

INSTITUUT VOOR VEEVOEDINGSONDERZOEK „HOORN”

HET TOEVOEGEN VAN KOPERSULFAAT AAN
RANTSOENEN VOOR MESTVARKENS

EFFECT OF ADDING COPPER SULPHATE TO RATIONS FOR FATTENING PIGS

A. VERGELIJKENDE VOEDERPROEVEN MET VERSCHILLENDE
HOEVEELHEDEN KOPERSULFAAT

WITH A SUMMARY
COMPARATIVE FEEDING TRIALS WITH DIFFERENT QUANTITIES OF COPPERSULPHATE

J. DAMMERS
J. VAN DER GRIFT

B. DE INVLOED VAN AUROFAC, DYNAFAC EN KOPERSULFAAT OP
ENKELE BACTERIEGROEPEN IN HET EERSTE GEDEELTE
VAN HET DUODENUM

WITH A SUMMARY
THE EFFECT OF AUROFAC, DYNAFAC AND COPPER SULPHATE ON SOME GROUPS
OF BACTERIA IN THE UPPER PART OF THE DUODENUM

K. STOLK
A. M. FRENS

CENTRUM VOOR

LANDBOUWPUBLIKATIES



LANDBOUWDOCUMENTATIE

INHOUD

A. VERGELIJKENDE PROEFNEMINGEN MET VERSCHILLENDE HOEVEELHEDEN KOPERSULFAAT	
I.	Inleiding 7
II.	Toevoeging van kopersulfaat en methionine. Hoorn, 1956 . . 9
III.	Toevoeging van koper- en zinksulfaat. Hoorn, 1e helft 1957 . . 13
IV.	Verskillende doseringen kopersulfaat. Maarheeze, zomer 1957 16
V.	Vergelijking van kopersulfaat, aurofac en dynafac. Hoorn, na- jaar 1957 20
VI.	Proef met diverse metaalzouten en dynafac. Giessenburg, na- jaar 1957 23
VII.	Kopersulfaat bij verschillende hoeveelheden dierlijk eiwit. Sevenum, winter 1957—'58 27
VIII.	Bij welke hoeveelheden wordt kopersulfaat voor varkens toxisch? 29
IX.	Beïnvloedt kopersulfaat de verteerbaarheid? 31
X.	Bespreking der resultaten 32
	Samenvatting 37
	Summary 39
	Literatuur 40
B. DE INVLOED VAN AUROFAC, DYNAFAC EN KOPERSULFAAT OP ENKELE BACTERIEGROEPEN IN HET EERSTE GEDEELTE VAN HET DUODENUM	
I.	Inleiding 43
II.	Enkele resultaten over de invloed van aureomycine, dynafac en kopersulfaat op de darmflora van het duodenum . . . 45
	1. Materiaal en methodiek 45
	2. Resultaten 45

Prof. A. M. FRENS is directeur van het Instituut voor Veevoedingsonderzoek „Hoorn”, ir. J. DAMMERS, dr. J. VAN DER GRIFF en drs. K. STOLK zijn wetenschappelijke medewerkers aan deze instelling.

III.	Nadere beschouwingen naar aanleiding van de verkregen resultaten	50
IV.	Samenvatting	53
V.	Summary	54
VI.	Literatuur	55

A. VERGELIJKENDE VOEDERPROEVEN MET VERSCHILLENDE HOEVEELHEDEN
KOPERSULFAAT

COMPARATIVE FEEDING TRIALS WITH DIFFERENT QUANTITIES OF COPPER
SULPHATE

I. INLEIDING

Na de ontdekking van de groeibevorderende werking van antibiotica heeft geen feit zo veel nieuwe aspecten voor de varkensvoeding geopend als de min of meer toevallige waarneming van BRAUDE (1945) dat varkens een speciale belangstelling hadden voor in hun hok voorkomende koperen ringen. Deze waarneming heeft geleid tot proeven met metaalplaatjes en likstenen van diverse metalen, waarbij steeds bleek dat de dieren het plaatje of de liksteen met koper er uitzochten en de andere plaatjes of likstenen onaangeroerd lieten.

Het logische gevolg hiervan was, dat BRAUDE c.s. van het *National Institute for Research in Dairying* te Reading (Engeland) overgegaan zijn tot een onderzoek naar het nut van het toevoegen van kopersulfaat aan rantsoenen voor mestvarkens. De tot nu toe door hen verkregen resultaten zijn neergelegd in verschillende publicaties (BOWLER e.a., 1955; BARBER e.a., 1955; BARBER e.a., 1957) en kunnen als volgt samengevat worden:

1. Toevoeging van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ gaf een toeneming van de groeisnelheid van ongeveer 9%, terwijl de eetlust der varkens duidelijk groter was. Ook het voederverbruik per kg groei werd wat voordeliger (ca. 4%), maar dit laatste was niet altijd wezenlijk.
2. De verstrekking van rantsoenen met 0,1% kopersulfaat had geen nadelige invloed op de slachtkwaliteit.
3. Het kopergehalte van verschillende organen, vooral van de lever, stijgt zeer sterk door de toediening van kopersulfaat.
4. Rantsoenen met 0,5 of 1,0% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ worden slecht opgenomen, maar veroorzaken geen symptomen van Cu-vergiftiging.
5. Evenals voor de antibiotica kan voor de werking van het kopersulfaat geen juiste verklaring gegeven worden. Vermoedelijk zal het principe van de werking van kopersulfaat en antibiotica van dezelfde aard zijn.
6. Antibiotica en kopersulfaat zijn beide in staat de groei van mestvarkens wezenlijk te verbeteren, maar versterken elkaar niet.

Dit laatste punt wordt evenwel bestreden door LUCAS en CALDER (1957). Zij verkregen van een gecombineerde toediening van kopersulfaat en antibiotica wel een hogere groei dan van toediening van één van de beide preparaten afzonderlijk. Voorts hebben LUCAS en CALDER (1957) het gebruik van 0, 0,012, 0,025, 0,05, 0,1 en 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ met elkaar vergeleken, waarbij ze tot

de conclusie kwamen dat met 0,05% kopersulfaat de gunstigste resultaten verkregen werden. Toxische verschijnselen van de toediening van 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ traden niet op, maar wel werd waargenomen dat bij verstrekking van meer dan 0,05% kopersulfaat de Cu-gehalten in de lever sterk stegen.

Buiten Groot-Brittannië heeft SCHÜRCH (1957) de gunstige invloed van de toevoeging van kopersulfaat kunnen bevestigen. Van Amerikaanse zijde is tot nu toe aan de ontdekking van de groeibevorderende werking van kopersulfaat wel heel weinig aandacht besteed. In Florida werden door Bass e.a. (1956) enige proeven genomen, waarbij echter ook minder goede ervaringen zijn opgedaan.

GORDON en LUKE (1957) menen enige gevallen van Cu-vergiftiging te hebben waargenomen, die echter door BRAUDE weer bestreden zijn. Het feit nl., dat een varken na zijn dood een hoog Cu-gehalte in zijn lever heeft, hoeft op zich zelf geen verklaring voor de dood van het dier te zijn. Weliswaar is de toegevoegde dosis kopersulfaat, die gewoonlijk 0,1% bedraagt, vrij hoog, wanneer we bedenken dat tot medio 1958 in het hier te lande gebruikelijke mineralenmengsel slechts 0,003% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in het varkensvoeder voorkwam.

Aan de hand van de in de volgende bladzijden beschreven proeven is nagegaan of het door BRAUDE e.a. geconstateerde verrassende effect van de toevoeging van betrekkelijk grote hoeveelheden kopersulfaat aan rantsoenen voor varkens, ook bij de in ons land heersende omstandigheden tot uiting komt.

II. TOEVOEGING VAN KOPERSULFAAT EN METHIONINE, HOORN, 1956

De eerste proef waarbij kopersulfaat aan rantsoenen voor mestvarkens werd toegevoegd ving aan in de zomer van 1956. Hiervoor waren beschikbaar vier goed vergelijkbare groepen van elk 8 dieren van het Groot-Yorkshire type. Bij de indeling der groepen was rekening gehouden met de afstamming der dieren, hun geslacht, de groei in de voorperiode en het begingewicht. Er werd gemeenschappelijk gevoederd. Het rantsoen bestond uit volledig eiwitrijk bigge- resp. varkensmeel, zoals dat van de plaatselijke leverancier betrokken werd. De samenstelling van deze mengsels is hieronder weergegeven.

TABEL 1. Samenstelling der rantsoenen, Hoorn, 1956

	Biggemeel	Varkensmeel	
Maismeel	100	150	<i>Ground maize</i>
Gerstemeel	500	450	<i>Ground barley</i>
Havermeel	200	—	<i>Ground oats</i>
Milocorn	—	225	<i>Ground milocorn</i>
Tarwezemelgrint	50	—	<i>Wheat bran</i>
Maisglutenvoermeel	50	50	<i>Maize glutenfeed</i>
Sojaschroot	25	60	<i>Soybean oil meal</i>
Haringmeel	60	—	<i>Herring meal</i>
Diermeel	—	50	<i>Tankage</i>
Mineralen varkens	15	15	<i>Mineral mixture</i>
Vitamine A—D ₃ preparaat	+	+	<i>Vitamin A—D₃ preparation</i>
Totaal	1000	1000	<i>Total</i>
	<i>Ration A</i> 25—50 kg	<i>Ration B</i> 50—120 kg	

TABEL 1. *Composition of the rations, Hoorn, 1956*

De opzet der proef luidde aldus:

Groep I: Controle.

Groep II: Rantsoen als I + 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Groep III: Rantsoen als I + 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Groep IV: Rantsoen als I + 0,08% methionine.

Bij vroegere proefnemingen was gebleken dat een toevoeging van methionine aan rantsoenen die slechts een kleine hoeveelheid dierlijk eiwit bevatten, wel enig effect had. Het was daarom de bedoeling ditmaal na te gaan of ook de verrijking van normale rantsoenen met methionine nog een gunstige invloed heeft. Een berekening van het methioninegehalte der voedermengsels aan de hand van de tabellen van DE MAN en ZWIEP (1955) leerde dat het gehalte 0,05% lager lag dan volgens de norm (DAMMERS, 1955) nodig is. Aangezien de tabellen slechts gemiddelde waarden geven, werd de toevoeging iets hoger gesteld dan volgens de berekening nodig was en wel op 0,08%.

De proef heeft een ongestoord verloop gehad en er hebben zich geen verschijnselen voorgedaan die op een Cu-vergiftiging zouden kunnen wijzen.

De belangrijkste *uitkomsten* zijn weergegeven in tabel 2.

De cijfers voor de gemiddelde groei per dag laten duidelijk zien dat de toe-

TABEL 2. Overzicht van de gemiddelde groeicijfers, het voedergebruik en enkele slachtrésultaten, Hoorn, 1956

	I controle <i>control</i>	II 0,1% CuSO ₄ . 5H ₂ O	III 0,05% CuSO ₄ . 5H ₂ O	IV 0,08% methionine	
Begingew. (kg)	26,2	26,2	26,3	26,2	<i>Initial weight</i>
Eindgew. (kg)	113,5	130,1	120,0	114,9	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	566	674	608	576	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 31,9	± 31,7	± 30,8	± 23,7	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	4,08	3,69	3,84	4,08	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voeder- verbruik p. d. (kg)	2,31	2,49	2,34	2,35	<i>Mean daily feed consumption</i>
Slacht- verlies (%)	19,9	18,0	19,3	—	<i>Slaughter losses (%)</i>
Gem. spek- dikte (cm)	2,8	3,4	3,3	—	<i>Aver. thickness of the back fat</i>
Darm- gewicht (g)	1563	1509	1475	—	<i>Weight of the small intestines</i>
Darmgew. in % van het slachtgew.	1,72	1,42	1,52	—	<i>Weight of the small intestines in % of the carcass weight</i>
Middelbare afwijking	± 0,07	± 0,09	± 0,07	—	<i>Standard deviation</i>

TABEL 2. *Average live weight gain, feed consumption and some slaughter data, Hoorn, 1956*

voeging van kopersulfaat aan het rantsoen een gunstige invloed heeft gehad en dat het gebruik van 0,08% methionine zonder effect bleef. Ten opzichte van de controlegroep was de groei van groep II (0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 19,1% hoger en van groep III (0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) 7,4%. Bij een statistische bewerking volgens de methode van FISHER (1954) bleek het verschil in de gemiddelde groei per dag tussen de groepen I en II, dat 108 ± 45 g bedraagt, wezenlijk te zijn ($P < 0,05$). De verschillen tussen de groepen I en III en II en III, resp. 42 ± 44 en 66 ± 44 zijn dat echter niet. Het voederverbruik per kg groei vertoonde dezelfde tendens als de gemiddelde dagelijkse groei. De slachtkwaliteit werd door de toediening van kopersulfaat niet waarneembaar beïnvloed, maar het slachtverlies lag wat lager.

Het was in verband met de capaciteit van het laboratorium niet mogelijk van alle dieren het kopergehalte van het bloed en de lever te bepalen, zodat dit onderzoek beperkt werd tot 3 dieren per groep. Het resultaat was aldus:

	Groep I			Groep II			Groep III		
	18 z	30 b	62 b	19 z	40 b	64 b	13 z	31 b	72 b
No.									
Bloed (mg Cu/l)	2,10	2,18	1,82	2,17	1,95	2,38	1,80	2,76	2,18
Lever (γ Cu/g ds)	40,5	46,2	82,6	927,0	2672,0	2056,0	143,8	120,2	219,7

Het voeren van een rantsoen waaraan 0,1% kopersulfaat is toegevoegd, tot een slachtgewicht van gemiddeld 130 kg, leidde dus tot een hoog tot zeer hoog Cu-gehalte van de lever. Bij verstrekking van 0,05% kopersulfaat worden er echter in de lever geen abnormaal hoge gehalten gevonden. In dit verband dient nog opgemerkt te worden dat het in alle rantsoenen verwerkte „mineralenmengsel voor varkens” ook een weinig $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ bevatte, nl. 0,3%.

