636.5.085.1:576.8.097
636.4.085.1:576.8.097

MEDEDELINGEN VAN DE LANDBOUWHOGESCHOOL TE WAGENINGEN, NEDERLAND 61 (14), 1-31 (1961)

HET EFFECT VAN LAGE DOSERINGEN VEEVOEDER-PENICILLINE OP GROEI EN VOERVERBRUIK VAN SLACHTKUIKENS EN MESTVARKENS

door

P. VAN DER WAL en E. J. VAN WEERDEN

Laboratorium voor Fysiologie der Dieren en Instituut voor Landbouwkundig Onderzoek van Biochemische Produkten

(Ontvangen 17.10.'61)

INHOUD

INLEIDING 2

HOOFDSTUK 1, LITERATUUROVERZICHT 3
1. Inleiding 3
2. De invloed van lage doseringen antibiotica op groei en voederverbruik 4
3. Factoren, die invloed hebben op het effect 5
a. De aard van het antibioticum 5
b. De dosering van het antibioticum 5
c. De leeftijd van de dieren 5
d. De duur van de toepassing 6
e. Het milieu en de gezondheidstoestand 6
f. Het rantsoen 7
4. Verklaringen voor de werking der antibiotica 8

HOOFDSTUK 2, PROEVEN MET SLACHTKUIKENS 11
1. Proeftechniek 11
a. Proefopzet 11
b. Rantsoenen 11
c. Proefdieren 12
d. Waarnemingen 13
2. Het verloop van de afzonderlijke proeven 14
3. Uitkomsten van het onderzoek 15
4. Bespreking van de uitkomsten 15
a. Vergelijking met de literatuurgegevens 15
b. Zijn groei en voederverbruik representatief voor de praktijk 18
c. Rentabiliteit van de toepassing 18

HOOFDSTUK 3, PROEVEN MET MESTVARKENS 18
1. Proeftechniek 19
a. Proefopzet 19
b. Rantsoenen 19
c. Proefdieren 20
d. Waarnemingen 20

297578

2. Het verloop van de afzonderlijke proeven 21
3. Uitkomsten van het onderzoek 23
4. Bespreking van de uitkomsten 25
a. Vergelijking met de literatuurgegevens 25
b. Zijn groei en voederverbruik representatief voor de praktijk 26
c. Zijn de uitkomsten van toepassing op mestvarkens van 90 kg levend eindgewicht? 27
d. Rentabiliteit van de toepassing 27

SAMENVATTING 28

SUMMARY 29

LITERATUURLIJST 30

INLEIDING

Reeds spoedig na de ontdekking, dat toevoeging van lage doseringen antibiotica in het voeder de groei van slachtkuikens en mestvarkens bevordert en de voederconversie verbetert, vond in vele landen het gebruik van antibiotica voor voedingsdoeleinden in de praktijk algemeen ingang. Hoewel uit de Amerikaanse proeven het positieve effect van de toevoeging van antibiotica over het algemeen duidelijk naar voren kwam, en ook onderzoekingen onder Europese omstandigheden, b.v. in Engeland en Denemarken, tot soortgelijke, zij het iets minder gunstige uitkomsten leidden, gaf het ontbreken van concrete gegevens van voldoende breed opgezette proeven in eigen land aanleiding tot speculaties omtrent de waarde van deze toepassing. Dit laatste ondanks het feit, dat de omstandigheden t.a.v. voeding en huisvesting in ons land niet essentieël verschillen van die in b.v. Engeland en Denemarken.

Aanvankelijk heeft men velerlei antibiotica onder uiteenlopende omstandigheden in wisselende doseringen gebruikt. De aard en de grootte van het effect bleek van meerdere factoren afhankelijk te zijn, zoals de gezondheidstoestand, de huisvesting en de kwaliteit van het rantsoen e.d., terwijl het tevens van grote betekenis bleek te zijn met welk antibioticum en in welke dosering werd gewerkt.

Geleidelijk is men het zo gecompliceerde gebied gaan indelen, al blijven de overgangen vaag.

a. Met het mengen van *doseringen tot 10 dpm* door het voer van varkens en kuikens van penicilline, bacitracine en de tetracyclinen wordt in de eerste plaats gestreefd naar lager voerverbruik en snellere groei, terwijl ook een betere gezondheidstoestand een rol kan spelen.

b. Ook *doseringen tussen ±10 en ± 100 dpm* worden soms door het voer gemengd. Hier ligt het accent meer doelbewust op het voorkómen of onderdrukken van schadelijke microörganismen, al worden elders de lagere doseringen uit dit gebied ook wel voor groeibevordering toegepast. De aard van de antibiotica dient dan te zijn aangepast aan het microörganisme, dat bestreden moet worden. Aangezien dit vaak onbekend is, maakt men dikwijls gebruik van antibiotica en antibiotica-combinaties met een breed spectrumwerking (tetracyclines, penicilline-streptomycine-combinaties, e.d.).

c. Doseringen boven 100 dpm worden eigenlijk uitsluitend voor therapeutische doeleinden door het voer gemengd.

In de volgende publicatie zullen wij ons bezig houden met onderzoekingen in het gebied van de voedingsdoseringen (10 dpm). Omdat penicilline in het

gebied der lage doseringen bij kuikens en mestvarkens één van de meest effectieve antibiotica is, terwijl het bovendien relatief goedkoop is, werd ons onderzoek in de eerste plaats op dit antibioticum gericht.

In de loop van 1958 en 1959 zijn 14 proeven met slachtkuikens uitgevoerd, waarbij de invloed van de toevoeging van 7 dpm van een voor veevoederdoeleinden gestabiliseerde procaïne penicilline op groei, voerverbruik en uitvalspercentage werd nagegaan.

In hetzelfde tijdperk werden 27 proeven met mestvarkens uitgevoerd, waarbij de proefgroepen 10 dpm van het genoemde veevoeder penicilline in het rantsoen kregen toegediend. Deze proeven zijn uitgevoerd onder praktijkomstandigheden, terwijl rantsoenen werden gebezigd, welke overeenkomen met de in ons land gebruikelijke.

HOOFDSTUK 1

LITERATUUROVERZICHT

1. INLEIDING

In 1946 werd door MOORE c.s. gevonden, dat streptomycine toegevoegd aan een synthetisch rantsoen bij kuikens op een leeftijd van 4 weken een groeibevordering gaf. De consequenties van deze ontdekking werden niet onderkend, want het duurde tot 1949 voordat de toepassing van antibiotica in de veevoeding in het middelpunt van de belangstelling kwam te staan. STOKSTAD & JUKES toonden toen namelijk aan, dat chloortetracycline (aureomycine) de groei van jonge kuikens aanzienlijk bevordert. Reeds spoedig na het verschijnen van de publicatie van STOKSTAD & JUKES werden uitkomsten van proeven bekend, waaruit bleek, dat naast chloortetracycline ook andere antibiotica, zoals penicilline en oxytetracycline (terramycine) een dergelijke groeibevorderende werking vertoonden (o.a. WHITEHILL c.s., 1950; DAVIS & BRIGGS, 1951; KRAMKE & FRITZ, 1951; COATES c.s., 1951).

Tevens werd het onderzoek gericht op andere diersoorten, waarbij bleek, dat met varkens soortgelijke resultaten konden worden verkregen (o.a. CUNHA c.s., 1949; LUECKE c.s., 1950; BROWN & LUTHER, 1950).

Aanvankelijk werd bij vele proeven met naar huidige begrippen vrij hoge doseringen antibiotica gewerkt (o.a. WHITEHILL c.s., 1950; COATES c.s., 1952). Later echter werden uitkomsten van proeven bekend, waaruit bleek, dat bij gezonde, normaal groeiende dieren ook al in een zeer lage dosering in de orde van 2 à 10 mg antibioticum per kg voer een belangrijke groeibevordering kan worden verkregen (KRAMKE & FRITZ, 1951; REYNOLDS c.s., 1951; HEUSER & NORRIS, 1952; SPEER c.s., 1951).

Bij dergelijke doseringen werd het ook voor de praktijk rendabel om de toevoeging van antibiotica in het veevoeder algemeen te gaan toepassen. Dit gold te meer omdat het duidelijk werd, dat de toevoeging van antibiotica aan het voer naast een bevordering van de groei eveneens een verbetering van de voederconversie teweeg bracht (DAVIS & BRIGGS, 1951; MACHLIN c.s., 1952; HEUSER & NORRIS, 1952; SPEER c.s., 1951).

Aanvankelijk heeft men gemeend, dat bij het gebruik van antibiotica behalve groei en voederverbruik ook de slachtkwaliteit, de aard van het nakomeling-

schap en het reproduktievermogen belangrijke wijzigingen zouden ondergaan. Uitgebreide onderzoekingen hebben inmiddels duidelijk gemaakt, dat geen rechtstreekse invloed van betekenis op deze factoren kan worden vastgesteld (o.a. CLAUSEN, 1956; ELLIS, 1956; COATES en DAVIES, 1959; LUCKEY, 1959). Wij zullen op deze onderzoekingen verder niet ingaan.

Ook de eventuele bezwaren voor de volksgezondheid en de diergeneeskunde zijn in vele landen uitvoerig onderzocht en nimmer, tenminste bij toepassing van lage doseringen antibiotica (10 dpm), met zekerheid geconstateerd (BRUNNER en VOGEL, 1955; BRÜGGEMANN en TIEWS, 1958; KNOTHE, 1960). Wij zullen ze daarom verder buiten beschouwing laten, temeer omdat ze buiten het bestek van ons onderzoek vallen.

In het volgende literatuuroverzicht zullen wij ons beperken tot een kort overzicht van de invloed van lage doseringen antibiotica op groei, voerverbruik en gezondheidstoestand en op de factoren, waarvan deze invloeden afhankelijk zijn. Voorts zal aandacht worden geschonken aan de wijze, waarop deze effecten tot stand kunnen komen. Voor een uitvoeriger bespreking van deze materie kan worden verwezen naar de literatuuroverzichten, zoals die zijn gegeven door BRAUDE, KON en PORTER (1953a), STOKSTAD (1954), JUKES (1955), LUCAS (1957) en LUCKEY (1959), terwijl tevens in de Proc. 1st Int. Conf. on Antib. in Agric. (1956) enkele overzichtsartikelen zijn opgenomen, o.a. van MCGINNIS, COMBS, FREERKSEN en CUNHA.

2. DE INVLOED VAN LAGE DOSERINGEN ANTIBIOTICA OP GROEI EN VOEDERVERBRUIK

De grootte van het effect van toediening van lage doseringen antibiotica is afhankelijk van vele factoren en is daardoor zeer variabel. Het vermelden van gemiddelde effecten heeft dan ook een zeer betrekkelijke betekenis. Het beeld wordt vaak nog vertroebeld omdat de in de literatuur vermelde gemiddelde effecten vaak mede zijn berekend over hogere doseringen dan die, welke wij hier bespreken.

Voor slachtkuikens geven BRAUDE c.s. (1953 a) op, dat de groeibevordering t.o.v. de controle gewoonlijk 10 à 25% bedraagt, terwijl verbeteringen in de voederconversie tot 10% kunnen oplopen. STOKSTAD (1954) komt tot percentages groeibevordering van 0 tot 37%, terwijl JUKES (1955) als gemiddelde percentages 5 à 20% vermeld. WHITEHAIR (1956) tenslotte publiceerde in de volgende tabel de gemiddelde uitkomsten van vele proeven in de V.S.

TABEL 1. Groei, uitgedrukt in procenten van de controle zonder antibioticum

	gram antibioticum per ton							
	0,6	1	1,2	2	3	5	6	10
Penicilline	114		117		122		121	
Oxytetracycline . .		108,5		111		112		114
Chloortetracycline .		109		109		113		115
Bacitracine		108,5		108,5		116		116

Bovenstaande cijfers hebben betrekking op Amerikaanse omstandigheden. Proefuitkomsten onder Europese omstandigheden (o.a. CUTHBERTSON & GLASSER, 1954) hebben over het geheel genomen lagere uitkomsten gegeven. De verschillen in de samenstellingen van de rantsoenen en in de huisvesting kunnen hiervoor misschien een verklaring geven.

Voor mestvarkens geeft LUCAS (1957) een overzicht van proeven uit vele landen.

TABEL 2. Het effect van penicilline op groei en voederverbruik bij mestvarkens

	Aantal proeven	Groei	Voederverbruik
BRAUDE (Engeland tot 1955)	82	+10%	-6%
WALLACE c.s. (V.S. tot 1952)	47	+10%	-5%
BRAUDE c.s. (V.S. tot 1953)	53	+11%	-6%
LASLEY c.s. (V.S. tot 1954)	5	+17%	-5%
CLAUSEN (1955, Denemarken)	1444 [1])	+ 5%	-4%
BREIREM (1955, Noorwegen)	19	+ 2%	-3%

[1]) Dit cijfer geeft het aantal dieren aan.

