

## Samenvatting van toxische Stoffen

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met inwerking op huid en mucosae</b>				
<i>Etsende zuren</i>				
<i>Etsende alkaliën</i>				
<b>Nitreuze gassen</b>	NO <sub>2</sub> , NO, N <sub>2</sub> O <sub>3</sub> , N <sub>2</sub> O <sub>4</sub> ; industrie, onvolledige reductie van nitraten (silo's), pensmaag	<b>1)</b> NO <sub>x</sub> +H <sub>2</sub> O --> HNO <sub>3</sub> of HNO <sub>2</sub> , etsing van AHS; <b>2)</b> NO (lachgas), narcose; <b>3)</b> verbinding met alkaliën: nitrieten, hoge conc: VD en shock, lage conc.: methemoglobine vorming	irritatie van slijmvliezen, methemoglobinemie, cyanose, verstikking, narcose	als longletsels zijn opgetreden is een therapie niet meer zinvol, anders ondersteunend: AB, corticos, cardiotonica en diuretica
<b>Chloor en verbindingen</b>	desinfectantia (bv.hypochlorieten: NaOCl, CaOCl <sub>2</sub> ), chloorgas	<b>lokaal:</b> sterk oxydatief, vormt HCl samen met water; <b>resorptie van Cl<sup>-</sup>:</b> heeft een sterke thioprievende werking: inhibitie van enzymatische oxydatiereductie systemen; <b>gastro-intestinale reactie</b>	AH-problemen, afname van het cellulair metabolisme, gastro-intestinale reactie (necr. gastro-enteritis)	
Fosgeen	COCl <sub>2</sub> (carbonylchloride) --> CO <sub>2</sub> + HCl	longirritatie en beschadiging van alveolair epitheel en capillairen	bronchopneumonie	
Yperiet, Lewesiet	dichloordiethylsulfide (mosterdgas)	HCl vorming: werkzaam op longslijmvliezen en huid	blaasvorming van de huid en mucosae, etsing AH stelsel, beendermergdepressie, beschadiging lymfwegen na resorptie	
<b>Koper - Acute vergiftiging</b>	alleen zouten zijn giftig, metallisch koper niet; Cu-bevattende geneesmiddelen (groeipromotor), CuSO <sub>4</sub> : Bordelese pap (fungicide), kopernaftenaat (houtbewaringsmiddel)	<b>lokaal (GI):</b> irritatie, verhoogde motiliteit, prikkeling van vagus - reflectoire bradycardie - shock; <b>resorptie:</b> VD (vaatverlamming) - BD daling - shock	vooral het schaap is zeer gevoelig; donkergroen gekleurde faeces en urine, gestold bloed, stuwing GI kanaal; <b>diagnose:</b> Cu <sup>++</sup> bepaling in faeces en/of urine en/of maaginhoud, chronisch: lever, nier	kaliumferrocyanide 1% (oraal): koper wordt gefixeerd met afsplitsing van K <sup>+</sup> ; Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> 25% oplossing I.V. 10mg/kg; hyperacuut: dier doen braken!
<i>Chloronaftalenen</i>				
<i>Hexachlorobenzeen (HCB)</i>				
<i>Moederkoorn</i>				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Fotosensibiliserende planten:</b> Senecio spp., Boekweit, Brassica spp., Hypericum perforatum	<b>directe</b> (bv.fagipyrine, hypiriscine) of <b>indirecte</b> (hepatogeen) huidbeschadiging (zie lijst in cursus, p.63)	activatie van chemische toxines door UV stralen - fotosensibilisatie	niet gepigmenteerde huddelen vooral bij herbivoren, roodheid en oedeem - necrose en vervelling.	
Secundaire toxiciteit van Cruciferen (Brassica var.)	zwarte mostaard (Brassica nigra), witte mostaard (Brassica alba), raapzaad (Brassica napa), koolzaad (Brassica campestris); bevatten mostaardolie glycosiden en enzymes	olie-houdende zaden worden geplet - residues: hydrolyse van glucosinolaten door enzymen (thioglucosidase of myrosinase): R-isothiocyanaat (mostaardolie), R-nitrile, R-thiocyanaat	<b>lokaal:</b> GI kanaal: etsing, koliek en diarree, huid: irritatie; <b>resorptie:</b> lever degeneratie, icterus; <b>eliminatie:</b> nefritis, albuminurie en hematurie; <b>specifiek:</b> hemolyse (B.oleracea), thyroid remming (B.campestris), methemoglobine (B.napa).	
<b>Thallium</b>	insecticide, rattengift, mologift, gevoelig: varken en KHD, blauw-groene korrels; bijproduct bij ijzer, cadmium en zinkwinning; gebruikt als katalysator; sulfaat en acetaat: eenwaardig; driewaardige vorm in vivo niet actief; letale dosis: 10-25 mg/kg	orale opname: GI irritatie, snelle resorptie: systemische effecten na latentietijd: <b>1)</b> blokkeert zwavelhoudende-enzymen: stimulatie van membraan ATP-ase <b>2)</b> interfereert met K+ transport <b>3)</b> sympaticus stimulatie	<b>1)</b> algemeen celgif: degeneratie vnl. In hart, lever en nier <b>2)</b> accumulatie van Tl+ in K+ rijke weefsels: spier en zenuwcellen: polyneuritisch syndroom: zenuw- en psychische stoornissen <b>3)</b> tachycardie, BD stijging, obstipatie, haaruitval (perifere VC) --> <b>Uitscheidingstoxicose ; Details symptomen</b> (acuut, subacuut, chronisch): P.68!	<b>Diagnose:</b> GI verschijnselen, huidletsels, typische roodheid mucosae <b>Behandeling: 1)</b> Chelatatie met difenylthiocarbazon (dithizone) - nooit bij kat! -hond: Zn-depletie <b>2)</b> parenteraal K+ <b>3)</b> kaliumferroferricyanide (Berlijns blauw), uitwisseling met K+ --> nooit samen met 2)
<b>Giftstoffen met een invloed op het bloed en zijn functie</b>				
<b>Lood</b>	invloed op bloedcomponenten wordt vooral bij chronische intoxicaties gezien (zijn zelden)	interferentie met de heamsynthese door: SH-binding, competitie met andere metalen (Cu, Fe); <b>1)</b> remt delta-aminolevulinezuur-dehydratase <b>2)</b> remt coproporfyriogeen oxidase <b>3)</b> remt ferrochelatase	<b>1)</b> verhoogde uitscheiding van delta-ALA (diagnostiek) <b>2)</b> remming van myo- en hemoglobinesynthese <b>3)</b> opstapeling van protoporfyrine (Zn-protoporfyrine = biomerker)	

## 06-049Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Chloraten</b>	vooral natriumchloraat, niet-selectief herbicide, smakkelijk voor KHD!	<b>1)</b> snelle resorptie uit GI kanaal <b>2)</b> bloedbaan, RBC: methemoglobine en hemolyse (denaturatie vd erythrocyten membraan), vorming van methemoglobinecilinders: nier en milt	<b>1)</b> irritatie: koliek en bloederige diarree <b>2)</b> weefselanoxie (prim.doodsoorzaak, als 70% van haem bezet), anemie en uremie; <b>Typisch:</b> chocoladekleurig bloed, organen en spieren, erosies GI kanaal (lebmaag en duodenum), zwelling lever en nier (nefroze) (chronisch )	<b>DD:</b> nitrietvergiftiging: veel minder GI verschijnselen, nierbeschadiging en hemolyse; Is zeer weerstandig aan therapie (eventueel methyleenblauw)
<b>Nitraten en nitrieten</b>	kunstmeststoffen en bio-industrie (kaasbereiding en pekelsouten); <b>Herkauwers:</b> accumulatie in planten, in najaar, opname wordt bevordert door zure grond en lage gehalten aan molybdeen, zwavel en fosfor. NO <sub>3</sub> - --> NO <sub>2</sub> - resorptie --> NH <sub>4</sub> (snelheidslimiterende stap); <b>Monogastrica:</b> rechtstreeks vanuit voeder of drinkwater (varkens en pluimvee).	verhoogde toxiciteit: hoge inname over korte periode, onervoeding, vertraagde pensfunctie, koolhydraatarm dieet; kunnen placenta barriere passeren!; <b>Hyperacuut:</b> massal opname en resorptie: VMC verlamming en inwerking op gladde spiercellen van bloedvaten. <b>Acuut:</b> omzetting van Hgb <sup>++</sup> naar methHgb <sup>+++</sup> en Fe <sup>++</sup> naar Fe <sup>+++</sup> . <b>Subacuut:</b> NO <sub>2</sub> -: licht irriterend voor SVS	<b>Hyperacuut:</b> VD en hypotensie - plotse dood. <b>Acuut:</b> weefselanoxie (vermindering van toxiciteit door compensatoir mechanisme in RBC: ferri-Hgbreductase). Dyspnee, cyanose, incoördinatie, convulsies, paralyse, coma. <b>Subacuut:</b> irritatie maagdarmmucosa, braken, diarree, koliekverschijnselen	<b>DD:</b> methHgb: chloraten, sulfas; stoornis in O <sub>2</sub> verbruik: cyanide, H <sub>2</sub> S, Co (kersrood); hemolytische giftstoffen: Cu (hemolyse); O <sub>2</sub> gebrek door opstapeling in splanchnicusgebied: hypotensie door VMC onderdrukking (alpha-lytisch); <b>Diagnose:</b> onstolbaar gemaakt bloed: spectrofotometrie op methemoglobine, bepaling nitrietgehalte. <b>Behandeling:</b> 1-2% methyleenblau oplossing IV (dosis en werking p.77)

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Koper - Chronische vergiftiging</b>	Voederadditieven, fungiciden, bemesting met varkensgier, industrie (uitwasemingen), voeders met tekort aan molybdeen; Toxiciteit: <b>1)</b> acetaat > sulfaat > oxide <b>2)</b> Herkauwers: Molybdeen, Niet-herkauwers: Zn en Fe, veel Ca <sup>2+</sup> laat Zn dalen!, hoog EW gehalte (Cu bindt met S-houdende AZ); <b>3)</b> wateroplosbaar > vaste vorm <b>4)</b> herkauwer > niet herkauwer	metallisch Cu - oxidatie - Cu <sup>++</sup> - binding aan ceruloplasmine - opstapeling in lever (Cu-albumine-Mo-complex) - uitscheiding via gal, enteropathische kringloop - hepatotoxiciteit en acute hemolytische crisis (drempel van leveropstapeling bereikt) . <b>Fase I: a)</b> onderdrukking leverenzymes (metabole onderdrukking) <b>b)</b> lysosomale beschadiging: hydrolatische enzymen: icterus en Cu <sup>++</sup> vrijstelling; <b>Fase II: a)</b> MetHgb vorming en binding aan SH-groepen (gluthatione) <b>b)</b> remming van membraan ATP-ase RBC: hemolyse <b>c)</b> bilirubinemie: icterus <b>d)</b> vorming van hemoglobine cylinders: oligurie en anurie: nierblokkade	<b>Schaap:</b> spierzwakte en anorexie: cachexie, hemoglobinurie, icterus (lever: geel en broos), bij acute crisis: gaat gepaard met dyspnee en shock, dood binnen 2-3d. <b>Andere diersoorten:</b> uitsluitend lever- en nierinsufficiëntie, wel icterus maar geen hemolytische crisis.	<b>Diagnose:</b> levend: bloed Cu of leverbiopsie (beter!); Post-mortem: lever-en nier Cu gehalte; <b>Behandeling:</b> bij acute uitbraak vaak geen behandeling meer mogelijk bij schaap, ev. Ammonium tetrathiomolybdaat I.V. of S.C; Bij kans op Cu-intoxicatie: combinatietherapie ammoniummolybdaat en Na-sulfaat, gluthation-precursoren
<i>Wonderboom (ricinus communis)</i>				
<b>Adelaarsvaren</b>	Bladeren zijn het meest giftig. Hooi blijft giftig! "bracken disease" ; herkauwers (rund, schaap): veroorzaakt door ptaquiloside (sesquiterpeen glycoside), wordt in alkalisch milieu omgezet in een diënon	<b>1)</b> Thiaminsae: afbraak van vit.B1; <b>2)</b> aplastische anemie factor (onderdrukking van beenmerg): hemorrhagisch syndroom (rund, schaap); <b>3)</b> cyanogenetisch glycoside (purnasine); <b>4)</b> hematurie factor (door beschadiging van mastcellen in capillair endotheel: histamine en heparinoïde stof): gestoorde bloedstolling (rundvee); <b>5)</b> carcinoogene factor: tumoren in urineblaas en SVS	<b>1) voorafgaand:</b> vermagering en slijmsekretie muil/neus (pathognomonisch) <b>2) acute fase: a)</b> enterale type: volwassen rund, enteritis met bloedklonters, terminaal hoge koorts; <b>b)</b> laryngeale type: kalveren, oedeem larynx, verhoogte temperatuur, dodelijke afloop; <b>c)</b> schaap: veel minder gevoelig, hemorrhagisch syndroom met leucopenie en thrombocytopenie	<b>Behandeling:</b> batylalcohol (Vit.B1 behandeling heeft alleen bij niet herkauwers zin).
<b>Beuk (Fagus sylvaticus)</b>	bij persen komt fagine vrij. Is een soort saponine (geeft hemolyse). Bevat ook: thiaminasem polyfenolen en looistoffen. Beuknoten bevatten: gamma-glutanylfenylalanine en willarddine	paarden zijn zeer gevoelig, volwassen runderen en wilde dieren minder. Bladeren zijn minder toxisch! (vooral koeken en noten)	koliek door beschadiging van darmwand, later gevolgd door convulsies	

