

Bloktoets : **5DT02 Chemische factoren**
Datum : 27 februari 2015
Aanvang : 13.00 uur

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

Het is een gesloten boek tentamen. Een rekenmachine van het type CASIO fx-82MS is toegestaan, andere typen rekenmachines mogen niet gebruikt worden.

Bij de toets wordt als bijlage bij vraag 5 een artikel uitgereikt.

ALGEMENE AANWIJZINGEN:

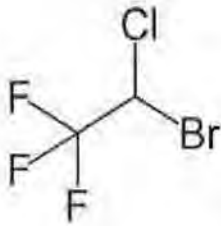
- Dit tentamen bestaat uit **5** open vragen.
- De beschikbare tijd is **2** uur.
- Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op het antwoordformulier duidelijk uw naam en studentnummer.
- Beantwoord de vragen op de antwoordformulieren in de daarvoor open gelaten ruimten.
- Lees de vragen zorgvuldig 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.
- 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.
- **Lever na afloop het antwoordformulier in. Indien u commentaar heeft op de vragen, verwijzen we u naar de hyperlink die is opgenomen bij uw toetsindeling in uw webdossier t.b.v. het digitaal studentcommentaarformulier voor deze toets.**

VEEL SUCCES!

LET OP !!

ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!

Vraag 1 (Masereeuw; 10 punten)



Halothaan (2-broom-2-chloor-1,1,1-trifluorethaan; Figuur 1), is een dampvormig narcosegas dat vroeger gebruikt werd voor algehele anesthesie. In Nederland wordt het niet meer toegepast vanwege potentiële bijwerkingen zoals levertoxiciteit die bij 20% van de patiënten wordt waargenomen. Dit kan klinisch worden vastgesteld door stijging van alanine-aminotransferase in het plasma.

Figuur 1. Halothaan

- Welke type toxiciteitsreactie vindt in de lever plaats? Motiveer je antwoord en noem vier kenmerken van dit type reactie. (4 punten)
- Waarom is de lever gevoelig voor halothaan-geïnduceerde toxiciteit? Motiveer je antwoord door het werkingsmechanisme te geven. (2 punten)

Tegenwoordig geeft men de voorkeur aan veiligere narcotica, waaronder isofluraan. In dierexperimenteel onderzoek is de veiligheid van isofluraan vergeleken met halothaan. Hieruit kwamen de volgende gegevens:

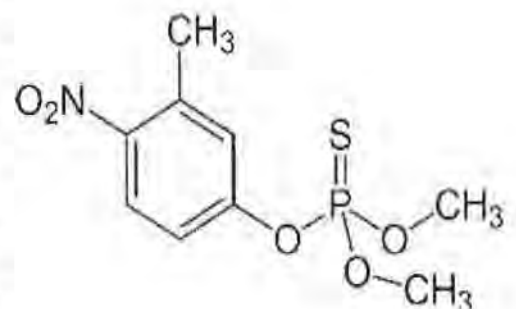
	Isofluraan	Halothaan
LD50/ED50-HR	4.32	2.21
LD50/ED50-RR	15.33	7.41

HR: hartslag; RR: oprichtreflex

- Omschrijf de begrippen LD50, ED50. Leg uit waarom men uit dit onderzoek concludeert dat isofluraan een betere veiligheidsmarge heeft? (4 punten)

Vraag 2 (Russel; 10 punten)

Fenitrothion (Figuur 2) is een organofosfaatinsecticide dat vroeger gebruikt werd in de fruitteelt. De stof komt voor als een bruine tot gele vloeistof en is neurotoxisch. De toxicokinetiek van fenitrothion is onderzocht in honden (gem. gewicht 10 kg) na intraveneuze (iv) en orale (po) toediening van 10 mg/kg (Tabel 1). De plasmahalfwaardetijd van fenitrothion bedraagt 2,5 uur en de belangrijkste metaboliet die gevormd wordt is 3-methyl-4-nitrophenol (MNP).



Figuur 2. Fenitrothion

Tabel 1. Toxicokinetiek van fenitrothion in de hond

	AUC*(0-24 uur) (mg.uur/liter)	cumulatieve excretie in urine (0-24 uur) (mg)
fenitrothion (iv)	10,2	10,5
fenitrothion (po)	1,0	10,1
fenitrothion + MNP (na iv toediening)	22,2	22,7
fenitrothion + MNP (na po toediening)	23,3	21,9

*AUC = area under the plasma concentration curve

- Wat is het mechanisme van neurotoxiciteit van fenitrothion? (1 punt)
- Teken de structuur van de metaboliet MNP. Is MNP ook neurotoxisch volgens hetzelfde mechanisme als fenitrothion? Licht uw antwoord toe? (2 punten)
- Bereken de orale biologische beschikbaarheid (F) van fenitrothion bij de hond. (1 punt)
- 1) Is het first-pass-effect een gevolg van onvolledige opname uit de darm of van first-pass-metabolisme (in darmwand en/of lever)? Licht uw antwoord toe (1 punt).
2) Wat kan de verklaring zijn dat 24 uur na toediening slechts een klein deel van de totale dosis in de urine is uitgescheiden. Licht uw antwoord toe. (1 punt)
- Bereken de totale klaring (CL) en de renale klaring (CLR) van fenitrothion. (2 punten)
- Bereken het verdelingsvolume (Vd) van fenitrothion bij de hond. (2 punten)

Vraag 3 (Oostendorp; 10 punten)

Op dit moment wordt bij het Radboudumc een cyclotron gebouwd. Met dit cyclotron kunnen farmaca met een radioactief label met korte halfwaardetijd worden geproduceerd. Met bijvoorbeeld PET (Positron Emissie Tomografie) kan worden onderzocht waar in het lichaam deze farmaca terechtkomen.

