

Berl Münch Tierärztl Wochenschr
DOI 10.2376/0005-9366-17084

© 2018 Schlütersche
Verlagsgesellschaft mbH & Co. KG
ISSN 0005-9366

Korrespondenzadresse:
petra.reinhold@fli.de

Eingegangen: 21.09.2017
Angenommen: 19.03.2018

Online first: 20.06.2018
<http://vetline.de/facharchiv/158/3222>

Zusammenfassung

Summary

U.S. Copyright Clearance Center
Code Statement:
0005-9366/2018/17084 \$ 15.00/0

Review/Übersichtsartikel

Institut für molekulare Pathogenese im Friedrich-Loeffler-Institut (Bundesforschungsinstitut für Tiergesundheit), Jena, Deutschland¹
Institut für Tierschutz, Tiervershalten und Versuchstierkunde am Fachbereich Veterinärmedizin, Freie Universität Berlin, Berlin, Deutschland²

Die zunehmende Bedeutung von Großtiermodellen in der biomedizinischen Forschung – eine Übersicht

Increasing importance of large animal models in biomedical research – an overview

Petra Reinhold¹, Christian Menge¹, Mechthild Ladwig-Wiegard²,
Christa Thöne-Reineke²

Großtiermodelle sind essenzieller Bestandteil einer modernen interdisziplinären biomedizinischen Forschung. In der translationalen Medizin und als komparative Modelle ermöglichen sie biologisch relevante Erkenntnisse von dualem Nutzen (sowohl für den Menschen als auch für die Tiergesundheit). Unter Beachtung der Erfordernisse des Tierschutzes stehen sie im Einklang mit dem 3R-Prinzip. Im Vergleich zu Nagern ist der Einsatz domestizierter Haus- und Nutztiere als Versuchstiere zwar teurer, arbeitsintensiver bzw. zeitaufwendiger und ethisch oft weniger akzeptiert, aber häufig biologisch relevanter. Die historisch gewachsenen und noch immer existierenden Barrieren zwischen der ehemals eher landwirtschaftlich orientierten Forschung an Haus- und Nutztieren und der biomedizinischen Forschung der Humanmedizin ist nicht mehr zeitgemäß. Auf der Suche nach dem geeignetsten Tiermodell für eine definierte Fragestellung bedarf eine moderne Biowissenschaft im Sinne des One-Health-Konzeptes der kompetenten Zusammenarbeit zwischen Human- und Veterinärmedizin sowie der interdisziplinären Kommunikation und Kooperation.

Schlüsselwörter: Nutztiere als Versuchstiere, alternative Tiermodelle, One-Health-Konzept, 3R-Prinzip

Large animal models are instrumental for modern interdisciplinary biomedical research. For use in translational medicine and as comparative models, these models offer the distinctive opportunity to generate results with high biological relevance and, in various instances, even of dual use in a sense that they foster improvement of human as well as animal health. Although in good agreement with the 3R concept and the requirements of animal welfare, the experimental use of pet animals and livestock often receives low ethical acceptance. Furthermore, large animal models are expensive, laborious and time-consuming compared to laboratory animals. Nevertheless, the choice of an animal species to be used as a model should be primarily based on the biological relevance according to the current state of knowledge instead of convenience and reduced cost. It is time to overcome the historical barriers between research in human medicine versus agricultural and veterinary medicine. In modern biomedical research, the 'one health' concept requires interdisciplinary collaboration and communication in order to develop and to exploit the most relevant animal species as a model for the particular questions to be answered.

Keywords: large animals as models, alternative animal models, livestock models, One Health concept, 3R principles

Tiermodelle im Trend der Zeit

In der biomedizinischen Forschung sind Tiermodelle integrale Bestandteile eines komplexen interdisziplinären Methoden-Netzwerks. Zur Verifizierung von in vitro oder in silico erarbeiteten Hypothesen stellen sie ein unersetzbares Bindeglied zwischen Grundlagenforschung und der klinischen Umsetzung neuer Erkenntnisse im Sinne von Prophylaxe, Therapie oder Bekämpfung von Erkrankungen bei Mensch und Tier dar.

Seit Jahrzehnten wird weltweit der Begriff ‚Tiermodelle‘ in der biomedizinischen Forschung fast synonym für murine Modelle verwendet (Reynolds et al. 2009). Der überwiegende Einsatz von Mäusen in biologischen Modellen wird mit geringen Kosten für Haltung und Fütterung, dem einfachen Handling der Tiere, kurzen Reproduktionszeiten mit einer hohen Anzahl an Nachkommen, der Verfügbarkeit vieler immunologischer Test-Kits bzw. molekularbiologischer Tools und insbesondere mit der genetischen Manipulierbarkeit und Standardisierung dieser Tierart begründet.

Auch die alljährliche Versuchstierstatistik Deutschlands (Tab. 1) belegt, dass gegenwärtig nur etwa 1 % aller Versuchstiere den domestizierten Tierarten (landwirtschaftliche Nutztiere, Carnivoren inkl. Hund, Katze) zuzuordnen sind. Dies war keineswegs immer so. Dass in der Vergangenheit außergewöhnliche und wegweisende Fortschritte der Biomedizin in komplexeren Modellen als der Maus erzielt wurden, belegen nicht zuletzt 17 Nobelpreise – verliehen an Wissenschaftler, die Rinder, Pferde, Schafe, Schweine oder Geflügel als biomedizinische Modelle nutzten. Bezieht man in diese Betrachtung zusätzlich die Tierart Kaninchen ein, da letztere in der Tierschutz-Nutztierhaltungsverordnung als Nutztier gelistet ist, so erhöht sich die Zahl der Nobelpreise sogar auf 24 (Tab. 2).

Die Sinnhaftigkeit des weitreichenden Einsatzes von Mäusen in der medizinischen Forschung wird seit ca. 15 Jahren zunehmend hinterfragt, wobei insbesondere die biologische Relevanz und Validität zahlreicher muriner Modelle in Frage gestellt werden und dieser Ansatz als zu reduktionistisch angemahnt wird (Tab. 3). Auch die genetische Homogenität von speziell ‚designten‘ Mausstämmen wird zunehmend kritisch gesehen, denn die Wahrscheinlichkeit für falsch positive Ergebnisse steigt erheblich, wenn die Befunde aus kleinen Stichproben einer homogenen Grundgesamtheit resultieren (Holman et al. 2016). Die tatsächliche biologische Variabilität in heterogenen Populationen von Mensch und Tier wird in homogenen Modellen deutlich unterschätzt.

Zugleich steigt in Wissenschaftlerkreisen das Interesse an alternativen Modellen. Seit etwa zehn Jahren erhöht sich die Anzahl diesbezüglicher Publikationen kontinuierlich. Fand man im Jahre 1990 unter dem Suchbegriff

‚large animal model*‘ nur ganze 15 Artikel in der Datenbank PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/>), so beträgt die Anzahl der gefunden Treffer zum selben Suchbegriff mittlerweile ca. 300 pro Jahr (Abb. 1).

Dieser Beitrag ist eine Einführung in die Thematik ‚Großtiermodelle‘. Er erhebt nicht den Anspruch, alle Tiermodelle, die derzeit in größeren Tierarten bzw. landwirtschaftlichen Nutztieren zum Fortschritt medizinischer und veterinärmedizinischer Forschung beitragen, umfassend zu würdigen. Vielmehr greift er Aspekte auf, die übergreifend auf ‚alternative Tiermodelle‘ zutreffen.

