(N N 46502) Hdb 39 Bibl Ka)

C

636.2.085.1 : 576.8.097 1956

CENTRUM VOOR LANDBOUWDOCUMENTATIE

LITERATUUROVERZICHT No. 16

HET VOEREN VAN ANTIBIOTICUM BEVATTENDE RANTSOENEN AAN HERKAUWERS

TH. DE GROOT

Laboratorium voor Veeteelt van de Landbouwhogeschool

Bibliotheek
der
Landbouw Hogeschool
WAGENINGEN

OVERDRUK UIT LANDBOUWDOCUMENTATIE

12e Jaargang No. 25 en 28, pp. 849-867 en 957-988 23 juni en 14 juli 1956

OVERDRUK UIT LANDBOUWDOCUMENTATIE
12e Jaargang No. 25 en 28, pp. 849-867 en 957-988 23 juni en 14 juli 1956

CENTRUM VOOR LANDBOUWDOCUMENTATIE - WAGENINGEN

LITERATUUROVERZICHT No. 16*

HET VOEREN VAN ANTIBIOTICUM BEVATTENDE RANTSOENEN AAN HERKAUWERS

TH. DE GROOT
Laboratorium voor Veeteelt van de Landbouwhogeschool

* De nummers 1-15 verschenen in de serie „Literatuurlijst". De naam van deze serie is met ingang van no. 16 veranderd in „Literatuuroverzicht".

LM-28588 (1)

INHOUD

		Blz.
1.	Inleiding	3
2.	Proeven met jonge kalveren	4
3.	Proeven met oudere runderen	21
4.	Antibiotica aan lammeren en schapen	24
5.	Verklaring van de groeibevorderende werking der antibiotica	27
6.	De bezwaren van de antibioticum-voedering	37
7.	Literatuur	39

OVERDRUK UIT LANDBOUWDOCUMENTATIE
12e Jaargang No. 25 en 28, pp. 849-867 en 957-988 23 juni en 14 juli 1956

636.2.085.1 : 576.8.097

HET VOEREN VAN ANTIBIOTICUM BEVATTENDE RANTSOENEN AAN HERKAUWERS

Literatuuroverzicht

DR. TH. DE GROOT

Labaratorium voor Veeteelt van de Landbouwhogeschool

1. INLEIDING

De proeven met kleine hoeveelheden antibioticum in het rantsoen van onze huisdieren dateren van omstreeks 1950. Speciaal bij pluimvee en varkens werd bij talrijke voederproeven van deze toevoeging een gunstige invloed op de groei geconstateerd, (STOCKSTAD (199) en BRAUDE, KON en PORTER (27)), zó, dat men in de Verenigde Staten algemeen overtuigd is van het nut van deze toevoeging (LASSITER (118)), terwijl ook in andere landen varkens- en kippenvoeders met antibiotica verkrijgbaar zijn. Over de betekenis van het verstrekken van antibiotica met het voer aan herkauwers zijn de meningen ook in die landen, waar men het over het voordeel ervan voor pluimvee en varkens eens is, echter nog tamelijk verdeeld. Dit heeft verschillende oorzaken, zoals uit het navolgende overzicht zal blijken, maar de voornaamste daarvan is, dat de genomen voederproeven vaak tegenstrijdige resultaten opleverden. Overigens zijn deze tegenstrijdige uitkomsten vaak wel geheel of gedeeltelijk te verklaren. De grote belangstelling voor de opname van antibiotica in het voer van onze huisdieren is min of meer toevallig ontstaan. In de eerste naoorlogse jaren, toen het vit. B12 in het centrum der belangstelling van de voedingsdeskundigen stond (mede in verband met de ontdekking van de A.P.F.) werd ontdekt, dat het ruwe fermentatieproduct van de antibioticabereiding, vooral dat van de *Streptomyces Aureofaciens* een tamelijk rijke bron voor dit vitamine was. Spoedig bleek echter, dat dit ruwe product de groei van kuikens meer bevorderde dan het zuivere vit. B12 [1]), terwijl in 1950 werd gevonden, dat zuiver aureomy-

* Oorspr. pag.

cine eenzelfde groei bevorderend effect had [2]). Aangezien echter de antibiotica een sterk remmende invloed uitoefenen op de groei van zeer veel bacteriën en herkauwers voor de vertering van het voer in zo belangrijke mate afhankelijk zijn van de bacteriewerking in de digestie-tractus en speciaal in de voormagen, lijkt op het eerste gezicht het verstrekken van deze stoffen aan herkauwers een onlogische handelwijze. (KNODT (108)). Toch waren enkele der eerste proefnemingen zeer bemoedigend, speciaal als het aan jonge dieren werd verstrekt. Nu behoeft dit ook weer niet zo heel erg te verwonderen, omdat bij pasgeboren herkauwers de magen nog ongeveer functioneren als bij dieren met een enkelvoudige maag. Dit is een gevolg van het feit, dat de lebmaag reeds bij de geboorte goed ontwikkeld is, terwijl dit met de voormagen nog in genen dele het geval is. Dit heeft men zich, althans bij de in het begin genomen proeven, onvoldoende gerealiseerd, zoals men zich ook onvoldoende realiseerde, dat het verschil kan maken op welke wijze de antibiotica worden toegediend. Geschiedt dit nl. met de melk, dan komt het, door het in werking treden van de slokdarmreflex, rechtstreeks in de lebmaag terecht en passeert het dus de voormagen, zonder met de daarin aanwezige bacteriën in aanraking te komen. Geeft men de antibiotica daarentegen met het droge voer of apart in capsules in, dan is de kans groot, dat de microflora van de pens en andere voormagen daar in belangrijke mate de gevolgen van ondervinden. (KNODT (108)). Literatuuroverzichten over de toediening van antibiotica aan herkauwers geven FERRANDO en PHILIPPE (56), BRAUDE c.s. (27), LASSITER (118) en VACHEL en FÉVRIER (209a). Speciaal de laatste beide zijn uitvoerig.

2. PROEVEN MET JONGE KALVEREN

WHITEHAIR (219) en SPERLING (198) geven een populair overzicht van deze proeven, zonder vermelding van literatuur. Goede, soms uitvoerige en gedocumenteerde overzichten over het gebruik van antibiotica bij kalveren zijn verschenen van de hand van LOGAR (130), KNODT (108), BRAUDE (27), JUKES en WILLIAMS (103), STOCKSTAD (200) en LASSITER (118). De Amerikaanse onderzoekers maken bij de beoordeling van de door hun proeven bereikte resultaten heel vaak gebruik van de standaardgroei curves van RAGSDALE (172), die deze aan de hand van een groot aantal wegingen en metingen bij vele honderden dieren der 5 verschillende melkveerassen in Amerika heeft opgesteld.

Men kan de proeven met jonge kalveren in twee grote groepen verdelen nl. die waarbij de kalveren min of meer normaal werden gevoerd, d.w.z. dat melk en ondermelk een integrerend deel van het rantsoen uitmaakten en die waarbij geen melk en ondermelk werd

[1]) STOCKSTAD c.s. J. Biol. chem. 180. 167 (1949).

[2]) STOCKSTAD en JUKES. Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 73. 523 (1950).

verstrekt (uitgezonderd meestal de eerste 3 à 4 dagen biest) doch een kunstmatig bereide vervangings(onder)melk. Speciaal bij deze laatste rantsoenen, waarbij men veel diarrhee ziet optreden, was de belangstelling voor het toedienen van kleine hoeveelheden antibiotica vrij groot.
Terwille van de overzichtelijkheid en omdat de bereikte resultaten soms nogal verschilden, zullen deze beide groepen proeven afzonderlijk worden behandeld. Voor beide groepen geldt, dat men verschillende antibiotica heeft gebruikt.

2.1. *Proeven met „normale" rantsoenen*

Niet alleen bij herkauwers in het algemeen, maar ook bij jonge kalveren, liepen de resultaten zeer sterk uiteen. Sommige onderzoekers hebben geen groeibevordering door antibioticatoedienig kunnen aantonen (GORDON en TAYLOR (63), MURLEY en POU (158)), anderen zagen 70 % meer groei (BARTLEY c.s. (8)). Opvallend zijn ook de verschillen, die soms gevonden worden tussen kalveren van verschillende rassen. Zo vonden MURLEY c.s. (156), dat Ayrshire, Guernsey en Jersey kalveren door toediening van antibiotica 41 % meer in gewicht toenamen dan de controles, terwijl de Holsteins (zwartbonten) maar 12 % meer groeiden gedurende 16 weken vanaf de geboorte; RUSOFF en DAVIS (183 en 185) vonden bij Jersey's een groeitoename van 25 % en bij zwartbonten van 18 %. Overigens hebben niet alleen de rasverschillen, maar ook uiteenlopende voedingsomstandigheden de aandacht van onderzoekers gehad (KING en O'DELL (106), MURLEY en POU (158), VOELKER en JACOBSON (213)). Daarnaast speelt dan nog de leeftijd der kalveren een grote rol (BREIREM c.s. (28)), terwijl ook zoals hierna zal blijken, de werking der verschillende antibiotica sterk uiteen loopt.

2.1.1. *Aureomycine*

Dit antibioticum, in de nieuwere literatuur ook als chloortetracycline aangeduid, is verweg het meest uitvoerig bestudeerd. Het rantsoen, dat de dieren wordt verstrekt, loopt bij de verschillende proeven nogal uiteen, maar kan toch niet als erg onvolledig worden aangemerkt. Als voorbeeld zou ik willen aangeven het voedingsschema, zoals dat door GAUNYA c.s. (62) wordt opgegeven. Dit betrof een proef, die uitgevoerd werd met Guernsey en Holstein-kalveren.

	Guernsey				**Holstein**			
per dag	lb melk	lb starter	hooi	water	lb melk	lb starter	hooi	water
1e week	7	0	0	0	8	0	0	0
2e week	6	3	ad lib.	ad lib.	7	4	ad lib.	ad lib.
3e week	5	3	ad lib.	ad lib.	5	4	ad lib.	ad lib.
4e week	4	3	ad lib.	ad lib.	4	4	ad lib.	ad lib.
5e week	2	3	ad lib.	ad lib.	2	4	ad lib.	ad lib.
6-13e w.	0	3	ad lib.	ad lib.	0	4	ad lib.	ad lib.

De kalfstarter bestond uit: 400 maismeel, 400 geplette haver, 300 tarwezemelen, 148,75 lijnmeel, 280 sojameel, 200 alfalfameel, 150 ondermelkpoeder, 100 melasse, 40 „Forta Feed Lederle", 1,25 bestraalde gist, 20 dicalciumfosfaat, 10 gejodeerd keukenzout, (21.09 % ruw eiwit, 4,24 % vet, 8,04 % ruwvezel, 7,16 % asbestanddelen, 59,46 % stikstofvrije extractiefstoffen). Veel rantsoenen is nog extra vit. A en D aan toegevoegd, speciaal als weinig melk wordt verstrekt.

BARTLEY c.s. (11) vonden bij een proef met 24 kalveren (12 proef- en 12 controledieren), dat na 7 weken de kalveren, die aureomycine kregen (15 mgr per 45 kg levend gewicht) 155 tot 159 % van hun geboortegewicht hadden, terwijl de controles tot 138 % waren gegroeid. (Ragsdale standaard 150 %), na 12 weken woog de proefgroep 228 % van het geboortegewicht, de controle 190 % (Ragsdale standaard 207 %). MURLEY c.s. (156) kregen met 80 mgr aureomycine per dag een significant betere groei. ELLSWORTH c.s. (52) gaf 1 mgr per pond levend gewicht. Hun kalveren waren op een leeftijd van 100 dagen 23 % zwaarder dan de controles.

Groeibevordering zagen ook Mc GILLIARD c.s. (144) op 5 weken oude leeftijd als zij de kalveren 70 mgr aureomycine per dag gaven; EDGERLY (48, 49, 50) (1 mgr aureomycine per lb levend gewicht tot 12 weken oud; groei 1.27 lb per dag tegen controles 1.07 lb); CLAWSON c.s. (40) (op 4 weken en op oudere leeftijd als aureomycine-toediening 80 mgr per kalf per dag, op 8 weken oude leeftijd begonnen); FINCHAM en VOELKER (57) (maximale invloed op een leeftijd van 6 maanden, op 12 maanden was de proefgroep echter ook nog ruim 8 % zwaarder), LASSITER c.s. (119), LOOSLI en WALLACE (132), HAVERMAN en RÜBER (70), BARTLEY c.s. (8), (70 % meer gewichtstoename in 6 weken door toediening van 15 mgr aureomycine per dag), RUSOFF (179), VOELKER en CASON (212), MAC KAY c.s. (139), HESTER (73), HOGUE (80), BARTLEY c.s. (14) (in eerste 16 weken groei 1.52 lb per dag, tegen 0.95 lb bij de controles door toediening van 30 mgr aureomycine per 45 kg levend gewicht per dag). Ook was de groei duidelijk efficienter: 2,45 TDN per lb groei tegen 2,94 bij de controle kalveren. AMSCHLER c.s. (3) (48,7 % meer groei na 6 weken), MADER (141), KON c.s. (114), BRAUDE (26) en LASSITER c.s. (121). JONES c.s. (96a) zagen door extra sporenelementen toe te dienen een groeibevordering, die echter, als daarnaast nog andere zouten en aureomycine werden toegevoegd, nog versterkt werd.

Tegenover deze positieve resultaten staan echter ook negatieve, d.w.z. dat ook een aantal onderzoekers er niet in slaagde door toediening van aureomycine groeibevordering te bewerkstelligen. Voorbeelden daarvan zijn MURLEY en POU (158), MACFADDEN en RICHARDS (138), hoewel deze onderzoekers een zeer melkarm rantsoen voerden; zij wijten hun negatief resultaat voornamelijk aan de grote spreiding in de groeicijfers, zowel in de proef- als in de controlegroep. Bovendien waren hun groepen vrij klein, n.l. 5 dieren per groep, MORRISON en DEAL (150) en LOGAN (130), die een zeer lage dosis

gebruikten nl. 5—10 mgr per dag en na 6 weken 18 à 20 mgr, wat deze negatieve resultaten misschien kan verklaren (hoewel BARTLEY c.s. (8) met 15 mgr toch een zeer duidelijke groeibevordering constateerden) en LASSITER c.s. (120), waarbij de toegediende hoeveelheid aureomycine niet is opgegeven, omdat een ruw product (aurofac 2A) werd verstrekt, waarvan het antibioticumgehalte niet wordt vermeld. Zij namen twee series proeven, waarbij de kalveren met twee verschillende „starters" werden bijgevoerd. De ene bevatte lijnmeel, de andere sojameel. Ook dit bleek voor de proefuitkomsten geen verschil te maken. In dit verband moet worden opgemerkt, dat RUSOFF c.s. (182) bij een proef met sojameel in de starter beter resultaat kregen dan met katoenzaadmeel bij een andere proef (RUSOFF c.s. (181)) echter niet. (Interessant is in het verband van de negatieve proefresultaten de opmerking van BRAUDE c.s. (27) dat negatieve proefresulaten vaak niet worden gepubliceerd).

Naast de bovengenoemde proeven, waarbij het er in hoofdzaak om ging na te gaan of aureomycine bij jonge kalveren groeibevorderend werkte als dit antibioticum met het voer werd toegediend, werd een groot aantal experimenten opgezet met bepaalde nevenbedoelingen, waarvan de belangrijkste vaak was te trachten een verklaring te vinden voor de werking van deze stoffen. Als voorbeeld daarvan kan bijv. genoemd worden de proef van LANDAGORA c.s. (117), die aureomycine verstrekten aan kalveren, die in een geheel nieuw gebouwde stal waren ondergebracht. Zij kwamen daartoe, omdat vaak wordt beweerd, dat de groeibevordering door antibiotica veroorzaakt zou worden door het onderdrukken van infecties (vnl. diarrhee) en deze infecties vaak als stal-infecties beschouwd moeten worden. Hiermede in overeenstemming zouden zijn de ervaring van PRITCHARD c.s. (170), die de resultaten in de loop der jaren geleidelijk minder zagen worden, wat dan zijn verklaring zou moeten vinden in het feit, dat de pathogene bacteriën door het steeds herhalen van proeven met antibioticum in dezelfde stal, tenslotte vernietigd zouden zijn. LANDAGORA c.s. kregen echter bij hun kalveren in een nieuwe stal en onder optimaal hygiënische omstandigheden wel een groeibevordering van 25 % door aureomycine (trouwens in de controlegroep kwam diarrhee voor, zodat deze proef niet erg overtuigend is), terwijl BARTLEY c.s. (7) zowel bij kalveren onder slechte als onder goede hygiënische omstandigheden door aureomycinetoediening een duidelijke groeibevordering konden constateren, zodat zij concluderen, dat, zo de anti-infectietheorie een verklaring voor de werking van antibiotica bij jonge dieren is, zij toch niet de enige verklaring kan zijn.

LASSITER c.s. (121) wijzen erop, dat auromycine meer effect heeft als men de kalveren alleen plantaardig eiwit verstrekt, dan wanneer ook dierlijk eiwit (ondermelkpoeder) wordt gevoederd, hoewel het verschil niet significant was.

Herhaaldelijk wijzen onderzoekers er op, dat zij bij jonge kalveren een sterkere bevordering der groei kunnen constateren dan bij oudere.

Zo vonden GAUNYA c.s. (62) door toediening van 9 mgr per pond starter (27—36 mgr per dag) tot 49 dagen een iets voordeliger groei (minder T.D.N. per kg gewichtstoename) een verschil dat op een leeftijd van 91 dagen echter weer verdwenen was. Ook bij de proeven van RUSOFF (179) haalden op oudere leeftijd de controledieren de kalveren, die aureomycine kregen toegediend weer in. Ook BARTLEY c.s. (10) en HOGUE c.s. (80) kregen een soortgelijk resultaat, evenals MURDOCK c.s. (153), die met 25 mgr aureomycine per kg opgenomen droge stof op een leeftijd van 6 weken een duidelijke groeiverbetering vonden, terwijl op 12 weken dit verschil weer was verdwenen.
In dit verband kunnen nog enkele proeven worden aangehaald, die met oudere (reeds herkauwende) kalveren zijn genomen. VOELKER en CASON (212) gingen uit van kalveren, die gemiddeld 4,8 maand oud waren en zagen daarbij, door toediening van aurofac (1.8 mgr aureomycine en 1.8 mgr vit. B12 per lb) een sterke groeiversnelling optreden (na 6 weken waren deze dieren 17 % meer gegroeid dan de controlekalveren). JACOBSON c.s. (88 en 90) kregen 30 % meer groei als ze de kalveren van 4 tot 200 dagen zuivere aureomycine (tot 116 dagen) en aurofac (van 116—200 dagen) gaven. De helft der controlekalveren kreeg vanaf de 116e dag ook aurofac (240 mgr aureomycine per kalf per dag). Hierbij bleek, dat de groep, die van tevoren geen aureomycine had gehad, nu sneller ging groeien, dan de groep, die vanaf de geboorte reeds aureomycinehoudend voer was verstrekt, maar dat deze groep wat het gewicht betreft niet helemaal werd ingehaald. Ook BARTLEY c.s. (10) gaven aureomycine aan kalveren van 7 maanden oud, die voor een deel tevoren wel en voor een deel niet eerder dit antibioticum hadden gehad. Ook deze proef toonde aan dat, als men op oudere leeftijd met de aureomycinevoedering van kalveren begint, deze dieren sneller groeien dan de dieren die het niet krijgen, maar dat de voorsprong, die kalveren hebben, doordat zij op jonge leeftijd reeds aureomycine kregen, niet meer kon worden ingehaald. RUSOFF (180) gaf 90—181 mgr aureomycine vanaf de leeftijd van 14 weken. In de eerstvolgende 6 weken groeiden deze kalveren 1.44 lb per dag tegen de controles maar 1.10 lb. Na 8 weken was het verschil tussen proefgroep en controlegroep nog 8 %, maar na 20 weken was het verschil verdwenen. De resultaten van de proeven met oudere kalveren zijn dus min of meer tegenstrijdig. (Op de invloed van het onderbreken of stop zetten der antibioticumvoedering zal in hoofdstuk 2.3 worden ingegaan).
HIBBS en CONRAD (74) en HIBBS c.s. (77) verdeelden 24 Jerseykalveren in drie groepen van 8, die gevoerd werden met 3 verschillende rantsoenen, wat de verhouding meel tot hooi betreft (hoeveelheid hooi geregeld naar hoeveelheid opgenomen krachtvoer) n.l. 4 : 1, 3 : 2 en 2 : 3. Van elk van deze groepen kreeg de helft der dieren aureomycine toegediend met het meel, n.l. 20 mgr per pond opgenomen droge stof. In alle drie de groepen bleek aureomycine zowel het lichaamsgewicht als de schofthoogtetoename te versnellen, terwijl ook per kg groei minder T.D.N. nodig waren. Bij in de 13e week

genomen stofwisselingsproeven bleek de vertering van de ruwvezel niet door aureomycine te zijn beïnvloed.