3. FACTOREN DIE INVLOED HEBBEN OP HET EFFECT

a. De aard van het antibioticum

In de literatuur zijn vele proeven beschreven, waarbij een vergelijking is gemaakt tussen de effecten van de verschillende antibiotica. Reeds uit de oudere proeven (o.a. KRAMKE & FRITZ, 1951; REYNOLDS c.s., 1951; DAVIS & BRIGGS, 1951; HEUSER & NORRIS, 1952) kwam duidelijk naar voren, dat bij kuikens penicilline, chloortetracycline, oxytetracycline en bacitracine elkaar weinig ontlopen, terwijl streptomycine minder actief is. Latere onderzoekingen gaven vele tegenstrijdige uitkomsten. Over het algemeen genomen kan wel worden gesteld, dat van de nu meest gebruikte antibiotica bij slachtkuikens penicilline, de tetracyclines en bacitracine wel ongeveer gelijkwaardig zijn, waarbij de tendens bestaat, dat penicilline vooral in doseringen beneden 10 dpm een iets groter effect geeft (BRAUDE c.s., 1953a; JUKES, 1955; WHITEHAIR, 1956).

Bij mestvarkens bestaan vooral onder Westeuropese omstandigheden bij deze lage doseringen evenmin verschillen van betekenis tussen de meest gebruikte antibiotica (LUCAS, 1957; LUECKE, 1950). In Amerika geven tetracyclinen en combinaties van antibiotica gemiddeld een iets hoger effect dan penicilline alleen (LUCKEY, 1959).

b. De dosering van het antibioticum

In vele onderzoekingen is gebleken, dat penicilline bij kuikens al in zeer lage doseringen in de orde van 2–10 dpm een maximale groeibevordering geeft (KRAMKE & FRITZ, 1951; REYNOLDS c.s., 1951; RUNNELS c.s., 1951; BIRD c.s., 1951; HEUSER & NORRIS, 1952). Voor de tetracyclinen lopen de opgaven van de optimale doseringen uiteen van 2–25 mg per kg voer (BIRD c.s., 1951; KRAMKE & FRITZ, 1951; HEUSER & NORRIS, 1952; BRAUDE c.s., 1953a; STOKSTAD, 1954).

Bij varkens blijkt de hoogte van de dosering, die het meeste effect geeft, eveneens afhankelijk van de aard van het gebruikte antibioticum. Procaine penicilline geeft reeds bij 4-10 dpm zijn hoogste effect op de groei. Bij de tetracyclinen bestaat een afnemende meeropbrengst met het stijgen van de dosering tot boven de 200 mg per kg voer (LUCAS, 1957).

c. De leeftijd van de dieren

Reeds bij de eerste proeven met lage doseringen antibiotica kwam naar voren, dat de versnelling van de groei zich speciaal in de eerste levensweken voordoet

(o.a. KRAMKE en FRITZ, 1951). Latere onderzoekingen hebben dit in grote lijnen bevestigd (o.a. HEUSER en NORRIS, 1952; WISMAN c.s., 1954; WHITE-STEVENS, 1957). Over het algemeen genomen blijkt bij toediening van antibiotica bij kuikens meteen van de geboorte af de groeibevordering, berekend als percentage t.o.v. de controle, het grootst te zijn op een leeftijd van 2-4 weken. Bij het ouder worden van de dieren ziet men meestal het relatieve verschil tussen proef- en controlegroep geleidelijk kleiner worden. Ook bij varkens is de invloed van antibiotica het grootst bij jonge dieren (BRAUDE c.s., 1953 a en b; LUCAS, 1957; CUNHA, 1956).

d. De duur van de toepassing

Deugdelijke onderzoekingen naar een eventueel verband tussen de uitwerking van lage doseringen antibiotica en de tijdsduur, gedurende welke zij in een bepaald bedrijf zijn toegediend, zijn schaars.

COATES en DAVIES (1959) volgden gedurende 4 generaties het effect van lage doseringen penicilline op groei en voerverbruik van kuikens. De groeivermeerdering bleef gedurende deze tijd praktisch constant.

JENNINGS (1957) vond gedurende 4 jaar met 4 dpm penicilline bij kuikens een wisselend effect, doch geen teruggang. Ook Mc GINNIS (1956) geeft voorbeelden van wisselende effecten gedurende langere tijd, die echter in het begin en het einde van de onderzoeksperiode ongeveer even hoog waren.

LIBBY en SCHAIBLE (1955) zagen over een periode van 4 jaar met verschillende antibiotica bij kuikens aan het eind van deze periode een geringer verschil tussen controle en proefgroepen dan bij het begin. Een analyse van de uitkomsten doet zien, dat de controlegroepen in de loop der jaren eveneens sneller zijn gaan groeien; de mortaliteit is lager geworden en de variabiliteit van de dieren geringer. Het verschijnsel wordt door deze onderzoekers toegeschreven aan het feit, dat de antibiotica, die aan de proefgroepen werden verstrekt, het milieu in de hele stal hebben verbeterd. Overeenkomstige uitkomsten vonden HANSON c.s. (1956) bij varkens.

Er zij hier op gewezen, dat bij de behandeling van het hiergenoemde probleem nauw acht moet worden geslagen op de hoogte van de dosering en de aard van het antibioticum. Bij hoge doseringen kan zich zoals bekend een resistentie van microörganismen ontwikkelen, waardoor zij dus geen effect meer ondergaan van antibiotica.

e. Het milieu en de gezondheidstoestand

De invloed, welke het milieu heeft op het effect van de antibiotica is bij kuikens voor het eerst duidelijk aangetoond door COATES en medewerkers (1951). Latere onderzoekingen hebben deze eerste bevindingen bevestigd (o.a. Mc GINNIS, 1956; LUCKEY, 1959). In ruimten, waarin reeds langere tijd kuikens zijn gehuisvest, is de groei van de dieren veelal minder goed. Deze groeiremming kan door toediening van lage doseringen antibiotica worden opgeheven.

Ook bij varkens is de uitwerking van lage doseringen antibiotica bij niet eerder gebruikte stallen in de regel gering of nihil (SPEER c.s., 1950). TAYLOR (1957) komt dan ook tot de conclusie, dat het effect van antibiotica toeneemt met de mate van besmetting van de omgeving. Hieraan wordt de conclusie verbonden, dat de antibiotica het groeiremmende effect van subklinische infecties tegengaan.

Op grond van het bovenstaande ligt het voor de hand, dat omstandigheden,

welke het optreden van deze subklinische infecties in de hand werken, zoals een ongunstig stalklimaat, onhygiënische toestanden, onjuiste voeding, e.d., de uitwerking van antibiotica doen toenemen (o.a. Mc GINNIS, 1956; CUNHA, 1956; LUCKEY, 1959).

f. Het rantsoen

Er is in de loop der jaren een zeer omvangrijke literatuur verschenen over de invloed van verschillende voedingsfactoren op het effect van antibiotica. In vele gevallen werd gevonden, dat bij rantsoenen, welke in meer of mindere mate deficiënt zijn aan een bepaald bestanddeel het effect van antibiotica duidelijker tot uiting komt dan bij meer volledige rantsoenen (zie o.a. BRAUDE c.s., 1953a; STOKSTAD, 1954). Op grond hiervan stelt Mc GINNIS (1956) de hypothese op, dat bepaalde voedingsdeficiënties als een zgn. „stress-factor" werkzaam zijn, tengevolge waarvan de weerstand van de jonge dieren wordt verzwakt en dergelijke dieren gevoeliger worden voor zekere ongedefinieerde microbiële infecties. Aan de andere kant moet hierbij ook worden gedacht aan de sparende werking van antibiotica op verschillende nutrienten.

Wat de eiwitvoorziening betreft staat wel vast, dat het effect bij rantsoenen met alleen plantaardig eiwit groter is dan wanneer ook dierlijk eiwit in het rantsoen is opgenomen. De beste groei vindt men echter in de regel met dierlijk eiwit én antibiotica in het rantsoen (BRAUDE c.s., 1953a). Over een mogelijke verlaging van het totaal eiwitgehalte in het rantsoen wanneer antibiotica daarin zijn opgenomen, zijn de meningen verdeeld (o.a. CLAUSEN, 1956; STOKSTAD, 1954; COMBS, 1956). Over de wisselwerking tussen antibiotica en stikstofhoudende bestanddelen zijn wij nog zeer onvoldoende geïnformeerd, doordat het onderzoek met de afzonderlijke aminozuren nog in de kinderschoenen staat.

Ook over de zgn. „sparende werking" van antibiotica op de vitaminebehoeften heerst nog veel onzekerheid. Gesteld kan worden, dat bepaalde antibiotica onder bepaalde omstandigheden inderdaad een besparing op de behoefte aan enkele B-vitaminen en ook van vitamine A kunnen geven (zie o.a. BRAUDE c.s., 1953a; STOKSTAD, 1954; JUKES, 1955; COMBS, 1956). Of deze besparing wordt veroorzaakt door een verhoogde synthese, door een verminderd verbruik of geringere afbraak van het betreffende vitamine door de darmflora, of dat een efficiëntere resorptie door de darmwand in het spel is, heeft men nog niet kunnen vaststellen.

De laatste jaren is een aantal publicaties verschenen over de invloed van het opnemen van hoge doseringen ($\pm$ 200 dpm Cu) kopersulfaat in het rantsoen van mestvarkens op het effect van antibiotica.

Hoewel BARBER c.s. (1955) geen effect van chloortetracycline constateerden als reeds 0,1 % $CuSO_4$ in het rantsoen was opgenomen, werd dit door meerdere andere onderzoekers wel gevonden. LUCAS & CALDER (1957) vonden een additief effect van penicilline resp. chloortetracycline met $CuSO_4$. BARBER c.s. (1960) kregen soortgelijke uitkomsten met oxy- en chloortetracycline. SCOTT (1958) vond wel een effect van chloortetracycline doch niet van $CuSO_4$. Dit werd bevestigd door WALLACE c.s. (1960).

HAWBAKER c.s. (1959, 1961) vonden eveneens een additief effect van oxytetracycline resp. oleandomycine als reeds 0,1 % $CuSO_4$ in het rantsoen was opgenomen. DAMMERS (1961) daarentegen publiceerde onlangs de uitkomsten van enkele proeven, waarbij werd gevonden, dat bij aanwezigheid van 0,075 %

$CuSO_4.5H_2O$ in het rantsoen geen groeibevordering door toediening van penicilline en chloortetracycline werd verkregen.

Het blijkt dus, dat het effect van lage doseringen antibiotica afneemt als reeds 0,1% $CuSO_4$ in het rantsoen van varkens is opgenomen; maar over het algemeen vindt men ook in dat geval nog een bevordering van groei tengevolge van de toediening van antibiotica.

4. Verklaring voor de werking der antibiotica

Voor een verklaring van de werking van lage doseringen antibiotica zijn in de loop der jaren vele theoriëen en hypotheses voorgesteld. Gezien het feit, dat de enige biochemische eigenschap, welke de verschillende antibiotica gemeen hebben hun antibacteriële werking is, is het logisch, dat men de verklaring van de werking van lage doseringen antibiotica in het voer allereerst bij deze eigenschap heeft gezocht.

De meeste en ook heden ten dage vrij algemeen aanvaarde theorieën gaan uit van de werking, die de antibiotica hebben op de microörganismen in het darmkanaal en hun stofwisselingsprodukten. Een sterke steun voor deze theorieën wordt gegeven door het feit, dat bij proeven met kiemvrije dieren geen of praktisch geen reactie op de toediening van antibiotica wordt gevonden (Forbes c.s., 1958; Forbes & Park, 1959; Lev & Forbes, 1959).

Literatuuroverzichten waarin de verschillende hypothesen over de werkingswijze van antibiotica uitvoerig zijn behandeld, zijn o.a.: Braude c.s. (1953a), Stokstad (1954), Jukes (1955), Proc. 1st Int. Conf. Antib., p. 47–168 (1956), Porter (1957), György (1958), Luckey (1959) en François (1961). Een bestudering van de literatuurgegevens toont aan, dat de zeer onvoldoende kennis van de invloed, welke de microflora in het darmkanaal onder verschillende omstandigheden heeft op de gastheer, het ten enen male onmogelijk maakt een theorie op te stellen, welke een afdoende verklaring geeft voor alle in de loop der jaren verzamelde waarnemingen. Wel zijn een aantal mogelijke mechanismen aangegeven, welke deel kunnen hebben aan de groeibevorderende werking van lage doseringen antibiotica. Een grote moeilijkheid bij de beoordeling van de verschillende voorgestelde mogelijkheden is, dat de vele onderzoekingen, waarbij is nagegaan welke veranderingen in de samenstelling van de microflora van de darm optreden bij toediening van lage doseringen antibiotica, tot zeer tegenstrijdige uitkomsten hebben geleid. Zoals echter door Porter (1957) terecht wordt opgemerkt, bestaat de mogelijkheid, dat hoewel antibiotica geen duidelijk zichtbare verschuivingen in de aantallen van de verschillende soorten en typen van de darmflora teweeg brengen, de werking van antibiotica toch via de darmflora tot stand komt doordat de antibiotica het metabolisme van de microörganismen wijzigen.