Relevanz und Chancen von Großtiermodellen

Betrachtet man die Interaktionen zwischen Tieren, Menschen und der Umwelt mit Blick auf die Herausforderungen der heutigen Zeit (Klimawandel, globaler Handel, weltumspannender Reiseverkehr, immer engeres Zusammenleben von Mensch und Tier u. v. m.), so wird schnell klar, dass die traditionellen Grenzen zwischen Human- und Veterinärmedizin zunehmend verschwimmen und einem gemeinsamen Konzept von ‚one medicine – one science‘ weichen müssen (Michell 2005, Travis et al. 2014). Aus Sicht der Infektionsmedizin wächst die Bedeutung neuer Erkrankungsrisiken für Mensch und Tier sowie von wechselseitig übertragbaren Zoonosen. Auch ‚life-style‘-assoziierte Erkrankungen, wie Diabetes, Obesitas, Tumoren und Allergien betreffen nicht nur den Menschen, sondern zunehmend auch eng mit den Menschen zusammenlebende Spezies. Aus der modernen Tierhaltung resultieren weitere Fragestellungen, die gleichermaßen eine Relevanz für die Landwirtschaft selbst wie auch für biomedizinische Forschungsrichtungen haben (Ireland et al. 2008, Reynolds et al. 2009). So sind landwirtschaftliche Nutztiere als ‚komparative Modelle‘ in zahlreichen Forschungsrichtungen von Nutzen (z. B. Ernährung und Stoffwechsel, postnatale Entwicklung und Altersforschung, Epigenetik und Umweltfaktoren, Neurobiologie, Orthopädie). Betrifft eine zu bearbeitende Erkrankung allerdings primär eine Tierart, so ist in der Veterinärmedizin allgemein anerkannt, dass diese Spezies zugleich Zieltier als auch Versuchstier darstellt. Die Tabellen 4 und 5 vermitteln einen Eindruck, für welche medizinischen Fragestellungen Großtiermodelle in den letzten Jahren relevant geworden sind.

Modelle mit transgenen bzw. genetisch homogenen Mäusen haben ihre Bedeutung im Bereich der Grundlagen- bzw. präklinischen Forschung. Alternative Tiermodelle mit größeren Tierarten besitzen dagegen herausragende Vorteile für die translationale Medizin. Die genetische Heterogenität der Versuchstiere ist dabei durchaus

TABELLE 1: In Deutschland amtlich erfasste Versuchstierzahlen 2007–2016 (Quelle: Homepage BMEL; die Zahlen für 2017 lagen bei Drucklegung noch nicht vor)

| | | 2007 | 2008 | 2009 | 2010 | 2011 | 2012 | 2013 | 2014 | 2015 | 2016 |
|--|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|------|
| Versuchstiere insgesamt | Mio. | 2,61 | 2,69 | 2,79 | 2,86 | 2,91 | 3,08 | 3,00 | 3,31 | 2,75 | 2,80 |
| davon | | | | | | | | | | | |
| ‚typische‘ Labortiere ¹ | % | 85,7 | 89,3 | 89,5 | 88,8 | 88,1 | 90,7 | 90,3 | 72,0 | 89,8 | 85,7 |
| Carnivoren ² | % | 0,23 | 0,21 | 0,19 | 0,15 | 0,12 | 0,13 | 0,14 | 0,10 | 0,14 | 0,11 |
| landwirtschaftliche Nutztiere ³ | % | 1,00 | 0,92 | 0,71 | 0,80 | 0,81 | 0,83 | 0,73 | 0,59 | 0,68 | 1,03 |

¹ Mäuse, Ratten, Meerschwein, Hamster, andere Nager, Kaninchen

² Hunde, Katzen, andere Carnivoren

³ Schweine, Rinder, Schafe, Ziegen, Pferde/Equiden

TABELLE 2: *Tierversuche mit landwirtschaftlichen Nutztieren als Grundlage für Nobelpreise (nach Küsters und Geursen, 1993)*

| Jahr | Wissenschaftler | Tierart | Forschungsthematik |
|------|---|-----------------------------------|--|
| 1905 | Robert Koch | Rind, Schaf | Untersuchungen zur Pathogenese der Tuberkulose |
| 1906 | Camillo Golgi | Pferd, Hund | Charakterisierung des Zentralnervensystems |
| 1913 | Charles Richet | Hund, Kaninchen | Mechanismen der Anaphylaxie |
| 1919 | Jules Bordet | Pferd, Kaninchen, Meerschweinchen | Immunitätsmechanismen |
| 1923 | Frederik Banting, John James Rickard Macleod | Hund, Kaninchen, Fisch | Entdeckung des Insulins und des Diabetes-Mechanismus |
| 1928 | Charles Nicolle | Schwein, Affe, Ratte, Maus | Pathogenese von Typhus |
| 1929 | Christiaan Eijkman, Frederick Gowland Hopkins | Huhn | Entdeckung antineuritische und wachstumsstimulierende Vitamine |
| 1939 | Gerhard Domagk | Kaninchen, Maus | Antibakterielle Wirkung von Prontosil |
| 1943 | Henrik Dam, Edward Adelbert Doisy | Hund, Katze, Küken, Ratte, | Entdeckung der Wirkung des Vitamins K |
| 1950 | Edward Calvin Kendall, Philipp Showalter Hench, Tadeus Reichstein | Rind | Antiarthritische Wirkung von Nebennierenhormonen |
| 1955 | Hugo Theorell | Pferd | Art und Wirkungsmechanismus oxidativer Enzyme |
| 1957 | Daniel Bovet | Hund, Kaninchen | Herstellung von synthetischem Curare, Wirkung auf Gefäße und glatte Muskulatur |
| 1960 | Franc Macfarlane Burnet, Peter Brian Medawar | Kaninchen | Verständnis der erworbenen Immuntoleranz |
| 1966 | Francis Payton Rous, Charles Brenton Huggins | Huhn, Kaninchen, Ratte | Tumorverursachende Viren und hormonelle Krebsbehandlung |
| 1967 | Haldan Keffer Hartline, Ragnar Granit, George Wald | Huhn, Kaninchen, Fisch, Krebs | Primäre physiologische und chemische Vorgänge beim Sehen |
| 1971 | Earl Wilbur Sutherland | Leber von Säugetieren | Wirkungsmechanismen von Hormonen |
| 1972 | Gerald M. Edelman | Kaninchen, Meerschweinchen | Chemischer Aufbau von Antikörpern |
| 1973 | Karl von Frisch, Konrad Lorenz, Nikolaas Tinbergen | Vogel, Biene | Aufbau sozialer Verhaltensmuster bei Tieren |
| 1974 | Christian de Duve, George Emil Palade, Albert Claude | Huhn, Ratte, Meerschweinchen, | Struktureller und funktioneller Zellaufbau |
| 1975 | David Baltimore, Renato Dulbecco, Howard M Temin | Pferd, Huhn, Affe, Maus | Wechselwirkung zwischen Tumoviren und Genmaterial |
| 1977 | Roger Charles Luis Guillemin, Andrew Victor Schally, Rosalin Susann Yalow | Schaf, Schwein | Hypothalamus-Hormone |
| 1979 | Allan Mcleod Cormack, Godfrey Hounsfield | Schwein | Entwicklung der computerunterstützten Tomographie (CAT Scan) |
| 1982 | Sune Bergström, Bengt Ingemar Samuelsson, John Robert Vane | Widder, Hase, Meerschweinchen | Entdeckung von Prostaglandinen |
| 1985 | Michael Stuart Brown, Joseph L Goldstein | Kaninchen, Ratte | Behandlung von Herzkrankheiten durch Erforschung des Cholesterinstoffwechsels |

TABELLE 3: *Defizite in der Übertragbarkeit von Forschungsergebnissen, die aus murinen Tiermodellen resultieren*

| Argumente | Literaturquellen |
|--|--|
| Reduktionismus (zu starke Vereinfachung der biologischen Komplexität) | Walker 2007 Rogers et al. 2008 |
| Biologische Irrelevanz (Übertragbarkeit der Ergebnisse auf die Situation im Menschen ist nicht gegeben) | Persson 2002 Coleman 2003 Hein und Griebel 2003 Elferink und Beuers 2009 Martinez-Olondris et al. 2010 |
| • deutliche Unterschiede in der Entzündungsantwort | Jawien und Korbust 2010 Seok et al. 2013 |
| • immunologische Unterschiede | Haley 2003 Mestas und Hughes 2004 Mutwiri 2012 |
| • anatomische und physiologische Unterschiede (hier: am Beispiel der Lunge) | Couraux et al. 2005 Kirschvink und Reinhold 2008 Papst 2008 |
| • genetische Unterschiede | Church et al. 2009 Graphodatsky et al. 2011 |
| • Mäuse sind keine natürlichen Wirte für zahlreiche Infektionserreger | Van Rhijn et al. 2008 Coers et al. 2009 Craig et al. 2012 |
| • Mäuse sind aufgrund der kurzen Lebenszeit ungeeignet als Modelle für chronische Erkrankungen und persistente Infektionen | Kraft 2000 Kirschvink und Reinhold 2008 |

als Vorteil anzusehen, da somit eine biologisch relevante Variabilität widergespiegelt wird. Die Vorteile und Chancen von Großtiermodellen lassen sich wie folgt zusammenfassen:

- Spontan bei Tieren auftretende Infektionen oder Erkrankungen stellen ‚natürliche Modelle‘ dar, aus denen wertvolle spezieübergreifende Erkenntnisse bezüglich Ätiologie, Pathogenese und Therapieoptionen gewonnen werden können (Ferguson 2014).
- Modelle an domestizierten Tieren bzw. landwirtschaftlich genutzten Tieren bieten insbesondere auch dann entscheidende Vorteile und Chancen, wenn Forschungsansätze verfolgt werden, für die sich kurzlebige Nager oder artifizielle Wirte weniger gut oder gar nicht eignen. Infolge des geringen Lebensalters sind Mäuse (und andere Labornager) nicht geeignet, komplexe Mechanismen von chronischen Erkrankungen aufzuklären, deren Manifestation den Zeitraum von Jahren umfasst. Die längere Lebensdauer von größeren Säugetieren erlaubt längerfristige Beobachtungszeiträume, was von Vorteil für die ganzheitliche Betrachtung von Krankheitsverläufen bei Mensch und Tier ist, die mit den Phänomenen von Persistenz und Chronizität verbunden sind.

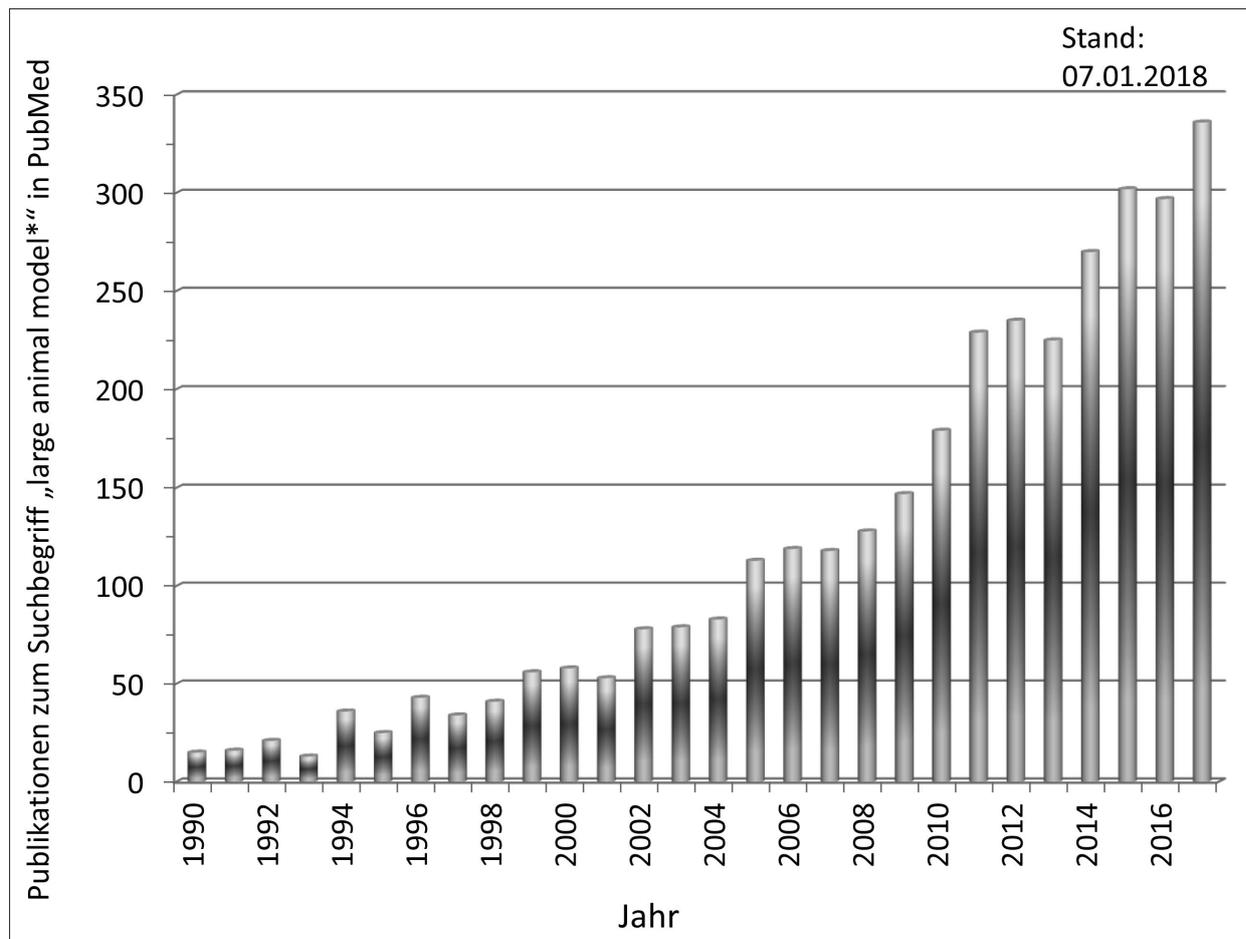


ABBILDUNG 1: Anzahl der unter dem Suchbegriff „large animal model*“ in ‚PubMed‘ aufgefundenen Artikel (Stand 07.01.2018).

- Komplexe Modelle mit hoher biologischer Relevanz sind auch dann von unschätzbarem Wert, wenn Organfunktionen bzw. funktionelle Zusammenhänge zwischen Organsystemen zu erfassen sind oder wenn Krankheitsverläufe ganzheitlich betrachtet werden sollen. Dies kann zum Beispiel maternal-fetale Interaktionen oder die Entwicklung der immunologischen Kompetenz während der fetalen Ontogenese betreffen.
- Im translationalen Sinne haben sich diverse Nutztiermodelle auch als sehr geeignet erwiesen, um komplexe pathophysiologische Zusammenhänge bzw. Erreger-Wirt-Interaktionen im Zusammenhang mit für Mensch und Tier gleichsam relevanten Infektionen aufzuklären und um die Wirksamkeit von Therapieoptionen zu evaluieren.

Auch moderne Forschungsansätze zur genetischen Modifikation von Tieren bzw. zum Gentransfer sind zwischenzeitlich für landwirtschaftliche Nutztiere, vorwiegend Schweine, in der Versuchstierkunde und Biomedizin fest etabliert (Cunningham et al. 2002, Walters et al. 2017). Der potenzielle Nutzen transgener Schweine wird unter anderem darin gesehen, dass relevante In-vivo-Modelle etabliert werden können, mit deren Hilfe komplexe pathophysiologische Funktionen aufgeklärt, Biomarker identifiziert und neue Therapieansätze getestet werden können (Bähr und Wolf 2012). Ein sehr gut dokumentiertes Beispiel ist das porzine Modell für Mukoviszidose bzw. zystische Fibrose (CF,

cystic fibrosis). Hierbei ist die der Krankheit zugrunde liegende genetisch bedingte Störung im Chlorid-Transport so exakt im Schwein nachgebildet worden, dass der für CF-Patienten typische Phänotyp der Erkrankung auch im porzinen Modell reproduzierbar ist. Das Modell steht für die Bearbeitung zahlreicher Fragestellungen zum Nutzen der humanen Patienten, inklusive gentherapeutischer Ansätze, zur Verfügung (Ballard et al. 2016, Lavelle et al. 2016, Meyerholz 2016, Rogers et al. 2008, Yan et al. 2015).

Weitere Beispiele transgener porziner Modelle sind u. a. solche für verschiedene Tumorarten, Muskeldystrophie und -atrophie, Hämophilie A, autosomale Nierenerkrankungen, diverse Augenerkrankungen wie Retinitis pigmentosa oder Retina-Dystrophie, Alzheimer-Erkrankung, kardiovaskuläre Erkrankungen und verschiedene Formen von Diabetes mellitus (Flisikowska et al. 2014, Prather et al. 2013). Durch die Münchener Midi Schweine Biobank wird einem europaweiten Konsortium die Nutzung von Organen eines genetisch veränderten Schweinediabetes-Modells ermöglicht (Blutke et al. 2017).

