

Bloktoets : **50MZ1 Pathofysiologie**  
Datum : 30 september 2011  
Aanvang : 13:00 uur

**Deze tentamenset kunt u na afloop meenemen.**

**ALGEMENE AANWIJZINGEN:**

- Dit tentamen bestaat uit **28 vragen**, waarvan **21 meerkeuzevragen** en **7 open vragen**.
- De beschikbare tijd is **2 uur**. Controleer of uw tentamenset compleet is.
- Vermeld op elk antwoordformulier duidelijk uw *naam en studentnummer*.
- 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.

**AANWIJZINGEN EN INSTRUCTIE MEERKEUZEVRAGEN:**

- Bij iedere vraag is slechts één alternatief het juiste of het beste.
- U geeft het naar uw mening juiste antwoord aan door het **CIJFER** voor het betreffende alternatief te omcirkelen.
- Vragen waar u door tijdnood niet aan toekomt, laat u onbeantwoord. Acht u alle alternatieven, na zorgvuldige bestudering, even juist, dan moet u de vraag niet beantwoorden. Kunt u één of meerdere alternatieven elimineren, dan moet u de vraag wel beantwoorden.
- Wanneer u het tentamen beëindigd hebt, dient u uw antwoorden (dus de omcirkelde **CIJFERS**) zorgvuldig over te brengen op het *antwoordformulier*, gebruik hiervoor een **HB-potlood**. Corrigeer fouten met **gum**. Verwijder gumresten zorgvuldig van uw antwoordformulier.
- Open gelaten vragen laat u blanco.
- De op het antwoordformulier ingevulde antwoorden worden beschouwd als uw definitieve antwoorden, ongeacht uw omcirkelingen in uw toetsboekje.
- Meer dan één ingevuld antwoord per vraag wordt als blanco geïnterpreteerd.
- Schrijf niet buiten de invulvelden van het antwoordformulier.
- *Als u uw antwoordformulier vlegt, vouwt, beschadigt of de invulinstructies negeert kan het niet correct worden verwerkt. **Vraag de surveillant** in dergelijke gevallen om **een nieuw blanco antwoordformulier!** Indien u dit verzuimt zijn de gevolgen daarvan voor uw rekening.*

**AANWIJZINGEN EN INSTRUCTIE OPEN VRAGEN:**

- Voor de beantwoording van deze vragen heeft u *aparte antwoordformulieren* ontvangen.
- Beantwoord de vragen volledig, maar zo beknopt mogelijk op deze antwoordformulieren in de daarvoor opengelaten ruimten. Voor beantwoording van de vragen eventueel de *achterkant* van het formulier gebruiken, niet het commentaarformulier!
- Schrijf duidelijk leesbaar en gebruik geen afkortingen, het gebruik van een potlood is ongewenst.
- Onleesbaar beantwoorde vragen worden fout gerekend.

De vragen worden als volgt gescoord:

antwoorden:	Goed	Fout	open	
2 keuze-vraag	1	-1	0	Punten
3 keuze-vraag	1	- ½	0	punten
4 keuze-vraag	1	- 1/3	0	punten
5 keuze-vraag	1	- ¼	0	punten
1 open vraag	maximaal: zie in uw toetsboekje punten			

Indien u commentaar heeft op de vragen, noteert u dat op het *commentaarformulier* (laatste blz.) en levert u dat na afloop van het tentamen in, tezamen met uw *antwoordformulieren* (antwoordformulieren voor de open vragen én origineel antwoordformulier voor de meerkeuzevragen).

**LET OP !!**

**ZET EERST UW NAAM EN STUDENTNUMMER OP ELK ANTWOORDFORMULIER!**

BLOKTOETS (meeneemversie)

PATHOFYSIOLOGIE (50MZ1) 2011-2012

D.D. 30.09.2011

---

Vraag 1

Bij Bas wordt op 18-jarige leeftijd de klinische diagnose cystische fibrose (CF) gesteld. Naast de kenmerkende luchtwegklachten heeft hij ook verstoorde pancreasfunctie. Er is dus sprake van een relatief ernstige vorm van CF. Bij Bas wordt mutatie-analyse van het *cystic fibrosis transmembrane conductance regulator (CFTR)* gen uitgevoerd. Ga er van uit dat met de gebruikte methode elke *CFTR* mutatie wordt gedetecteerd. Welke uitkomst is het meest waarschijnlijk?

