

## HET VARKEN ALS MODEL VOOR HET HUMAAN GASTRO-INTESTINAAL ONDERZOEK

E. Van Haver, M. Oste, C. Van Ginneken

Anatomie en Embryologie van de Huisdieren, Departement Diergeneeskunde,  
Faculteit Farmaceutische, Biomedische en Diergeneeskundige Wetenschappen, Universiteit Antwerpen  
Universiteitsplein 1, 2610 Antwerpen  
Els.vanhaver@ua.ac.be

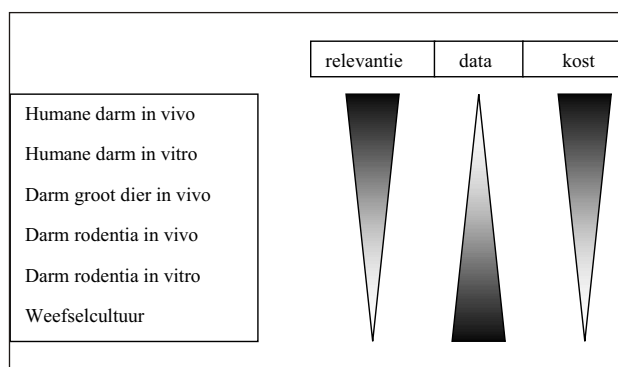
### SAMENVATTING

Het varken wordt, de laatste decennia meer en meer gebruikt als labodier, vooral in het gastro-intestinaal onderzoek. De reden hiervoor is te zoeken in de grote gelijkheid met de mens aangaande gastro-intestinale ontwikkeling, anatomie en fysiologie. Het varken wordt dan ook vooral als model gebruikt in de humane pediatrie en chirurgie, voor nutritioneel onderzoek en voor een beter begrip van enkele specifieke pathologieën. Dit artikel geeft hiervan een uitgebreid overzicht en maakt ook de vergelijking met de andere diermodellen.

### INLEIDING

De klinische toepassingen in het biomedisch onderzoek worden vaak slechts in het laatste stadium op de mens uitgevoerd, dit nadat de efficiëntie reeds bewezen is op een representatief onderzoeksmodel. De keuze van dit model is heel belangrijk om de resultaten met enige betrouwbaarheid te kunnen extrapoleren. Algemeen kan men stellen dat hoe verder men zich verwijderd van de studie op humane weefsels, hoe groter de kwaliteit, kwantiteit en reproduceerbaarheid van de data, hoe lager ook de kost en de benodigde onderzoekstijd, maar ook hoe minder relevant voor de mens (Figuur 1). Bij ieder onderzoek dient dan ook de optimale balans van al deze factoren opgemaakt te worden alvorens men tot een bepaald model beslist (Hearse en Sutherland, 2000). Een realistisch uitgangspunt bij deze vraag is ook het besef dat geen enkel diermodel perfect de humane situatie weergeeft (Tumbleson en Schook, 1996). Met betrekking tot het gebruik van het varken in het (gastro-intestinaal) onderzoek kunnen wel enkele specifieke voordelen ten opzichte van de rodentia aangehaald worden. Het varken is als gedomesticeerde diersoort heel gemakkelijk hanteerbaar zodat klinische manipulaties (zoals het nemen van bloed en lymfe) gemakkelijk kunnen uitgevoerd worden (bij bewustzijn) (Moughan *et al.*, 1992; Murtaugh *et al.*, 1996). Het heeft een geschikte grootte om catheters en cannules te plaatsen (Graham en Aman, 1987) om klinische pa-

rameters, zoals bloeddruk en koorts te meten en om



**Figuur 1.** Een veelvoorkomend compromis tussen klinische relevantie, kost en kwaliteit, kwantiteit en reproduceerbaarheid van data in humaan onderzoek (Naar Hearse en Sutherland, 2000).

verschillende onderzoekstechnieken in praktijk te brengen (Brown *et al.*, 1996; Brown en O'Grady, 1997). Naast een grootte die vergelijkbaar is met die van de mens, is ook het dieet gelijkaardig (omnivoor) (Dudgeon., 1998), evenals het voedingspatroon en de (sedentaire) levensstijl (Reeds en Odle, 1996). Voor het gebruik in nutritioneel onderzoek kan het varken gemakkelijk getraind worden om bepaalde eetgewoonten aan te nemen, en het toont geen kieskeurigheid in voedselopname (zelfs alcohol en tabak zijn mogelijk) (Tumbleson en Schook, 1996). Tenslotte zijn er nog enkele algemene kenmerken waarin het varken weliswaar slechter scoort dan de rodentia,

maar wel beter dan andere grote diermodellen. Hier toe behoren de kostprijs, het ethisch aspect, de lengte van de reproductiecyclus en de worpgrootte (Moughan *et al.*, 1992; Gruessner, 1998).

## OORSPRONG

Het groeiende belang van het varken als een standaard laboratoriumdier is voornamelijk te danken aan de ontwikkeling, karakterisatie en wijdverspreide beschikbaarheid van specifieke onderzoeksgerelateerde varkensteeltlijnen (Murtaugh *et al.*, 1996). De meest gebruikte gedomesticeerde rassen in de literatuur zijn de Yorkshire, Landras, Duroc en hun kruisingen, maar hun gebruik wordt gelimiteerd door praktische overwegingen (huisvesting). Dit heeft geleid tot gerichte kweekprogramma's en een toegenomen gebruik van de miniaturvarkens voor het onderzoek wereldwijd (Panepinto, 1996). Deze kleine, socialere rassen zijn wel vaak duurder in aanschaf, maar op lange termijn renderen ze beter dan de grote rassen omwille van hun goedkopere huisvesting. Het is dan ook rendabel om de grote rassen te gebruiken in kortetermijnstudies en de miniaturvarkens voor langetermijnprojecten in te zetten (Van Haver, persoonlijke mededeling). Tussen al deze rassen kunnen evenwel zodanig significante verschillen voorkomen (bijvoorbeeld in de ontwikkeling van intestinale enzymen) dat de onderzoeker ook hiermee terdege rekening dient te houden bij zijn keuze van het meest geschikte model (Shulman *et al.*, 1988; Panepinto, 1996). Om het overzicht te behouden wordt in de verdere bespreking geen rekening gehouden met deze rasspecificiteit en wordt de algemene term 'varken' vermeld.

Een ander facet waarmee terdege rekening dient te worden gehouden bij intestinaal onderzoek is de interferentie van de microflora. Om deze zoveel mogelijk te beperken, worden veelvuldig gnotobiotische en SPF-biggen als model gebruikt. Gnotobiotische biggen zijn dieren met een 'volledig' gekende microflora, terwijl SPF-biggen vrij zijn van specifieke (potentieel) pathogene micro-organismen (Boot en Koopman, 1995).

## ONTWIKKELING VAN HET GASTRO-INTESTINAAL STELSEL

De big wordt erg gewaardeerd in het humaan perinataal onderzoek omwille van de analoge ontwikkeling van het gastro-intestinaal stelsel. De big

heeft daarbij nog de extra voordelen dat eenzelfde ontwikkelingsgraad sneller bekomen wordt en dat men dankzij de hoge worpgrootte van varkens een homogene onderzoekspopulatie verkrijgt (Moughan *et al.*, 1992).

