


Naam: Youssef Thattaen
Studentennummer: 3580067 Tafelnummer: 10
Handtekening: 

Vraag 1

Achtergrondinformatie

Reumatoïde Artritis (RA) is een zeer pijnlijke vorm van reuma die wordt gekenmerkt door ontstekingen in de gewrichten. Vooral de gewrichten van de handen en voeten, de knieën, de polsen en de enkels zijn vaak aangedaan.

De ontstekingen ontstaan door een overactief afweersysteem. Het afweersysteem reageert normaal gesproken op schadelijke indringers (bijvoorbeeld bacteriën) met een ontsteking; het lichaam tracht hiermee de indringer onschadelijk te maken. Bij mensen met RA valt het immuunsysteem eigen lichaamscellen aan; in dit geval de gewrichten. RA wordt dan ook wel een zogenaamde auto-immuunziekte genoemd.

Door de voortschrijdende ontstekingen verandert het gewricht, de ruimte tussen op elkaar passende gewrichtsdelen wordt kleiner en kan uiteindelijk volledig verdwijnen. Hierdoor treedt er schade op in de gewrichten waardoor vergroeiingen kunnen ontstaan. Uiteindelijk kunnen de gewrichten hun natuurlijke beweging niet meer maken en nemen zij vaak een vreemde stand aan die niet meer gecorrigeerd kan worden.

Men weet niet waarom het afweersysteem zich bij sommige mensen tegen het eigen lichaam keert. Wel weet men dat mensen met RA een teveel aan TNF-alpha in hun gewrichten hebben. Dit TNF-alpha, dat normaal een belangrijke rol speelt in het immuunsysteem doordat het ontstekingen bevordert en in stand houdt, blijkt bij mensen met RA in een te hoge concentratie aanwezig te zijn.

