

1. Halothaan is een veel gebruikt anaestheticum dat leverschade kan veroorzaken.

- a. Welke levertoxiciteit kan zich uiten na blootstelling aan halothaan? Beschrijf kort het werkingsmechanisme. (4 pnt)
 - b. Hoe kan men deze toxiciteit indelen in categorieën van leverschade, gebaseerd op een symptomatische indeling? (2 pnt)
 - c. Welke vorm van toxiciteit kan optreden na een eerste blootstelling aan halothaan? Leg uit. (2 pnt)
 - d. Komen alle vormen van levertoxiciteit door halothaan even vaak voor? Leg uit. (2 pnt)
(Bos 10 pnt)
-
- a. *Milde leverdysfunctie door direct toxisch effect wat veroorzaakt wordt door een metaboliet die covalent bindt een cellulaire macromoleculen, o.a. leidend tot lipide peroxidatie (metaboliet gevormd door reductie van halothane door P450). Het kan ook hepatitis geven, doordat een metaboliet van halothane (gevormd door oxidatie van halothane door P450) zich covalent bindt aan cellulaire eiwitten, waartegen een immunrespons wordt opgewekt, leidend tot necrose van levercellen*
 - b. *Milde leverdysfunctie is type I reactie (intrinsieke hepatotoxiciteit). Hepatitis is type II reactie (idiosyncratische hepatotoxiciteit)*
 - c. *Milde leverdysfunctie, de binding van een reductieve metaboliet aan cellulaire componenten leidt direct tot celdood. Voor type II is sensibilisatie van het immuunsysteem nodig en is dus vaker blootstelling nodig.*
 - d. *Nee, de milde leverdysfunctie kan in principe altijd voorkomen, is direct toxisch effect. De idiosyncratische reactie komt zelden voor. Hiervoor moet én de geoxideerde metaboliet worden gevormd, en het immuunsysteem van de persoon moet hierdoor getriggerd worden (is dus een combinatie van P450-enzym en het "juiste" immuunsysteem).*

2) Recent kwamen bij een brand in een opslagloods giftige gassen waaronder koolmonoxide en blauwzuur vrij.

- a) Waarom spreekt men hier van giftige gassen? (2 pnt)
 - b) Hoe verhoudt dit zich tot "Paracelsus"? (2 pnt)
 - c) Wanneer is in een dergelijke situatie sprake van een reëel gevaar voor de volksgezondheid? (2 pnt)
 - d) Wat is het werkingsmechanisme en wat het toxisch effect (syndroom) van koolmonoxide? (4 pnt)
 - e) Waarom is koolmonoxide al bij zeer lage concentraties toxisch? (2 pnt)
 - f) Is de werking van koolmonoxide selectief? Licht je antwoord toe. (2 pnt)
 - g) Is de werking van koolmonoxide specifiek? Licht je antwoord toe. (2 pnt)
 - h) Wat is het beste antidotum voor een koolmonoxidevergiftigde? (2 pnt)
 - i) Hoe werkt dit? (2 pnt)
- (Bos; 20 pnt)

- a) Omdat de stoffen bij de concentratie waarin ze vrijkomen al toxische effecten kunnen bewerkstelligen
- b) Paracelsus spreekt over toxische doseringen en niet over toxische stoffen
- c) Wanneer de hoeveelheden die worden opgenomen biologische processen verstoren
- d) Werkingsmechanisme is binding aan hemoglobine, effect is verstikking, coma, dood
- e) Vanwege haar grote affiniteit voor hemoglobine (220 keer die van zuurstof)
- f) Niet erg selectief, hemoglobine komt overal in het lichaam voor.
- g) Specifiek voor hemoglobine
- h) Zuurstof
- i) Het betreft interventie in een evenwichtsreactie waarbij Hb een 220 keer grotere voorkeur heeft te binden aan CO ivm O₂

3) Parathion is een bestrijdingsmiddel, behorende tot de groep van organofosfaten, dat wordt gebruikt om insecten te doden op verschillende gewassen, zoals groenten, fruit, rijst en katoen. Daarom wordt het ook wel het katoenvergift genoemd. Sinds 2005 is het gebruik van parathion in de Europese Unie verboden, maar elders op de wereld wordt het nog wel toegepast. Een geringe contaminatie van voedsel met parathion kan echter al fataal zijn voor mensen.