- 1) p.Phe508del/p.Arg347Pro
- 2) p.Phe508del/p.Trp1282X

Vraag 2

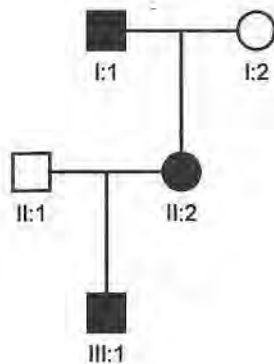
Het gehoorsverlies in ongeveer de helft van de kinderen die slechthorend geboren worden is het gevolg van een genetisch defect. Erfelijk gehoorverlies wordt veroorzaakt door mutaties in meer dan 70 genen. Jan en Karin zijn allebei doof als gevolg van een recessieve mutatie en hebben een kinderwens. Ze komen bij de klinisch geneticus met de vraag hoe groot het risico is dat hun eventuele kinderen eveneens doof zullen zijn. Er is geen DNA onderzoek verricht bij deze mensen. Bij het beantwoorden van deze vraag moet u uitgaan van volledige penetrantie. Wat is het meest juiste antwoord?

- 1) Alle kinderen zullen de aandoening krijgen.
- 2) De helft van de kinderen zal de aandoening krijgen.
- 3) Geen van de kinderen zal de aandoening krijgen.

Vraag 3

Leydigcellhypoplasie leidt tot mannen met vrouwelijke genitaliën. Deze ziekte wordt veroorzaakt door mutaties in de receptor voor het luteïniserend hormoon (LH). Welk type mutatie is hierbij betrokken?

- 1) Gain-of-function mutatie;
- 2) Loss-of-function mutatie.



#### Vraag 4

Bovenstaande stamboom is van een familie waarin autosomaal dominante myotone dystrofie voorkomt. I:1 kreeg staar op de leeftijd van 55 jaar. De symptomen van zijn 24-jarige dochter bestaan uit een langzaam progressieve spierzwakte en myotonie. Zijn kleinzoon vertoonde bij de geboorte ernstige spierzwakte en hypotonie. Dit verschil tussen de generaties staat bekend als:

- 1) anticipatie;
- 2) genomische imprinting;
- 3) gereduceerde penetrantie.

#### Vraag 5

Voor een aandoening waarvan bekend is dat omgevingsinvloeden en genetische factoren in gelijke mate verantwoordelijk zijn voor het ontstaan van de aandoening wordt een uitgebreid onderzoek uitgevoerd met een groot aantal monozygote (MZ) en dizygote (DZ) tweelingen. Wat verwacht u van de concordantie in de twee groepen?

- 1) deze is hoger bij MZ dan bij DZ tweelingen
- 2) deze is ongeveer even hoog bij MZ en DZ tweelingen

#### Vraag 6

Milan heeft chronische actieve hepatitis op auto-immuunbasis en moet daarvoor behandeld worden met azathioprine, een thiopurine. Hij is heterozygoot voor een insertie van 18 baseparen in de promotor van thiopurinemethyltransferase (TPMT), een enzym dat een belangrijke rol speelt in het thiopurinemetabolisme. Dit polymorfisme leidt tot een verhoogde activiteit van het TPMT. De juiste dosis thiopurine is:

- 1) 50% van de standaarddosis
- 2) de standaarddosis
- 3) 150% van de standaarddosis

#### Vraag 7

Hematogene uitzaaiing verloopt volgens de filtertheorie in een aantal patronen. Welk van de volgende patronen is daadwerkelijk een patroon van hematogene uitzaaiing?

Dat is het:

- 1) arteria mesentericapatroon
- 2) vena subclaviapatroon
- 3) vena portaepatroon
- 4) vena bronchialispatroon

Vraag 8

**Bij de oncogenese spelen diverse processen een rol. Voor het ontstaan van ongeremde tumorgroei is één van onderstaande processen vooral verantwoordelijk. Dat is:**

- 1) angiogenese
- 2) apoptoseremming
- 3) migratie
- 4) activerende mutatie van een suppressorgen

Vraag 9

**De TNM-classificatie omvat diverse tumorkenmerken. Welke van onderstaande tumorkenmerken is het meest relevant voor het bepalen van de prognose bij een kankerpatiënt? Dat is:**

- 1) grootte
- 2) vaatrijkdom
- 3) centrale necrose
- 4) nabijheid bij lichaamsholte

Vraag 10

**Een biopt wordt bij voorkeur uit de rand van een tumor genomen. Een van de belangrijkste redenen daarvoor is:**

- 1) de tumor is aan de rand meer uitgerijpt
- 2) infiltratieve groei is hier vast te stellen
- 3) er is hier veel tumorstroma aanwezig
- 4) de delingsactiviteit is hier laag