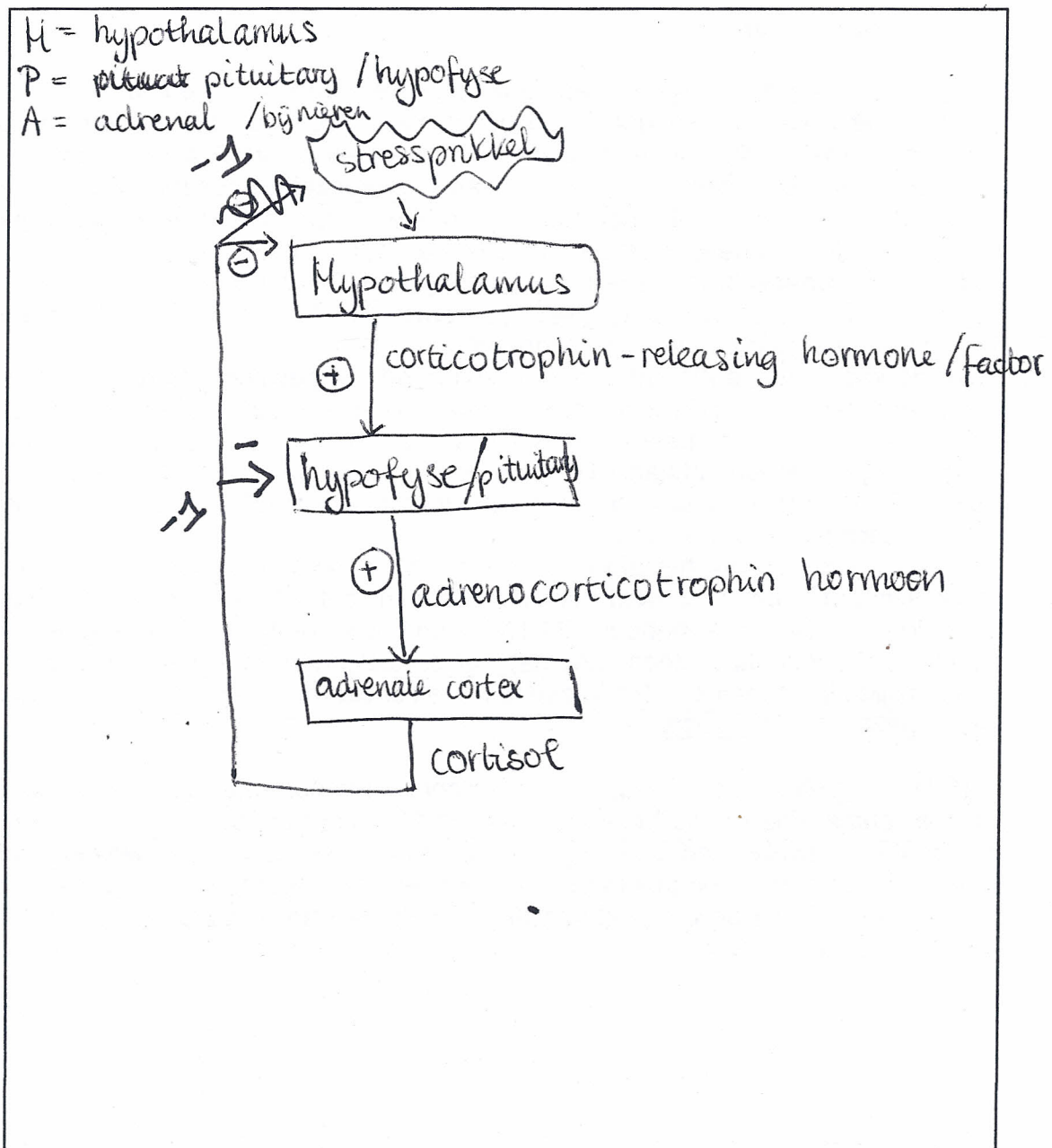
Bron: www.reumatoideartritis.nl

DAS28 score staat voor Disease Activity Score en is een maat voor de activiteit van de reumatoïde artritis bij een patiënt. In 28 verschillende gewrichten wordt het aantal gezwollen en gevoelige gewrichten bepaald. Daarbij worden ook andere parameters meegenomen. Een procentuele verbetering in de DAS28 score geeft aan dat de activiteit van de reumatoïde artritis is afgenomen en de klachten zijn verminderd.

Vraag 1A:

Cortisol is een hormoon dat na activatie van de HPA-as wordt afgegeven. Waar staan de H, P en A voor? Geef aan - middels een schema - welke hormonen door welke organen worden afgegeven na activatie van de HPA-as (voluit, niet alleen de afkortingen). Geef in dit schema aan of ze een positieve of negatieve invloed hebben op elkaars afgifte. (5 punten)

3



Vraag 1C:

Overheersen bij Reumatoïde Artritis de Th1-cellen of de Th2-cellen? Verklaar je antwoord. (5 punten)

3

Door afgifte van glucocorticoiden als cortisol zorgt dit voor onderdrukking v/d Th-1 respons en verschuift naar de Th-2 humorale immuniteit. Dus Th-2 cellen. Bij RA overheerst TH1 RESPON

Vraag 1D:

Het immuunsysteem wordt door stress beïnvloedt. Cytokines, zoals TNF-alfa, staan er om bekend de HPA-as te activeren. Is dat bij mensen met Reumatoïde Artritis waarbij de anti-TNF-alfa therapie effectief is ook het geval? Wat kan hier de oorzaak van zijn? (5 punten)

3

Nee, dit komt door afgifte v/d glucocorticoiden (cortisol bv.) die ervoor zorgen dat immuunrespons verschuift van Th₁ → naar Th₂. Cytokines, zoals TNF α komen echter vrij bij Th-1 respons. Bij anti-TNF α wordt deze respons echter onderdrukt door de Th-2 respons.

ongevoeligheid hypothalamus voor TNF- α door chronische blootstelling aan TNF- α

Vraag 1E:

Mensen met een chronisch inflammatoire ziekte zoals Reumatoïde Artritis hebben een grotere kans op een depressie. Geef daarvoor een verklaring. (5 punten)

3

: cytokines zetten dit proces in gang
Oorzaak: chronische stress, als gevolg krijgt men een verhoogd & blijvend cortisol spiegel. Cortisol stimuleert vrijkomen v. vetzuren & glucose, & stimuleert hiermee energieverbruik waardoor energiereserves opraken. → depressiegevoel; → leidt tot depressie.

De verhoogde cortisol-gehalte zorgt ook voor verstoring v/h HPA-as & de mPFC & amygdala → leidt tot depressie