Evenals MURLEY c.s. (156) vonden ook LASSITER c.s. (124) en HOGUE c.s. (81), dat aureomycine geen invloed had op de vertering van ruwvezel en stikstofvrije extractiefstoffen bij jonge kalveren. HOGUE c.s. vonden wel een significant betere vertering van het eiwit en een sterker positieve stikstofbalans. Dit kon niet worden afgeleid uit de proeven van MURLEY c.s. (156) en LASSITER c.s. (124).

Uit het bovenstaande overzicht is duidelijk gebleken, dat de verschillende onderzoekers sterk uiteenlopende doses aureomycine aan hun kalveren hebben gegeven. Naar aanleiding hiervan is een aantal proeven genomen om te trachten de meest gewenste dosis te vinden. BARTLEY c.s. (15) gaven resp. 3 en 9 gram van een aureomycine-supplement waarvan het gehalte aan aureomycine niet wordt vermeld. De invloed op de groei (van 1 tot 22 weken) was even groot. In een latere proef zagen BARTLEY c.s. (12) dat kalveren, die 45 mgr aureomycine als ruw product (Aurofac 2A) kregen op 12 weken significant zwaarder waren dan kalveren die 45 mgr zuivere aureomycine per dag hadden gehad en niet significant zwaarder waren dan de dieren, die men 90 mgr zuivere aureomycine had gegeven. Toen de kalveren 25 weken oud waren was het verschil tussen de beide eerste groepen echter weer verdwenen, terwijl de 90 mgr-groep significant minder was gegroeid, hoewel nog significant beter dan de controledieren. MOCHRIE c.s. (147) zagen geen verschil als 10, 20, 40 of 60 lb Aurofac per ton aan de starter werd toegevoegd: alle proefdieren wogen op 35 en 119 dagen oude leeftijd 5 % zwaarder dan de controles. HOGUE c.s. (80) kregen met 10, 20 en 40 mgr aureomycine dezelfde groeibevorderende werking tot 7 weken oude leeftijd, maar op 16 weken waren de dieren niet meer significant zwaarder dan de controledieren. Toediening van 250, 500 of 1000 mgr aureomycine per dag gedurende de eerste 3 levensdagen, voorkwam bij proeven van RUSOFF c.s. (194) het optreden van diarrhee volledig, maar bevorderde de groei niet. De helft van deze proefdieren werd ½ % Aurofac 2A gegeven. Deze waren op een leeftijd van 16 weken ongeveer 20 % zwaarder dan de kalveren, die dit niet hadden gehad. VOELKER en CASON (212) zagen 17 % betere groei bij oudere kalveren (gem. 4,8 maand bij begin van de proef) als ze gedurende 6 weken 2,5 % aurofac (1.8 mgr aureomycine en 1.8 mgr vit. B12 per pond) in het meel kregen toegediend, terwijl 200 mgr aureomycine extra toegediend weliswaar niet meer groei gaf, maar ook niet nadelig voor de gezondheid bleek te zijn.

De genomen proeven waarbij de kalveren werden gevoerd met kunstmatig bereide melk of ondermelk, zullen in een afzonderlijk hoofdstuk worden samengevat. (Hoofdstuk 2.2). Daarnaast zijn er echter ook gegevens gepubliceerd van experimenten, waarbij met een zo gering mogelijke hoeveelheid melk is volstaan. Zo gaven RUSOFF en DAVIS (183 en 185) na 4 weken aan hun kalveren geen melk meer en vanaf de leeftijd van 2 weken aureomycine. Toen de dieren

90 dagen oud waren, waren de Jersey-kalveren 25 % meer gegroeid dan de controles en de zwartbonten 18 %. MURLEY (154) en MURLEY c.s. (157) vergeleken volle melk en ondermelk, met dezelfde calorische waarde als melk, met elkaar. Hoewel in de laatste groep iets meer diarrhee voorkwam, groeiden beide groepen ongeveer even snel. Werd echter 80 mgr zuivere aureomycine per dier per dag verstrekt, dan groeiden Jersey, Guernsey en Airshire-kalveren 41 % beter dan de controles, zwartbonten 12 %. SOMMERKAMP en WILCKEN (197) vergeleken een rantsoen bestaande uit volle melk, ondermelk, haverschroot en hooi met één bestaande uit een beperkte hoeveelheid volle- en ondermelk met kalveropfokmengmeel en hooi, al of niet aangevuld met 0.5 % aurofac.

Hierbij bleek, dat de met een beperkte hoeveelheid melk en ondermelk gevoerde kalveren even goed groeiden, als de volle melk + ondermelkgroep als aurofac werd verstrekt. Was dit niet toegevoegd, dan was de groei minder goed in de eerste 60 dagen. In de daarop volgende 30 dagen kregen de dieren hetzelfde rantsoen bestaande uit 6 kg volle melk + meel en hooi en water. In deze periode groeide de aurofacgroep verweg het best, zodat beëindiging der aurofactoediening blijkbaar niet nadelig was geweest. De „volop melk"-groep was in deze tweede periode duidelijk in het nadeel.

Een ander probleem, dat de onderzoekers heeft geïnteresseerd, mede in verband met de inwerking der antibiotica op de microflora der digestietractus, is de wijze van toediening geweest. (Op de beïnvloeding van deze microflora door de antibiotica wordt in hoofdstuk 5. nader ingegaan). MANN c.s. (142) vonden bij kalveren, die aureomycine met de melk per os werd gegeven, een lagere pH in de pens en de pensinhoud had een lager vochtgehalte dan bij de controles. De aureomycine was overigens alleen aantoonbaar in de lebmaag toen de kalveren op 5, 8 en 12½ weken oude leeftijd werden geslacht. De microflora der pens was bij kalveren, die aureomycine kregen, eerder in „volwassen" stadium. Schrs. menen, dat door dit antibioticum de jongere kalveren als het ware tot een betere gastheer voor de pens micro-organismen worden gemaakt, hoewel de oraal toegediende aureomycine dus niet in de pens terecht komt. BARTLEY c.s. (13) kregen ook de meeste groeibevordering, als de aureomycine met de melk werd gegeven, zodat deze de voormagen als het ware passeerde, hoewel toediening per capsule of met de kalf-„starter" ook duidelijk groeibevorderend werkte, zoals in hetzelfde instituut (BARTLEY c.s. (15)) ook reeds eerder was gevonden. In dit verband zijn ook interessant de proeven waarbij aureomycine behalve per os ook parenteraal werd toegediend. RUSOFF c.s. (186 en 187) kregen door intramusculaire injectie van 400 mgr per week iets sterkere groeibevordering dan wanneer per dag 50 mgr met de melk en 1 % aurofac met de „starter" werd gegeven; bij LANDAGORA c.s. (117) was het resultaat precies omgekeerd. RICHARDSON c.s. (176) gaven resp. 1× per week 250 mgr per os, 1× per week 60 mgr subcutaan, 1× per dag 70 mgr per os en 1× per week 60 mgr intramusculair. Na

4 weken waren de groepen, die 250 mgr per week per os en 70 mgr per dag per os gekregen hadden, duidelijk meer gegroeid dan de controlekalveren. De andere beide groepen niet. Hierbij moet echter worden opgemerkt, dat deze doses ook zeer laag waren, zodat deze resultaten niet in strijd met de door RUSOFF c.s. (186 en 187) en LANDAGORA c.s. (117) verkregene behoeven te zijn. RUSOFF c.s. (193) hebben de bovengenoemde proeven nog eens herhaald en kregen ook toen duidelijke groeibevordering zowel als aureomycine per os als intramusculair werd toegediend (17 % zwaarder dan controledieren op 12 en 16 weken oude leeftijd). HESTER c.s. (73) kregen 19 % meer gewichtstoename als 50 of 90 mgr per os per dag op 400 mgr intramusculair werd toegediend. Bij de laatste dieren was het antibioticum niet in de magen, maar wel in gal en darmen aantoonbaar, terwijl de concentratie in de dunne darm toenam vanaf de lebmaag, maar in de dikke darm de hoeveelheid kleiner werd naar de anus toe. LASSITER c.s. (123) vergeleken aureomycine, terramycine en een combinatie van deze twee antibiotica bij 4 groepen van 8 kalveren, waarvan 1 groep als controle dienst deed. Op een leeftijd van 84 dagen was de controlegroep 1.03 lb per dag gegroeid, de aureomycinegroep 1.18 lb, de terramycinegroep 1.15 lb en de combinatiegroep 1.13 lb. Deze verschillen waren niet significant, zodat hieruit in elk geval de conclusie getrokken kon worden, dat het toedienen van twee antibiotica tegelijk, geen voordeel oplevert.

Enigszins merkwaardig is, dat zo weinig proeven met eeneiige tweelingen zijn genomen. HUFFMAN (85) werkte met een paar waarvan aan 1 dier van 42 dagen tot 19 maanden aureomycine werd toegediend. Dit woog aan het eind van de proef 781 lb; het controledier 743 lb. Hoe de groeiverhouding tijdens de proef was, is niet bekend. Iets meer houvast geeft de proef van PRITCHARD c.s. (168), die met 4 paren werkten, van elk der vier Amerikaanse melkrassen 1 paar. Na 8 weken waren de dieren, die aureomycine kregen 1.50 lb per dag gegroeid, de controledieren 1.35 lb. Dit verschil was significant, evenals het verschil in benodigde TDN per lb. groei. De verteringscoëfficiënten voor droge stof, asbestanddelen, eiwit, ruwvezel, N-vrije extractiefstoffen en vet verschilden echter niet significant, wat voornamelijk aan de grote variabiliteit moet worden toegeschreven. WING (223) kreeg door 45 mgr aureomycine een sterke groeibevordering bij Jersey- en Guernsey-kalveren. Ditzelfde was het geval als hij 90 mgr para-amino-salicylzuur gaf. Een combinatie van deze twee stoffen toonde echter aan, dat de groeibevordering dan praktisch teniet ging, zowel als 45 als wanneer 4,5 mgr aureomycine werd verstrekt.

De conclusie, die men uit het voorgaande kan trekken, is, dat ook bij een goed rantsoen toediening van een kleine hoeveelheid aureomycine aan kalveren van melkrassen meestal versnelling van de groei tot gevolg heeft en dat dit speciaal bij de lichtere rassen (Jersey en Guernsey) het geval is. De meeste onderzoekers wijzen er op, dat de kalveren, die antibiotica krijgen, gezonder zijn, met name minder

diarrhee hebben. Dit laatste is op zichzelf een voordeel, maar in hoeverre de snellere groei voor a.s. fokdieren van betekenis is, is een grote vraag, omdat het bij deze dieren niet gaat om de kalfsvleesproduktie. Geheel anders ligt deze zaak echter voor mestkalveren. Ook daarover zijn enkele proeven genomen. In de eerste plaats met zogende kalveren door PERRY c.s. (164 en 165), die 24 mgr aureomycine per 45 kg levend gewicht verstrekten vanaf de geboorte tot op een leeftijd van 80 dagen. Toen wogen de proefkalveren 14.5 lb zwaarder dan de controles. De gemiddelde groei per dag bedroeg 1.78 lb in de proefgroep en 1.59 lb in de controlegroep. Ook FERGUSON (55) kreeg door per dag 10 mgr aureomycine met behulp van een capsule in te geven aan zogende vleeskalveren een betere groei en minder diarrhee, terwijl BRÜGGEMANN en ZUCKER (33) door alleen volle melk met en zonder aureomycine te verstrekken een groeiverschil van 12 % ten gunste van de aureomycinegroep vonden, en per kg groei 17 % minder melk nodig was.
NIEDERMEIER c.s. (160) kregen zwaardere en betere slachtkalveren als zij ad libitum volle melk met aureomycine aan Brown Swisskalveren gaven dan wanneer zij de melk voor een deel vervingen door „starter" of geheel vervingen door kunstmatige melk. GARDNER c.s. (61) kregen groeiverbetering als ze naast ad libitum volle melk nog 15 mgr aureomycine per lb melk verstrekten. HAVERMAN en RÜTER (70) vervingen in de loop van de eerste 12 weken de volle melk door ondermelk (max. 10 kg) en voerden daarnaast ad libitum haverschroot. Als daarbij aureomycine (als aurofac 2a) was gevoegd, was de gemiddelde groei per dag 1069 gram, zonder aureomycine 861 gram. De slachtkwaliteit verschilde niet, maar per kg groei bedroegen de voederkosten van de aureomycinegroep 29.82 Pfennig minder. Speciaal voor mestkalveren lijkt dus het toedienen van een kleine hoeveelheid aureomycine een gunstig effect te hebben.
Tenslotte dient dan, wat de proeven met aureomycine betreft, nog gewezen te worden op een experiment van JACOBSON c.s. (92). Zij gaven aureomycine aan kalveren waarvan de moeders vanaf minstens 15 maanden voor het afkalven 240 mgr aureomycine per dag hadden gehad. De kalveren, die volkomen normaal geboren waren, groeiden als zij aureomycine kregen, 26 % beter dan wanneer zij dat niet kregen. Of de moeder tevoren aureomycine had gehad of niet, was niet van invloed op de groeibeïnvloeding bij de kalveren.

2.1.2. *Terramycine*

In tegenstelling tot aureomycine zijn de andere antibiotica betrekkelijk weinig voor voederproeven bij kalveren gebruikt, het meest nog de terramycine. VOELKER en CASON (212) kregen bij Jersey- en Holsteinkalveren, waarvan niet bekend is op welk rantsoen zij werden gehouden, 21 % betere groei als zij 30 mgr terramycine per 45 kg levend gewicht kregen toegediend, 100 mgr gaf een significant sterkere groei n.l. 28 %. Hierbij moet worden opgemerkt, dat de dieren, die antibioticum kregen, aanzienlijk meer voer opnamen, wat

mogelijk was, omdat deze ad libitum werden gevoerd. De hoeveelheid opgenomen T.D.N. per kg groei verschilde niet van die van de controles. Dat andere onderzoekers geen invloed van een grotere dosis antibioticum zagen optreden (ook de onderzoekers die met aureomycine werkten niet), moet misschien worden verklaard, doordat het voer niet ad libitum werd verstrekt. EDGERLY (48, 49, 50) kreeg door toediening van 1 mgr terramycine per lb levend gewicht de eerste 12 levensweken een groei van 1.23 lb per dag bij zijn kalveren, wat significant meer was dan bij de controles (1.07 lb). Een gelijke dosis aureomycine gaf een gemiddelde groei per dag van 1.27 lb, terwijl een mengsel van gelijke delen aureomycine, terramycine en bacitracine een groei gaf van 1.36 lb. Dit is dus min of meer in strijd met de ervaring van LASSITER c.s. (123), die door een combinatie van aureomycine en terramycine geen sterkere groeibevordering zagen optreden dan door de antibiotica ieder afzonderlijk werd verkregen. EDGERLY wijst nog op het opnemen van een significante grotere hoeveelheid water (30 %) door de dieren die antibiotica ontvingen. MACKAY c.s. (140) gaven 30 mgr terramycine per 45 kg levend gewicht of 19—82 mgr per dag. Toen de kalveren 12 weken oud waren, waren de proefkalveren significant meer in gewicht toegenomen dan de controledieren. Ook LUTHER c.s. (137) en JUANA c.s. (102) zagen door het verstrekken van terramycine een duidelijke groeiversnelling optreden. MOODY c.s. (149) vonden, dat terramycine de groei van vaarskalveren meer bevorderde dan de groei van stierkalveren, maar dat dit antibioticum bij zwakke kalveren niet een sterkere werking had dan bij meer krachtige en zwaardere dieren. Dit is dus in strijd met wat MURLEY c.s. (156) en RUSOFF en DAVIS (183 en 185) vonden bij het gebruik van aureomycine.

MACKAY c.s. (140) gaven 37,5 tot 60 mgr terramycine per dier per dag aan oudere kalveren (6—9 weken) en zagen de eerste 2 weken een duidelijke groeibevordering, maar na 8 weken waren de beide groepen even zwaar. Zij hebben nu de proefgroepen omgedraaid en de proef voortgezet tot de dieren 22—25 weken oud waren. Bij de groep, die nu terramycine kreeg, stegen de gewichtstoenamen per dag van 1.94 lb tot 2.43 lb gedurende de eerste twee weken, om daarna geleidelijk te dalen tot 1.84 lb per dag, waardoor er weinig verschil meer was met de groep, die eerst terramycine had gekregen en nu controlegroep was geworden. PRITCHARD c.s. (169 en 170) gaven de dieren 15 en 60 mgr terramycine per 100 lb levend gewicht. Beide groepen groeiden even snel als de controles, zodat de terramycine dus geen invloed scheen te hebben. In het voorgaande jaar was de groei, door 30 mgr terramycine te geven 40.9 lb boven de Ragsdale standaard geweest tegen de controles 25.9 lb en het jaar daarvoor 38.1 lb boven de Ragsdale standaard tegen 21.0 lb bij de controles. Schrs. opperen de mogelijkheid, dat door deze voortdurende proeven met antibiotica in dezelfde stal de schadelijke micro-organismen vernietigd zijn, waardoor de controles daar geen last meer van heb-

ben en dus eveneens snel gaan groeien. Overigens zijn dit niet de enige proeven waarbij voederproeven met terramycine negatief verlopen zijn. Zo vonden LASSITER c.s. (125 en 126) met 75 mgr terramycine gedurende de eerste 7 weken en 24 mgr per lb „starter" tot 86 dagen een gemiddelde groei per dag van 1.15 lb, terwijl de controles 1.20 lb per dag in gewicht toenamen. Ook bij andere proeven van hetzelfde onderzoekingsstation (121 en 123) waren de groeiverschillen niet significant, terwijl ook MURDOCK c.s. (153) slechts zeer gering resultaat konden constateren. Uit een voorlopige mededeling van CASON en VOELKER (34) blijkt niet of terramycine in twee verschillende doses, n.l. 15 en 30 mgr per dier per dag, duidelijk groeibevorderend werkte. Wel merken deze beide auteurs op, dat de mest van de proefdieren steviger was dan van de controledieren. Samenvattend kan dus worden geconstateerd, dat in grote trekken de resultaten overeenstemmen met die, welke door toediening van aureomycine werden verkregen: in veel gevallen duidelijke versnelling der gewichtstoename, maar hier mag niet onder alle omstandigheden op worden gerekend.

2.1.3. *Andere antibiotica*

De met andere antibiotica genomen proeven zijn over het algemeen vrij teleurstellend verlopen. WARNER (216), GARDNER c.s. (61) en MORRISSON c.s. (151) konden geen groeibevordering met penicilline aantonen. HIBBS c.s. (76) kregen bij jonge Jersey-kalveren, waaraan hooi en graan in een verhouding van 3 : 2 werden verstrekt door penicilline, in 12 weken een gemiddelde groei van 98.2 lb, terwijl de controles gemiddeld 81.0 lb zwaarder werden, een verschil dat echter niet significant was. Ook KON c.s. (114) kregen bij 2 proeven door 80 mgr penicilline per dag te geven, geen significante groeiverbetering (proefgroepen groeiden per dag 1.25 en 1.40 lb en de groeicijfers der controlegroepen waren resp. 1.04 en 1.31 lb per dag), terwijl in een tegelijkertijd genomen proef met aureomycine juist een zeer duidelijke groeiverbetering optrad. Ook BRAUDE (26) nam twee proeven met penicilline zonder significant resultaat (proefgroep 1.40 en 1.25 lb gegroeid per dag, controles resp. 1.31 en 1.04 lb). EDGERLY (48, 49, 50) gaf een mengsel van 4 antibiotica, n.l. gelijke delen aureomycine, terramycine, bacitracine en penicilline tot een totaal van 1 mgr per lb verstrekte melk. De groei, die daardoor optrad, was belangrijk n.l. 1.36 lb per dag (controle 1.07 lb per dag) wat nog hoger was dan alleen met aureomycine (1.27 lb) en terramycine (1.23 lb) werd verkregen. Interessant is de waarneming van deze onderzoeker, dat beëindiging der toediening als hij dit mengsel van antibiotica gaf geen teruggang in groei veroorzaakte. HOGUE c.s. (80) daarentegen gaven een mengsel van bacitracine en penicilline in een verhouding van 4 : 1, wat tot op 7 weken de groei bevorderde, maar op 16 weken oude leeftijd waren de kalveren zelfs significant lichter dan de controlegroep. Het maakte daarbij geen verschil of de dieren 10, 20 of 40 mgr antibioticum per

100 lb levend gewicht per dag kregen. RUSOFF en DAVIS (184) zagen van bacitracine geen effect, terwijl HOGUE c.s. (81) en WARNER (216) slechts een geringe invloed zagen optreden. ELLSWORTH c.s. (52) kregen met bacitracine kalveren, die 14 % meer in gewicht waren toegenomen dan de controles, een verschil, dat echter niet significant was.
Wat de proeven met streptomycine betreft kregen BATTLEY c.s. (14) geen sinificante groeitoename met 30 of 90 mgr per 100 lb levend gewicht. RUSOFF c.s. (192) zagen met 50 mgr per dag per kalf wel, met 30 mgr geen betere groei optreden. Merkwaardig is, dat bij deze proef de invloed het grootst werd na de 8e levensweek der kalveren. HOGUE (80) vond, dat 10, 20 en 40 mgr streptomycine de eerste 7 weken groeibevorderend werkte, een invloed, die op een leeftijd van 16 weken weer verdwenen was. RUSOFF en DAVIS (184) zagen van thyrothricine geen effect en RUSOFF c.s. (194) konden door de eerste drie levensdagen 500 mgr achromycine per os te verstrekken en het optreden van diarrhee voorkomen, maar de groei werd daardoor niet bevorderd.