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Eik (Quercus robur)</b>	Zowel blad en eikel zijn toxisch, vooral in warme zomers bij overvloed. Vee en wilde zoogdieren eten het slechts met mate. Rund, schaap en paard zijn het gevoeligst, varkens verdragen het goed.	<b>1)</b> tannine of looizuur: irritatie van het SVS <b>2)</b> tannine wordt omgezet tot pyrogallol: sterk bloedgift.	opgemerkt da latentietijd: <b>1) atypische symptomen:</b> lusteloosheid, anorexie en constipatie, soms gevolgt door diarree <b>2) later:</b> anurie en bloedrige urine, ataxie; <b>Postmortem:</b> gastro-enteritis en/of glomerulo-nefritis, typisch voor paard: <del>mondulceraties en farngitis</del>	
<b>Nachtschadenfamilie (Solanaceae)</b>	<b>Solanine:</b> Solanum nigrum (zwarte nachtschade), Solanum dulcamara (bitterzoet), Solanum lycopersicum (tomaat), Solanum tuberosum (aardappel). <b>Schema en giftige plantdelen: p.93-94</b>	solanine wordt gesplitst in hemolytische werkzame basische saponinen: solanidine, en een suiker (solanose).	<b>1)</b> direct irriterend effect (GI kanaal): epitheliale necrose van de maagwand en duodenum, vooral bij de aardappel, soms een chronische intoxicatie bij herhaalde opname (rund, varken)rund: ulceratieve stomatitis en vesiculair eczeem (dermatitis) <b>2)</b> na resorptie: hemolyse van RBC, remming van Ach-esterase <b>3) a)</b> eerst excitatie, dan depressie, <b>b)</b> cardiovasculair: hartstilstand	
<b>Bingelkruid (Mercurialis)</b>	M.perennis: in bossen en kreupelhout; M.annua: langs graskanten en velden, zaad en wortels zijn toxisch. Bestanddelen: mercurialine, blauwzuurglycosiden, hermidine	<b>1)</b> lokaal etsende werking in het gastro-intestinaal kanaal <b>2)</b> lyse van de RBC <b>3)</b> depressie van het CZS <b>4)</b> levernecrose en nierdegeneratie; Vooral rund en schaap zijn gevoelig. Intoxicatoe wordt bijna uitsluitend waargenomen na voederen van gemaaid gras (zelden spontane opname van het <del>bingelkruid</del> )	bleke mucosae, icterus, rode tot bruine urine, lusteloosheid, bloed: dun vloeibaar en bruinverkleuring, pijnlijke urinelozing (rode kleur), obstipatie, gevolgd door diarree	
<b>CO (koolstofmonoxide)</b>	kleurloos, smaakloos, reukloos en niet-irriterend gas en lichter dan lucht. Door onvolledige verbranding van koolstofverbindingen bij onvoldoende O2 toevoer. <b>Toxiciteit afh.van:</b> CO gehalte, hemoglobine gehalte, intensiteit van de AH of ademvolume, diersoort, O2 behoefte in de weefsels	<b>1)</b> CO heeft 250-300x grotere affiniteit voor Haem dan O2 - carboxy Hgb <b>2)</b> door continue CO2 afgifte: verminderde prikkeling van AHC - resp.alkalose <b>3)</b> eliminatie van CO enkel door uitademing (t1/2=4h) <b>4)</b> sec.binding van CO aan myoglobine en cytochromoxydase	<b>Hyperacuut:</b> medullaire paralyse met plotse dood tot gevolg; <b>Acuut: a)</b> onrust en excitatie door traag ontwikkelende hypoxie (VD die niet gecompenseerd wordt, bewusteloosheid komt voor dyspnee <b>b)</b> paralyse (hersenenbeschadiging); Chronisch: alleen bij mens: neuritiden; <b>Letsels:</b> helrood bloed!!	<b>Behandeling:</b> mengsel O2/CO2 (95/5%); door toevoegen van CO2 wordt de pulmonaire excretie van CO bevorderd. Geen CO2 gebruiken in geval van metabole acidose!
<b>Giftstoffen met tot gevolg een remming van de bloedstolling</b>				
<i>Fluor</i>				

## 06-049 Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>4-OH-Coumarine derivaten</b>	witte honingklaver (Melilotus alba), rodenticiden, <b>1e generatie:</b> warfarine, coumatetralyl, <b>2e generatie:</b> difethialon, difenacoum, brodifacoum, bromadiolone, flocoumafen, coumarine, dicoumarine: Toxiciteit: cumulatief effect, interacties, vit.K deficiëntie, leverinsufficiëntie, farmaca (corticos, pyrazolonen), diersoort: Va > rat > Ho > Pa > Vo, opname van kregen is alleen toxisch bij 2e generatie producten, eenmalige kleine hoeveelheid is meestal niet toxisch.	<b>Acuut:</b> eenmalige massale dosis: capillairwand beschadiging --> VD en collaps: bloedingen; <b>Chronisch:</b> a.beschadiging van de capillairwand b.stoornissen in de bloedstolling door in competitie gaan met Vit.K: <b>b1:</b> synthese van prothrombine, <b>b2:</b> apo-enzymes bevatten receptoren voor vit.K transport	Treden pas op na latentietijd. Prothrombine moet eerst uitgeput zijn: t1/2:4-72u. Apathie, spierzwakte, bleke mucosae (anemie), hematurie, bloederige diarree, bloeduitstortingen (huid en farynx), shock.	<b>Diagnose:</b> bepalen van bloedstollingstijd en opsporen van 4-OH coumarines in lever en maaginhoud. <b>Behandeling:</b> <u>Vitamine K1:</u> 2,5-5mg/kg S.C. bij KHD (acuut). Onderhoud: oraal 2,5-5mg/kg over 2 toedieningen per dag, 2-3w. (langwerkende zelfs langer). Herhaal PTQuick 48u na stoppen Vit.K1 toediening. GHD: 0,5-1mg/kg S.C., oraal minder gunstig. <u>Vitamine K3</u> (menandione): wateroplosbaar, minder goed. Eventueel <b>bloedtransfusie</b> .
<b>Inaandionverbindingen en andere rodenticiden</b>	Muskusratverdelgers: difacinon - chlorofacinon	toxiciteit is lager dan van 4-OH-coumarines		Vit.K1 (zie 4-OH coumarines)
	ANTU (Alfa-naftyl thioureum)	van ratten alleen nog bruine rat gevoelig, wel giftig voor andere diersoorten (paard, pluimvee)	verhoogde permeabiliteit van de longcapillairen met als gevolg pulmonair oedeem	
<b>Giftstoffen met een cardio-vasculaire werking</b>				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Arseen</b>	anorganische, alifatische organische en aromatische organische verbindingen. Elementair arseen (niet giftig) wordt geoxydeert (wel giftig). <b>Etiologie:</b> voederadditieven, industrie (gassen, goudmijnen, etc.), sproeimiddelen, dipping, doping van renpaarden. <b>Toxiciteit:</b> <u>scheikundige natuur</u> (org.aromatische: groeibevorderaar, antiparasitair; anorg. en alifatische org.: vijfwaardige veel minder toxisch); <u>fysische toestand:</u> oplosbaarheid!; <u>predisp.factoren:</u> maagovervulling, continue opname van kl.hoeveelheden (tolerantie), diersoort.	<b>Absorptie:</b> huid, longen, mucosae, GI kanaal (minder goed oplosbare alleen daar). <b>Weefselverdeling: hyperacuut:</b> GI, bloed, nier. <b>acuut:</b> leveropstapeling (alleen tijdelijk), biotransformatie, omzetting van 5 naar 3-waardig. Metabolisatie tot elementair arseen. <b>chronisch:</b> opstapeling in beenderen, haren en gekeratiniseerde weefsels. <b>Uitscheiding:</b> As5+ in urine, As3+ in gal (vooraf metabolisatie). <b>hyperacuut:</b> feces, <b>acuut:</b> urinair, <b>chronisch:</b> andere excreta. Dringt door de placentabariere! Maar niet door de BHB. <b>Voor details in de pathogenese zie p.112!</b>	<b>1. Hyperacuut:</b> bij massale opname, capillaire dillatie en beschadiging van het endotheel - uitbloeden in de darm: BD daling en collaps. <b>2. Acuut /Subacuut: a.</b> darmwandbeschadiging: vesikels en oedeem - hemorrhagische enteritis en electrolytenverlies, gevolgen: kolieksymptomen en excitatie, later: paralyse, bij lijkschouwing: bloederige darmen. <b>b.</b> sec. leververvetting door onderdrukking van de oxydatieve processen. <b>c.</b> beschadiging niertubuli - nedrose: anurie en uremie	<b>Diagnose:</b> hevige kolieken en bloederige diarree, post mortem: hemorrhagische enteritis; vooral beeld van stuwing en bloedingen in splanchnicusgebied. Labomaterial: nier en urine, in mindere mate lever, chronisch: haren. <b>Behandeling:</b> B.A.L.(Dimercaprol) = dithiol met chelerende eigenschappen.
Arseen als dopingsagens bij renpaarden	elementair arseen (metalloide), anorganische (huidtherpaie, Fowler oplossing), organische (Na arsanilaat, Na cacodylaat, Na <sub>2</sub> -arsonoacetaat )	<b>Lage dosis: 1)</b> verhoogde secretie en absorptie in GI tract: verhoogde absorptie van nutriënten, vitaminen, mineralen, etc. <b>2)</b> eetluststimulerend. <b>3)</b> stimulatie beendermerg (RBC). <b>4)</b> verhoogde eliminatie long (expectorans). <b>5)</b> verhoging amplitude en frequentie ademhaling. <b>6)</b> vasodilatatie huid. <b>Hoge dosis:</b> lichte intoxicatie bij eenmalige toediening (4-5g As <sub>2</sub> O <sub>3</sub> po, letale dosis: 20-45g paard, Na-arseniet is nog toxischer). <b>Chronische intoxicatie:</b> chronische darmproblemen, polyneuritis, huidproliferaties, sterfte. <b>Besluit: lage dosis = doping to win, hoge dosis = doping to loose (intoxicatie)</b>		
<b>Natriumchloride</b>	Door te hoge concentratie in voeder en drinkwater (door overstromingen door zeewater). Bij simultane watertoediening minder kans op intoxicatie. <b>Pluimvee:</b> zeer gevoelig <b>a.</b> gereduceerde glomerulaire filtratie, <b>b.</b> laag plasma albumine gehalte in vergelijking met zoogdieren (0.5% letaal bij kuikens in drinkwater). <b>Varken:</b> intoxicatie bij 0.5 g/kg, andere diersoorten: 2-5 g/kg, <b>Runderen:</b> plotse sterfte.	Stoornissen in osmotische druk. Snelle resorptie en uitscheiding van het Na <sup>+</sup> ion via de nier. Onttrekken van intracellulair vocht: exsikkose van CZS, extracellulair oedeem en circulatiestoornissen.	<b>Pluimvee:</b> hevige dorst, paralyse en zwartverkleuring van de kam, <b>Varkens:</b> dorst, speekselen, excitatie, spiertremor, convulsies, blindheid, lichaamstemp.blijft normaal (DD:org. chloorinsecticiden). <b>Letsels:</b> varkens: hersenen! Oedeem en eosinofiele meningo-encephalitis (heel typisch!)	<b>Diagnose:</b> > 0.5% NaCl in de maaginhoud voor varkens. <b>Behandeling:</b> verstrekken van water (oraal, parenteraal).