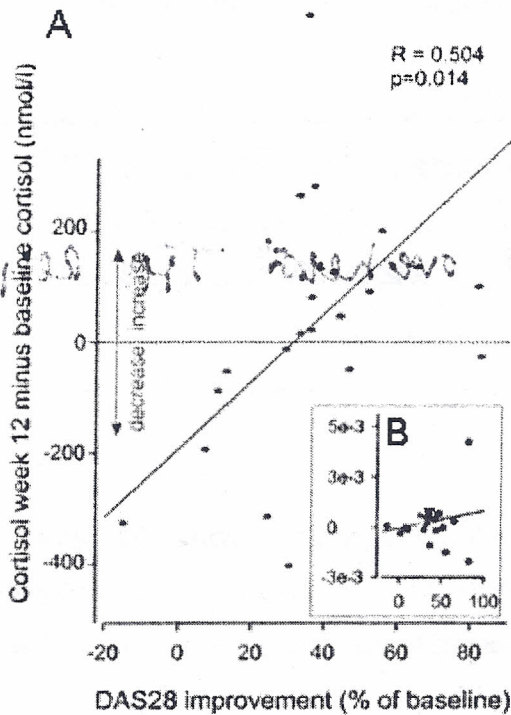


Figure 1. Course of serum cortisol in individual patients during anti-TNF-alpha therapy. **A,** Interrelationship between improvement in the DAS28 and change in serum level of cortisol between baseline and followup. The graph depicts the linear regression line as well as the Pearson correlation coefficient and its P value. Dotted horizontal line indicates no change (no increase or decrease) in cortisol level. **B,** Interrelationship between improvement in the DAS28 and change in serum level of ACTH between baseline and followup (there was no significant change). See Figure 1 for definitions.

Bron: Straub et al., 2008, Arthritis & Rheumatism

Vraag 1B:


Anti-TNF-alpha therapie gedurende 12 weken is niet bij iedere patiënt met Reumatoïde Artritis even effectief. Wat bepaalt of de therapie leidt tot een sterkere procentuele verbetering in de DAS28 score? Maak hierbij gebruik van

Figuur 1A en B. (5 punten)

Mit beide grafieken valt af te leiden, dat een sterke procentuele verbetering in de DAS28 score gepaard gaat met een hogere cortisol-/ACTH gehalte vergeleken met de baseline die verkregen wordt door: $\text{meting}(x) \text{ van } \text{cortisol/ACTH gehalte} - \text{cortisol/ACTH gehalte v/d baseline (referentiewaarde)}$. Treedt in dit verschil telkens een verhoogde concentratie v. beide stoffen dan zou therapie v. anti-TNF α effectief zijn.

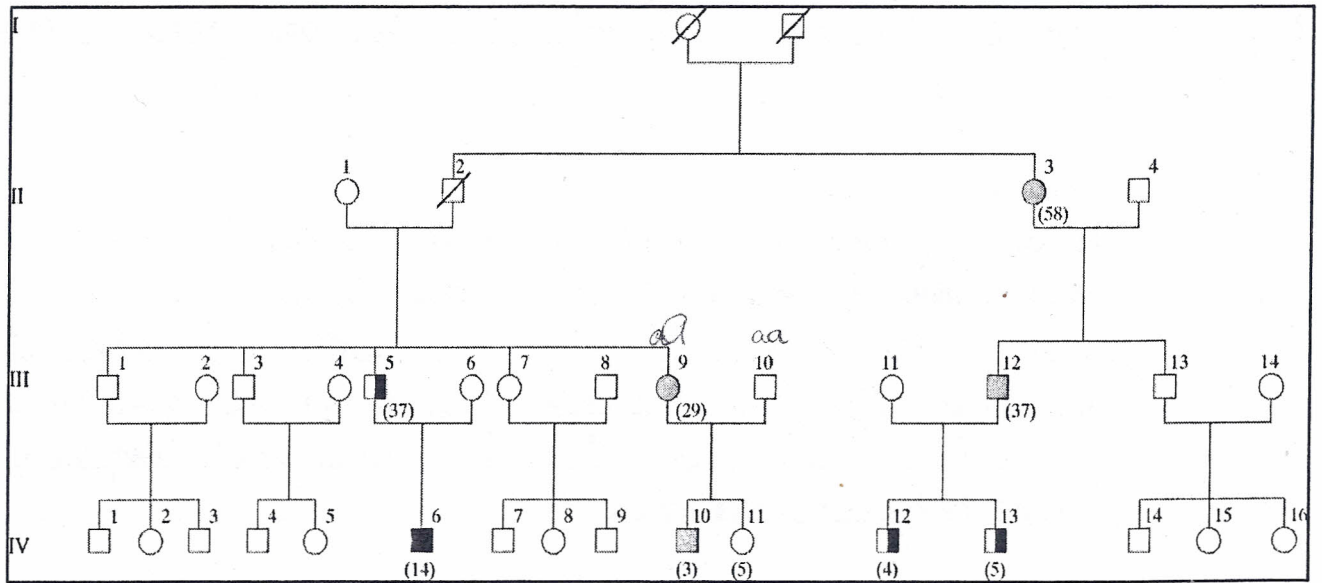
ACTH heeft geen voorspellende waarde. cortisol wel.

2.5

Naam: Youssef Jhattaren
 Studentnummer: 3580067 Tafelnummer: 10
 Handtekening: 

Vraag 2:

Retinoblastoom is een zeldzame oogziekte, die meestal bij kinderen onder de vijf jaar voorkomt. Meestal komt de ziekte al vóór het tweede jaar aan het licht. Er bestaat een erfelijke (familiale) en een niet-erfelijke vorm van de ziekte. Bij kinderen met de erfelijke vorm van retinoblastoom bestaat er een verhoogd risico op andere tumoren elders in het lichaam gedurende het hele leven (tweede primaire tumoren).