Die Herstellung xenogener Zellen, Gewebe, Organe in genetisch modifizierten Schweinen und die kürzlich beschriebene Inaktivierung des endogenen Schweine-Retrovirus mittels CRISPR-Cas9 ermöglichen neue Optionen für die Transplantationsmedizin (Niu et al. 2017). Weitere Herausforderungen bestehen in der Überwindung anderer humanpathogener Viruserkrankungen des Schweins und in der Verhinderung der Abstoßungs-

TABELLE 4: Beispiele relevanter aktueller translationaler Großtiermodelle für nicht infektiöse Fragestellungen

| Problemfeld beim Menschen | Tierart | Medizinisches Problem | Referenzen |
|--|--|---|--|
| Atemwegserkrankungen | Katze, Schaf, Pferd, Hund | (allergisches) Asthma, chronisch-obstruktive Bronchitis | Barrett et al. 2003 Abraham 2008 Kirschvink und Reinhold 2008 Reinero et al. 2009 Kirschvink und Leemans 2011 Leclere et al. 2011 Royer et al. 2013 Bullone und Lavoie 2015 |
| Augenerkrankungen | Katze, Hund, Pferd | Retinitis pigmentosa, intraoculare Neoplasie, Katarakt, Uveitis, Glaukom | Deeg et al. 2008 Zeiss 2013 |
| Epilepsie | Hund | | Potschka et al. 2013 |
| Gastrointestinal-Trakt | Schwein | Mikrobiota, Ernährungsregimes, Probiotika, Erkrankungen, Therapieoptionen | Zhang et al. 2013 Yin et al. 2017 |
| Gentherapie | Hund | Leukozyten-Adhäsions-Defizienz Muskeldystrophie Auge: degenerative Retinopathie, Achromatopsie (Farbenblindheit) | Nowend et al. 2011 |
| Herz-Kreislauf-Erkrankungen | Schaf, Schwein, Hund | Hypertonie, Atherosklerose, Thrombose, Herzinsuffizienz, regenerative Therapie | Halapas et al. 2008 Gandolfi et al. 2011 Vilahur et al. 2011 Shim et al. 2016 Rothman et al. 2017 |
| Immunsystem-Dysfunktionen | Rind | Suppression unter Stress-Einfluss | Menge und Nystrom 2008 |
| maternal-fetale Interaktionen, fetale Programmierung | Hund, Schaf | allergische Sensibilisierung, Atopie, Neurophysiologie, maternalen Stress, zentrales Controlling | Barrett et al. 2003 Frasch et al. 2007 Rakers et al. 2013 Royer et al. 2013 |
| neurodegenerative Erkrankungen | Katze | Pathogenese, Therapie | Wang et al. 2007 |
| orthopädische und rheumatologische Erkrankungen, Erkrankungen des Skeletts | Schaf, Ziege, Rind, Hund, Schwein, Pferd | Arthropathien, Erkrankungen von Sehnen und Bändern, Osteoarthritis, Frakturen, genetisch bedingte Erkrankungen des Stützapparates, regenerative Prozesse, chirurgische Interventionen | Agerholm 2008 Thompson et al. 2008 Innes und Clegg 2010 Schneider-Wald et al. 2013 Pobloth et al. 2018 |
| Stoffwechsel-Erkrankungen | Schwein, Katze | Adipositas, Obesitas, metabolisches Syndrom, Diabetes mellitus Typ 2, Co-Morbiditäten | Gerrity et al. 2001 Henson und O'Brien 2006 Spurlock und Gabler 2008 |
| Tumoren, Karzinome | Schwein, Huhn, Hund | Pathogenese, Diagnostik, Biomarker, Therapie | Henry und Bryan 2013 Johnson und Giles 2013 Charepalli et al. 2017 |

reaktion. Hier sind zukünftig weitere genetische Modifikationen erforderlich, um die Xenotransplantation für den Menschen zum Erfolg zu führen (Denner 2017b). Die Forschung zur mikrobiologischen Sicherheit von Xenotransplantationen lässt auch neue Ansätze zur Verbesserung der Lebensmittelsicherheit und der Tiergesundheit erwarten und trägt damit dem One Health Gedanken Rechnung (Denner 2017a).

Alternative Modelle an größeren Tierarten stehen im Einklang mit dem 3R-Prinzip

Das 3R-Prinzip nach Russel und Burch (1959) steht für das Ziel, Versuchstierzahlen zu reduzieren und die Belastungen für Versuchstiere zu vermindern. Hierbei stehen R-R-R für ‚replacement‘ (Vermeidung), ‚refinement‘ (Verfeinerung) und ‚reduction‘ (Verringerung).

Intraindividuelle Verlaufsuntersuchungen reduzieren die biologische Variabilität der Ergebnisse

Die biologische Streuung von in Tierexperimenten messbaren Kenngrößen setzt sich aus der intra- und der interindividuellen Variabilität zusammen. Im Allgemeinen gilt für physiologische Kenngrößen, dass intraindividuelle Messwertschwankungen nur etwa 25–30 %

der Gesamtvariabilität ausmachen. Die interindividuelle Variabilität physiologischer Parameter, die beim Vergleich zwischen verschiedenen Individuen relevant wird, ist hingegen um das drei- bis vierfache höher. Je mehr unterschiedliche Tiergruppen also in einem Versuchsvorhaben eingesetzt werden müssen, desto höher ist die biologisch bedingte Variabilität der Ergebnisse. Dies hat zur Folge, dass wiederum die Anzahl der Einzeltiere pro Untersuchungsgruppe erhöht werden muss, um zu statistisch abgesicherten Aussagen zu kommen. Das experimentelle Arbeiten mit größeren Tierarten bietet die außerordentliche Chance, individuelle Verlaufsuntersuchungen und das wiederholte Gewinnen biologischer Proben an ein und demselben Individuum durchzuführen. Somit können biologische Parameter in ihrer intraindividuellen Dynamik beurteilt und auf vor der experimentellen Intervention erhobene Basiswerte normalisiert werden. In diesem Studiendesign haben interindividuelle Streuungen nur minimalen Einfluss und die Anzahl der für einen Versuchsansatz erforderlichen Tiere kann aus statistischer Sicht gering gehalten werden.

Paralleluntersuchungen sind innerhalb eines Tieres möglich und reduzieren die Anzahl der Versuchstiere.

Labortiermodelle erlauben in der Regel keine Paralleluntersuchungen von funktionellen, entzündlichen und

TABELLE 5: Beispiele relevanter aktueller translationaler Großtiermodelle für infektiöse Fragestellungen