Het cyclotron produceert een bundel hoog-energetische protonen. Als elementen beschoten worden met die bundel kan een kernreactie optreden waarbij dat proton wordt opgenomen in de kern en zo een radioactieve kern ontstaat. Een aantal elementen die beschoten kunnen worden zijn $^{12}_6\text{C}$, $^{14}_7\text{N}$, $^{16}_8\text{O}$, $^{19}_9\text{F}$ en $^{20}_{10}\text{Ne}$.

- Geef de reactievergelijking van de kernreactie voor de vorming van $^{15}_8\text{O}$ door beschieting met protonen (2 punten).

$^{15}_8\text{O}$ vervalst met een halfwaardetijd van 2 minuten via β^+ -verval. Het wordt onder andere gebruikt voor neuroscience-onderzoek met PET, om te zien welke hersengebieden actief zijn bij het uitvoeren van bepaalde taken (die nemen dan namelijk extra zuurstof op). Bij de klinische diagnose van nieuwvormingen met PET wordt veel gebruikt van $^{18}_9\text{F}$, dat vervalst met een halfwaardetijd van 110 minuten.

- b. Noem twee redenen waarom het verstandig is om bij neuroscience onderzoek gebruik te maken van een tracer met een heel korte halfwaardetijd (2 punten).

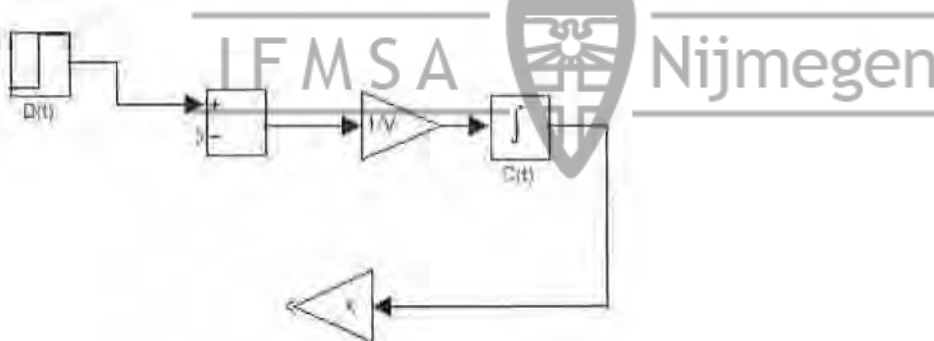
De concentratie van een radioactieve tracer in het lichaam daalt zowel door klaring als door verval. Bij het radioactief verval is de snelheid waarmee de hoeveelheid tracer $m(t)$ afneemt gelijk aan $\alpha m(t)$, waarbij α de vervalconstante is.

Voor een farmacon dat alleen door klaring uit het lichaam verdwijnt, luidt de differentiaalvergelijking voor de concentratie $c(t)$ op basis van een lineair 1-compartimentmodel:

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

waarbij $D(t)$ de dosissnelheid is, V het volume en k de klaringsconstante.

- c. Geef de differentiaalvergelijking op basis van een lineair 1-compartimentmodel voor een tracer die zowel door klaring als door radioactief verval uit het lichaam verdwijnt. Leg kort uit hoe u daar aan komt (3 punten).
- d. In Figuur 3 staat een simulink-schema voor een 1-compartimentmodel met alleen klaring (nog niet alle verbindingen zijn getekend). Vul het schema aan zodat ook het radioactief verval er in opgenomen is en teken te ontbrekende verbindingen (3 punten).



Figuur 3.

Vraag 4 (Van der Vlag; 11 punten)

The tuberculinetest (Mantoux-test) wordt gebruikt om te kijken of iemand ooit is geïnfecteerd met Mycobacterium tuberculosis. De tuberculinetest wordt gestart door het

subcutaan injecteren van een eiwit (of eiwitmengsel) afkomstig van *Mycobacterium tuberculosis*.

- a. Naast injectie bestaan er nog drie andere routes om in contact te komen met het allergeen. Noem deze drie routes (3 punten).
- b. Beschrijf bondig het immunologische mechanisme dat optreedt bij een positieve tuberculinetest (5 punten).
- c. Wanneer is een positieve tuberculinereactie af te lezen? Is dat na minuten, uren of dagen? Kies het juiste antwoord (1 punt).
- d. Hoe wordt het immunologische mechanisme dat optreedt bij een positieve tuberculinetest genoemd? (1 punt)
- e. De cytokine TNF- α is een belangrijke mediator tijdens het optreden van een positieve tuberculinetest. Welke cellen produceren dit TNF- α tijdens een positieve tuberculinereactie, en welke cellen worden met name geactiveerd door dit TNF- α tijdens een positieve tuberculinereactie? (1 punt)

Vraag 5. Essay-vraag (Russel; 30 punten)

Literatuur: Bateman DN. Pack size and paracetamol overdose: 16 years later. *Clinical Toxicology* 2014;52:821-823 (zie bijlage 1)

Sinds 2013 mogen drogisterijen in Nederland geen verpakkingen verkopen met meer dan 50 tabletten paracetamol. In Engeland geldt al sinds 1998 een maximum van 16 tabletten per verpakking voor verkoop buiten de apotheek. De studie beschreven in bijgaand artikel van Bateman was bedoeld om de langetermijneffecten van de Engelse regelgeving te evalueren.

Schrijf aan de hand van dit artikel een essay van maximaal 350 woorden waarin u het nut bespreekt van maximalisering van de verpakkingsgrootte van paracetamol en of u vindt dat de Nederlandse maatregel een juiste is. Onderbouw uw mening.