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Natriumsulfaat</b>	wordt soms gebruikt als purgativum	maagdarimirritatie en Na <sup>+</sup> resorptie, geeft ook hypocalcemie door CaSO <sub>4</sub> vorming, varkens zijn bijzonder gevoelig.	hypotensie en kollaps, eventueel ook hersenoedeem, erge diarree	overmatige dosis: intoxicatie. Rundvee: vanaf 1kg, varkens: vanaf 200g
<b>Kwik</b>	<b>Transport:</b> Atmosferisch (bv.vulkaanuitbarsting), Aquatisch, Biologisch transport. <b>Vormen:</b> anorganisch, elementair, organisch, vast of opgelost. Graad van giftigheid wordt bepaald door fysico-chemische vorm: methylering (microbiologisch, fotomethylering, transmethylering) verhoogt de absorptie/toxiciteit aanzienlijk. <b>Kwikbronnen:</b> natuurlijke ontgassing, verbranding van koolwaterstoffen, kwikwinning, industriële contaminatie door papierindustrie en chlooralkali chemie, agrarische toepassingen (fungiciden), via medicatie: minder belangrijk.	<b>1. Metallisch of elementair kwik:</b> verdampt gemakkelijk - inademen - omgezet in mercurichloride HgCl <sub>2</sub> - 80% in bloedstroom (maar 0.01% via orale opname). <b>2. Anorg.Kwik:</b> mercurio-verbindingen, weinig toxisch omdat weinig wateroplosbaar (antiseptisch, antibacterieel, diuretische geneesmiddelen). mercuri-verbindingen kunnen SVS aantasten. <b>3. Organische kwik:</b> sterk lipofiel (CH <sub>3</sub> Hg <sup>+</sup> -ion), vooral inhalatie, penetratie door huid b.v. na verzeping. <b>Kwik kringloop p.124. Resorptie:</b> AH, mucosae, huid, oraal. Oplosbaar kwik wordt aan albumine gebonden in het bloed (minder goed oplosbaar). Oplosbaarheid neemt toe bij een overmaat aan NaCl. <b>Weefselverdeling:</b> SH en vet rijke weefsels (lever, nier CZS). Eliminatie gebeurt traag.	<b>1. Anorganisch kwik: Acuut:</b> etsend voor SVS door coagulatie van weefseleiwitten en vorming van kwikalbuminaten - SVS stoornissen en nierverschijnselen. Bloedbaan: bloedvatwand beschadiging. Bloeddruk daling door beschadiging van gladde spieren en histamine uitstorting uit mastcellen. <b>Subacuut:</b> Thioprief - SH houdende weefsels: weefselanoxemie en necrose van proximale tubuli door kwikalbuminen in de nier - uremie en nierinsufficiëntie - Na <sup>+</sup> /Cl <sup>-</sup> tekort in bloed. Stomatitis en gingivitis. Huid en zweet: UITSCHIEDINGSTOXICOSE. <b>Chronisch:</b> uitscheidingstoxicose en zenuwsymptomen (vooral mens). Diagnose: kwikbepaling in nierweefsel en urine. <b>2. Metallisch kwik:</b> inhalatie van kwikdampen - acute corrosieve bronchitis door denaturatie van de weefseleiwitten met vorming van kwikalbuminaten. later: centrale nerveuze effecten, tremor, exctatie. Chronisch: motorische en sensorische aantastingen. <b>3. Organisch kwik (methylkwik):</b> praktisch uitsluitend chronische intoxicaties: zenuwsymptomen.	
<b>Ionoforen</b>	<b>Preparaten:</b> Lasalocid, Monensin, Narasin, Salinomycine, Maduramycine. Als groeibevoorders verboden! <b>Gevoelige diersoorten:</b> paard en konijn, bij rund verhoogde kans op nitrietvergiftiging, bij pluimvee en varkens mogelijkheid tot interactie met tiamulin (pleuromutilin) en sulfaclozine.	Vormen complexen met ionen. Depletie van ionen in cel. Monensin: Na <sup>+</sup> en Ca <sup>++</sup> (LD50 bij paard: 2-3mg/kg!!). Lasalocid: Ca <sup>++</sup> en Mg <sup>++</sup> . Salinomycine en Narasin: K <sup>+</sup> Beschadiging van cytoplasmatische membranen: <b>1)</b> sarcolemma beschadiging - Na <sup>+</sup> en K <sup>+</sup> influx ↑ - prikkelgeleiding ↓ - hartblok. <b>2)</b> toename van catecholamine uitstorting - meer radikalen <b>3)</b> Vorming van lipideperoxiden <b>4)</b> verhoogde Ca <sup>++</sup> influx - beschadiging van mitochondriën - verminderde energieproductie. Geeft myopathie en spiernecrose.	<b>Paard:</b> anorexie en lichte koliek, vooral hartsymptomen: hartarythmieën, cardiaal oedeem, ataxie en sterk zweten, paralyse en dood. <b>Pluimvee:</b> spieratrofie, hartspierdegeneratie, nieratrofie, paralyse en Ahdepressie. <b>Rundvee:</b> gastro-intestinale symptomen, koliek, soms bloederige diarree. <b>Varken:</b> anorexie, slappe achterhand, spieratrofie, ADH depressie.	<b>Behandeling:</b> geen