Herhaalde malen is waargenomen dat bij opname van antibiotica in rantsoenen van kuikens of varkens de darmwand der dieren wat dunner wordt en dit gegeven speelt een belangrijke rol in verschillende theorieën die opgesteld zijn om de werking van antibiotica te verklaren (DAMMERS, 1958). In verband hiermede leek het interessant om na te gaan of ook kopersulfaattoediening een dunner worden (of dunner blijven) van de darmwand ten gevolge heeft. Daartoe is van alle varkens het gewicht van de ledige dunne darm bepaald, terwijl tevens van de darmwand haemaluin-eosine coupes werden gemaakt.

De gemiddelde darmgewichten gaven inderdaad verschillen te zien, die vooral sprekend worden wanneer men het darmgewicht uitdrukt in procenten van het levend of geslacht gewicht. Tussen groep I (controle) en groep II (0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) bestond in dit opzicht een verschil van $0,30 \pm 0,11\%$. Dit verschil kan als wezenlijk beschouwd worden ($P < 0,05$). Tussen de controlegroep en groep III (0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) bedroeg het verschil in het percen-

tage darmgewicht $0,19 \pm 0,10\%$, wat bij statistische berekening bijna wezenlijk bleek te zijn ($P < 0,1$).

Bij de bestudering van de microscopische preparaten konden echter geen verschillen in de bouw van de darmwand worden waargenomen. Bij de zwaardere darmen van de controledieren kwam niet meer bindweefselvorming of celfiltraties voor dan in de lichtere darmen van de andere groepen.

Het darmslijmvlies (*mucosa* + *submucosa*) noch de spierlaag (*muscularis*) noch de bekleedende buitenwand (*serosa*) vertoonde enig verschil. Deze laatste waarnemingen zouden er op kunnen wijzen, dat het verschil van de darmgewichten vermoedelijk moet worden toegeschreven aan een verschil in de hoeveelheid vocht in de darmwand of aan een mindere ontwikkeling van *alle* delen met handhaving van hun onderlinge verhoudingen.

De *conclusie* van deze eerste proef mag luiden dat het toevoegen van $0,1\%$ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan praktijkrantsoenen voor groeiende mestvarkens leidt tot een duidelijke toename van de groei, een voordeliger voederverbruik en een lager slachtverlies. Een dosis van $0,05\%$ $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ heeft ook een gunstige invloed op genoemde punten, doch in mindere mate. De toevoeging van $0,08\%$ methionine aan het rantsoen had geen effect.

Het Cu-gehalte van het bloed wordt niet beïnvloed door de verstrekking van kopersulfaat, maar de Cu-gehalten in de lever stijgen er sterk door. Het gewicht van de darm is lager bij varkens die kopersulfaat hebben ontvangen, hetgeen zou kunnen wijzen op een dunnere darmwand, die wellicht in staat is het voedsel gemakkelijker te resorberen.

III. TOEVOEGING VAN KOPER- EN ZINKSULFAAT, HOORN, 1e HELFT 1957

In de loop van 1956 hebben zich vooral in het Zuiden van ons land verschillende gevallen van parakratose voorgedaan bij varkens, die aan de droogvoederbak werden gevoerd. Deze aandoening is te genezen of te voorkomen door zinksulfaat of zinkcarbonaat aan het rantsoen toe te voegen (KUIJT, 1956; GROOT en MUYTJENS, 1957). In verband hiermede leek het gewenst na te gaan of zinkzouten naast het therapeutisch effect op parakratose, mogelijk ook evenals kopersulfaat een groeibevorderende invloed hebben. De daartoe in de 1e helft van 1957 te Hoorn genomen proef had de volgende opzet:

Groep I: Controle

Groep II: Rantsoen als I + 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Groep III: Rantsoen als I + 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

Groep IV: Rantsoen als I + 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.

In totaal namen 24 varkens aan de proef deel. Deze dieren waren op de gebruikelijke wijze ingedeeld, zodat er vier goed vergelijkbare groepen ontstonden. De gebruikte rantsoenen hadden dezelfde samenstelling als bij de

TABEL 3. Overzicht van de groei, het voederverbruik en de darmgewichten, Hoorn, 1e halfjaar 1957

	I controle <i>control</i>	II 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	III 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	IV 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$	
Begingew. (kg)	24,8	24,8	24,8	24,8	<i>Initial weight</i>
Eindgew. (kg)	128,8	128,1	130,4	133,4	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	615	641	616	674	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 20,1	± 7,1	± 14,8	± 9,1	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	3,66	3,51	3,70	3,49	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voeder- verbruik p.d. (kg)	2,25	2,25	2,28	2,35	<i>Mean daily feed consumption</i>
Darmgew. (g)	1738	1704	—	1718	<i>Weight of the small intestines</i>
Darmgewicht in % v. h. levend gew.	1,35	1,33	—	1,29	<i>Weight of the small intestines in % of the final weight</i>

TABLE 3. Average live weight gain, feed consumption and gut weight, Hoorn, Spring 1957

eerste proef (zie blz. 9). De voeding geschiedde ditmaal individueel. De proef heeft een ongestoord verloop gehad. De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in tabel 3.

Ook nu heeft de toevoeging van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan de rantsoenen een gunstige invloed op de groei en het voederverbruik gehad, terwijl de toevoeging van 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ geen effect had. Bij groep IV, waar kopersulfaat en zinksulfaat gecombineerd verstrekt werden, lijkt het er op of het zinksulfaat de werking van kopersulfaat heeft bevorderd. Het verschil in groei tussen groep I en groep IV is $59,5 \pm 22,0$ g en kan als wezenlijk beschouwd worden ($P < 0,05$). Ook het verschil in groei tussen de groepen II en IV, dat $32,3 \pm 11,5$ g bedraagt, is wezenlijk ($P < 0,05$). De toevoeging van alleen kopersulfaat heeft bij deze proef t.o.v. de controle een groeivermeerdering van $27,2 \pm 21,3$ g veroorzaakt. Dit verschil mag niet als wezenlijk beschouwd worden ($P < 0,3$).

De waarneming dat een gecombineerde toevoeging van kopersulfaat en zinksulfaat meer effect heeft dan kopersulfaat alleen is niet in overeenstemming met de resultaten van ALLEN e.a. (1958). Daarom is het gewenst te trachten bij een herhaling van deze proef het verkregen resultaat te reproduceren, alvorens er meer aandacht aan besteed wordt.

Wat betreft de darmgewichten is dezelfde tendens aanwezig als bij de eerste proef, nl. een lager darmgewicht bij rantsoenen met kopersulfaat. De verschillen waren ditmaal echter niet zo groot en dus niet wezenlijk.

Wederom werd van 3 dieren per groep het kopergehalte van het bloed en de lever bepaald. De gevonden cijfers luiden aldus:

	Groep I controle			Groep II 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$			Groep IV 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ + 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$		
	2 z	6 b	24 z	4 z	25 b	42 b	1 b	7 z	61 z
Bloed (mg Cu/l)	2,38	2,19	1,86	1,92	2,06	2,05	2,32	2,24	1,87
Lever (γ Cu/g. ds)	59,2	26,2	37,0	179,2	292,1	171,0	72,5	144,0	513,2

De toediening van $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ heeft dus weer geleid tot een hoger Cu-gehalte van de lever, maar er werden thans niet zulke hoge cijfers gevonden als bij de eerste proef. ALLEN c.s. menen dat er bij een gecombineerde toediening van koper- en zinksulfaat minder Cu in de lever opgehoopt wordt. De bij deze proef verkregen beperkte gegevens geven geen bevestiging van dit feit. Het kopergehalte van het bloed blijkt weer geen invloed te ondergaan van de koper-toediening met het voeder.

Conclusie

Het gunstige effect van de toediening van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan rantsoenen voor groeiende mestvarkens werd bevestigd. 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ had geen invloed op de groei en het voederverbruik. Een combinatie van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ met 0,1% $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ gaf bij deze proef een zeer goed resultaat; verdere proefnemingen zullen moeten uitmaken in hoeverre aan dit feit betekenis kan worden toegekend. Evenals bij de eerste proef werd waargenomen dat bij kopersulfaattoediening het Cu-gehalte in de lever verhoogd en het darmgewicht iets verlaagd wordt, terwijl het kopergehalte van het bloed onveranderd blijft.

IV. VERSCHILLENDE DOSERINGEN KOPERSULFAAT, MAARHEEZE, ZOMER 1957

De eerste proef te Hoorn heeft laten zien dat 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ een sterkere groeibevorderende stimulans geeft dan 0,05%. In de zomer van 1957 werd te Maarheeze onderzocht of een tussengelegen dosis, nl. 0,075%, wellicht even werkzaam is als 0,1%. Het voordeel van een eventuele lagere dosering ligt vooral in het feit dat daarbij ook een lager Cu-gehalte in de lever verwacht mag worden en het gevaar voor een eventuele kopervergiftiging kleiner zal zijn.

De proef werd uitgevoerd met 4 goed vergelijkbare groepen van 7 varkens. De beschikbare dieren waren van het Landvarken type en zijn als baconvarken afgeleverd, zodat het eindgewicht lager lag dan bij de te Hoorn genomen proeven. De opzet der proef zag er als volgt uit:

Groep I: controle.

Groep II: rantsoen als I + 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Groep III: rantsoen als I + 0,075% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Groep IV: rantsoen als I + 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

TABEL 4. Samenstelling der rantsoenen, Maarheeze, 1957

	Biggemeel	Varkensmeel	
Gerstemeel	510	480	<i>Ground barley</i>
Maismeel	150	250	<i>Ground maize</i>
Havermeel	100	—	<i>Ground oats</i>
Roggemeel	—	100	<i>Ground rye</i>
Grintzemelen	100	—	<i>Wheat bran</i>
Sojameel	—	60	<i>Soybean oil meal</i>
Haringmeel	80	—	<i>Herring meal</i>
Diermeel	—	50	<i>Tankage</i>
Luzernemeel	50	50	<i>Alfalfa meal</i>
Mineralen varkens	10	10	<i>Mineral mixture</i>
Vitamine A—D ₃ prep.	1	—	<i>Vitamin A—D₃ preparation</i>
Totaal	1001	1000	<i>Total</i>
	<i>Ration A</i> 25—50 kg	<i>Ration B</i> 50—90 kg	

TABEL 4. Composition of the rations, Maarheeze, 1957

Er werd gemeenschappelijk gevoerd. De samenstelling der rantsoenen is weergegeven in tabel 4.

Het verloop der proef was wel bevredigend, maar helaas kwam er in groep II en groep IV een achterblijver voor. De beide achterblijvers waren toomgenoten.

Evenals bij de vorige proeven kon een verhoogde eetlust der dieren geconstateerd worden bij rantsoenen met extra kopersulfaat. Voor de hoeveelheid van 0,05% geldt dit in minder sterke mate dan voor de beide andere doseringen. De belangrijkste resultaten der proef zijn weergegeven in tabel 5.

Ook ditmaal heeft de toevoeging van kopersulfaat weer een duidelijk effect gegeven. Hierbij deed de dosis van 0,075 niet onder voor 0,1%. Een hoeveelheid van 0,05% geeft een wat minder sterke groeiverbetering, hetgeen ook bij de eerste proef te Hoorn werd waargenomen. Het is jammer dat in groep II en groep IV een achterblijver voorkwam, want behalve dat daardoor de resultaten van de betreffende groepen wat gedrukt zijn, is ook de middelbare fout van de groei per dag van groep II en groep IV zeer groot geworden. Het gevolg hiervan is weer, dat volgens FISHER alleen het verschil tussen groep I en groep III, dat $90,7 \pm 40,2$ g bedraagt, wezenlijk is ($P < 0,05$).

Het feit dat bij deze proef de dieren slechts tot bacongewicht en niet zoals te Hoorn tot ca. 125 kg gemest zijn, heeft tot gevolg gehad dat er duidelijk minder Cu in de lever werd vastgelegd.

TABEL 5. Overzicht van de groei en het voederverbruik, Maarheeze, 1957

	I controle <i>control</i>	II 0,05% CuSO ₄ · 5H ₂ O	III 0,075% CuSO ₄ · 5H ₂ O	IV 0,1% CuSO ₄ · 5H ₂ O	
Begingew. (kg)	23,7	23,6	23,6	23,6	<i>Initial weight</i>
Eindgew. (kg)	83,9	86,3	90,7	88,8	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	649	684	740	719	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 28,0	± 44,2	± 28,8	± 48,6	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	3,46	3,28	3,03	3,12	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voeder- verbr. p. d. (kg)	2,24	2,24	2,23	2,23	<i>Mean daily feed consumption</i>

TABLE 5. Average live weight gain and feed consumption, Maarheeze 1957

TABEL 6. De kopergehalten in een aantal lever- en bloedmonsters, Maarheeze, 1957

	Groep I (contr.) <i>Group I (control)</i>		Groep II — <i>Group II</i> (0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)			Groep III — <i>Group III</i> (0,075% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)			Groep IV — <i>Group IV</i> (0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$)									
	2	10	29	6	11	21	27	30	1	16	26	9	31	4	8	13	28	32
Bloed (mg Cu/l) <i>Blood</i>	2,20	—	—	1,96	1,72	—	—	—	2,00	1,77	2,19	—	—	2,04	1,80	2,22	—	—
Lever (γ Cu/g. ds) <i>Liver</i>	—	39,8	31,6	—	—	72,1	72,8	52,8	—	—	—	367,8	68,0	—	—	—	1780,4	602,1

TABLE 6. Copper contents of a number of blood and liver samples, Maarheeze, 1957

Conclusie

Toevoeging van kopersulfaat aan rantsoenen voor varkens doet de eetlust der dieren toenemen.