De uitkomsten van onderzoekingen van François c.s. (1956, 1961), waarbij werd gevonden, dat in vitro de desaminering van aminozuren door de darmflora bij varkens na toediening van antibiotica was verminderd, wijzen in deze richting. De waarneming van Coates (1961), dat de vorming van het toxine lecithinase door de darmflora bij toediening van antibiotica wordt geremd, geeft eveneens steun aan een dergelijke gedachtengang. Ook de bevinding van Radisson & Bartley (1956), dat de bacteriën, geïsoleerd uit de faeces van kalveren, aan welke chloortetracycline werd toegediend, gevoeliger waren voor phagocytose dan bacteriën, geïsoleerd uit de faeces van kalveren, welke geen

antiboticum kregen, wijst op een verandering in de fysiologische processen van de bacteriën in aanwezigheid van lage concentraties antibioticum.

Enkele van de mechanismen, welke bij de groeibevorderende werking van de antibiotica een rol kunnen spelen, worden in het volgende kort besproken.

Nadat was vastgesteld, dat antibiotica onder bepaalde omstandigheden een besparing op de behoefte aan enige vitaminen kunnen bewerken, heeft men aan dit mechanisme veelal een belangrijke rol toegedacht bij de verklaring van de groeibevorderende werking. Hierbij stelt men zich voor, dat door toediening van antibiotica bepaalde microörganismen, welke voor het dier waardevolle bestanddelen, zoals B-vitamenen en/of onbekende groeifactoren produceren, in hun activiteit worden bevorderd. Tevens zouden andere microörganismen, welke voor het dier nuttige bestanddelen verbruiken, in hun activiteit worden geremd. Hoewel deze mechanismen onder bepaalde omstandigheden zeker van invloed zullen zijn, geloven wij niet, dat hieraan in het algemeen te veel belang moet worden toegekend. Ook bij rantsoenen, welke rijkelijk zijn voorzien van B-vitaminen en onbekende groeifactoren, komt het effect van antibiotica veelal nog duidelijk tot uiting. De goede groei, welke met kiemvrije dieren is verkregen (o.a. FORBES en PARK, 1959) doet eveneens twijfel rijzen aan het belang van de microbiële produktie van vitaminen en onbekende groeifactoren in het darmkanaal. Ook het feit, dat in het laatste gedeelte van het darmkanaal (caecum en colon), waar de activiteit van de microflora het grootst is, het antibioticum penicilline na orale giften niet of nauwelijks meer is aan te tonen (zie o.a. FREERKSEN, 1956; KAEMMERER, 1958; LUCKEY, 1959), doet vermoeden, dat de besproken mechanismen niet van veel belang zijn.

Werd in de bovenstaande hypothesen reeds de onderdrukking van voor het dier schadelijke microörganismen genoemd, bij de volgende hypothesen wordt deze onderdrukking van schadelijke microörganismen van de darmflora centraal gesteld. De bevindingen van COATES c.s. (1952, 1955 a en b), later bevestigd door anderen, hebben geleid tot de veronderstelling, dat het werkingsmechanisme van lage doseringen antibiotica bestaat uit het onderdrukken van subklische infecties. COATES en medewerkers toonden nl. aan, dat kuikens, welke waren ondergebracht in een ruimte, waar niet eerder pluimvee was gehuisvest, aanvankelijk niet of nauwelijks op toediening van penicilline reageerden. Kuikens, welke in een reeds eerder door pluimvee bewoonde ruimte waren gehuisvest, groeiden minder snel dan de eerstgenoemde; maar door toediening van penicilline werd de groei versneld tot ongeveer het niveau van de kuikens in de „nieuwe" omgeving. Werden kuikens uit de „nieuwe" omgeving in contact gebracht met dieren, welke in een reeds langere tijd gebruikt onderkomen waren gehuisvest, dan werd de groei van de eerstgenoemde vertraagd. Deze groeivertraging kon door toediening van penicilline voor het overgrote deel worden opgeheven. Werd aan kuikens uit de „nieuwe" omgeving darminhoud van kuikens uit de „oude" omgeving toegediend, dan trad een soortgelijke groeivertraging op, welke eveneens door toediening van penicilline kon worden opgeheven. Werd deze darminhoud in een autoclaaf verhit, dan trad geen groeiremming op. Op grond van deze en nog andere gegevens nemen COATES en medewerkers aan, dat in ruimten, waar steeds weer kuikens worden gehuisvest, de groei niet optimaal is („kuikenmoeheid") door het optreden van klinisch niet waarneembare infecties, welke zich alleen openbaren in een vertraging van de groei. Door toediening van penicilline kunnen deze infecties worden bestreden. De werkingswijze van penicilline zou volgens deze opvatting dus berusten op het elimi-

neren van een negatieve factor of factoren. De aard en de veroorzaker(s) van deze infecties zijn nog niet met zekerheid bekend; de betekenis, welke Clostridium welchii in dit verband heeft, wordt nog omstreden (zie o.a. PORTER, 1957; FORBES c.s., 1959; LEV en FORBES, 1959).

De waarneming, dat de darmwand bij kuikens, aan welke lage doseringen antibiotica werd toegediend, beduidend dunner was dan bij kuikens, welke geen antibiotica kregen (o.a. COATES c.s., 1955c) kan er ook op wijzen, dat bij aanwezigheid van zeer geringe hoeveelheden antibiotica allerlei kleine darminfecties worden tegengegaan. Ook kiemvrije dieren hebben nl. een dunnere darmwand dan normale dieren (GORDON, 1952). Het is aantrekkelijk om te veronderstellen, dat de resorptie van verschillende bestanddelen vanuit het darmlumen door het minder dik zijn van de darmwand gemakkelijker tot stand komt. Dit zou tevens een verklaring kunnen zijn voor de meermalen waargenomen verlaging van de behoefte aan bepaalde vitaminen en aan sommige mineralen (zie o.a. COMBS, 1956).

Bij deze theorieën aangaande het onderdrukken van schadelijke microbiële invloeden in het darmkanaal kan ook gedacht worden aan de eigenschap van enkele antibiotica om bepaalde toxische stoffen te binden. Als voorbeeld van dit toxinebindend vermogen kunnen de proeven genoemd worden van NICKELL en FINLAY (1954, 1956) over de neutraliserende werking van penicilline bij autointoxicatie in cultures van Lemna minor (eendekroos) en de goede resultaten, welke door WALSHE (1956) met d-penicillamine werden verkregen bij Wilson's disease, een koperintoxicatie. Deze proeven wijzen er op, dat penicilline en haar afbraakprodukt penicillamine een sterk bindend vermogen voor bepaalde, voor het lichaam toxische stoffen bezit. Dit toxinebindend vermogen kan onder bepaalde omstandigheden zowel in de darm, waar door de microflora toxische stoffen kunnen worden gevormd, als buiten de darm om in het lichaam zijn werking ontvouwen. Ook de somtijds gevonden groeibevorderende werking van geïnactiveerde penicilline, penicillamine, (zie o.a. KAEMMERER, 1958) zou op deze wijze kunnen worden verklaard.

Een uitbreiding van de hypothese betreffende het onderdrukken van subklinische infecties wordt gegeven door FREERKSEN (1956). Deze onderzoeker stelt, dat bij ziekte of een slechte algemene gezondheidstoestand de microflora in het darmkanaal, welke in normale omstandigheden slechts aanwezig is in caecum en colon, zijn activiteit uitbreidt naar dunne darm en maag. Vooral door het opdringen van pathogene organismen in de dunne darm kan de functie van dit darmgedeelte ernstig worden geschaad. Toediening van lage doseringen antibiotica zou dit opdringen van microörganismen in de dunne darm kunnen tegengaan. Deze hypothese zou ook een verklaring geven voor het feit, dat, hoewel penicilline na orale toediening van voedingsdoseringen niet of nauwelijks in het colon meer is aan te tonen, terwijl in de dunne darm nog wel waarneembare concentraties voorkomen, er van dit antibioticum toch een gelijk groeieffect wordt gevonden als van andere antibiotica, welke ook in het laatste gedeelte van het darmkanaal nog in beduidende hoeveelheden aanwezig zijn.

Naast de bovenvermelde zijn in de literatuur nog vele meer of minder waarschijnlijke werkingsmechanismen van lage doseringen antibiotica voorgesteld (LUCKEY, 1959). In hoeverre al deze hypothesen uiteindelijk tot één samenvattende theorie kunnen worden verenigd, is nu nog niet duidelijk. Zoals reeds gezegd vormt vooral de zeer onvoldoende kennis over de relatie darmflora – gastheer een sterke rem op de vorming van een duidelijk beeld.

HOOFDSTUK 2

PROEVEN MET SLACHTKUIKENS

De in het volgende hoofdstuk beschreven proeven met slachtkuikens werden, zoals in de Inleiding reeds werd gezegd, opgezet om een indruk te krijgen over de waarde van de toediening van lage doseringen procaine penicilline onder praktische omstandigheden, zoals o.a. blijkt uit het volgende. Het hok, waarin de kuikens waren gehuisvest, had enkele houten wanden en een dak van asbestcement golfplaten; het plafond bestond uit hardboard. De ventilatie geschiedde op natuurlijke wijze. In het hok waren electrische kunstmoeders aangebracht.

Omdat, zoals uit de literatuur bekend is, het effect van toediening van antibiotica in het geheel niet constant is, werden de proeven gedurende langere tijd voortgezet om een indruk te krijgen over de grootte van het effect, dat gemiddeld zal worden verkregen. De hier beschreven proevenserie werd om deze reden gedurende een tijdvak van ongeveer 1½ jaar voortgezet. In totaal waren ± 12.500 dieren bij deze proeven betrokken; het aantal proeven bedroeg 14.

1. PROEFTECHNIEK

A. Proefopzet

De proeven zijn uitgevoerd op ons praktijkproefbedrijf te Bennekom. Het slachtkuikenhok op dit bedrijf werd vóór de aanvang van de hier beschreven proeven naar de toendertijd geldende inzichten betreffende de huisvesting van slachtkuikens verbeterd. In 32 even grote afdelingen konden hier in totaal 3300 à 4300 slachtkuikens tot een gewicht van 1,0 à 1,3 kg worden gehuisvest. De bezettingsdichtheid liep in de verschillende proeven uiteen van 8 tot 10 dieren per m^2.

Bij iedere proef waren twee proefgroepen betrokken, waarvan de één 0, de andere 7 dpm procaine-penicilline door het rantsoen gemengd kreeg. Elke proefgroep bestond uit vier herhalingen: twee met 105 à 135 hanen, twee met 105 à 135 hennen. De herhalingen zijn naar willekeur verdeeld over de 32 afdelingen, waarover beschikt kon worden. In de overige afdelingen werden tezelfdertijd andere objecten onderzocht. De eendagskuikens werden na aankomst naar willekeur over de aanwezige hokken verdeeld om de invloed van verschil in herkomst op de proefuitkomsten uit te sluiten.

B. Rantsoenen

De samenstelling van de rantsoenen wordt volledig weergegeven in de tabellen 3 en 4. Het voer werd op het Laboratorium voor Fysiologie der Dieren gemengd en in de vorm van een „all mash" ad libitum gevoerd.

Rantsoen A. Dit rantsoen werd samengesteld naar een mengschema van het Instituut voor de Pluimveeteelt te Beekbergen, waar het in 1957 werd gebezigd voor proeven omtrent het toevoegen van dierlijk vet aan opfokvoer. Uit het mengschema blijkt, dat het rantsoen zich van de meest gebruikelijke onderscheidt door een iets hoger percentage dierlijk vet.

Rantsoen B werd op enkele ondergeschikte punten na ongewijzigd overgenomen van de C.L.O.-voorbeeldrantsoenen.

Rantsoen C. Hiervoor werd uitgegaan van een rantsoen, dat in Beekbergen dienst heeft gedaan bij dezelfde proeven als onder A genoemd. Het bevat 4%

TABEL 3. Basisrantsoenen kuikenproeven. Opfokvoer I (0–6 week)

Rantsoennr.	A	B	C	D
Proefnr.	1 en 5	2, 3, 6 en 7	4 en 8	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 en 16
Vet	8 %	– %	4 %	4 %
Mais	31	35	31	30
Gerst	5,5	9	11	8
Tarwe	5	5	5	3
Haver	9	7	9	6
Milocorn	–	15	–	14
Sojaschroot	9	7,5	12	12
Tarwegrintzemelen	5	–	5	–
Zonnebloempitmeel	2	–	1	2
Sesammeel	2	5	–	1
Lucernemeel 18%	3	2,5	3	2,5
Haringmeel 70%	9	7	7,5	7
Diermeel 60%	2	2	2	2
Weipoeder	3	–	3	2
Rodewortelenmeel	1	–	1	1
Fosforzure voederkalk	0,5	–	0,5	0,5
Kuikenmineralen	2	2	2	2
Vital of verg. b. B-prep.	3	3	3	3
Vitamine AD3	0,12	0,12	0,12	0,12
Nicarbazin	–	0,0125	0,0125	0,0125
	100,12	100,1325	100,1325	100,1325
Berekend:				
re	20,6	20,1	20	20,1
prod. energie (cal/kg)	2230	2055	2010	2130

dierlijk vet. De samenstelling werd aangepast aan het vet-sojamengsel, dat in de handel beschikbaar was.