## PRENATAAL

Hoewel het bij het varken allemaal op veel kortere tijd dient te gebeuren (drachtduur: ongeveer 114 dagen), kan er toch van een bijna identieke ontwikkelingsnelheid van de intestinale structuren en functies gesproken worden als bij de mens (uiteraard enkel vergelijkbaar als men relatieve percentages ten opzichte van de gehele zwangerschapstijd bekijkt). Ter illustratie worden enkele voorbeelden gegeven. Het ontstaan van de darm uit een endodermale plooi vindt plaats na 10% van de zwangerschapsduur bij de mens, en na 12% van de draagtijd bij het varken. De eerste enzymactiviteit ter hoogte van de borstelzoom wordt bij de mens waargenomen na 25-30% van de zwangerschapsduur, en bij het varken vóór 43% van de draagtijd. De darm ziet er morfologisch al matuur uit halverwege de zwangerschap/dracht bij de mens en het varken, met relatief gezien dezelfde tijdstippen voor villusontwikkeling en cytodifferentiatie (Tabel 1) (Buddington *et al.*, 1996; Dekaney *et al.*, 1997). Dit is in tegenstelling tot de rodentia, die zich minder snel ontwikkelen en dus nog immature darmen hebben bij de geboorte. De big wordt dan ook als een ideaal onderzoeksmodel beschouwd voor een beter begrip van de functionele ontwikkeling van de immature (foetale) darm, vooral omdat een gebrek aan humaan weefsel uit het laatste derde van de zwangerschapsduur enigszins voor een lacune gezorgd heeft. Wel dient een opmerkelijk verschil vermeld te worden wat de sucraseactiviteit betreft: humaan is deze immers al vroeg tijdens de zwangerschap waar te nemen, terwijl deze bij de big pas na de geboorte ten volle tot expressie komt. Beiden hebben wel een vergelijkbaar patroon wat de verandering van glucosetransportmechanismen in de darm betreft (Buddington *et al.*, 1996).

## NEONATAAL

De pasgeboren big heeft, net zoals de baby, al een goed functionerend intestinaal stelsel, maar verschilt in een aantal belangrijke details van de humane neonat. Zoals eerder vermeld, is de expressie van sucrase en maltase veel hoger bij de humane neonat. Daar-

**Tabel 1. Overzicht van anatomische kenmerken van het gastro-intestinaal stelsel bij rat, varken en mens. (Hebel en Stromberg, 1976; Kurihara-Bergstrom *et al.*, 1986; Swindle, 1988; Barone, 1997; Cornelissen, 2000; Kaleczyc, 2004).**

Regio	Parameter	Rat	Varken (groot)	Mens
Maag	Inhoud	1,5-2,5 ml	3-6 l	1-1,5 l
	Pars non-glandularis	Aanwezig	Aanwezig	Afwezig
	Diverticulum ventriculi	Afwezig	Aanwezig	Afwezig
	Opbouw pylorussfincter	Enkel spier	Torus pyloricus	Enkel spier
	Opbouw enterische zenuwstelsel		2 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus	
Dunne darm	Lengte	0,91 m	16-21 m	6-6,5 m
	Ligging jejunum-ileum	Rechts-midden in abdomen	Rechts-midden in abdomen	Links in abdomen
	Peyerse platen	Grote afzonderlijke nodules	Continue band in het ileum	Enkele afzonderlijke nodules
	Plica circulares	Afwezig	Longitudinale submucosale plooien	Aanwezig
	Vorm darmvilli	Bladvormig	Vinger- tot bladvormig	Vingervormig
	Vaatbogen	Mesenteriaal	Subserosaal	Mesenteriaal
	Opbouw enterische zenuwstelsel	1 submuceuze plexus 1 myenterische plexus	2 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus	3 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus
	Papilla duodeni major		Galafvoergang	Gal- en pancreasafvoergang
	Papilla duodeni minor		Pancreasafvoergang	Accessoire pancreasafvoergang
Colon	Lengte	0,22 m	5 m	1,6 m
	Vorm colon ascendens	Wijde buis	Colonkegel	Klein (12cm)
	Ligging colon ascendens	Midden-rechts in abdomen	Links in abdomen	Midden-rechts in abdomen
	Taenia	Afwezig	2 over proximaal deel colon (en caecum)	3 over volledige colon
	Opbouw enterische zenuwstelsel	1 submuceuze plexus 1 myenterische plexus	2 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus	3 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus
Caecum	Lengte	0,05-0,07 m	0,3-0,4 m	0,07 m
	Ligging	Links in abdomen	Links in abdomen	Midden-rechts in abdomen
	Appendix vermiformis	Afwezig	Afwezig	Aanwezig
	Caecale tonsil	Afwezig	Afwezig	Aanwezig
	Opbouw enterische zenuwstelsel	1 submuceuze plexus 1 myenterische plexus	2 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus	3 submuceuze plexussen 1 myenterische plexus

naast vertoont de big de eerste twee levensdagen een opmerkelijke endocytose van colostrumantistoffen, terwijl de maternale immuniteit bij de mens placentair wordt overgebracht. Ten slotte is de lichaamstriglyceridenreserve van de big veel kleiner dan van de mens (Shulman *et al.*, 1988; Reeds en Odle, 1996). Dit laatste maakt de big juist tot een uitermate geschikt model in nutritionele en metabole studies voor kinderen met een te laag geboortegewicht die vaak te kampen hebben met problemen van voeding en verttering (Newport en Henschel, 1984; Buddington *et al.*, 1996). Deze kinderen bezitten eenzelfde gevoeligheid voor hypoglycemie, bezitten een gebrekkige thermoregulatie en een hogere metabole activiteit. Een laatste belangrijk verschil is de capaciteit van de spijsverteringstractus: deze van de pasgeboren big is tot 3 maal groter dan die van de humane neonat (indien uitgedrukt in waarden relatief ten opzichte van het lichaamsgewicht). De beste vergelijking van dagelijkse nutritionele behoeften wordt dus gemaakt als de voedselinname uitgedrukt worden in waarden relatief tegenover de darmcapaciteit in eenzelfde ontwikkelingsstadium (Moughan *et al.*, 1992).

Naast het vergelijkbare ontwikkelingsniveau bij de geboorte hebben biggen nog voordelen ten opzichte van andere diersoorten in studies die handelen over neonatale voeding. Ze beschikken over een hoge groeisnelheid, hebben de geschikte grootte voor permanente catheterisatie en ze zijn gemakkelijk op te kweken met melkvervangers (Reeds en Odle, 1996). De rodentia, die als nestblijvers met een immature verteringsfysiologie ter wereld komen, hebben hier dus nauwelijks belang (Shulman *et al.*, 1988; Reeds en Odle, 1996). Ook de neonatale maagmotiliteit blijkt duidelijke overeenkomsten te vertonen op echografie, en de big wordt dan ook geschikt geacht om effecten van farmacologische of andere agentia die de maaglediging kunnen beïnvloeden, te bestuderen (Wright *et al.*, 1998).