Vraag 11

**Bij het ontstaan van metastasen spelen diverse cellulaire processen een rol. Van onderstaande vier processen speelt hierbij de belangrijkste rol:**

- 1) angiogenese
- 2) matrixdepositie
- 3) endocytose
- 4) receptorclustering

Vraag 12

**Bij het ontstaan van centrale necrose in een kwaadaardige tumor spelen diverse factoren een rol. Van onderstaande vier factoren is daarbij in dat opzicht de belangrijkste:**

- 1) ulceratie
- 2) infiltratieve groei
- 3) tekortschieten van angiogenese
- 4) mechanische druk

Vraag 13

**Een beginstadium van een lymfekliermetastase van een primaire tumor in een ander weefsel heeft een bepaalde anatomische localisatie. Dat betreft:**

- 1) het kapsel
- 2) de randsinus en schors
- 3) de follikels
- 4) de hilus

Vraag 14

**Bij een anuscarcinoom komen hematogene metastasen voor. In welk orgaan komen deze doorgaans het eerst voor? Dat is in de:**

- 1) lever
- 2) urineblaas
- 3) longen
- 4) wervelkolom

Vraag 15

**In de definitie van tumorheterogeniteit wordt een bepaald aspect benadrukt. Dat betreft:**

- 1) verschillen tussen de neoplastische cellen en omgevende normale cellen
- 2) onderlinge verschillen in grootte en vorm van neoplastische cellen binnen een tumor
- 3) verschillen tussen de neoplastische cellen en de stromacellen binnen een tumor
- 4) onderlinge verschillen van neoplastische cellen tussen de primaire tumor en metastasen

Vraag 16

**Bij het ontstaan van kanker spelen diverse moleculaire processen een rol. Eén ervan is het verlies van controle over het restrictiepunt in de celcyclus. Welk van onderstaande processen is daarvan een oorzaak? Dat is:**

- 1) inactiverende mutatie van pRb
- 2) toename van CDK-remmers
- 3) activerende mutatie van p53
- 4) blokkade van E2F

Vraag 17

**De volgende uitspraak over het natuurlijk beloop van CIN-lesies is juist:**

- 1) het gebruikelijke natuurlijk beloop van CIN-lesies is progressie
- 2) progressieve CIN-lesies kunnen histopathologisch van regressieve CIN-lesies worden onderscheiden
- 3) de kans op progressie neemt toe bij CIN3-lesies ten opzichte van CIN1-lesies
- 4) regressie vindt in de regel plaats door apoptose van het afwijkende epitheel

Vraag 18

**Ook goedaardige tumoren kunnen in uitzonderlijke gevallen als doodsoorzaak fungeren doordat ze gepaard gaan met een bepaalde situatie. Van de onderstaande situaties komt als doodsoorzaak het meest voor:**

- 1) de oorspronkelijke diagnose was verkeerd gesteld
- 2) de goedaardige tumor heeft zich ontwikkeld tot een kwaadaardige tumor
- 3) de tumor bevindt zich in een vitaal gebied zoals de hersenstam
- 4) de tumor bereikt een kolossale grootte en leidt tot verdrinking van omgevende organen

Vraag 19

**Knudson's "two-hit" hypothese houdt in dat er veranderingen op beide allelen van een gen moeten optreden om kanker te doen ontstaan. Deze genetische veranderingen treden op in:**

- 1) beide oncogenen
- 2) een oncogen en een suppressorgen
- 3) beide suppressorgen
- 4) reeds geïnactiveerde suppressorgen

Vraag 20

**Een correcte omschrijving van de term "carcinoma in situ" is belangrijk voor het eenduidig stellen van de diagnose. Welk van onderstaande omschrijvingen geeft de meest correcte omschrijving van "carcinoma in situ"? Dat is:**

- 1) de plaats waar het carcinoom ontstaat
- 2) een carcinoom ontstaan uit een reeds aanwezige dysplasie
- 3) een intraepitheliaal carcinoom
- 4) een carcinoom beperkt tot huid of slijmvlies