Bij toediening van 0,075% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ werden te Maarheeze resultaten verkregen die niet onderdoen voor supplementering der rantsoenen met 0,1%, terwijl de kopervastlegging in de lever minder sterk is. Het gebruik van 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ heeft niet zo'n grote invloed op groei en voederverbruik als de beide hogere doseringen.

V. VERGELIJKING VAN KOPERSULFAAT, AUROFAC EN DYNAFAC, HOORN, NAJAAR 1957

Daar zowel kopersulfaat als antibiotica een gunstige invloed hebben op de groeisnelheid van mestvarkens en de werking van beide preparaten misschien zelfs op hetzelfde principe berust, leek het van belang de groeibevorderende invloed van deze stoffen met elkaar te vergelijken. In deze vergelijking werd tevens betrokken het in de Verenigde Staten ontwikkelde preparaat *dynafac*.

Dynafac bevat als actieve stof 20% trimethylalkylammoniumstearaat. Verder bestaat het preparaat voor 80% uit sojameel of beendermeel als drager en ijzeroxyde als kleurstof. De tetra-alkylammoniumzouten zijn bekend om hun desinfecterende werking. De meeste van deze zouten zijn echter gemakkelijk oplosbaar en ook licht verteerbaar. Door het stearaat te gebruiken heeft men echter een vrijwel onoplosbare verbinding verkregen, die blijkbaar ook niet door de verteringssappen aangetast wordt en zijn desinfecterende werking dus alleen bij direct contact met bacteriën in het maagdarmkanaal uitoefent. Doordat geen resorptie optreedt, behoeft ook niet voor vergiftiging gevreesd te worden. Of dynafac een zelfde werking als antibiotica zal hebben, hangt af van van de vraag of de bactericide werking sterk genoeg zal zijn en op de juiste plaats in de darm optreedt.

Volgens het voorschrift van de fabrikant is 0,1% dynafac aan het rantsoen toegevoegd. Als antibiotisch preparaat werd *aurofac 10* gekozen, dat 10 mg aureomycine per *pound* bevat. Door hiervan 0,09% te gebruiken, kwam de antibiotische concentratie op 20 mg aureomycine per kg voeder. De opzet der proef was aldus:

- Groep I: controle.
- Groep II: rantsoen als I + 0,09% aurofac 10.
- Groep III: rantsoen als I + 0,1% dynafac.
- Groep IV: rantsoen als I + 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

De groepen bestonden uit 8 dieren van het Groot-Yorkshire type en waren op de gebruikelijke wijze ingedeeld. De voeding geschiedde gemeenschappelijk. Als voeder werd bij deze proef het gewone biggemeel resp. varkensmeel uit de handel verstrekt. De samenstelling der gebruikte rantsoenen vertoont een grote overeenkomst met de op blz. 9 vermelde meelmengsels.

Gedurende de proef is er in groep IV een varken gestorven. Bij sectie werden geen verschijnselen van Cu-vergiftiging gevonden, maar wel bleek dat het dier geleden had aan een septische pleuro-pneumonie. Overigens hebben zich tijdens de proef geen bijzonderheden voorgedaan. De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in tabel 7.

De toevoeging van kopersulfaat heeft wederom de groei in sterke mate bevorderd en het voederverbruik iets verlaagd. Het verschil in daggroei tussen

TABEL 7. Overzicht van de groei, het voederconsumptie en de slachresultaten, Hoorn najaar 1957

	I controle <i>control</i>	II aurofac	III 0,1% dynafac	IV 0,1% CuSO ₄ · 5H ₂ O	
Begingew. (kg)	19,3	19,2	19,2	22,0	<i>Initial weight</i>
Eindgew. (kg)	120,4	122,4	118,7	138,8	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	609	621	600	722	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 24,4	± 46,6	± 39,3	± 34,8	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	3,59	3,65	3,63	3,40	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voeder- verbr. p. d. (kg)	2,19	2,27	2,18	2,46	<i>Mean daily feed consumption</i>
Slacht- verlies (%)	19,4	19,0	20,1	18,6	<i>Slaughter losses</i>

TABLE 7. Average live weight gain, feed consumption and slaughter losses, Hoorn, Autumn 1957

groep I en groep IV is $112,4 \pm 42,5$ g en mag als wezenlijk beschouwd worden ($P < 0,02$). Hetzelfde geldt voor het verschil tussen groep III en groep IV, dat $122,1 \pm 52,5$ g bedraagt ($P < 0,05$). Het verschil tussen groep II en groep IV is $100,2 \pm 58,2$ g en kan ten gevolge van de grote middelbare afwijking van de daggroei van groep II niet als wezenlijk beschouwd worden.

Het verrijken van het rantsoen met 20 mg aureomycine per kg voeder heeft een onbelangrijke groeiverbetering ten opzichte van de controlegroep doen ontstaan. De toevoeging van dynafac heeft geen enkel effect gehad.

Het slachtverlies van groep IV is het gunstigst, maar hierbij dient bedacht te worden dat het gemiddeld eindgewicht voor groep IV ook wat hoger lag.

De bepaling van het Cu-gehalte van lever en bloed geschiedde voor 5 dieren van de groepen I en IV met het volgende resultaat:

	I (controle)					IV (0,1% CuSO ₄ ·5H ₂ O)				
	26 b	42 z	49 b	72 b	30 b	21 b	28 b	43 z	47 z	79 z
No.	26 b	42 z	49 b	72 b	30 b	21 b	28 b	43 z	47 z	79 z
Bloed mg Cu/l	1,97	2,22	2,05	2,46	2,46	2,40	2,59	2,12	2,04	2,31
Lever γ Cu/g. ds	33,6	50,7	57,2	49,2	23,2	55,7	372,8	631,1	260,5	684,3

Conclusie

Het toevoegen van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan een rantsoen voor mestvarkens resulteerde ook bij deze proef in een grotere groeisnelheid, een wat lager voeder-
verbruik en een verhoogd Cu-gehalte in de lever bij het slachten. Het Cu-
gehalte van het bloed onderging geen verandering.

Het gebruik van 20 mg aurcomycine per kg voeder gaf een onbelangrijke
verhoging van de groeisnelheid, terwijl 0,1% dynafac (met 20% trimethylalkyl-
ammoniumstearaat als actieve stof) in het geheel geen effect had.

VI. PROEF MET DIVERSE METAALZOUTEN EN DYNAFAC, GIESSENBURG, NAJAAR 1957

Een interessante en ongetwijfeld perspectiefbiedende theorie ter verklaring van de werking van antibiotica is die van FRANÇOIS en MICHEL (1956). Deze onderzoekers vonden dat de darmflora van het varken op leverbouillon gekweekt, aminozuren splitst, waarbij ammoniak vrij komt. Dit verschijnsel bleek te worden onderdrukt, als 5 mg aureomycine of penicilline per liter voedingsbodemp werd toegevoegd. De bacteriegroei zelf werd door deze toevoeging echter niet beïnvloed.

De ammoniak is afkomstig van de directe ontleding der aminozuren, terwijl de koolhydraatrest van het aminozuurmolecule door de bacterie voor zijn stofwisseling gebruikt wordt. In een uitvoerige serie proeven is nu getracht na te gaan, of er verband zou kunnen bestaan tussen deze remmende werking op de splitsing van aminozuren en de groeibevorderende eigenschappen der antibiotica. Hierbij bleek inderdaad dat de bij varkens meest werkzame antibiotica, nl. aureomycine en terramycine, ook de sterkste vermindering van de desaminatie teweegbrachten, terwijl de minder werkzame antibiotica zoals bacitracine en chlooramphenicol ook weinig invloed op de desaminatie uitoefenden.

Voorts constateerden MICHEL en FRANÇOIS dat niet alleen de antibiotica een vermindering van de desaminatie tot stand kunnen brengen. Ook een aantal zouten van zware metalen, nl. $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, CoCl_2 , AgNO_3 en AuCl_3 hebben deze eigenschap. Dit feit wijst er weer op dat de groeibevorderende werking van antibiotica en kopersulfaat vermoedelijk op hetzelfde principe berust.

Op grond van het bovenstaande leek het interessant om behalve kopersulfaat nog enkele andere metaalzouten op hun groeibevorderende invloed bij varkens te toetsen. Daarom werden bij een proef te Giessenburg ook kobalt- en nikkelsulfaat beproefd. De hoeveelheden kobalt- en nikkelsulfaat die aan het rantsoen werden toegevoegd, waren zo gekozen dat ze equivalent waren met 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Aangezien te Giessenburg de mogelijkheid bestond een proef met 8 groepen in te zetten konden ook het preparaat dynafac en verschillende doseringen kopersulfaat nogmaals in het proefschema worden opgenomen. De toegepaste hoeveelheden $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ zijn 0,05%, 0,075%, 0,1% en 0,2%. De toevoeging van 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ geschiedde niet in de verwachting hiermede een nog sterkere groeivermeerdering te bereiken, maar meer met de bedoeling na te gaan of deze dosis kopersulfaat al vergiftigingsverschijnselen bij de dieren zou veroorzaken.

De volledige proefopzet zag er aldus uit:

Groep	I:	controle, geen toevoeging.
„	II:	rantsoen als I + 0,05 % $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
„	III:	„ als I + 0,075 % $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
„	IV:	„ als I + 0,1 % $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
„	V:	„ als I + 0,1125% $\text{CoSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.
„	VI:	„ als I + 0,1125% $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$.
„	VII:	„ als I + 0,1 % dynafac.
„	VIII:	„ als I + 0,2 % $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

De groepen waren qua afstamming, gewicht en geslacht der dieren zo goed mogelijk vergelijkbaar en telden elk 7 varkens van het Groot-Yorkshire type. De voeding geschiedde gemeenschappelijk. De rantsoenen bestonden uit het gewone bigge- resp. varkensmeel van de Coöperatie "Samenwerking" te Giessenburg, die in hun samenstelling een grote overeenkomst vertonen met de op blz. 9 vermelde meelmengels.

De kleur der biggen was bij de indeling uitstekend en ook tijdens de proef heeft het uiterlijk voorkomen der dieren niets te wensen overgelaten. Eén varken uit groep 8 (0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$) is enige tijd niet goed geweest, hetgeen zelfs met een gewichtsverlies gepaard ging. Volgens de behandelende dierenarts was er echter geen sprake van kopervergiftiging en na een behandeling met antibiotica is het dier weer hersteld. Voorts hebben de varkens uit groep 5 (kobaltsulfaat) geleden aan slingerziekte. Ook deze dieren zijn na een behandeling weer genezen. In geen enkele groep hebben zich verschijnselen voorgedaan, die wezen op een vergiftiging ten gevolge van de toegediende preparaten. De belangrijkste cijfers inzake groei en voederverbruik zijn weergegeven in tabel 8.

Te Giessenburg zijn de opgetreden groeiverschillen niet zo sprekend als bij de eerder beschreven proeven. Weliswaar groeiden de groepen die 0,075%, 0,1% en 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ontvingen wat sneller dan de controlegroep of de groep met 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, maar van een wezenlijke groeiverbetering is geen sprake. Ook de groepen met 0,1% $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 0,1% dynafac waren qua groeisnelheid en voederverbruik iets beter dan de controle, maar de verschillen zijn niet zodanig dat alleen op grond hiervan geconcludeerd mag worden dat dynafac en nikkelsulfaat een groeibevorderende werking uitoefenen. Voor dynafac heeft de proef te Hoorn geen aanwijzing in die richting gegeven, terwijl voor nikkelsulfaat de vraag voor de praktijk van weinig belang is, aangezien dit zout duurder is dan kopersulfaat. Het achterblijven in groei van de groep met kobaltsulfaat kan worden toegeschreven aan de opgetreden slingerziekte en moet dus buiten beschouwing blijven.

Bepalingen van kopergehalte in bloed en lever zijn bij de te Giessenburg gemeste varkens niet verricht.

Conclusie

In overeenstemming met de vorige proeven werd ook te Giessenburg van

TABEL 8. Overzicht van de belangrijkste resultaten, Giessenburg, winter 1957/58

	I controle <i>control</i>	II 0,05% CuSO ₄ · 5H ₂ O	III 0,075% CuSO ₄ · 5H ₂ O	IV 0,1% CuSO ₄ · 5H ₂ O	V 0,1% CoSO ₄ · 7H ₂ O	VI 0,1% NiSO ₄ · 7H ₂ O	VII 0,1% dyna- fac	VIII 0,2% CuSO ₄ · 5H ₂ O	
Begingewicht (kg)	26,7	26,7	26,8	26,8	26,8	26,7	26,7	26,7	<i>Initial weight</i>
Eindgewicht (kg)	110,7	110,4	114,7	114,6	99,7	113,7	113,9	114,4	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	667	664	698	697	579	691	692	696	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 39,8	± 22,5	± 45,0	± 49,3	± 38,7	± 43,7	± 27,6	± 44,3	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	3,48	3,49	3,33	3,34	3,71	3,30	3,34	3,35	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voederverbruik dag (kg)	2,32	2,32	2,32	2,33	2,15	2,28	2,31	2,33	<i>Mean daily feed consumption</i>
Slachtverlies (%)	23,8	—	—	23,2	—	—	21,5	23,0	<i>Slaughter losses</i>

TABEL 8. *Average live weight gain, feed consumption and slaughter losses, Giessenburg, winter 1957/58*

het gebruik van 0,075 of 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ een verbetering van de groei en een verlaging van het voederconsumptie gezien, al was het effect ditmaal niet groot en statistisch niet wezenlijk. Een rantsoen met 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ leidde niet tot vergiftigingsverschijnselen, terwijl de groei der varkens op dit rantsoen even snel en voordelig was als bij 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$. Het toevoegen van 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ had geen effect.