| Infektionen beim Menschen | Tierart | Medizinisches Problem | Referenzen |
|---|---------------------------------|---|--|
| Populations-Epidemiologie | Herdentiere (z. B. Rind, Schaf) | Dynamik der Ausbreitung von Infektionen in Populationen | Lanzas et al. 2010 |
| Infektionskrankheiten allgemein | Schwein, Schaf, Rind | systemische und lokale virale oder bakterielle Infektionen, Entwicklung von Vakzinen oder Immunstimulanzien | Meurens et al. 2012 Gerdtts et al. 2015 |
| Chlamydien (akute respiratorische Infektion mit z. T. zoonotischem Potenzial) <i>C. psittaci</i> , <i>C. suis</i> | Rind (Kalb), Schwein | Pathogenese, Ausscheidung und Transmission, Therapieoptionen | Reinhold et al. 2012 Ostermann et al. 2013a, b, 2014 Knittler et al. 2014 Prohl et al. 2015a, b |
| Chlamydien (chronisch-rekurrierende Infektionen) | Rind (Kalb), Pferd | Pathogenese | Jaeger et al. 2007 Reinhold et al. 2008 Theegarten et al. 2008 |
| infektiöse Immundefizienz (HIV) | Katze (FIV) | Pathogenese, Entwicklung von Therapieoptionen | Fletcher et al. 2011 |
| gastro-intestinale Infektionen z. B. <i>Escherichia coli</i> , Noroviren, Rotaviren | Rind (Kalb), Schwein | Pathogenese, Impfstoff-Entwicklung | Menge et al. 2004 Souza et al. 2008 Wang et al. 2010 Zhang et al. 2014 Hamm et al. 2016 Seo et al. 2018 |
| Leukämie-Virus | Hund, Schaf, Rind | Pathogenese, Therapie | Merimi et al. 2009 Thakar et al. 2009 Suter et al. 2011 |
| Milzbrand | Schwein | chronische Verlaufsform | Goossens 2009 |
| Mykobakterien des Tuberkulose-Komplexes (MTC, z. B. <i>M. tuberculosis</i>) | Rind (<i>M. bovis</i>) | Pathogenese, Pathologie, Latenzstadium, Immunantwort | Van Rhijn et al. 2008 |
| atypische Mykobakterien (z. B. <i>M. avium</i> , diverse Subspezies) | Schaf, Ziege | Pathogenese, Pathologie, Immunantwort | Begg et al. 2005 Köhler et al. 2015 Schinköthe et al. 2016a, b |
| <i>Pseudomonas aeruginosa</i> | Schaf, Schwein | Pathogenese, Therapie | Collie et al. 2013 Chevaleyre et al. 2016 |
| Respiratorisches Syncytial Virus (hRSV) | Rind (Kalb; bRSV) | Pathogenese, Pathologie, Immunantwort, Impfstrategien | Otto et al. 1996 Gershwin 2012 |
| Sepsis, septischer Schock | Schaf, Schwein | <i>Staphylococcus aureus</i> -Endotoxin-induziertes Organversagen, Testung von Therapie-Optionen | Sadowitz et al. 2011 Soerensen et al. 2013 Chalkias et al. 2015 |
| sexuell übertragbare (uro-genitale) Infektionen | Schwein | Pathogenese, Prophylaxe, Therapie | Vanrompay et al. 2006 Käser et al. 2017 |

morphologisch-strukturellen Veränderungen an einem Tier. Außerdem kann biologisches Probenmaterial in ausreichender Menge oft nur gewonnen werden, wenn die Probengewinnung mit der Euthanasie des zu beprobenden Tieres verbunden ist. Somit sind für unterschiedliche Untersuchungsziele jeweils separate Tiergruppen nötig. Im Gegensatz dazu ist es an größeren Tierarten möglich, verschiedene funktionelle Kenngrößen *in vivo* zu erfassen, gleichzeitig biologisches Probenmaterial zu gewinnen und strukturelle Veränderungen mittels bildgebender Verfahren zu quantifizieren. Somit können innerhalb eines Organismus unterschiedliche biologische Parameter auf gegenseitige Interaktionen geprüft und im systembiologischen Zusammenhang betrachtet werden.

Die Praktikabilität identischer diagnostischer Verfahren bei Tier und Mensch erleichtert die Übertragbarkeit von Ergebnissen.

Funktionsdiagnostische Untersuchungen auf Ebene der Organsysteme sind durch die geringe Körpergröße von Mäusen limitiert. An Tieren mit zum Menschen vergleichbarer Körpermasse (z. B. Kälber, Schweine, Schafe) sind viele Verfahren aus der humanmedizinischen Diagnostik direkt anwendbar. Somit können im Tiermodell identische Funktionsparameter erhoben werden wie auch am humanen Patienten, was eine

direkte Vergleichbarkeit der Ergebnisse ermöglicht. Sind die Verfahren vorzugsweise nicht-invasiv und an trainierten wachen Tieren praktikabel, so wird auch dem Tierschutzgedanken und dem ‚refinement‘ weitestgehend entsprochen.

Conflict of interest

Es bestehen keine geschützten, finanziellen, beruflichen oder anderen persönlichen Interessen an einem Produkt, Service und/oder einer Firma, welche die im oben genannten Manuskript dargestellten Inhalte oder Meinungen beeinflussen könnten.

Ethical approval

Da es sich um eine Übersicht handelt, war kein ethisches Votum nötig.

Funding

Keine externe Finanzierung.

Authors contribution

Alle Autoren trugen zu gleichen Teilen zur Erstellung des Manuskriptes bei. (All authors contributed equally.)