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
Fluor - organische fluorverbindingen				
Zeeajuin				
Digitalisglycosiden				
Herfsttijloos				
<b>Taxus baccata (Venijnboom)</b>	<b>Sierstruik:</b> MAAR meest giftige plant in West-Europa. <b>Toxiciteit:</b> bladeren, stelen, bessen - bevatten efedrine, blauwzuur, irriterende olien en taxine.	snelle resorptie en geen accumulatie, uiteindelijke metabooliet: benzoëzuur-Normaal worden aangeboden takken geweigert door dieren!	<b>1. Hart:</b> verminderde hartsgeleiding en bradycardie: dood (diastole), <b>2. CZS:</b> ADH depressie - sec.anoxemie. Symptomen: plotse dood	<b>Diagnose:</b> botanisch onderzoek van maaginhoud. <b>Behandeling:</b> geen. <b>Opmerking:</b> bevat taxol, heeft anti-leukemische en tumorremmende werking.
<b>Japane kardinaalsmuts</b>	Bevat hartglycosiden		Speekselen en dyspnee bij schapen. Braken, waterige of bloederige diarree, circulatiestoornissen, kollaps, coma (symptomen vanaf 8-15h na opname).	
<b>Japane pieris</b>	Bevat grayanotoxines, vooral in bladeren	Binding met Na <sup>+</sup> -ion kanaal	speekselen bij geiten, braken, tachycardie, tachypnee, convulsies, ataxie (symptomen vanaf 6h na opname).	
<b>Azalea - rhododendron</b>	Familie van de Ericaceae (heidefamilie). Toxiciteit: bladeren en stengels (voederen van tuinsnoeisels). Bevat andromedotoxine		4-6h na opname hypotensie en respiratoire depressie, anorexie, speekselen, braken, diarree, spierzwakte, spiertrillingen.	
<b>Oleander</b>				
<b>Giftstoffen met een invloed op de lever en de leverfunctie</b>				
Fosfor en verbindingen				
CCl <sub>4</sub> (tetrachloorwaters of)				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Polygechloreerde bifenylen (PCBs)</b>	Zowel de plaats als het aantal van de Cl-atomen op de 2 fenylkernen (met 1 binding) kan verschillen: Congeneren. <b>Eigenschappen:</b> thermisch stabiel > 800°C; zuur, base, oxidatie, hydrolyse stabiel; weinig oplosbaar in H <sub>2</sub> O, laag Cl -> oplosbaar; ontvlambaarheid laag, elektrisch isolerend, lage dampspanning, goede warmtegeleiding. <b>Industriële toepassing:</b> gesloten of open systemen (p.157). <b>Accumulatie:</b> zeer stabiel, atmosferische transport, grote affiniteit voor hydrophobe media (marine voedselketen). <b>Afbraak:</b> geringe biologische degradatie, worden omgezet tot HCl bij verbranding aan hoge temperaturen, bij slechte of onvolledige verbranding: dioxines en dibenzofuranen.	<b>Toxiciteit:</b> bepaalde PCBs kunnen dioxinen imiteren in de ruimte (receptor-interactie). Imitatie is slechts mogelijk als de molecule vlak is (co-planair). Dit is slechts mogelijk (geen Cl-atomen op plaats 2 en 6). <b>A.</b> Toxiciteit zou voornamelijk berusten op de structureke gelijkheid van PCBs met dioxines. <b>B.</b> Meeste PCBs zijn gecontamineerd met sporen dioxines en dibenzofuranen. Toxiciteit afh. van: <b>1)</b> Chloreringsgraad (hoe meer, hoe stabiel), <b>2)</b> Diersoort, <b>3)</b> Positie van Chlooratomen. Kinetiek: hoge vetoplosbaarheid, goede absorptie, opstapeling in lever, geringe metabolisatie - leververgroting en enzym-inductie: metabolisatie van lager Cl. Transplacentaire passage en eliminatie via faeces en melk.	<b>Pathogenese:</b> leververgroting en enzym-inductie. <b>Acuut:</b> onbestaande. <b>Chronisch:</b> <b>Fasel:</b> leveraantasting, PCB induceren specifieke enzymen in de lever - verhoogde enzym activiteit, typische letsels: leververgroting. <b>Fasell:</b> <b>1.</b> Reproductie: versnelde afbraak van geslachtshormonen - gewijzige cyclus, embryotoxisch effect, verminderde reproductie, teratogeen effect, sterke uitscheiding via de melk, t <sub>1/2</sub> : 4-6w., vogels: accumulatie in eidooier: embryotoxisch. <b>2.</b> Hemoglobine synthese: interactie met delta-ala-synthetase - verhoogde productie. <b>3.</b> Vertraagde groei (verhoogde voederconversie). <b>4.</b> Huidafwijkingen. <b>5.</b> Tumorfoming. <b>6.</b> Immunosuppressie.	PCB contaminatie in Great Lakes en Baikal meer: stoornissen in reproductie bij vogels - cytP450activiteit ↑ - versnelde afbraak van o.a. oestradiol: latere paring en dunnere schaal - minder jongen en ook minder overlevingskans. PCB-gecontamineerd vis - verkorting van de cyclus bij vrouwen.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Dioxinen - Dibenzofuranen</b>	Verzamelnaam voor grote groep van tricyclische aromatische verbindingen met 1 of 2 O-atomen tussen de benzeenringen en gesubstitueerd met diverse halogenen (gewoonlijk chloor, soms broom). Zijn verontreinigers van PBCs. <b>Meest voorkomende:</b> TCDD (tetrachloordibenzo-p-dioxines). <b>Giftigste:</b> 2,3,7,8 TCDD (toxic equivalent:1). <b>Ontstaan:</b> bij behandeling van gechloreerde benzenen in aanwezigheid van alkaliën en bij zeer hoge temperaturen. <b>Bron:</b> 1.Verbrandingsinstallaties, 2.Industrieel afvalwater (bv. Venylchloride producten, houtbeschermers zoals pentachlorofenol), 3.Dioxine bevattende biociden (bv. agent orange)	<b>Absorptie en eliminatie:</b> wettelijk maximum in België: 5pg TEQ/g melkvet (0,005ppb). De concentratie van dioxines in de melk is sterk afhankelijk van factoren zoals de weersomstandigheden. Inname via water en lucht is te verwaarlozen, gebeurt uitsluitend via de voeding. T1/2 bij koeien ongeveer 40-50d. Ca. 40-50% van opgenomen dioxine wordt in de melk uitgescheiden. Als niet lacteren: uitscheiding via faeces. Hoog gechloreerde bifenylen hebben een hogere carry-over factor dan lager gechloreerde. <b>Concentratie in vet:</b> varken < kip < rund < schaap < geit < paard. <b>Lichaamsbelasting:</b> Fxdosisx1/2 / 0,693xVd. <b>Pathogenese:</b> Ah (arylhydrocarbon) receptor - TCDD bindt en dringt cel binnen - bindt op DNA en verstoort de transcriptie - verstoring van aanmaak van enzymen.	<b>1.</b> vermindering van de detoxificatie van carcinogenen en toxinen. <b>2.</b> vorming van toxische en kankerverwekkende epoxiden. <b>3.</b> beïnvloeding van de synthese en afbraak van hormonen zoals thyroidhormoon, oestrogenen, androgenen, glucocorticoiden. <b>4.</b> interactie met de groeifactoren - verandering in celproliferatie en celdifferentiatie. <b>LD50:</b> bv.cavia <1µg/kg (p.166). <b>Symptomen:</b> <b>Algemeen:</b> a. Lever: necrose maar zonder proliferatie van het gER (wel bij PCBs!), b. thymus: necrose met als gevolg immunodepressie. <b>Diersoort:</b> a. <b>Pluimvee:</b> "chicken oedema disease", hydropericard, hydroperitoneum, letsels: gezwollen ruwe lever en bleke nieren. b. <b>Rundvee:</b> daling van melkgifte, anorexie, cachexie, haarverlies, c. <b>Mens:</b> gewichtsverlies, spierpijn, verminderde imuunfunctie, leverdegeneratie, neurologische afwijkingen, huidandoeningen (acne, pigmentatie). Tabel met symptomen p.167.	
<b>Aromatische koolwaterstoffen</b>	org.verbindingen komend van benzeen. Teerderivaten (herstelling van kolen en olie). Fracties: 1. lichte olie: benzeen, toluen, xyleen, alleen lichte accumulatie in milieu. 2. half-zware olie: fenolen, naftaleen, cresolen. 3. zware olie: antracenen, benzopyrenen (PAKs), geen acute toxiciteit, wel carcinogene werking. 4. Pitch of koolteer: werdt vroeger aangewend voor teerbedekking van stalvloeren. PAKs: opgebouwd uit twee of meer aromatische zesringen, benzopyreen is belangrijkste en meest carcinogene.	a. organische solventen: bij hoge concentraties interactue met de neuronen, narcose en dood. Acute toxiciteit is gering. b. koolteer: teerbedekking of teerpapier, vooral varkens zijn gevoelig (oraal). c. PAKs: komen oa. Vrij bij afvalverwerking en verbranding van steekoolproducten (barbecue bv.). Kunnen belangrijke milieucontaminanten zijn. Gereglementeerd voor drinkwater, gerookte vleeswaren en waren behandeld met natuurlijk rookextract.	Specifieke toxiciteit van organische solventen: hematopoietische toxiciteit, anemie, leukemie, trombopenie, hepatotoxiciteit(anorexie, depressie, anemie en levernecrose), neurotoxiciteit (fenolen), steriliteit, carcinogene werking (tumoren thv AHS).	
<i>Phalloides</i>				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Seneciosis</b>	Senecio jacobea (Jacobskruid), Senecio vulgaris (klein kruiskruid), Senecio aquaticus (waterkruiskruid). Bevinden zich vooral in velden langs water- en wegranden, natuurgebieden. Dieren mijden deze planten. Vooral hooi gecontamineerd geeft aanleiding tot intoxicatie. Acute intoxicaties zijn zeldzaam. Schapen, Geiten en konijnen zijn weinig gevoelig.	Zijn esters van nectinebasen (alkaminen) waarvan 1 of 2 OH groepen veresterd zijn met necinezuren: Noodzakelijk voor hepatotoxiciteit. Dit is een oxidatief proces door mixed function oxydase: pyrrol metabolieten welke zeer reactief zijn worden gevormd (bio-activatie). Door de oxygenatie van necinebase tot reactieve pyrrolverbinding: die geeft een zuur af waardoor een alkylender karakter ontstaat.	Pyrrol metabolieten hebben cytotoxische en anti-mitotische activiteit. <b>Gevolg:</b> megalocytose, "veno-occlusive disease", portale fibrosering en galgangenproliferatie: hemorragieën, necrose en cirrhose. <b>Tenslotte:</b> gegeneraliseerde fibroses. Langdurige toediening: leverkanker. <b>Symptomen:</b> spierzwakte, loomheid, kolieken en bij paard vooral excitatie. Gevolgd door slaperigheid en moeilijke gang. Vermagering en anorexie. Rundvee: slechte eetlust, vermagering, dalende melkgifte (laag gehalte EW en vet), aanhoudend persen, rectum prolaps. Leverbeschadiging geven CZS stoornissen en zonnebrand.	Paard: methionine 10-15g in 1 liter 10% glucose-isotonische NaCl.
<i>Lupinen</i>				
<b>Mycotoxinen</b>	Zowel nuttige als schadelijke effecten. Toxinen gevormd door schimmels - Aspergillus, Penicillium en Fusarium. Toxinevorming hangt af van plant, klimaat, landbouwpraktijk, etc.	Preventie, na de oogst: bewaaromstandigheden! (vocht < 14%, O <sub>2</sub> < 0,5%, mycotoxine-binders: adsorbentia zoals bentoniet, actieve kool, silica klei, glucmannan. Fysische controle: screening op gebroken of afwijkende korrels. Voor de oogst: variëteit, bemesting, rotatie, irrigatie, zaaitijdstip, insectenbestrijding, gewas dichtheid, oogsttijdstip, onkruidbestrijding, apparatuur oogsten	<b>Varken:</b> daling gewichtsaanzet, verhoogde voederconversie, fertiliteitsstoornissen, huidaandoeningen. <b>Pluimvee:</b> groeivertraging, "vette lever", verminderde eischalkwaliteit, slechte karkaskwaliteit. <b>Rundvee:</b> verminderde melkgifte, fertiliteitsstoornissen, mastitis, ketonurie. <b>Paard:</b> neurotoxisch syndroom. Lage gehalten: immunosuppressief.	<b>Staalname:</b> 100-tal subsamples bij laden of lossen, 10-20kg voor granen, 3-5g voor kl.graansoorten, eventueel drogen voor transport, in papieren of katoenen zakken, invriezen stopt schimmelgroei, drietal sub-samples voor analyse.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Aflatoxinen</b>	Aspergillus flavus, A. parasiticus, A.clavatus. <b>PF:</b> 30-37°C (rijpen van de mais) en beschadiging van de maiskorrels. <b>Bronnen:</b> aardnoten, maïs, oliehoudende zaden en veevoedergrondstoffen afkomstig uit tropische en subtropische gebieden. <b>Gevoelig:</b> Pluimvee, varken, jong rundvee, forel. Bij alle dieren vooral jonge dieren gevoelig. Schapen zijn tamelijk resistent. Wordt versterkt door riboflavine en laag EW.	<b>Toxines: B1:</b> meest toxisch en carcinogeen. <b>B2:</b> minder toxisch (dihydroderivaat), potentialiseerd B1. <b>G1 en G2:</b> groen fluorescerend, iets minder toxisch. <b>Cyclopazonzuur:</b> sterke inhibitor van CYP450, neurologische symptomen en chondrotoxiciteit. <b>Toxicokinetiek:</b> Orale beschikbaarheid: 100%, na opname is er bio-activatie (8,9 epoxidatie), hydroxylatie, O-demethylatie, reductie en conjugatie via glutathione en UDPGZ. Eliminatie via nier, gal en melk. Aantoonbaar in melk: M1 en M2.	<b>A. Specifieke toxiciteit (Fase I):</b> 1. remming van de leverenzymen door vorming van metabolieten. 2. 8,9-epoxidatie (bio-activatie): vorming van dihydrodiolverbindingen met uitputting van glutathionmoleculen (cyteïne werkt beschermend, is voorloper van glutathion). Ontstaan van convalente bindingen en alkylatie van voornaamelijk hepatisch RNA/DNA: 3. biliaire en urinaire uitscheiding van B1 en metabolieten. <b>LEVERBESCHADIGING:</b> centrolobulaire necrose, icterus. <b>B. Specifieke toxiciteit (Fase II):</b> 1. Remming van het RNA polymerase door B1 en zijn metabolieten. Gevolgen: a.remming van de EW-synthese. b.anti-mitotische activiteit, vnl.thv levercellen: MEGALOCYTOSE. <b>b1:</b> hepatocytdegeneratie, macroscopisch: parenchymateuze degeneratie. <b>b2:</b> GALGANGENPROLIFERATIE. <b>b3:</b> leverfibrose. 2. Immunologische depressie: Algemeen kenmerk van de specifieke toxiciteit: teratogeen, mutageen, carcinogeen.	
Aspergillus flavus en parasiticus	<b>Typische letsels:</b> Nodulaire hyperplasie, galgangenproliferatie, bloedstollingsstoornissen	<b>Acuut:</b> Uitsluitend bij massale opname, anorxie, depressie, bloederige faeces en snelle dood. Acute leverceldegeneratie. Icterus en verminderde bloedstolling.	<b>Chronisch:</b> 1. Atypische verschijnselen: productiedaling, groeivermindering, verhoogde leverenzymen, immunosuppressie, carcinogene werking. 2. Diersoortverschillen: <b>Kalf:</b> persen, tenesmus, rectum prolaps, icterus, blindheid. <b>Biggen:</b> icterus, huidaandoeningen en spierzwakte. <b>Pluimvee:</b> krampen, verminderde eiproductie. <b>Eenden:</b> bloedingen, blauw-paarse verkleuring. <b>Kalkoenen:</b> verlamming en CZS stoornissen.	<b>Behandeling:</b> Vitamine K1, EW-rijke voeding, cysteïne. <b>Diagnose:</b> Scheikundig onderzoek van voeder op aflatoxine, max. 20µg/kg aflatoxine B1.
Aspergillus clavatus	Contaminant van gekiemde mout. Neurotrope mycotoxicosis. Geeft brouwerslong (allergische alveolitis). Vooral bij herkauwers.	Musculaire tremor, hypersensibilisatie, incoördinatie, ataxie, anorexie en paralyse	neuronale degeneratie	<b>diagnose:</b> mycologisch onderzoek
<b>Sterigmatocystine en derivaten</b>				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Vomitoxine (DON) en Trichothecen toxicose</b>	Fusarium graminearum, F.culmorum, F.sporotrichioides, F.poa, F.equiseti ("veld" schimmel). Toxinen: Type B trichothecenen: DON (=deoxynivalenol of vomitoxine), Nivalenol. Type A trichothecenen: 2-toxine en DAS (diacetoxyscirpenol). <b>Bron:</b> granen, maïs (wereldwijd, gematigde streken), mout, T2-toxine ook in stro/stof.	<b>Toxiciteit:</b> Inhibitie proteïnsynthese (60S subunit in eukaryote ribosomen). Vrijstelling pro-inflammatoire cytokines: IL-6 zorgt voor afname van de eetlust. Niet mutageen, niet genotoxisch. <b>Toxicokinetiek:</b> Orale beschikbaarheid: 55-80%, biotransformatie: de-epoxidatie (niet-microsomaal, afwezig bij het varken) en conjugatie via UDPGT. Excretie vooral urinair en biliaal..	<b>Symptomen:</b> Gevoelige diersoorten: varken, pluimvee, konijn, forel, paard, hond, kat. <b>A.</b> <u>DON (=vomitoxine) bij varkens:</u> braken en/of gebrek aan eetlust (acuut en zeer kortstondig). Weigeren van voeder, verminderde gewichtsaanzet, "abdominal sidtress syndrome", lichte hyperactiviteit. <b>B.</b> <u>Trichothecen T2-toxicose bij varkens, pluimvee:</u> immunosuppressie (wel IgA toename), leukopenie, locale necrose (huid: dermatitis, conjunctivitis, SVS), hemorrhagische diathese.	<b>Scheikundige analyse:</b> voeder (ev.stro), IgA in speeksel, gal.
<b>Zearalenone</b>	Fusarium graminearum, F.culmorum, F.monofiliforme ("veld" schimmel). <b>Toxine:</b> Zearalenone (=F2), optimale productie < 25°C (10°C) en 16%. Vaak simultaan voorkomen van zearalenone met DON, ook met fumonisinen. <b>Bron:</b> maïs, tarwe, maïsglutenvoer.	<b>Toxicogenetiek:</b> Orale beschikbaarheid: 80-85% bij het varken. Biotransformatie: reductie tot $\alpha$ , $\beta$ -zearalenol door hydroxysteroid reductase - omzetting tot $\alpha$ -zearalanol (zeranol) en $\beta$ -zearalanol (taleranol) - verdere conjugatie via UDPGT en sulfotransferasen. Excretie: voornamelijk urinair en biliaal (enterohpatische kringloop). <b>Toxiciteit:</b> binden op oestrogeen receptor in het cytosol.	<b>Symptomen:</b> Hyperoestrogenisme, gezwollen vulva (droog en necrose), prolaps van de uterus, rectum, vulvovaginitis, geatrofieerde ovaria. <b>Gevolg:</b> voornamelijk reproductiestoornissen. Gevoelige diersoorten: varken, schaap, hond, rund	<b>Scheikundige analyse:</b> voeder, gal. Zearalanol is een bij herkauwers effectieve groeibevorderaar. In Europa verboden.
<b>Fumonisin</b>	Fusarium monofiliforme, F.proliferatum, F.subglutinans. <b>Toxinen:</b> Fumonisine B1, B1 en B3, monofiliformine. <b>Bron:</b> maïs.	Pathogenese: 1.Inhibitie van sfinganine N-acetyltransferase in de biosynthese van sfingolipiden. 2. Toename sfinganine/sfingosine ratio (biomarker in serum, urine). Orale biologische beschikbaarheid: 3-6% bij het varken.	Symptomen: 1.Paard: equine leucoencephalomalacie (ELEM): necrose in cerebrum, somnolentie, ataxie, apathie, coma en leveraandoeningen. 2. Varken: longaandoeningen zonder koorts, longoedeem (PPE of "prociene pulmonary oedema", hydrothorax, lever en pancreasaandoeningen. 3.Kippen: minder gevoelig, bewegingsstoornissen, immunosuppressie, leveraandoeningen, verminderde gewichtsaanzet. In combinatie met anedere mycotoxines:	Scheikunde analyse: voeder, sfinganine:sfingosine ratio (Sa:So) in serum en weefsels.