- a. Beschrijf het moleculaire mechanisme van parathiontoxiciteit. (2 punten)
- b. Geef vier klinische symptomen van parathionvergiftiging en beschrijf het mechanisme van elk van de symptomen. (4 punten)
- c. Sommige organofosfaten leiden tot een 'delayed neuropathy'. Wat wordt hiermee bedoeld? (2 punten)
- d. Hoe kan een parathionvergiftiging worden behandeld? Beschrijf drie verschillende behandelingsstrategieën. (3 punten)

(Masereeuw)

- a. Door remming van cholinesterase kan acetylcholine in de synapsspleet niet worden afgebroken en houdt muscarinerge en nicotinerge activatie aan.
- b. Effecten op ademhaling, hart, bloedvaten, maag-darmkanaal en skeletspieren.
Ademhaling: Krampen gevolgd door uitval van ademhalingsspieren, bronchoconstrictie + stimulatie bronchiale klieren ->verhoogde slijmproductie/secretie
Cardiovasculair: Remming van hartfrequentie (bradycardie, contractiliteit neemt af, geleidingssnelheid in atria stijgt, geleidingssnelheid in AV-knoop daalt -> AV-block

Verlaging van de bloeddruk (vaatverwijding; dilatatie van arteriolen en venen).

Maag-darmkanaal: versnelde motiliteit, relaxatie van de sluitspier, stimulatie van secretie.

Werking skeletspieren: eerst krampen, later verslapping, paralyse

- c. *Delayed neuropathy ontstaat door covalente binding aan een membraangebonden eiwit waardoor metabolisme van de zenuwcel wordt verstoord. Dit leidt uiteindelijk tot een verlies van een gefosforyleerde groep van het enzym (neuropathy target esterase) waardoor dying back neuropathy ontstaat (= axonopathie). Het concept houdt in dat de toxiciteit zich richt op het neuronale cellichaam zelf, waardoor de distale axon progressief degenereert vanaf de synaps naar het cellichaam, waarbij het cellichaam intact blijft.*
- d. *Atropine 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 of analoog daarvan is alleen zinvol kort na blootstelling voordat "aging" plaatsvindt.
Diazepam om mentale effecten te behandelen en CNS en neuromusculaire signalen die niet door atropine worden beïnvloed.

4) Stof X in de nieuwe zonnebrandmelk "Lotion d'Or" kan door zonlicht veranderd worden in een hapteen. De kans dat stof X tot een type I overgevoelighedsreactie leidt wordt duidelijk verhoogd wanneer de zonnebrandmelk vervuild is met bacteriën. Erik en Monique gaan weer samen zonnen op het strand en gebruiken weer dezelfde fles Lotion d'Or. Bij Erik ontstaat een type I-overgevoelighedsreactie, terwijl Monique nergens last van heeft.

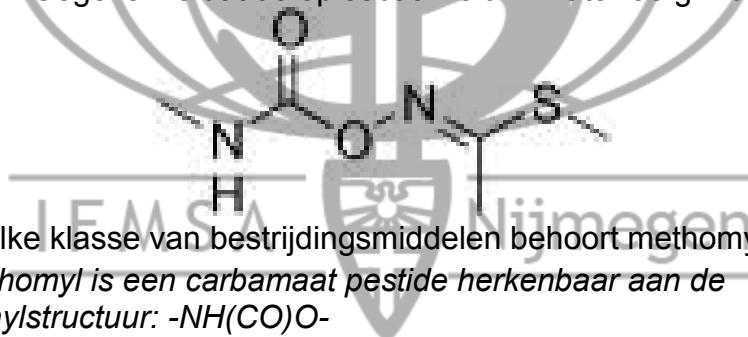
- a) Geef 2 redenen waarom Monique geen overgevoelighedsreactie ontwikkelt terwijl Erik wel last heeft (2)
- b) Leg kort uit wat het mechanisme is van een type I overgevoelighedsreactie? (2)
- c) Wat is een hapteen?(1)
- d) Waarom is de kans op een overgevoelighedsreactie voor het hapteen groter na vervuiling met bacteriën (leg kort uit)? (2)
- e) Waarom is T-cel hulp nodig bij een type I-overgevoelighedsreactie? (1,5)
- f) Hebben we het bij Erik over een foto-allergische of foto-toxische reactie? (licht kort toe) (1,5)