Figuur 2. Stamboom van de familie B met familiale retinoblastoma. Half-zwarte symbolen geven een unilaterale (eenzijdige) retinoblastoma weer en compleet zwarte symbolen geven bilaterale (tweezijdige) retinoblastoma weer. Grijs symbolen staan voor onaangedane dragers. Waarden tussen haakjes geeft de leeftijd van het individu aan ten tijde van het genetische onderzoek (in jaren).

a Aa Aa
 a aa aa

Vraag 2A:

Hoe is de overerving van familiale retinoblastoma? Leg uit of het X-gebonden, Y-gebonden of autosomaal is. Is het dominant of recessief? Verklaar (4 punten)

4 Autosomaal dominant, autosomaal omdat allelen van RB gen op chromosoom 13 liggen. Dominant omdat er maar 1 mutatie nodig is om fam. RB op te lopen & andere mutatie is overgeërfd

• **Vraag 2B:**

Zie figuur 2. Is er bij de familie B sprake van volledige of onvolledige penetrantie van de aandoening? Verklaar (5 punten)

5 Onvolledig penetrantie bij persoon 5, 12 & 13 is te zien dat deze mutatie bij hen, heterozygoten, wel aanwezig is maar niet tot uiting komt. Expressie vindt plaats als men bilaterale vorm heeft.

Vraag 2C:

0 Hoe groot is de kans dat individu IV-11 van de familie B (zie figuur 1) een bilaterale retinoblastoma zal ontwikkelen? Verklaar (5 punten)

Individue is 5 jaar, waarbij 1:20.000 kinderen RB ontstaat. Bangezien het hier om familiale gevallen gaat is de kans op RB 40% op ontwikkeling van bilaterale retinoblastoma.

Vraag 2D:

Leg uit waarom kinderen met familiale retinoblastoma een verhoogde kans zullen hebben op het ontwikkelen van 2^o primaire tumoren? (5 punten)

○ Bij familiale ~~retina~~ RB wordt er een gemuteerde allel overgeërfd & de kans op een ~~sporadische~~ ^{sporadische} mutatie ontwikkeling v RB is veel groter o.i.v. een ~~sporadische~~ ^{sporadische} mutatie. Zou er geen gemuteerde allel worden overgeërfd is de kans op 2 ~~sporadische~~ ^{sporadische} mutaties erg onwaarschijnlijk zie kansberekening

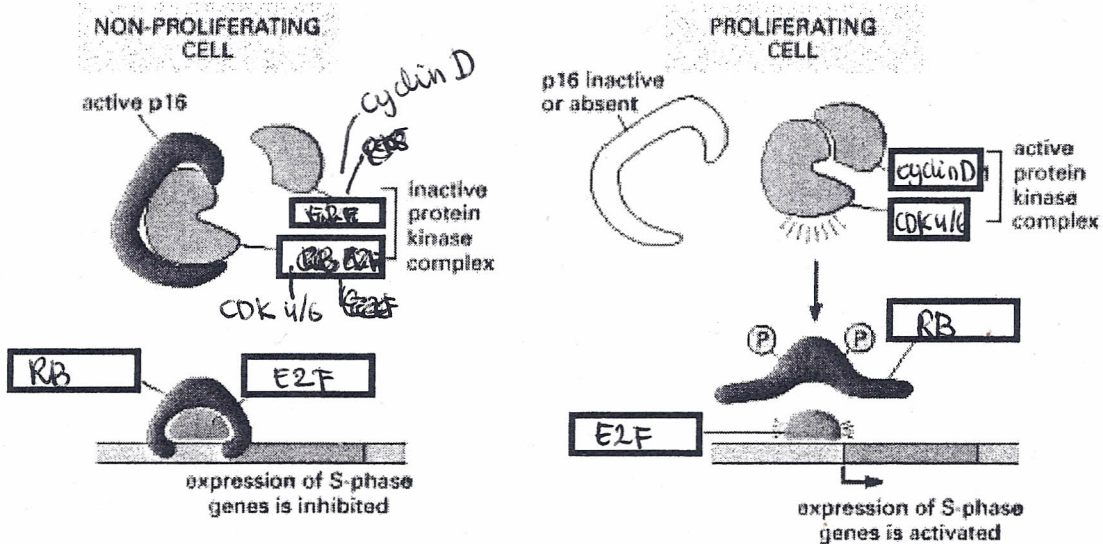
Rb betrokken bij celcyclus

Vraag 2E:

familiale RB: kans: $10^{-6} \times 10^{-5} = >1$
 2 ~~sporadische~~ ^{sporadische} mutaties: kans = $10^{-6} \times 10^{-5} \times 10^{-5} = 10^{-4}$

Het Rb-eiwit speelt een belangrijke rol bij het reguleren van de celcyclus. Vul het onderstaande schema in: (6 punten)

6



Naam: Youssef Jhattaren

Studentennummer: 3580067

Tafelnummer: 10

Handtekening: 

VRAAG 3:

Farmacotherapeutisch Kompas:

Acetazolamide wordt voornamelijk toegepast bij de behandeling van glaucoom (in de meeste gevallen voor een korte periode).