## 06-049Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Ochratoxinen</b>	Aspergillus ochraceus, A. carbonarius (Z-halfgrond), Penicillium verrucosum (N-halfgrond). <b>Toxinen:</b> ochratoxine A, B en C, citrinine (toxiciteit: A > B). <b>Bron:</b> granen (tarwe, gerst, maïs), koffiebonen, noten, cacao, druiven (bepaalde rode wijnen), vlees en bepaalde worsten (mondiaal, vooral Noord-Europa).	<b>Toxiciteit:</b> orale biologische beschikbaarheid: 65%. <b>Distributie:</b> 96-99.8% plasmeproteïnebinding, OT A doet aan actieve renale resorptie (via organische anion transporter) en is substraat voor ABC transporters (ATP binding cassette). <b>Biotransformatie:</b> hydroxylatie en verdere conjugatie via glutathione en UDPGT. <b>Excretie:</b> voornamelijk urinair en biliaal (enterohepatische kringloop), melk (enkel bij monogastrica, bij rund minder dan 1%).	<b>Symptomen:</b> nieraandoeningen, atrofie van renale tubuli, interstitiële renale fibrose, polyurie, immunosuppressie, embryotoxiciteit en teratogeniciteit. <b>Gevoelige diersoorten:</b> Varken (MPN = mycotoxic porcine nephropathy), kip, forel, hond, konijn, mestkalf. OT A: carcinogeen in labodieren, humaan nierziekten (BEN = balkan endemische nefropathie). Citrinine: veroorzaakt nieraandoeningen, immunosuppressie, niet carcinogeen, wel mutageen.	<b>Pathogenese: Nier:</b> verminderde fosforylase activiteit (competitie met cAMP) - necrose van proximale niertubuli - daling van glomerulaire filtratie - meer EW en glucose eliminatie - polyurie en proteinurie. <b>Lever:</b> degeneratie - toename van ER - celnecrose - glycogeen depletie - verminderde glucose transport - uremisch koma. <b>Letsels:</b> nier (karyomegalie, renale fibrose) en leverdegeneratie.
<b>Tremorgene mycotoxines</b>	raaigraskramp, "rye grass staggers". Neotyphodium lolii (endofyt) en Penicillium spp. Toxine: lolitrem B.	Paard, schaap en rund	Staggers, raaigraskramo: ataxie, hypoactiviteit, incoördinatie, bewegingsstoornissen, spiertremoren en krampen (bij opwindings).	Schimmel ondergaat symbiose met plant (geeft bescherming tegen insecten), intentionele besmetting kan voorkomen.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met een invloed op de nierfunctie</b>				
<b>Cadmium</b>	zwaar metaal, vooral cumulatiegift door bemesting en depositie vanuit de lucht. Menselijke consumptie: 80% uit planten, 20% dierlijk. Bronnen: rotsen, vulkanische uitbarstingen, industriële verwerking ersten, vooral zinkerts, corrosie, slijtage en afval cadmiumhoudende stoffen, verbranding van fossiele brandstoffen, papier, sigaretten, mineralenmengsels.	<b>Toxiciteit:</b> meest toxisch zwaar metaal? Uitsluitend chronische toxiciteit belangrijk. Orale beschikbaar hied <5%. Vooral opstapeling in lever en nier. Gebonden aan het metallothioneïne. 90% is opgestaped (vooral niercortex en lever). Blijvend in accumulatie. Toxische effect wordt alleen veroorzaakt door vrij cadmium! <b>Meest voorkomende symptomen:</b> nierstoornissen en aantasting van beenderstelsel	<b>A. Enzymgif:</b> blokkering van alle SH-bevattende enzymen, bv. Fosfotasen en ook ont koppeling van en oxydatieven fosforylatie. <b>B. Niergif:</b> celdegeneratie van de tubuli (nefroze) - nefropathie (proteïnurie, glucosurie, amino-acidurie), verhoogde calciumuitscheiding - hypocalcemie en osteomalacie ("Itai-Itai disease). <b>C. Longen:</b> necrose van de macrofagen in de longalveollen - toename van de proteolytische enzymen - chronische bronchitis - fibrose - emfyseem. <b>D. Interactie met andere elementen:</b> bv. zink en koper: deficiëntie. <b>E. Bloedgif:</b> reductie van RBC synthese en hemoglobine, bevordert destructie van RBC. <b>F. Carcinogeen:</b> vnl.prostaat en longkanker.	Behandeling: <b>CaNa2EDTA</b>
<b>Ethyleenglycol</b>	kleurloze, reukloze en zoetsmakende vleioistof. Bronnen: autoradiatoren, bodemverwaring (varkensstallen). Kinetiek: snelle resorptie, snelle weefseldistributie (ook voor alcohol). Wordt afgebroken door de alcoholdehydrogenase.	<b>Toxiciteit:</b> bij diersoorten waar afbraak tot CO2 en H2o moeilijk verloopt - opstapeling van oxaalzuur. <b>Symptomen: 1. metabole en CZS stoornissen:</b> vorming van glycolzuur en glyoxylzuur - overmaat NAD/NADH - remming van de Krebs cyclus - melkzuur - metabole acidose: alcoholintoxicatie en krampaanvallen. <b>2. Cardiopumonair. 3. Renale aantasting:</b> heel pijnlijke nieren!	<b>Pathogenese (p.194):</b> GI prikkeling: braken. <u>Lage dosis:</u> lever - oxaalzuur - Ca+ - Ca-oxalaar - neerslag in niertubuli en hersenbloedvaten: anurie, uremie, azotemie en convulsies. <u>Hoge dosis:</u> acidose in CZS - depressie AHC en stimulatie braakcentrum. <u>Chronische fase:</u> lage Ca++ - onvoldoende contractiekracht van het hart - hartgeleidingsstoornissen en hartstilstand.	<b>DD:</b> alle nierlijden: metaldehyde, ochratoxiosis, planten die veel oxalaat bevatten. <b>Behandeling:</b> bocarbonaattoediening (IV) en osmotische diurese (mannitol), alcohol, fomepizole (4-methylpyrazole) is een competitieve inhibitor van het alcoholdehydrogenase (antigifcentrum), bruikbaar bij de hond.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met een invloed op het celmetabolisme</b>				
<b>Zwavel (S), zwavelwaterstof (H<sub>2</sub>S) en zwaveldioxide (SO<sub>2</sub>)</b>	<b>S en H<sub>2</sub>S:</b> uitwassemingen, beerputten en slecht verluchte stallen, industrieel (metaalsmelterijen, lijmfabrieken, suikerfabrieken), <b>SO<sub>2</sub>:</b> brandstoffen (mistasthma), ensilering (natriumbisulfiet, door fermentatie). Vooral door mist en bij lage atmosferische druk	<b>1. GI kanaal: a.</b> orale opname van poeder - H <sub>2</sub> S vorming in darm - irritatie, hoe fijner het poeder hoe sneller de omzetting. <b>b.</b> SO <sub>2</sub> +H <sub>2</sub> O - H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> (zwaveligzuur). SO <sub>2</sub> gas: neerslag op gras - GI irritatie. <b>2.Longen: a.</b> H <sub>2</sub> S aerogeen - irritatie - long oedeem. <b>b.</b> SO <sub>2</sub> gas inhalatie : long + H <sub>2</sub> O - vorming van H <sub>2</sub> so <sub>4</sub> en H <sub>2</sub> SO <sub>3</sub> - irritatie <b>c.</b> na resorptie: hydrosulfide radicaal (thioloprief) - blokkage van cytochromoxydase in mitochondriën - afgifte van O <sub>2</sub> verhinderd - daling cellulair metabolisme - onderdrukking van CZS	<b>1.Hyperacuut:</b> apoplectische dood (verlamming van AHC), bv. Bij afdalen in beerputten of mestkelders. <b>2. Acuut:</b> spierzwakte, dyspnee - polypnee - cyanose, krampen en convulsies. <b>3.Chronisch:</b> vermagering en vertraagde reflexen, slijmvliezen: chronische irritatie door vorming van H <sub>2</sub> S.	<b>Diagnose:</b> longoedeem, typische H <sub>2</sub> S geur (roterende eieren), groene verkleuring van bloed, ongestold bloed.
<b>Blauwzuur (HCN)</b>	Essentiële precursor in synthese van oa. AZ, etc. - KCN/NaCN - HCN (gas). Alleen de oplosbare zouten zijn giftig. Dicyaan (CN <sub>2</sub> ) - HCN. Industrieel (galvanisatie, goud-enzilverwinning, bereiding van synthetisch rubber), rodenticiden (vooral ontsmetting scheepsruimten, vroeger vossenbestrijding), planten (cynogenetische glycosiden), Toxiciteit: 2mg/kg als cyanide, 4mg/kg als glycoside (planten).	Bij massale opname (inhalatie) is er een snelle blokkage van cellulaireAH - cytotoxische anoxie - anaerobeAH - acidose (cyaancylcus: p.200). De affiniteit van cyanide is groter voor het ferri-ion aanwezig in methemoglobine dan in cytochromoxidase: cyaanmethem-complex. Verwijderen via complexering met thiosulfaat - thiocynaat is niet toxisch, uitgescheiden via long en nier - limeterende stap. Bijkomende ontgiftigingsreacties: <b>a.</b> CN- - CNO- - formiaat - CO <sub>2</sub> <b>b.</b> CN- + hydroxycobalamine - cyanocobalamine <b>c.</b> reactie met cysteïne.	Steeds acute vergiftigingsverschijnselen (geen accumulatie) vooral concentratie afhankelijk. <b>A.hoge dosis:</b> apoplectisch (rode mucosae, helrode kleur, typische geur: bittere amandelen). <b>B. Lagere dosis:</b> dyspnee, convulsies, asfyxie, treden achtereenvolgend op. TYPISCHE KERSRODE KLEUR. DD: CO, H <sub>2</sub> S (typische geur, roterende eieren), nitriet en methemoglobinemie (bruine kleur), ureum (vooral excitatie).	Na-thiosulfaat Na <sub>2</sub> S <sub>2</sub> O <sub>3</sub> toedienen, al dan niet voorafgegaan door een eenmalige injectie van NaNO <sub>2</sub> , methyleenblauw of inademing van amylnitriet. Bij lage dosissen eventueel: hydroxycobalamine. Scheidkundige analyse: verdachte water alkalisch maken met NaOH.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Cyanogenetische Planten</b>	Lijnzaad, Lauerierkers, Maniok - "Konzo disease": acute en symmetrische paraparese, Bittere amandelen, Sorghum, Cotoneaster (Voor enzymen en Glycoside zie p.205). Zowel in zaden, bladeren als wortels: enzymen en glycosiden bevinden zich in cellen. Vorming van HCN door verbrijzelen of in <i>svs</i>	Lijnzaad is enigste bij ons die regelmatig voor problemen zorgt. Toxiciteit is afhankelijk van: gehalte aan linamarine (wordt omgezet tot aceton en HCN), snelheid van opname (uitgevaste dieren), fijn meel (contactoppervlakte), t° en vochtomstandigheden (opt.:37°C en H2O), oorsprong lijnzaad en stockage (hoe langer <i>hoe minder</i> )	zie HCN vergiftiging	zie HCN vergiftiging
<b>Herbiciden</b>	Toepassingen zie p.207			
<b>Herbiciden die interfereren met de fotosynthese</b>	<i>werking nt te kennen</i>			
Bipyridylum herbiciden	contactherbiciden (paraquat, diquat), worden nt makkelijk opgenomen door de plant, sterk geadsorbeerd aan de grond. Korte werkingsduur, snelle resorptie, metabolisatie en eliminatie, geen accumulatie. <b>Oorzaak:</b> opname van vers besproeide gewassen en beoedeld drinkwater. <b>Gevoelig:</b> vissen, bijen en de mens. Diquat < paraquat (heeft affiniteit voor longen).	SVS - epitheliotroop - eliminatie - nier en long (latentietijd omdat beschadiging pas bij eliminatie optreed). <b>Mechanisme:</b> Paraquat wordt door invloed van licht omgezet in een vrij radikaal - vorming van superoxide - oxydatieve ontaarding van poly-onverzadigde vetzuren (celmembraan, mitchondriën, ER, lysosomen). Detoxificatie: katalase en SOD (superoxide dismutase, vooral actief in lever en nier).	GI (koliek en verhoogde prikkelbaarheid), nierbeschadiging (proteïnurie en uremie), longen (membranolyse van epitheel), <b>a.acuut:</b> depressie, ataxie, diarree, <b>b.chronisch:</b> dyspnee en cyanose - sterfte, <b>c.long term exposure:</b> mutagene en carcinogene werking (irreversibel).	
<b>Herbiciden die inwerken op lichtreactie II</b>	inhiberen het fotosynthetisch electronentransport welke plaatsvindt in de chloroplasten			
Ureum	derivaten van de ureumgroep, voornaamste: diuron, avtieve inhibitor van de Hill reactie.	Chemische reactie en bindingswijzen zijn niet gekend. Gevolg: inhibitie van ATP en NADPH vorming, irrversiebele schade aan het fotosynthetisch weefsel.	Zeer geringe toxiciteit voor mens en dier. Is wel in staat de schildklierfunctie te remmen. Is wel vrij toxisch voor vissen. Blijft tot 12jaar in de bodem.	
Triazines	atrazine, simazine en propazine. Vooral bij maïs en sorghum productie. Lage orale toxiciteit, herkauwers zijn gevoeliger, metabolisatie door oxydatie en dealkylatie	Inhibitie van het fotosynthetische electronentransport - geen vorming van ATP en NADPH. Gelijkaardig aan ureum. Werken allen bij licht.	weinig specifiek, spierzwakte, ataxie, verlamming achterhand, longoedeem en hydrothorax. Bij chronische toxiciteit: thyreostatische werking.	