(Wagener)

- a. *Ze hebben een andere individuele gevoeligheid die wordt bepaald door vele factoren, zoals genetische aanleg, medicijngebruik, geslacht, ziekte, etc.*

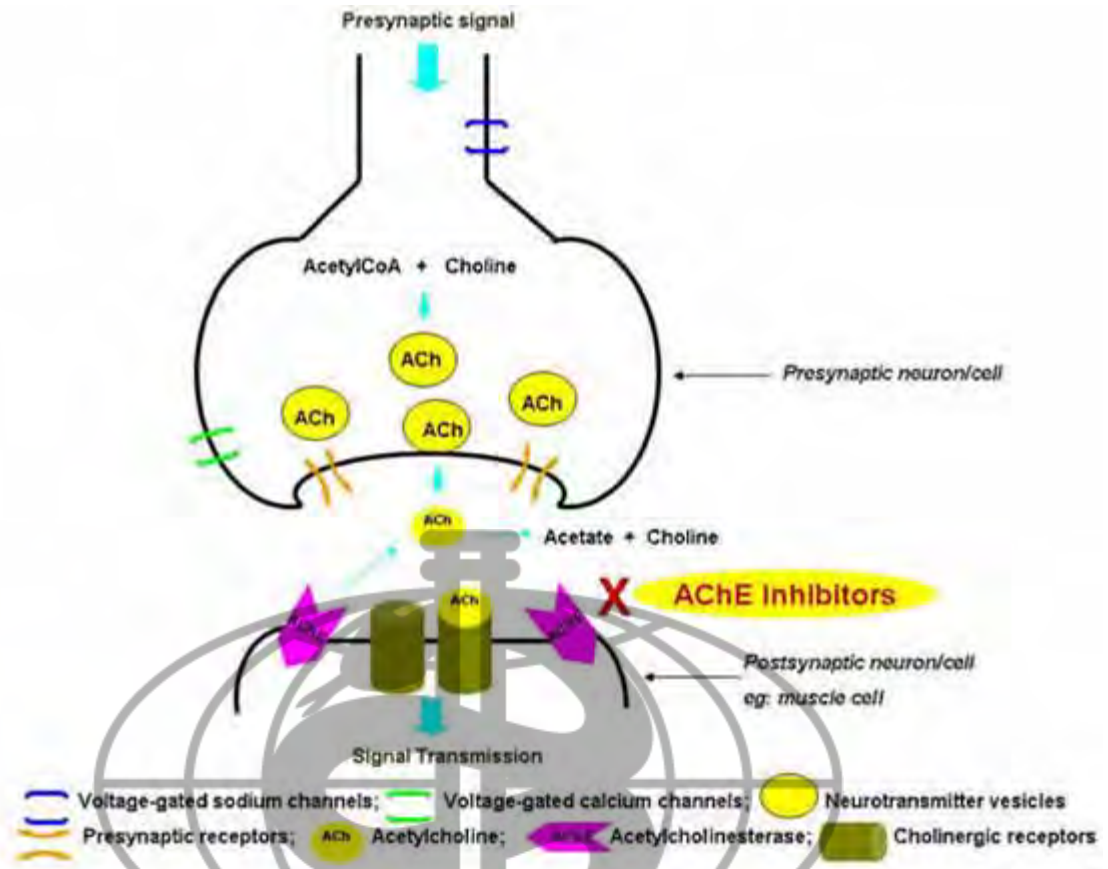
- b. B-cel herkent antigen en maakt IgE antilichaam. Deze bindt aan de Fc receptoren op mestcellen. Wanneer mestcellen met het antigeen in aanraking komen, scheiden ze vasoactieve stoffen of, wat kan leiden tot rode plekken en jeuk op de huid.
- c. Stofje dat zelf te klein is om een immuunreactie te veroorzaken. Kan echter reageren met zelfpeptide waardoor een de novo antigen wordt gevormd
- d. De novo antigen is niet voldoende voor een immuunrespons. Het antigen moet in een context van gevaar, een zgn "danger signaal" (zoals bacterien), worden aangeboden aan antigen presenterende cellen. Dit resulteert in verhoogde expressie van costimulatie moleculen op de antigeenpresenterende cellen en een sterkere immuunrespons
- e. T cellen zorgen voor isotypeswitch bij B cellen waardoor ze van IgM IgE gaan maken
- f. Foto-allergisch, er is een immuunreactie; bij foto-tox komt immuunsysteem niet in actie. Bij fototoxiciteit zou Monique er zeer waarschijnlijk ook last van hebben gehad.