Ook bij de toediening van 0,1% $\text{NiSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$ en 0,1% dynafac werd een kleine toename van de groei geconstateerd. Deze toename was echter evenmin wezenlijk en is niet door andere proeven bevestigd, zodat er niet veel waarde aan gehecht mag worden.

TABEL 9. Samenstelling der rantsoenen, Sevenum, 1957/1958

	Biggemeel		Varkensmeel		
	I en II	III en IV	I en II	III en IV	
Gerstemeel	51	49,5	48	48	<i>Ground barley</i>
Maismeel	15	15	25	25	<i>Ground maize</i>
Havermeel	10	10	—	—	<i>Ground oats</i>
Roggemeel	—	—	10	10	<i>Ground rye</i>
Grintzemelen	10	10	—	—	<i>Wheat bran</i>
Haringmeel	8	4	—	—	<i>Herring meal</i>
Diermeel	—	—	5	2	<i>Tankage</i>
Sojameel	—	5	6	8,5	<i>Soybean oil meal</i>
Grasmeel	5	5	5	5	<i>Grass meal</i>
Mineralen varkens	1	1,5	1	1,5	<i>Mineral mixture</i>
Vit. A—D ₃ preparaat	+	+	—	—	<i>Vit. A—D₃ preparation</i>
Totaal	100	100	100	100	<i>Total</i>
	<i>normal animal protein</i>	<i>low animal protein</i>	<i>normal animal protein</i>	<i>low animal protein</i>	
	<i>Ration A 25—50 kg</i>		<i>Ration B 50—90 kg</i>		

TABEL 9. Composition of the rations, Sevenum, 1957/1958

VII. KOPERSULFAAT BIJ VERSCHILLENDE HOEVEELHEDEN DIERLIJK EIWIT, SEVENUM, WINTER 1957—'58

Daar het toevoegen van antibiotica en kopersulfaat aan rantsoenen voor varkens tot overeenkomstige resultaten leidt, deed zich de vraag voor of kopersulfaat, evenals antibiotica, ook meer effectief is naarmate de rantsoenen minder goed zijn. Om dit te onderzoeken werd in de winter 1957/1958 in de proefmesterij te Sevenum een proef genomen, waarbij enkele groepen een rantsoen met slechts de halve hoeveelheid dierlijk eiwit ontvingen. De opzet der proef was aldus:

- Groep I: controle.
„ II: rantsoen als I + 0,1% kopersulfaat.
„ III: rantsoen met weinig dierlijk eiwit.
„ IV: rantsoen als III + 0,1% kopersulfaat.

Elke groep bestond uit 6 dieren van het Landvarken-type. De voeding der varkens geschiedde individueel. De samenstelling der rantsoenen is weergegeven in tabel 9.

Tijdens de proef zijn uit groep I 3 varkens gestorven ten gevolge van longontsteking, zodat de uitkomsten van groep I alleen betrekking hebben op de resterende 3 dieren. Overigens hebben zich geen bijzonderheden voorgedaan. De belangrijkste resultaten zijn weergegeven in tabel 10.

De toevoeging van kopersulfaat heeft bij het controlerantsoen een groeiverbetering van 12,9% teweeggebracht, terwijl bij het rantsoen met de halve hoeveelheid dierlijk eiwit de meerdere groei 11,8% bedroeg. In beide gevallen was het effect dus duidelijk.

Het verschil tussen groep I en groep II is $86,2 \pm 24,1$ g en kan als wezenlijk beschouwd worden ($P < 0,05$). Tussen groep III en groep IV bestaat een verschil van $76,7 \pm 45,5$ g, wat door de veel grotere middelbare fout statistisch niet wezenlijk is.

De groei van de dieren die voeder met de halve hoeveelheid dierlijk eiwit + 0,1% kopersulfaat ontvingen was beter dan van de controledieren zonder kopersulfaat. Hieruit blijkt dat kopersulfaat ook een corrigerende invloed uitoefent op minder goede rantsoenen. Ook bij het voederverbruik per kg groei en het percentage primair slachtverlies is de gunstige invloed van de toevoeging van kopersulfaat waarneembaar. Dat de slachtverliezen over de gehele linie aan de hoge kant zijn, vindt zijn oorzaak in het feit dat de dieren voor het slachten niet gevast hebben. Voor het onderzoek naar de microflora van het darmkanaal was het namelijk gewenst dat de darmen bij het slachten geheel in actie waren.

De kopergehalten van het bloed en de lever konden alleen worden onder-

TABEL 10. Overzicht van de gemiddelde groei, het voederverbruik en enkele slachttuitkomsten, Sevenum, 1957/1958

	I controle	II controle + 0,1% CuSO ₄ ·5H ₂ O	III minder dierlijk eiwit	IV minder dierlijk eiwit + 0,1% CuSO ₄ ·5H ₂ O	
Begingew. (kg)	22,7	22,5	22,3	22,3	<i>Initial weight</i>
Eindgew. (kg)	97,3	96,2	94,1	100,1	<i>Final weight</i>
Gem. groei per dag (g)	673	760	650	727	<i>Mean daily growth</i>
Middelbare afwijking (g)	± 7,2	± 23,0	± 34,9	± 29,2	<i>Standard deviation</i>
Voeder per kg groei (kg)	3,46	3,11	3,43	3,21	<i>Kg feed/kg growth</i>
Gem. voeder- verbr. p. d. (kg)	2,25	2,36	2,22	2,32	<i>Mean daily feed consumption</i>
Slacht- verlies (%)	25,4	23,2	26,5	24,6	<i>Slaughter losses</i>
Cu per l bloed (mg)	2,84	2,40	—	—	<i>mg Cu/l blood</i>
γ Cu per g ds lever	25,6	655,8	—	—	<i>γ Cu/g liver dry matter</i>
	<i>I control ration</i>	<i>II control ration + 0,1% CuSO₄·5H₂O</i>	<i>III ration low in animal protein</i>	<i>IV ration low in animal protein + 0,1% CuSO₄·5H₂O</i>	

TABLE 10. Average live weight gain, feed consumption and some slaughter data, Sevenum, 1957/1958

zocht voor de groepen I en II. In overeenstemming met de uitkomsten van de vorige proeven bleek het kopergehalte van het bloed onafhankelijk te zijn van de hoeveelheid koper in het rantsoen, terwijl het kopergehalte van de lever hier wel op reageert.

Conclusie

Zowel bij een normaal rantsoen als bij een rantsoen met de halve hoeveelheid dierlijk eiwit gaf toevoeging van 0,1% CuSO₄·5H₂O een duidelijk gunstig effect op de groei, het voederverbruik en het slachtverlies. De groep die een rantsoen met de halve hoeveelheid dierlijk eiwit + 0,1% CuSO₄·5H₂O ontving behaalde betere resultaten dan de controlegroep zonder kopersulfaat, maar bleef nog iets onder de groep die het controlerantsoen + 0,1% CuSO₄·5H₂O kreeg.

VIII. BIJ WELKE HOEVEELHEDEN WORDT KOPERSULFAAT VOOR VARKENS TOXISCH?

Bij de in hoofdstuk VI besproken proef in Giessenburg was reeds gebleken dat varkens, die een rantsoen met 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ontvingen, hiervan geen nadelige invloed hebben ondervonden. Toch is het van belang te weten waar de toxische hoeveelheid van kopersulfaat voor varkens ligt en daarom werd aan een groepje van 6 biggen, die van gemiddeld 27 kg tot een zwaar gewicht werden gemest, steeds een rantsoen met 0,3% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ verstrekt. Ter controle ontving een vergelijkbare groep van 7 dieren hetzelfde rantsoen zonder kopersulfaat.

De proefvarkens zijn in twee gedeelten geslacht, nl. 3 stuks na 4 maanden kopersulfaattoediening en 3 na 6 maanden kopersulfaattoediening. Op het tijdstip dat de eerste varkens uit de proef werden genomen was het gemiddeld gewicht der controledieren 114,1 kg en van de proefvarkens 106,0 kg. Het voederconsumptie per kg groei was gedurende dit tijdvak voor beide groepen 3,6 kg, terwijl de gemiddelde groei per dag 697 g bedroeg voor de controlevarkens en 633 g voor de dieren, die 0,3% kopersulfaat ontvingen. Met deze hoge dosering heeft kopersulfaat dus geen bevordering van de groei bewerkstelligd, maar juist de gewichtstoename iets vertraagd. Overigens zijn er tijdens het leven van de dieren geen symptomen opgetreden, die op een kopervergiftiging zouden kunnen wijzen. Vooral de varkens die 6 maanden lang de kopertoediening ondergingen zijn scherp geobserveerd, maar tegen het eind der proef was het bloedserum van deze dieren nog volkomen helder (geen haemolyse). Ook was de urine helder en de reactie op bloed en bloedkleurstof in de urine negatief.

De 3 varkens die na 4 maanden zijn afgeleverd hadden bij slachting in de lever resp. 2121, 1454 en 1196 mg Cu per kg droge stof. Door de vleeskeuringsdienst werden aan de geslachte varkens geen afwijkingen waargenomen, behalve dat één van de levers iets verhard was. Deze mededeling werd echter pas veel later gedaan, toen niet meer achterhaald kon worden van welk dier de harde lever afkomstig was.

Van de 3 varkens (no. 4, 8 en 12), die na 6 maanden kopertoediening zijn geslacht, kreeg varken no. 8 \pm 3 weken voor de slachting een lichte pneumonie, die met één injectie van 20 cc sulfamezathine genezen kon worden. Bij dit varken bedroeg het kopergehalte van de lever 1951 mg per kg ds, terwijl de twee koppelgenoten (no. 4 en no. 12) resp. 3262 en 2974 mg Cu per kg ds in de lever hadden. Tevens waren de levers van deze varkens (no. 4 en no. 12) iets harder en vertoonden ze een duidelijker tekening van de levereilandjes (verdicking van het interlobulaire bindweefsel). Ook was de kleur van deze levers meer grijsbruin.

De 3 levers zijn microscopisch onderzocht op het Pathologisch Instituut van de Veterinaire Faculteit van de Rijksuniversiteit te Utrecht, waar geen afwijkingen werden gevonden.

Conclusie

Verstrekking van een rantsoen met 0,3% kopersulfaat gedurende 4 of 6 maanden heeft geen vergiftigingsverschijnselen veroorzaakt, hoewel de groei der dieren iets te wensen overliet. Bij slachting bleken de levers van enkele dieren meer bindweefsel te bevatten. Een dosis van 0,3% kopersulfaat lag bij deze proef nog niet boven het voor varkens toxische percentage.

IX. BEÏNVLOEDT KOPERSULFAAT DE VERTEERBAARHEID?

Om deze vraag te beantwoorden werden achtereenvolgens twee verteringsproeven met varkens genomen. In beide gevallen bestond het rantsoen uit 1200 g gerstemeel en 300 g magere melkpoeder. Bij de eerste proef werd dit rantsoen zonder meer gevoerd, terwijl er bij de tweede proef 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan werd toegevoegd. Het verteringsonderzoek is uitgevoerd met 3 varkens, nl. X, Y en Z. Tijdens de tweede proef moest echter één der dieren (X) worden uitgeschakeld wegens ziekte. Bij het vergelijken van de verteerbaarheid van beide rantsoenen werd daarom ook in de eerste proef varken X niet mede gerekend. (zie tabel 11).

Zowel van het gerstemeel als van de magere melkpoeder waren in vroegere proeven de verteerbaarheden reeds vastgesteld. De verteerbaarheid van de beide componenten kon daarom nu buiten beschouwing blijven, zodat alleen aandacht besteed hoefde te worden aan de invloed van de toevoeging van kopersulfaat op de verteerbaarheid van het totale rantsoen. Zoals tabel 11 aangeeft was de verteerbaarheid van het ruw- en werkelijk eiwit, het ruw vet en de ruwe celstof enkele procenten hoger bij het rantsoen met 0,1% kopersulfaat, terwijl de verteerbaarheid van de overige koolhydraten gelijk bleef.

TABEL 11. De invloed van kopersulfaat op de verteerbaarheid

	Verteringscoëfficiënten								
	droge stof	organische stof	ruw eiwit	ruw vet	overige koolhydraten	ruwe celstof	as	werkelijk eiwit	
Zonder kopersulfaat									<i>Without copper sulphate</i>
Varken Y	86,1	88,0	89,8	78,4	91,7	14,1	35,6	89,5	<i>Pig Y</i>
„ Z	84,8	86,7	85,6	78,4	91,4	22,2	34,0	85,6	<i>Pig Z</i>
Gemiddeld	85,4	87,4	87,7	78,4	91,6	18,2	34,8	87,6	<i>Average</i>
Met kopersulfaat									<i>With copper sulphate</i>
Varken Y	87,3	88,9	91,9	82,7	92,0	29,7	50,3	91,6	<i>Pig Y</i>
„ Z	85,0	86,9	88,6	80,4	91,0	18,1	41,9	89,5	<i>Pig Z</i>
Gemiddeld	86,2	87,9	90,2	81,6	91,5	23,9	46,1	90,6	<i>Average</i>
	<i>dry matter</i>	<i>organic matter</i>	<i>crude protein</i>	<i>fat</i>	<i>N-free extract</i>	<i>crude fibre</i>	<i>ash</i>	<i>true protein</i>	
	<i>Digestibility coefficients</i>								

TABEL 11. The influence of copper sulphate on the digestibility

X. BESPREKING DER RESULTATEN

In tabel 12 zijn van alle proeven de gemiddelde gewichtstoename per varken per dag bijeengebracht. Hieruit valt te zien dat met 0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in twee gevallen een niet wezenlijke groeiverbetering werd bereikt, terwijl een maal geen effect is waargenomen. Met 0,075 en met 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ is echter steeds een duidelijk groeieffect opgetreden, dat in vijf gevallen wezenlijk was. Bij het voederverbruik per kg groei en het slachtverlies is dezelfde tendens aanwezig als bij de gemiddelde groei per dag. Opvallend is dat het verstrekken van extra kopersulfaat over het algemeen een gunstige invloed op de eetlust heeft.