Rantsoen D. Dit rantsoen is praktisch hetzelfde als rantsoen C; alleen werd de samenstelling enigszins aan de toendertijd heersende prijsverhoudingen van de grondstoffen aangepast, terwijl tevens de energiewaarde iets werd verhoogd.

Vitamine B-preparaten. In 4 van de 14 vergelijkingsproeven werd als B-preparaat 3% Vital toegevoegd. In de 10 andere gevallen werd één van de B-preparaten, die door onszelf werden ontwikkeld, als vitamine B-bron gebruikt. Dit tweede preparaat mag qua samenstelling en blijkens de uitkomsten ook wat betreft het effect vergelijkbaar worden geacht met Vital.

Penicilline. Als penicilline werd een door de Koninklijke Nederlandse Gist- en Spiritusfabriek N.V. te Delft ontwikkelde veevoeder-penicilline gebruikt (Vevopen), welke, vooral wat de houdbaarheid betreft, speciaal is afgestemd op het gebruik in mengvoeders. Dit produkt bevat geen andere werkzame bestanddelen.

C. Proefdieren

Bij proef 1, 2, 5 en 6 werden als proefdieren Cornirock × Sussex slachtkuikens van de firma Garsen te Warnsveld betrokken. Voor proef 3, 7, 9, 10 en 11 werd een kruising Sussex × Rhode Island Red gebezigd. Voor proef 4, 8, 12, 13 en 14 werden witbenige Hybro's van de Nederlandse Hyline Organisatie gebruikt.

TABEL 4. Basisrantsoenen kuikenproeven. Opfokvoer II (6–9 week)

Rantsoennr.	A	B	C	D
Proefnr.	1 en 5	2, 3, 6 en 7	4 en 8	9, 10, 11, 12, 13, 14, 15 en 16
Vet	8 %	– %	4 %	4 %
Mais	24	35	27	32,5
Gerst	8,5	8,5	11	8
Tarwe	–	10	1	–
Haver	24	6,5	21	6,5
Milocorn	–	15	–	16
Sojaschroot	7,5	5	12	12
Tarwegrintzemelen	6	–	5	3
Zonnebloempitmeel	1,5	–	2,5	1,5
Sesammeel	1,5	5	–	0,5
Lucernemeel 18%	3	2,5	2	2,5
Haringmeel 70%	4,5	5	5	7
Diermeel 60%	2,5	2	1	–
Weipoeder	3	–	2,5	1
Rode wortelenmeel	–	–	–	–
Fosforzure voederkalk	1	0,5	1	0,5
Kuikenmineralen	2	2	2	2
Vital of verg. b. B-prep.	3	3	3	3
Vitamine AD3	0,1	0,1	0,1	0,12
Nicarbazin	–	0,0125	0,0125	0,0125
	100,1	100,1125	100,1125	100,1325
Berekend:				
re	17,6	18,1	18,5	19,0
prod. energie (cal/kg)	2160	2065	1970	2180

D. Waarnemingen

De dieren werden op een leeftijd van 6 en 9 weken individueel gewogen. Bij de verwerking van deze gegevens zijn de sterk in groei achtergebleven dieren met behulp van een wiskundige methode opgespoord. Bij deze methode worden de kuikens, welke een lager gewicht hebben dan volgens de aan de overige diergewichten aangepaste normale verdeling te verwachten zou zijn, als achterblijvers gekenschetst en van de verdere verwerking uitgesloten. Deze eliminatie van de achterblijvers heeft ook economische betekenis, aangezien deze dieren bij de verkoop een veel lagere prijs opbrengen.

Het voerverbruik werd op de weegdata per afdeling bepaald. Het voerverbruik per kg gewichtsvermeerdering werd bepaald door de hoeveelheid voer, die op de weegdatum was verbruikt, te delen door het aantal kilogrammen kuiken, dat op dat moment in de betreffende afdeling aanwezig was. Dit wil dus zeggen, dat indien een deel van de dieren in het betreffende hok was gestorven, het voerverbruik ongunstig werd beïnvloed. Wij hebben deze berekeningswijze van het voederrendement gevolgd, omdat de datum, waarop de onderscheiden dieren waren gestorven, niet steeds nauwkeurig bekend was, terwijl voorts het op deze wijze bepaalde voederverbruik nauw aansluit bij het door de boer gebezigde. Zoals veelal geschiedt is ook door ons geen rekening gehouden met het begingewicht der dieren. Uit het bovenstaande blijkt, dat bij de bepaling van het voerverbruik ook geen rekening is gehouden met de bij de wiskundige verwerking toegepaste eliminatie van achterblijvers.

De gezondheidstoestand werd voortdurend gadegeslagen en in het geval daartoe aanleiding bestond, werden de gestorven dieren opgezonden naar de Gezondheidsdienst voor Pluimvee te Soesterberg of naar het Centraal Diergeneeskundig Instituut te Rotterdam.

2. Het verloop van de afzonderlijke proeven

A. Proef 1 en 5

Deze proeven werden ingezet op 3 januari 1958 met 32 × 105 kuikens waarvan 16 × 105 bij de beschreven proeven waren betrokken. Zoals uit de nog volgende tabellen zal blijken, waren groei, voederverbruik en gezondheidstoestand gedurende de gehele proef zeer bevredigend. Deze proef eindigde op 7 maart.

B. Proef 2 en 6

De proeven werden ingezet op 9 april 1958 met 16 × 111 dieren en beëindigd op 11 juni 1958.

Na een betrekkelijk voorspoedige groei en weinig uitval in de eerste weken werd omstreeks 6 mei een lichte mate van blindedarmcoccidiosis geconstateerd. Op 7 mei werd een sulfaquinoxaline-behandeling volgens voorschrift uitgevoerd. Na afloop van deze kuur traden zeer veel sterfgevallen op. De sterfte zette zich voort tot in begin juni. Sectierapporten van de Gezondheidsdienst voor Pluimvee te Soesterberg wezen uit, dat naast de coccidiosis zeer waarschijnlijk sulfavergiftiging een rol heeft gespeeld.

C. Proef 3 en 7

Deze werden ingezet op 6 augustus 1958 met 16 × 115 dieren en afgesloten op 8 oktober. De groei van de dieren was voor deze niet specifieke slachtkruising bevredigend, evenals de gezondheidstoestand.

Het verloop van de proeven was overigens normaal.

D. Proef 4 en 8

Deze werden ingezet op 12 november 1958 met 16 × 119 dieren en afgesloten op 14 januari 1959.

Door het feit, dat deze kuikens een dag later werden ontvangen dan wenselijk ware geweest, zijn er gedurende de eerste dagen veel dieren gestorven. Voor het overige waren ook gedurende deze proeven groei en gezondheidstoestand bevredigend, al hebben ongetwijfeld de moeilijkheden in het begin de groei van de overblijvende dieren geremd.

E. Proef 9, 10 en 11

Deze werden ingezet op 29 mei 1959 met 24 hokken van 135 dieren en afgesloten op 31 juli 1959. De groei was bij deze proeven zeer onbevredigend, wat mede op rekening moet worden geschoven van het feit, dat geen speciale slachtkruising werd gebruikt.

F. Proef 12, 13 en 14

Deze werden ingezet op 25 februari 1959 met 24 hokken van 115 dieren en afgesloten op 30 april 1959.

Tijdens deze proeven deden zich geen bijzonderheden voor; de groei was normaal en er was weinig uitval.

3. Uitkomsten van het onderzoek

In de tabellen 5, 6 en 7 zijn de uitkomsten van het onderzoek weergegeven. In tabel 5 zijn de gewichten van de proefdieren op een leeftijd van 9 weken vermeld. Zoals reeds is gezegd zijn bij de berekening van deze cijfers de achterblijvers geëlimineerd. In tabel 6 zijn de waarden voor het voederverbruik opgegeven. In tabel 7 tenslotte zijn cijfers over de aantallen gestorven dieren en achterblijvers vermeld.

De groeibevordering door toediening van 7 dpm procaine-penicilline bedroeg in onze proevenserie op een leeftijd van 9 weken gemiddeld 4,7%. Het verschil tussen de proefgroepen en de controlegroepen was zeer significant ($t = 6{,}8$; $P < 0{,}001$). De verbetering van het voederverbruik bedroeg gemiddeld 3,1%; ook hier was het verschil tussen proef- en controlegroepen zeer significant ($t = 5{,}9$; $P < 0{,}001$). Het uitvalspercentage was bij de groepen, welke penicilline kregen toegediend, gemiddeld over alle proeven 5% lager dan bij de controlegroepen; dit verschil is echter niet significant. Bij proef 2 en 6 is het uitvalspercentage van de penicillinegroep echter wel significant lager dan dat van de controlegroep ($P = 0{,}01$).

4. Bespreking van de uitkomsten

A. Vergelijking met de literatuurgegevens

Zowel de mate van de groeibevordering als de verbetering van het voederverbruik onder invloed van de toediening van 7 dpm procaine-penicilline blijkt bij ons onderzoek van proef tot proef sterk uiteen te lopen. Voor de groeibevordering bedroegen de uiterste waarden 0,6 en 10,3%, voor de verbetering van het voederverbruik waren de uitersten + 0,6 en −6,1%. Deze variabiliteit in de uitkomsten wordt in de literatuur algemeen waargenomen (o.a. Braude c.s., 1953a; Stokstad, 1954; Jukes, 1955). Een afdoende verklaring voor dit verschijnsel is nog niet te geven. Men kan hier denken aan de van proef tot proef uiteenlopende vitaliteit van het uitgangsmateriaal voor de proeven, zoals die o.a. door verschillen in de voeding van de moederdieren kan zijn veroorzaakt. Daarnaast wordt veelal als verklaring aangevoerd, dat de uitwendige omstandigheden tijdens de verschillende proeven sterk uiteen kunnen lopen. Door verschillen in b.v. het stalklimaat en in de besmettingsgraad van de hokken zou het optreden van subklinische infecties worden beïnvloed (Luckey, 1959). Zou de laatste verklaring de juiste zijn, dan zou men verwachten, dat, zoals door Waibel c.s. (1954) in een onderzoek over drie jaren werd aangetoond, het sterkste effect van antibiotica zou optreden in die proeven, waar de groei van de dieren trager is dan normaal. Een wiskundige bewerking van onze proefuitkomsten leerde echter, dat er statistisch geen verband bestond tussen de groeisnelheid en de grootte van het effect van penicilline.

Een vergelijking met de literatuurgegevens toont aan, dat het effect van het antibioticum in deze proevenserie lager uitvalt dan over het algemeen in het buitenland, speciaal in de V.S., wordt gevonden. Een mogelijke verklaring wordt gegeven door het feit, dat bij de Amerikaanse proeven in de regel met eenzijdiger samengestelde rantsoenen (meestal hoofdzakelijk mais en soja, weinig of geen dierlijk eiwit) is gewerkt. In het literatuuroverzicht werd reeds opgemerkt, dat b.v. bij rantsoenen waarin het eiwit uitsluitend van plantaardige oorsprong is, het effect van antibiotica veelal groter is. Ook verschillen in de huisvesting kunnen het verschil in uitkomst misschien voor een deel verklaren.

TABEL 5. Gewicht van de kuikens op een leeftijd van 9 weken (in grammen)

Proef-nummer	Geslacht	Controle		7 dpm proc. pen.		
		hokgem.	groepgem.	hokgem.	groepgem.	pen. effect
1	m	1250		1420		
	m	1226		1317		
	v	1032	1150	1159	1268	+10,3 %
	v	1093		1176		
2	m	906		968		
	m	937		937		
	v	930	913	896	935	+2,4 %
	v	878		940		
3	m	1036		1122		
	m	1076		1059		
	v	901	978	963	1029	+5,2 %
	v	898		973		
4	m	1166		1236		
	m	1126		1175		
	v	1034	1093	1060	1141	+4,4 %
	v	1044		1091		
5	m	1333		1375		
	m	1320		1360		
	v	1122	1216	1168	1256	+3,3 %
	v	1087		1121		
6	m	990		978		
	m	968		1052		
	v	902	944	927	966	+2,3 %
	v	915		906		
7	m	1104		1093		
	m	1005		1143		
	v	957	992	988	1065	+6,4 %
	v	901		996		
8	m	1155		1120		
	m	1139		1172		
	v	1026	1093	1038	1099	+0,5 %
	v	1050		1068		
9	m	892		931		
	m	893		925		
	v	756	809	797	857	+5,9 %
	v	695		776		
10	m	875		960		
	m	866	818	981		
	v	782		808	886	+8,3 %
	v	751		794		
11	m	864		938		
	m	915		931		
	v	750	822	779	866	+5,4 %
	v	756		816		
12	m	1057		1153		
	m	1091		1115		
	v	967	1021	953	1065	+4,3 %
	v	970		1038		
13	m	1118		1107		
	m	1080		1141		
	v	968	1042	1049	1083	+3,9 %
	v	1002		1036		
14	m	1113		1158		
	m	1106		1164		
	v	1001	1050	1033	1098	+4,6 %
	v	979		1037		
Totaal gemiddeld		966		1043		+4,7 % [1]

[1]) Dit verschil is zeer significant ($t = 6,8$; $P < 0,001$).

