen en kwik gevonden. De moeder komt met deze urine uitslagen bij een kinderarts die een toxicoloog consulteert.

- a. Verklaar de verhoogde uitscheiding van arseen en kwik. Wat zijn de belangrijkste bronnen van deze blootstelling? (3 punten)
- b. In welke situatie wordt een chelatiemiddel zoals DMSA normaal gesproken toegepast? Motiveer uw antwoord. (3 punten)
- c. Welke bijwerking kan bij chelatietherapie optreden? (2 punten)
- d. Hoe kan chelatietherapie veilig worden toegepast? Noem twee voorzorgsmaatregelen (2 punten)

Antwoorden

- a. Arseen en kwik worden door chelatietherapie versneld vrijgemaakt uit een depot waar metallothioninen bij betrokken zijn. Deze toxische metalen worden hoofdzakelijk uit voeding opgenomen. Ze komen van nature voor (arseen) of zijn het gevolg van milieuverontreiniging (arseen en kwik). De belangrijkste bron in de voeding is consumptie van vis en schelpdieren.
- b. Deze stoffen worden als geneesmiddel voorgeschreven bij na een opname die leidt of zou kunnen leiden tot een intoxicatie.
- c. Metaalionen worden vrijgemaakt uit complexen met metallothioninen zodat ze versneld worden uitgescheiden. Dit gebeurt niet alleen met de toxische metalen maar ook de essentiële metalen zoals zink, magnesium en calcium. Dit kan leiden tot deficiënties omdat deze metaalionen een belangrijke rol vervullen als co-enzym.
- d. Als een chelatiemedicijn wordt voorgeschreven wordt de uitscheiding van essentiële metalen in de gaten gehouden middels bepaling van plasma en/of urine. Zo nodig kan een voedingssupplement gegeven om een deficiëntie van essentiële metalen aan te vullen.

Vraag 7 (Roeleveld; 10 ptn)

Een verloskundige ontvangt op haar kinderwensspreekuur het echtpaar X, dat al enige tijd probeert zwanger te worden. Zij neemt met hen de mogelijke risicofactoren voor vruchtbaarheid en zwangerschap met hen door. Meneer X werkt in de tuinbouw met verschillende hormoonverstorende pesticiden (waaronder de fungicide Vinclozolin), terwijl mevrouw X als verpleegkundige met cytostatica werkt. Beiden roken en drinken af en toe alcohol en mevrouw X slikt dagelijks een dubbele dosis multivitaminen.

- Wat zal het advies van de verloskundige zijn ten aanzien van de beroepsmatige blootstelling van meneer X. En welk mechanisme speelt hierbij een rol? (2 punten)
- En welk advies geeft hij/zij ten aanzien van het werk van mevrouw X? Onderbouw uw antwoord (2 punten)
- Het echtpaar krijgt ook het advies om te stoppen met roken, maar vindt dit een groot probleem en wil daarom zo snel mogelijk weer beginnen met roken als ze zwanger zijn. Noem de redenen om te stoppen met roken voor man en vrouw (inclusief mechanismen voor zover bekend), verdeeld in verschillende gevoelige perioden voor, tijdens en eventueel na de zwangerschap. (4 punten)
- Krijgt mevrouw X het advies om door te gaan met het slikken van multivitaminen? Leg uit waarom wel of niet. (2 punten)

Antwoorden:

- Beperk de blootstelling aan hormoonverstorende pesticiden, in ieder geval tot aan conceptie. Hormoonverstorende stoffen kunnen leiden tot verminderde spermatogenese, vanwege verstoring van de hypothalamus-hypofyse-gonaden as, onder andere door competitieve binding aan androgeen receptoren.
- Vermijd van blootstelling aan cytostatica (m.n. cyclofosamide) tijdens de gehele zwangerschap, vanwege het risico op aangeboren afwijkingen en groeivertraging.
- Man: preconceptie – verhoogde kans op erectiestoornissen en verminderde spermakwaliteit
Man: zwangerschap – effecten op embryo / foetus door passief meerroken van de vrouw
Man: postnataal – verhoogde kans op wiegendood en luchtwegaandoeningen bij het kind (infecties, astma, allergie) door verstoorde uitrijping van de longen
Vrouw: preconceptie – grote kans op verminderde vruchtbaarheid / anovulatie door effecten of rijping en fertilisatie van de eikel
Vrouw: 1^e week na conceptie – verhoogde kans op ectopische zwangerschap door hoger spiertonus in eileider of aantasting van transporthaartjes
Vrouw: week 3 – 12 na conceptie: verhoogde kans op aangeboren afwijkingen
Vrouw: week 2-19 na conceptie: verhoogde kans op miskramen door verstoorde innesteling en placentatie en/of vasoconstrictie en degeneratieve afwijkingen in de placenta
Vrouw: 2^e t/m 9^e maand van de zwangerschap: effecten op de placenta (vasoconstrictie, degeneratieve afwijkingen, neerslag van Cadmium) leiden tot chronische foetale hypoxie en tekort aan nutriënten resulterend in groeiachterstand, laag geboortegewicht, perinatale sterfte en effecten op cognitieve ontwikkeling en gedrag. Deze laatste kunnen ook veroorzaakt worden door de neurotoxische werking van nicotine.
Vrouw: postnataal – zie man.
[N.B.: het noemen van de helft van deze antwoorden leidt tot het maximale aantal punten]
- Advies is het slikken van speciale multivitaminen voor zwangere vrouwen met een hogere dosering foliumzuur ter preventie van aangeboren afwijkingen en minder vitamine A, dat teratogeen is in hoge dosis, of het slikken van aparte foliumzuurtabletten (400 µg per dag).