## POSTNATAAL

De snelle prenatale ontwikkeling zet zich bij de big ook postnataal verder. Zowel de lengte als de capaciteit van het maagdarmstelsel neemt spectaculair toe met een verdubbeling tijdens de eerste 10-20 levensdagen (Moughan *et al.*, 1992; Van Ginneken *et al.*, 2002a). Deze versnelling uit zich ook op fysiologisch vlak: het functioneel matuur stadium bereikt de big reeds op een leeftijd van  $\pm 6$  maanden, terwijl dit bij de mens pas na  $\pm 2$  jaar gebeurt (Moughan *et al.*,

1992). Bijgevolg dient men hier relatieve tijden te hanteren om een vergelijking met de mens mogelijk te maken. Dit in acht genomen, ziet men een sterke analogie wat betreft de ontwikkeling van de maagzuursecretie en de distributie en activiteit van de spijsverteringsenzymen, op de mono- en disaccharidasen na (de big heeft 6 weken nodig om het humane geboorteniveau te bereiken) (Shulman *et al.*, 1988). Er worden dan ook een analoge vertering en absorptie van melkproteïnen, -lipiden en zelfs -koolhydraten, met uitzondering van sucrose, vastgesteld (Newport en Henschel, 1984; Moughan *et al.*, 1992). Dit gekoppeld aan eenzelfde behoefte aan deze nutriënten zorgt dat men op de big nuttig onderzoek kan verrichten naar de beste samenstelling van geformuleerde melk voor de mens (Newport en Henschel, 1984; Innis, 1993; Ball *et al.*, 1996). Dit gaat van het bepalen van de meest geschikte eiwitbron (Moughan *et al.*, 1990) of het belang van onverzadigde vetzuren (Innis, 1993; Mathews *et al.*, 2002) tot het onderzoek naar het effect van luminale factoren (nutriënten, hormonen, groeifactoren) op de immature darm (Sangild *et al.*, 1996). Er zijn tevens studies die de absorptie van specifieke bestanddelen, zoals cadmium of zink, op een biggenmodel nagaan (Blakeborough *et al.*, 1986; Eklund *et al.*, 2004). Voor dergelijk nutritioneel onderzoek heeft men het bijkomend voordeel dat biggen onmiddellijk na de geboorte gespeend kunnen worden (Ball *et al.*, 1996).

De biggen die op een natuurlijk tijdstip gespeend worden, blijven ook nuttig als model omdat hun nutritionele behoeften deze van de mens evenaren of zelfs overschrijden (Miller en Ullrey, 1987; Cooper *et al.*, 1997). In het laatste geval vormen ze een geschikt model voor kinderen en zwangere of lacterende vrouwen (Middleton *et al.*, 1997). Het gewicht van een dergelijk gespeend varken (10-12 kg) is bovendien te vergelijken met dit van een kind van ongeveer een jaar oud (Cooper *et al.*, 1997).

Het verwerven van een adulte darmflora (die gelijkaardig schijnt) is zowel bij de mens als bij het varken een gradueel proces, dat maanden tot jaren duurt, wat toelaat nutritionele effecten op de darmflora van de big te extrapoleren naar de mens (Moughan *et al.*, 1992; Buddington *et al.*, 1996).

## ANATOMIE VAN HET GASTRO-INTESTINAAL STELSEL

Zoals blijkt uit Tabel 1 zijn er enkele opmerkelijke verschillen in de morfologie van het gastro-intes-

tinaal stelsel van het varken en de mens. Deze situeren zich in hoofdzaak ter hoogte van de maagmucosa, de bloedvoorziening van het jeuno-ileale gebied, de omvang van het caecum en de ligging van het colon ascendens. Toch spreekt men in de literatuur graag over de grote anatomische gelijkenis tussen het porcine en humane gastro-intestinaal stelsel. Men legt dan vooral de nadruk op de overeenkomstige grootte (de totale lengte van het maagdarmkanaal van een 30-40 kg zwaar varken is vergelijkbaar met deze van een volwassen mens, evenals de lengten van de verschillende onderdelen) (Cooper *et al.*, 1997). Dit verklaart gedeeltelijk de geschiktheid van het varken als een humaan chirurgisch model. Andere factoren zijn de vergelijkbare fysiologische impact van de ingreep en het feit dat er aan de alternatieve diersoorten meer nadelen verbonden zijn. Hoewel carnivoren anatomisch de meest treffende gelijkenis vertonen met de mens, wordt hun gebruik beperkt door een striktere wetgeving. De rodentia zijn dan weer qua grootte en fysiologie minder relevant, maar worden in een aantal onderzoeken toch het meest gebruikt (Tabel 1) (Dudgeon, 1998).

Het varken kent chirurgisch zijn waarde als model voor intestinale transplantatietechnieken. Na de eerste pogingen op honden in 1959, werd snel duidelijk dat het gedrag van darmtransplantaten sterk verschilde van dat van andere getransplanteerde solide organen (Sonnino, 1997). In de daaropvolgende decennia werden deze specifieke problemen onderzocht, met ondermeer een vrij intensief gebruik van het varkensmodel in de zoektocht naar de beste chirurgische techniek (Chan *et al.*, 2000; Jiang *et al.*, 2003), de minimaal benodigde lengte, de meest geschikte darm (Chan *et al.*, 1998; Raofi *et al.*, 1999), de functionaliteit van de transplantaten (Alessiani *et al.*, 2003, Gatti *et al.*, 1998), de beste immunosuppressiva (Escartin *et al.*, 1999; Chan *et al.*, 2001) en de beste technieken voor vroege diagnose van rejectie (Pereira *et al.*, 2002; Nishimoto *et al.*, 2004). De rodentia hebben hier eveneens een onmisbare bijdrage geleverd. Dankzij het gebruik van immunologisch en genetisch gedefinieerde inteeltlijnen kreeg men een beter inzicht in de immunologische afstotingsreacties. Dit illustreert de complementariteit van meerdere diermodellen (Sonnino, 1997; Gruessner, 1998).

De rodentia verloren omwille van hun geringe omvang hun waarde bij de accentverschuiving van invasieve chirurgie naar therapeutische gastro-intestinale laparoscopie en endoscopie. Het varken daarentegen werd hierin een dermate geliefd model dat het internationaal in de specialisatieopleiding humane chirur-

gie geïntegreerd werd (Bardram *et al.*, 1995). Het oefenen van praktische vaardigheden op het varken wordt algemeen aangewend om bestaande laparoscopische/endoscopische technieken te verfijnen en om de efficiëntie en vaardigheid van de chirurg te bevorderen (Srinivasan *et al.*, 1999). Daarenboven blijft het zijn ideale modelstatus behouden met het oog op het uittesten van nieuwe methoden. In de literatuur zijn voorbeelden daarvan legio: vernieuwde laparoscopische hechttechnieken, een herziening van de maagbypasstechnieken, het zoeken naar de beste benaderingsmethoden voor minimaal invasieve darmresecties, ... (Lange *et al.*, 1995; Frantzides *et al.*, 1996; Jones *et al.*, 1997; Kim *et al.*, 2002; Reed *et al.*, 2003). Tot slot is voor het uittesten van nieuwe chirurgische instrumenten het varken vaak beter geplaatst dan de kleine rodentia, zeker als het endoscopisch materiaal betreft (Rajan *et al.*, 2002). Uit onderzoek is bovendien gebleken dat de sterkte van varkensdarm te vergelijken is met de sterkte van humane darm (Heijnsdijk *et al.*, 2003). Het is dan ook gerechtvaardigd krachtmetingen op varkensdarm te extrapoleren naar mensendarm (Visser *et al.*, 2002).

## FYSIOLOGIE VAN HET GASTRO-INTESTINAAL STELSEL

Op dit domein is er geen andere gedomesticeerde diersoort die een betere gelijkenis met de mens vertoont dan het varken. Desondanks werden de meeste fysiologische studies lange tijd uitgevoerd op rodentia. Pas in de laatste decennia werden, dankzij het gebruik van het varken, nieuwe inzichten in de vertering bij de mens verkregen. Deze inzichten situeren zich op het gebied van gastro-intestinale motiliteit, nutriëntenabsorptie, intestinale transporttijden, ionentransport, mucosale afweer (cf. voedselallergie en mucosale vaccinatie) en intestinale bloedvloeit (Brown en Terris, 1996). Deze nieuwe kennis wordt dan verder gebruikt om de impact van verschillende farmaceutica op deze functies na te gaan (Brown *et al.*, 1996).