TABEL 6. Voederverbruik per kg gewichtsvermeerdering op een leeftijd van 9 weken

Proefnummer	Controle	7 dpm proc. pen.	Pen. effect
1	3,45	3,34	−3,2%
2	3,55	3,39	−4,5%
3	3,13	3,00	−4,2%
4	3,31	3,33	+0,6%
5	3,42	3,21	−6,1%
6	3,48	3,33	−4,3%
7	3,12	3,00	−3,9%
8	3,35	3,26	−2,7%
9	3,23	3,17	−1,9%
10	3,32	3,28	−1,2%
11	3,30	3,11	−5,8%
12	3,57	3,49	−2,2%
13	3,49	3,47	−0,6%
14	3,53	3,44	−2,5%
Totaal gem.	3,375	3,27	−3,0% [1]

[1]) Dit verschil is zeer significant ($t = 5{,}9$; $P < 0{,}001$).

TABEL 7. Doden en achterblijvers op een leeftijd van 9 weken

Proefnummer	Controle	7 dpm proc. gen.	pen. effect
1	28	23	− 5
2	76	64	−12
3	26	28	+ 2
4	49	50	+ 1
5	32	24	− 8
6	80	66	−14
7	27	35	+ 8
8	45	38	− 7
9	62	48	−14
10	64	69	+ 5
11	51	50	− 1
12	55	41	−14
13	46	54	+ 8
14	44	59	+15
Totaal	685	649	−36

Op een leeftijd van 6 weken bedroeg het verschil tussen de penicilline-groepen en de controle-groepen gemiddeld 3,2%, terwijl het op een leeftijd van 9 weken, zoals gezegd, 4,7% was. Wij zien hier dus, dat het penicilline-effect met het ouder worden van de dieren quantitatief iets toeneemt; het verschil tussen het penicilline-effect op 6 week en dat op 9 week is echter juist niet significant ($P = 0{,}07$). Deze bevinding is in tegenspraak met het merendeel van de literatuurgegevens, o.a. KRAMKE en FRITZ (1951), HEUSER en NORRIS (1952), WHITE-STEVENS (1957), die vonden, dat het verschil in gewicht tussen de antibioticagroepen en de controlegroepen in de vroege jeugd het grootst is, maar daarna geleidelijk kleiner wordt.

Voor een antwoord op de vraag of het effect van de toediening van antibiotica in de loop der jaren terugloopt, is het hier beschreven onderzoek van te korte duur geweest. Wel kan worden gezegd, dat in de loop van de anderhalf jaar, dat deze proevenserie werd voortgezet, geen daling van het effect van penicilline kon worden opgemerkt.

B. Zijn groei en voederverbruik representatief voor de Nederlandse praktijk?

De cijfers voor groei en voederverbruik waren ten tijde dat onze proeven werden uitgevoerd, ongeveer representatief voor de Nederlandse praktijk. Vergelijking met de uitkomsten van het C.L.O.-kostprijsonderzoek in het jaar 1958, betrekking hebbende op $\pm$ 100.000 kuikens op 94 bedrijven, leert nl., dat de groei bij dat onderzoek (lichaamsgewicht gemiddeld 1022 gram op een leeftijd van 9 weken) gelijk was aan de gemiddelde groei bij onze proeven (gemiddeld gewicht 1025 gram op een leeftijd van 9 weken). Het voederverbruik was bij onze proeven gemiddeld ongunstiger (C.L.O.-onderzoek gemiddeld 3,08; onze proeven gemiddeld 3,32). Dit hogere voederverbruik bij onze proeven moet voor een deel op rekening worden geschreven van de minder juiste vorm van de voerbakken, waardoor vrij veel voer werd vermorst.

C. Rentabiliteit van de toepassing

Stellen wij de prijs van het voer gemiddeld op f. 0,37 per kg en de opbrengst per kg levend gewicht op f. 1,80, dan bedroeg het verschil tussen opbrengst en voederkosten bij de controlekuikens 55 cent en bij de penicillinegroep 61,6 cent per dier; dus een verschil van 6,6 cent per dier. Met deze rantsoenverbetering is bij de geldende prijs een bedrag van 0,68 cent per kuiken aan penicilline gemoeid. Blijkens een opgave van het Landbouw Economisch Instituut zou in 1959 de winst per kuiken in ons land op ongeveer 25 cent mogen worden gesteld. Sindsdien is deze winstmarge nog gedaald.

Wij zien dus uit het bovenstaande, dat de extra winst van 6,6 cent per kuiken, die met toevoeging van 7 mg procaine penicilline per kg voer kan worden behaald, een belangrijk deel van de normale winst per dier bedraagt. Aangezien bovengenoemde extra winst bijna het 10-voudige bedraagt van de kosten van de penicilline kan zonder meer worden besloten, dat de toepassing van 7 dpm procaine penicilline in het rantsoen van slachtkuikens economisch zeer aantrekkelijk is.

HOOFDSTUK 3

PROEVEN MET MESTVARKENS

De proeven, die in het volgende zijn beschreven, zijn in de eerste plaats bedoeld om een indruk te verkrijgen van het effect van de toediening van 10 mg gestabiliseerde procaine penicilline per kg voer onder Nederlandse praktijkomstandigheden. Het proefdiermateriaal bestond daarom uit dieren zoals ze ook in de praktijk voor de varkensmesterij worden gebruikt. De proeven werden uitgevoerd op praktijkbedrijven. Om een redelijke spreiding te verkrijgen in de omstandigheden, waaronder de proeven werden genomen, zijn zij verdeeld over drie bedrijven.

De rantsoenen zijn eveneens afgestemd op die, welke de laatste jaren in de praktijk zijn gebezigd. In verband hiermee werden de proeven gesplitst in twee series. Het verschil tussen beide series bestaat hierin, dat bij één serie zowel de proefgroepen als de controlegroepen 0,1 % $CuSO_4.5H_2O$ in het rantsoen gemengd kregen. Bij de andere serie was dit niet het geval. De reden van de splitsing is te vinden in het feit, dat het opnemen van het genoemde kopersulfaat in het rantsoen van mestvarkens de laatste jaren ingang heeft gevonden. Zoals in het lite-

ratuuroverzicht is aangetoond, heeft deze maatregel invloed op het effect van lage doseringen antibiotica.

Binnen het raam van de hier geboden mogelijkheden werd grote aandacht geschonken aan de proeftechniek. Als één van de belangrijkste aspecten hiervan hebben wij beschouwd, dat er een groot aantal proeven werd genomen. Immers uit de literatuur is reeds gebleken, dat de proefuitkomsten met antibiotica sterk variabel zijn al naar gelang van de omstandigheden. Alleen een grote serie proeven kan derhalve een betrouwbaar beeld geven van de resultaten, die met antibiotica kunnen worden bereikt. Eén proef of een te gering aantal proeven kan zeker bij een onderzoek als het hier beschrevene al te gemakkelijk tot verkeerde conclusies leiden. Uitgaande van een te verwachten proefverschil in de orde van grootte van 4% en van een standaarddeviatie van groei en voederverbruik per dier van $\pm$ 10% werd vooraf berekend, dat $\pm$ 225 dieren per behandeling nodig zouden zijn om 95% zekerheid te hebben, dat het genoemde verschil van $\pm$ 4% wiskundig betrouwbaar kon worden aangetoond (KOEK c.s.). De grootte van de proefopzet werd hieraan aangepast.

1. PROEFTECHNIEK

A. Proefopzet

Er zijn 27 proeven uitgevoerd op drie praktijkproefbedrijven in de omgeving van Wageningen. De stallen, waarin de dieren waren gehuisvest, hadden enkele houten wanden. Het dak bestond uit pannen, het plafond uit rietmatten. De ventilatie geschiedde op natuurlijke wijze.

Bij alle proeven waren twee proefgroepen betrokken, waarvan de één 0, de andere 10 mg gestabiliseerde procaine penicilline per kg voer kreeg. Bij proef 1 ,2 en 3 bestond elke groep uit 5 dieren, bij proef 4 t/m 27 uit 10 dieren. Bij elke proef waren de beide proefgroepen ondergebracht in hokken, die qua indeling, vorm en grootte geheel gelijk waren en zich in dezelfde ruimte bevonden.

Bij de indeling van een proef werden van de beschikbare tomen steeds in elke proefgroep evenveel dieren opgenomen, terwijl voorts het aantal borgen en zeugen per proefgroep gelijk werd gehouden. De proefgroepen werden zodanig samengesteld, dat de gemiddelde gewichten nooit meer dan 0,2 kg verschilden.

B. Rantsoenen

De gebezigde rantsoenen zijn in tabel 8 en 9 vermeld.

Ze zijn afgestemd op de praktijk en passen o.a. in de C.L.O.-voorschriften. Alle rantsoenen werden zo berekend, dat wat betreft aminozuren en B-vitamines zo goed mogelijk aan de normen, vermeld in de N.R.C. „Nutrient Requirements for Swine", werd voldaan. Aan de rantsoenen A en C werden bovendien vitamine B-preparaten toegevoegd, zodat in deze rantsoenen de betreffende vitaminegehalten de N.R.C.-normen ver overschreden.

Waar procaine penicilline als toevoeging wordt genoemd, werd gebruik gemaakt van een speciale veevoeder penicilline (Vevopen). Deze werd door het voer gemengd in een hoeveelheid van 10 dpm. Alleen bij de proeven 1 t/m 3 werd gebruik gemaakt van een penicilline-preparaat, waaraan een aantal B-vitamines is toegevoegd. Het voer werd gemengd op het Laboratorium voor Fysiologie der Dieren. Er werd 2 maal per dag een hoeveelheid voer gegeven, afhankelijk van het gewicht der dieren, terwijl er voorts op werd gelet, dat de trog in ongeveer 10 minuten leeg was gegeten.

TABEL 8. Basisrantsoenen varkensproeven. Biggenmeel (20–50 kg)

Proefnummers	1, 2, 3	4, 6, 8, 10	5, 7, 9, 11	12 t/m 27
Mais	10	12,5	11,5	22
Gerst	32,5	30,5	29,5	10
Tarwevoerbloem	–	–	–	–
Rogge	10	15	14	8
Haver	10	15	15	12
Milocorn	15	5	5	15
Millet	–	–	–	5
Sojaschroot	4	2,5	2,5	2,5
Grondnotenmeel	–	–	–	2,5
Maisglutenvoermeel	–	–	–	2,5
Tarwegrintzemelen	10	7,5	7,5	10
Zonnebloempitmeel	–	–	–	–
Lucernemeel 18%	–	3,5	3,5	3,5
Haringmeel 70%	6	7	7	5,5
Diermeel	–	–	–	–
Varkensmineralen	1,5	1,5	1,5	1,5
Vitamine B-preparaat	1	–	3	–
Vitamine AD3	0,05	0,05	0,05	0,05
	100,05	100,05	100,05	100,05
Berekend:				
vre	12,7	12,8	13,2	13,3
rc	5,1	5,8	6,1	5,9
zw	68,1	67,4	67	67,4
B1 mg/kg	7,0	4,8	6,8	4,7
B2 mg/kg	4,8	2,3	6,7	2,4
niacine mg/kg	75	50,8	51,2	54,1
choline mg/kg	1200	1137,3	1350	1002,4
pantoth. zuur mg/kg	22,4	10,7	25,7	12,1

C. Proefdieren

De proefdieren, waarvan het gemiddelde gewicht per proef is weergegeven in tabel 10 en 12, werden aangekocht via de varkensstamboeken in Gelderland en Overijsel. Bij de aankoop werd ernaar gestreefd, dat de dieren een bepaald gemiddeld gewicht zouden hebben en stuk voor stuk dit gemiddelde zo dicht mogelijk zouden benaderen. Zoveel als mogelijk waren de dieren van gelijke leeftijd en van gezonde bedrijven afkomstig. De stamboekinspecteurs komt een woord van bijzondere dank toe voor de voortreffelijke wijze, waarop zij hun medewerking hebben willen verlenen.