Zoals reeds eerder werd opgemerkt ligt het, gezien het gelijksoortige effect van beide groepen preparaten, voor de hand aan te nemen dat de werking van antibiotica en koperzouten op hetzelfde principe berust. Steun hiervoor wordt verkregen door de in hoofdstuk VI genoemde gemeenschappelijke eigenschap van antibiotica en kopersulfaat om de afbraak van aminozuren door de darmflora van het varken te verminderen en voorts door het feit dat bij de eerste proef geconstateerd kon worden dat zowel kopersulfaat als antibiotica het darmgewicht doet dalen.

Een juiste verklaring van de werking van antibiotica is nog niet te geven, maar alle aanvaardbare theorieën baseren zich toch op een beïnvloeding van de bacterieflora. Wanneer we nu ook bij kopersulfaat aannemen dat de groei-bevorderende werking tot stand komt door een regulering van de microflora, dan zijn de bij de proeven waargenomen groeiverschillen wel te verklaren. Uit de bacteriologie en geneeskunde is immers bekend dat een stof, om een antibiotische werking te kunnen uitoefenen, in een zekere concentratie aanwezig moet zijn. Beneden deze zg. drempelwaarde treedt vrijwel geen effect op. Uit deze redenering volgt dat we mogen veronderstellen dat bij 0,05% kopersulfaat de concentratie van de koperionen in de darminhoud niet zodanig is dat de beïnvloeding van de bacterieflora goed tot zijn recht kan komen. Bij 0,075 en 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ is dat wel het geval. Wanneer men eenmaal boven de drempelwaarde zit, kan van een *verdere* verhoging van de concentratie niet veel effect meer verwacht worden. Een bevestiging hiervan vormt de groep te Giessenburg die 0,2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in het rantsoen kreeg en in geen enkel opzicht beter was dan de groepen met 0,075 of 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

Door de vorming van H_2S in de dikke darm wordt het kopersulfaat omgezet in het onoplosbare en antibiotisch inactieve kopersulfide. CuS is zwart van kleur en veroorzaakt de donkere kleur van de mest, die steeds waargenomen kan worden bij varkens die rantsoenen met extra kopersulfaat ontvangen. Uit de omzetting van kopersulfaat in kopersulfide in de dikke darm vloeit voort, dat de werking van het koperzout op de bacterieflora speciaal in de dunne darm

TABLE 12. Overzicht van de gemiddelde dagelijkse gewichtstoename van de varkens uit alle proeven over de toediening van kopersulfaat

Plaats der proefneming <i>Place of the experiment</i>	Controle <i>control</i>	Toevoeging van — Addition of								
		Aurofac	Dynafac 0,1%	CuSO ₄ · 5H ₂ O 0,05%	CuSO ₄ · 5H ₂ O 0,075%	CuSO ₄ · 5H ₂ O 0,1%	CuSO ₄ · 5H ₂ O 0,2%	CuSO ₄ · 5H ₂ O + ZnSO ₄ · 7H ₂ O 0,1%	NiSO ₄ · 7H ₂ O of/or ZnSO ₄ · 7H ₂ O 0,1%	Methio- nine 0,08%
Hoorn 1956	566 ± 32	—	—	608 ± 31	—	674 ± 32 W	—	—	—	576 ± 24
Hoorn 1957a	615 ± 20	—	—	—	—	641 ± 7	—	674 ± 9 W	616 (Zn) ± 15	—
Maarheeze 1957	649 ± 28	—	—	684 ± 44	740 ± 29 W	719 ± 49	—	—	—	—
Hoorn 1957b	609 ± 24	621 ± 47	600 ± 39	—	—	722 ± 35 W	—	—	—	—
Giessenburg 1957	667 ± 40	—	692 ± 28	664 ± 22	698 ± 45	697 ± 49	696 ± 44	—	691 (Ni) ± 44	—
Sevenum 1957	673 ± 7 650 ¹ ± 35	—	—	—	—	760 ± 23 W 727 ¹ ± 29	—	—	—	—

De groepen bevatten 6—8 dieren.
W betekent een wezenlijk verschil t.o.v. de controlegroep
1 Rantsoen met minder dierlijk eiwit dan gewoonlijk.

The groups contain 6—8 animals.

W means a significant difference with the control group.

1 Ration with less animal protein than usual.

TABLE 12. Review of the mean daily growth obtained in the experiments about the addition of copper sulphate to fattening pigs

moet plaats hebben. Dit brengt ons tot een theorie die LIEBSCHER (1956) en ROLLE (1952) opgesteld hebben ter verklaring van de werking van antibiotica. Zij menen dat *Escherichia coli*, die een normale bewoner is van het laatste gedeelte van de dunne darm en van de dikke darm, de neiging heeft om zich bij minder gunstige voedings- en omgevingsinvloeden uit te breiden tot in de hogere gedeelten van het spijsverteringskanaal (*duodenum*). Deze opdringing brengt mee dat *E. coli* enigszins ontaardt en min of meer schadelijk wordt. Door verstrekking van antibiotica (en kopersulfaat) zou *E. coli* dan weer in het ga-reel gebracht kunnen worden.

Hoewel ook nikkel-, kobalt- en zinkzouten in de proeven betrokken zijn geweest, zijn de verkregen gegevens onvoldoende om tot een uitspraak te komen over hun invloed op de groei van varkens. Het feit dat bepaalde zouten in de proeven van FRANÇOIS en MICHEL (1956) ook in staat waren de splitsing van aminozuren door de darmflora van het varken te beperken, zegt op zich zelf niet veel. De werking van een actieve stof op de bacterieflora moet niet alleen bestaan, maar moet om een gunstig effect op te leveren tevens op de goede plaats in het maag-darmkanaal uitgeoefend worden. Dit laatste is vermoedelijk juist het zwakke punt bij dynafac. Met dit preparaat wordt namelijk een bactericide stof in onoplosbare vorm toegediend. Daardoor zou de gunstige werking, die mogelijk in de dunne darm door verdrijving van de *E. coli* is uitgeoefend, weer teniet kunnen worden gedaan doordat de bactericide werking van het dynafac voortgezet wordt in de dikke darm, waar juist een flinke activiteit van *E. coli* gewenst is en onderdrukking van deze werking een ongunstig effect op de vertering kan hebben.

In hoofdstuk IX bleek de verteerbaarheid van het eiwit, het vet en de ruwe celstof van een rantsoen bestaande uit gerstemeel en ondermelkpoeder iets verbeterd te worden. Mogelijk houdt dit feit verband met de waarneming dat bij verstrekking van extra kopersulfaat de darmwand wat dunner wordt.

Vergiftigingsverschijnselen ten gevolge van de kopertoediening zijn niet gauw te vrezzen. Ook bij rantsoenen met 0,2 en 0,3% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ werden tijdens het leven der dieren geen symptomen waargenomen, die op een vergiftiging zouden wijzen. Herkauwers zijn in dit opzicht veel gevoeliger en zullen van een rantsoen met 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ al nadeel ondervinden. Hieruit vloeit voort dat in de kalvervoeding de rol van antibiotica in geen geval door kopersulfaat overgenomen kan worden.

Tabel 13 geeft ten slotte een overzicht van de verkregen gegevens over de kopergehalten in bloed en lever. Hieruit komt duidelijk naar voren dat het kopergehalte van het bloed niet reageert op het kopergehalte van het rantsoen, maar tamelijk constant blijft op ca. 2,25 mg/l. Het kopergehalte van de lever daarentegen vertoont veel meer verschillen. Bij toediening van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ zien we veelal een zeer sterke verhoging, terwijl uit de weinige waarnemingen de indruk wordt verkregen dat bij 0,075% de Cu-opslag in de lever veel minder is. Waar beide doseringen een zelfde groeieffect veroorzaakt hebben verdient daarom de toepassing van 0,075% wellicht de voorkeur.

Bij gebruik van 0,1% kopersulfaat bestaan er tevens grote individuele verschillen in het Cu-gehalte van de lever. Zo is niet duidelijk waarom in Hoorn resp. 1885,0, 214,1 en 400,9 γ Cu per g droge stof voorkwam bij dieren die tot ca. 135 kg gemest zijn, terwijl bij de in Maarheeze en Sevenum gemeste baconvarkens 1191,2 en 400,9 γ Cu per g ds is gevonden. Misschien zijn er dus nog één of meer tot nu toe onbekende factoren die invloed uitoefenen op het kopergehalte van de lever en die verantwoordelijk zijn voor de grote verschillen in het Cu-gehalte van dit orgaan bij dezelfde voeding. Dit gehalte ligt bij alle controlevarkens op gelijk niveau.

TABEL 13. Overzicht van de kopergehalten in bloed en lever

Proef te	Gem. slachtgewicht der varkens (levend)	Behandeling	Gem. kopergehalten in		Aantal bepalingen
			bloed mg/l	lever γ per g ds	
Hoorn 1956	113,5	controle — control	2,03	56,4	3
	130,1	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,17	1885,0	3
	120,0	0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,25	161,2	3
Hoorn 1957	128,8	controle — control	2,14	40,8	3
	128,1	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,01	214,1	3
	133,4	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,14	243,2	3
		+ $\text{ZnSO}_4 \cdot 7\text{H}_2\text{O}$			
Maarheeze 1957	83,9	controle — control	2,20	35,7	2
	86,3	0,05% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,84	65,9	3
	90,7	0,075% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	1,99	217,9	3
	88,8	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,02	1191,2	2
Hoorn 1957/58	120,4	controle — control	2,23	42,8	5
	138,8	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,29	400,9	5
Sevenum 1957/58	97,3	pos. controle — control	2,84	25,6	3
	94,1	neg. controle — control	2,39	36,2	3
	96,2	0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	2,40	655,8	6
Hoorn	114,7	0,3% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ¹	—	1590,3	3
	131,3	0,3% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ²	—	2729,0	3 (twee levers waren hard ³)
Experiment at	Average final weight of the pigs	Treatment	Average copper content of		Number of determinations
			blood mg/l	liver γ per g dry matter	

¹ gedurende 4 maanden

² gedurende 6 maanden

¹ during 4 months

² during 6 months

³ 2 livers were hard

TABEL 13. Review of the copper contents in blood and liver

Door toediening van 0,3% kopersulfaat gedurende een half jaar liepen de Cu-gehalten in de lever wel zeer sterk op, terwijl in 2 van de 3 levers meer bindweefsel werd aangetroffen. Nu kan men zich afvragen of de opname van een rantsoen met 0,1% kopersulfaat gedurende 18 maanden hetzelfde effect gehad zou hebben. Momenteel is het nog niet mogelijk deze vraag te beantwoorden, maar door verdere onderzoeken zal getracht worden ook hierover gegevens te verzamelen. In ieder geval moet voorlopig ernstig rekening gehouden worden met de mogelijkheid dat bij een zeer langdurige toediening van 0,1% kopersulfaat het gevaar van vergiftiging dreigt. Het besluit van het Produktschap voor Veevoeder om het verwerken van mineralen met extra kopersulfaat niet toe te staan voor fokdieren, is daarom op dit moment nog volkomen gerechtvaardigd.

Bij de beschreven proeven hebben in totaal 68 dieren een rantsoen met 0,075 of 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ ontvangen. Gemiddeld over alle proeven was het effect daarvan een groeiverbetering van 11,0% en een daling van het voederverbruik per kg groei met 7,1%. Deze resultaten zijn beter dan intertijd in dezelfde stallen met antibiotica verkregen werden (DAMMERS, 1953), terwijl ook bij de huidige proeven de vergelijking met aureomycine in het nadeel van het laatstgenoemde preparaat uitviel. In de samenvatting van de hierboven aangehaalde publikatie over de proeven met antibiotica stond: "Het is de vraag of het gebruik van antibiotica financiële voordelen heeft bij gezonde varkens, die een goed uitgebalanceerd rantsoen ontvangen". Voor kopersulfaat is dit niet twijfelachtig omdat enerzijds het effect groter is en anderzijds de prijs van het toe te voegen middel veel lager.

Het argument dat er mede toe geleid heeft om geen antibiotica in rantsoenen voor mestvarkens op te nemen, nl. het feit dat antibiotica ook een belangrijke plaats innemen in de (dier-)geneeskunde en als zodanig hun waarde niet mogen verliezen geldt niet voor kopersulfaat. Een eventueel optredende resistentie van bepaalde groepen bacteriën zou nl. antibiotica misschien minder waardevol kunnen maken als bestrijdingsmiddel tegen sommige dierziekten, maar heeft voor $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ weinig consequenties. Deze beschouwingen mogen daarom besloten worden met de verwachting dat de toevoeging van 0,075 of 0,1% kopersulfaat aan rantsoenen voor mestvarkens weldra algemeen ingang zal vinden.