## MOTILITEIT

Studies van de maagdarmmotiliteit werden lange tijd uitgevoerd op de hond. De aldus bekomen myoelektrografische kennis is heel uitgebreid en wordt geacht de humane situatie goed te benaderen. Omwille van de striktere wetgeving werd men gedwongen dit diermodel enigszins te verlaten en de rat en het

varken in de plaats te gebruiken (Dudgeon, 1998). Zo is gebleken dat de patronen van maaglediging en -motiliteit vergelijkbaar zijn bij het varken en de mens, met als uitzondering dat de maagcontracties bij biggen in clusters voorkomen, terwijl er bij de mens geen lange intervallen bemerkt worden (Wright *et al.*, 1998). Toch blijft Kararli (1995) de hond als ideaal model voor maagmotiliteitsstudies aanraden. De darmtransittijd van de mens (40 uur) stemt overeen met deze van de hond; het varken doet er iets langer over (50 uur) (Graham en Aman, 1987; Miller *et al.*, 1987; Kararli, 1995). De rodentia hebben relatief gezien een veel snellere darmassage (6-10 uur), die bovendien heel sterk verschilt naargelang het vloeistoffen of partikels betreft (Graham en Aman, 1987).

## VERTERING

Het varken heeft een aantal extra troeven die zijn gebruik in nutritionele studies motiveren. Zo kunnen biggen van verschillende worpen gemakkelijk gekruist opgekweekt worden ("cross-fostering") om de populatiehomogeniteit te bevorderen, ze kunnen reeds van bij de geboorte gespeend worden met (te evalueren) flessenvoeding, ze vertonen een hoge groeisnelheid (snelle resultaten en gevoelig voor diëtaire tekorten) en er werden reeds vele cannulatietechnieken beschreven voor de collectie van chyme uit verschillende delen van het maagdarmkanaal (Moughan *et al.*, 1992; Cooper *et al.*, 1997). Er bestaat zelfs een robotzeug voor een optimale, identieke opkweek van verschillende biggen (Ulshen *et al.*, 1991; Garthoff *et al.*, 2002).

Tenslotte is er de grote gelijkennis in het lumaal microklimaat van het maagdarmstelsel. Zo is en blijft het varken de grootste bron van verteringsenzymen die een homoloog beeld vertonen aan de humane situatie qua samenstelling en distributiepatroon (Shulman *et al.*, 1988; Brown en Terris, 1996). Daarnaast zijn er een vergelijkbare samenstelling en controle van maagsecreties, pH van de volledige maagdarmtractus bacteriële microflora en intestinaal steroid-metabolisme (Graham en Aman, 1987; Moughan *et al.*, 1992; Kararli, 1995; Cooper *et al.*, 1997; Fadden *et al.*, 1999). Het varken is dus een heel geschikt model voor verteringsstudies bij de mens, zoals onder andere het nutritioneel effect van olestra's (niet-absorbeerbare vetvervangers), aminozuur- en energie-absorptiestudies en bepaalde onverteerbare melkagregaten (lactuloselysine), (Rowan *et al.*, 1994;

Cooper *et al.*, 1997; Fadden *et al.*, 1999; Rerat *et al.*, 2002).

Het varken is ook van belang bij het evalueren van de voedselkwaliteit voor de mens. Beide zijn immers in grote mate rechtstreeks afhankelijk van de kwaliteit van de opgenomen voeding omdat de intestinale microflora maar een geringe rol speelt in het modifieren van de te absorberen nutriënten (Miller *et al.*, 1987). Want ondanks een significante caecale fermentatie blijft het varken in hoofdzaak, net zoals de mens, een colonfermenteerder, met als gevolg dat deze fermentatieproducten nauwelijks geabsorbeerd worden. Het varken wordt zelfs een ideaal model genoemd in de studie van de verteerbaarheid van voedingsvezels (Graham en Aman, 1987). Varkens kunnen tevens gevoed worden aan de minimale nutritionele aanbevelingsniveaus (Cooper *et al.*, 1997). In combinatie met hun humaan biochemisch en morfologisch reactiepatroon bij diëtaire tekorten zijn ze in die zin geschikt om de effecten van malnutritie (vooral bij jonge kinderen) te bestuderen (Nunez *et al.*, 1996).

## REGULATIE

Er zijn duidelijke gelijkenissen in de neurohumorale regulatiemechanismen van analoge darmsegmenten van de mens en het varken. Evenwel zijn er ook belangrijke verschillen. Ten dele kunnen leeftijdsverschillen en dieetinvloeden deze tegenstrijdigheden verklaren omdat de meeste studies op immature varkens werden uitgevoerd en omdat varkens meestal met granen opgekweekt worden. In ieder geval wordt aangeraden meerdere diersoorten te betrekken in het onderzoek naar de impact van deze criteria (Brown en O'Grady, 1997).

Gastro-intestinale processen worden ten dele geregeld door het enterische zenuwstelsel dat georganiseerd wordt op verschillende niveaus in de darmwand. In deze organisatie kan men overeenkomsten zien tussen zowel rodentia, het varken als de mens (Tabel 1 en 2). Welke diersoort er echter het meest overeenstemt met de mens is moeilijk te besluiten. Hiernaast kan het centraal gelegen autonome zenuwstelsel (sympatisch en parasympatisch zenuwstelsel) de in- en output van het enterische zenuwstelsel moduleren alsook een effect uitoefenen op de talrijke endocriene cellen gelokaliseerd in (Tabel 3) en buiten het spijsverteringsstelsel. De combinatie van deze drie componenten laat toe complexe motiliteits-, secretie- en absorptieprocessen op een gecoördineerde manier te laten verlopen. Pro-

**Tabel 2. Overzicht van de verschillende types van enterische zenuwcellen in de dunne darm van de volwassen cavia (Costa *et al.*, 1986; Timmermans *et al.*, 1997), het varken (Timmermans *et al.*,) en de mens (Schemann en Neunlist, 2004). Neurochemische codering: ATP: adenosine trifosfaat; ChAT: choline acetyltransferase; CGRP: calcitonin gene-related peptide; CCK: cholecystokinine; Calb: calbindin; Calret: calretinine; DYN: dynorfine; ENK: enkefaline; GABA: gamma-aminoboterzuur; GAL: galanine; 5-HT: 5-hydroxytryptamine; NMU: neuromedine U; NOS: stikstofoxide-synthase; NPY: neuropeptide Y; PACAP: pituitary adenylate cyclase activating peptide; PHI: peptide histidine isoleucine, SP: substance P; SOM: somatostatine; VIP: vasoactive intestinal polypeptide.**