Literatur

- Abraham WM (2008):** Modeling of asthma, COPD and cystic fibrosis in sheep. *Pulm Pharmacol Ther* 21(5): 743–754.
- Agerholm JS (2008):** Inherited disorders of ruminants: the sheep as a model of disease in humans. *Vet J* 177: 305–306.
- Bähr A, Wolf E (2012):** Domestic animal models for biomedical research. *Reprod Domest Anim* 47 Suppl 4: 59–71.
- Ballard ST, Evans JW, Drag HS, Schuler M (2016):** Pathophysiologic Evaluation of the Transgenic Cftr “Gut-Corrected” Porcine Model of Cystic Fibrosis. *Am J Physiol Lung Cell Mol Physiol*. doi: 10.1152/ajplung.00242.2016.
- Barrett EG, Rudolph K, Bowen LE, Bice DE (2003):** Parental allergic status influences the risk of developing allergic sensitization and an asthmatic-like phenotype in canine offspring. *Immunology* 110: 493–500.
- Begg DJ, O’Brien R, Mackintosh CG, Griffin JF (2005):** Experimental infection model for Johne’s disease in sheep. *Infect Immun* 73(9): 5603–5611.
- Blutke A, Renner S, Flenkenthaler F, Backman M, Haesner S, Kemter E, Ländström E, Braun-Reichhart C, Albl B, Streckel E, Rathkolb B, Prehn C, Palladini A, Grzybek M, Krebs S, Bauersachs S, Bähr A, Brühshwein A, Deeg CA, De Monte E, Dmochewitz M, Eberle C, Emrich D, Fux R, Groth F, Gumbert S, Heitmann A, Hinrichs A, Keßler B, Kurome M, Leipzig-Rudolph M, Matiassek K, Öztürk H, Otzdorff C, Reichenbach M, Reichenbach HD, Rieger A, Rieseberg B, Rosati M, Saucedo MN, Schleicher A, Schneider MR, Simmet K, Steinmetz J, Übel N, Zehetmaier P, Jung A, Adamski J, Coskun Ü, Hrabě de Angelis M, Simmet C, Ritzmann M, Meyer-Lindenberg A, Blum H, Arnold GJ, Fröhlich T, Wanke R, Wolf E (2017):** The Munich MIDY Pig Biobank - A unique resource for studying organ crosstalk in diabetes. *Mol Metab* 6(8): 931–940.
- Bullone M, Lavoie JP (2015):** Asthma “of horses and men” - how can equine heaves help us better understand human asthma immunopathology and its functional consequences? *Mol Immunol* 66(1): 97–105.
- Chalkias A, Spyropoulos V, Koutsovasilis A, Papalois A, Kouskouni E, Xanthos T. (2015):** Cardiopulmonary Arrest and Resuscitation in Severe Sepsis and Septic Shock: A Research Model. *Shock* 43(3): 285–291.
- Charepalli V, Reddivari L, Radhakrishnan S, Eriksson E, Xiao X, Kim SW, Shen F, Vijay-Kumar M, Li Q, Bhat VB, Knight R, Vanamala JKP (2017):** Pigs, Unlike Mice, Have Two Distinct Colonic Stem Cell Populations Similar to Humans That Respond to High-Calorie Diet prior to Insulin Resistance. *Cancer Prev Res (Phila)* 10(8): 442–450.
- Chevaleyre C, Riou M, Brea D, Vandebrouck C, Barc C, Pezant J, Melo S, Olivier M, Delaunay R, Boulesteix O, Berthon P, Rossignol C, Burlaud Gaillard J, Becq F, Gauthier F, Si-Tahar M, Meurens F, Berri M, Caballero-Posadas I, Attucci S (2016):** The Pig: A Relevant Model for Evaluating the Neutrophil Serine Protease Activities during Acute *Pseudomonas aeruginosa* Lung Infection. *PLoS One* 11: e0168577.
- Church DM, Goodstadt L, Hillier LW, Zody MC, Goldstein S, She X, Bult CJ, Agarwala R, Cherry JL, DiCuccio M, Hlavina W, Kapustin Y, Meric P, Maglott D, Birtle Z, Marques AC, Graves T, Zhou S, Teague B, Potamousis K, Churas C, Place M, Herschleb J, Runnheim R, Forrest D, Amos-Landgraf J, Schwartz DC, Cheng S, Lindblad-Toh K, Eichler EE, Ponting CP; Mouse Genome Sequencing Consortium (2009):** Lineage-specific biology revealed by a finished genome assembly of the mouse. *PLoS Biol* 7(5): e1000112.
- Coers J, Starnbach MN, Howard JC (2009):** Modeling Infectious Disease in Mice: Co-Adaptation and the Role of Host-Specific IFN γ Responses. *PLoS Pathog* 5(5): e1000333.
- Coleman RA (2003):** Of mouse and man - what is the value of the mouse in predicting gene expression in humans? *Drug Discov Today* 8: 233–235.
- Collie D, Govan J, Wright S, Thornton E, Tennant P, Smith S, Doherty C, McLachlan G (2013):** A lung segmental model of chronic *Pseudomonas* infection in sheep. *PLoS One* 8(7): e67677.
- Coraux C, Hajj R, Lesimple P, Puchelle E (2005):** In vivo models of human airway epithelium repair and regeneration. *Eur Respir Rev* 14: 131–136.
- Craig AG, Grau GE, Janse C, Kazura JW, Milner D, Barnwell JW, Turner G, Langhorne J (2012):** The Role of Animal Models for Research on Severe Malaria. *PLoS Pathog* 8(2): e1002401.
- Cunningham S, Meng QH, Klein N, McAnulty RJ, Hart SL (2002):** Evaluation of a porcine model for pulmonary gene transfer using a novel synthetic vector. *J Gene Med* 4: 438–446.
- Deeg CA, Hauck SM, Amann B, Pompetzki D, Altmann F, Raith A, Schmalzl T, Stangassinger M, Ueffing M (2008):** Equine recurrent uveitis--a spontaneous horse model of uveitis. *Ophthalmic Res* 40(3-4): 151–153.
- Denner J (2017a):** Paving the Path toward Porcine Organs for Transplantation. *N Engl J Med* 377(19): 1891–1893.
- Denner J. (2017b):** Xenotransplantation - A special case of One Health. *One Health* 3: 17–22.
- Elferink RO, Beuers U (2009):** Are pigs more human than mice? *J Hepatol* 50: 838–841.
- Ferguson DC (2014):** Animal Models and Better Understanding of “One Medicine”. *Vet Sci* 1: 3–4.
- Flisikowska T, Kind A, Schnieke A (2014):** Genetically modified pigs to model human diseases. *J Appl Genet* 55(1): 53–64.
- Fletcher NE, Meeker RB, Hudson LC, and Callanan JJ (2011):** The neuropathogenesis of feline immunodeficiency virus infection: barriers to overcome. *Vet J* 188: 260–269.
- Frasch MG, Muller T, Wicher C, Weiss C, Lohle M, Schwab K, Schubert H, Nathanielsz PW, Witte OW, Schwab M (2007):** Fetal body weight and the development of the control of the cardiovascular system in fetal sheep. *J Physiol* 579: 893–907.
- Gandolfi F, Vanelli A, Pennarossa G, Rahaman M, Acocella F, Brevini TA (2011):** Large animal models for cardiac stem cell therapies. *Therigenol* 75(8):1416–1425.
- Gerdtz V, Wilson HL, Meurens F, van Drunen Littel-van den Hurk S, Wilson D, Walker S, Wheler C, Townsend H, Potter AA (2015):** Large animal models for vaccine development and testing. *ILAR J*. 56(1):53–62.
- Gerrity RG, Natarajan R, Nadler JL, Kimsey T (2001):** Diabetes-induced accelerated atherosclerosis in swine. *Diabetes* 50: 1654–1665.
- Gershwin LJ (2012):** Immunology of bovine respiratory syncytial virus infection of cattle. *Comparative immunology, microbiology and infectious diseases* 35: 253257.
- Goossens PL (2009):** Animal models of human anthrax: The Quest for the Holy Grail. *Mol Aspects of Med* 30: 467–480.
- Graphodatsky AS1, Trifonov VA, Stanyon R. (2011):** The genome diversity and karyotype evolution of mammals. *Mol Cytogenet* 4: 22, doi: 10.1186/1755-8166-4-22.