SAMENVATTING

In een serie van 8 proeven met totaal 212 dieren over de toevoeging van kopersulfaat en enkele andere preparaten aan rantsoenen voor mestvarkens werden de volgende resultaten verkregen:

1. Het verstrekken van rantsoenen met 0,075 of 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ gaf gemiddeld een groeiverbetering van 11% en een lager voederverbruik van 7,1%, terwijl ook het slachtverlies gunstig beïnvloed werd. Bij het gebruik van kopersulfaat neemt de eetlust toe.
2. Ook bij een rantsoen met minder dierlijk eiwit dan gebruikelijk komt de gunstige werking van 0,1% kopersulfaat tot uiting.
3. Toevoeging van 0,05% kopersulfaat geeft een minder sprekend effect dan 0,075 of 0,1%, zodat de eerstgenoemde hoeveelheid als niet voldoende beschouwd moet worden.
4. Ook over de waarde van toevoeging van 0,08% methionine, 0,1% dynafac, 0,1% zinksulfaat, 0,1% nikkelsulfaat en 0,1% kobaltsulfaat aan de mestrantsoenen kan op grond van de verkregen gegevens geen positief gunstige uitspraak worden gedaan. Deze resultaten geven ook geen reden om in deze richting het onderzoek voort te zetten.
5. Toevoeging van extra kopersulfaat aan de rantsoenen heeft geen invloed op het kopergehalte van het bloed, maar veroorzaakt wel een sterk verhoogd kopergehalte in de lever.
6. Een hoeveelheid van 0,1% kopersulfaat wordt door mestvarkens goed verdragen, terwijl ook bij 0,2% geen vergiftigingsverschijnselen werden gezien. Varkens die gedurende een half jaar 0,3% kopersulfaat ontvingen groeiden wat minder goed. Klinisch werden echter bij deze proef geen vergiftigingsverschijnselen waargenomen ondanks het feit dat de kopergehalten van de lever zo hoog waren, dat de grens van het toelaatbare zeker bereikt is. Of het gedurende langere tijd toedienen van 0,1% kopersulfaat schadelijk kan zijn, staat nog niet vast. Voor fokdieren moet het gebruik van rantsoenen met extra kopersulfaat daarom achterwege blijven.
7. De verteerbaarheid van het eiwit, het vet en de ruwe celstof van een rantsoen bestaande uit gerstemeel en ondermelkpoeder was iets beter bij toevoeging van 0,1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.

8. Evenals bij antibiotica heeft het verstrekken van extra kopersulfaat een verlagende invloed op het gewicht van de darmen, hetgeen wijst op een dunner worden van de darmwand.
9. Een groot deel van het toegediende koper wordt in het darmkanaal door het bij fermentatieve eiwitsplitsing gevormde H_2S omgezet in het onoplosbare en biologisch niet-actieve CuS . De werking van kopersulfaat moet daarom plaats hebben in het darmgedeelte waar nog geen noemenswaardige fermentatieve eiwitsplitsing plaats vindt omdat geen eiwitsplitsende bacteriën aanwezig zijn. Daarom mag worden verondersteld dat het Cu vooral in het eerste gedeelte van de dunne darm actief is.

SUMMARY

EFFECT OF COPPER ADDITION TO RATIONS FOR FATTENING PIGS

Incorporation of copper sulphate and some other preparations in rations for fattening pigs was studied in a series of 8 experiments involving 212 animals. The following conclusions could be drawn:

1. Combined results for all experiments show that 0.075 or 0.1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ improved growth rate by 11% and food conversion by 7.1%. Besides the appetite of the animals increases and the slaughter losses decrease.
2. Addition of 0.1% copper sulphate is also effective in rations containing less animal protein than usual.
3. 0.05% copper sulphate must be considered as not quite sufficient because the application of this quantity resulted in a less evident effect than adding 0.075 or 0.1%.
4. The feeding of rations containing 0.08% methionine, 0.1% dynafac, 0.1% zinc sulphate, 0.1% nickel sulphate and 0.1% cobalt sulphate failed to increase significantly the rate of gain and feed efficiency. The results obtained did not warrant a continuation of the experiments with these preparations.
5. Rations with extra copper sulphate caused a marked rise of the copper content of the liver, but the copper content of the blood was not influenced.
6. An amount of 0.1 or 0.2% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ in fattening rations had not any toxic effect. Pigs receiving during half a year 0.3% copper sulphate did not grow quite satisfactorily but clinically they did not show any symptoms of copper poisoning, in spite of the fact that the copper content of the livers increased to such an extent (namely up to 3000 p.p.m.) that obviously the marginal limits were reached. Two of these livers showed a more pronounced interlobular tissue and the colour was more greyish-brown. Microscopically more connective tissue was found in these livers. As yet it cannot be said with certainty whether the continued application of 0.1% copper sulphate during a long time can be injurious or not. Therefore, it is not advisable to supplement rations for breeding pigs by extra copper sulphate.
7. The digestibility of the protein, fat and crude fibre of a ration composed of ground barley and dried skim milk was slightly improved by 0.1% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$.
8. Like antibiotics the addition of copper sulphate to the rations tends to reduce the weight of the small intestine which probably is caused by a decrease in the thickness of the intestinal wall.
9. The H_2S produced in the intestinal tract by bacterial fermentation of protein reacts with the active Cu-ions causing the formation of insoluble and inactive CuS. The action of copper seems therefore restricted to the upper part of the small intestine where protein fermentation is negligible.

LITERATUUR

- ALLEN, M. M., R. S. BARBER, R. BRAUDE and K. G. MITCHELL, Copper and zinc supplements for fattening pigs. *Proc. of the Nutr. Soc.* 17 (1958).
- BARBER, R. S., R. BRAUDE and K. G. MITCHELL, Antibiotic and copper supplements for fattening pigs. *Brit. J. Nutrition* 9 (1955) 378.
- BARBER, R. S., R. BRAUDE, K. G. MITCHELL, J. A. F. ROOK and J. G. ROWELL, Studies on antibiotic and copper supplements for fattening pigs. *Brit. J. Nutrition* 11 (1957) 70.
- BASS, B., J. T. McCALL, H. D. WALLACE, G. E. COMBS, A. Z. PALMER and J. E. CARPENTER, High level copper feeding of growing fattening swine. *J. an. Sc.* 15 (1956) 1230.
- BRAUDE, R. Some observations on the need for copper in the diet of fattening pigs. *J. agr. Sc.* 35 (1945) 163.
- BOWLER, R. J., R. BRAUDE, R. C. CAMPBELL, J. N. CRADDOCK—TURNBULL, H. F. FIELDSSEND, E. K. GRIFFITHS, I. A. M. LUCAS, K. G. MITCHELL, N. J. D. NICKALLS and J. H. TAYLOR, High copper mineral mixture for fattening pigs. *Brit. J. Nutrition* 9 (1955) 358.
- DAMMERS, J. Proeven over het gebruik van antibiotica voor mestvarkens. Centraal Veevoederbureau in Nederland. Boxtel 1953.
- DAMMERS, J. De behoefte aan aminozuren voor groeiende varkens. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 80 (1955) 361.
- DAMMERS, J. Theorieën ter verklaring van de groeibevorderende werking van antibiotica. In "Veevoeding" Ministerie van Landbouw, Visserij en Voedselvoorziening (1958) 33.
- FISHER, R. A. Statistical methods for research workers. 12th ed. 1954. Oliver and Boyd, London. p. 174.
- FRANÇOIS, A. et M. MICHEL, Le rôle des antibiotiques dans la croissance. *Ann. de la Nutr. et de l'Aliment.* 10 (1956) 94.
- GORDON, W. A. M. and D. LUKE, Copper poisoning in the pig. *The Vet. Record* 69 (1957) 37.
- GROOT, E. H. en E. E. MUYTJENS, Zink in de varkensvoeding. *Tijdschr. v. Diergeneeskunde.* 82 (1957) 268.
- KUTT, A. R. Een geval van vermoedelijk zinkgebrek (parakeratose) bij varkens, die gevoerd werden aan de droogvoederbak. *Tijdschr. v. Diergeneesk.* 81 (1956) 698.
- LIEBSCHER, W. Beitrag zum Problem der Wirkungsweise der Antibiotika. *Die Bodenkultur* 9 (1956) 72.
- LUCAS, I. A. M. and A. F. C. CALDER, Antibiotics and a high level of copper sulphate in rations for growing bacon pigs. *J. agr. Sc.* 49 (1957) 184.
- DE MAN, TH. J. en N. ZWIEP, Aminozuren in een aantal voedermiddelen. *Voeding* 16 (1955) 147.
- ROLLE, M. *Dtsch. Tierärztl. Wschr.* 59 (1952) 81.
- SCHÜRCH, A. Die Wirkung hoher Kupfergaben auf die Lebendgewichtszunahme bei Mastschweinen. *Mitt. aus dem Gebiete der Lebensmittelunters. u. Hyg.* 47 (1956) 458.

B. DE INVLOED VAN AUROFAC, DYNAFAC EN KOPERSULFAAT OP ENKELE
BACTERIEGROEPEN IN HET EERSTE GEDEELTE VAN HET DUODENUM

THE EFFECT OF AUROFAC, DYNAFAC AND COPPER SULPHATE ON SOME
GROUPS OF BACTERIA IN THE UPPER PART OF THE DUODENUM

I. INLEIDING

Uit de proefnemingen van BARBER, e.a. (1955) en uit die van BOWLER, e.a. (1955) bleek dat toevoeging van kopersulfaat aan het voer voor varkens een duidelijke groeibevorderende werking had. In overeenstemming met deze proeven werd in ons land door DAMMERS en VAN DER GRIFT (1959) bij mestproeven met varkens gevonden dat de groeibevorderende werking van kopersulfaat merkbaar werd als tenminste 0,075% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ aan het voer was toegevoegd.

Hoewel in het algemeen het een en ander over de bacteriologische werking van antibiotica en desinfectantia wel bekend is, zijn er volgens DAMMERS (ter perse) vele verklaringen voor de gunstige invloed van dergelijke stoffen op de groei van biggen, varkens, kalveren en kuikens. De gunstige werking van antibiotica op de groei van deze dieren werd volgens FRENS (1957) niet veroorzaakt doordat de antibiotica tot de essentiële voedingsstoffen gerekend moeten worden. De verklaring van de groeibevorderende werking van antibiotica werd dan ook meer en meer gezocht in een verschuiving van het aantal darmbacteriën en (of) in een verbetering van de resorptiecapaciteit van de darmwand.

Zo vonden BRIDGES, e.a. (1952) en KLINE, e.a. (1952) bij verstrekking van penicilline en streptomycine aan varkens een toename van het aantal colibacteriën in de faeces. WAHLSTROM, e.a. (1952) en WAHLSTROM, e.a. (1950) konden daarentegen geen invloed van penicilline en aureomycine op de faecale bacteriën van biggen vinden. CUFF, e.a. (1951) konden voor een zestal antibiotica, die aan mestvarkens verstrekt werden, geen verband vinden tussen de vermindering van het aantal anaërobe bacteriën in de faeces en de eventuele groeibevorderende werking van deze antibiotica. Deze tegengestelde resultaten werden volgens FÉVRIER, e.a. (1955) in het algemeen veroorzaakt doordat tijdens de passage van het antibioticum door de darm de werking ervan afnam door inactivering of resorptie, dus door een sterke achteruitgang van de concentratie van het antibioticum in de darminhoud. De werking van het antibioticum zou dan, zo het de maag passeert, het sterkst zijn in het eerste gedeelte van het duodenum¹.

RUSOFF, e.a. (1954) en COATES, e.a. (1955) vonden zowel bij kalveren als bij kuikens die met antibiotica bevattende rantsoenen gevoerd waren een dunner darmwand dan bij vergelijkbare dieren die geen antibiotica kregen. De dikte van de darmwand werd derhalve in verband gebracht met de darmflora, zodat volgens deze onderzoekers de resorptiecapaciteit van de darm afhankelijk zou kunnen zijn van de toevoeging van antibiotica.

Hoewel de werking van het desinfectans kopersulfaat in verdunde oplossing vergeleken kan worden met die van antibiotisch werkende stoffen, is de werking

¹ Duodenum = twaalfvingerige darm

op de bacterie zelve ongetwijfeld anders. Resistentie van de bacterie tegen een antibioticum zal dan ook sneller en frequenter optreden dan tegen kopersulfaat. Om derhalve een vollediger inzicht te verkrijgen over de consequenties van de toevoeging van antibiotica of kopersulfaat aan het voer voor mestvarkens onder de in ons land heersende omstandigheden werden van de varkens afkomstig uit de proeven van DAMMERS en VAN DER GRIFT (1959) ook nadere gegevens verzameld over de darmflora's. Hierbij werd vooral aandacht besteed aan de aantallen coli-achtige bacteriën en melkzuurbacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum.

II. ENKELE RESULTATEN OVER DE INVLOED VAN AUREOMYCINE, DYNAFAC EN KOPERSULFAAT OP DE DARMFLOORA VAN HET DUODENUM

I. MATERIAAL EN METHODIEK

In aansluiting op een derde reeks van proefnemingen over de toevoeging van stoffen, waarvan een bactericide werking verwacht kon worden, aan het voer van mestvarkens, werden ook bacteriologische gegevens verzameld. Hiertoe werden bij de slachting van de proefvarkens ongeveer 10 cm van het duodenum beginnende bij de aanhechting van de pancreas dubbel afgebonden en losgeknipt. De darmmonsters werden vervolgens zo snel mogelijk naar het laboratorium van ons instituut gebracht, waar de inhoud nog dezelfde dag werd onderzocht op het totaal aantal coli-achtige bacteriën en op het totaal aantal melkzuurbacteriën.

Voor de bepaling van het totaal aantal coli-achtige bacteriën werden decimale verdunningen van de darminhoud in duplo geënt in cultuurbuizen met resp. briljantgroengal (Difco, 0007) en MacConkey boullion (Oxoid, CM5). Ook werden telplaten van violetroodgal-agar gemaakt (Difco, 0012). Om een eventuele gasontwikkeling in de vloeibare media te kunnen vaststellen, werden de cultuurbuizen voorzien van buisjes volgens DURHAM. Op de door VAN BEYNUM en PETTE (1942) beschreven wijze werd met behulp van de gistingstabel van MC. CRADY in tweevoud het aantal coli-achtige bacteriën bepaald.