2.2. *Proeven met „vervangmelk" resp. „vervang-ondermelk"*

In dit hoofdstuk zullen dus behandeld worden die voederproeven, waarbij geen en slechts zeer weinig melk en (of) ondermelk werd verstrekt, maar inplaats daarvan een melkvervangingsmiddel. Daar deze voeding uit de aard der zaak veelal minder volledig van samenstelling was dan een melkvoeding en men vaak de mening verkondigd heeft, speciaal bij de resultaten van proeven met antibiotica bij varkens, dat deze stoffen een beter effect hebben naarmate het rantsoen minder goed is samengesteld, leek het gewenst, deze proeven afzonderlijk van de proeven met meer normale rantsoenen te bespreken.
Hoewel de samenstelling der „kunstmatige melk" niet altijd dezelfde was, kan het volgende produkt van BLOOM en KNODT (24) wel als een voorbeeld dienen: 50 delen ondermelkpoeder, 15 delen „disstillers dried corn solubles", 5 delen haverbloem, 10 delen bloedmeel, 7 delen dextrose, 10 delen gedroogde wei, 0.5 deel vit. A + vit. D preparaat (4000 IE vit. A en 500 D2 per gram), 2.5 deel samengestelde mineralen, dit alles opgelost in (vermengd met) water.

2.2.1. *Aureomycine*

Hoewel al deze vervangingsmiddelen van melk een zekere hoeveelheid melk, ondermelk en (of) weinig poeder bevatten, blijft de vit. B-voorziening bij deze proeven een teer punt. (LASSITER c.s. (127) menen bijv., dat de minimum hoeveelheid Vit. B12 per dag tussen 20 en 40 gamma per kg opgenomen droge stof moet liggen). BLOOM en KNODT (23) gebruikten 8 groepen van 6 kalveren. Deze kregen de eerste 4 dagen biest, van de 5e tot de 7e dag 2 lb volle melk en 0.2 lb kunstmelk en 2 lb water; de 8e—10e 1 lb volle melk, 0.4 lb

kunstmelk en 3 lb water; van de 11e—21e dag 0.5 lb kunstmelk en 5 lb water; van de 22e—35e dag 0.6 lb kunstmelk en 6 lb water; van de 36e—49e dag 0.7 lb kunstmelk en 6 lb water en van de 50—56e dag 0.7 lb kunstmelk en 7 lb water, alles 2 maal daags, verder hooi ad libitum en „starter" ad libitum tot maximaal 6 lb per dag. De toevoeging aan dit rantsoen alsmede de resultaten zijn in onderstaande tabel samengevat:

Groep nr.	toevoeging	toename per dag per 100 lb levend gewicht in lb	
		op 4 weken	op 12 weken
I	Controle	0.54	1.29
II	10 γ vit. B12	0.58	1.30
III	5 mgr aureomycine	0.62	1.34
IV	10 mgr aureomycine	0.83	1.56
V	20 mgr aureomycine	0.59	1.37
VI	5 mgr aureo. 5 γ B12	0.87	1.47
VII	10 mgr aureo. 10 γ B12	0.67	1.53
VIII	20 mgr aureo. 20 γ B12	1.00	1.57

De conclusies, die hieruit kunnen worden getrokken zijn, dat extra vit. B12-toediening geen invloed op de groei had, dat de invloed der aureomycine de eerste 4 weken sterker was dan daarna, dat de hoogste aureomycinegift de sterkste groei gaf en dat zelfs de best groeiende kalveren nog maar betrekkelijk weinig in gewicht toenamen. (Hoewel het ras der dieren niet is opgegeven is deze groei, zelfs als het Jersey's geweest zouden zijn, niet hoog). Verder bleek bij deze proef, dat de aureomycine een steviger consistentie van de mest veroorzaakte en dat het de opname van de hoeveelheid starter vergrootte. Dezelfde schrijvers (24) konden bij proeven met ongeveer hetzelfde basisrantsoen geen grotere invloed merken als de hoeveelheid aureomycine, die per dag werd gegeven, verhoogd werd, terwijl geen statistische groeiverschillen geconstateerd werden, als de aureomycine zuiver of als aurofac A werd verstrekt. (Bij deze proef varieerde de dosis van 20 tot 154 mgr per kalf per dag).

ALBRIGHT c.s. (2) zagen door aureomycine het aantal diarrheedagen verminderen als het basisrantsoen uit „kunstmatige melk" bestond. LOOSLI en WALLACE (132) hadden de ervaring opgedaan dat met „kunstmatige melk" gevoerde kalveren altijd minder snel groeiden dan dieren, die volle melk kregen. Ten einde te trachten deze achterstand weg te werken, dienden ze naast de melkvervanger A.P.F. of aureomycine (beide 10 gram per ton) toe. Beide reduceerden het aantal diarrhee-dagen en vermeerderden de groei per dag significant. VOELKER en JACOBSON (213) gaven zwartbonte kalveren de eerste 60 dagen 40 mgr aureomycine (als aurofac) en van 61—88 dagen 60 mgr. Ze kregen daardoor een groei, die 120 % van de groei

der controlegroep bedroeg. Twee of vier keer per dag voeren leverde geen significant groeiverschil op. BLOOM en KNODT (22) vergeleken met zwartbonte kalveren de toevoeging van vit. B12 en drie verschillende doses aureomycine met en zonder vit. B12 met een melkvervangingsmiddel zonder extra toevoeging. LOOSLI (31) zag door aureomycine aan de „kunstmatige melk" toe te voegen op een leeftijd van 8 weken 22 % groeitoename, een verschil, dat daarna op oudere leeftijd niet groter meer werd. Ook hij zag een afname van het aantal diarrheegevallen. KNODT c.s. (112) hebben getracht de optimale dosis aureomycine te vinden en gaven 2, 6 en 10 gram aureomycine per 100 lb melkvervangingsmiddel. De groei was voor alle drie groepen significant hoger dan van de controlegroep, maar onderling verschilden de kalveren, die deze drie doses (die varieerden van 8 tot 28 mgr voor de laagste en 20 tot 70 mgr voor de hoogste groep) niet in groeisnelheid. Deze uitkomst is in strijd met het resultaat van een proef van JACOBSON c.s. (91), die zowel van een hogere dosis als door langduriger toediening (12 inplaats van 7 weken) een sterkere groeibevordering zagen optreden. SWANSON en HINTON (202) zagen door aureomycinetoediening daarentegen op 50 dagen een groeivermeerdering van 24.1 %, terwijl op 16 weken het verschil nog maar 17.5 % was. SWANSON c.s. (203) gaven zwartebonte kalveren 50 en Jersey's 30 mgr aureomycine per dag. Bij de eerste nam de groei van 1.37 lb per dag toe tot 1.55 lb, bij de tweede van 0.96 tot 1.06 lb. Mede door een grote variabiliteit en vrij veel ziekte (6 van de 73 proefkalveren stierven) waren deze verschillen niet significant. MURLEY c.s. (156) stelden een kunstmatige ondermelk samen met dezelfde calorische waarde als volle melk en vergeleken de groei, die met dit voer werd verkregen, met die van kalveren, die dezelfde hoeveelheid melk kregen, beide al of niet aangevuld met 80 mgr aureomycine per kalf per dag. Deze toevoeging gaf een significante groeivermeerdering, die groter werd, naarmate de proef langer duurde. De kunstmatige melk gaf dezelfde groei als de volle melk. Ayrshire, Guernsey en Jersey's groeiden door aureomycine 41 % beter dan de controles, de zwartbonten 12 %. Opvallend was verder, dat de dieren, die kunstmatige melk kregen, meer diarrhee hadden en dat aureomycine het optreden van diarrhee verminderde.

In een volgende proef waarbij alleen „aangevulde" ondermelk (met de calorische waarde van melk) werd gevoerd met en zonder aureomycine, was de eerste 8 weken geen verschil in groei tussen de beide groepen te constateren. Daarna, toen ook meel en hooi werden verstrekt, kwam de aureomycinegroep duidelijk in het voordeel. LASSITER c.s. (121) zagen, dat aureomycine meer effect had als het rantsoen der kalveren geen dierlijk eiwit bevatte dan wanneer dit wel het geval was, terwijl WILLIAMS en JENSEN (220) volle melk vergeleken met een melkvervanger waaraan zij resp. toevoegden: 1e gedroogde pensinhoud, lecithine en een aureomycine/vit. B12 preparaat, 2e gedroogde pensinhoud en lecithine en 3e lecithine en aureomycine preparaat. Al deze drie rantsoenen gaven significant minder groei dan de volle

melk. Helaas gaven zij de samenstelling van de melkvervanger niet op, zodat niet is na te gaan in hoeverre dit rantsoen deficient was. MURLEY c.s. (157) vonden dat 80 mgr aureomycine per kalf per dag het optreden van diarrhee niet geheel kon voorkomen. Wel bevorderde deze dosis de groei zowel wanneer volle melk als wanneer een ondermelkvervanger met dezelfde calorische waarde als melk werd verstrekt. In hoeverre deze laatste kalveren in groei achterbleven bij de dieren, die volle melk kregen, is uit de publicatie niet af te leiden. Uit het proefschrift van MURLEY (154) blijkt echter, dat hij met een melkvervanger met dezelfde calorische waarde als melk even goede groeicijfers kreeg als met volle melk, terwijl bij beide groepen door 80 mgr aureomycine de groei significant toenam (lichte rassen 41 % meer, Holstein-kalveren 12 % meer gedurende de 16 weken durende proef). Bij een volgende proef, die alleen met zwartbonte kalveren werd genomen en waarbij de dieren ondermelk kregen, aangevuld met vetvrije droge stof uit de melk en vit. A en D, gaf 80 mgr zuivere aureomycine de eerste 8 weken geen groeibevordering. Beide groepen groeiden 1 lb per dier per dag, dus vrij weinig. De volgende 8 weken, toen daarnaast hooi en meel (starter) werden gegeven, groeide de aureomycinegroep per dier per dag gemiddeld 1.7 lb, de controlegroep 1.4 lb. BRÜGGEMANN c.s. (32) gaven aan een groep kalveren 400 kg volle melk en 400 kg ondermelk, aan een andere groep 65 kg volle melk en 800 kg ondermelk en aureomycine, beide aangevuld met mengmeel en hooi. De proef liep van de 2e tot de 17e levensweek van de kalveren. De groep, die aureomycine kreeg, groeide per dag 916 ± 15 gram per dag, de controlegroep 904 ± 22 gram; de opname per kg groei was voor proef- en controlegroep aan eiwit resp. 445 en 415 gram en aan zetmeelwaarde 1481 en 1605 eenheden. Zij trekken hieruit de conclusie, dat het goed mogelijk is bij de kalveropfok de toediening van volle melk aanzienlijk te beperken, als men aan de te verstrekken ondermelk aureomycine toevoegt, hoewel uit deze proef geen conclusies getrokken kunnen worden omtrent het groeiverschil tussen de beide rantsoenen zonder antibioticum.
HOPPER c.s. (82) en JOHNSON c.s. (95) vervingen melkvet door varkensvet met extra vit. A, D en E. De eerste zagen gedurende de 7 weken, dat de proef duurde, door aureomycine geen groeibevordering optreden (3 mgr per lb ondermelk) de laatste wel. NIEDERMEIER c.s. (160) kregen door melkvervanger te voeren, aangevuld met hooi en meel op 6 weken een minder goede slachtkwaliteit, dan wanneer alleen volle melk was verstrekt. Pens- en netmaagontwikkeling bedroeg bij volle melkvoeding 40 % der totale maaginhoud, bij de anderen 60 %. Daar zij alle kalveren 30 mgr aureomycine per dag gaven is uit deze proef geen invloed der antibioticum toediening af te leiden. OWEN c.s. (162) gaven de eerste 2 weken volle melk en daarna een melkvervangingsmiddel, voornamelijk bestaande uit weipoeder. De eerste 7 weken kregen de proefdieren 40 mgr aureomycine per kalf per dag, daarna 80 mgr. Op 12 weken waren de aureomycinekalveren 51 % meer gegroeid dan de controles; op de

leeftijd van 4 weken bestond er al een significant verschil in de groei. WING (223) gaf 3 weken volle melk en daarna kunstmatig samengestelde ondermelk tot 60 dagen, waarbij, door aureomycine, bevordering der groei werd verkregen. MURLEY c.s. (155) hielden hun kalveren van 4—60 dagen op met water aangelegd ondermelkpoeder, aangevuld met vit. A en D. 80 mgr zuivere aureomycine op het vetloze dieet werkte minder sterk groeibevorderend dan wanneer de dieren ook hooi en melk werd verstrekt. KNODT en ROSS (110) gaven 36 proefkalveren 0, 2, 4, 6, 8 en 10 gram aureomycine per 10 lb melkvervangingsmiddel. Na 6 weken was van deze hoge doses nog geen nadelige werking merkbaar. De groei werd misschien iets bevorderd, diarrhee werd voorkomen. Tenslotte zij nog gewezen op proeven van WILLIAMS en KNODT (222), die kalveren, welke met een melkvervanger werden gevoerd, extra A.P.F. met een spoor aureomycine verstrekten en daarvan geen enkele nuttige invloed op de groei zagen optreden.

2.2.2. *Terramycine*

De proeven met terramycine zijn weer veel minder talrijk. KESLER (105b) en KESLER en KNODT (105c) gaven aan kalveren, die met een melkvervangingsmiddel werden gevoerd 20 mgr per 100 lb levend gewicht per dag. Deze dieren groeiden even snel als de op volle melk gehouden kalveren en sneller dan de dieren, die geen terramycine ontvingen (verschil 22.7 %). VOELKER en JACOBSON (213) gaven de eerste 60 dagen 40 mgr terramycine per dag, van 61—88 dagen 60 mgr. Aan het eind der proef waren de dieren 22 % zwaarder dan de dieren, die geen antibioticum hadden ontvangen. De melkvervanger, die zij gebruikten, bestond voor een belangrijk deel uit weipoeder. JUANE c.s. (102) kregen met Spaanse zwartbonte kalveren door 30 mgr per 45 kg levend gewicht te verstrekken, 10.5 % verschil in gewicht met de controles als het basisrantsoen uit volle melk bestond en 25.5 % verschil, als het basisrantsoen bestond uit ondermelk met meel en lucerne. OWEN en ALLEN (161) gaven tot 60 dagen 40 mgr terramycine per kalf per dag, daarna 80 mgr. Op 88 dagen waren de dieren gemiddeld 1.04 lb zwaarder geworden tegen de controles 0.78 lb. De controle-kalveren vertoonden dus een opvallend slechte groei. OWEN c.s. (162) kregen met 40 mgr terramycine per kalf tot 7 weken en daarna 80 mgr een groeibevordering van 35 % en 55 % op 12 weken oude leeftijd bij een tweetal proeven waarbij tevens bleek, dat 2× of 4× per dag voeren geen invloed had op de groei. Zij gaven de dieren de eerste 2 weken volle melk en daarna een melkvervanger.

2.2.3. *Andere antibiotica*

JACOBSON c.s. (91) werkten met streptomycine; zowel 20 als 50 mgr per kalf per dag als een proefduur van 7 of 12 weken resulteerde in een groeibevordering. De hoge dosis en de langere toediening gaf echter het beste resultaat. OWEN en ALLEN (161) gaven tot 60 dagen 40 mgr

en daarna 80 mgr bacitracine of chloromecytine tot de dieren 88 dagen oud waren. Vergeleken bij de (slechtgroeiende) controledieren (0.78 lb per dag), groeiden de dieren die bacitracine kregen, iets beter (0.97 lb per dag), de invloed van de chloromecytine was echter gering (0.86 lb per dag gegroeid). Penicilline gecombineerd met een melkvervangingsmiddel (0.5 gram per 100 lb vervanger) werd beproefd door BLOOM en KNODT (22) en KNODT en BLOOM (109). Ze kregen een significante groeivermindering door dit antibioticum en (door) een ongunstige beïnvloeding van de „starter"-opname. KNODT en ROSS (111) vergeleken 0.05, 0.1, 0.3, 0.9 en 2.7 gram penicilline per 100 lb melkvervanger. Al deze proefgroepen groeiden minder goed dan de controledieren, die geen antibioticum kregen, terwijl de dieren meer diarrhee hadden. Ook VOELKER en JACOBSON (213) kregen door de combinatie van een melkvervangingsmiddel met penicilline groeivertraging, zodat dit antibioticum met een melkvervangingsmiddel verstrekt blijkbaar nog minder gunstig werkt, dan met een normaal melkbevattend rantsoen, hoewel ook daarmee in combinatie de invloed niet zonder meer gunstig genoemd kan worden, zoals hiervoor (hoofdstuk 2.1.3.) reeds is aangetoond.

2.3. *Proeven waarbij de toediening der antibiotica aan kalveren werd onderbroken*

Afgezien van de betekenis van de beïnvloeding der microflora van de ingewanden voor de groeibevorderende werking der met het voer verstrekte antibiotica, waar in hoofdstuk 5 op zal worden teruggekomen, mag men aannemen dat het bacterieleven zich aanpast aan een constante aanwezigheid van deze stoffen. Omgekeerd kan men zich voorstellen, dat de beëindiging der toediening een omschakeling van het microleven vereist en dit is dikwijls als een bezwaar van de antibioticavoeding aan fokdieren, die men na de beëindiging der toediening immers niet laat slachten, beschouwd. Hoewel vaak niet doelbewust met het oog op de invloed van de beëindiging der antibioticavoeding gedaan, zijn er een aantal proeven gepubliceerd, waaruit deze invloed toch is af te leiden. Het is de bedoeling, daarvan hieronder een overzicht te geven, alsmede van de proeven, waarbij is getracht, door toediening van pensinhoud van koeien, een eventueel nadelige invloed van de stopzetting te elimineren.

BARTLEY c.s. (11) wijzen op een vermindering der groei als zij, na 7 weken aureomycine te hebben verstrekt, de toediening beëindigden. EDGERLY (48) zag na stopzetting van de toedienig van aureomycine, dat de groei nog 1 week doorging terwijl de dieren dan 2—3 weken enig gewichtsverlies gingen vertonen. ELLSWORTH c.s. (52) zetten na 100 dagen de toediening van aureomycine stop, waardoor de dieren minder snel groeiden dan de controles. Later haalden zij deze achterstand weer in, zodat op een leeftijd van 160 dagen beide groepen even veel zwaarder waren geworden. Ook HIBBS c.s. (77) zagen na

beëindiging der proef de groei zodanig achteruitgaan bij 12 weken oude kalveren, dat het voordeel, dat in de proefperiode was behaald weer verloren ging. Soortgelijke ervaringen deden JACOBSON c.s. (89 en 90) en OWEN c.s. (162) op, met de stopzetting van de aureomycinetoediening.
MACKAY c.s. (140), KESLER en KNODT (105c) en LUTHER c.s. (137) werkten met terramycine. Alleen MACKAY c.s. zagen een geringe afname der groeisnelheid, de andere onderzoekers vonden geen merkbare invloed. EDGERLY (50) kreeg geen terugval, als hij ophield een mengsel van antibiotica (aureomycine, terramycine, bacitracine en penicilline) aan zijn kalveren te geven. BARTLEY c.s. (9) vonden, dat 40 gr. aurofac 2A (32 mgr aureomycine per 100 lb levend gewicht) evenmin nadelig voor melkkoeien was als de beëindiging der toediening (zie hoofdstuk 3). McGILLIARD c.s. (144) zag dat door beëindiging der aureomycinetoediening aan kalveren, de dieren enige tijd minder groeiden, dan de controledieren, maar als hij de dieren tweemaal verse pensinhoud verstrekte, had dit een gunstige invloed op de gewichtstoename gedurende de eerste 7 weken na de beëindiging der aureomycinevoeding. Na 16 weken waren de dieren echter niet zwaarder dan de dieren, die niet met pensinhoud waren behandeld. Beëindiging der penicillinetoediening (die groeiremmend had gewerkt) (KNODT en ROSS (111)) had een gunstige invloed op de groei.