5) De chemische structuur die hieronder is weergegeven is van methomyl. Dit middel wordt in Nederland gebruikt voor de bestrijding van vliegen in varkensstallen. Gegeven is dat de oplosbaarheid in water 58 g/L bedraagt.



- a) Tot welke klasse van bestrijdingsmiddelen behoort methomyl? (1 punt)
A: Methomyl is een carbamaat pesticide herkenbaar aan de carbonylstructuur: $-NH(CO)O-$
- b) Wat is het werkingsmechanisme? Verklaar uw antwoord met een schema. (3 punten)

A: Deze pesticiden remmen het enzym Acetylcholinesterase (AChA) door binding in dit enzym aan een hydroxylgroep in serine. AChA is in de synaptische spleet verantwoordelijk voor de afbraak van de neurotransmitter acetylcholine. Remming hiervan leidt tot voortdurende stimulatie van elektrische activiteit van het CZS, en van de motorneuronen in de spiercellen, zowel motorische als cognitieve en gedragsneuronen worden voor maanden verstoord na een hoge blootstelling aan OP-esters. Carbamaat esters worden in het lichaam sneller afgebroken, zodat er sneller herstel kan optreden.



c) Wat kunt u op grond van de chemische structuur zeggen over *bioconcentratie* in de mens? (2 punten)

A: Deze stof lost goed op een water en slecht in vetweefsel. Het risico van stapeling in een organisme of via de voedselketen is gering.

d) Houdt deze toepassing een risico in voor de consumptie van varkensvlees? Licht uw antwoord toe. (2 punten)

A: Varkens zullen dit middel niet of nauwelijks opnemen omdat geen sprake is van biomagnificatie (varkens eten geen vliegen en de stof stapelt niet in vetweefsel). Als de varkens deze stof al zouden opnemen zou die snel worden gemetaboliseerd en uitgescheiden.

e) Hoe moeten personen die dit middel toepassen in varkensstallen zich beschermen? (2 punten)

A: Dragen van ademhalingsbescherming, beschermende kleding en handschoenen.

(Scheepers)

6) Stel u loopt stage bij een onderzoeker die proefdieronderzoek met ratten uitvoert. U krijgt de opdracht om de dieren te wegen.

a) Vormt uw allergie voor katten een risicofactor voor het optreden van proedierallergie? Licht uw antwoord toe.

A: Ja, bij proefdierallergie is de genetische, zogenaamde atopische constitutie een risicofactor.

b) U krijgt last van uw slijmvliezen en u niest meermalen heftig bij het hanteren van de dieren. Welke mogelijkheden zijn er om te verifiëren of er sprake is van een proefdierallergie? Noem tenminste twee mogelijkheden van onderzoek.

A: Bepaling van IgE specifiek voor rattenepitheel of ratte urine allergeen, bepaling van een huidreactie met een huidpriktest.

c) Is het nodig de uitvoering van uw stageopdracht (het wegen van de dieren) te beëindigen?