Voor de bepaling van het totaal aantal melkzuurbacteriën werden telplaten gemaakt in tomatensap-agar. Aanvankelijk werd een agarpreparaat van Oxoid (CM113) gebruikt, later een van Difco, 0389. In tegenstelling met de resultaten van ELLIKER, e.a. (1956) vonden wij evenals BRIGGS (1953) dat een voedingsbodem van verrijkt tomatensap-agar wel bruikbaar was. Daar met het agarpreparaat van Difco, 0389 de hoogste aantallen bacteriën gevonden werden, werd uiteindelijk op dit agarpreparaat overgegaan.

2. RESULTATEN

In totaal werden de darminhoud van 118 varkens afkomstig van verschillende mestproeven onderzocht. Een algemene indeling is weergegeven in tabel 1².

Bij de bepaling van het aantal coli-achtige bacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum werden, behoudens een enkele uitzondering, voor de drie

² Een uitvoerige beschrijving en indeling der proeven wordt gegeven door DAMMERS en VAN DER GRIFT (Zie de eerste verhandeling van deze publikatie).

A detailed description and division of the experiments has been given by DAMMERS and VAN DER GRIFT (See the first essay of this publication).

TABEL 1. Indeling der onderzochte varkens naar hun voedergroep

No.	Voedergroep	Aantal verkochte varkens
1	Controle — <i>control</i>	34
2	„ + 0,050% CuSO ₄ .5H ₂ O	6
3	„ + 0,075% „	5
4	„ + 0,100% „	37
5	„ + 0,200% „	7
6	„ + 0,100% „ + 0,100% ZnSO ₄ .7H ₂ O	6
7	„ + 0,090% Aurofac 10	8
8	„ + 0,100% Dynafac	15

<i>Number</i>	<i>Feeding group</i>	<i>Number of pigs examined</i>
---------------	----------------------	--------------------------------

TABEL 1. Division of the pigs examined according to their feeding group

TABEL 2. Overzicht van de waarnemingen waarvan het totaal aantal coli-achtige bacteriën $\leq 10^4$ is

Groepen	Varkens met 10^4 of minder coli-achtige bacteriën per g darminhoud	
	Aantal	%
1 en 2	22	55,0
4, 5 en 6	43	86,0
7	7	87,5 ¹
8	14	93,4 ¹

<i>Groups</i>	<i>Number</i>	%
	<i>Pigs with 10^4 or a lower number coli-forms per g content of the small intestine</i>	

¹ Hoewel het aantal waarnemingen voor deze groepen te gering is voor een definitieve conclusie, zijn de resultaten volledigheidshalve toch gegeven.
Although the number of observations for these groups is too small for a definite conclusion, the results obtained have been given for completeness.

TABEL 2. Review of the cases in which the total number of coli-forms is $\leq 10^4$

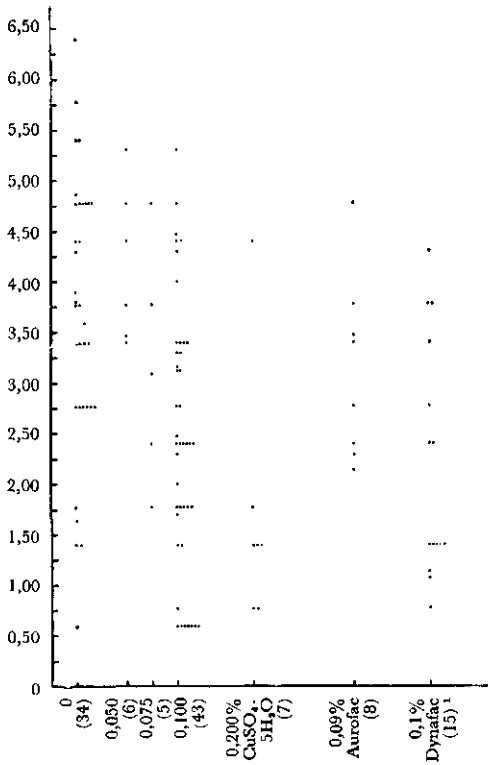
gebruikte voedingsbodems getallen van dezelfde orde van grootte gevonden. De verkregen resultaten zijn in de figuren 1 en 2 samengevat.

Uit figuur 1 bleek dat voor de histogrammen de groepen 1 en 2 en de groepen 4, 5 en 6 bij elkaar genomen konden worden. Het aantal waarnemingen voor de groepen 7 en 8 was te klein voor betrouwbare histogrammen. De voor groep 3 gevonden aantallen bleken een sterke spreiding te vertonen, zodat deze groep geheel buiten beschouwing werd gelaten.

Indien een aantal coli-achtige bacteriën van 10^4 of minder per gram darm-

FIG. 1. Logaritme van het aantal coli-achtige bacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum bij toevoeging van $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, aurofac en dynafac.

Logaritme van het aantal coli-bacteriën
Logarithm of the number of coli-forms



¹ Tussen haakjes geplaatste getallen hebben betrekking op het aantal onderzochte varkens.
Numbers between brackets refer to the numbers of pigs examined.

FIG. 1. *Logarithm of the number of the coli-forms in the upper part of the duodenum by addition of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, aurofac and dynafac.*

FIG. 2. Histogrammen van de invloed van $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ op het aantal coli-achtige bacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum.

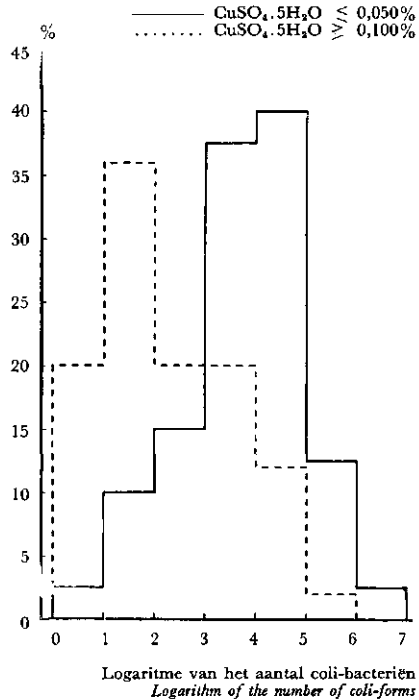


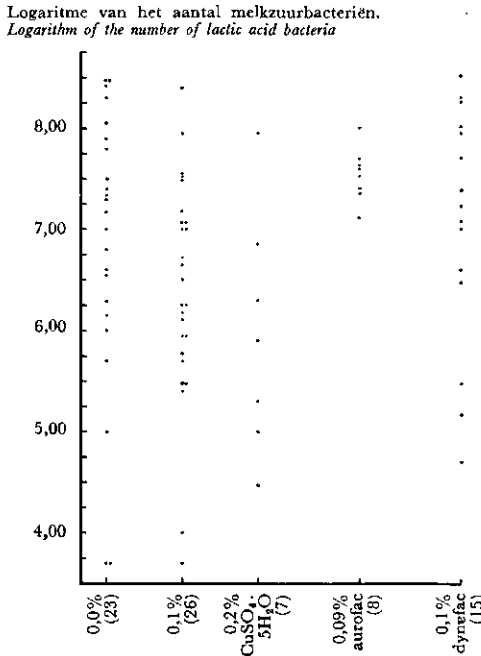
FIG. 2. *Histograms of the influence of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ on the number of the coli-forms in the upper part of the duodenum.*

TABLE 3. Indeling van de in beschouwing genomen onderzochte varkens naar hun voedergroep

No.	Voedergroep	Aantal onderzochte varkens
1	Controle — <i>control</i>	23
4	„ + 0,100% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	26
5	„ + 0,200% $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$	7
7	„ + 0,090% Aurofac 10	8
8	„ + 0,100% Dynafac	15
<i>Number</i>	<i>Feeding group</i>	<i>Number of pigs examined</i>

TABLE 3. Division of the pigs examined that were taken into consideration over their feeding groups

FIG. 3. Logaritme van het aantal melkzuurbacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum bij toevoeging van $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, aurofac en dynafac.



Tussen haakjes geplaatste getallen hebben betrekking op het aantal onderzochte varkens.
Numbers between brackets refer to the numbers of pigs examined.

FIG. 3. *Logarithm of the number of lactic acid bacteria in the upper part of the duodenum by addition of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$, aurofac and dynafac.*

FIG. 4. Histogrammen van de invloed van $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ op het aantal melkzuurbacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum.

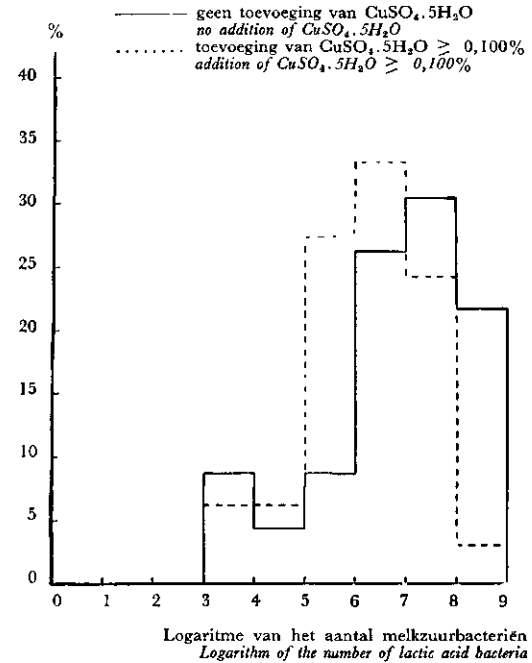


FIG. 4. *Histograms of the influence of $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ on the number of lactic acid bacteria in the upper part of the duodenum.*

inhoud voor een snellere groei als gewenst beschouwd wordt, geeft tabel 2 een indruk over de mate waarin de verstreking van extra kopersulfaat kan bijdragen om dit voor varkens gewenste bacteriegehalte in de dunne darm te verkrijgen.

Bij de bepaling van het aantal melkzuurbacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum werd, zoals reeds werd opgemerkt, een moeilijkheid ondervonden doordat het Difco-agarpreparaat hogere aantallen gaf dan het Oxoïd-agarpreparaat. Hierdoor werden de bepalingen van de mestproef te Hoorn, slachtdata: 19/7/57, 2/8/57 en 9/8/57 en van de mestproef te Maarheeze, slachtdata: 30/9/57 en 7/10/57 buiten beschouwing gelaten. Een overzicht van de in beschouwing genomen onderzochte varkens is gegeven in tabel 3. De verkregen resultaten zijn weergegeven in de figuren 3 en 4.

Uit fig. 3 bleek dat voor de histogrammen de groepen 4 en 5 bij elkaar genomen konden worden. Ook nu was het aantal waarnemingen in de groepen 7 en 8 te gering voor betrouwbare histogrammen.

Als een aantal melkzuurbacteriën van 10^6 of minder per gram darminhoud voor een snellere groei als gewenst beschouwd wordt, geeft tabel 4 een indruk over de mate waarin de verstreking van extra kopersulfaat kan bijdragen tot het bereiken van dit bacteriegehalte in het duodenum.

TABEL 4. Overzicht van de waarnemingen waarvan het totaal aantal melkzuurbacteriën $\leq 10^6$ is

Groepen	Varkens met 10^6 of minder melkzuurbacteriën per g darminhoud	
	Aantal	%
1	5	21,7
4 en 5	13	39,5
7	0	0,0 ¹
8	3	20,0 ¹
Groups	Number	%
<i>Pigs with 10^6 or a lower number lactic acid bacteria per g content of the small intestine</i>		

¹ Hoewel het aantal waarnemingen voor deze groepen te gering is voor een definitieve conclusie, zijn de resultaten volledigheidshalve toch gegeven.
Although the number of observations for these groups is too small for a definite conclusion, the results obtained have been given for completeness.

TABEL 4. Review of the observations of which the total number lactic acid bacteria is $\leq 10^6$

III. NADERE BESCHOUWINGEN NAAR AANLEIDING VAN DE VERKREGEN RESULTATEN

In het algemeen werd verondersteld dat de microörganismen, die onder normale omstandigheden met het voedsel naar binnen komen in de maag door het maagsap worden gedood. In de dunne darm zou volgens deze opvatting de vertering van de kiemarme voedselbrij hoofdzakelijk tot stand komen door de werking van het darmsap en het pancreassap en hierbij zouden bacteriële fermentaties vrijwel niet tot de vertering bijdragen, doch deze eerder hinderen. In het laatste gedeelte van het darmkanaal, in de dikke darm, zou de grootste activiteit van de bacteriële omzettingen gevonden worden. Dat deze bacteriewerking daar in verschillende opzichten waarschijnlijk nuttig en nodig voor de gastheer is, zou kunnen blijken uit het feit dat sommige sulfapreparaten die het bacterieleven in de dikke darm stilleggen ook niet gunstig voor de gastheer zouden zijn.

Uit het hier verrichte onderzoek bleek wel duidelijk dat onder normale omstandigheden ook in het eerste gedeelte van het duodenum van het mestvarken bacteriën (coli-achtigen en melkzuurbacteriën) voorkwamen en dat de klassieke opvatting over de bacteriepopulatie in het maag-darmstelsel van het mestvarken niet juist was. RAIBAUD, e.a. (1957) vonden in de maag van varkens $1,4 \times 10^4$ coli-achtige bacteriën en $2,6 \times 10^8$ melkzuurbacteriën per gram maaginhoud. In het verdere gedeelte van het maag-darmstelsel zagen zij een toename van deze twee bacteriesoorten. De uit onze waarnemingen berekende gemiddelde aantallen bacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum (ongeveer 10 cm, beginnende bij de aanhechting van de pancreas) van mestvarkens die geen extra kopersulfaat ontvingen, welke 14×10^4 coli-achtigen (of $6,8 \times 10^4$, bij verwaarlozing van een uitschieterende waarneming van $2,5 \times 10^6$) op 34 (of 33) waarnemingen en $0,6 \times 10^8$ melkzuurbacteriën op 21 waarnemingen per gram darminhoud bedroegen, sluiten hierbij wel aan.