3. PROEVEN MET OUDERE RUNDEREN

Zijn de resultaten der proeven met kalveren genomen zodanig, dat althans voor bepaalde antibiotica gesproken kan worden van een gunstige invloed op de groei in de eerste levensweken ook als het rantsoen van goede samenstelling is, het aantal proeven, dat met volwassen, althans oudere, runderen genomen werd en waarbij een gunstige invloed werd geconstateerd is minimaal. Over het algemeen kan, zoals uit het hier volgende overzicht zal blijken, zelfs worden gezegd, dat de toediening van deze stoffen bepaald ongunstig werkt. SPERLING (148), STOCKSTAD (200), JUKES en WILLIAMS (103). De laatste tijd zijn echter enkele proeven gepubliceerd, waarbij toch gunstige resultaten werden verkregen (WHITEHAIR (219) en BREIREM c.s. (28)). Vrij uitvoerige literatuur overzichten over de met oudere runderen genomen voederproeven met antibiotica zijn samengesteld door BRAUDE c.s. (27) en LASSITER (118). BELL c.s. (18 en 19) zagen door toediening van 200 mgr aureomycine aan ossen de vertering sterk achteruitgaan (ruwvezel met 50%, droge stof met 30% en stikstofvrije extractiefstoffen met 15—20%). 600 mgr deed de eetlust verdwijnen en diarrhee optreden. NEUMANN c.s. (159) verstrekten 2 mgr aureomycine per lb luchtdroog voer, wat de eerste dagen de eetlust deed verminderen bij eenjarige vaarzen. Dit verschijnsel herstelde echter spoedig, zodat na 2½ maand geen significante groeiremming kon worden vastgesteld. Van groeibevordering was echter ook geen sprake. Vit. B12 bevattend Aurofac 2A werkte

minder ongunstig dan zuivere aureomycine. HENTGES c.s. (72) namen 3 proeven met eenjarige ossen, die 10 tot 20 mgr aureomycine per 50 kg levend gewicht kregen toegediend. Bij geen van deze proeven was echter van groeibevordering sprake. Ook JOHNSON c.s. (94) konden met aureomycine geen groeitoename bij ossen bewerkstelligen. HAQ c.s. (65) gaven melkgevende koeien 1% van een aureomycine supplement waarvan het aureomycine gehalte niet wordt opgegeven. Dit beïnvloedde de melkproduktie niet, ook was het antibioticum niet in aantoonbare hoeveelheid in de melk aanwezig. RUSOFF en HAQ (190) gaven aan Holstein melkkoeien 130 mgr aureomycine per dier per dag met hetzelfde resultaat. Ook als daarnaast extra vit. B12 werd gegeven (tot 3,32 mgr per koe per dag), veranderde dit de resultaten niet, terwijl ook het vit. B12 gehalte der melk onbeïnvloed bleef. Iets dergelijks vond HUFFMAN (85) met een zeer veel hogere dosis nl. 4 gram bacitracine, 3 gram aureomycine of 1, 2 en 10 gram streptomycine en neomycine per dier per dag. Uit de beschrijving van deze proef blijkt niet of het hier een eenmalige toediening betreft. Dit lijkt echter wel het meest waarschijnlijk. Ook LOOSLI en WARNER (133) zagen geen gunstige of ongunstige invloed op de melkproduktie en voedselopname bij koeien als ze 100 resp. 700 mgr aureomycine per dag toedienden terwijl dit ook de melk niet ongeschikt maakte voor de kaasbereiding. Bij 1000 mgr per dag echter gaven de dieren een duidelijk verminderde eetlust te zien. RUSOFF c.s. (191) zagen van 130 mgr aureomycine per dag evenmin enige invloed op de melkproduktie, BARTLEY c.s. (9) gaven 18 proefkoeien afwisselend 3 perioden van 6 weken wel en niet 320 mgr aureomycine per 1000 lb levend gewicht per dier per dag, waardoor de eetlust, het herkauwen en de produktie niet veranderden. CHANCE c.s. (37) menen, dat de pensflora gevoeliger voor aureomycine is als veel meel wordt gevoerd, dan wanneer het rantsoen minder geconcentreerd is. Dit is echter in strijd met wat LUTHER c.s. (136 en 137) vonden nl. dat met 75—150 mgr terramycine gevoerde runderen na 48 uur weer een normaal functionnerende pensflora hadden als veel krachtvoer werd verstrekt, terwijl dit 72 uur duurde als het rantsoen ruwvezelrijk was.

HORN c.s. (83) kregen door 32 of 100 mgr aureomycine bij jonge ossen een duidelijke afname der vertering van verschillende nutrienten, 32, 100 en 400 mgr penicilline veranderde de verteerbaarheid niet, maar beide antibiotica verlaagden de stikstof retentie. LAMBERT en JACOBSON (116) en LUTHER c.s. (137) vonden bij proeven in vitro, dat antibiotica de celluloseverteringdoor de pensflora afremmen. Ook LASSITER c.s. (122) kregen door 500 mgr aureomycine per dag bij eenjarige ossen een remming der ruwe-celstofvertering, evenals HORN c.s. (84) constateerde bij zeer uitvoerige proeven met wisselende hoeveelheden aureomycine en penicilline, waarbij overigens bleek, dat aureomycine meer storend werkte dan penicilline. KON en PORTER (115) vonden, dat penicilline het gehalte aan verschillende vitamines B der pens bij eenjarige ossen niet merkbaar beïnvloedde, hoogstens het riboflavine-gehalte iets verhoogde. HUNGATE c.s. (86) con-

stateerden zowel door aureomycine als door streptomycine een beinvloeding der pensflora; het eerste werkte in geringere concentratie dan het tweede. In hoeverre er een principieel verschil bestaat tussen de microflora van kalveren van meer dan een half jaar oud en oudere dieren is niet bekend. Toch krijgt men uit de literatuur de indruk, dat deze jongere dieren anders reageren op het verstrekken van antibiotica, dan dieren, die ouder zijn dan een jaar. Hoewel HARSHBARGER (67) melding maakt van een proef met kalveren van 6—9 maanden oud, waarbij de toediening van aureomycine geen effect had, zijn er namelijk vrij veel proeven gepubliceerd, waarbij bij oudere kalveren wel een versnelling der groei optrad doordat men antibiotica ging voeren. In de eerste plaats vermeldt HUFFMAN (85), dat van een paar een-eiige tweelingen het ene dier vanaf 42 dagen oude leeftijd aureomycine kreeg en het andere niet en dat dit proefdier daardoor sneller groeide. Op de leeftijd van 19 maanden was het 38 lb zwaarder dan het controle-dier. Vanzelfsprekend kan aan deze proef niet al te veel waarde worden gehecht, omdat het hier maar 1 paar dieren betrof. Verder worden positieve resultaten bij oudere kalveren vermeld door JACOBSON c.s. (89), die werkten met dieren van 117 tot 200 dagen oud en RUSOFF (180) wiens proefdieren 14 weken oud waren bij het begin van de proef en die 90—181 mgr aureomycine per dag kregen. Toen ze twintig weken oud waren, waren de dieren, die aureomycine hadden gehad, duidelijk in het voordeel vergeleken bij de controles (resp. 1.44 en 1.10 lb per dag gegroeid). Op 22 weken was het verschil echter gereduceerd tot 8% terwijl op 34 weken oude leeftijd beide groepen even zwaar waren, ondanks het feit, dat men door was gegaan met de aureomycine toediening. Ook BARTLEY c.s. (10) constateerden een afname van het effect van aureomycine met het stijgen van de leeftijd (beginleeftijd der dieren 7 maanden).

Tenslotte moet dan nog een aantal meer recente publicaties worden vermeld van proeven, die een gunstig effect van antibioticum-toediening aan oudere runderen te zien gaven. BEESON en PERRY (16) kregen bij ossen met aureomycine groeibevordering evenals ADAMS c.s. (1), die hun dieren per ton voer 10 gram terramycine verstrekten (groei per dag 2.38 lb, controles 2.03 lb) en LUTHER c.s. (137), die vonden, dat 5-10 gram terramycine per ton voer aan mestrunderen verstrekt de groei 10% deed toenemen en de hoeveelheid voer per kg groei met 10% deed dalen. PERRY c.s. (164 en 165) hebben uitgebreide proeven genomen met eenjarige ossen, waarbij eveneens betrekkelijk kleine hoeveelheden aureomycine werden verstrekt. Hoewel bij een enkele proef de eetlust een paar dagen verminderde, herstelde dit zich spoedig met als resultaat een groeiverbetering van 8.4 tot bijna 20% en een toename der groei per kg voer van 9 tot 20%. Dit effect werd meestal reeds in 6 à 7 weken bereikt en werd daarna ondanks het voortzetten der proef niet meer groter. Verder dient nog vermeld te worden een proef van PRESCOTT (167), waarbij bleek, dat aureomycine, terramycine, bacitracine en penicilline reeds in zeer lage

concentraties (1 % per cc pensinhoud) het vermogen, om ureum als eiwitbron te gebruiken, sterk afremden.
RUSOFF c.s. (191) gaven 300 mgr aureomycine aan stieren, met een minder goede vruchtbaarheid, per os, zonder dat dit de chemische en physische eigenschappen van het zaad en het bevruchtend vermogen der dieren veranderde.
Men leest soms, dat langdurige toediening van antibiotica op de duur schadelijk voor de gezondheid zou kunnen worden. Veel is over dit vraagstuk niet geëxperimenteerd, maar een tweetal proeven dienen in dit verband toch te worden genoemd. FINCHAM en VOELKER (57) verstrekten aan 20 vaarzen vanaf hun vierde levensdag tot op 2½-jarige leeftijd aureomycine, het laatste jaar 240 mgr per dier per dag. De sterkste invloed op de groei werd in de eerste 6 levensmaanden geconstateerd, maar de voorsprong werd op oudere leeftijd niet door de controles ingehaald, die toen de dieren 12 maanden oud waren 540 lb wogen tegen de proefdieren 582 lb. Bij de eerste dekking waren de proefdieren 469 dagen oud en wogen toen 698 lb terwijl de controles 488 dagen oud waren en 676 lb wogen. Op het moment van de publikatie waren 14 van de 20 proefdieren zeker drachtig. Het aantal dekkingen per drachtig dier bedroeg bij de proefgroep 1.64, bij de controlegroep 1.21. Aan de kalveren der aureomycine dieren werd vanaf de 4e levensdag weer aureomycine verstrekt. Deze kalveren maakten een volkomen normale gezonde indruk. Een soortgelijke proef is beschreven door JACOBSON c.s. (92), die 17 vaarzen vanaf minstens 15 maanden voor het afkalven 240 mgr aureomycine per dag verstrekten. Tien dagen na het afkalven wogen deze dieren 995 lb, de controles 939 lb. Er was geen verschil in melkhoeveelheid en vetgehalte te constateren. Het gemiddelde geboortegewicht der kalveren bedroeg voor de aureomycine groep 76 voor de controlegroep 66 lb. Deze kalveren kregen ieder voor de helft weer aureomycine waardoor ze 26% sneller groeiden. Het maakte voor het effect der aureomycine geen verschil of de moeders al of niet aureomycine hadden gehad.

4. ANTIBIOTICA AAN LAMMEREN EN SCHAPEN

De proefnemingen met lammeren en schapen zijn minder talrijk, dan die bij kalveren en oudere runderen, maar zoals uit het navolgende overzicht zal blijken, lopen de uitkomsten vrij goed parallel, wat gezien de overeenkomst der dieren ook niet behoeft te verwonderen. Dat betekent dus dat jonge lammeren over het algemeen het best reageren en dat de proeven bij schapen een averechts resultaat opleverden. In tegenstelling tot het volwassen rund, waarbij men de laatste tijd met betrekkelijk kleine doses dus nog tot een bepaalde groeibevordering en vergroting der groei-efficientie kwam, heeft men met volwassen schapen vrijwel nooit positieve groeibevordering door antibiotica-voeding kunnen bewerkstelligen.

4.1. *Proeven met zogende lammeren*

WHITEHAIR (173) wijst er op, dat antibiotica de groei van zogende

lammeren kan bevorderen. BRAUDE c.s. (27), halen enkele literatuuropgaven aan, waaruit hetzelfde is gebleken. HATFIELD c.s. (69) en HATFIELD en GARRIGUS (68) namen een proef met 50 zooglammeren van 11—40 dagen oud, die op hun 86e dag werden gespeend en op 119 dagen gewogen en geslacht. Zij verstrekten meel, (maïsmeel 30, haver 30, tarwezemelen 30 en sojameel 10) waaraan per lb 10 mgr aureomycine was toegevoegd, ad libitum. De hoeveelheid opgenomen voer was 19% minder per kg groei, ze groeiden 0.36 lb per dag tegen de controle 0.31 lb (bijna significant) en de slachtkwaliteit en het uitslachtingspercentage lagen significant hoger. JORDAN en BELL (99 en 100) kregen door het verstrekken van 5 mgr aureomycine gedurende 42 dagen bij lammeren een groeitoename van 12—17%. Inplantatie van aureomycine onder de huid bevorderde de groei echter niet. Ditzelfde vinden BEESON c.s. (17) door inplantatie van aureomycine, bacitracine of bacitracine en penicilline, wat in tegenstelling is tot wat volgens JORDAN en BELL (100), PRIER, COLE en BINGHAM gevonden hebben door inplantatie van 132 mgr bacitracine. Min of meer in tegenstelling tot de bovenstaande voederproeven met antibiotica bij lammeren zijn de proeven van LUCE c.s. (135), die bij 1—3 weken oude lammeren door 10 mgr aureomycine per dag een groeiremming zagen optreden en van KINSMAN en RIDDELL (107) die weliswaar geen achteruitgang in groei, maar toch ook geen groeibevordering zagen optreden als ze 15 mgr aureomycine, terramycine, penicilline of terramycine met vit. B12, verstrekten. Wel schenen bij deze proeven aureomycine en terramycine een iets voordeliger groei te geven.

4.2. *Proeven met oudere (mest-) lammeren*

Speciaal JUKES en WILLIAMS (103), SPERLING (198) en STOCKSTAD (200) geven hierover enige literatuur. HATFIELD en GARRIGUS (68) en HATFIELD c.s. (69) namen een tweetal proeven met bijna 150 lammeren, die aureomycine of aurofac werd gegeven (10 mgr per lb meel) en zagen deze lammeren gemiddeld significant beter groeien dan de controle-dieren. Bij een proef met 111 dieren bleek door aureomycine de slachtkwaliteit ook verbeterd te zijn. Verder namen de dieren, die antibioticum kregen, per kg groei 8% minder voer op. JOHNSON c.s. (94) kregen bij een proef met bijna 800 lammeren door 10—25 mgr aureomycine per lb voer te verstrekken een significante bevordering der groei. Het effect was het grootst, als constant gedurende de gehele proef (48 dagen) werd doorgegaan met de toediening. Aureomycine-toediening was een afdoend hulpmiddel om auto-intoxicatie te voorkomen, wat ook door JORDAN (97) en PACKET c.s. (163) wordt beweerd. Ook JORDAN en BELL (99) zagen door 6 resp. 10,8 mgr aureomycine per lam per dag de groei toenemen en de hoeveelheid voer per kg groei met 20—22% dalen. JORDAN (98) zag echter bij een latere proef de groeisnelheid met 10 mgr aureomycine per lb meel niet stijgen. Wel gebruikten ook deze dieren 10% minder

voer per kg groei. Ook ANDRÉ (4) zag door aureomycine de groei bij lammeren toenemen. BRIDGES c.s. (29 en 30) vonden weliswaar geen significante groeibevordering maar wel een grotere efficientie (5—12% minder voer nodig per kg groei) door 2.2—5.0 mgr aureomycine per lb voer te geven. Zij wijzen tevens op een teruggang der eetlust gedurende de eerste dagen, een verschijnsel, dat echter spoedig verdwijnt als de dosis niet te hoog is. Zij komen tot de conclusie, dat 1.25 mgr aureomycine per lb voer voor lammeren een te lage en 15 mgr een te hoge dosis is. Tevens werkte aureomycine (5 mgr) het sterkst, als het rantsoen weinig krachtvoer en veel hooi bevatte. ELLIOT en ELLSWORTH (51) hebben meer nauwkeurig de krachtvoer-ruwvoer verhouding laten variëren (resp. 20 : 80, 40 : 60 en 60 : 40) en vonden, dat 20 mgr aureomycine per lb voer de groei significant bevorderde als de ruwvoer : krachtvoer verhouding 20 : 80 en 40 : 60 bedroeg, maar dat dezelfde dosis aureomycine bij de verhouding 60 : 40 de groei remde, wat dus in overeenstemming is met de gegevens van BRIDGES c.s. met dit verschil dat de dosis aureomycine hoger was. BOHMAN c.s. (25) voerden een rantsoen van 50% klaverhooi en 50% meel en kregen zo met 10 mgr aureomycine per lb krachtvoer de beste groei; 5 en 20 mgr gaven minder snelle groei. Bij een andere proef gaf 10 mgr eveneens het beste resultaat vooral de eerste weken van de toediening; als extra vit. B werd verstrekt werkte 20 mgr ook groei-bevorderend. JORDAN (97) nam een viertal proeven, waarbij de resultaten nogal uiteen liepen. Bij de eerste gaf hij 10.8 mgr per lam per dag en kreeg hij geen groei-versnelling maar wel efficienter groei, bij de tweede toen 14.4 mgr werd verstrekt namen groei en efficientie beide vrij sterk af, bij de derde werd 7.2 mgr per lam per dag gevoerd en was de voedselopname daardoor veel beter, wat in een snellere groei tot uiting kwam, maar vergelijking van 7.2 en 14.4 mgr per lam per dag in één proef gaf ongeveer eenzelfde groei per dag als de controledieren. Geen effect van aureomycine-toediening aan oudere lammeren zagen ook CUNNINGHAM en WASSERMAN (45) en JORDAN c.s. (101 en 101a) bij verschillende krachtvoer : ruwvoerverhoudingen, terwijl ook PACKET c.s. (163) met 5—15 mgr aureomycine en 15 mgr terramycine geen significant snellere of meer voordelige groei konden vaststellen. Wel zagen ook deze auteurs, zoals hiervoor reeds werd opgemerkt, de sterfte bij eiwitrijke voeding door antibiotica duidelijk minder worden. De eetlust was de eerste dagen van de toediening duidelijk gestoord. Op negatieve resultaten bij mestlammeren wordt gewezen door SPERLING (198) en COLBY c.s. (43), die echter een zeer hoge dosis gaven nl. 100 mgr penicilline of 100 mgr streptomycine per lam per dag, waardoor de eetlust verdween en diarrhee optrad. Bij een andere proef werd aan een gedeelte der lammeren voor het spenen reeds ½% A.P.F. met 4 mgr aureomycine en 0.6 mgr vit. B12 per gram, met het meel verstrekt. Hoeveel de dieren daarvan opnamen blijkt uit de publikatie niet, maar het remde de voedselopname voor het spenen reeds. Na het spenen trad een zeer duidelijke vertraging in de groei op. Dit zal een gevolg van de hoge dosis zijn geweest. Ook 100 mgr

aureomycine, al of niet aangevuld met verschillende vitamines B, bleek de groei te remmen (Colby c.s. (42)).

4.3. *Proeven met volwassen schapen*

In hoeverre de gevonden verschillen in de uitkomsten een kwestie zijn van een allergische overgevoeligheid voor antibiotica, zoals ook bij 2—5% van de mensen is gevonden, als deze stoffen therapeutisch worden gebruikt (LOGAN, (130)), is moeilijk uit te maken. Het lijkt echter waarschijnlijk, dat de verschillen in uitkomst grotendeels of geheel verklaard kunnen worden door verschillen in doses, leeftijd der proefdieren en de samenstelling van het rantsoen. De met volwassen schapen genomen proeven zijn uitsluitend uitgevoerd met de bedoeling om de invloed der antibiotica op de pensfunctie en met name op de vertering na te gaan. Zo vonden TILLMAN en MACVICAR (206a) bij een rantsoen, dat voor 50% uit hooi en 50% uit meel bestond, dat aureomycine (11.8 mgr. per 100 lb voer) de verteerbaarheid niet beïnvloedde, maar dat 15.4 mgr per 100 lb de vertering van droge stof, ruw eiwit, ruwvezel en stikstofvrije extractiefstoffen deed teruglopen. Dezelfde auteurs (205) vonden, dat 10 mgr aureomycine de vertering niet beïnvloedde en dat 5 mgr op een rantsoen met een meel-hooiverhouding als 2 : 1 de groei bevorderde en voordeliger deed worden. Ook zagen ze de eerste dagen na de toediening de eetlust verminderen, wat ook geconstateerd werd door THOMPSON en GRAINGER (204) en TURNER en HODGETTS (208 en 209). EVANS c.s. (54) vonden dat 1 mgr aureomycine per lb voer de ruwvezelvertering deed verminderen; 2 mgr deed dit in sterkere mate. Verstrekken als zuivere aureomycine of als aurofac maakte voor de ruwvezelvertering geen verschil. Bij een langdurige toediening bleek de ruwvezelvertering zich geleidelijk te herstellen, blijkbaar, doordat de microflora werd aangepast aan de aanwezigheid van aureomycine. Ook THOMPSON en GRAINGER (204) constateerden een verlaagde ruwvezelvertering. De enige die geen duidelijke invloed door antibiotica op de vertering constateerden, waren TILLMAN en MACVICAR (206) bij een proef waarbij 10 mgr aureomycine aan een rantsoen werd toegevoegd, dat voor 50% uit meel en voor 50% uit hooi bestond. TURNER en HODGETTS (208 en 209) gaven een zeer hoge dosis aureomycine nl. van 23.6—27.1 mgr per kg lichaamsgewicht of 750 mgr per dier, waardoor de pensflora voor 75% werd vernietigd en minstens 2 dagen de eetlust sterk verminderde, zodat de dieren in 3 dagen 10% van hun lichaamsgewicht verloren. Toediening van pensinhoud versnelde het herstel. Dit vonden ook DYER c.s. (47), als ze 1000 mgr penicilline hadden gegeven.