Myenterische plexus	Neurochemische codering		
	Cavia	Varken	Mens
<b>Inhiberend motor neuron</b>	NOS/VIP/DYN/±ATP/±PACAP NOS/VIP/DYN/ENK/NPY±ATP/±PACAP PACAP (voor circulaire spierlaag)	NOS/Calret NOS/±VIP	HO/±NOS/±ATP/±VIP/±NPY
<b>Exciterend motor neuron</b>	ChAT/SP ChAT/ENK/SP ChAT/Calret/±SP PACAP (voor longitudinale spierlaag)	ENK/±ChAT/±SP	ChAT/±SP/±ENK GAL
<b>Interneuron</b>	ChAT ChAT/5-HT ChAT/SOM/±SP ChAT/Calret/SP/ENK ChAT/VIP/NOS/±PACAP NOS/VIP CCK/ENK/SOM	ChAT/5-HT/Calb/±ENK NOS/Calret/±NPY NOS	ChAT 5-HT ChAT/±NOS NOS Calret GABA/±NOS/±SOM
<b>Primair afferent neuron</b>	VIP/CCK/DYN/ENK	ChAT/5-HT/Calb ChAT/CGRP/SP	CGRP
<b>Secretomotor neuron</b>	ChAT/SOM/CCK/CGRP/NPY VIP/DYN	ChAT/SOM VIP/GAL/±ChAT	
?		ChAT/CGRP/SP/±NMU/±GAL	SOM/±SP (naar mucosa)
Submuceuze plexus	Neurochemische codering		
	Cavia	Varken	Mens
<b>Inhiberend motor neuron</b>		NOS/Calret NOS/±VIP	
<b>Exciterend motor neuron</b>		ENK/±ChAT/±SP	
<b>Secretomotor neuron</b>	ChAT/CGRP/DYN/CCK/NMU/NPY/SOM/±GAL VIP/GAL/NMU/DYN/PHI	ChAT/SP/±NMU ChAT/SOM VIP/GAL/±ChAT	ChAT/VIP
<b>Interneuron</b>	ChAT/DYN/Calret ChAT/Calret/±SP	ChAT/5-HT/Calb/±ENK NOS/Calret/±NPY NOS	
<b>Primair afferent neuron</b>	ChAT/SP/Calb/±NMU/±DYN	ChAT/SP/CGRP/±NMU/±GAL ChAT/5-HT/Calb	CGRP
?		SOM	ChAT/SP VIP ChAT HO/±NOS (naar mucosa)

**Tabel 3. Overzicht van de verschillende endocriene celtypen (gerangschikt naar de endocriene substantie die de cellen bevatten) met aangeven van de regio van de dunne darm waar men ze het vaakst aantreft in een volwassen rat/muis, varken en mens (Helmstaedter *et al.*, 1977; Larsson en Rehfeld, 1977; Larsson *et al.*, 1977; Alumets *et al.*, 1983; Sundler *et al.*, 1983; Ito *et al.*, 1987; Solcia *et al.*, 1987; Evans, 1989; Aiken *et al.*, 1994; Sakai *et al.*, 1994; Uribe *et al.*, 1994; Van Ginneken *et al.*, 2002b; Van Ginneken en Weyns, 2004).**

Endocriene substantie	Distributie		
	Rodentia	Varken	Mens
SOM	Dunne darm	Duodenum	Duodenum
5-HT	Dunne darm	Dunne darm	Dunne darm
Gastrine	Duodenum, jejunum	Duodenum	Duodenum, jejunum
CCK	Duodenum, jejunum	Duodenum	Duodenum, jejunum
Gastric inhibitory peptide	Duodenum, jejunum	Duodenum, jejunum	Duodenum, jejunum
Glicentin, Glucagon-like peptide-1, glucagon en peptide tyrosine tyrosine	Ileum	Ileum	Ileum
Motiline	Duodenum, jejunum	Duodenum	Duodenum, jejunum
Neurotensine	Ileum	Ileum	Ileum
Secretine	Duodenum, jejunum	Duodenum	Duodenum, Jejunum

blemen op één of meerdere van deze regelniveaus geven dan ook aanleiding tot spijsverteringsstoornissen.

#### MUCOSALE IMMUNITEIT

Specifiek voor het varken is dat het enkel postnataal maternale antistoffen ontvangt (via de moedermelk) (in tegenstelling tot de rodentia en de mens). Dit heeft wel als voordeel dat pasgeboren biggen die onmiddellijk gespeend worden, een ideaal model zijn voor infectieuze enteritiden (Argenzio, 1996). Onder gnotobiotische omstandigheden werden varkens al menigmaal gebruikt om mucosale vaccinatiestrategieën te evalueren, vooral tegen het rotavirus (Yuan en Saif, 2002).

Het varken blijkt ook interessant om specifieke voedselallergieën van de mens na te bootsen. Zo werd een heel geschikt immunologisch, histologisch en fysiologisch model van pindanootallergie gecreëerd bij het varken via intraperitoneale sensitatie (Helm *et al.*, 2002).

#### PATHOLOGIE VAN DE MAAGDARMTRACTUS

Het is de bedoeling hier slechts summier de belangrijkste gastro-intestinale pathologieën te bespreken waar het varken model voor staat, hoewel dit wel het grootste aandeel in de literatuur betreft.

Eenzijds zijn er de infectieuze gastro-enteritiden, waarbij een diermodel staat of valt met het kunnen aanslaan van de infectie en het vertonen van eenzelfde pathogenese als bij de mens. Het voordeel van het varken hierbij is dat het alle immuniteit postnataal verkrijgt en onmiddellijk na de geboorte gespeend kan worden (in tegenstelling tot de rodentia). Zo bekomt men een agammaglobulinemisch dier dat heel geschikt is om met allerlei algemeen voorkomende agentia geïnfecteerd te worden (Argenzio, 1996). Voor het varken valt vooral het uitgebreide onderzoek naar *Helicobacter pylori* (ulceratieve gastritis) (Krakowka en Eaton, 1996) en *rotaviridae* op (Wardley *et al.*, 1996), en het werd evenzeer geschikt bevonden voor *Escherichia coli* (Isaacson, 1996), *Cryptosporidium parvum* (Enemark *et al.*, 2003), *Enterocytozoon bieneusi* (Kondova *et al.*, 1998), intestinale candidiasis en *Shigella sp.* (Andrutis *et al.*,



2000). Bovendien is het varken een goed model om de impact van diarree op de intestinale structuur, de functie en residente microbiota na te gaan, en is het derhalve ook geschikt voor het zoeken naar de beste orale elektrolytoplossingen om darmherstel te bevorderen (Chandra *et al.*, 1996).

Anderzijds zijn er de darmpathologieën met onbekende of niet-infectieuze etiologie waar het varken model voor kan staan. Daarvan zullen de drie belangrijkste kort aangehaald worden. Ten eerste het short bowel syndroom. Dit is het fysisch of functioneel verlies van het absorberend oppervlak van de dunne darm. Het ideaal varkensmodel wordt volgens sommigen gecreëerd door het chirurgisch verwijderen of 'bypassing' van 60-90% van het jejunum-ileum (Gladen, 1998; Heemskerk *et al.*, 1999) en volgens anderen zelfs door een 95% distale darmresectie (Sacher en Stauffer, 1997). Op therapeutisch gebied worden vooral darmtransplantaties en darmverlengingsprocedures aangehaald (Sacher en Stauffer, 1997). Ten tweede is er necrotiserende enterocolitis. Dit is een aandoening die gekenmerkt wordt door een ernstige beschadiging van het darmstelsel van in hoofdzaak premature kinderen met een laag geboortegewicht zonder een duidelijke etiologie (Kliegman en Fanaroff, 1984). Hiervoor dienen biggen als model die per sectio caesarea op 108 dagen draagtijd ter wereld komen en met geformuleerde melk gevoed worden (Sangild *et al.*, 2002; Van Ginneken *et al.*, 2004). Dit diermodel combineert de twee tot op heden gekende predisponerende factoren die aanleiding geven tot deze aandoening. Ten derde is er de ziekte van Crohn (granulomateuze enteritis) waarvoor het varken als eerste in 1988 als model werd geregistreerd (Nagel *et al.*, 1988). Met betrekking tot dit laatste werd al geconcludeerd dat er hier geen voordelen zijn van het varken als model ten opzichte van andere diersoorten (Swindle en Gladen, 1988).