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Herbiciden die interfereren met de plantengroei</b>	planten gebruiken hormonen die in zeer kleine hoeveelheden hun fysiologische processen controleren. Deze herbiciden storen deze homeostase, dit uit zich op het vlak van: plantengroei, celdeling en celdifferentiatie.			
Chloorfenoxyherbiciden	Hormoon-herbiciden, "Niet-toxische" organische herbiciden. Zijn in kleine dosis werkzaam. <b>A.echte chloorfenoxyderivaten, B.Benzoëzuurderivaten</b> , bv. Dicamba. Boots en auxinen (bv.indolazijnzuur) in planten na	Geen interferentie met hormonale activiteit bij de dieren. Onderdrukken de ribonucleose synthese, ontkoppelen de oxydatieve fosforylatie, toename van leverperoxisomen. LD50: 100-1000mg/kg.	<b>Rundvee:</b> anorexie, rumenatonie, diarree, ulceraties van orale mucoase, depressie en spierzwakte. <b>Varken:</b> braken, diarree, tremor en ataxie. <b>Hond:</b> braken, bloederige diarree, myotonie en paralyse achterhand.	<b>Diagnose:</b> moeilijk opspoorbaar in urine en nierweefsel. <b>Behandeling:</b> geen specifiek antidoot, symptomatische behandeling met actieve kool.
<b>Herbiciden die interfereren met de ademhaling</b>				
Dinitrofenolen				
Chlorofenolen				
<b>Herbiciden die de structurele organisatie van een plant verstoren</b>				
Chlorofyl synthese remmers	Remmen de omzetting van protoporphyrinogeen tot chlorofyl door inhibitie van protoporphyrinogeen oxydase.	bv. Nitrofen en flunipropyn, weinig toxisch		
Eiwitsynthese remmer	Glyfosfaat: blokeert een specifiek synthetase in de plant-verhindert de synthese van aromatische AZ (tyrosine, tryptofaan) in planten. Plant sterft pas na enkele weken, relatief veilig, wordt afgebroken in de bodem.	comerciele producten bevatten ook nog: surfactantia zoals polyoxyethyleneamine (POEA), anti-schuim producten, kleurstoffen	Nausea, braken, diarree, ulceraties mond mucoase, hypersalivatie, pulmonair oedeem, arrhythmie, bradycardie, hemolyse.	
Carotenoïde synthese remmers	plant kan zich niet meer tegen oxydatie beschermen	zeer weinig toxisch, zelfs voor vogels, vissen en bijen.		
Ammoniak metabolisme remmers	Glufosinaat-ammonium: blokkeren van glutamine-synthetase - inhibitie van fotosynthese. Alleen transport binnen de bladeren (contact-herbicide).	weinig giftig en milieuvriendelijk. Wordt gebruikt bij het doodspuiten van aardappelloof. Niet toxisch voor bijen.		

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met een invloed op het bewegingsstelsel en skelet</b>				
<b>Fluorosis of chronische Fluor vergiftiging</b>	<p><b>1.In de natuur:</b> bepaalde gebieden (bv. boorputten). Fluoride als dusdanig is niet giftig. <b>2.Industrie:</b> EMISSIE, Bronnen: Meststoffen, Aluminiumbedrijven, Steenbakkerijen, Staalgieterijen. <b>Typisch:</b> directe lokale oppervlakkige contaminatie - weinig opname door planten - regen !! besmetting van hooi ook mogelijk !</p> <p><b>Toxiciteit:</b> oplosbaarheid / verbinding, duur van opname, diersoort (Ru&gt;Scha&gt;Va&gt;Pa&gt;Kip), leeftijd en fysiologische omstandigheden, aard van industrie, topografie.</p>	<p><b>A.Absorptie:</b> drinkwater (meestal geen oorzaak, behalve schapen), AH (geen oorzaak), Voeder (competitie met Ca). <b>B.Distributie:</b> opstapeling in been-en tandweefsel bij geleidelijke opname in lage dosissen. Bij een acute intoxicatie vindt men fluor vooral in het bloed, urine en weke weefsels terug. <b>C.Excretie:</b> vooral via nier, weinig in de melk. <b>A.Acuut:</b> GI irritatie, calciprievie werking (remming bloedstolling, spiertremoren), onderdrukking van de enzymen (hyperglycemie en weefselbeschadiging). <b>B.Chronisch:</b> hydroxyapatiet wordt vervangen door fluorapatiet - abnormale beendervorming, mineralisatie in tanen gestoord, bij een verzadiging van skelet: stijging van F-concentratie in bloed - algemene intoxicatie:</p>	<p><b>1. Kreupelheid:</b> intermitterend en alternerend, vooral bij jonge dieren, spontane fracturen. <b>2.Skeletaandoeningen:</b> vooral aal diafyse van lange beenderen. <b>3.Tandafwijkingen:</b> uitsluitend bij jonge dieren, glazuurbeschadiging, bruin, zwart, sleet, cariës, infectie tandvlees, "mottling". <b>4.Finaal:</b> vermageren, sterke kromming rug, decubitus, varkens: nefritis (verhoogte diurese). <b>Typisch:</b> hoge urinaire F- conc.</p>	<p><b>Diagnose:</b> 1. Tandonderzoek van snijtanden - glzuurbeschadiging. 2.Kreupelheid - skelet nt meer ivoorkeurig. 3.Labo: urine en beenderen Fluor intoxicatie aantonen. <b>Behandeling:</b> geen. <b>Preventief:</b> continue toediening van aluminium lactaat/sulfaat (bv. In buurt van industrie).</p>
<b>Selenium</b>	<p>Intracellulair anti-oxydans. GHD: gronden rijk aan selenium, KHD: seleniumhoudende shampoo's (resorptie en aflikken). Toxiciteit: meest gevoelig: varken en rund. Organoselenium (planten en granen) &gt; selenaat (6+) &gt; seleniet (2+) &gt; selenide (2-). Elementair selenium is nt toxisch, gaat wel door placenta-barrière, kan teratologische en embryotoxische effecten geven.</p>	<p>Heeft invloed op weefsel glutathion concentraties (GSH). Geeft daling van GSH door stimulatie van activiteit van het GSH-peroxidase door hoge gehalten aan selenium - depletie van glutathione. <b>Gevolgen:</b> kans op peroxidatie van verschillende celmembranen en ook mogelijkheid tot vorming van toxische, carcinogene metabolieten.</p>	<p><b>1.Acuut:</b> niet-karakteristieke symptomen, AH-depressie, longoedeem en bloedingen. <b>2.Subacuut ("Blind Staggers"):</b> kalveren en lammeren, "white muscle disease", incoördinatie, spierzwakte, gezichtsstoornissen, salivatie en depressie. <b>3.Chronische ("Alkali disease"):</b> bij minder goed oplosbare organische Se verbindingen. Gelijkaardig beeld zoals bij blind staggers. Bijkomende symptomen: verlies haren staart en manen, kreupelheid (hoefmisvormingen), pluimvee: daling van het uitkippingspercentage en embryonale misvormingen, misvormingen bij foeti.</p>	<p>Eiwit-rijke voeding, Vit.E is tegenaangewezen wegen synergistisch effect, vermoeden op seleniumrijke bodem: sulfaatbemesting.</p>
<b>Osteo-Lathyrisme</b>				