5. VERKLARING VAN DE GROEIBEVORDERENDE WERKING DER ANTIBIOTICA

Dit probleem heeft zeer veel onderzoekers geïnteresseerd (LASSITER (118)) en men heeft getracht de oplossing van dit vraagstuk van ver-

schillende kanten te benaderen, wat dan eigenlijk altijd daarop neerkwam, dat men bepaalde nevenverschijnselen trachtte op te sporen, die een bepaalde bijdrage voor de verklaring zouden kunnen leveren. In de loop der laatste jaren zijn reeds verschillende hypothesen geponeerd. Sommige zijn gebleken niet juist te zijn en van andere heeft men aan kunnen tonen, dat ze althans niet meer dan een gedeeltelijke verklaring voor de groeibevordering kunnen geven.

De oudste verklaring is de z.g. bacteriologische of anti-infectie theorie, die overigens ook in latere publicaties (WHITEHAIR (219)) nog wordt verkondigd, niettegenstaande bepaalde onderzoekingen omtrent dit punt toch twijfel hebben doen rijzen. Misschien is het, zoals BRAUDE c.s. (27) veronderstellen, dat het effect bij de verschillende diersoorten en onder verschillende omstandigheden op uiteenlopende of op meerdere wijzen tot stand kan komen. Hoe dit zij, een feit is, dat de antibiotica een grote invloed uitoefenen op de microflora der maagdarm tractus. Als dit de groeibevordering tot gevolg zou hebben, dan kan men de volgende veronderstellingen maken: BRAUDE c.s. (27), BREIREM (28), FREERKSEN (60a).

1e. De antibiotica bevorderen de groei van bacteriën, die bekende of onbekende groeibevorderende faktoren produceren.

2e. De antibiotica remmen de groei van bacteriën, die bepaalde nuttige voedingsbestanddelen voor hun groei nodig hebben.

3e. De antibiotica remmen de groei van bacteriën, die subklinische infecties veroorzaken en groei remmende toxische stoffen vormen.

Speciaal deze laatste mogelijkheid is frequent naar voren gebracht, maar de pogingen door middel van bacteriologisch onderzoek hieromtrent enig nader inzicht te krijgen, hebben tot nu toe weinig resultaat opgeleverd. De voornaamste oorzaak daarvan is, dat de bacteriologische methoden nog onvoldoende zijn, om de microflora der darminhoud kwantitatief en kwalitatief voldoende nauwkeurig te analyseren. Bovendien is het mogelijk, dat de microflora als zodanig eigenlijk niet zo zeer verandert, maar dat het vooral de verandering in het metabolisme der microflora is, waardoor het effect wordt geressorteerd.

In dit verband is b.v. wel gezegd, dat de antibiotica de groei deden toenemen, doordat de *clostridium perfringens* werd geëlimineerd (JACOBS c.s. (87)), maar eerder werd aangetoond door WILLIAMS c.s. *), dat clostridium toxinen de groei van kuikens niet remde. Vermeldenswaard in dit verband zijn overigens de proeven van BRAUDE (26) waarbij bleek, dat penicilline bij kuikens de groei in een oude stal wel en in een nieuwe stal niet bevorderde, waar ook STOCKSTAD (200) op wijst, terwijl varkens, onder zeer hygiënische omstandigheden gehouden, niet sneller groeiden door streptomycine **) of aureo-

*) WILLAMS W. L. c.s. Federation Proceedings 10.270(1951).

**) DINUSSON W. E. c.s. Bi. m. N. Dakota Agr. Expt. Sta. 13.146(1951).

mycine *). Ook bleek aureomycine onwerkzaam bij steriel opgefokte door middel van sectio caesaria ter wereld gebrachte biggen **). LANDAGORA (117) zag echter bij een dergelijke proef met kalveren door 50 mgr aureomycine per dag te geven een groeibevordering van 25% en door intramusculaire inspuiting van 400 mgr per week van 15%, ondanks het onderbrengen der kalveren in een nieuwe stal, terwijl ook ELLSWORTH c.s. (52) onder zo hygiënisch mogelijke omstandigheden nog een significante groeibevordering door aureomycine verkregen. PRITCHARD c.s. (170) zagen echter het effect van antibioticum-toediening (terramycine) na 3 jaar verdwijnen, wat zij dan trachten te verklaren, door aan te nemen, dat de pathogene bacteriën in de loop van die tijd, door het steeds gebruiken van antibiotica in dezelfde stal (met andere kalveren uit de aard der zaak) tenslotte vernietigd zouden zijn. Zij onderstrepen deze hypothese door de bevinding, dat het witte bloedbeeld bij de proef- en de controlegroep geen verschillen vertoonde.

Overigens kan bij een groot aantal der genomen en hiervoor reeds aangehaalde proeven het groeiverschil tussen de controledieren en de dieren, die antibiotica kregen, geheel of gedeeltelijk worden verklaard, door het feit, dat de eerste meer diarrhee hadden dan de laatste gedurende de proef. Dit geldt o.a. voor de proeven van ALBRIGHT c.s. (2), BARTLEY c.s. (8, 11 en 12). BLOOM en KNODT (23), HOGUE c.s. (80), JACOBSON c.s. (92), KNODT en ROSS (110), KON (114), LASSITER c.s. (124 en 126), LOOSLI en WALLACE (132), MACKAY (140), RUSOFF en DAVIS (183), en VOELKER en CASON (212). Daar staat echter tegenover, dat evenveel onderzoekers geen vermindering der diarrhee konden constateren, gedeeltelijk omdat ze bij de controles ook geen diarrhee waarnamen en toch een significante groeibevordering zagen optreden. Dit geldt o.a. voor de proeven van GARDNER c.s. (61), KNODT c.s. (112), MACKAY c.s. (139), MOCHRIE c.s. (147), MORRISON en DEAL (150), SWANSON en HINTON (202), VOELKER en JACOBSON (213), WARNER (216) en MURLEY en POU (158), zodat het dus zeker niet om klinische diarrhee behoeft te gaan, als men door de bestrijding daarvan door antibiotica te voeren, groeibevordering wil krijgen. DIJCK (46) wijst er bovendien op, dat als de anti-infectie-theorie inderdaad de verklaring voor de groeibevordering zou geven het moeilijk is te verklaren, hoe de verschillende antibiotica, ook die welke een sterk overeenstemmende antibacteriële werking hebben, zo geheel verschillend op de groei kunnen inwerken. JUKES en WILLIAMS (103) trachten dit te verklaren, door het verschil in snelheid, waarmee de antibiotica uit de darm verdwijnen. Zij wijzen er verder op, dat voor deze theorie pleit, dat de antibiotica de groei van kippenembryonen niet kan bevorderen en dat door de inwerking van penicillase de groeibevorderende werking tegelijk met de bacterie dodende werking verloren gaat, (dit laatste is inderdaad o.a. aange-

*) SPEEN V. C. c.s. Arch. Biochem. 29.452(1951).

**) WHITEHAIR C. K. Vet Sci. News Univ. Wisc. p. 6 (1952).

toond door FRANÇOIS en PERO (60)) en dat ingespoten antibiotica minder effect ressorteren dan per os toegediende. Dat ingespoten antibiotica toch nog enig effect hebben zou dan verklaard kunnen worden, doordat deze toch (via de gal?) voor een deel in de ingewanden terechtkomen. FREERKSEN (60a) houdt ook strak vast aan de anti-infectie-theorie; hij noemt het het voorkómen van het ontstaan van „Kümmerer". STOCKSTAD (201) wijst er nog op, dat voor de anti-infectie theorie pleit, dat antibiotica de grootste invloed op de groei hebben, als de dieren onder ongunstige omstandigheden worden gehouden, terwijl BARTLEY c.s. (7) en anderen vonden, dat zwakkere en kleinere dieren, zoals Jersey en Guernsey kalveren sterker reageerden dan Holsteins, blijkbaar omdat de eerste gevoeliger voor infecties zijn.

De bewering, dat de groeibevordering tot stand zou komen door een hogere voedselopname (REID 175)), die dan weer een gevolg zou moeten zijn van een betere gezondheid door het tegengaan van (eventueel subklinische) infecties gaat dan ook zeker te ver. Dat neemt niet weg, dat de meeste onderzoekers, die een betere groei bij de proefgroep zagen optreden ook een verhoogde voedselopname waarnamen, speciaal als het voer ad libitum kon worden opgenomen (o.a. LOOSLI (131) en MURLEY c.s. (155 en 156)). Daarnaast was dan als regel nog de hoeveelheid opgenomen voer per kg groei lager als de proef een positief resultaat had opgeleverd, maar hieruit kan niet worden afgeleid of de antibiotica nu als zodanig de groei stimuleren of dat het een kwestie van een beter verbruik van het voer is. Om hierop althans iets meer licht te werpen heeft LASSITER (118) de voeropname van proef- en controledieren per lb lichaamsgewicht berekend. Daarbij komt hij tot de conclusie, dat de meeropname althans voor een groot deel op rekening van het zwaardere gewicht der proefgroep kan worden geschoven, zodat het dan geen oorzaak maar een gevolg van de betere groei zou zijn. Om dit vraagstuk echter op te lossen zou het nodig zijn proeven te nemen, waarbij de dieren, die antibiotica kregen en de controlegroep precies dezelfde hoeveelheid voer ontvingen. Voor zo ver bekend is een dergelijke proef tot nu toe echter niet genomen. Wel is getracht met behulp van stofwisselingsproeven en verteringsproeven in vitro en vivo een betere indruk te krijgen van de werkwijze. Wat de proeven in vitro betreft kreeg KESLER (105b) door toediening van terramycine aan kalveren een achteruitgang van de cellulosevertering van 67.4 tot 24.2%, terwijl met pensbacteriën van koeien, die 240 mgr aureomycine per dag kregen LODGE c.s. (129) een teruggang zagen optreden van 83 tot 72% en LAMBERT en JACOBSON (116) van gemiddeld 25%. LODGE c.s. (129) vonden, dat als kalveren 80 mgr aureomycine met het voer kregen toegediend, de cellulosevertering in vitro door de pensbacteriën achteruitging van 78 tot 58%. WASSERMAN c.s. (217) vonden, dat 5 tot 7.5 eenheid penicilline de cellulosevertering stimuleerde in vitro, dat 15 eenheden echter remmend werkten, neomycine werkte in alle onderzochte concentraties stimulerend, streptomycine en chloromy-

cetine remmend. ANONYMUS (5) verwacht naar aanleiding van deze ervaringen, dat de antibiotica nieuwe perspectieven bieden voor de bestudering der pensflora (nl. om na te gaan welke bacteriën wel en welke niet van belang zijn voor de celluloseverteringe).
RADISSON c.s. (172) zijn van mening, dat in alfalfa hooi en granen stoffen voorkomen, die de remmende werking van aureomycine op de celluloseverteringe door pensbacteriën kunnen tegengaan.
Wat de proeven in vivo bij kalveren betreft, ten aanzien van de pensvertering en de beïnvloeding der pensflora moet men rekening houden met het feit, dat het mogelijk is, dat antibiotica met de melk worden toegediend en zodoende rechtstreeks via de lebmaag in het darmkanaal terechtkomen. In dat geval zal de pens dus praktisch geen antibioticum bevatten en dus ook de bacteriën niet beïnvloeden. Uit de publikaties blijkt niet altijd de leeftijd der proefdieren, terwijl ook de wijze van toedienen niet altijd bekend is, zodat de hier volgende gegevens met deze reserve moeten worden gegeven. KNODT (108) wijst er verder op, dat ook het al of niet in zuivere toestand verstrekt worden van de antibiotica van invloed op het effect op de pensflora kan zijn. Dit geldt trouwens ook voor de proeven in vitro voor zo ver die met van kalveren afkomstige pensbacteriën zijn uitgevoerd. JURTSHUK c.s. (104 en 105) vonden dat 25 gamma aureomycine of terramycine per cc gewassen pensbacteriën de suikeromzetting en de bacteriegroei volledig afremden, maar deze zelfde hoeveelheid gevoegd bij pensinhoud had geen effect. Penicilline, streptomycine en chloromycetine werkten in dit opzicht minder sterk. LUTHER c.s. (136 en 137) vonden, dat door terramycine sterke veranderingen in de pensflora van runderen teweeg werden gebracht. De veranderingen waren het grootst vlak na de toediening en herstelden zich geleidelijk. Ditzelfde was ook het geval met het cellulose verterend vermogen der pensinhoud in vitro. Als een krachtvoerrijk rantsoen werd gegeven met 75—150 mgr terramycine per dag, dan functionneerde de pensflora van 48 uur weer normaal. Bij een ruwvezelrijk rantsoen duurde dit 72 uur. Ook HUNGATE c.s. (86) constateerden bij ossen een beïnvloeding van het microleven van de pens door aureomycine en streptomycine, maar de fermentatieprocessen waren na enkele dagen toedienen weer tot normale activiteit gekomen. Toevoegen van aureomycine aan pensinhoud van dieren, die niet tevoren aureomycine hadden gehad, had dan ook een grotere invloed op de fermentatie in vitro dan wanneer dit van aan aureomycine gewende dieren afkomstig was. HORN c.s. (83 en 84) vonden, dat 100 mgr penicilline de pensflora niet en 100 mgr aureomycine deze wel veranderde. BARTLEY c.s. (15), VOELKER en CASON (212) en LOOSLI (134) konden door aureomycine geen microscopische verschillen aantonen en ook ELLSWORTH c.s. (52) vonden bij microscopisch onderzoek van de mest geen grote verschillen in bacteriegetal (hoogstens iets minder streptococcen) door aureomycinevoedering. RUSOFF (180) is van oordeel, dat de darmflora meer verandert dan de pensflora. COLBY c.s. (42) zagen door een hoge dosis (100 mgr per dag) bij lammeren het bacteriegetal in de pens stijgen,

als tevens vitamines B werden gegeven steeg het aantal bacteriën zelfs enorm. Wel vonden zij het evenwicht in de microflora der pens verstoord en was de eetlust bij de dieren sterk verminderd. Deze verstoring der eetlust herstelde zich bij de proeven van DYER c.s. (47) bij hamels, die penicilline hadden gekregen (± 1 gram) sneller als men de dieren verse pensinhoud toediende.

MANN c.s. (142) menen, dat bij kalveren de pH van de pens door aureomycine eerder de meest gewenste hoogte krijgt voor een normale werking der flora en fauna, hoewel HIBBS c.s. (74, 75 en 77) vonden, dat het gehalte aan vluchtige vetzuren in de pens bij 12 weken oude kalveren door aureomycine-voedering niet was veranderd. Alleen het propionzuurgehalte was iets lager en het boterzuurgehalte iets hoger.

HESTER c.s. (73) spoten kalveren aureomycine intramusculair in en kregen daardoor 19% betere groei, terwijl zij het antibioticum niet in de pens konden aantonen (wel in darmen). Zij concluderen hieruit, dat de groeibevorderende werking bij kalveren niet tot stand komt via de beïnvloeding der pensflora.

Belangrijk is verder, dat HARDIE c.s. (66) en LUTHER c.s. (137) vonden, dat per os toegediende therapeutische (dus grote) hoeveelheden antibioticum geen langdurende invloed op de pensfunctie van herkauwers hebben. Zij wijzen erop, dat er in de pens micro-organismen aanwezig zijn, die zich kunnen aanpassen aan bepaalde antibiotica, maar TURNER EN HODGETTS (208 en 209) vonden, dat een hoge dosis aureomycine de pensflora van schapen voor 75% vernietigde, terwijl deze afname van het bacteriegetal minstens 2 dagen bleef bestaan.

Verder vonden LUTHER c.s. (137) bij proeven in vitro, dat de verschillende antibiotica de celluloseverteringzeer verschillend beïnvloedden: polymyxine en chlooramphenicol zouden daar bijna geen invloed op hebben, penicilline en carbomyxine daarentegen een zeer sterke. Tussen deze uitersten staan dan bacitracine, streptomycine, terramycine en aureomycine.

Ten aanzien van de beïnvloeding van het microleven der darmen geeft RICHTER (177) een literatuuroverzicht. PETERSON c.s. (166) vonden hier een belangrijke invloed, RUSOFF c.s. (181 en 182) en ELLSWORTH c.s. (52) niet.

De verklaring voor al deze verschillende bevindingen zal gezocht moeten worden in de gebrekkige onderzoekingsmethoden, alsmede in de grote variabiliteit, die de pensflora en -fauna kan vertonen als bijv. met een week tussenruimte waarnemingen bij eenzelfde dier worden gedaan (RUSOFF c.s. (185)). Ten aanzien van de pensvertering vonden TURNER en HODGETTS (208 en 209), door hoge doses bij schapen, een zeer sterke afname der fermentatie. KESLER en KNODT (105c) zagen de celluloseverteringin de pens door terramycine met 24.2% achteruitgaan en CHANCE c.s. (36) vonden dat 0.5 of 1 gram aureomycine droge stof, ruweiwit, ruwvezel en stikstofvrije extractiefstoffen de pens sneller verlieten, maar het aether extract juist langzamer.

Wat verteringsproeven bij kalveren betreft, vonden LASSITER c.s.