## LITERATUUR

- Aiken K.D., Yu W., Wright J.R., Roth K.A. (1994). Adaptation of enteroendocrine cells in response to jejunal-ileal transposition in the rat. *Gastro-enterology* 106, 1576-1583.
- Alessiani M., De Ponti F., Fayer F., Abbiati F., Zonta S., Zitelli E., Arbustini E., Morbini P., Poggi N., Klersy C., Blangetti I., Dionigi P., Zonta A. (2003). The influence of surgery, immunosuppressive drugs, and rejection, on graft function after small bowel transplantation: a large-animal study. *Transplant International* 16, 327-335.
- Alumets J., Håkanson R., Sundler F. (1983). Ontogeny of endocrine cells in porcine gut and pancreas. *Gastro-enterology* 85, 1359-1372.
- Andrulis K.A., Riggle P.J., Kumamoto C.A., Tzipori S. (2000). Intestinal lesions associated with disseminated candidiasis in an experimental animal model. *Journal of Clinical Microbiology* 38, 2317-2323.
- Argenzio R.A. (1996). The pig as a model for studying the pathobiology of intestinal transport in infectious enteric disease. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol. 1, Plenum Press, New York, p. 45-58.
- Ball R.O., House J.D., Wykes L.J., Pencharz P.B. (1996). A piglet model for neonatal amino acid metabolism during total parenteral nutrition. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 713-731.
- Bardram L., Jacobsen B., Jensen P.M., Edvardsen L. (1995). A local course on conventional and laparoscopic surgical techniques. A supplement to surgical education. *Ugeskrift for Laeger* 157, 5845-5848.
- Barone R. (1997). Appareil digestif. In: Barone R. (ed.). *Anatomie comparée des mammifères domestiques*. Editions Vigot, Paris, p. 16-505.
- Blakeborough P., Gurr M.I., Salter D.N. (1986). Digestion of the zinc in human milk, cow's milk and a commercial babyfood: some implications for human infant nutrition. *The British Journal of Nutrition* 55, 209-217.
- Boot R., Koopman J.P. (1995). Microbiologische standaardisatie. In: Zutphen L.F.M., Baumans V., Beynen A.C. (eds.). *Proefdieren en dierproeven*. Elsevier/Bunge, Maarssen, p. 142-162.
- Brown B.R., Terris J.M. (1996). Swine in physiological and pathophysiological research. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.1, Plenum Press, New York, p. 5-6.
- Brown D.R., Kowalski T.R., Pampusch M.S. (1996). Functional modulation of the porcine small intestine. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.1, Plenum Press, New York, p. 79-87.
- Brown D.R., O'Grady S.M. (1997) Regulation of ion transport in the porcine intestinal tract by enteric neurotransmitters and hormones. *Comparative Biochemistry and Physiology* 118A, 309-317.
- Buddington R.K., Malo C., Zhang H. (1996). Prenatal and perinatal development of intestinal transport and brush border hydrolases in pigs. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 757-767.
- Chan K.L., Guo W.H., Tam P.K. (2000). Technical refinements for successful small bowel transplantation in the pig. *Transplantation Proceedings* 32, 2488-2489.
- Chan K.L., Guo W.H., Tam P.K. (2001). Porcine small bowel transplantation with FK506 as a single immunosuppressant. *Transplantation Proceedings* 33, 2607-2608.
- Chan K.L., Chan K.W., Tam P.K. (1998). Segmental small bowel allograft—ischemic injury and regeneration. *Journal of pediatric surgery* 33, 1703-1706.

- Chandra G., Oli M., Petschow B.W., Buddington R.K. (1996). Changes in pig intestinal structure and functions and resident microbiota induced by acute secretory diarrhea. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 769-777.
- Cooper D.A., Berry D.A., Spindel V.A., Kiorpes A.L., Peters J.C. (1997) The domestic pig as a model for evaluating olestra's nutritional effects. *The Journal of Nutrition* 127, S1555-S1565.
- Cornelissen W. (2000). General introduction. In: Study of the functional aspects of myenteric neurons with Dogiel type II morphology in mammals, Doctoraatsproefschrift Universiteit Antwerpen, p.15-51.
- Costa M., Furness J.B., Gibbins I.L. (1986). Chemical coding of enteric neurons. In: Hökfelt T., Fuxe K., Pernow B. (eds.). *Progress in Brain Research*, Vol.68, Elsevier Science Publishers, Amsterdam, p.217-238.
- Dekanay C.M., Bazer F.W., Jaeger L.A. (1997) Mucosal morphogenesis and cytodifferentiation in fetal porcine small intestine. *Anatomical Record* 249, 517-523.
- Dudgeon D.L. (1998). Small intestine. In: Swindle M.M., Adams R.J.(eds.): *Experimental Surgery and Physiology: Induced Animal Models of Human Disease*. Williams&Wilkins, Baltimore, p. 226-235.
- Eklund G., Tallkvist J., Oskarsson A. (2004). A piglet model for studies of gastrointestinal uptake of cadmium in neonates. *Toxicology Letters* 146, 237-247.
- Enemark H.L., Bille-Hansen V., Lind P., Heegaard P.M., Vigre H., Ahrens P., Thamsborg S.M. (2003). Pathogenicity of *Cryptosporidium parvum*-evaluation of an animal infection model. *Veterinary Parasitology* 113, 35-57.
- Escartin A., Garcia-Gil F.A., Cruz J.I., Ruiz J., Burzaco O., Elia M., Lagunas E. (1999). Orthotopic small bowel transplantation in pigs without steroids. *Transplantation Proceedings* 31, 2567-2568.
- Evans G.S. (1989). The distribution of endocrine cells along the mouse small intestine. Bombesin and somatostatin producing cells. *Virchows Archiv B Cell pathology including molecular pathology* 58, 165-172.
- Fadden K., Hill M.J., Latymer E., Low G., Owen R.W. (1999) Steroid metabolism along the gastrointestinal tract of the cannulated pig. *European Journal of Cancer Prevention* 8, 35-40.
- Frantzides C.T., Carlson M.A., Schulte W.J. (1996) Laparoscopic gastric bypass in a porcine model. *Journal of Laparoendoscopic Surgery* 6, 197-198.
- Garthoff L.H., Henderson G.R., Sager A.O., Sobotka T.J., O'Dell R., Thorpe C.W., Trotter W.J., Bruce V.R., Dallas H.L., Poelma P.L., Solomon H.M., Bier J.W., O'Donnell M.W.jr, Chi R.K., Chirtel S.J., Barton C.N., Brown L.H., Frattali V.P., Khan M.A. (2002). The auto-sow raised miniature swine as a model for assessing the effects of dietary soy trypsin inhibitor. *Food and Chemical Toxicology* 40, 487-500.
- Gatti S., Ghidoni P., Rossi G., Reggiani P., Bernardi P., Doglia M., Galmarini D., Fassati L.R. (1998). Enteric nervous system in preservation, reperfusion, and rejection of the pig small bowel. *Transplantation Proceedings* 30, 2648-2650.
- Gladden H.E. (1998). Short bowel syndrome. In: Swindle M.M., Adams R.J.(eds.). *Experimental Surgery and Physiology: Induced Animal Models of Human Disease*. Williams&Wilkins, Baltimore, p. 236-237.
- Graham H., Aman P. (1987). The pig as a model in dietary fibre digestion studies. *Scandinavian journal of gastroenterology* 129, S55-S61.
- Gruessner R.W.G. (1998) Large animal models in intestinal transplantation. *Transplantation Proceedings* 30, 2629-2633.
- Hearse D.J., Sutherland F.J. (2000) Experimental models for the study of cardiovascular function and disease. *Pharmacological Research* 41, 597-603.
- Hebel R., Stromberg M.W. (1976). Digestive system. In: Hebel R., Stromberg M.W. (eds.). *Anatomy of the Laboratory Rat*. Williams&Wilkins, Baltimore, p. 43-54.
- Heemskerk V.H., Van Heurn L.W., Farla P., Buurman W.A., Piersma F., ter Riet G., Heineman E. (1999) A successful short-bowel syndrome model in neonatal piglets. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 29, 457-461.
- Heijnsdijk E.A.M., van der Voort M., de Visser H., Dankelman J., Gouma D.J. (2003) Inter- and intraindividual variabilities of perforation forces of human and pig bowel tissue. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 17, 1923-1926.
- Helm R.M., Furuta G.T., Stanley J.S., Ye J.H., Cockrell G., Connaughton C., Simpson P., Bannon G.A., Burks A.W. (2002). A neonatal swine model for peanut allergy. *Journal of Allergy and Clinical Immunology* 109, 136-142.
- Helmstaedter V., Taugner C., Feurle G.E., Forssmann W.G. (1977). Localization of neurotensin-immunoreactive cells in the small intestine of man and various mammals. *Histochemistry* 53, 35-41.
- Innis S.M. (1993) The colostrum-deprived piglet as a model for study of infant lipid nutrition. *The Journal of Nutrition* 123, S386-S390.
- Isaacson R.E. (1996). Pathogenesis of enteric bacterial infections. In: Tumbleson M.E., Schook L.B.(eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.1, Plenum Press, New York, p. 365-384.
- Ito H., Yamada J., Yamashita T., Hashimoto Y., Kudo N. (1987). An immunohistochemical study on the distribution of endocrine cells in the gastrointestinal tract of the pig. *The Japanese Journal of Veterinary Science* 49, 105-114.
- Jiang F., Yin Z.Y., Ni X.D., Li Y.S., Li N., Li J.S. (2003). Modifications in combined liver-small bowel transplantation in pigs. *World Journal of Gastroenterology* 9, 2125-2127.
- Jones D.B., Wu J.S., Soper N.J. (1997) Laparoscopic pancreaticoduodenectomy in the porcine model. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 11, 326-330.
- Kaleczyk J., Klimczuk M., Franke-Radowiecka A., Sienkiewicz W., Lakomy (2004). The distribution and chemical coding of intramural nerve structures supplying the porcine stomach. *The Journal of Veterinary medicine*, In press.