- Halapas A, Papalois A, Stauropoulou A, Philippou A, Pissimis N, Chatzigeorgiou A, Kamper E, Koutsilieris M (2008):** In vivo models for heart failure research. *In Vivo* 22(6): 767–780.
- Haley PJ (2003):** Species differences in the structure and function of the immune system. *Toxicology* 188: 49–71.
- Hamm K, Barth SA, Stalb S, Geue L, Liebler-Tenorio E, Teifke JP, Lange E, Tauscher K, Kotterba G, Bielaszewska M, Karch H, Menge C (2016):** Experimental Infection of Calves with *Escherichia coli* O104:H4 outbreak strain. *Sci Rep* 6: 32812. doi: 10.1038/srep32812.
- Hein WR, Griebel PJ (2003):** A road less travelled: large animal models in immunological research. *Nat Rev Immunol* 3: 79–84.
- Henry CJ, Bryan JN (2013):** Not lost in translation: how study of diseases in our pets can benefit them and us. *Mo Med* 110: 216–219.
- Henson MS, O'Brien TD (2006):** Feline models of type 2 diabetes mellitus. *ILAR journal* 47: 234–242.
- Holman C, Piper SK, Grittner U, Diamantaras AA, Kimmelman J, Siegerink B, Dirnagl U (2016):** Where Have All the Rodents Gone? The Effects of Attrition in Experimental Research on Cancer and Stroke. *PLoS Biol* 14(1): e1002331.
- Innes JF, Clegg P (2010):** Comparative rheumatology: what can be learnt from naturally occurring musculoskeletal disorders in domestic animals? *Rheumatol (Oxford)* 49(6): 1030–1039.
- Ireland JJ, Roberts RM, Palmer GH, Bauman DE, Bazer FW (2008):** A commentary on domestic animals as dual-purpose models that benefit agricultural and biomedical research. *J Anim Sci* 86: 2797–2805.
- Jaeger J, Liebler-Tenorio E, Kirschvink N, Sachse K, Reinhold P (2007):** A clinically silent respiratory infection with *Chlamydia* spp. in calves is associated with airway obstruction and pulmonary inflammation. *Vet Res* 38(5): 711–728.
- Jawien J, Korbut R (2010):** The current view on the role of leukotrienes in atherogenesis. *J Physiol Pharmacol* 61(6): 647–650.
- Johnson PA, Giles JR (2013):** The hen as a model of ovarian cancer. *Nat Rev Cancer* 13: 432–436.
- Käser T, Renois F, Wilson HL, Cnudde T, Gerdt V, Dillon JR, Jungersen G, Agerholm JS, Meurens F (2017):** Contribution of the swine model in the study of human sexually transmitted infections. *Infect Genet Evol* pii: S1567-1348(17)304021. doi: 10.1016/j.meegid.2017.11.022.
- Kirschvink N, Leemans J (2011):** Feline allergic asthma and experimental models: the sky is the limit (Review). *Vet J* 190(1): 9–10.
- Kirschvink N, Reinhold P (2008):** Use of alternative animals as asthma models. *Curr Drug Targets* 8: 470–484.
- Knittler MR, Berndt A, Bocker S, Dutow P, Hanel F, Heuer D, Kagebein D, Klos A, Koch S, Liebler-Tenorio E, Ostermann C, Reinhold P, Saluz HP, Schöfl G, Sehnert P, Sachse K (2014):** *Chlamydia psittaci*: new insights into genomic diversity, clinical pathology, host-pathogen interaction and anti-bacterial immunity. *Int J Med Microbiol* 304: 877–893.
- Köhler H, Soschinka A, Meyer M, Kather A, Reinhold P, Liebler-Tenorio E (2015):** Characterization of a caprine model for the subclinical initial phase of *Mycobacterium avium* subsp. *paratuberculosis* infection. *BMC Vet Res* 11: 74. doi: 10.1186/s12917-015-0381-1.
- Kraft, M (2000):** The role of bacterial infections in asthma. *Clin Chest Med* 21: 301–313.
- Küsters, G Geursen, R (1993):** Gesundheit für Mensch und Tier - Warum Tierversuche noch nötig sind. Piper Verlag, München.
- Lanzas C, Ayscue P, Ivanek R, Gröhn YT (2010):** Model or meal? Farm animal populations as models for infectious diseases of humans. *Nat Rev Microbiol* 8(2): 139–148.
- Lavelle GM, White MM, Browne N, McElvaney NG, Reeves EP (2016):** Animal Models of Cystic Fibrosis Pathology: Phenotypic Parallels and Divergences. *Biomed Res Int* 2016:5258727. doi: 10.1155/2016/5258727.
- Leclere M, Lavoie-Lamoureux A, Lavoie JP (2011):** Heaves, an asthma-like disease of horses. *Respirology* 16(7): 1027–1046.
- Martinez-Olondris P, Rigol M, Torres A (2010):** What lessons have been learnt from animal models of MRSA in the lung? *Eur Respir J* 35: 198–201.
- Menge C, Stamm I, van Diemen PM, Sopp P, Baljer G, Wallis TS, Stevens MP (2004):** Phenotypic and functional characterisation of intraepithelial lymphocytes in a bovine ligated intestinal loop model of enterohaemorrhagic *Escherichia coli* infection. *J Med Microbiol* 53(6): 573–579.
- Menge C and Nystrom EA (2008):** Dexamethasone depletes $\gamma\delta$ T cells and alters the activation state and responsiveness of bovine peripheral blood lymphocyte subpopulations. *J Dairy Sci* 91: 2284–2298.
- Merimi M, Ozkan Y, Cleuter Y, Griebel P, Burny A, Martiat P, Van den Broeke A (2009):** Epigenetics and leukemia: unravelling oncogenic processes in the BLV ovine model. *Front Biosci (Schol Ed)* 1: 154–163.
- Mestas J, Hughes CC (2004):** Of mice and not men: differences between mouse and human immunology. *J Immunol* 172: 2731–2738.
- Meurens F, Summerfield A, Nauwynck H, Saif L, Gerdt V (2012):** The pig: a model for human infectious diseases. *Trends Microbiol* 20: 50–57.
- Meyerholz DK (2016):** Lessons learned from the cystic fibrosis pig. *Theriogenol* 86: 427–432.
- Michell AR (2005):** Comparative clinical science: The medicine of the future. *Vet J* 170: 153–162.
- Mutwiri G (2012):** TLR9 agonists: immune mechanisms and therapeutic potential in domestic animals. *Vet Immunol Immunopathol* 148(1-2): 85–89.
- Niu D, Wei HJ, Lin L, George H, Wang T, Lee IH, Zhao HY, Wang Y, Kan Y, Shrock E, Lasha E, Wang G, Luo Y, Qing Y, Jiao D, Zhao H, Zhou X, Wang S, Wei H, Güell M, Church GM, Yang L (2017):** Inactivation of porcine endogenous retrovirus in pigs using CRISPR-Cas9. *Science* pii: eaan4187.
- Nowend KL, Starr-Moss AN, Murphy KE (2011):** The function of dog models in developing gene therapy strategies for human health. *Mamm Genome* 22(7-8): 476–485.
- Ostermann C, Linde S, Siegling-Vlitakis C, Reinhold P (2014):** Evaluation of pulmonary dysfunctions and acid-base imbalances induced by *Chlamydia psittaci* in a bovine model of respiratory infection. *Multidiscip Respir Med* 9: 10. doi: 10.1186/2049-6958-9-10.
- Ostermann C, Rüttger A, Schubert E, Schroedl W, Sachse K, Reinhold P (2013a):** Infection, Disease, and Transmission Dynamics in Calves after Experimental and Natural Challenge with a Bovine *Chlamydia psittaci* Isolate. *PLoS One* 8 (2013a) 5: e64066.