Eigenschappen

Acetazolamide remt het enzym koolzuuranhydrase, hetgeen in het oog leidt tot vermindering van de secretie van kamervocht, waardoor de intra-oculaire druk daalt. Daarnaast heeft het een anti-epileptische en licht diuretische werking. Oedemateus vocht (bv. bij longoedeem t.g.v. hoogteziekte) wordt vrijgemaakt uit de weefsels en uitgescheiden.

Kinetische gegevens

Resorptie: oraal nagenoeg volledig. T_{max} = tabl. 2–4 uur, capsule 5 uur. $T_{1/2}$ = 10–12 uur. Plasma-eiwitbinding: 90–95%. Metabolisering: niet. Eliminatie: met de urine onveranderd, o.a. door tubulaire secretie.

Indicaties

Oraal en parentaal: Verlaging van de intra-oculaire druk bij chronisch open-kamerhoekglaucoom (glaucoma simplex) en secundair glaucoom. Behandeling van oedeem. Profylaxe van longoedeem op zeer grote hoogte. Premenstrueel oedeem.

Contra-indicaties

Chronisch niet-congestief gesloten-kamerhoekglaucoom. Natrium- en kaliumdepletie, hypochloremische acidose, ernstige lever- en nierfunctiestoornissen, M. Addison, cor pulmonale. Overgevoeligheid voor sulfonamiden.

Bijwerkingen

Paresthesieën (voornamelijk tintelingen in de extremiteiten), sufheid, moeheid, verwardheid, depressie, hoofdpijn, verlies van eetlust, gewichtsverlies. Maagdarmstoornissen (zoals misselijkheid, braken, diarree), smaakstoornis. Verder: kristalurie, nierkoliek, hematurie, oligurie of anurie (meestal veroorzaakt door nierstenen). Bij langdurig gebruik of gebruik in hoge dosering kunnen elektrolytstoornissen en metabole acidose optreden. De metabole acidose zo nodig corrigeren met natriumwaterstofcarbonaat.

Interacties

Gelijktijdig gebruik van salicylaten vermijden: salicylaten verhogen de concentratie van vrij acetazolamide in het plasma door verdringing uit de eiwitbinding en door remming van de renale uitscheiding met als gevolg een groter risico van metabole acidose en salicylaatintoxicatie.