- Kararli T.T. (1995). Comparison of the gastrointestinal anatomy, physiology, and biochemistry of humans and commonly used laboratory animals. *Biopharmaceutics and Drug Disposition* 16, 351-380.
- Kim W.W., Gagner M., Fukuyama S., Hung T.I., Biertho L., Jacob B.P., Gentileschi P. (2002) Laparoscopic harvesting of small bowel graft for small bowel transplantation. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 16, 1786-1789.
- Kliegman R.M., Fanaroff A.A. (1984). Necrotizing enterocolitis. *New England Journal of Medicine* 310, 1093-1103.
- Kondova I., Mansfield K., Buckholt M.A., Stein B., Widmer G., Carville A., Lackner A., Tzipori S. (1998). Transmission and serial propagation of *Enterocytozoon bieneusi* from humans and rhesus macaques in gnotobiotic piglets. *Infection and Immunity* 66, 5515-5519.
- Krakowka S., Eaton K.A. (1996). *Helicobacter pylori* infection in gnotobiotic piglets. In: Tumbleson M.E., Schook L.B.(eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 779-810.
- Kurihara-Bergstrom T., Woodworth M., Feisullin S., Beall P. (1986). Characterization of the Yucatan miniature pig skin and small intestine for pharmaceutical applications. *Laboratory Animal Science* 36, 396-399.
- Lange V. Meyer G., Schardey H.M., Holker A., Lang R., Nerlich A., Schildberg F.W. (1995) Different techniques of laparoscopic end-to-end small-bowel anastomoses. *Surgical Endoscopy* 9, 82-87.
- Larsson L.I., Rehfeld J.F. (1977) Distribution of gastrin and CCK cells in the rat gastrointestinal tract. *Histochemistry* 58, 23-31.
- Larsson L.I., Sundler F., Alumets J., Håkanson R., Schafalitzky de Muckadell O.B., Fahrenkrug J. (1977). Distribution, ontogeny and ultrastructure of the mammalian secretin cell. *Cell Tissue Research* 181, 361-368.
- Mathews S.A., Oliver W.T., Phillips O.T., Odle J., Diersen-Schade D.A., Harrell R.J. (2002). Comparison of triglycerides and phospholipids as supplemental sources of dietary long-chain polyunsaturated fatty acids in piglets. *The Journal of Nutrition* 132, 3081-3089.
- Middleton S.J., Dwyer J., Peters J.C. (1997) An indirect means of assessing potential nutritional effects of dietary olestra in healthy subgroups of the general population. *The Journal of Nutrition* 127, 1712S-1720S
- Miller E.R., Ullrey D.E. (1987) The pig as a model for human nutrition. *Annual Review of Nutrition* 7, 361-382.
- Moughan P.J., Pedraza M., Smith W.C., Williams M., Wilson M.N. (1990) An evaluation with piglets of bovine milk, hydrolyzed bovine milk, and isolated soybean proteins included in infant milk formulas. I; Effect on organ development, digestive enzyme activities, and amino acid digestibility. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition* 10, 385-394.
- Moughan P.J., Birtles M.J., Cranwell P.D., Smith W.C., Pedraza M. (1992). The piglet as a model animal for studying aspects of digestion and absorption in milk-fed human infants. *World Review of Nutrition and Dietetics* 67, 40-113.
- Murtaugh M.P., Monteiro-Riviere N.A., Panepinto L. (1996). Swine research breeds, methods, and biomedical models. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol. 2, Plenum Press, New York, p. 423-424.
- Nagel E., Guthy E., Schattenfroh S., Pohlenz J., Pichmayr R. (1988) Pathogenesis of Crohn's disease. Evaluation criteria for an animal model. *Schweizerische Medizinische Wochenschrift* 118, 766-769.
- Newport M.J., Henschel M.J. (1984). Evaluation of the neonatal pig as a model for infant nutrition: effects of different proportions of casein and whey protein in milk on nitrogen metabolism and composition of digesta in the stomach. *Pediatric Research* 18, 658-662.
- Nishimoto Y., Taguchi T., Masumoto K., Ogita K., Nakamura M., Taguchi S., Uesugi T., Takada N., Suita S. (2004-in press). Real-time monitoring for detecting rejection using strain gauge force transducers in porcine small bowel transplantation. *Transplantation Proceedings* 36, 343-344.
- Nunez M.C., Bueno J.D., Ayudarte M.V., Almendros A., Rios A., Suarez M.D., Gil A. (1996) Dietary restriction induces biochemical and morphometric changes in the small intestine of nursing piglets. *The Journal of Nutrition* 126, 933-944.
- Panepinto L.M. (1996). Miniature swine breeds used worldwide in research. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 681-690.
- Pereira W.A., Savassi-Rocha P.R., Cinqualbre J., Wolf P. (2002). Early diagnosis of small bowel allografts rejection by Doppler ultrasound fluxometry. *Transplantation Proceedings* 34, 525-526.
- Rajan E., Gostout C.J., Burgart L.J., Leontovich O.N., Knipschild M.A., Herman L.J., Norton I.D. (2002) First endoluminal system for transmural resection of colorectal tissue with a prototype full-thickness resection device in a porcine model. *Gastrointestinal Endoscopy* 55, 915-920.
- Raofi V., Holman D.M., Dunn T.B., Fontaine M.J., Mihalov M.M., Vitello J.M., Asolati M., Benedetti E. (1999). Comparison of rejection rate and functional outcome of small bowel transplantation alone or in conjunction with the ileocecal valve versus combined small and large bowel transplantation. *Clinical Transplantation* 13, 389-394.
- Reed D.N., Cacchione R.N., Allen J.W., Arlauskas V., Casey J., Larson C.M., Vitale G. (2003) Laparoscopic choledochojunostomy and gastrojejunostomy in a porcine model- Alternative to open palliative bypass in unresectable pancreatic cancer. *Surgical Endoscopy and Other Interventional Techniques* 17, 86-88.
- Reeds P., Odle J. (1996). Pigs as models for nutrient functional interaction. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 709-711.
- Rerat A., Calmes R., Vaissade P., Finot P.A. (2002). Nutritional and metabolic consequences of the early Mail-