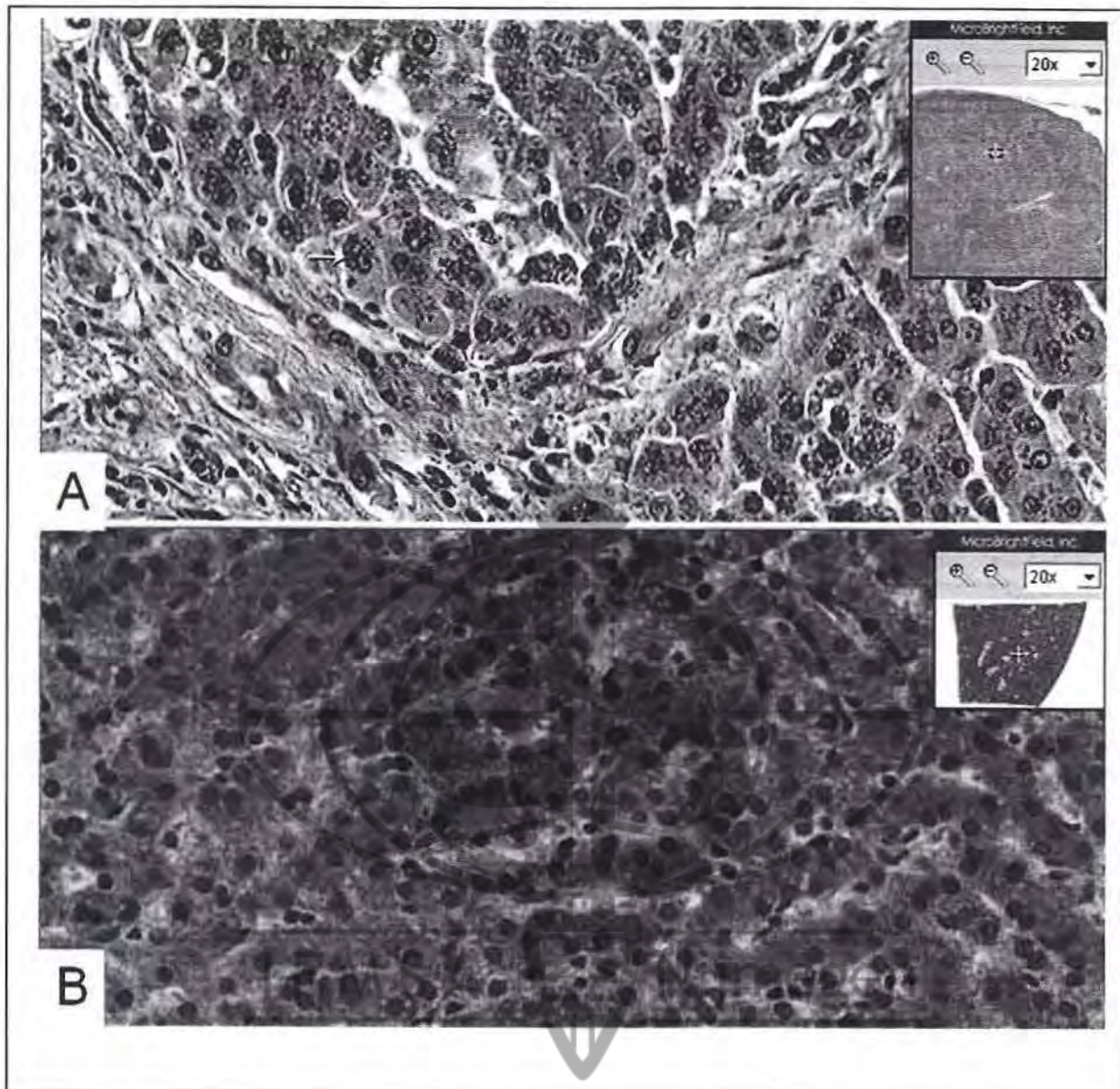
Vraag 21

**Wat is de juiste term voor een karyotype dat niet exact een veelvoud is van het haploïde aantal chromosomen? Dat is:**

- 1) aneuploïed
- 2) euploïed
- 3) polyploïed
- 4) triploïed



Vraag 22



In de figuur hierboven ziet u een microscopisch beeld van een histologische coupe van een lever van een patiënt met ijzerstapeling (A) en van een normale lever (B).

- Hoe is in A de ijzerstapeling zichtbaar? (2 punten)
- Het ijzer bevindt zich in een macromoleculair aggregaat. Welke component buiten ijzer is eveneens in dit aggregaat aanwezig? (2 punten)
- Een teveel aan intracellulair ijzer kan ernstige schade aan cellen toebrengen, via de zogenaamde Fenton-reactie. Beschrijf deze reactie, en geef aan hoe het eindproduct van deze reactie schade aan de cel toebrengt.(3 punten)
- Geef aan, tot welke morfologische veranderingen aan de lever deze schade heeft geleid, zoals die zichtbaar zijn in A.(3 punten)

### Vraag 23

Bij acute ontsteking kan men onderscheid maken tussen initiatiefase en amplificatiefase.