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met een invloed op het centrale Zenuwstelsel</b>				
<b>Ammoniak-vergiftiging</b>				
Ammoniak	kunstmeststoffen en ammoniakgas - inhalatie: lokale irritatie en longresorptie - alkalose gevolgd door acidose - longoedeem en blokkering van <u>citroenzuurcyclus</u>		headpressing, automutilatie en paradepas	alkalose tegengaan, infuus met Na-lactaat
Ammoniumzouten	chloriden en sulfaten - lokale irritatie en resorptie (bij alkalische pH meer vorming van NH <sub>3</sub> ) - CZS.		headpressing, automutilatie en paradepas	alkalose tegengaan, infuus met Na-lactaat
NH <sub>3</sub> afkomstig uit de voeding (NPN en sojameel)	ureum, NPN - goedkope stikstofbron voor Herk. Sproeien van vloeibare meststof op fruitbomen. Overconsumptie van sojameel door herkauwers (lijkt op NH <sub>3</sub> vergiftiging). <b>Niet ruminerende dieren</b> zijn niet gevoelig (geen urease activiteit, geen alkalische hydrolyse). <b>Herkauwers:</b> ureum - urease - carbaminezuur en NH <sub>3</sub> , wordt bevordert bij alkalische pH	P.241! NH <sub>3</sub> - bloedbaan - lever. <b>Normaal:</b> uitscheiding van NH <sub>3</sub> via ureumcyclus. <b>Overaanbod NH<sub>3</sub>:</b> normale bloedpH: NH <sub>3</sub> - NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> , alkalose: NH <sub>4</sub> <sup>+</sup> - NH <sub>3</sub> - zenuwsymptomen. Geen symptomen als <3% van graanrantsoen, <1% totaal rantsoen. Er kann adaptie tot bepaald punt optreden. Pathogenese: inhibitie van Krebscyclus - anaërobe glycolyse - acidose - functionele stoornissen en convulsies - degeneratie weefsels - K <sup>+</sup> en transaminase stijging - apoplectische dood bij snelle stijging conc. (anders detoxificatie via ureumcyclus mogelijk).	<b>Sterfte door:</b> ventriculaire fibrillatie (myocarddegeneratie), hartstilstand (hyperkaliëmie), respiratoire onderdrukking. <b>A.</b> Gedragsafwijkingen (onrust, agressiviteit). <b>B.</b> Zenuwverschijnselen (tremor, hypergevoeligheid, spierspasmen). <b>C.</b> Autonoom zenuwstelsel (salivatie, bradycardie), <b>D.</b> SVS (koliek, pensatonie, tandenknars). <b>E.</b> locomotorische stoornissen. <b>Letfels:</b> weinig uitgesproken, GI kanaal: soms sterke NH <sub>3</sub> -geur bij openen van de pens, AH stelsel: longoedeem en puntbloedingen.	<b>DD:</b> arseniek (hemorrhagisch SVS), lood (blindheid bij herkauwers), org.chloorwaterstoffen (dwangbewegingen), org.fosfaatesters (parasympatische effecten). <b>Diagnose:</b> NH <sub>3</sub> in pens >800ppm, in bloed >20ppm. Pens pH. <b>Behandeling:</b> orale toediening van zuren (5% azijnzuuropl.) - onderdrukt resorptie in de pens. Arginine - omzetting van NH <sub>3</sub> tot ureum stimuleren.

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Lood</b>	<p><b>Vormen:</b> Zwavel (PbS), Carbonaat (PbCo3), Sulfaat (PbSO4). <b>Bronnen:</b> Bouwmetaal (dak, verf), Industrieel metaal (galvanisatie, pesticiden, potten), auto artikelen (batterijen, antidetonator in petrol), Huishoudartikelen (linoleum, speelgoed, behangpapier, vlessendoppen, printer ink), Sport artikelen (vissen, loodbolletjes).</p> <p><b>Toxiciteit is afhankelijk van:</b> Vorm (Acetate meest, slib het minst). Jonge &gt;&gt; adulte, Paard &gt; Rund &gt; Schaaap &gt; geit=carnivoor &gt; vogels &gt; varkens.</p>	<p>Herkauwers vooral acute intoxicaties. Carnivoren, Paarden en Vogels: chronisch. Dermaal, aerogeen en orale route. Alleen 10-20% van lood wordt oraal opgenomen (via carrier-proteinen, Ca bv.) - alleen 1-4% komt effectief in lichaam terecht. Conc.maximum: 1-2uur PO opname - 98-99% komt in RBC terecht (inhibeert de Haem synthese, inhibeert ALAS, ALAD, COPRO oxidase - anemie door RBC fragiliteit) - 93-95% in botten, Ca! (rest in zachte weefsels). Uitscheidingstoxicose (urine, zweet, melk, pancreas, speeksel, gal)! Verstoring van spiercontractie, bloeddruk, plaatjes aggregatie.</p>	<p><b>Afh.:</b> dosis, expositie tijd, leeftijd, geslacht, moment van consultatie. <b>Carnivoren:</b> anorexie, gewichtsverlies, "lood"koliek, braken en diarree, histerie, agressief, vaak grollen, ataxie, trillen, spiercontracties, tonisch klonische convulsies, blindheid, dementia. <b>Herkauwers:</b> zwarte diarree, intestinale atonie, tympanie, anaalsfincter sfincter, totale anorexie, speekselen met sialorrhoea, abdominale pijn, looien en oogrotatie, hyperesthesie bij aanraken van oor, amaurosis (verlies van zicht), convulsies, groeivertraging, anemie, vertragen van ooglidreflex. <b>Paard:</b> respiratoire dyspnee, paralyse van laryngeale zenuw, voedsel regurgitatie, lipparalyse. <b>Pathologie:</b> veel variatie!! Vaak ook niks te zien! Fatale gevallen: hepatitis, nephritis, congestieve gastroenteritis, spieren zijn bleek en gekookt aspect, myocardial, epicardiale en nieren petechiën. haemorrhagien in meningen en hersenen, hersenen oedeem. Nieren: necrose van tubules, hersenen: necrose met perivasculaire lymphocyten spots, verdunning van capillair endothelium, spongiosis, astrocytosis, microgliosis</p>	<p><b>Diagnose:</b> bloed, of lever staal (of andere organen). Belangrijk: goede homogenisatie en adequate temperatuur. Haematologie: basofiele punctatie (cytoplasmatische inclusies), normochrome of hypochrome anemie, myocystose, immature RBC. Loodcollectie in urine: IV injectie van EDTA en 24u collectie van urine. Haar of melk collectie mogelijk bij herkauwers. RX voor detectie van loodbolletjes. <b>DD:</b> BSE, Rabies, Listeriose, Aujeszky, Botulisme, Carré, Tetanus, Coccidiose, CNS tumoren, orgaanofosfate en carbamaatesters, organochloriden (lindane), convulsivas, arseen, kwik, hypoMg, hypoCa, hypoVitA. <b>Behandeling:</b> 1. Eliminatie van metaal: Mg sulfaat (laxatief,), actieve kool, tanninezuur. 2.Symptomatisch: dieet met proteïnen en calcium aanrijken, bij convulsies: diazepam en phenobarbital, hersenoedeem: mannitol en dexamthasone. 3.Chelator: Ca-EDTA, B.A.L, DMSA, Thiamine, D-penicilamine (ook chelatie van Ca en As, neveneffecten: ulceraties en proteïnurie mogelijk), calcium carbonate, andere antioxidatieve agentia (B6, Zn, Se,</p>

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Crimidine (Castrix)</b>				
<b>Alfachloralose</b>				
<b>Rotenon</b>				
<b>Pyrethroiden</b>	<i>Chrysanthemum cinerariaefolium</i> , werkzaam tegen luizen, teken, mijten en vlooien. Natuurlijke pyrethrines en cinerines. Synthetische pyrethroiden: bv. Cypermethrine, allethrine, cyfluthrine, flumethrine, deltamethrine - stabiel en lagere toxiciteit.	<b>Werkingsmechanisme:</b> daling van Na <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> permeabiliteit in de zenuwcel - hyperpolarisatie (verhoging van de prikeldrempelwaarde) - paralyse van het insect en sterfte. "Knock down" effect. Zeer giftig in aquatisch milieu. Vaak samen gebruikt met piperonyl butoxide ("enzymatische remmer").	Vergiftiging is vaak nt dosis afh.: via huid (contactdermatitis), luchtwegen (astmatiforme aanvallen), anafylactische reacties (resp.insufficiëntie), nerveuze symptomen (massale dosis) - excitatie, convulsies - paralyse - Ahdepressie. In zoogdieren: vlug onschadelijk gemaakt door hydrolyse van de esterbinding en hydroxylatie van alifatische en aromatische groepen. Katten: gebrekkige metabolisatie (lever), overmatig kwijlen, spiertrillingen braken, anorexie, dood	dier wassen met warm water, diazepam 0.5 mg/kg effect (KHD), warm houden
<b>Org.Chloorkoolwaterstoffen</b>				
<b>Hexachlorofen</b>				
<b>Strychnine</b>	Alkaloïde in de zaden van de plant <i>Strychnos nux vomica</i> (ook brucine). Moedwillige (lokaas) vergiftigingen. <b>Toxiciteit:</b> <u>Diersoort:</u> monogastrica > herkauwers. <u>Toedieningsweg:</u> parenteraal en oraal - snelle resorptie doorheen mucosae. <u>Maagvulling:</u> gevuld > ongevuld (meer kans op braken).	Zeer snelle resorptie - zeer snelle metabolisatie - snelle eliminatie GEEN ACCUMULATIE - binnen 1/2 uur symptomen - herhaaldelijke opname van sublethale dosissen binnen 24h is mogelijk zonder symptomen. Bij binding van strychnine en GABA of glycine tegelijkertijd is er inhibitie van deze neurotransmitters. <b>Hersenen en medulla:</b> excitaties. <b>Spinaal:</b> convulsies. Overwicht van extensoren op de flexoren.	<b>In volgorde van optreden:</b> zenuwachtigheid, onrust, braken, spitsen van de oren - stijfheid nekspieren en spierrigiditeit - convulsies met contracties van de skeletspieren - tetanosbeeld: opisthotonus. <b>Letsels:</b> sterke rigor mortis, verstikkingsbeeld, uitgesproken miltcontracties. <b>DD:</b> org.chloorinsecticiden, org.fosfaatesters, strychnine veroorzaakt geen epileptiforme aanvallen.	<b>Diagnose:</b> scheikundige analyse: monogastrica: maaginhoud/braaksel en urine. Pluimvee: kropinhoud. <b>Behandeling:</b> geen emetica toedienen (gevaar op uitlokken van nieuwe aanval van krampen). <b>Anti-convulsief:</b> diazepam (activatie van de GABA en glycine werking). <b>Eventueel:</b> bij erge convulsies kortwerkende barbituraten met gevaar op bijkomende AHonderdrukking.
<b>Org.Arseniekverbindingen</b>				
<b>Alcoholen</b>				