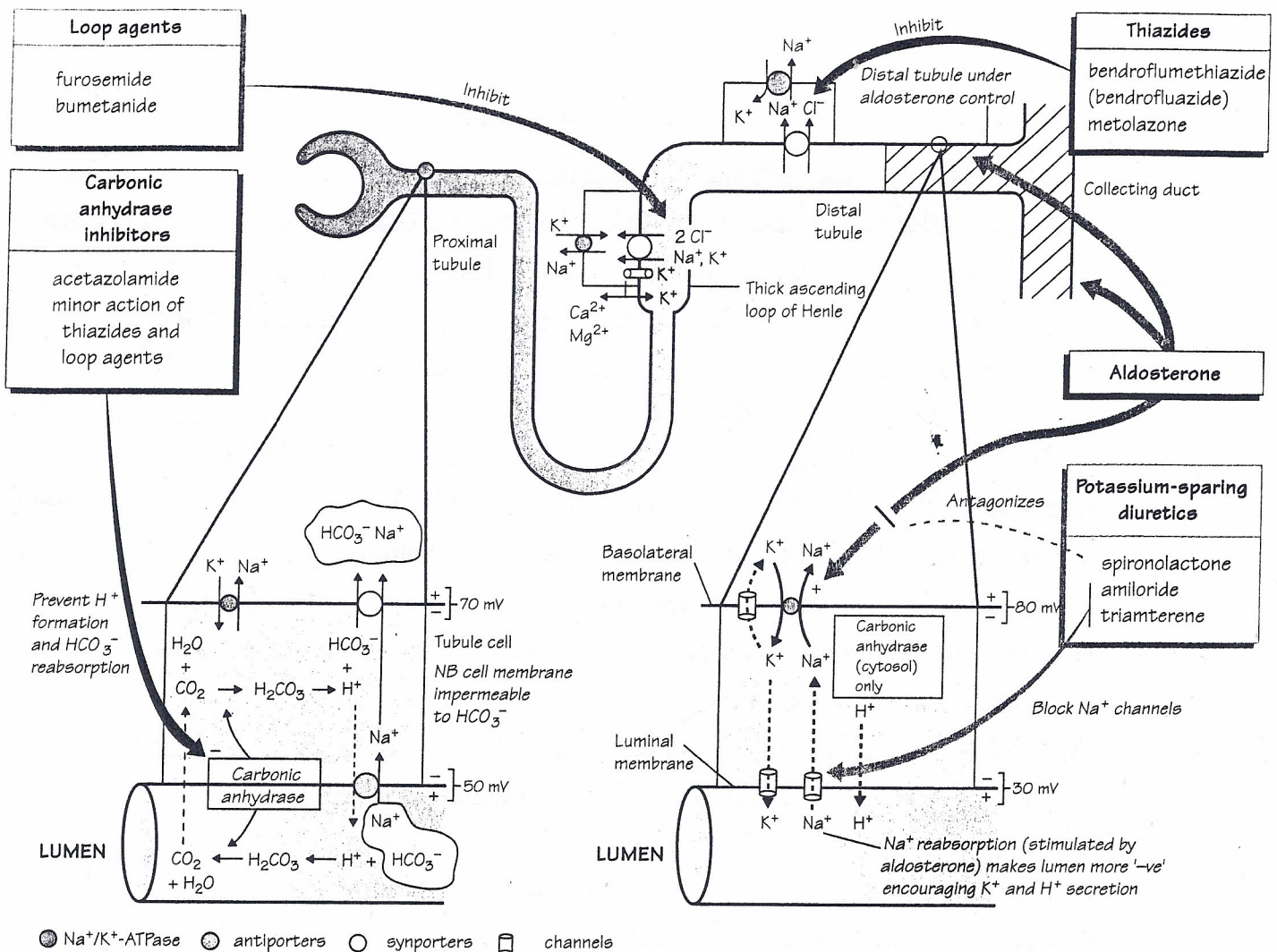
Acetazolamide kan het ontstaan van osteomalacie door anticonvulsiva (zoals fenytoïne, fenobarbital en primidon) versterken, waarschijnlijk door verhoogde renale uitscheiding van calcium en fosfaten.

(***Osteomalacie** is de benaming voor verweking van een bot. Osteomalacie is de volwassen vorm van rachitis en komt voor bij onvoldoende inbouw van calcium in een bot.)

Acetazolamide beïnvloedt het metabolisme van fenytoïne. Bij gelijktijdig gebruik neemt de serumconcentratie van fenytoïne toe. Verlenging plasma-halfwaardetijd van procaïne. Acetazolamide maakt de urine alkalisch.

Waarschuwingen en voorzorgen

Verhoging van de dosis heeft geen verhoogde diurese tot gevolg en kan aanleiding geven tot toename van somnolentie en/of paresthesieën. Bij ouderen en mensen met nierfunctiestoornissen kan een ernstige metabole acidose optreden; voorzichtigheid is geboden bij risico voor acidose en bij diabetes mellitus. Voorzichtigheid is tevens geboden bij pulmonale obstructie of emfyseem waar de alveolaire ventilatie gestoord is, omdat dit acidose kan versnellen en verergeren.



Figuur 3.

Vraag 3A:

Leg met behulp van figuur 3 uit hoe acetazolamide een diuretisch effect kan hebben. (9 punten)

0 Acetazolamide werkt remt koolzuuranhydrase waarbij minder CO_2 & H_2O in lumen wordt gevormd & dus weer minder H_2CO_3 wordt gevormd & hiermee weer minder H^+ & HCO_3^- wordt gevormd buiten de lumen. Hierdoor verlagen de concentraties van bovengenoemde stoffen, waardoor er een grotere reabsorberende effect optreedt door de nieren & dus minder uitscheiding.

meer

Vraag 3B:

Leg de bijwerking 'metabole acidose' uit. (8 punten)

2. Door de grotere reabsorberende vermogen vld nieren, zullen $[H^+]$ & $[HCO_3^-]$ sterk toenemen. Hierdoor zal ~~de~~ het verschil tussen de toegenomen HCO_3^- -waarde & HCO_3^- -waarde onder normale omstandigheden veel groter zijn dan pCO_2 , vandaar dat het metabool is. Verder, door toegenomen $[H^+]$ heeft het als gevolg dat ~~de~~ arterieel pH sterk afneemt & niet meer tussen $7,35 \leq pH \leq 7,45$ ligt, dit wordt dan acidose.
- Vraag 3C: Meer H^+ gebonden aan plasmaproteïnen dan Ca^{2+} genoemd.