(124), HIBBS c.s. (77) en MURLEY c.s. (156), dat aureomycine geen invloed had op de vertering van droge stof, ruw eiwit, vet, ruwvezel en stikstofvrije extractiefstoffen. HOGUE c.s. (81) vonden hetzelfde met bacitracine ten aanzien van ruwvezel, droge stof en eiwit, terwijl volgens hen aureomycine gunstig werkte op de stikstofvertering en -retentie. BARTLEY c.s. (14a) zeggen ook dat de groeibevordering door antibiotica-voedering verkregen, niet verklaard kan worden uit een verhoogde verteerbaarheid der nutrienten. PRESCOTT (167) constateerde bij proeven in vitro met pensinhoud van volwassen ossen, dat het vermogen om ureum als stikstofbron te gebruiken door aureomycine, terramycine, bacitracine en penicilline werd verminderd, zelfs als maar 1 gamma per c.c. pensvloeistof werd toegevoegd.
TILLMAN en MACVICAR (206 en 206a) zagen van 10 mgr per lb voer of 11.8 mgr per lb levend gewicht aureomycine, geen invloed op de verteerbaarheid van het rantsoen bij schapen, 15.4 mgr echter gaf een significante reductie van droge stof-, eiwit-, ruwvezel- en stikstofvrije extractiefstoffen vertering. THOMPSON en GRAINGER (204) zagen de ruwvezelvertering bij schapen significant dalen door aureomycine (10 mgr per lb voer). EVANS c.s. (54) door 1, 2, 5 en 10 mgr per lb voer eveneens, LASSITER c.s. (122), HORN c.s. (83 en 84), BELL c.s. 18 en 19) en ERWIN c.s. (53) onderzochten de invloed van antibiotica op de vertering bij ossen. De resultaten liepen uiteen van sterk verlagend (tot 50%) tot significant verhogend. Een bevredigende verklaring voor deze verschillen is niet aan te geven. Dat is evenmin het geval ten aanzien van de tegenstrijdige uitkomsten over de invloed van antibiotica op de bloedsamenstelling, zoals die zijn verkregen door JONES c.s. (96 en 96a), RUSOFF c.s. (193), MOCHRIE c.s. (147), LASSITER c.s. (124), BELL c.s. (19), HIBBS c.s. (74, 75 en 77), VOELKER c.s. (214), VOELKER en JACOBSON (213) en PRITCHARD c.s. (170). Verschillende onderzoekers hebben getracht de werking der antibiotica te verklaren met behulp van een gunstige beïnvloeding van de vitamine B-voorziening der dieren. Zo is gevonden, dat antibiotica de groei van ratten bevorderen als hun rantsoen te weinig thiamine, riboflavine, pantotheenzuur of pyridoxine bevat. *) Dit zou er op kunnen wijzen, dat door de antibiotica òf bacteriën worden gedood die anders vit. B gebruiken (DIJCK (46)) òf de groei van bacteriën der ingewanden die vitamine B synthetiseren wordt bevorderd. In beide gevallen zou na antibioticum-toediening een verhoogde uitscheiding in urine en (of) faeces en een verhoogde opslag in de lever moeten kunnen worden aangetoond. Inderdaad kregen GIGGENHEIM c.s. (64) bij ratten met aureomycine, terramycine, penicilline en streptomycine een groei-bevordering als zij riboflavine- of pantotheenzuur-arme diëten verstrekten, terwijl deze groei-bevordering niet geconstateerd kon worden als voldoende van deze vitamines werd verstrekt. Bovendien zagen zij deze groei-bevordering gepaard gaan met verhoogde

*) LINKSWILER c.s. J. Nutr. 43.565(1951); LIH en BAUMANN J. Nutr. 45.143(1951) en SAUBERLICH J. Nutr. 46.99(1952).

uitscheiding en opslag in de lever, terwijl CHOW c.s. (39) bij ratten door antibiotica-toediening een verhoogde vit. B12 synthese en uitscheiding vonden, terwijl deze de biotinevorming remden. Andere antibiotica hadden een omgekeerd effect, zodat verschillende antibiotica dus blijkbaar een verschillende uitwerking op de intestinale flora hebben.
Min of meer in strijd hiermede zijn de ervaringen van STOCKSTAD*), die vond, dat antibiotica de vit. B12-behoefte der dieren niet kunnen verlagen, hoewel antibiotica meer effect hebben bij dieren die aan de rand van Vit. B12-deficiëntie leven dan bij dieren, waarbij de vit. B12-voorziening optimaal is. NEUMANN c.s. (159) kregen bij eenjarige vaarzen een minder ongunstige invloed van aureomycine als tevens vit. B12 werd gevoerd.
Wat de herkauwers verder betreft, toonde JOHNSON (93) aan, dat jonge kalveren vit. B12 nodig hebben voor een normale ontwikkeling. LASSITER c.s. (127) bepaalde proefondervindelijk dat de nodige hoeveelheid voor kalveren ligt tussen 20 en 40 gamma per kg opgenomen droge stof, terwijl BLAKESLEE c.s. (20) door het verstrekken van extra vitamines B de groei van zogende lammeren zagen verbeteren, wat HIBBS c.s. (78 en 79) bij 7 weken oude en RUSOFF en HAQ (188 en 189) bij jonge kalveren die tot op 4 weken melk kregen en daarna alleen plantaardige eiwitten, niet konden bevestigen voor vit. B12, evenmin als WILLIAMS en KNODT (221 en 229), die hun kalveren op een grotendeels uit ondermelk en weipoeder bestaand rantsoen hielden. Ook BOHMAN c.s. (25) zagen bij lammeren, REECE (174) bij vaarzen en RUSOFF (180) bij oudere kalveren door extra vit. B-toediening geen groeiverbetering optreden.
CONRAD c.s. (44) vonden, dat 20 mgr aureomycine de hoeveelheid thiamine en riboflavine in de pensvloeistof niet veranderde. Wel werd de concentratie van deze vitamines beïnvloed door de hooi : meel verhouding van het rantsoen. HIBBS c.s. (77) kregen echter door aureomycine een verhoging van het riboflavinegehalte der pensinhoud en van de urine, terwijl het thiaminegehalte gelijk bleef. COLBY c.s. (41) constateerden bij lammeren niet alleen gedurende de zoogperiode, maar ook daarna, dat, als een aureomycine bevattend APF preparaat werd toegediend, het vit. B12-gehalte van het bloed duidelijk werd verlaagd. Zij wijten dit aan een sterke verlaging van de synthese van dit vitamine in de pens. SMITH en ALLAN (195 en 196) zagen door 40 en later door 80 mgr aureomycine per kalf per dag te geven, geen verandering in het tiamine, riboflavine, pantotheenzuur, niacine en vit. B12-gehalte van het bloed. KERCHER en SMITH (105a) zagen bij cobalt-deficiënte lammeren geen verbetering door aureomycine voedering: het vitamine B12-gehalte van het bloed bleef laag. Wel werkten sommige antibiotica sterker bacteriostatisch als extra cobalt werd toegevoegd. (TRACE en EDDS (207)). Geen van deze proeven geeft dus, evenmin als die van KON en PORTER (115) en

*) STOCKSTAD. Phys. Rev. 25(1954).

CHANCE c.s. (35) bij oudere dieren, waarbij evenmin of hoogstens een kleine verlaging der concentraties aan vitamines van het B complex werden gevonden, enig houvast omtrent de verklaring van de groeibevordering.
Van belang is wel dat, evenals bij varkens en kuikens (BRAUDE (26), BRAUDE c.s. (27) en ANONYMUS (6)) ook bij herkauwers gevonden is, dat de samenstelling van het basis rantsoen van invloed is op de groeibevorderende werking der verstrekte antibiotica. Zo wijst KON (113) er op, dat als alleen plantaardige eiwitten aan jonge kalveren worden verstrekt, de antibiotica meer effect hebben, terwijl ook JUANA c.s. (102) door terramycine te geven naast volle melk de groei minder zagen toenemen, dan wanneer dit verstrekt werd in combinatie met ondermelk met meel en extra vitamine A en D.
LASSITER (118) wees er op, dat de extra gewichtstoename van jonge dieren niet een kwestie is van vetter worden (alleen), maar dat het geraamte evenredig versneld meegroeit. Toch vonden MIGICOVSKY c.s. (146), dat penicilline de calcium resorptie bij kuikens bevorderde, hetgeen ook voor varkens is gevonden voor calcium en voor vitamine A (STOCKSTAD (200)), terwijl ROSS en YACOWITZ (178) constateerden, dat door penicilline de vit. D-behoefte werd verlaagd. Dit laatste is echter bij andere dieren nooit gevonden, (STOCKSTAD (200)), maar RUSOFF c.s. (187) concludeerden uit de toename van het gewicht en de afmetingen van het geraamte wel, dat het beendermetabolisme het punt zou zijn, waar aureomycine zijn eigenlijke effect uitoefent. Interessant is de mededeling van BRAUDE (26) en BRAUDE c.s. (27), dat COATES *) en REYNIERS c.s. **) gevonden hebben, dat bij kuikens door penicilline-voedering de darmwand significant dunner bleef. RUSOFF c.s. (193) vonden bij kalveren, die aureomycine kregen ook een dunnere wand van het duodenum en het jejunum. Zij verbinden daaraan de conclusie, dat daardoor een betere resorptie tot stand zou komen. De hypothese is dan, dat de verdikking der darmwand zou ontstaan als reactie op (speciale?) in de darm aanwezige bacteriën, die dan door antibiotica zouden worden vernietigd. (BREIREM c.s. (28), STOCKSTAD (200)).
Nog een andere theorie tracht via de beïnvloeding van de waterhuishouding het effect te verklaren. Inderdaad wordt vaak een verhoogde wateropname, ook bij runderen, geconstateerd, alsmede een verhoogde urine-afscheiding. (NEUMAN c.s. (159) en MATTERSON en SINGSON (143)). Dit zou dan een vertraagde stofwisseling kunnen veroorzaken. ***) WEBER c.s. (218) toonden een verhoogde waterophoping in de celwand aan, door antibioticum-toediening. SPERLING (198) wijst er op, dat men een hoger watergehalte van het vlees heeft gevonden bij slachtdieren. Geheel hypothetisch zijn de veronder-

---

*) COATES M. E. Chem. and Ind. 12(1953).
**) REYNIERS J. A. c.s. Report of colloquim held June 4 at Lobund Inst. Indiana.
***) BRAUDE R. en B. C. JOHNSON. J. Nutr. 49.505(1953).

stellingen van BRüGGEMAN (31) dat de antibiotica ongeveer zouden werken als groeihormonen door op te treden als „fermentmilieu regulerende stoffen" en van RUSOFF c.s. (187), die veronderstellen dat ze in de hypophyse hun primaire aangrijpingsplaats zouden hebben. SPERLING (198) bestrijdt zelfs deze veronderstellingen met kracht omdat streptomycine niet uit de darm zou worden geresorbeerd en aureomycine en penicilline voor zover deze zouden worden geresorbeerd en niet verteerd, te snel zouden worden uitgescheiden om rechtstreeks op enig orgaan in het lichaam te kunnen inwerken. Ook FREERKSEN (60a) gelooft niet in deze hormoontheorie.
Interessant is tenslotte de nieuwe theorie over de werking der antibiotica, zoals die door FRANÇOIS en MICHEL (59 en 145) is ontwikkeld. Deze auteurs gingen de invloed van penicilline en aureomycine op de aminozuren splitsende werking van bacteriën na. Zij vonden, dat de darmflora van het varken, op leverbouillon gekweekt, ammoniak vrij maakt, een verschijnsel, dat bleek te worden onderdrukt, als 5 mgr aureomycine of penicilline per liter voedingsbodem werd toegevoegd. De bacteriegroei werd door deze toevoeging echter niet beïnvloed. Deze ammoniak is afkomstig van de directe ontleding der aminozuren. In cultures met zuivere aminozuren bleek dat asparaginezuur, glutaminezuur, arginine, citrulline, ornithine, histidine, β -allanine en lysine splitsing onder anaerobe omstandigheden door antibiotica werd geremd, het ene aminozuur meer, het andere minder, terwijl ook dunne darm, caecum en dikke darm bacteriën verschillend reageerden in aanwezigheid van verschillende aminozuren. Aureomycine bleek sterker remmend te werken dan penicilline. In een uitvoerige serie proeven is nu getracht na te gaan of er verband zou kunnen bestaan tussen deze remmende werking op de aminozuren-splitsing en de groei bevorderende werking. Hierbij bleek, dat chlooramphenicol de ammoniakvorming praktisch niet afremt, aureomycine dit echter constant en in sterke mate doet en terramycine in nog sterkere mate. Nu hebben BRAUDE c.s. *) de antibiotica ingedeeld naar de mate waarin ze groeibevorderend werken. Als de controle-groei 100 is geven deze schrijvers voor de verschillende antibiotica de volgende cijfers: aureomycine 135,9, terramycine 123,7, streptomycine 115,2, penicilline 110,6, bacitracine 109,0 en chlooramphenicol 105,5. MICHEL en FRANÇOIS (145) vonden bij hun proeven door toevoeging van deze antibiotica de volgende hoeveelheden gevormde ammoniak: terramycine 19,6%, aureomycine 25,0%, streptomycine 60,4%, bacitracine 62,2%, penicilline 53,6% en chlooramphenicol 93,6% (controle 94%), zodat er dus een sterke parallel tussen deze twee verschijnselen lijkt te bestaan. Deze schrijvers concluderen dan ook, dat, althans een der werkwijzen waarop de groeibevordering der antibiotica (bij varkens) tot stand komt, is de remming der aminozuren afbraak. Hoe dit met de groeibevordering samenhangt is nog niet duidelijk, maar gedacht wordt aan het wegnemen van een, als het ware constant aanwezige, vergif-

*) BRAUDE, R. c.s. Antibiotics and Chemotherapy. 3.271(1953).

tiging met ammoniak, wat dan in overeenstemming zou zijn met de bij het varken geconstateerde verminderde eiwitbehoefte door antibioticum-voedering. Hoewel alles hieromtrent voorlopig nog niet duidelijk is en het praematuur schijnt deze theorie ook op herkauwers toe te passen, biedt dit Franse onderzoek toch interessante perspectieven.
Hoewel trommelzucht bij herkauwers niet (alleen) veroorzaakt wordt door ammoniakophoping in de pens, dient tenslotte nog te worden gewezen op de ervaring van CHIVERS (38), dat intraveneuze inspuiting van aureomycine en (of) terramycine in 29 van de 35 gevallen chronische tympanie deed genezen.

6. DE BEZWAREN VAN DE ANTIBIOTICUM-VOEDERING.

Het kan nuttig zijn na de voordelen (groeibevordering) te hebben geresumeerd ook stil te staan bij de nadelen van het voeren van antibiotica aan herkauwers verbonden. Aan dit onderdeel is echter in de literatuur uiterst weinig aandacht besteed. Verschillende publikaties, waaruit bezwaren van de toediening naar voren zijn gekomen, zijn gepubliceerd in het jaarverslag van de C.L.O.-controle 1954/55. Daarnaast vraagt echter nog een aantal anderen de aandacht. Alvorens daarop in te gaan lijkt het echter nuttig zich af te vragen wat voor belang de veehouder er bij heeft dat zijn jonge kalveren en lammeren de eerste levensmaanden sneller groeien dan normaal en dan moet men constateren, dat dit uiterst weinig is, omdat hij, de vaarskalveren althans, voor een groot deel voor de fokkerij denkt te bestemmen. Alleen voor mestkalveren en voor mestlammeren ligt de zaak natuurlijk iets anders, maar speciaal mestkalveren worden in ons land maar betrekkelijk weinig gehouden.
Wel is positief uit de genomen proeven naar voren gekomen dat men, als antibiotica met het voer worden verstrekt, de kans op het optreden van opfokziekten en speciaal van diarrhee belangrijk vermindert, terwijl de ervaring heeft geleerd, dat het in de praktijk van de veehouderij vrijwel onmogelijk is zodanige hygiënische maatregelen te nemen, dat op deze wijze diarrhee kan worden voorkomen. Als dan ook aan de antibioticum-voedering geen bezwaren zouden zijn verbonden, zou om deze reden het voeren van een kleine hoeveelheid antibioticum aan jonge herkauwers aanbevolen kunnen worden.
Wat nu die bezwaren betreft hebben we in de eerste plaats te wijzen op een door verschillende onderzoekers geconstateerde verminderde eetlust (o.a. TURNER en HODGETTS (208)) bij oudere herkauwers. Hoewel bij meer recente proeven dit bezwaar minder naar voren kwam als een zeer lage dosis wordt verstrekt, blijkt hieruit hoe voorzichtig men moet zijn met de toediening. Dit verschijnsel maakt het zeker gevaarlijk om antibiotica in geconcentreerde vorm ter beschikking van de veehouders te stellen!
Een ander bezwaar, dat speciaal voor de toediening aan jongere dieren geldt is, dat men in verband met de kosten alleen al, niet onnodig met

het verstrekken van antibiotica door kan gaan. WAGENAAR HUMMELINCK (215) wijst er op, dat toevoeging van antibiotica aan het mengvoer een prijsverhoging van minstens *f* 1,— met zich mee zou brengen, terwijl ook VACHEL en FÉVRIER (209a) aandacht aan het kostenvraagstuk besteden. BRAUDE c.s. (27) wijzen er eveneens op dat men de economie van de veehouderij niet uit het oog moet verliezen.

De toediening heeft echter onbetwistbaar tot gevolg, dat de microflora der ingewanden verandert: zich aan gaat passen aan de aanwezigheid van de antibiotica. Beëindiging van de toediening vereist dan een nieuwe aanpassing der microflora en dit uit zich bij het dier dan door een duidelijke, zij het tijdelijke, groeivertraging, die zo groot is, dat het meergewicht in deze periode vaak weer verloren gaat. (BARTLEY c.s. (11) en ELLSWORTH c.s. (52)). Dat neemt niet weg, dat het jonge dier dan over de kritische periode, waarin het extra gevoelig is, nl. vlak na de geboorte, heen zou zijn. Met recht wijst SPERLING (198) er echter op, dat het dier daarmee echter ook meteen de gelegenheid wordt ontnomen om een natuurlijke immuniteit te ontwikkelen tegen bepaalde infecties.

Bovendien wordt er door BREIREM c.s. (28) de aandacht op gevestigd, dat door antibiotica-voedering de selectie van fokdieren op ziekteresistentie sterk wordt bemoeilijkt. Tenzij deze schrijvers de natuurlijke selectie bedoelen, doordat de dieren hieraan sterven, moet hiertegen worden ingebracht, dat de veehouder bij de selectie tot nu toe nog uiterst weinig rekening houdt met de erfelijke ziekteresistentie en ook weinig rekening kan houden, omdat hieromtrent nog zo weinig definitief vaststaat. FREERKSEN (60a) ontkent dan ook, dat dit een bezwaar van betekenis zou zijn.

Een andere kwestie is, dat door het veelvuldig gebruik van antibiotica het ontstaan van resistente bacteriestammen in de hand wordt gewerkt. SPERLING (198) geeft aan, dat bij kippen en kalkoenen reeds tegen penicilline resistente coli stammen zijn gevonden. Als dit ook voor Salmonella's het geval zou worden, zou dit een groot gevaar voor de gezondheid van dieren zowel als van mensen kunnen worden. Ook RADISSON (171) wijst op het ontstaan van resistente coli en streptococcen stammen tegen antibiotica met een breed spectrum, evenals BRAUDE c.s. (27) (die daarbij verwijst naar ervaringen van Starr en Reynolds *) evenals BRÜGGEMANN (31), die wijst op het bestaan van resistent geworden bacteriestammen zowel tegen penicilline als tegen streptomycine. FREERKSEN (60a) daarentegen ontkent het ontstaan van resistente bacteriestammen door antibiotica-voeding ten enen male.

Zowel BRAUDE c.s. (27), als BREIREM c.s. (28) wijzen in dit verband op de bevinding, dat als enige jaren antibiotica in eenzelfde stal zijn toegepast, het effect geleidelijk kleiner wordt, terwijl WHITEHAIR (219) daaraan nog de gevaarlijke consequentie verbindt, dat men de

---

*) STARR M. R. en D. M. REYNOLDS. Amer. J. Publ. Health. 41.375(1951).

dosis geleidelijk zal moeten opvoeren als men de groeibevordering wil handhaven.
Naast de reductie der pensflora, zoals die bij enigszins hogere doses bij volwassen herkauwers wordt geconstateerd, wat niet alleen de eetlust onderdrukt, maar ook de (ruwvezel)vertering doet achteruitgaan (TURNER en HODGETTS (209) en anderen) kan dan nog gewezen worden op enkele meer incidenteel gevonden werkingen van antibiotica, zoals het optreden van een macrocytaire anaemie en leucopenie (MØLLGAARD (148)) door toediening zowel van penicilline als aureomycine, remming der phagocytose door de leucocyten (in vitro) (MUNOZ en GEISTER (152) en HEMMER c.s. (71)), remming der celdeling (in vitro) (LEPINE c.s. (128)), verlaging van het vit. B12-gehalte van het bloed bij lammeren (COLBY c.s. (41)) en tenslotte het hogere watergehalte van het vlees (SPERLING (198)), waardoor dit minder geschikt zou zijn om geconserveerd te worden.
Al deze schaduwzijden van de antibioticum-voeding manen tot een zekere voorzichtigheid bij het gebruik van deze stoffen bij de voedering. Toch moet m.i. van veterinaire zijde aandacht worden besteed aan de mogelijkheid, die het toevoegen van kleine hoeveelheden antibiotica aan het voer biedt, om, speciaal op bedrijven waar men er veelvuldig mee te kampen heeft, de opfokziekten te bestrijden.

LITERATUUR

De met * gemerkte nummers zijn niet geraadpleegd, omdat deze niet beschikbaar waren.

1. ADAMS, C. R., W. M. REYNOLDS, W. C. SHERMAN en H. G. LUTHER: Diethylstilbestrol and oxytetracycline (terramycine) in combination for growth promotion in feeder cattle. *J. Anim. Sci. 14(1955)* 1242.
*2. ALBRIGHT, J. L., T. H. BLOSSER, F. R. MURDOCK and A. S. HODGSON: A preliminary report on the use of milk replacers for dairy calves. *Proc. West. Div. A.D.S.A. 35(1954)* 123. *Ref. LASSITER c.a. J. Dairy Sc. 38(1955)* 1102.
3. AMSCHLER, J. W., F. BAUMGARTNER en H. PAMME: Die Aufzucht von Braunvieh Kälbern mit Aurofac-2A, *Die Bodenkultur 8(1954)* 34.
*4. ANDRé, F.: Modifications of a standard feed mixture for fattening lambs II. *Iowa State College Animal Husbandry Leaflet 175(1950)* febr. *Ref.: Jukes, T. H. en W. L. Williams Pharmacol. Rev. 5(1953)* 381.
5. ANONYMUS: Antibiotics and rumen digestion. *Nutrition reviews 11(1953)* 9.
6. ANONYMUS: Antibiotics as growth stimulators in ruminants. *Nutrition Reviews 11(1953)* 208.
7. BARTLEY, E. E., F. W. ATKESON, H. C. FRYER en F. C. FOUNTAINE: Antibiotics in dairy cattle nutrition III. Effects of different levels of aureomycine intake upon the growth and well-being of dairy calves and the association of differences with changes in environment. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 259.
8. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE en F. W. ATKESON: The effects of an A.P.F. concentrate, containing aureomycine, on the growth and well-being of young dairy-calves. *J. of Anim. Sci. 9(1950)* 646.

9. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE en F. W. ATKESON: Antibiotics in dairy cattle nutrition II. Effects of feeding aureomycine products (Aurofac 2A) to lactating dairy cows. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 402.
10. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE en F. W. ATKESON: Effect of growth of feeding aureomycine to dairy calves from birth to thirteen months of age. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 604.
11. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE, F. W. ATKESON en H. C. FRYER: Antibiotics in dairy cattle nutrition I. The effect of an aureomycine product (Aurofac) on the growth and well-being of young dairy calves; *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 103.
12. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE, F. W. ATKESON en H. C. FRYER: Antibiotics in dairy cattle nutrition IV. Comparative effects of different levels of crystalline aureomycin and a crude aureomycin fermentation product (aurofac 2A) on the growth and well-being of young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 982.
13. BARTLEY, E. E., F. C. FOUNTAINE, J. J. RADISSON en F. W. ATKESON: Effects of aureomycin when fed in a calf starter in milk or by capsule on the growth of dairy calves. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 975.
14. BARTLEY, E. E., H. C. FRYER, F. W. ATKESON, F. C. FOUNTAINE en J. J. RADISSON: Antibiotics in dairy cattle nutrition V. Comparative effects of streptomycin and aureomycin on the growth and well-being of young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1257.
14a. BARTLEY, E. E., D. B. PARRISH en K. L. WHEATCROFT: Antibiotics in dairy cattle nutrition VI. The effect of aureomycin feeding on the apparent digestibility of certain calf rations. *J. of Dairy Sci. 39(1956)* 319.
15. BARTLEY, E. E., K. L. WHEATCROFT, T. J. CLAYDON, F. C. FOUNTAINE en D. B. PARRISH: Effects of feeding aureomycine to dairy calves. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1036.
*16. BEESON, W. M. en T. W. PERRY: The effect of aureomycin on growth and fattening of beef animals. *Purdue University Lafayetta Ind. Ref. Brüggeman en Zücker: Futter and Fütterung 52(1955)* 413.
17. BEESON, W. M., T. W. PERRY, W. A. STITT en J. B. OUTHOUSE: Antibiotic pellet inplants for suckling lambs. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 242.
18. BELL, M. C., C. K. WHITEHAIR en W. D. GALLUP: The effect of aureomycin on digestion in steers. *J. of Anim. Sci. 9(1950)* 647.
19. BELL, M. C., C. K. WHITEHAIR en W. D. GALLUP: The effect of aureomycin on digestion in steers. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 76(1951)* 284.
20. BLAKESLEE, L. H., H. A. HENNEMAN en R. W. LUECKE: Creep feeding a ration of grains, proteins and supplementary B-vitamins to suckling lambs in dry lot. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1038.
21. BLISS, E. A. en H. P. TODD: A comparison of eight antibiotic-agents in vivo and in vitro. *J. of Bact. 58(1949)* 61.
22. BLOOM, S. en C. B. KNODT: The value of vit. B12, D. L. methionine, penicillin and aureomycin in milk replacement formulae for dairy calves. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1039.
23. BLOOM, S. en C. B. KNODT: The value of aureomycin and vit. B12 in milk replacement formulas for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 910.
24. BLOOM, S. en C. B. KNODT: Aureomycin supplementation of rations for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 633.

25. BOHMAN, V. R., J. E. HUNTER en L. WALKER: Antibiotics and B-vitamins for lambs. *J. Anim. Sci. 14(1955)* 111.
26. BRAUDE, R.: Versuche mit Antibiotika. *Futter und Fütterung 34(1953)* 262.
27. *BRAUDE, R., S. K. KON en J. W. G. PORTER:* Antibiotics in nutrition. *Nutr. Abstr. and Rev. 23(1953)* 473.
28. BREIREM, K., H. HVIDSTEN en J. HöITE: Antibiotics in animal nutrition. *Paper presented at European symposium of antibiotics and new growth factors in animal nutrition. Rome 1955.*
29. BRIDGES, J. H., J. C. MILLER, W. G. KAMMLADE en H. O. KUNKEL: Effects of various levels of aureomycin in fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 660.
30. BRIDGES, J. H., J. C. MILLER, W. G. KAMMLADE en H. O. KUNKEL: Effects of various levels of aureomycin in fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 908.
31. BRüGGEMANN, J.: Die Verwendung von Antibioticis in der Ernährung unserer landwirtschaftlichen Nutztiere. *Archiv für Tierernährung. 4(1954/55)* 70.
32. BRüGGEMAN, J., H. HAENDLER en H. ZUCKER: Kälberaufzuchtversuch mit geringsten Vollmilchmengen und einem antibiotica-haltigen Beifuttermittel. *Futter und Fütterung 53(1955)* 421.
33. BRüGGEMANN, J. en H. ZUCKER: Fütterungsversuch mit Aureomycin an Schlachtkälbern. *Futter und Fütterung 52(1955)* 413.
34. CASON, J. L. en H. H. VOELKER: The effect of terramycin supplement on the growth and well-being of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 34(1951)* 501.
35. CHANCE, C. M., C. W. DUNCAN, C. F. HUFFMAN en R. W. LUECKE: Antibiotics in rumen digestion and synthesis II. The effect of aureomycin on the concentration of some amino acids and B-vitamins in the rumen. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 495.
36. CHANCE, C. M., C. F. HUFFMAN en C. W. DUNCAN: Antibiotics in rumen digestion and synthesis I. The effect of aureomycin on rumen digestion and the passage of nutrients from the rumen during specific intervals after feeding. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 253.
37. CHANCE, C. M., C. K. SMITH, C. F. HUFFMAN en C. W. DUNCAN: Antibiotics in rumen digestion and synthesis III. The effect of aureomycin on rumen microorganisms with special reference to the streptococci and coliform groups. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 743.
38. CHIVERS, W. H.: Treatment of chronic bloat with antibiotics. A preliminary report. *N. Am. Veterinarian 35(1954)* 186.
39. CHOW, B. F., R. L. DAVIS en S. DAVIS: The effect of antibiotics and the composition of diets on fecal vit. B12 and biotin. *J. of Nutrition 49(1953)* 657.
40. CLAWSON, G. R., S. D. MUSGRAVE, C. L. NORTON en W. D. GALLUP: Alfalfa vs prairy hay for calves with and without aureomycin supplement. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 594.
41. COLBY, R. W., F. A. RAU en R. J. COUCH: Effect of feeding an „Animal Protein Factor" concentrate to young lambs. *Am. J. Physiol. 163(1950)* 418.
42. COLBY, R. W., F. A. RAU en R. C. DUNN: Effect of feeding aureomycin to fattening lambs. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 75(1950)* 234.
43. COLBY, R. W., F. A. RAU en J. C. MILLER: The effect of various antibiotics on fattening lambs. *J. Anim. Sci. 9(1950)* 652.
44. CONRAD, H. R., J. W. HIBBS en W. D. POUNDEN: Rumen synthesis

of some of the B-complex vitamins in calves raised on the high roughage system. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 759.

*45. CUNNINGHAM, H. M. en R. H. WASSERMAN: Unpublished data. Dept. of Anim. Husb. Cornell Univ. Ithaca N.Y. (1951). *Ref. Bohman* c.s. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 111.

46. DIJCK, P. van: Overzicht van de antibiotica in de diervoeding. *Agricultura 3(1955)* 427.

47. DYER, A. J., M. E. MUHRER en W. H. PFANDER: Rumen inoculation studies with cattle and sheep. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 981.

*48. EDGERLY, C. G. M.: Antibiotics for dairy calves. Paper presented at meeting of *E. Div. A.D.S.A. 20 sept. (1953) Ref. J. of Dairy Sci. 36(1953)* A145.

*49. EDGERLY, C. G. M.: Antibiotics for dairy calves. *The Ayrshire digest 39(1953)* 853. *Ref. J. of Dairy Sci. 38(1955)* 891.

50. EDGERLY, C. G. M.: Antibiotics for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* A145.

51. ELLIOT, R. F. en S. A. ELLSWORTH: The effect of aureomycin and type of ration on fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 914.

52. ELLSWORTH, S. A., C. F. HUFFMAN, C. K. SMITH en N. P. RALSTON: Effect of feeding antibiotics to dairy calves I. Aureomycin and bacitracin feed supplements. *Michigan Agr. Expt. Sta. Quart. Bull. 36(1953)* 60.

53. ERWIN, E. S., I. A. DYER en M. E. ENSMINGER: Digestibility of steer fattening rations as affected by quality of roughage, fat, chlortetracycline (aureomycin) and stilbestrol. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1201.

54. EVANS, J. L., R. B. GRAINGER en C. M. THOMPSON: Effect of various levels and prolonged supplementation of chlortetracycline (aureomycin) upon roughage digestion by sheep. *J. of Anim. Sci. 14 (1955)* 1202.

*55. FERGUSON, J. R. Master's Thesis. *Dept. of Anim. Husb. Cornell. Univ. Ithaca N.Y. (1951) Ref. Bohman c.s. J. of Anim. Sci. 14(1955)* 111.

*56. FERRANDO, R. en J. PHILIPPE: The animal protein factor, vit. B12 and antibiotics in the feeding of domestic animals. *Rev. fermentations et inds. aliment 7(1952)* 79.

57. FINCHAM, R. C. en H. H. VOELKER: The long-time effects of aureomycin feeding to dairy heifers. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 594.

59. FRANÇOIS, A. C. en M. MICHEL: Action de la pénicilline et de l'auréomycine sur les propriétés désaminantes de la flore intestinale du porc. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences 240 (1955)* 124.

60. FRANÇOIS, A. C. en R. PERO: Influence du pouvoir antibiotique de la pénicilline sur la croissance du poulet. (Overdruk, plaats en tijd publikatie onbekend.)

60a. FREERKSEN, E.: Antibiotica-Fütterung ohne Gefahr für Mensch und Tier. *Futter und Fütterung 61(1956)* 488.

61. GARDNER, K. E., W. B. NEVENS, T. FOLKERTS en B. C. JOHNSON: Growth stimulants and ad-libitum feeding in the production of milk-fed veal. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 761.

62. GAUNYA, W. S., R. D. MOCHRIE, R. E. JOHNSON en C. M. DIMBICZAK: Effects of adding small quantities of aureomycin (aurofac) to the starter calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1.

*63. GORDON, W. S. en S. H. TAYLOR: The growth promoting effect of

antibiotics and their possible mode of action. *Proc. R. Soc. Med. 9 (1954) 17 (Ref. Dijck, P. van: Agricultura 3 (1955))* 427.

64. GUGGENHEIM, K., S. HAVELY, I. HARTMANN en R. ZAMIR: The effect of antibiotics on the metabolism of certain B. Vitamins. *J. of Nutrition 50(1953)* 245.
65. HAQ, M. O., L. L. RUSOFF en A. J. GELPI Jr.: Antibiotic feed and vit. B12 supplements for lactating dairy cows. *Science 115(1952)* 215.
*66. HARDIE, W. B., H. E. DOWNING, W. M. REYNOLDS en H. G. LUTHER: Antibiotics in Ruminants. *Antibiotics Annual Medical Encyclopedia (1953) 372. (Ref. Juana Sardon A. de c.s. Paper pres. Eur. symp. antibiotics and new growth factors in anim. nutr. Rome 1955.)*
67. HARSHBARGER, K. E.: Corncobs with aureomycin as roughage compared to hay for dairy heifers. *J. of Dairy Science 38(1955)* 1164.
68. HATFIELD, E. E. en U. S. GARRIGUS: Antibiotics in rations for lambs. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 919.
69. HATFIELD, E. E., U. S. GARRIGUS en H. W. NORTON: Antibiotic supplements in rations for growing and fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 715.
70. HAVERMAN, H. en H. RüTER: Kälbermastversuch mit Aurofac - 2a. *Futter und Fütterung 44(1954)(sept.)* 345.
71. HEMMER, M. L., M. V. NOVAK en W. I. TAYLOR: Effect of antibiotics on phagocytosis in vitro: *Antibiotics and Chemotherapy 3(1953)* 773.
72. HENTGES, J. F., J. A. BLACK, C. A. TUCKER en T. J. CUNHA: The effect of chlortetracycline (aureomycin) and diethylstilbestrol on growth and carcass measurements of steers. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1207.
73. HESTER, H. H., F. T. LANDAGORA en L. L. RUSOFF: The distribution of aureomycin in the body of dairy calves showing a growth responce when antibiotic is administered orally or intramuscularly. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 988.
74. HIBBS, J. W. en H. R. CONRAD: The effect of feeding aureomycin supplement on the performance of calves raised on the high roughage system *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 593.
75. HIBBS, J. W., H. R. CONRAD en W. D. POUNDEN: Changes in the blood sugar level and volatile fatty acid content of the rumen juice in calves, raised on the high roughage system. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 764.
76. HIBBS, J. W., H. R. CONRAD en W. D. POUNDEN: A high roughage system for raising calves based on the early development of rumen function II. Growth, feed consumption and utilisation by calves fed a 3 : 2 ratio of hay to grain with or without molasses or penicillin supplement. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 1319.
77. HIBBS, J. W., H. R. CONRAD en W. D. POUNDEN: A high roughage system for raising calves based on the early development of rumen function. V. Some effects of feeding aureomycin with different rations of hay to grain. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 724.
78. HIBBS, J. W. en W. D. POUNDEN: The performance of rumen inoculated calves, fed a high roughage ration with and without A.P.F. supplement. *J. of Anim. Sci. 9(1950)* 659.
79. HIBBS, J. W., W. D. POUNDEN en H. R. CONRAD: A high roughage system for raising calves based on the early development of rumen function I. Effect of variations in the ration on growth, feed consumption and utilization. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 717.

80. HOGUE, D. E., R. G. WARNER, C. H. GRIPPIN en J. K. LOOSLI: The influence of several antibiotics on the performance of young dairy calves. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 989.
81. HOGUE, D. E., R. G. WARNER, J. K. LOOSLI en C. N. GRIPPIN: Digestibility and nitrogen balance in young dairy calves as affected by antibiotics and age. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1209.
82. HOPPER, J. H., K. E. GARDNER en B. C. JOHNSON: Butyrated lard in the ad libitum feeding of „filled milk" for veal production. *J. of Dairy sci. 37(1954)* 431.
83. HORN, L. H., R. R. SNAPP en L. S. GALL: A study of the effects of antibiotics upon the digestion of feed nutrients by yearling steers, with bacteriological data. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 921.
84. HORN, L. H., R. R. SNAPP en L. S. GALL: The effect of antibiotics upon the digestion of feed nutrients by yearling steers, with bacteriological data. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 243.
*85. HUFFMAN, C. F.: Antibiotic studies in dairy cattle. Niet gepubliceerd. *Ref. C. A. Lassiter: J. of Dairy Sci 38(1955)* 1102.
86. HUNGATE, R. E., D. W. FLETCHER en I. A. DYER: Effects of chlortetracycline feeding on bovine rumen microorganisms. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 997.
87. JACOBS, R. L., J. F. ELAM, G. W. ANDERSON, L. L. GEE, J. FOWLER en J. R. COUGH: Further evidence as to the possible mechanism involved in the growth promoting responses obtained from antibiotics. *J. of Nutrition 51(1953)* 507.
88. JACOBSON, N. L., J. G. KAFFETZAKIS en P. G. HOMEYER: Effect of aureomycin supplementation on changes in weight and body measurements of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 493.
89. JACOBSON, N. L., J. G. KAFFETZAKIS en P. G. HOMEYER: The effect of aureomycin feeding on changes in weight and in body measurements of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 1094.
90. JACOBSON, N. L., J. G. KAFFETZAKIS en W. R. MURLEY: Response of „ruminating" dairy calves to aureomycin feeding. *J. of Anim. Sci 10(1951)* 1050.
91. JACOBSON, N. L., L. D. McGILLIARD en R. S. ALLEN: The effect of antibiotic feeding level and of length of supplementation period on the responses of dairy calves to streptomycin and chlortetracycline (aureomycin). *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1210.
92. JACOBSON, N. L., J. T. MILES en L. D. McGILLIARD: Further observations on the long-time effect of antibiotic feeding to dairy cattle. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 657.
*93. JOHNSON, B. C.: The role of vitamin B12 in ruminant and non-ruminant nutrition. Paper presented before the Amer. Chem. Soc. meeting. Philadelphia april 1950. *(Ref. Mackay c.s. J. of Anim. Sci. 11 (1952))* 341.
94. JOHNSON, W. P., R. F. ELLIOT en L. SHOR: The effect of various levels of chlortetracycline fed to ruminants, maintained under commercial feed-lot conditions. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1211.
95. JOHNSON, B. C., J. H. HOPPER en K. E. GARDNER: The use of various fats in „filled milk" diets for the production of veal calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 599.
96. JONES, W. G., E. E. BARTLEY, M. J. SWENSON en G. K. L. UNDERBJERG: Some effects of feeding trace minerals and other dietary constituents on the hematology of the dairy calf. *J. of Anim. Sci. 11 (1952)* 795.

96a. JONES, W. G., E. E. BARTLEY, M. J. SWENSON, G. K. L. UNDERBJERG, F. W. ATKESON en H. C. FRYER: Effects of supplementing a calf ration with trace minerals, aureomycin and other dietary constituents as measured by growth and feed consumption. *J. of Dairy Sci. 39(1956)* 188.

97. JORDAN, R. M.: Aureomycin supplements in lamb fattening rations. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 566.

98. JORDAN, R. M.: Lamb responses to antibiotics and pelleted rations. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 1009.

99. JORDAN, R. M. en T. D. BELL: Effect of aureomycin on growing and fattening of lambs. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1051.

100. JORDAN, R. M. en T. D. BELL: Effect of aureomycin supplements on suckling lambs. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 450.

101. JORDAN, P. S., R. M. JORDAN en H. G. CROOM: Effect of chlortetracycline (aureomycin), stilbestrol and chlortetracycline-stilbestrol supplements on fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1248.

101a. JORDAN, P. S., R. M. JORDAN en H. G. CROOM: Effect of chlortetracycline, stilbestrol and chlortetracycline stilbestrol supplements on fattening lambs. *J. of Anim. Sci. 15(1956)* 188.

102. JUANA SARDON, A. de, L. R. GONZALEZ en J. P. DEL POZO: The effect of adding terramycin to the rations of restricted amounts of milk for the raising of calves by artificial lactation. Paper presented at the European symposium on antibiotics and new growth factors in animal nutrition. Rome 1955.

103. JUKES, T. H. en W. L. WILLIAMS: Nutritional effects of antibiotics. *Pharmacol. Review 5(1953)* 381.

104. JURTSHUK, P. Jr., R. N. DOETSCH, J. J. McNIEL en J. C. SHAW: In vitro studies of the effect of aureomycine and terramycin on mixed suspensions of bovine rumen bacteria. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 1466.

105. JURTSHUK, P. Jr., R. N. DOETSCH, J. J. McNIELL en J. C. SHAW: The effect of washed suspensions of bovine rumen bacteria on the potency of aureomycin and terramycin. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 663.

105a. KERCHER, C. J. en S. E. SMITH: The response of cobalt deficient lambs to leucovorin and chlortetracycline. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 878.

105b. KESLER, E. M.: Effect of terramycin fed to Holstein calves on growth in-vitro cellulose digestion and B-vitamins synthesis. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 10.

105c. KESLER, E. M. en C. B. KNODT: Effect of terramycin on growth and rumen function in Holstein calves. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 768.

*106. KING, W. A. en G. D. O'DELL: Feeding aureomycin and a surfactant to dairy calves. *Proc. 51th Meet. Sou. Agr. Work. (1954)* 82. *Ref. Lassiter C. A.: J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

107. KINSMAN, D. M. en W. H. RIDDELL: Antibiotics in creep ration of suckling lambs. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 769.

108. KNODT, C. B.: Antibiotics in the growth of ruminant animals. *Antibiotics and Chemotherapy. 3(1953)* 442.

109. KNODT, C. B. en S. BLOOM: The value of vit. B12, DL methionine and potassium penicillin in milk replacement formulas for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 675.

110. KNODT, C. B. en E. B. ROSS: The value of various levels of aureomycin in milk replacements for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 493.

111. KNODT, C. B. en E. B. ROSS: Penicillin in milk replacements for dairy calves. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 82(1953)* 663.