## 06-049Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<u>Eenwaardige alcoholen</u>	lokaal etsend (wateronttrekkend aan de weefsels, waarna EWdenaturatie optreedt), voornamelijk giften van het CZS (deprimerende of narcotische werking) - neemt toe met stijgende aantal C-atomen.			
Methanol CH <sub>3</sub> OH	zeer toxisch, direct effect op CZS: 100-125ml	metabolisatie is hoofdzakelijk verantwoordelijk voor zijn toxische werking	<b>A.</b> vorming van formaldehyde - blindheid (destructie van retina en degeneratie van n.opticus). <b>B.</b> Vorming van mierenzuur - acidosis.	
Ethanol CH <sub>3</sub> CH <sub>2</sub> OH	afval van brouwerijen en alcoholstokerijen, vooral inwerking op CZS	<b>A.</b> stimulatie door onderdrukking van remsystemen - reticulair activatiesysteem meest gevoelig. <b>B.</b> Onderdrukking van CZS, remming van spinale reflexen.	<b>A.</b> onrust, excitatie. <b>B.</b> spierzwakte, paralyse, collaps, ADH depressie (dood). Letsels: bloedingen in hersenen en ruggenmerg, maag- en darminhoud vertonen typische alcoholreuk	Wordt gebruikt als antidoot bij methanolvergiftigingen en ethyleenglycolintoxicatie (competitie met alcoholdehydrogenase)
<u>Meerwaardige alcoholen</u>	Toxiciteit neemt af met stijgende moleculair gewicht. Ethyleenglycol is zeer toxisch.	1.0-1.5g%: euforie, verlengde reactietijd. 2.0-2.5g%: sterke dronkenschap. 2.5-3.0g%: verlamming, hypnotische slaap. 3.5-4.0g%: hypnose, coma, dood (AH verlamming)		
<b>Aldehyden</b>	ontstaan door oxydatie van primaire alcoholen: formaldehyde (HCHO) en metylaldehyde (korrels!).	sterk lokaal etsende werking, EW-denaturatie, onverzadigde gehalogeneerde aldehyden zijn giftiger dan verzadigde en niet-gehalogeneerde, na resorptie: hypnotische werking op CZS en geven centraal nerveuze verschijnselen.		
Metaldehyde	slakkengif, blauw groene korrels: 5-6% metaldehyde. Vooral katten zijn zeer gevoelig: nystagmus.	acetaldehyde vorming in maag, verdere detoxificatie tot CO <sub>2</sub> , vermindering in gehalte GABA, convulsies.	binnen 30min-3h na inname, incoördinatie, angst, angst, hyperpnee, tachycardie, spierspasmen, tremor, convulsies, opisthotonus - AH paralyse	diazepam, herhaald om de 10min tot 3x of tot effect. ACP IM of SC
<b>Buxus sempervirens (Palmbom)</b>	alle delen van de plant zijn giftig (vooral bladeren en takken), vooral bij varkens, paard: 750g al dodelijk!	<b>Acuut:</b> buxine (alkaloïde): prikkeling van CZS - krampen, depressie, Ahparalyse; vluchtige olien: GI irritatie. <b>Subacuut:</b> digitalis-achtige werking? - dieren worden toch dood aangetroffen, enkele dagen erna, na ongejaagd te worden	GI irritatie en longoedeem	<b>Diagnose:</b> onverteerde takken en bladeren in de maag. <b>Behandeling:</b> tranquillizers
<b>Bracken Disease</b>	<i>Pteridium aquilinum</i> (Adelaarsvaren), <b>Diersoortafhankelijk:</b> <u>Herkauwer:</u> volwassen: aplastische anemie en hematurie. <u>Kalf:</u> laryngeale type. Niet-herkauwers: paard en varken - bij paard vooral een accumulatiegif	Thiaminase: afbraak van VitB1 tot thiazol en pyrimidine - zenuwverschijnselen	lange latentietijd - verminderde eetlust en slaperigheid - bradycardie en hartarythmieën. <b>Verder stadium:</b> incoördinatie, koliek (gekromde rug). <b>Finaal:</b> typische opisthotonus, agonale tachycardie	<b>Diagnose:</b> bepaling van thiamine (verlaagt) en pyruvaat (verhoogt) in het bloed. VitB1: coferment van pyruvaat-decarboxylase. <b>Behandeling:</b> alleen in aanvangsfase is een verbetering mogelijk door parenterale toediening van VitB1 mogelijk.

## 06-049Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Gouden Regen</b> ( <i>Cytisus laburnum</i> )	Na taxus de giftigste sierstruik. Cytisine is gifstof.	meestal subacute intoxicatie. <b>A.</b> lokale irriterende werking in GI. <b>B.</b> CZS werking.	Vertoont een werking zoals nicotine - excitatie en incoördinatie - verlamming en AH depressie, vooral het paard is gevoelig (fvnisch: sterk zweten).	Geen behandeling mogelijk
<b>Paardestaart of Heermoes</b>	<i>Equisetum palustre</i> (moeraspaardestaart), <i>E.arvense</i> (akkerpaardestaart of heermoes). Bevatten thiaminase (vooral <i>E.palustre</i> )	VitB1 - thiaminase - thiazol en pyrimidine	depressie van CZS - vooral paard is gevoelig - rund en schaap: melkgiftedaling, cachexie, diarree en methemoglobinemie	VitB1!
<b>Lathyrus</b>				
<b>Monnikskap</b> ( <i>Aconitum napellus</i> )				
<b>Acaciaboom</b> ( <i>Robinia pseudoacacia</i> ) (Valse acacia)	bevat in de schors tot 2% robine, een toxalbumine, toxiciteit is te vergelijken met ricine. Paard is heel gevoelig.	<b>1:</b> GI irritatie, <b>2:</b> resorptie - CZS, <b>3:</b> cardiale effecten	<b>1:</b> sterk zweten, <b>2:</b> excitatie, depressie - spierzwakte en paralyse, <b>3:</b> hartinsufficiëntie en tachycardie. Letsels: hemorrhagische darmontsteking, meestal gevolgd door lever- en nierdegeneratie.	

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Giftstoffen met een invloed op het autonoom zenuwstelsel</b>				
<b>Organische Fosfaatesters</b>	Acetylcholine-esterase remmers. Grote en meest gebruikte groep van insecticiden, acaricide, parasiticide, herbicide, ontbladeringsmiddel, anthelminticum, etc. <b>Algemene formule:</b> centraal 5waardig P-atoom, waarop dubbel gebonden O of S atoom. <b>Soorten:</b> Parathion, Malathion, Dimethoat, Dichlorvos, Trichlorvon, Phoxime. <b>Etiologie:</b> Orale opname of therapeutisch gebruik. <b>Toxiciteit:</b> grote verschillen. <b>Factoren:</b> degradatie, nevenproducten, metabolieten, (alk.pH: trichlorfon - dichlorvos), temperatuurstijging (meer), speciesverschillen (rond minder aan parathion, meer aan dimethoat), leeftijd (jonge minder aan parathion, meer aan direct actieve), geslacht (afh.van product!). Interacties tss OF, farma, leverenzymes, etc. <b>(P.292,293)</b> .	<b>Absorptie:</b> inhalatie, huid, mucosae, oraal (sommige ondergaan hydrolyse). pH afh.proces. <b>Metabolisatie:</b> activatie (parathion) of inactivatie, nauwelijks accumulatie. <b>Eliminatie:</b> vooral via nier (6-12u). <u>1.Remming van AcCh-esterase en andere choline esterasen:</u> blijvende stimulatie excitatie of paralyse. Mechanisme: p.296, 297, 299 (Anionische zijde en esterase zijde van AcChesterase,etc.). AcChesterase: hoofdzakelijk synpatisch. ButyrlChestarse: allerlei organen. <u>2."Delayed Neurotoxicity":</u> trage vorm. Vooral door tri-esters. Kip heel gevoelig, hond het minst. Degeneratie van axoon der motoneuronen (begint perifeer, opstijgend), demyelinisatie van zenuwen. Wss door vorming van een neurotoxisch complex (OF en proteinefractie die lijkt op AcChesterase en membraangebonden is). <u>3.Myopathieën:</u> langdurige overstimulatie van spieren. <u>4.Teratogene effecten:</u> nt te wijten aan AcChesterase inhibitie.	<u>1. Remming van AcCh-esterase:</u> <b>A.CZS:</b> onrust, tremor, convulsies, coma, onderdrukking AHC en VMC. <b>B.Muscarine effecten:</b> bradycardie, bronchoconstrictie, verhoogde bronchiaalsecretie, speeksel-en traankliersecretie, miosis, toename van GI tonus en peristaltiek: braken, diarree, koliek. <b>C.Nicotine effecten:</b> spierzwakte, spiertrillingen - paralyse - AHparalyse. <b>D.Autonome ganglia:</b> kunnen muscarine effecten maskeren (sympatisch) (vooral bij hoge dosis): tachycardie - bloeddrukstijging en hyperglycemie. <u>2."Delayed Neurotoxicity":</u> spierzwakte, ataxie, paralyse. <u>3. Myopathieën:</u> necrose van spieren, verlamming van AHspieren, vooral bij acute intoxicaties. <u>4.Teratogene effecten.</u> <b>Letsels:</b> weinig specifiek: longstuwing, longoedeem, typisch bij hond en duif zijn hemorrhagische enteritis, vermoeden op delayed neurotoxicity: histologie van perifere zenuwen.	<b>Diagnose:</b> Chemische analyse op fosfaatesters: braaksel, maaginhoud, kropinhoud, urine, AcChesterase activiteit in bloed. <b>DD:</b> strychnine (KHD), gechloroerde koolwaterstoffen (convulsies en temperatuurstijging). <b>Behandeling:</b> <u>Atropine</u> ¼ IV, ¾ SC of IM. <u>AcCh-esterase reactiveren:</u> PAM (pralidoxime) en obidoxime (werken synergistisch met atropine). - reageren met het OF-complexvorming, verdringen van OF uit het gefosforyleerd enzyme. Snelle therapie noodzakelijk! "Aged esterase" is moeilijk te reactiveren. Bij "delayed neurotoxicity" is geen therapie mogelijk.
<b>Organische Carbamaatesters</b>	Esters van carbaminezuur - methylatie - (CH <sub>3</sub> -NH-COOR en N-COOR(CH <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> ), insecticide, nematocide en acaricide. Accidentieel en moedwillige vergiftiging. Algemeen principe: inhibitie van choline-esterase, maar vereisen geen metabolisatie en bio-activatie.	Snelle en volledige resorptie - snelle metabolisatie (bloedesterasen en "mixed function oxidase", geen accumulatie. Intermediaire remmers: reversiebel en kortstondiger dan fosfaatesters.	<b>Bijkomende symptomen:</b> kip: lidmaatparalyse, varken: cerebraal oedeem, spierdegeneratie - kunnen nt het gevolg zijn van AcCh-remming - mss een soort delayed neurotoxicity?	Atropine ¼ IV, ¾ SC of IM. Oximes zijn tegenaangewezen!!! <b>Preparaten:</b> Aldicarb, Carbofuran, Methiocarb, Propoxur halsbanden.

## 06-049Diergeneeskundige Toxicologie

Naam	Toxische stof - Etiologie	Kinetiek - Pathogenese	Symptomen	Behandeling - Diagnose
<b>Amitraz</b>	formamidine insecticide, vooral gebruikt tegen schurftmijt <i>Demodex canis</i> . Huidtoediening.	PO of percutaan - huid, lever, gal, nier, milt, long - 4-amino-3-methylbenzoezuur (metaboliët) - urine. Alpha2 agonist en MAO-inhibitor (licht).	sedatie, bradycardie, convulsies, CV collaps, Ahdepressie. Paarden, katten en chihuahua's zijn zeer gevoelig. Chronische toxiciteit is niet beschreven.	<b>Prognose</b> is goed. <b>Behandeling:</b> atipamezole (selectieve alpha2-antagonist), bij eventueel temperatuurdaling in geval van intoxicatie worden de dieren best in een verwarmd lokaal geplaatst.
<b>Benzylbenzoaat</b>	behandeling van <i>Sarcoptes</i> en otodectische schurft, magistrale bereiding	doe behandeling van een te grote oppervlakte in een tijdstip of te frequente dosering	vooral de kat is gevoelig: excitatie, ook: braken, diarree en Ahdepressie	
<b>Tabak (<i>Nicotiana tabacum</i>)</b>				
<b>Atropine en aanverwante alkaloiden</b>	Solanaceae familie: <i>Atropa belladonna</i> (Wolfskers), <i>Datura stramonium</i> (Doornappel), <i>Hyosamus niger</i> (Bilzenkruid). Herbivoren zijn minder gevoelig (Paard en Rund hebben natuurlijke weerstand). Varkens zijn bijzonder gevoelig. Tropaan alkaloiden: L-hyoscyamine (atropine, vooral in wolfskers) en scopolamine.	Parasympatholytica - competitief antagonisme met AcCh - "sympaticomimetische effecten". Blokkering is dosisafh.(speekselklieren, zweetklieren - hart - muskulatuur van SVS en US - maagsecretie). Hoge dosissen: blokkering van nicotine-receptoren (autonome ganglia) en neuromusculaire eindplaat.	Atropine: hart, SVS, bronchiaalspiieren - excitatie, depressie; Scopolamine: oog en klieren - uitsluitend deprimerend effect. Symptomen: droge mond, pupildilatatie, tachycardie, tachypnee	GEEN parasympathicomimetica gebruiken wegens de mogelijkheid voor verdere onderdrukking van de AH. Beter: reverseerbare AcCh esterase remmers: physostigmine en neostigmine. Bij excitatie: ev.minor tranquillizers (diazepam).