D. Waarnemingen

De proefdieren werden om de drie weken individueel gewogen. De proeven werden afgesloten, wanneer de eerste dieren van de proef het bacongewicht hadden bereikt en afgeleverd werden. Het gemiddelde gewicht lag bij het einde van de proeven gemiddeld op $\pm$ 72 kg (tabel 10).

Het voerverbruik werd bepaald door het totaal gewicht van de varkens in kg op het eind van de proef, verminderd met het totaal gewicht van de dieren bij het begin van de proef, te delen op de verbruikte hoeveelheid voer. Voor het voerverbruik van de uitvallers werd een correctie aangebracht. De door deze dieren geconsumeerde hoeveelheid voer werd bepaald als het gemiddelde van *a.* het aantal kg, dat het betreffende dier was gegroeid, vermenigvuldigd met drie

TABEL 9. Basisrantsoenen varkensproeven. Varkensmeel (50–90 kg)

Proefnummers	1, 2, 3	4, 6, 8, 10	5, 7, 9, 11	12 t/m 27
Mais	10	10	9	9
Gerst	23,5	20	19	30
Rogge	25	30	29	25
Tarwevoerbloem	–	–	–	–
Milocorn	25	20	20	15
Sojaschroot	4	2,5	2,5	4
Maisglutenvoermeel	5	–	–	–
Cocosmeel	–	5	5	5
Zonnebloempitmeel	–	2,5	2,5	2,5
Lucernemeel 18%	–	3,5	3,5	3
Diermeel 60%	5	5	5	5
Weipoeder	–	–	–	–
Varkensmineralen	1,5	1,5	1,5	1,5
Vitamine B-preparaat	1	–	3	–
Vitamine AD3	0,05	0,05	0,05	0,05
	100,05	100,05	100,05	100,05
Berekend:				
vre	11,8	11,9	12,2	12,3
rc	3,4	4,6	4,9	4,9
zw	70,9	69,0	68,8	69,2
B1 mg/kg	6,2	4,0	5,9	4,2
B2 mg/kg	4,5	2,0	4,4	2,0
niacine mg/kg	54,4	38,7	49,1	41,9
choline mg/kg	845	938,5	1315	833,5
pantoth. zuur mg/kg	20,3	9,6	24,4	9,3

(het voederverbruik, dat gemiddeld bij onze varkensproeven wordt verkregen), en *b.* het aantal dagen, dat het betreffende dier in de stal aanwezig was, vermenigvuldigd met de gemiddelde dagelijkse voerconsumptie van het gehele hok over die periode. Van enkele berekeningsmethoden ter bepaling van de voerconsumptie van uitvallers bleek de boven aangegeven methode uiteindelijk het beste te voldoen.

De gezondheidstoestand van de dieren stond onder controle van de plaatselijke dierenarts en wanneer daartoe aanleiding bestond werd materiaal ter sectie opgezonden naar de Veeartsenijkundige Faculteit van de Rijksuniversiteit in Utrecht of naar het Centraal Diergeneeskundig Instituut in Rotterdam.

2. HET VERLOOP VAN DE AFZONDERLIJKE PROEVEN

De gemiddelde groei per dag van alle dieren is weergegeven in de tabellen 10 en 12. Ten aanzien van onze proeven kan in het algemeen worden gezegd, dat vrij veel hinder werd ondervonden van de algemeen verbreide viruspneumonie, die met een nasleep van secundaire infecties steeds bij één of meer dieren optrad. Deze ziekte mag grotendeels verantwoordelijk worden gesteld voor de sterfgevallen onder de dieren en zij heeft de groei nadelig beïnvloed.

Proef 1, 2 en 3

12-4-'57 tot 16-8-'57. De dieren groeiden traag, wat geweten moet worden aan het optreden van viruspneunonie, gepaard gaande met secundaire infecties. Tengevolge hiervan stierf één dier bij proef 1 (penicilline-groep) en ook één bij proef 3 (controlegroep).

Proef 4 en 5

21-11-'57 tot 6-3-'58. De groei was hier bevredigend, al deed ook hier virus-pneunonie haar invloed gelden. Bij proef 5 stierf tijdens de proef één dier van de pen.-groep, bij proef 4 stierven zelfs drie dieren van de pen.-groep.

Proef 6 en 7

21-5-'58 tot 25-8-'58. Het verloop van deze proeven was bevredigend en geeft geen aanleiding tot opmerkingen. Tijdens de proef vielen geen dieren uit.

Proef 8 en 9

21-12-'57 tot 17-3-'58. De proeven hadden een bevredigend verloop. Wederom moet het chronisch hoesten als oorzaak worden genoemd van het optreden van secundaire infecties, die bij proef 8 de dood van één dier in de pen.-groep tot gevolg had en bij proef 9 van één dier in de controlegroep.

Proef 10 en 11

16-6-'58 tot 29-9-'58. Hiervoor geldt hetzelfde als wat voor de proeven 8 en 9 werd vermeld. Bij proef 10 vielen twee dieren uit in de pen.-groepen. Bij proef 11 was geen uitval.

Proef 12 en 13

13-10-'58 tot 13-2-'59 namen een uitzonderingspositie in deze reeks in door het optreden van een hardnekkige ziekte, die door de Provinciale Gezondheidsdienst met vrij grote zekerheid als varkenspest werd onderkend. De groei was hierdoor vertraagd. In de controlegroepen vielen vier dieren uit, bij de pen.-groepen drie.

Proef 14 en 15

3-8-'59 tot 26-10-'59. De proeven verliepen bevredigend. Eén dier viel uit in de pen.-groep van proef 15.

Proef 16 en 17

Deze proeven liepen vanaf 15 december 1958 gelijktijdig met proef 12 en 13. In verband met de besmettingskansen werd het niet verantwoord geacht het meel voor deze proef zelf te mengen toen bij proef 12 en 13 pest werd onderkend. De hierdoor nodige rantsoenveranderingen zijn aanleiding geweest tot de trage groei van de dieren. De uitval was nihil en de gezondheidstoestand bevredigend. De proeven werden afgesloten op 2-4-'59.

Proef 18 en 19

17-6-'59 tot 9-9-'59 telde eveneens slechts één uitvaller in de pen.-groep van proef 19. Ook hier gaf het verloop van de proeven reden tot tevredenheid.

Proef 20 en 21

13-10-'58 tot 13-12-'58. Deze proeven liepen gelijktijdig met en in dezelfde stal als proef 12 en 13. Wij hebben deze proef afgesloten vóór de daargenoemde moeilijkheden optraden. Over de proefperiode was de gezondheidstoestand van de dieren goed. In de controlegroep viel één dier uit.

Proef 22 en 23

3-8-'59 tot 26-10-'59. Hoewel de groeisnelheid in deze gelijktijdig en in dezelfde stal als proef 14 en 15 verlopende proeven groot was, traden incidentele moeilijkheden op, waardoor in de pen.-groepen drie dieren stierven.

Proef 24 en 25

15-12-'58 tot 2-4-'59. Deze proeven werden in dezelfde tijd op hetzelfde bedrijf uitgevoerd als proef 16 en 17. Alleen in één van de controlegroepen viel één dier uit. Voor het overige geldt hetzelfde als werd vermeld bij proef 16 en 17.

Proef 26 en 27

17-6-'59 tot 9-9-'59 liepen, evenals proef 18 en 19 die gelijktijdig op hetzelfde bedrijf plaats vonden, zeer bevredigend. De groei zowel als de gezondheidstoestand van de dieren was goed. Er was geen uitval.

3. De uitkomsten van het onderzoek

In tabel 10 zijn de uitkomsten ten aanzien van de groei weergegeven van proef 1 tot en met 19.

Tabel 10. Groei van de varkens (in kg) (basisrantsoen zonder extra kopersulfaat)

Proef nummer	Aantal dieren	Duur v.d. proef (dgn)	Controlegroep				Proefgroep 10 dpm proc. pen.				Verschil in %
			begin gew.	eind gew.	groei in kg	groei in gr/dag	begin gew.	eind gew.	groei in kg	groei in gr/dag	
1	10	126	16,5	71,6	55,1	437	16,3	76,5	60,2	478	+ 9,4
2	10	126	16,5	71,6	55,1	437	16,3	75,5	59,2	470	+ 7,6
3	10	126	16,4	72,5	56,1	445	16,2	72,9	56,7	450	+ 1,1
4	20	105	21,1	74,2	53,1	506	21,0	74,8	53,8	512	+ 1,2
5	20	105	21,0	74,2	53,2	507	21,0	80,2	59,2	564	+11,2
6	20	105	20,8	73,7	52,9	504	20,8	75,1	54,3	517	+ 2,6
7	20	105	20,8	71,0	50,2	478	20,7	70,4	49,7	473	- 1,0
8	20	105	19,8	73,1	53,3	508	19,8	76,2	56,4	537	+ 5,7
9	20	105	19,8	75,2	55,4	528	19,7	75,0	55,3	527	- 0,2
10	20	105	19,9	69,6	49,7	473	19,9	70,3	50,4	480	+ 1,5
11	20	105	19,9	61,0	41,1	391	19,9	70,9	51,0	486	+24,3
12	20	126	20,9	73,4	52,5	417	20,8	76,5	55,7	442	+ 6,0
13	20	126	20,7	71,0	50,3	399	20,7	75,4	54,7	434	+ 8,8
14	20	84	25,3	67,0	41,7	496	25,3	72,8	47,5	565	+13,9
15	20	84	25,5	69,4	43,9	523	25,5	73,5	48,0	571	+ 9,2
16	20	105	24,3	70,5	46,2	440	24,3	78,4	54,1	515	+17,0
17	20	105	24,5	74,0	49,5	471	24,4	76,9	52,5	500	+ 6,2
18	20	84	25,3	70,5	45,2	538	25,3	70,5	45,2	538	0
19	20	84	25,4	71,2	45,8	545	25,4	70,9	45,5	542	- 0,6
Totaal	350		404,4	1354,7	950,3		403,3	1412,7	1009,4		
Gemiddeld		106	21,3	71,3	50	472	21,2	74,4	53,1	501	+ 6,1

Het gemiddelde verschil tussen de controle en de penicillinegroepen van 6,1 % was statistisch zeer significant. ($t = 4{,}0$; $P = 0{,}001$).

Wij merken op, dat de uitkomsten van de drie eerste proeven, waarbij aan de penicilline enige B-vitamines waren toegevoegd, het gemiddelde niet hebben beïnvloed.

TABEL 11. Voerverbruik (kg voer per kg groei) (basisrantsoen zonder extra kopersulfaat)

Proefnummer	Aantal dieren	Controle	10 dpm. proc. pen.	Verschil in %
4	20	3,38	3,28	−3,0
5	20	3,28	3,28	0
6	20	3,32	3,22	−3,0
7	20	3,38	3,35	−0,9
8	20	3,42	3,30	−3,5
9	20	3,32	3,33	+0,3
10	20	3,47	3,44	−0,9
11	20	3,66	3,43	−6,3
12	20	3,69	3,48	−5,7
13	20	3,78	3,46	−8,5
14	20	3,44	3,22	−6,4
15	20	3,38	3,30	−2,4
16	20	3,91	3,66	−6,4
17	20	3,73	3,63	−2,7
18	20	3,22	3,07	−4,7
19	20	3,23	3,13	−3,1
Gemiddeld	320	3,48	3,35	−3,7

In tabel 11 is het voerverbruik per kg groei per proefgroep gegeven van proef 1 t/m 19. Ook het hier gevonden gemiddelde verschil van 3,7% is wiskundig betrouwbaar ($t = 5,3$; $P = 0,001$).

TABEL 12. Groei van de varkens (in kg) (basisrantsoen met 0,1% kopersulfaat)

Proef nummer	Aantal dieren	Duur v.d. proef (dgn)	Controlegroep				Proefgroep 10 dpm proc. pen.				Verschil in %
			begin gew.	eind gew.	groei in kg	groei in gr/dag	begin gew.	eind gew.	groei in kg	groei in gr/dag	
20	20	63	20,8	45,2	24,4	387	20,8	46,3	25,5	405	+4,7
21	20	63	20,8	45,5	24,7	392	20,7	46,0	25,3	402	+2,6
22	20	84	25,3	75,6	50,3	599	25,3	76,9	51,6	614	+2,5
23	20	84	25,5	75,5	50,0	595	25,5	75,5	50,0	595	0
24	20	105	24,3	78,9	54,6	520	24,3	83,3	59,0	562	+8,1
25	20	105	24,5	81,8	57,3	546	24,5	83,4	58,9	561	+2,7
26	20	84	25,3	76,1	50,8	605	25,3	75,3	50,0	595	−1,7
27	20	84	25,4	75,0	49,6	590	25,4	76,0	50,6	602	+2,0
Totaal	160		191,9	553,6	361,7		191,8	562,7	370,9		
Gemiddeld		84	24,0	69,2	45,2	537	24,0	70,3	46,4	552	+2,8

In tabel 12 zijn de groeicijfers vermeld van groep 20 t/m 27, waarbij zowel de controlegroepen als de proefgroepen 0,1% $CuSO_4.5H_2O$ in het rantsoen gemengd kregen. Het gemiddeld verschil tussen controle en proefgroepen van 2,8% was wiskundig betrouwbaar ($t = 2,5$; $P = 0,05$).