3. Wat verwacht je (toename / afname / blijft gelijk) met betrekking tot de uitscheiding van zwakke basen (zoals efedrine, kinidine en methadon) wanneer de urine door het gebruik van acetazolamide een verhoogde pH heeft? Licht je antwoord toe. (8 punten)

Verhoogde pH ontstaat door uitscheiding van grote hoeveelheden $[H^+]$, waardoor $[H^+]$ concentratie in 't lichaam afneemt & $[HCO_3^-]$ in 't lichaam toeneemt. Hierdoor verhoog je de pH, waarbij uitscheiding van zwakke basen gelijk blijft. De zwakke basen spelen geen rol wat betreft schommelingen van $[H^+]$ & $[HCO_3^-]$ o.v. acetazolamide

radix passage...

Naam: Youssef Jhattaren

Studentennummer: 3580067

Tafelnummer: 10

Handtekening: 

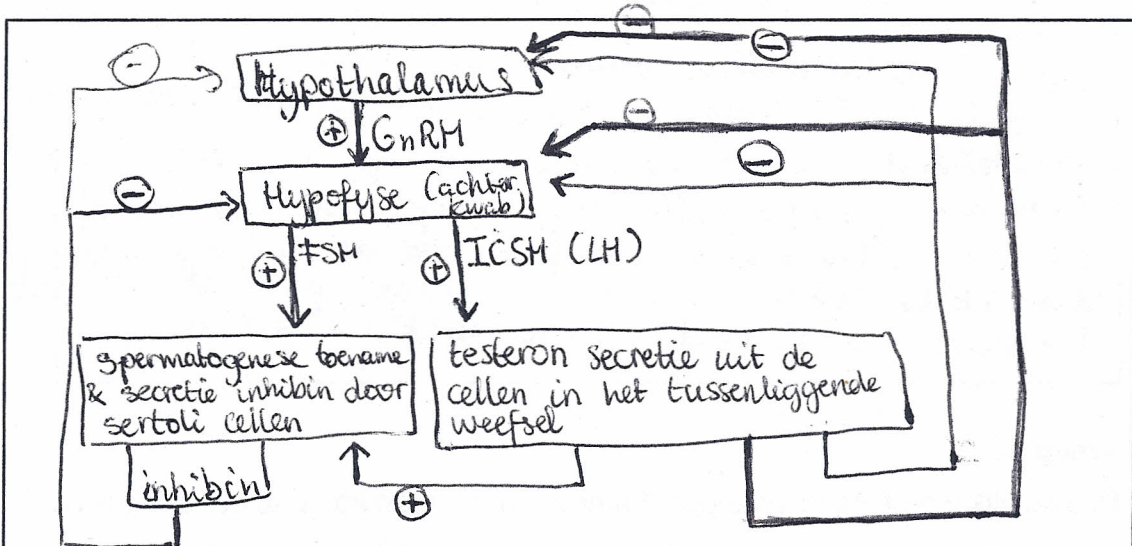
VRAAG 4:

Harry en Petra kunnen geen kinderen krijgen. Harry was vroeger een bodybuilder en gebruikte toen regelmatig anabole steroïden. Na het eerste onderzoek blijkt dat SperMar IgG/IgA test en de FructoScreen negatief zijn.

Vraag 4A:

Geef in een schema aan hoe de spermatogenese tot stand komt. Geef in dit schema aan welke hormonen hierbij een rol spelen en hoe deze hormonen elkaar beïnvloeden.

Geef ook in het schema aan hoe anabole steroïde ervoor kunnen zorgen dat mannen tijdelijk onvruchtbaar worden. (5 punten)



- = anabole steroïde

anabole steroïde bevatten hoge conc. testosteron waardoor negatieve feedback groter wordt & na langdurig gebruik kan negatieve feedback blijvend zijn, dus geen aanmaak meer van testosteron & dus geen vruchtbare spermatogenese.

Vraag 4B:

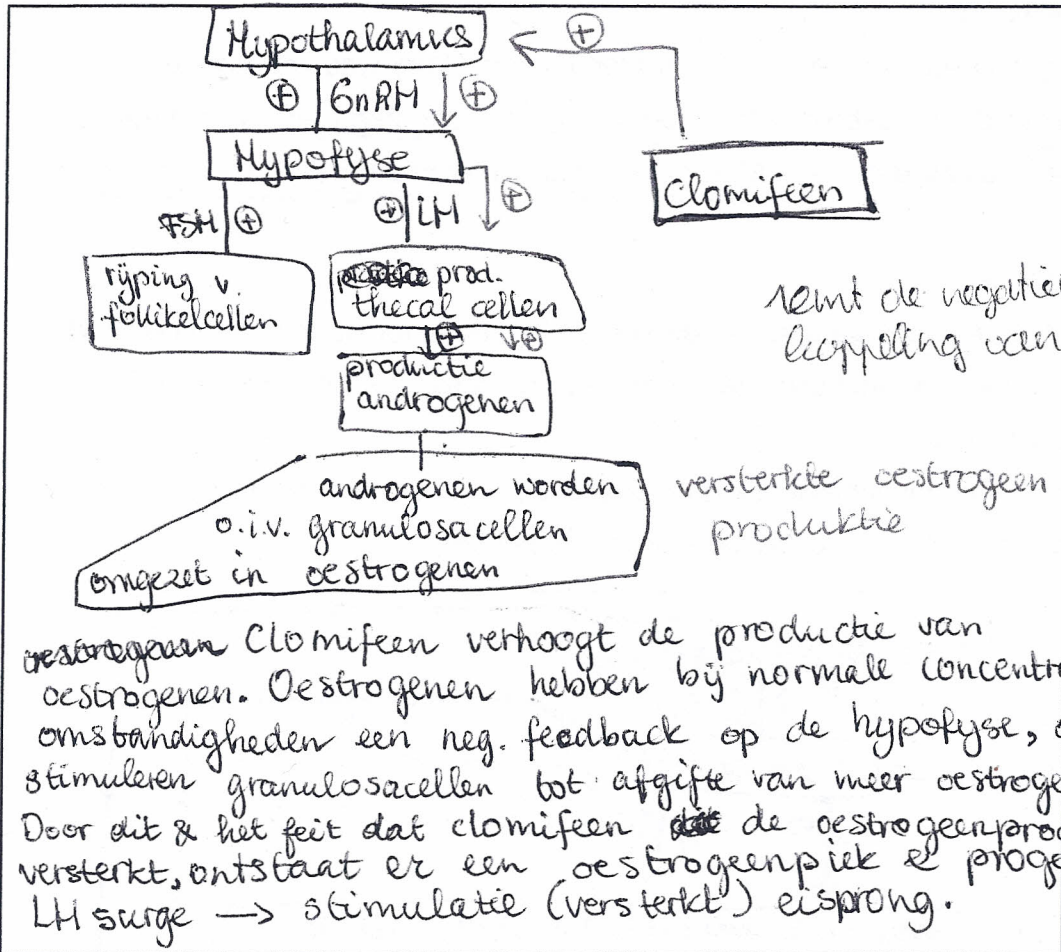
In overleg met de arts besluiten Harry en Petra een IVF behandeling te starten.

Hiervoor moet Petra het middel clomifeen krijgen ingespoten.

Waarom moet Petra met dit middel behandeld worden? (5 punten)

Geef aan m.b.v. een schema hoe dit middel de hormooncyclus beïnvloedt.

2



Vraag 4C:

Uiteindelijk wordt Petra zwanger. Na negen maanden komt de bevalling maar moeizaam op gang. De arts besluit Petra te behandelen met een hormoon om de bevalling op te wekken.

Welk(e) hormo(o)n(en) kan/kunnen hiervoor worden gebruikt? (5 punten)

Oxytocine, prostaglandines & oestrogenen

4

Vraag 4D:

Na een moeilijke bevalling, wordt Joost geboren. Petra besluit borstvoeding te geven aan Joost. Vrouwen die borstvoeding geven zijn vaak verminderd vruchtbaar. Geef aan hoe dit komt. (5 punten)

0 ~~Om abortus~~ worden er stressprikkelen "begeleiden" tot het menselijk brein, $[Ca^{2+}]_{plasma}$ van deze vrouwen daalt door borstvoeding, als gevolg worden osteoclasten geactiveerd o.i.v. cortisol. Cortisol heeft negatieve effect op hypothalamus/hypofyse waardoor oestrogenproductie tijdelijk wordt stilgelegd. \rightarrow onvruchtbaar.

Vraag 4E:

Petra wil niet nogmaals zwanger worden. Om er zeker van te zijn dat ze niet zwanger wordt, wil ze anticonceptiva gaan slikken. Ze overlegt met de verloskundige. De verloskundige vertelt dat Petra niet de combinatiepil mag slikken terwijl ze borstvoeding geeft. Deze anticonceptiepil beïnvloedt de melkproductie. Geef hiervoor een verklaring. (5 punten)

5 Combinatiepil remt de hypothalamus. Door deze remming wordt afgifte v/h prolactine releasing factor ook geremd. Hierdoor wordt adeno-hypofyse ook niet meer gestimuleerd om prolactine vrij te geven, als gevolg krijg je dat melkklieren geen melk meer produceren.