112. KNODT, C. B., E. B. ROSS en J. F. STEIN: Further studies of aureomycin in feed formulas for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 1201.
*113. KON, S. K.: The function of antibiotics in animal nutrition. *Proc. Soc. Med. 9(1954)* 47. *Ref. Dijck, P. van. Agricultura 3(1955)* 427.
114. KON, S. K., J. OLIVER, J. W. G. PROCTOR en R. RIDLER: The effect of aureomycin and penicillin on the growth of calves. *Proc. of the Nutrition Soc. 12(1953).* X.
115. KON, S. K. en J. W. G. Porter: The B-vitamin content of the rumen of steers given various diets. *Proc. of the Nutrition Soc. 12(1953)* XII.
116. LAMBERT, M. R. en N. L. JACOBSON: The effect of chlortetracycline (aureomycin) feeding on in vitro cellulose digestion by rumen microorganisms. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1213.
117. LANDAGORA, F. T., L. L. RUSOFF en R. M. CROWN: Effect of Chlortetracycline (aureomycin) on young dairy calves in a new environment. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 621.
118. LASSITER, C. A.: Antibiotics as growth stimulants for dairy cattle. A Review. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.
119. LASSITER, C. A., T. W. DENTON en G. M. BASTIN: The value of certain surfactants as growth stimulants where fed to calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 592.
120. LASSITER, C. A., T. W. DENTON en G. M. BASTIN: The value of certain surfactants and other growth stimulants in the rations of young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 407.
*121. LASSITER, C. A., T. W. DENTON, G. M. BASTIN, J. W. RUST en D. M. SEATH: Antibiotic studies in young dairy calves. *Ky. Agr. Expt. Sta. Bull. in press. 1955. Ref. J. of Dairy Sci. 38(1955)* A120.
122. LASSITER, C. A., T. W. DENTON, C. L. DAVIS en J. A. TAYLOR: The effect of various surfactants and aureomycin on the digestibility of feed nutrients by dairy steers. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 991.
123. LASSITER, C. A., T. W. DENTON en J. W. RUST: The value of a combination of antibiotics vs. single antibiotics for young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 653.
124. LASSITER, C. A., T. W. DENTON en J. W. RUST: The effect of chlortetracycline and ethomid C/15 on growth, apparent digestibility and blood level of urea and total non protein N in young calves. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 760.
125. LASSITER, C. A., T. W. DENTON en J. W. RUST: The evaluation of an unidentified growth factor and terramycin for young dairy calves. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 769.
126. LASSITER, C. A., T. W. DENTON, J. W. RUST en D. M. SEATH: The evaluation of an unidentified growth factor and terramycin for young dairy calves. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 992.
127. LASSITER, C. A., G. M. WARD, C. F. HUFFMAN, C. W. DUNCAN en H. D. WEBSTER: Crystallyze vit. B12 requirement of the young dairy calf. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 592.
128. LEPINE, P., G. BACSKI en J. MAURIN: Action of chloromycetin and of aureomycin on normal tissue cultures. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 73(1950)* 252.
129. LODGE, J. R., J. T. MILES en N. L. JACOBSON: The effect of aureomycin feeding to dairy cattle on the in vitro digestion of cellulose by the rumen microorganisms. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 663.
130. LOGAN, V. S.: Antibiotics in the feeding of dairy calves. *Agricultural Institute Review. Nov. 11(1952).*
*131. LOOSLI, J. K.: Studies on antibiotics for ruminants. *Proc. of the 1951*

Cornell Nutrition Conference for Feed Manufacturers p.33(1951). Ref. Perry c.s. J. of Anim. Sci. 13(1954) 3. and *Lassiter, C. A.: J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

132. LOOSLI, J. K. en H. D. WALLACE: Influence of A.P.F. and aureomycin on the growth of dairy calves. *Proc. Soc. Exptl. Biol. Med. 75 (1950)* 531.

*133. LOOSLI, J. K. en R. G. WARNER: Antibiotics for dairy animals. *Farm Research. N.Y. State Agr. Expt. Sta. Quart. Bull. 18(1952)* 3. *Ref. Jukes Th. en W. L. Williams: Pharm. Revs. 5(1953)* 381 and *Lassiter, C. A.: J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

134. LOOSLI, J. K., R. H. WASSERMAN en L. S. GALL: Antibiotic studies with dairy calves. *J. of Dairy Sci. 34(1951)* 500.

*135. LUCE, L. C., B. H. SCHNEIDER, E. D. TAYSOM en E. E. GOODWIN: Antibiotics for lambs. *The national woolgrower. 43(1953)* 17. *Ref. Hatfield c.s. J. of Anim. Sci. 13(1954)* 715.

136. LUTHER, H. G., C. R. ADAMS, W. B. HARDIE, Z. ZOLLIE, W. M. REYNOLDS en H. E. DOWNING: Antibiotics in ruminants. Bacteriology - artificial rumen - growth studies. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 993.

137. LUTHER, H. G., W. M. REYNOLDS, W. B. HARDIE en C. R. ADAMS: Antibiotics in ruminant nutrition. Paper presented at the European symposium on antibiotics and new growth factors in animal nutrition Rome 1955.

138. MACFADDEN, D. L. en C. R. RICHARDS: The use of antipyrin in aureomycin fed dairy calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 621.

139. MACKAY, A. M., W. H. RIDDELL en R. FRITZSIMMONS: Feed supplement containing aureomycin and vit. B12 for dairy calves. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 341.

140. MACKAY, A. M., W. H. RIDDELL en R. FRITZSIMMONS: Terramycin supplement for dairy calves. *J. of Animal Sci. 12(1953)* 19.

141. MADER, W.: Querschnitt durch landwirtschaftliche Tagesfragen des östlichen Oesterreichs (Fortsetzung). *Die Landwirtschaft (1954)* 38.

142. MANN, S. O., F. M. MASSON en A. E. OXFORD: Effect of feeding aureomycin to calves upon the establishment of their normal rumen microflora and microfauna. *Brit. J. Nutrition 8(1954)* 246.

*143. MATTERSON, L. D. en E. P. SINGSON: Effect of terramycin on growth and rumen function in Holstein calves. *University Connecticut Bull. (1951)(mrt.) Ref. Dijck, P. van: Agricultura 3(1955)* 427.

144. McGILLIARD, A. D., M. RONNING, E. R. BEROUSEK en C. L. NORTON: The influence of aureomycin and cud inoculation on the growth of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 493.

145. MICHEL, M. en A. C. FRANÇOIS: Relation entre l'influence des antibiotiques sur la croissance du porc et l'inhibition des désaminases de la flore intestinale. *Comptes rendus des séances de l'Académie des Sciences. 240(1955)* 808.

146. MIGICOVSKY, B. B., A. M. NIELSON, M. GLUCK en R. BURGESS: Penicillin and calcium absorption. *Arch. Biochem. and Biophys. 34(1951)* 479.

147. MOCHRIE, R. D., K. L. DOLGE, H. D. EATON en F. I. ELLIOTT: Effect of adding various levels of aureomycin supplement to starter on growth and blood constituents of Guernsey calves. *J. of Dairy Sci. 37 (1954)* A15.

148. MØLLGAARD, H.: The new food. A warning from abroad. *Farmer and Stockbreeder 67(1953)* 43.

*149. MOODY, E. G., A. P. COOK en T. W. CRUMBAKER: Calf feeding trials with terramycin and „Modified Terralac". *Proc. Am. Meet. West. Div. A.D.S.A. 35(1954)* 141. *Ref.: Lassiter, C. A.: J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

150. MORRISON, S. H. en J. F. DEAL: Effect of A.P.F. (antibiotic feed supplement) supplementation during the first two weeks of life on the well-being and growth of dairy heifers. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1057.

*151. MORRISON, S. H., J. F. DEAL en H. L. DALTON: Effect of feeding penicillin to dairy calves. *Georgia Agr. Expt. Sta. Mimeo Series 2(1954). Ref. Owen c.s. J. of Dairy Sci. 38(1955)* 891.

152. MUNOZ, J. en R. GEISTER: Inhibition of phagocytosis by aureomycin. *Proc. Soc. Exptl. Biol. and Med. 75(1950)* 367.

*153. MURDOCK, F. R., A. A. HODGSON en T. H. BLOSSER: The effect of antibiotics on the growth and well-being of dairy calves. *Proc. 32nd Am. Meet. West Sectional Meet. A.D.A.A. BOSEMAN, Montana (1951). Ref: KNODT, C. B. Antibiotics and Chemotherapy 3(1953)* 442 and *KESLER, E. M. J. Anim. Sci. 13(1954)* 10.

154. MURLEY, W. R.: Response of young dairy calves to aureomycin feeding. *J. of Sci. Iowa Stat. College 27(1953)* 222.

155. MURLEY, W. R., R. S. ALLEN en N. L. JACOBSON: The effect of aureomycin on feed nutrient utilization by young dairy calves. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1057.

156. MURLEY, W. R., N. L. JACOBSON en R. S. ALLAN: Effect of aureomycin supplementation on growth and feed utilization of young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 846.

157. MURLEY, W. R., N. L. JACOBSON, J. M. WING en G. E. STODDARD: The response to aureomycin supplementation of young dairy calves, fed various „Practical" and restriced diets. *J. of Dairy Sci. 34(1951)* 500.

*158. MURLEY, W. R. en J. W. POU: Effect of aureomycin on young calves. *Proc. 51th Meet. Sou. Agr. Workers (1954)* 81 pp. *Ref: LASSITER, C. A. J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

159. NEUMANN, A. L., R. R. SNAPP en L. S. GALL: The long-time effect of feeding aureomycin to fattening beef cattle with bacteriological data. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1058.

160. NIEDERMEIER, R. P., N. N. ALLEN en R. W. BRAY: A comparison of feeding methods as they affect veal production and carcass quality. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 622.

161. OWEN, F. G. en R. S. ALLEN: Growth and hematological response of calves to antibiotic and arsenical supplementation. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 654.

162. OWEN, F. G., H. H. VOELKER, N. L. JACOBSON en R. S. ALLEN: The comparative effects of various antibiotics and an arsenical upon the growth, health and certain blood constituents of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 891.

163. PACKET, L. V., J. H. BRIDGES, M. HOELCHER en H. O. KUNKEL: The use of antibiotics in self-feeding lambs. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 1219.

164. PERRY, T. W., W. M. BEESON en E. C. HORNBACK: The effect of aureomycin on the growth, fattening and feed utilization of beef cattle. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 927.

165. PERRY, T. W., W. M. BEESON, E. C. HORNBACK en M. T. MOHLER: Aureomycin for growing and fattening beef animals. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 3.

166. PETERSON, G. E., E. C. DICK en K. R. JOHANSSON: Influence of dietary aureomycin and carbohydrate on growth, intestinal microflora and vitamin B12 synthesis of the rat. *J. of Nutrition 51(1953)* 171.
167. PRESCOTT, J. M. Rumen microorganisms: Effects of diet and antibiotics on utilization of nonprotein nitrogen. *J. Agr. Food Chem. 1(1953)* 894.
168. PRITCHARD, G. I., J. A. NEWLANDER en W. H. RIDDELL: Aureomycin effects. Growth and digestibility studies with identical twin calves. *J. of Anim. Sci. 14(1955)* 336.
169. PRITCHARD, G. I., W. H. RIDDELL en W. B. DURRELL: The effect of different levels of dietary terramycin on the growth of young dairy calves. *J. of dairy Sci. 37(1954)* 654.
170. PRITCHARD, G. I., W. H. RIDDELL en W. B. DURRELL: The effect of different levels of dietary oxytetracycline on the growth of young dairy calves. *J. Anim. Sci. 14(1955)* 1011.
*171. RADISSON, J. J.: The effect of terramycin on the performance and intestinal flora of dairy calves. *U.S. thesis: Michigan State College 1952. Ref. H. G. LUTHER c.s.* Paper presented at the European symp. on antib. and new growth factors in animal nutrition. Rome 1955.
172. RADISSON, J. J., E. E. BARTLEY, F. C. FOUNTAINE en F. W. ATKESON: Effect of aureomycin and/or grass juice concentrate on cellulose digestion in an artificial rumen, as influenced by different sources of nutrients. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 929.
173. RAGSDALE, A. C. Growth standards for dairy cattle. University of Mo. *Agr. Expt. Sta. Bul. (1934)* 336.
174. REECE, R. P.: The influence of thyroprotein feeding on gains in body weight of dairy calves. *J. of Dairy Sci. 33(1950)* 387.
*175. REID, J. TH., R. S. WARNER en J. K. LOOSLI: Antibiotics in the nutrition of ruminants. *J. of Agr. and Food Chemistry. 2(1954)* 186. *(Abstr. J. Dairy Sci. 37(1954)* A59).
176. RICHARDSON, C. W., M. RONNING, E. R. BEROUSEK en C. L. NORTON: The effect of aureomycin upon the growth of dairy calves when administered orally, subcutaneously and intramuscularly. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 593.
177. RICHTER, O. W.: Antibiotika und Darmflora. *Archiv für Tierernährung 4(1954/55)* 364.
178. ROSS, E. en H. YACOWITZ: The effect of penicillin on vitamin D requirement for growth and bone calcification. *Poultry Sci. 31(1952)* 933.
179. RUSOFF, L. L.: APF supplements for calves. *J. of Anim. Sci. 9(1950) 666.*
180. RUSOFF, L. L.: Antibiotic feed supplement (aureomycin) for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 34(1951)* 652.
181. RUSOFF, L. L., J. A. ALFORD en C. E. HYDE: Effect of type of protein on the response of young dairy calves to aureomycin with data on the microflora of feces. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 493.
182. RUSOFF, L. L., J. A. ALFORD en C. E. HYDE: Effect of type of protein on the response of young dairy calves to aureomycin with data on the intestinal microflora. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 45.
183. RUSOFF, L. L. en A. V. DAVIS: Effect of aureomycin on growth of young calves weaned from milk at an early age. *J. of Dairy Sci. 34(1951)* 500.
*184. RUSOFF, L. L. en A. V. DAVIS: Antibiotic studies with dairy calves-tyrothricin and bacitracin. *Proc. 49th Meet. Sou. Agr. Workers (1952)* 76 pp. *Ref. J. of Dairy Sci. 37(1954)* A73.

185. RUSOFF, L. L., A. V. DAVIS en F. A. ALFORD: Growth promoting effect of aureomycin on young calves, weaned from milk at an early age. *J. of Nutrit. 45(1951)* 289.

186. RUSOFF, L L., J. M. FUSSELL, C. E. HYDE en R. M. CROWN: Oral supplementation versus intramuscular injection of aureomycin to young calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953).* 593.

187. RUSOFF, L. L., J. M. FUSSELL, C. E. HYDE, R. M. CROWN en L. S. GALL: Parenteral administration of aureomycin to young calves with a note on mode of action. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 488.

188. RUSOFF, L. L. en M. O. HAQ: Is A.P.F. of value in a calfstarter for calves weaned from milk at an early age? *J. of Dairy Sci. 33(1950)* 379.

189. RUSOFF, L. L. en M. O. HAQ: Effect of vit. B12 (APF) on the growth of calves, weaned from milk at an early age. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 331.

190. RUSOFF, L. L. en M. O. HAQ: Studies on aureomycin and vit. B12, supplementation for dairy cows II. Effect on production, composition and vit. B12 content of the milk. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 677.

191. RUSOFF, L. L., M. O. HAQ, C. BRANTON, T. E. PATRICK en G. D'ARENSBOURG: Report on feeding aureomycin supplement to mature dairy bulls and lactating dairy cows. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 774.

*192. RUSOFF, L. L., F. T. LANDAGORA en B. HARRIS: Effect of soluble streptomycin on growth of young dairy calves. *Proc. 52nd Am. Meeting Sou. Agr. Workers. (1955)(febr.) Ref: Lassiter, C. A.: J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

193. RUSOFF, L. L., F. T. LANDAGORA en H. H. HESTER: Effect of aureomycin on certain blood constituents (Hb, RBC, Ca, PRBC and WBC), body temperature, weights of organs and tissues and thickness of small intestine. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 654.

194. RUSOFF, L. L., E. J. STONE, A. H. CUMMINGS en J. B. FRYE: The effect of feeding high levels of chlortetracycline (aureomycin) and tetracycline (achromycin) to newborn calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 622.

195. SMITH, Q. T. en R. S. ALLAN: B-vitamin levels in the blood of young dairy calves fed a milk replacement diet with and without aureomycin. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 593.

196. SMITH, Q. T. en R. S. ALLAN: B vitamin levels in the blood of young dairy calves, fed a milk replacement diet with and without aureomycin. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 1190.

197. SOMMERKAMP en K. WILCKEN: Kälberfütterungsversuch mit reduzierten Vollmilch-Magermilchmengen unter Zusatz von Aurofac - 2A. *Futter und Fütterung 44(1954)* 346.

198. SPERLING, L.: Antibiotica und verwandte Stoffe in der Ernährung der landwirtschaftlichen Nutztiere. *Futter und Fütterung 27(1953)* 201.

199. STOCKSTAD, E. L. R.: Antibiotics in animal nutrition. *Antibiotics and Chemotherapy 3(1953)* 434.

200. STOCKSTAD, E. L. R., Antibiotics in animal nutrition. *Physiol. Revs. 34(1954)* 25.

201. STOCKSTAD, E. L. R.: Antibiotics in animal nutrition. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* A141.

*202. SWANSON, E. W. en S. A. HINTON: The influence of aureomycin upon calf growth (unpublished data 1955) *Ref. C. A. LASSITER. J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1102.

203. SWANSON, E. W., S. A. HINTON en J. B. MCLAREN: The response of dairy calves to aureomycin fed with a liberal milk and grain ration. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 1385.
204. THOMPSON, C. M. en R. B. GRAINGER: Effect of aureomycin on digestion of low quality roughage by sheep. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 1002.
205. TILLMAN, A. D. en R. W. MACVICAR: The effect of aureomycin upon growth, digestion of ration constituents rectal temperatures and urine volumes of sheep. *J. of Anim. Sci. 12(1953)* 955.
206. TILLMAN, A. D. en R. W. MACVICAR: The effect of aureomycin upon the digestibility of ration components. *Okla Misc. Pub. nr. MP 34(1954)* 92 pp.
206a. TILLMAN, A. D. en R. W. MACVICAR: The effect of chlortetracycline upon digestion of ration component, retention of nitrogen and volume of urine excreted by sheep with observations on rectal temperatures. *J. of Anim. Sci. 15(1956)* 211.
207. TRACE, J. C. en G. F. EDDS: The influence of cobalt on the action of antibiotics. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* A5.
208. TURNER, A. W. en V. E. HODGETTS: Depression of ruminal digestion in adult sheep by aureomycin. *Australian J. Agr. Research 3(1952)* 453.
209. TURNER, A. W. en V. E. HODGETTS: Depression of ruminal digestion in adult sheep by aureomycin. *J. of Dairy Sci. (1953)* A39.
209a. VACHEL, J. P. en R. FéVRIER: Les antibiotiques dans l'alimentation animale. *Annales de l'institut national de la recherche agronomique Série D Annales de Zoötechnie. 1. IV(1952)* 53 en 2. *1(1953)* 55.
210. VOELKER, H. H., R. S. ALLEN, N. J. JACOBSON en J. T. BLAKE: In vivo (dairy calves) and in vitro studies with surface active agents. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 779.
211. VOELKER, H. H., R. S. ALLEN, N. J. JACOBSON en J. T. BLAKE: In vivo (dairy calves) and in vitro studies with surface-active agents. *J. of Dairy Sci. 37(1954)* 737.
212. VOELKER, H. H. en J. L. CASON: Antibiotic studies with dairy calves. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 1065.
213. VOELKER, H. H. en N. L. JACOBSON: Effects of various antibiotics and a detergent and of frequency of milk replacement feeding on young dairy calves. *J. of Dairy Sci. 36(1953)* 592.
214. VOELKER, H. H., N. L. JACOBSON en R. S. ALLEN: Effect of antibiotic feeding on blood glucose levels of young dairy calves. *J. of Anim. Sci. 11(1952)* 779.
215. WAGENAAR HUMMELINCK, M. G.: Het antibiotica vraagstuk. *De nieuwe Veldbode 22(1955)* 4.
*216. WARNER, R. G.: Recent findings on antibiotics and surfactants for ruminants. *Proc. Cornell Nutr. Conf. (1952)* 126 pp. *(Ref. OWEN, F. G. c.s. J. of Dairy Sci. 38(1955)* 891).
217. WASSERMAN, R. H., C. W. DUNCAN, E. S. CHURCHILL en C. P. HUFFMAN: The effect of antibiotics on in vitro cellulose digestion by rumen microorganisms. *J. of Dairy Sci. 35(1952)* 571.
*218. WEBER, c.s.: Antibiotics as animal growth stimulants, *R. C. Inst. Sup. Sanita 16(1953)* 188. *(Ref. Dijck P. van: Agricultura 3(1955)* 427.
219. WHITEHAIR, C. K.: Antibiotics in livestock rations. *Okla Misc. Pub. Nr. M. P. 34(1954)* 74 pp.
220. WILLIAMS, J. B. en C. JENSEN: Dried rumen contents in calf milk replacements. *J. of Anim. Sci. 13(1954)* 1004.
221. WILLIAMS, J. B. en C. B. KNODT: A.P.F. supplement in Milk replacements for dairy calves. *J. of Dairy Sci. 33(1950)* 380.

222. WILLIAMS, J. B. en C. B. KNODT: A.P.F. supplements in milk replacements for dairy calves. *J. of Anim. Sci. 10(1951)* 144.
223. WING, J. M.: Interaction of para amino salycilicacid and aureomycin in the feed of young calves. *J. of Dairy Sci. 38(1955)* 621.