- Welke cellen spelen een belangrijke rol bij de initiatiefase? (2 punten)
- Tijdens de initiatiefase komen diverse mediators vrij. Wat is het belangrijkste effect van deze mediators? (2 punten)
- In de amplificatiefase spelen een 4-tal bloedplasma cascade systemen een rol. Welke zijn dit? Wat is de functie van elk van deze systemen in de amplificatiefase? (3 punten)
- Wat is een infiltraat en hoe ontstaat dit? (3 punten)

### Vraag 24

- Benoem drie deelprocessen in het wondgenezingsproces. In welk van deze deelprocessen speelt de myofibroblast een cruciale rol? (2 punten)
- Welke rol speelt de osteoclast in het genezingsproces van botfracturen? (2 punten)
- Wat verstaat men onder een decubitus ulcus? In welke huidgebieden van het lichaam ontstaan deze ulcera het snelst? Geef hiervoor een verklaring. (3 punten)
- Verklaar waarom ioniserende straling (radiotherapie) een aanzienlijke vertraging kan veroorzaken van het wondgenezingsproces. (2 punten)

### Vraag 25

Een 66-jarige man wordt op de spoedeisende hulp door de neuroloog gezien in verband met een TIA. Tevens is er sprake van een irregulier hartritme wat blijkt te berusten op boezemfibrilleren. Deze patiënt is al langer bekend met hypertensie waarvoor hij een geneesmiddel (diureticum) gebruikt.

- Geef twee mogelijke verklaringen voor het ontstaan van de TIA bij deze patiënt (2 punten).  
*Hypertensie → atherosclerose in A. carotis  
→ atherosclerose, waarbij deet als trombusvorming is ontstaan - Trombus naar hersenen.*

De neuroloog stelt in overleg met de cardioloog een behandeling in met acenocoumarol (coumarinderivaat). Tevens wordt ter overbrugging tijdelijk nadroparine (laag moleculaire gewichtheparine) gestart.

- Leg in maximaal enkele zinnen het werkingsmechanisme uit van acenocoumarol. (1 punt)
- Leg in maximaal enkele zinnen het werkingsmechanisme uit van nadroparine (1 punt)
- Noem naast hypertensie nog drie andere belangrijke risicofactoren/ziektes die kunnen hebben bijgedragen aan het ontstaan van de TIA bij deze patiënt. Denk daarbij aan leefstijl en genetische factoren (3 punten)
- Volgens de moderne richtlijnen zal er ook meteen gestart moeten worden met een statine (bijvoorbeeld simvastatine). Leg uit wat het werkingsmechanisme is van een statine en waarom dat volgens de richtlijnen aan deze patiënt moet worden gegeven. (2 punten)

Twee jaar later presenteert deze patiënt zich wederom op de spoedeisende hulp met neurologische uitvalsverschijnselen die sinds een uur aanwezig zijn. Er blijkt nu sprake te zijn van een ischemisch CVA.

- Welke farmacologische therapie zou nu in het acute moment gestart moeten worden volgens de richtlijnen (als er geen contra-indicaties zijn)? (1 punt)



Vraag 26

Spontane mutaties kunnen leiden tot genomische variatie, zoals single nucleotide polymorphisms (SNPs).

- a. Geef twee oorzaken van een spontane mutatie (2p).

Vraag 27

André heeft vanaf zijn geboorte een ontwikkelingsachterstand. Op vijfjarige leeftijd wordt bij hem de diagnose 'verstandelijke beperking' gesteld. Ook hoort hij niet goed. Deze aandoening wordt veroorzaakt door een defect in één gen. Navraag bij de moeder leert dat ook twee van haar broers deze aandoening hebben. Verder heeft André's moeder twee gezonde zussen en een gezonde broer.

- a. Teken de stamboom van deze familie (1pt)
- b. Geef de meest waarschijnlijke overervingsvorm (1pt)



Vraag 28

- a. Geef de definitie van metaplasie (2 punten).
- b. Waarin verschilt metaplasie van dysplasie? (2 punten)
- c. Noem 3 kenmerken van microscopisch waargenomen(?) dysplasie (3 punten)
- d. Op basis van welke kenmerken/wordt de ernst van de dysplasie bepaald? (3 punten)