A: Nee, het dragen van adembescherming en kleding/handschoenen biedt afdoende bescherming om zonder klachten en onderzoek af te ronden.

d) Een dierversorger vraagt u het beddingmateriaal te helpen verversen in een niet goed geventileerde ruimte. Er zijn geen adequate persoonlijke beschermingsmiddelen voorhanden.

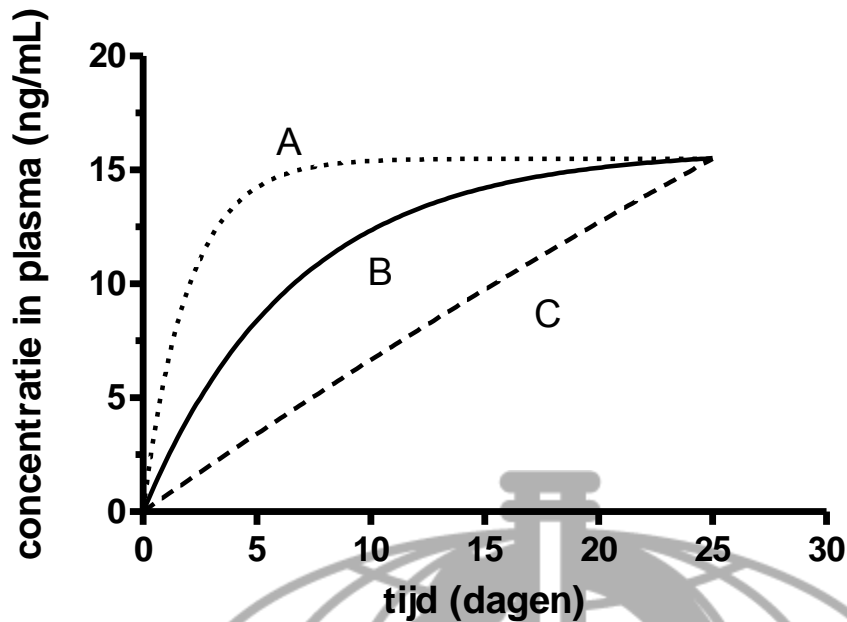
A: Ja zelfs eenmalige intensieve hoge blootstelling van een gesensibiliseerde persoon kan een ernstige luchtwegreactie zoals een benauwdheid veroorzaken.

(Scheepers)



Vraag 7

Onderstaande grafiek toont het verloop van de gemiddelde plasmaconcentratie na chronische blootstelling aan 3 nauw aan elkaar verwante toxische verbindingen. Voor alle drie de stoffen geldt dat ze in dezelfde dosis per dag via het voedsel zijn opgenomen en dat ze dezelfde klaring (CL) hebben. Beantwoord aan de hand van de grafiek de volgende vragen:



- Welke van de drie stoffen heeft het hoogste verdelingsvolume? Motiveer je antwoord. (2)
- Noem 2 fysisch-chemische eigenschappen die het verdelingsvolume van een stof bepalen (2).
- Welk van de drie stoffen heeft de hoogste biologische beschikbaarheid (F)? Motiveer je antwoord. (2)
- Noem 2 processen in het lichaam die van invloed zijn op de orale biologische beschikbaarheid van een stof. (2)
- Wanneer op dag 25 de dagelijkse blootstelling aan deze stoffen volledig stopt, welk van de drie stoffen zal dan het eerst uit het lichaam zijn verdwenen? Motiveer je antwoord (2).

(totaal 10 punten)

Antwoorden vraag 7

- $V = Cl \times t_{1/2} / \ln 2$. Aangezien de CL voor alle drie de stoffen gelijk is, heeft de stof met de langste halfwaardetijd het hoogste verdelingsvolume. De halfwaardetijd van C is het langst omdat deze stof nog geen steady-state heeft bereikt, dus: C.
- Lipofiliteit, lading/ionisatiegraad, plasmaeiwitbinding, molecuulgewicht.
- $C_{ss} = F \cdot D / (\Delta t \times CL)$ ofwel $F = C_{ss} \cdot (\Delta t \times CL) / D$. Aangezien de D, Δt en CL voor alle drie de stoffen gelijk is zal de stof met de hoogste C_{ss} ook de hoogste F hebben. Stof C heeft nog geen steady-state bereikt, daarom zal de waarde

voor *C_{ss}* zeker hoger liggen dan voor A en B. Dus stof C heeft de hoogste biologische beschikbaarheid.