Uit de door DAMMERS en VAN DER GRIFT (1959) berekende gemiddelde groei per dag voor de varkens van de mestproeven te Hoorn, Maarheeze, Sevenum en Giessenburg bleek er een significante groeibevorderende invloed te zijn van kopersulfaattoevoegingen van 0,075% en hoger. De mestproef met aurofac 10 te Hoorn had evenals die met dynafac geen effect. Daarentegen gaf de toevoeging van dynafac bij de mestproef te Giessenburg wel een groeieffect (tabel 5).

Er werd in het algemeen een goede correlatie gevonden tussen het groeibevorderende effect van de toevoeging van kopersulfaat en het terugdringen van de coli-achtige bacteriën uit het eerste gedeelte van het duodenum (figuren 1 en 2 en tabel 2), zodat kan worden aangesloten op de zienswijze van LIEBSCHER (1956) indien uitsluitend op het bactericide effect van kopersulfaat en antibiotica gelet wordt.

Uit dit onderzoek bleek dat in de dunne darm 14% van de mestvarkens

TABEL 5. De gemiddelde gewichtstoename per varken per dag in grammen van mestvarkens, die extra antibiotica, kopersulfaat en kopersulfaat + zinksulfaat in het rantsoen ontvingen¹

Plaats der proefneming	Toevoeging van								
	Controle	Aurofac 10 0,090%	Dynafac 0,100%	CuSO ₄ 5 aq. 0,050%	CuSO ₄ 5 aq. 0,075%	CuSO ₄ 5 aq. 0,100%	CuSO ₄ 5 aq. 0,200%	CuSO ₄ 5 aq. ZnSO ₄ 7 aq. beide 0,100%	ZnSO ₄ 7 aq. 0,100%
Hoorn	615	—	—	—	—	641	—	674	616
Hoorn	609	621	600	—	—	722	—	—	—
Maarheeze	649	—	—	684	740	719	—	—	—
Sevenum	673 ²	—	—	—	—	760	—	—	—
	650 ³	—	—	—	—	727 ³	—	—	—
Giessenburg	667	—	692	—	—	697	696	—	—
<i>Place of the experiment</i>	<i>Control</i>	<i>Aurofac 10 0,090%</i>	<i>Dynafac 0,100%</i>	<i>CuSO₄ 5 aq. 0,050%</i>	<i>CuSO₄ 5 aq. 0,075%</i>	<i>CuSO₄ 5 aq. 0,100%</i>	<i>CuSO₄ 5 aq. 0,200%</i>	<i>CuSO₄ 5 aq. ZnSO₄ 7 aq. each 0,100%</i>	<i>ZnSO₄ 7 aq. 0,100%</i>

Addition of

¹ Per groep waren 6—8 varkens aanwezig

² Gemiddelde van slechts 3 varkens

³ Een gedeelte van het plantaardig eiwit in het rantsoen was vervangen door dierlijk eiwit

Each group consisted of 6—8 pigs

Average of only 3 pigs

A part of the vegetable protein of the ration had been replaced by animal protein.

TABEL 5. *The average increase of weight per pig per day in grams of fattening pigs, who received extra antibiotics, copper sulphate and copper sulphate + zinc sulphate in their rations¹*

die 0,1% of meer kopersulfaat ontvingen, meer dan 10⁴ coli-achtigen bacteriën per gram darminhoud hadden, terwijl dit percentage voor de mestvarkens die 0,05% of minder kopersulfaat ontvingen, 45% bedroeg. Voor de melkzuurbacteriën was dit verschil niet zo duidelijk.

Daar de concentratie van de koperionen door de resorptie en door binding tot kopersulfide in de verdere darmgedeelten zal afnemen, zullen de koperionen slechts in een beperkt gedeelte van de darm werkzaam zijn. Door de toediening van werkzame hoeveelheden kopersulfaat (0,1% of meer) werden de coli-achtige bacteriën in het voorste gedeelte van de dunne darm duidelijk

gereduceerd en dus de meer gunstige verteringsvoorwaarden voor dit darmgedeelte verkregen. De werkzame hoeveelheden kopersulfaat gaven een gemiddelde groeiverbetering van 11% en een gunstiger voederverbruik per kg gewichtstoename van 7,1%. Hoewel hiermede niet met zekerheid bewezen is dat de verbeterde groei en de gunstiger voederverwerking van de mestvarkens die 0,1% of meer kopersulfaat ontvingen, aan de extra kopersulfaattoevoeging mag worden toegeschreven, is een oorzakelijk verband tussen deze beide effecten en de verstreking van kopersulfaat wel zeer waarschijnlijk.

Het aanvaarden van de theorie dat het koper groeibevorderend werkt door het wegdringen van coli-achtige bacteriën uit het voorste deel van de dunne darm brengt mee, dat we aannemelijk moeten maken dat bij normale goed groeiende varkens die niet met kopersulfaat zijn bijgevoerd dit aantal dikwijls groter is dan voor een normale groei gewenst is. Wij nemen aan dat hiervoor de volgende redenering gevolgd kan worden.

Evenals bij alle andere diersoorten wordt het milieu in de darm vooral beheerst door het maag- en darmsap, dat in bepaalde hoeveelheden aan het opgenomen voeder moet worden toegevoegd. De milieuregeling ondervindt dus ook invloeden van soort en hoeveelheid van het opgenomen voeder. En de hoge groeisnelheid van doorgefokte varkensrassen, zoals wij die tegenwoordig kennen, brengt mee dat grote hoeveelheden voeder verwerkt moeten worden om maximale groei te bereiken. Deze hoeveelheden kunnen wel eens groter worden dan de milieuregelende capaciteiten in maag en darmen volledig kunnen beheersen. Dan schieten dus het maag- en darmsap ook bij volkomen gezonde en normale mestvarkens in zeker opzicht tekort. De werking van aan het voeder toegevoegd kopersulfaat of andere bacterieremmende stoffen kan dan gezien worden als een ondersteuning van de milieuregeling in de dunne darm.

Wanneer deze theorie opgaat zou kopersulfaat alleen effect hebben bij dieren die meer eten dan hun milieuregeling toelaat.

Stelt men dus mestvarkens op een beperkt rantsoen dan zou de eigen milieuregeling voldoende zijn en zou het kopereffect afwezig moeten blijven. Dit hebben wij inderdaad kunnen constateren bij zeer schraal gevoederde varkens. Hierbij was geen groeiverschil door kopertoediening merkbaar en werden ook geen verschillen in de bacteriëntallen van de dunne darm gevonden. Dit laatste resultaat steunt onze hoop dat we met de hier gegeven beschouwingen op de goede weg zijn naar een beter inzicht in het wezen van de groeibevorderende werking van koper.

IV. SAMENVATTING

In aansluiting op de mestproeven met varkens door DAMMERS en VAN DER GRIFT (1959), de eerste verhandeling van deze publikatie, waarbij aan de rantsoenen extra aurofac, dynafac en kopersulfaat waren toegevoegd, werd behalve aan het effect op de groei van deze toevoegingen ook aandacht besteed aan het effect op de darmflora voor wat betreft de coli-achtige bacteriën en de melkzuurbacteriën in het eerste gedeelte van het duodenum. Er bleek in het algemeen een goede overeenstemming te bestaan tussen het terugdringen van de coli-achtige bacteriën (figuren 1 en 2 en tabel 2) en de gemiddelde gewichtstoename per varken per dag (tabel 5). Voor de melkzuurbacteriën was dit effect minder sprekend.

De werking van antibiotica en kopersulfaat op de darmflora werd nader besproken. Hierbij werd gewezen op het feit dat het aantal coli-achtige bacteriën in het eerste gedeelte van de dunne darm op normale rantsoenen dikwijls groter schijnt te zijn dan voor een maximale groei van het mestvarken gewenst is. Als een mogelijke verklaring voor dit feit wordt erop gewezen dat de hoge groeisnelheid van de doorgefokte varkensrassen meebrengt dat de varkens per dag grote hoeveelheden voeder moeten verwerken. Deze voederhoeveelheden kunnen groter zijn dan met de milieuregelende mogelijkheden van het maag- en darmsap in overeenstemming is. Deze mogelijkheden schieten wellicht ook bij volkomen normale mestvarkens dikwijls tekort en kunnen dan ondersteund worden door de werking van een aan het voeder toegevoegde, plaatselijk werkzame, bacterie-dodende stof zoals kopersulfaat (zie ook DAMMERS en VAN DER GRIFT (1959)). Mede op grond van de hier verkregen resultaten werd de zienswijze van LIEBSCHER (1956) over de werking van antibiotica ook toegekend aan kopersulfaat, zodat de nadruk valt op het terugdringend effect op de darmflora. Bij onze proefnemingen was dit effect duidelijk merkbaar bij kopersulfaat-toevoegingen van 0,1% en hoger. Een toevoeging van 0,05% kopersulfaat had geen effect, terwijl een tussen deze waarden inliggende hoeveelheid van 0,075% kopersulfaat een zeer wisselend effect gaf.

SUMMARY

THE EFFECT OF AUROFAC, DYNAFAC AND COPPER SULPHATE ON SOME GROUPS OF BACTERIA IN THE UPPER PART OF THE DUODENUM OF FATTENING PIGS

Using the experimental animals of the fattening experiments with pigs by DAMMERS and VAN DER GRIFT (1959, the first report of this publication), special attention was given to the effect of inclusion of aurofac, dynafac and copper sulphate in the rations on the bacteria (coli-forms and lactic acid bacteria) of the upper part of the duodenum. A good correlation had been found between the decrease of the coli-forms (fig. 1 and 2 and table 2) and the average increase of weight per pig per day (table 5). This effect was less striking as far as the lactic acid bacteria were concerned.

The effect of antibiotics and copper sulphate on the flora of the intestine had been discussed (see also: DAMMERS and VAN DER GRIFT 1959, p. 32). In connection with results obtained here, the opinion of LIEBSCHER (1956) about the action of antibiotics could also hold for copper sulphate so that the reducing effect on the flora of the intestine is emphasized.

In our experiments this effect was demonstrated for the inclusion of copper sulphate in amounts of 0.1% and higher in the feed. An inclusion of 0.05% copper sulphate had no effect whereas a quantity in-between of 0.075% copper sulphate had a more variable effect.

LITERATUUR

- BARBER, R. S., R. BRAUDE, K. G. MITCHELL and K. CASSIDY, High copper mineral mixture for fattening pigs. *Chem. a. Industr.* 74 (1955) 601.
- BEYNUM, J. VAN en J. W. PETTE, Het aantonen van gasvormige bacteriën in kaas. *Versl. Landbouwk. Onderz.* 48.4 (1942) 765; *Jaarversl. Proefzuivelboerderij Hoorn over 1942.* 35.
- BOWLER, R. J., R. BRAUDE, R. C. CAMPBELL, J. N. CRADDOCK—TURNBELL, H. F. FIELSEND, E. K. GRIFFITHS, I. A. M. LUCAS, K. G. MITCHELL, N. J. D. NICKALLS and J. H. TAYLOR, High copper mineral mixture for fattening pigs. *Brit. J. Nutr.* 9 (1955) 358.
- BRIDGES, J. H., I. A. DYER and W. C. BURCKHART, Effects of penicillin and streptomycine on the growth rate and bacterial count in the feces of pigs. *J. Animal Sci.* 11 (1952) 474.
- BRIGGS, M. An improved medium for lactobacilli. *J. Dairy Res.* 20 (1953) 36.
- COATES, M. E., M. K. DAVIES and S. K. KON, The effect of antibiotics on the intestine of the chick. *Brit. J. Nutr.* 9 (1955) 110.
- CUFF, P. W. W., H. M. MADDOCK, V. C. SPEER and D. C. CATRON, Effect of different antibiotics on growing-fattening swine. *J. Sci. Iowa State Coll.* 25 (1951) 575.
- DAMMERS, J. en J. VAN DER GRIFT, Vergelijkende voederproeven met verschillende hoeveelheden kopersulfaat in rantsoenen voor mestvarkens. *Versl. Landbouwk. Onderz.* 65.12 (1959).
- ELLIKER, P. R., A. W. ANDERSON and G. HANNISON, An agar culture medium for lactic acid streptococci and lactobacilli. *J. Dairy Sci.* 39 (1956) 611.
- FÉVRIER, R., J. P. VACHEL et M. MICHEL, Destruction des antibiotiques dans le tube digestif. *Ann. Zootechn.* 4 (1955) 144.
- FRENS, A. M. De toepassing van antibiotica in runder- en varkensvoeder. *Tijdschr. Diergeneesk.* 82 (1957) 756.
- KLINE, E. A., J. KASTELIC, L. Y. QUINN, P. G. HOMEYER and D. V. CATRON, The influence of feeding vitamine B₁₂, cobalt and antibiotics on the composition of pork tissue. *J. Animal Sci.* 11 (1952) 750.
- LIEBSCHER, W. Beitrage zum Problem der Wirkungsweise der Antibiotica. *Die Bodenkultur A*/9 (1956) 72.
- RAIBAUD, P., M. CAULET et G. MOCQUOT, Etude quantitative des lactobacilles et des coliformes dans le tube digestif du porc adulte. *C. R.* 244 (1957) 683.
- RUSOFF, L. L., F. T. LANDAGORA and H. H. HESTER, Effect of aureomycine on certain blood constituents, body temperature, weights of organs and tissues and thickness of small intestine. *J. Dairy Sci.* 37 (1954) 654.
- WAHLSTROM, R. C., E. M. COHN, S. W. TERRILL and B. C. JOHNSON, Growth effect of various antibiotics on baby pigs fed synthetic rations. *J. Animal Sci.* 11 (1952) 449.
- , S. W. TERRILL and B. C. JOHNSON, Effect of antibacterial agents on the growth of baby pigs fed a "synthetic" diet. *Proc. Soc. Exp. Biol. Med.* 75 (1950) 710.