Het voerverbruik per groep van proef 20 t/m 27 is in tabel 13 aangegeven. Ook hier is het gemiddelde verschil tussen proefgroep en controlegroep wiskundig betrouwbaar ($t = 3,1$; $P = 0,01$).

TABEL 13. Voerverbruik (kg voer per kg groei) (basisrantsoen met 0,1 % kopersulfaat)

Proefnummer	Aantal dieren	Controle	10 dpm proc. pen.	Verschil in %
20	20	2,98	2,89	-3,0
21	20	2,93	2,89	-1,4
22	20	3,05	2,96	-3,0
23	20	3,03	2,99	-1,3
24	20	3,45	3,34	-3,2
25	20	3,31	3,35	+1,2
26	20	3,04	2,86	-6,0
27	20	2,97	2,92	-1,7
Gemiddeld	160	3,10	3,03	-2,3

4. BESPREKING VAN DE UITKOMSTEN

A. Vergelijking met de literatuur-gegevens

Vergelijken wij het door ons gevonden effect van 10 dpm procaine penicilline op groei en voederverbruik met de cijfers, die uit de literatuur bekend zijn, dan blijkt, dat in het buitenland en vooral in de Verenigde Staten meestal hogere cijfers gevonden zijn. Hiervoor zijn verschillende verklaringen mogelijk. De omstandigheden t.a.v. voeding en huisvesting kunnen bij onze proeven beter zijn geweest dan bij het merendeel van de buitenlandse onderzoekingen. Vooral Amerikaanse proeven werden inderdaad dikwijls uitgevoerd met eenvoudiger rantsoenen met minder dierlijk eiwit dan bij ons gebruikelijk, hetgeen zoals eerder vermeld het effect van antibiotica versterkt. Een tweede oorzaak kan gelegen zijn in het feit, dat het gewicht van de dieren aan het begin van de proef vooral bij de laatste proeven vrij hoog was. In het literatuuroverzicht werd reeds vermeld, dat bij lagere gewichten het effect in de regel het grootst is. Bovendien dient rekening gehouden te worden met het feit, dat in de praktijk de toepassing van antibiotica vrij algemeen ingang heeft gevonden. Hierdoor is de kans vrij groot, dat de proefdieren, vóórdat zij door ons in de proef waren opgenomen, reeds antibiotica hadden ontvangen. Het ligt voor de hand, dat in dit geval de verschillen tussen de controle- en de proefgroepen bij onze proeven kleiner worden.

Wat het verschil in uitkomst betreft tussen de proefseries, die wel en geen extra $CuSO_4$ in het basisrantsoen ontvingen, zijn onze uitkomsten eveneens in overeenstemming met het merendeel van de vermelde literatuurgegevens. Het positieve effect wordt geringer wanneer reeds 0,1 % $CuSO_4$ in het rantsoen aanwezig is, doch het blijft gehandhaafd. Overigens zij er op gewezen, dat de uitkomsten van beide proevenseries niet zonder meer mogen worden vergeleken. Het gemiddeld begingewicht van de proefdieren was bij de serie met $CuSO_4$ niet onbelangrijk hoger.

De variabiliteit in de uitkomsten is bij beide proefseries groot, zoals ook op grond van de literatuurgegevens viel te verwachten. Dit illustreert nog eens het gevaar bij objecten als het hier behandelde, die in hun effect sterk van velerlei factoren afhankelijk zijn, praktische conclusies te willen verbinden aan een gering aantal proeven.

Gedurende de jaren, dat de proeven werden genomen, trad geen teruggang van het effect van de penicilline op. Dit ondanks het feit, dat de latere proeven gemiddeld een iets hogere dagelijkse groei te zien gaven dan de eerste. Statisti-

sche berekeningen toonden ook geen systematische verandering van het effect aan.

Evenmin was een correlatie aantoonbaar tussen de hoogte van het effect van de penicilline enerzijds en de groeisnelheid in grammen per dag van de controledieren anderzijds.

B. Zijn de uitkomsten representatief voor de praktijk?

Hebben de maatregelen, die wij hebben genomen om cijfermateriaal te verkrijgen, dat representatief is voor de Nederlandse praktijk, ook geresulteerd in representatieve cijfers voor groei en voerverbruik?

Het L.E.I. verschaft ons in rapport 324, bijlage V, gegevens over groei en voerverbruik van ruim 13000 mestvarkens, die in de jaren 1955 t/m 1958 in de belangrijkste gebieden waar in Nederland varkens worden gemest (Drente, Overijsel, de Graafschap en Noord-brabant), werden opgelegd. Bij de keuze van de bedrijven, waarvan de gegevens afkomstig zijn, werden de volgende criteria aangehouden:

a. gemiddelde produktie-omstandigheden;
b. normale bedrijfsvoering voor de desbetreffende gebieden;
c. vakkundige bedrijfsleiding.

De gemiddelde resultaten zijn in tabel 14 weergegeven, waarin Drente, Overijsel en de Graafschap als Oostelijk Zandgebied zijn samen genomen.

TABEL 14. Gemiddelde uitkomsten van de Nederlandse mesterij van baconvarkens

	Oost. zandgebied		Noordbrabant	
	1955/56	1956/57	1956/57	1957/58
Levend begingewicht	20	20	20	20
Levend eindgewicht	93	91	96	98
Mestduur in dagen	123	122	134	135
V.E. per kg groei	3,75	3,71	3,90	3,83
Groei per dag in grammen	595	585	567	578

Uit tabel 14 menen wij af te mogen leiden, dat het gemiddelde Nederlandse baconvarken, op 90 kg afgeleverd, over de genoemde jaren $\pm$ 570 gram per dag is gegroeid in de mestperiode met een voerverbruik van $\pm$ 3,7 V.E. per kg groei. Eén voedereenheid komt ongeveer overeen met 1 kg mengvoeder met een zetmeelwaarde van 70 (GRASHUIS, 1958).

Willen wij deze cijfers hanteren als maatstaf voor de beoordeling van de groei en voerverbruik van onze proeven, dan zien wij, dat het begingewicht overeenkomt met dat van onze proeven, doch het eindgewicht ligt $\pm$ 17 kg hoger. Zoals bekend nemen zowel de dagelijkse groei als het voerverbruik per kg groei toe bij hogere gewichten, zodat hiervoor een correctie moet worden aangebracht. Vergelijken wij de L.E.I. cijfers met die van de proeven, die in het voorgaande werden beschreven, en houden wij rekening met de verschillen in eindgewicht, dan blijkt, dat de dieren van de proefserie 1 t/m 19 wat trager groeiden dan het landelijk gemiddelde. Het voerverbruik ligt in dezelfde orde van grootte als de cijfers van tabel 14. Bij proefserie 20 t/m 27 vertoonde de gemiddelde groei eenzelfde beeld als het landelijk gemiddelde; het voerverbruik lag gunstiger.

Wij menen dan ook te mogen stellen, dat groei en voerverbruik bij de beschreven proeven gemiddeld in dezelfde orde van grootte liggen als die, welke op praktische bedrijven worden verkregen.

C. Zijn de uitkomsten van toepassing op mestvarkens van 90 kg levend eindgewicht?

Door het feit, dat onze proeven werden afgesloten op een gemiddeld gewicht van ± 72 kg, rijst de vraag, in hoeverre de gevonden percentages groeibevordering en verlaging van het voerverbruik van toepassing zijn op praktijkgewichten van 90 kg. Zulks te meer, omdat in de literatuur werd gevonden, dat het effect van antibiotica met de leeftijd een dalende tendens vertoont.

De in tabel 15 vermelde uitkomsten van zes proeven, elke proef met 50 dieren verdeeld over vijf groepen, kunnen hiervan een indruk geven. De proefgroepen hebben tot 50 kg verschillende vitamine B-preparaten + 10 dpm proc.penicilline gehad, doch na 50 kg werd naast het normale basisrantsoen, dat bij proef 3 t/m 6 0,1 % $CuSO_4$ bevatte, aan deze groepen alleen 10 dpm proc. penicilline verstrekt. Het bovenste gedeelte van de tabel (A) geeft de gewichten van de verschillende groepen bij een gemiddeld gewicht van ± 65 kg. Het onderste gedeelte van de tabel (B) geeft de gewichten van deze dieren bij een gemiddeld eindgewicht van ± 90 kg. De groei in gr per dag bedroeg gemiddeld 642 gram, het voerverbruik 3,29 kg per kg groei.

TABEL 15. Het gewicht van de proefdieren (in kg) bij een gemiddeld gewicht van ± 65 kg (A) en bij een gemiddeld eindgewicht van ± 90 kg (B). (Elke proefgroep bestond uit 10 dieren)

Proefnummer	1	2	3	4	5	6	Gem. eindgew.		Gem. groei	
							in kg	%	in kg	%
A										
Controle	68,0	66,5	65,5	64,8	59,4	64,1	64,7	100	38,6	100
10 dpm pr. pen.	70,7	69,7	66,8	66,1	63,1	64,9	66,7	103	40,8	106
10 dpm pr. pen.	70,5	66,4	64,8	67,2	62,8	64,0	65,9	102	39,8	103
10 dpm pr. pen.	70,6	67,8	66,5	66,5	63,9	64,9	66,7	103	40,6	105
10 dpm pr. pen.	70,9	68,1	66,0	66,1	62,8	64,9	66,5	103	40,4	105
B										
Controle	91,2	90,3	88,5	88,5	80,5	86,5	87,6	100	61,5	100
10 dpm pr. pen.	94,7	93,3	90,7	89,5	85,6	88,4	90,4	103	64,3	105
10 dpm pr. pen.	94,9	91,3	88,0	94,5	84,0	86,1	89,8	103	63,7	104
10 dpm pr. pen.	94,8	92,3	90,5	88,0	86,2	87,0	89,8	103	63,7	104
10 dpm pr. pen.	95,9	94,3	90,5	91,9	84,1	87,2	90,7	104	64,6	105

Uit de cijfers blijkt, dat het penicilline-effect, uitgedrukt in % van het eindgewicht, van ± 65 tot ± 90 kg gemiddeld ongeveer gelijk blijft; ditzelfde geldt als we het effect uitdrukken in percentages van de groei.

D. Rentabiliteit van de toepassing

Uiteraard is een antwoord op de vraag, of bij de gevonden effecten het gebruik van 10 dpm procaine penicilline in het rantsoen van mestvarkens rendabel is, van grote praktische betekenis. Wij willen voor een berekening van de rentabiliteit de normen hanteren, opgesteld door HOORNWEG en VAN DER WAL (1961). Hierbij wordt het financiële voordeel van 1 % lager voerverbruik gesteld op f. 0,75 per varken, en het financiële voordeel van 1 % snellere groei op f. 0,21 als geen ondernemerswinst wordt behaald en op f. 0,31 bij een ondernemers-

winst van f. 10,— per afgeleverd mestvarken. Volgens deze berekeningswijze geven de dieren, die geen CuS04 in het rantsoen gemengd krijgen, door toediening van penicilline een extra winst van f. 4,06 wanneer geen ondernemerswinst wordt behaald, en van f. 4,67 indien een ondernemerswinst van f. 10,— wordt aangenomen.

Wordt wel 0,1 % $CuSO_4$ in het rantsoen opgenomen, dan zijn deze bedragen resp. f. 2,32 en f. 2,60.

De kosten, die met het gebruik van gestabiliseerde veevoeder-penicilline zijn gemoeid, bedragen bij de geldende prijzen ± f. 0,50 per varken.

De extra winst, die dus in de varkensmesterij kan worden verkregen door de toepassing van 10 dpm procaine penicilline, bedraagt het ± 5 tot 9-voudige van de kosten, die met deze toepassing gepaard gaan. Ook op economische gronden verdient dit gebruik dus aanbeveling, onafhankelijk van het feit of wel dan niet 0,1 % $CuSO_4$ in het rantsoen is opgenomen.

SAMENVATTING

1. Ter bepaling van het effect van lage doseringen procaine-penicilline op groei, voederverbruik en gezondheidstoestand onder praktijkomstandigheden werden gedurende enige jaren 14 proeven met ±12.500 slachtkuikens en 27 proeven met 510 mestvarkens uitgevoerd.

2. De huisvesting, de verzorging en de samenstelling van de rantsoenen waren zo veel mogelijk op de praktijk afgestemd.

3. Bij de slachtkuikens was de groei op een leeftijd van 9 weken bij de penicillinegroepen gemiddeld 4,7 % beter dan bij de controle-groepen. Het voederverbruik was bij de penicillinegroepen gemiddeld 3,1 % lager.