- d. Afbraak van de stof in maag-darmkanaal. Biotransformatie (in darm en lever). Lage opname in de darm (door transporteiwitten in de darm die de stof uit de enterocyt weer terug naar het darmlumen pompen). Hoge leverextractie en uitscheiding in de gal.
- e. De stof met de kortste $t_{1/2}$ zal het snelst worden geëlimineerd. Stof A bereikt het eerst steady-state en heeft dus de kortste $t_{1/2}$. A zal dus het eerst verdwenen zijn.

Vraag 8

Bij de eerste twee stappen in de biotransformatie van 2,4-dinitrotolueen zijn de enzymen CYP en UDPGT betrokken.



- a. Waar staan de afkortingen CYP en UDPGT voor? (2)
- b. Welk type biotransformatiereactie wordt door CYP gekatalyseerd? En welke reactie door UDPGT? (2)
- c. Welke twee organen zullen de belangrijkste bijdrage leveren aan de biotransformatie van 2,4-dinitrotolueen? (2)
- d. Teken de structuren van product 1 en product 2 (2)
- e. Via welke 2 routes kan product 2 uit het lichaam worden verwijderd? (2)

Antwoorden vraag 8

- a. CYP = cytochroom P450, UDPGT = UDP glucuronyltransferase
- b. Oxidatie via CYP (Fase I) en glucuronidering via UDPGT (Fase II)
- c. Lever en darm
- d. 2,4-dinitrobenzylalcohol (1) en 2,4-dinitrobenzylglucuronide (2)
- e. Excretie naar de darm (via gal of direct uit enterocyten), excretie in de urine (via bloed)

9) Roeleveld

- a. Welke effecten op de reproductie kunnen veroorzaakt worden door een teratogene stof?

- b. Wat wordt over het algemeen bij de mens beschouwd als de gevoelige periode voor het ontstaan van deze effecten?
- c. Als iemand voor of na deze gevoelige periode wordt blootgesteld aan een teratogene stof, kunnen er dan toch effecten optreden? Zo nee, verklaar. Zo ja, geef een voorbeeld.
- d. Mevrouw A en B worden allebei vroeg in de zwangerschap blootgesteld aan dezelfde gemiddelde concentratie van een reproductietoxische stof. Mevrouw A heeft een continue lage blootstelling, terwijl mevrouw B af en toe een hoge piekblootstelling heeft. Wie heeft de grootste kans op een spontane abortus als gevolg van deze blootstelling (ervan uitgaand dat er geen andere relevante verschillen zijn tussen mevrouw A en B)? Onderbouw uw antwoord (Roeleveld 10 pnt)

- a. *aangeboren afwijkingen / ontwikkelingsstoornissen*
- b. *embryogenese / organogenese / eerste trimester van de zwangerschap*
- c. *Ja. Voorbeelden: blootstelling tijdens gametogenese kan leiden tot diverse erfelijke aangeboren afwijkingen / blootstelling in foetale fase kan leiden tot ontwikkelingsstoornissen van de uitwendigen geslachtsorganen en het centraal zenuwstelsel / blootstelling tijdens lactatie kan leiden tot ontwikkelingsstoornissen van het centraal zenuwstelsel.*
- d. *Mevrouw B. Bij continue lage blootstelling zal (een groot deel van) de stof gemetaboliseerd worden door de moeder waardoor de kans klein is dat het embryo aan een relevante toxische dosis wordt blootgesteld. Een eenmalige hoge blootstelling op een kritiek moment in de zwangerschap kan o.a. leiden tot innestelingsproblemen en massale celdood in (een belangrijk orgaansysteem van) het embryo, waardoor het niet meer levensvatbaar is en wordt afgestoten.*