- lard reaction of heat treated milk in the pig. Significance for man. *European Journal of Nutrition* 41, 1-11.
- Rowan A.M., Moughan P.J., Wilson M.N., Maher K., Tasman-Jones C. (1994). Comparison of the ileal and faecal digestibility of dietary amino acids in adult humans and evaluation of the pig as a model animal for digestion studies in man. *The British Journal of Nutrition* 71, 29-42.
- Sacher P., Stauffer U.G. (1997). An animal model for short-bowel syndrome in piglets to assess the efficiency of bowel-lengthening procedures. *European Journal of Pediatric Surgery* 7, 207-11.
- Sakai T., Satoh M., Koyama H., Iesaki K., Umahara M., Fujikura K., Itoh Z. (1994). Localization of motilin-immunopositive cells in the rat intestine by light microscopic immunohistochemistry. *Peptides* 15, 987-991.
- Sangild P.T., Silver M., Schmidt M., Fowden A.L. (1996). The perinatal pig in pediatric gastroenterology. In: Tumbleson M.E., Schook L.B.(eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.2, Plenum Press, New York, p. 745-756.
- Sangild P.T., Petersen Y.M., Schmidt M., Elnif J., Petersen T.K., Buddington R.K., Greisen G., Michaelsen K.F., Burrin D.G. (2002). Preterm birth affects the intestinal response to parenteral and enteral nutrition in newborn pigs. *The Journal of Nutrition* 132, 2673-2681.
- Schemann M., Neunlist M. (2004). The human enteric nervous system. *Neurogastroenterology and Motility* 16, S55-S59.
- Shulman R.J., Henning S.J., Nichols B.L. (1988). The miniature pig as an animal model for the study of intestinal enzyme development. *Pediatric Research* 23, 311-315.
- Solcia E., Capella C., Buffa R., Usellini L., Fiocca R., Sessa F. (1987). Endocrine cells of the digestive system. In: Johnson L.R. (Ed.). *Physiology of the gastrointestinal tract*, 2nd Edition, Raven Press, New York, p.111-130.
- Sonnino R.E. (1997). Experimental basis for intestinal transplantation. *Transplantation Proceedings* 29, 1795-1797.
- Srinivasan A., Trus T.L., Conrad A.J., Scarbrough T.J. (1999). Common laparoscopic procedures in swine: a review. *Journal of Investigative Surgery* 12, 5-14.
- Sundler F., Sjölund K., Håkansson R. (1983). Gut endocrine cells: an overview. *Upsala Journal of Medical Sciences, Supplement* 39, 17-32.
- Swindle M.M. (1988). Comparative anatomy of the gastrointestinal tract. In: Swindle M.M., Adams R.J. (eds.). *Experimental Surgery and Physiology: Induced Animal Models of Human Disease*. Williams&Wilkins, Baltimore, p. 218-221.
- Swindle M.M., Gladen H.E. (1988). Ulcerative colitis and Crohn's disease. In: Swindle M.M., Adams R.J.(eds.). *Experimental Surgery and Physiology: Induced Animal Models of Human Disease*. Williams&Wilkins, Baltimore, p. 241-244.
- Timmermans J.P., Adriaensen D., Cornelissen W., Scheuermann D.W. (1997). Structural organization and neuropeptide distribution in the mammalian enteric nervous system, with special attention to those components involved in mucosal reflexes. *Comparative Biochemistry and Physiology* 118A, 331-340.
- Tumbleson M.E., Schook L.B. (1996). Advances in swine in biomedical research. In: Tumbleson M.E., Schook L.B. (eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.1, Plenum Press, New York, p. 1-4.
- Ulshen M.H., Lecce J.G., Stiles A.D., Lyn-Cook L.E. (1991). Effects of nursing on growth and development of small bowel mucosa in newborn piglets. *Pediatric Research* 30, 337-341.
- Uribe A., Alam M., Johansson O., Midtvedt T., Theodorsson E. (1994). Microflora modulates endocrine cells in the gastrointestinal mucosa of the rat. *Gastroenterology* 107, 1259-1269.
- Van Ginneken C., Van Meir F., Sys S., Weyns A. (2002a). Stereologic characteristics of pig small intestine during normal development. *Digestive Diseases and Sciences* 47, 868-878.
- Van Ginneken C., Verlinden K., Van Meir F., Sys S., Weyns A. (2002b). A stereologic evaluation of glucagon-like peptide-1 (GLP-1) mucosal cells in the small intestine of the developing pig. *Anatomy and Embryology* 205, 153-157.
- Van Ginneken C., Oste M., Nielsen T., Bjornvad C., Sangild P. (2004). Number and density of nitrergic myenteric neurons in the formula-fed premature piglet. *Neurogastroenterology and Motility*, in press.
- Van Ginneken C., Weyns A. (2004). A stereologic evaluation of secretin and gastric inhibitory peptide-containing mucosal cells of the perinatal small intestine of the pig. *Journal of Anatomy*, in revision.
- Visser H., Heijnsdijk E.A.M., Herder J.L., Pistecky P.V. (2002) Forces and displacements in colon surgery. *Surgical Endoscopy* 16, 1426-1430.
- Wardley R.C., Martin S.M., Linda J.S. (1996). Pathogenesis of viral infections. In: Tumbleson M.E., Schook L.B.(eds.). *Advances in swine in biomedical research*. Vol.1, Plenum Press, New York, p. 409-422.
- Wright A.B., McKelvey G.M., Wood A.K.W., Post E.J. (1998). Sonographic observations of the gastroduodenal junction in neonatal piglets. *Ultrasound in Medicine and Biology* 24, 1337-1344.
- Yuan L., Saif L.J. (2002). Induction of mucosal immune responses and protection against enteric viruses: rotavirus infection of gnotobiotic pigs as a model. *Veterinary Immunology and Immunopathology* 87, 147-160.