4. Bij de mestvarkens was de groei van de penicilline-groepen wanneer geen extra kopersulfaat in het rantsoen was opgenomen gemiddeld 6,1 % sneller dan die van de controlegroepen. Het voederverbruik was in dat geval bij de penicilline-groepen gemiddeld 3,7 % lager. Wanneer wèl extra kopersulfaat in het rantsoen was opgenomen, was de groei van de penicilline-groepen gemiddeld 2,8 % sneller dan die van de controlegroepen, terwijl het voederverbruik van de penicilline-groepen gemiddeld 2,3 % lager was.

5. Het effect van penicilline was sterk variabel, doch in het verloop van de proevenseries traden geen systematische veranderingen in de grootte van het effect aan het licht.

6. De gevonden uitkomsten zijn in overeenstemming met de buitenlandse literatuur, al zijn de effecten gemiddeld iets lager. Dit laatste kan aan de betere omstandigheden wat betreft voeding en huisvesting worden toegeschreven. Mogelijk speelt hierbij bij de varkens ook het vrij hoge gewicht van de dieren aan het begin van de proef een rol.

7. De extra winst per kuiken bedroeg gemiddeld bij de penicillinegroepen 6,6 cent, hetgeen ongeveer 10 maal de waarde is van de kosten van de penicilline-toevoeging.

De extra winst per varken bedroeg gemiddeld al naar gelang van de omstandigheden f. 2,32 à f. 4,67, hetgeen 5 à 9 maal de kosten van de benodigde penicilline bedraagt.

De toepassing van lage doseringen procaine penicilline in het rantsoen van slachtkuikens en mestvarkens is dus op economische gronden aan te bevelen.

SUMMARY

1. To determine the effect of low dosages of procaine penicillin on growth, feed consumption and health of animals living under practical conditions, 14 experiments were carried out in the past few years with approximately 12.500 broilers and 27 experiments with 510 pigs.
2. Housing, care for the animals, and composition of the rations were as much as possible those of commercial practice.
3. With broilers, the average growth at 9 weeks was 4,7% ($P < 0,001$) better for the groups fed rations with procaine penicillin than for the controls. The average feed consumption was 3,1% lower ($P < 0,001$).
4. Pigs on rations with procaine penicillin but without added copper sulphate grew, on the average, 6,1% faster ($P = 0,001$) than the control animals. The average feed consumption for these groups was 3,7% ($P = 0,001$) lower than that of the controls. On rations containing added copper sulphate (0,1% $CuSO_4.5H_2O$), these figures were + 2,8% ($P = 0,05$) and − 2,3% ($P = 0,01$) respectively.
5. The effect of penicillin varied considerably but in the course of these series of experiments, no systematic changes were detected in the extent of the effect.
6. These results are in agreement with findings published in the literature from abroad, but the effects were quantitatively slightly less. The latter might be caused by better feeding and housing conditions. Possibly the relatively high starting weights of the pigs used in these tests play a role.
7. The average extra profit per chicken amounted to f 0,066 which is about 10 times the cost of the added procaine penicillin.
   The extra profit per pig was, depending on the circumstances, f 2,32–f 4,67 or 5–9 times the cost of the penicillin additions.
   Applications of low dosages of procaine penicillin in the rations of broilers and pigs may hence be recommended on economic grounds.

LITERATUUR

1. BARBER, R. S., BRAUDE, R. and MITCHELL, K. G., Brit. Jnl. of Nutr. **9** (1955) 378.
2. BARBER, R. S., BRAUDE, R. and MITCHELL, K. G., Brit. Jnl. of Nutr. **14** (1960) 499.
3. BIRD, H. R., LILLIE, R. J., MACHLIN, L. J. and DENTON, C. A., Rapp. Off. IXe Congr. Mond. d'Avicult, Paris, **2** (1951) 159.
4. BRAUDE, R., KON, S. K. and PORTER, J. W. G., Nutr. Abstr. and Rev. **23** (1953a) 473.
5. BRAUDE, R., WALLACE, H. D. and CUNHA, T. J., Antib. and Chemoth. **3** (1953b) 271.
6. BROWN, J. H. and LUTHER, H. G., Jnl. Anim. Sci. **6** (1950) 650.
7. BRÜGGEMANN, J. und TIEWS, J., Münchener Med. Wochenschr. 100, **48** (1958) 1892.
8. BRUNNER, R. und VOGEL, H., Wiener Tierärztl. Monatschr. 8, **42** (1955) 491.
9. CLAUSEN, H., Proc. 1th Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 19.
10. COATES, M. E., HARRISON, G. F., KON, S. K., MANN, M. E. and ROSE, C. D., Biochem. Jnl. **48** (1951a) xii.
11. COATES, M. E., DICKINSON, C. D., HARRISON, G. F., KON, S. K., CUMMINS, S. H. and CUTHBERTSON, W. F. J., Nature **168** (1951b) 332.
12. COATES, M. E., DICKINSON, C. D., HARRISON, G. F., KON, S. K., PORTER, J. W. G., CUMMINS, S. H. and CUTHBERTSON, W. F. J., Jnl. of the Sci. of Food and Agric. **3** (1952) 43.
13. COATES, M. E., DAVIES, M. K., HARRISON, G. F., KON, S. K. and PORTER, J. W. G., Jnl. of the Sci. of Food and Agric. **6** (1955a) 419.
14. COATES, M. E. and PORTER, J. W. G., Jnl. of the Sci. of Food and Agric. **6** (1955b) 422.
15. COATES, M. E., DAVIES, M. K. and KON, S. K., Brit. Jnl. of Nutr. **9** (1955c) 110.
16. COATES, M. E. and DAVIES, M. K., Brit. Jnl. of Nutr. **13** (1959) 205.
17. COATES, M. E., Feedstuffs **33**, 25 (1961) 68.
18. COMBS, G. F., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 107.
19. CUNHA, T. J., BURNSIDE, J. E., BUSCHMAN, D. M., GLASSCOCK, R. S., PEARSON, A. M. and SHEALY, A. M., Arch. Bioch. **23** (1949) 324.
20. CUNHA, T. J., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 9.
21. CUTHBERTSON, W. F. J. and GLASSER, H., Jnl. of the Sci. of Food and Agric. **5** (1954) 153.
22. DAMMERS, J., Veeteelt en Zuivel Berichten **4** (1961) 297.
23. DAVIS, R. L. and BRIGGS, G. M., Poultry Sci. **30** (1951) 767.
24. ELLIS, N. R., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 69.
25. FORBES, M., SUPPLEE, W. C. and COMBS, G. F., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **99** (1958) 110.
26. FORBES, M., PARK, J. T. and LEV, M., Ann. New York Acad. of Sci. **78** (1959) 321.
27. FORBES, M. and PARK, J. T., Jnl. Nutr. **67** (1959) 69.
28. FRANÇOIS, A. C., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 84.
29. FRANCOIS, A. C., Hauptberichte 8e Internationaler Tierzuchtkongress, Hamburg, (1961) 57. Verlag Eugen Ulmer, Stuttgart.
30. FREERKSEN, E., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 91.
31. GORDON, H. A. A., geciteerd door COMBS, G. F., Proc. 1st Int. Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 118.
32. GRASHUIS, J. en VLIET, N. VAN, Doelmatige Varkensvoeding. Remmelink, Zelhem, 1958.
33. GYÖRGY, P., Am. Jnl. of Clin. Nutr. **6** (1958) 466.
34. HANSON, L. E., HILL, E. G. and FERRIN, E. F., Jnl. Anim. Sci. **15** (1956) 280.
35. HAWBAKER, J. A., SPEER, V. C., JONES, J. D., HAYS, V. W. and CATRON, D. V., Jnl. Anim. Sci. **18** (1959) 1505.
36. HAWBAKER, J. A., SPEER, V. C., HAYS, V. W. and CATRON, D. V., Jnl. of Anim. Sci. **20** (1961) 163.
37. HEUSER, G. F. and NORRIS, L. C., Poultry Sci. **31** (1952) 857.
38. HOORNWEG, J. en VAN DER WAL, P., ter perse.
39. JENNINGS, R. C., W. P. S. A. Jnl. **13** (1957) 284.
40. JUKES, T. H., Antibiotics in Nutrition. Antib. Monographs 4 (1955), Med. Encyclopedia, Inc., New York.
41. KAEMMERER, K., Vet. Med. Nachrichten (1958) 231.
42. KNOTHE, H., Schweizer. Med. Wochenschr. **90**, (46) (1960) 1302.

43. KOEK, W. A., VAN DER WAL, P., VAN WEERDEN, E. J., ter perse.
44. Kostprijzen van varkensvlees, voorcalculatie 1959/60. Landbouw Economisch Instituut, 's-Gravenhage, Rapport 324, bijlage V.
45. KRAMKE, E. H. and FRITZ, J. C., Poultry Sci. **30** (1951) 921.
46. LEV, M. and FORBES, M., Brit. Jnl. Nutr. **13** (1959) 78.
47. LIBBY, D. A. and SCHAIBLE, P. J., Sci. **121** (1955) 733.
48. LUCAS, I. A. M. and CALDER, A. F. C., Jnl. Agric. Sci. **49** (1957) 184.
49. LUCAS, I. A. M., Vet. Rec. **69** (1957) 233.
50. LUCKEY, T. D., in GOLDBERG, H. S., Antibiotics their chemistry and non-medical uses. D. van Nostrand Cy., Inc., Princeton, Toronto, New York, London, 1959, p. 174.
51. LUECKE, R. W., NEWLAND, H. W., MC MILLEN, W. N. and THORP, F., Jnl. Anim. Sci. **9** (1950) 662.
52. MACHLIN, L. J., DENTON, C. A., KELLOGG, W. L. and BIRD, H. R., Poultry Sci. **31** (1952) 106.
53. MCGINNIS, J., Proc. 1st Conf. Antib. in Agric., Publ. 397, Nat. Acad. of Sci., Nat. Res. Counc., 1956, p. 3.
54. MOORE, P. R., EVENSON, A., LUCKEY, T. D., MCCOY, E., ELVEHJEM, C. A. and HART, E.B., Jnl. Biol. Chem. **165** (1946) 437.
55. NICKELL, G. and FINLAY, A. C., Agric. and Food Chem. **2** (1954) 178.
56. NICKELL, G., persoonlijke mededeling, 1956.
57. Onderzoek naar de produktiekosten van slachtkuikens. Stichting C.L.O.-controle te Hoogland, Coöperatieve Pluimvee Verkoopvereniging G. A. te Boxmeer.
58. PORTER, J. W. G., Symp. Soc. for Exp. Biol. **11** (1957) 255.
59. RADISSON, J. and BARTLEY, E., samenvatting in Feedstuffs **28**, (48) (1956) 70.
60. REYNOLDS, J. W., RUNNELS, T. D. and WALLER, E. F., Poultry Sci. **30** (1951) 928.
61. RUNNELS, T. D., REYNOLDS, J. W. and WALLER, E. F., Poultry Sci. **30** (1951) 929.
62. SCOTT, K. W., Proc. Swine Study Day 3 July 1958, Univ. of Arkansas.
63. SPEER, V. C., VOHS, R. L., CATRON, D. V., MADDOCK, H. M. and CULBERTSON, C. C., Arch. Bioch. and Biof. **29** (1950) 452.
64. SPEER, V. C., MADDOCK, H. M., CUFF, P. W. W. and CATRON, D. V., Antib. and Chemoth. **1** (1951) 41.
65. STOKSTAD, E. L. R. and JUKES, T. H., Proc. Soc. Exp. Biol. and Med. **73** (1950) 523.
66. STOKSTAD, E. L. R., Phys. Rev. **34** (1954) 25.
67. TAYLOR, J. H., Vet. Rec. **69** (1957) 278.
68. TAYLOR, J. H. and ROWELL, J. G., Brit. Jnl. of Nutr. **11** (1957) 111.
69. WAIBEL, P. E., ABBOTT, O. J., BAUMANN, C. A. and BIRD, H. R., Poultry Sci. **33** (1954) 1141.
70. WALLACE, H. D., MCCALL, J. T., BASS, B. and COMBS, G. E., Jnl. Anim. Sci. **19** (1960) 1153.
71. WALSHE, J. M., Am. Jnl. of Med. **21** (1956) 487.
72. WHITEHAIR, C. K., Symposium on Medicated Feeds. Med. Encyclopedia, Inc., New York, 1956, p. 38.
73. WHITEHILL, A. R., OLESON, J. J. and HUTCHINGS, B. L., Proc. Soc. for Exp. Biol. and Med. **74** (1950) 11.
74. WHITE-STEVENS, R. H., Vet. Rec. **69** (1957) 217.
75. WISMAN, E. L., BOUCHER, R. V. and CALLENBACH, E. W., Poultry Sci. **33** (1954) 328.