- Ostermann C, Schroedl W, Schubert E, Sachse K, Reinhold P (2013b):** Dose-dependent effects of *Chlamydia psittaci* infection on pulmonary gas exchange, innate immunity and acute-phase reaction in a bovine respiratory model. *Vet J* 196(3): 351–359.
- Otto P, Elschner M, Reinhold P, Kohler H, Streckert HJ, Philippou S, Werchau H, Morgenroth K (1996):** A model for respiratory syncytial virus (RSV) infection based on experimental aerosol exposure with bovine RSV in calves. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 19: 85–97.
- Pabst R (2008):** Are Animal Models of Asthma Useful? In: Kay AB, Kaplan AP, Bousquet J, Holt PG (Eds) *Allergy and Allergic Diseases*. Blackwell Publishing, Hoboken, 1214–1222.
- Persson CG (2002):** Con: mice are not a good model of human airway disease. *Am J Respir Crit Care Med* 166: 6–7.
- Pobloth AM, Checa S, Razi H, Petersen A, Weaver JC, Schmidt-Bleek K, Windolf M, Tatai AA, Roth CP, Schaser KD, Duda GN, Schwabe P (2018):** Mechanobiologically optimized 3D titanium-mesh scaffolds enhance bone regeneration in critical segmental defects in sheep. *Sci Transl Med* 10(423) pii: eaam8828. doi: 10.1126/scitranslmed.aam8828.
- Potschka H, Fischer A, von Rüden EL, Hülsmeier V, Baumgärtner W (2013):** Canine epilepsy as a translational model? *Epilepsia* 54(4): 571–579.
- Prather RS, Lorson M, Ross JW, Whyte JJ, Walters E (2013):** Genetically engineered pig models for human diseases. *Annu Rev Anim Biosci* 1: 203–219.
- Prohl A, Lohr M, Ostermann C, Liebler-Tenorio E, Berndt A, Schroedl W, Rothe M, Schubert E, Sachse K, Reinhold P (2015a):** Enrofloxacin and macrolides alone or in combination with rifampicin as antimicrobial treatment in a bovine model of acute *Chlamydia psittaci* infection. *PLoS One* 10: e0119736.
- Prohl A, Lohr M, Ostermann C, Liebler-Tenorio E, Berndt A, Schroedl W, Rothe M, Schubert E, Sachse K, Reinhold P (2015b):** Evaluation of antimicrobial treatment in a bovine model of acute *Chlamydia psittaci* infection: tetracycline versus tetracycline plus rifampicin. *Pathog Dis* 73: 1–12.
- Rakers F, Frauendorf V, Rupprecht S, Schiffner R, Bischoff SJ, Kiehntopf M, Reinhold P, Witte OW, Schubert H, Schwab M (2013):** Effects of early- and late-gestational maternal stress and synthetic glucocorticoid on development of the fetal hypothalamus-pituitary-adrenal axis in sheep. *Stress* 16: 122–129.
- Reinero CR, DeClue AE, Rabinowitz P (2009):** Asthma in humans and cats: is there a common sensitivity to aeroallergens in shared environments? *Environ Res* 109: 634–640.
- Reinhold P, Jaeger J, Liebler-Tenorio E, Berndt A, Bachmann R, Schubert E, Melzer F, Elschner M, Sachse K (2008):** Impact of latent infections with *Chlamydia* species in young cattle. *Vet J* 175(2): 202–211.
- Reinhold P, Ostermann C, Liebler-Tenorio E, Berndt A, Vogel A, Lambert J, Rothe M, Ruttger A, Schubert E, Sachse K (2012):** A bovine model of respiratory *Chlamydia psittaci* infection: challenge dose titration. *PLoS One* 7: e30125.
- Reynolds LP, Ireland JJ, Caton JS, Bauman DE, Davis TA (2009):** Commentary on domestic animals in agricultural and biomedical research: an endangered enterprise. *J Nutr* 139: 427–428.
- Rogers CS, Stoltz DA, Meyerholz DK, Ostedgaard LS, Rokhlina T, Taft PJ, Rogan MP, Pezzulo AA, Karp PH, Itani OA, Kabel AC, Wohlford-Lenane CL, Davis GJ, Hanfland RA, Smith TL, Samuel M, Wax D, Murphy CN, Rieke A, Whitworth K, Uc A, Starner TD, Brogden KA, Shilyansky J, McCray PB, Jr., Zabner J, Prather RS, Welsh MJ (2008):** Disruption of the CFTR gene produces a model of cystic fibrosis in newborn pigs. *Science* 321: 1837–1841.
- Rothman A, Wienczek RG, Davidson S, Evans WN, Restrepo H, Sarukhanov V, Mann D (2017):** Challenges in the development of chronic pulmonary hypertension models in large animals. *Pulm Circ* 7(1):156–166.
- Royer CM, Rudolph K, Barrett EG (2013):** The neonatal susceptibility window for inhalant allergen sensitization in the atopically predisposed canine asthma model. *Immunol* 138(4): 361–369.
- Russel WMS, Burch RL (1959):** *The Principles of Humane Experimental Technique*. London, Methuen, pp 69–154.
- Sadowitz B, Roy S, Gatto LA, Habashi N, Nieman G (2011):** Lung injury induced by sepsis: lessons learned from large animal models and future directions for treatment. *Expert Rev Anti Infect Ther* 9(12): 1169–1178.
- Schinköthe J, Köhler H, Liebler-Tenorio EM (2016a):** Characterization of tuberculous granulomas in different stages of progression and associated tertiary lymphoid tissue in goats experimentally infected with *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*. *Comp Immunol Microbiol Infect Dis* 47: 41–51.
- Schinköthe J, Möbius P, Köhler H, Liebler-Tenorio EM (2016b):** Experimental Infection of Goats with *Mycobacterium avium* subsp. *hominissuis*: a Model for Comparative Tuberculosis Research. *J Comp Pathol* 155: 218–230.
- Schneider-Wald B, von Thaden AK, Schwarz ML (2013):** Defektmodelle für die Gelenkknorpelregeneration im Großtier. *Orthopädie* 42(4): 242–253.
- Seo DJ, Jung D, Jung S, Ha SK, Ha SD, Choi IS, Myoung J, Choi C (2018):** Experimental miniature piglet model for the infection of human norovirus GII. *J Med Virol* 90(4): 655662. doi: 10.1002/jmv.24991.
- Seok J, Warren HS, Cuenca AG, Mindrinos MN, Baker HV, Xu W, Richards DR, McDonald-Smith GP, Gao H, Hennessy L, Finnerty CC, Lopez CM, Honari S, Moore EE, Minei JP, Cuschieri J, Bankey PE, Johnson JL, Sperry J, Nathens AB, Billiar TR, West MA, Jeschke MG, Klein MB, Gamelli RL, Gibran NS, Brownstein BH, Miller-Graziano C, Calvano SE, Mason PH, Cobb JP, Rahme LG, Lowry SF, Maier RV, Moldawer LL, Herndon DN, Davis RW, Xiao W, Tompkins RG (2013):** Inflammation, and Host Response to Injury LSCRP Genomic responses in mouse models poorly mimic human inflammatory diseases. *Proc Natl Acad Sci U S A* 110: 3507–3512.
- Shim J, Al-Mashhadi RH, Sørensen CB, Bentzon JF (2016):** Large animal models of atherosclerosis--new tools for persistent problems in cardiovascular medicine. *J Pathol* 238(2): 257–266.
- Soerensen KE, Olsen HG, Skovgaard K, Wiinberg B, Nielsen OL, Leifsson PS, Jensen HE, Kristensen AT, Iburg TM (2013):** Disseminated intravascular coagulation in a novel porcine model of severe *Staphylococcus aureus* sepsis fulfills human clinical criteria. *J Comp Pathol* 149(4): 463–474.
- Souza M, Azevedo MS, Jung K, Cheetham S, Saif LJ (2008):** Pathogenesis and immune responses in gnotobiotic calves after infection with the genogroup II.4-HS66 strain of human norovirus. *J Virol* 82(4): 1777–1786.
- Spurlock ME, Gabler NK (2008):** The development of porcine models of obesity and the metabolic syndrome. *J Nutr* 138: 397–402.
- Suter SE, Small GW, Seiser EL, Thomas R, Breen M, Richards KL (2011):** FLT3 mutations in canine acute lymphocytic leukemia. *BMC Cancer* 11: 38.
- Thakar MS, Zhang XB, Beard BC, Sale GE, Santos EB, Peterson L, Kiem HP, Sandmaier BM (2009):** Transmission and expansion of HOXB4-induced leukemia in two immunosuppressed dogs: implications for a new canine leukemia model. *Exp Hematol* 37(10): 1157–1166.

- Theegarten D, Sachse K, Mentrup B, Fey K, Hotzel H, Anhenn O (2008):** Chlamydomphila spp. infection in horses with recurrent airway obstruction: similarities to human chronic obstructive disease. *Respir Res* 9: 14.
- Thompson KG, Piripi SA, Dittmer KE (2008):** Inherited abnormalities of skeletal development in sheep. *Vet J* 177: 324–333.
- Travis DA, Sriramarao P, Cardona C, Steer CJ, Kennedy S, Sreevatsan S, Murtaugh MP (2014):** One Medicine One Science: a framework for exploring challenges at the intersection of animals, humans, and the environment. *Ann NY Acad Sci* 1334: 26–44.
- Van Rhijn I, Godfroid J, Michel A, Rutten V (2008):** Bovine tuberculosis as a model for human tuberculosis: advantages over small animal models. *Microb Inf* 10: 711–715.
- Vanrompay D, Lyons JM, Morr  SA (2006):** Animal models for the study of Chlamydia trachomatis infections in the female genital infection. *Drugs Today (Barc)* 42 Suppl A: 55–63.
- Vilahur G, Padro T, Badimon L (2011):** Atherosclerosis and thrombosis: insights from large animal models. *J Biomed Biotechnol* 2011: 907575. doi: 10.1155/2011/907575
- Walker MJA (2007):** Functionalism still has a significant role in drug discovery and biomedical research. Annual Congress of the European Respiratory Society (ERS), Stockholm Sweden 2007 September 15-19 - oral communication.
- Walters EM, Wells KD, Bryda EC, Schommer S, Prather RS (2017):** Swine models, genomic tools and services to enhance our understanding of human health and diseases. *Lab Anim* 46: 167–172.
- Wang L, Martin DR, Baker HJ, Zinn KR, Kappes JC, Ding H, Gentry AS, Harper S, Snyder EY, Cox NR (2007):** Neural progenitor cell transplantation and imaging in a large animal model. *Neurosci Res* 59(3): 327–340.
- Wang Y, Azevedo M, Saif LJ, Gentsch JR, Glass RI, Jiang B (2010):** Inactivated rotavirus vaccine induces protective immunity in gnotobiotic piglets. *Vaccine* 28(33): 5432–5436.
- Yan Z, Stewart ZA, Sinn PL, Olsen JC, Hu J, McCray PB Jr, Engelhardt JF (2015):** Ferret and pig models of cystic fibrosis: prospects and promise for gene therapy. *Hum Gene Ther Clin Dev* 26(1): 38–49.
- Yin L, Yang H, Li J, Li Y, Ding X, Wu G, Yin Y (2017):** Pig models on intestinal development and therapeutics. *Amino Acids* 49(12): 2099–2106.
- Zhang H, Wang H, Shepherd M, Wen K, Li G, Yang X, Kocher J, Giri-Rachman E, Dickerman A, Settlage R, Yuan L (2014):** Probiotics and virulent human rotavirus modulate the transplanted human gut microbiota in gnotobiotic pigs. *Gut Pathog* 6: 39.
- Zhang Q, Widmer G, Tzipori S (2013):** A pig model of the human gastrointestinal tract. *Gut Microbes* 4(3): 193–200.
- Zeiss CJ (2013):** Translational models of ocular disease. *Vet Ophthalmol* 16 Suppl 1: 15–33.

Korrespondenzadresse:

Prof. Dr. Dr. Petra Reinhold
Institut für molekulare Pathogenese
Friedrich-Loeffler-Institut (FLI)
Naumburger Str. 96a
07743 Jena
petra.reinhold@fli.de