

Hyppigheden af grise med mavesår er steget i takt med øget produktivitet i slagtesvinebesætninger. Det er uheldigt både dyrevelfærdsmæssigt og produktionsøkonomisk. Artiklen giver en opdatering på sygdommens patogenese og ætiologi

# Mavesår hos svin

Anna Jespersen<sup>1</sup> • Kristine Vad Sørensen<sup>1</sup> • Henrik Elvang Jensen<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Dyrlæge • <sup>2</sup>Professor, dr.med.vet. • Institut for Veterinær Sygdomsbiologi • Sektion for Patologi • KU LIFE



Anæmisk slagtesvin med blødende mavesår

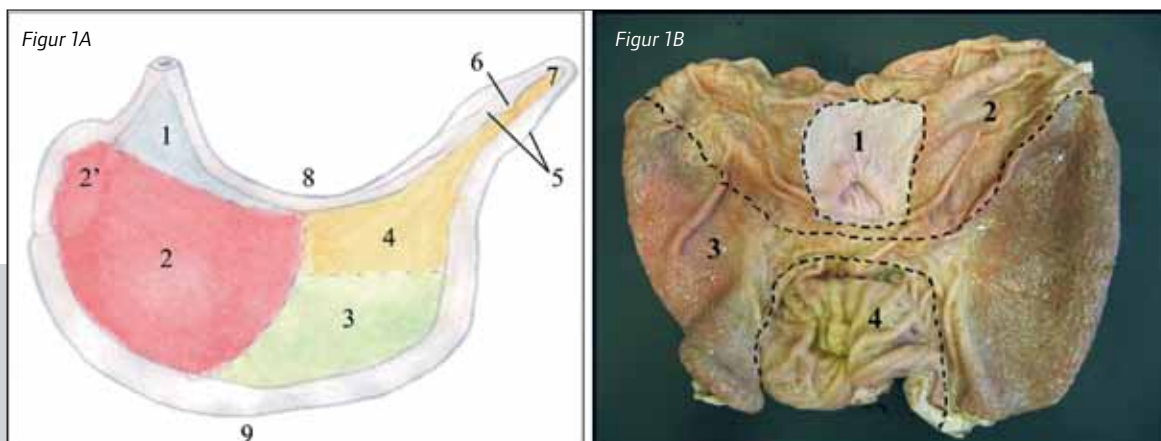
Mavesår er en hyppigt forekommende og globalt udbredt produktionsrelateret lidelse hos svin. Sårene forekommer hos alle aldersgrupper dog hyppigst hos slagtesvin i alderen 3-6 måneder<sup>1-5</sup>. Mavesår inddeles efter lokalisation, hvor de enten findes i den non-glandulære eller i den glandulære del af mavesækken. Sårene i de to lokalisationer adskiller sig i udseende og sandsynligvis også i årsagsforhold<sup>6</sup>. I de fleste undersøgelser er forekomsten af forandringer i den non-glandulære del hyppigst forekommende<sup>7,8</sup>, og der rapporteres ofte om frekvenser på over 80 %<sup>4,9</sup>.

Mavesår hos svin blev beskrevet første gang i 1897<sup>10</sup>, men blev i første halvdel af 1900-tallet ikke skænket stor opmærksomhed. Sygdommens opblusning i Nordamerika og Europa under intensiveringen af husdyrbruget i 1950'ere blev startskuddet til en massiv interesse, der til trods for et stort forskningsmæssigt arbejde frem til i dag endnu ikke har medført en klar forståelse af sygdommens ætiologiske og patogenetiske forhold<sup>1,11</sup>. Mange årsagsforhold er blevet fremhævet, men nutritionelle og miljøbetingede synes at have størst betydning. I flere forsøg har man beskæftiget sig med sammenhængen mellem maveindholdets konsistens, pH-værdi og forekomsten af mavesår men med modstridende udfald.

Betydningen af mavesår hos svin gør sig gældende på flere punkter. Ramis et al.<sup>12</sup> fremhæver, at forekomsten af mavesår hos svin er en god indikator for velfærd, da det er en lidelse, som påvirkes af mange forskellige managementbetingede faktorer, der alle kan relateres til De Fem Friheder\*. Flere forfattere fremhæver desuden, at der er en negativ økonomisk konsekvens ved mavesår hos svin<sup>13,14</sup>. Dette kommer til udtryk i form af produktions- og tab grundet pludselig død som følge af blødning til mavesækken samt ved forringet tilvækst som en konsekvens af utrivlighed<sup>9,13,15-18</sup>.

På grund af de velfærdsmæssige aspekter af mavesår hos svin samt ønsket om at minimere de økonomiske tab som følge af lidelsen er der lagt et stort arbejde i at identificere mulige profylaktiske tiltag. Fodringsforsøg viser, at strukturfoder i forskellig form har en beskyttende betydning<sup>19-23</sup>, og det er vist, at svin, som går i dybstrøelse, har en lavere forekomst af mavesår end svin på andre gulvtyper<sup>19,24,25</sup>. Nyligt er det fundet, at økologiske grise har signifikant færre mavesår end andre grise<sup>26</sup>. Der findes ingen nyere patoanatomiske undersøgelser af forekomsten af mavesår hos svin i Danmark. I slutningen af 1990'erne fandt Christensen<sup>27</sup> en prævalens på hhv. 78,8 % og 75,6 % i to slagtesvinebesætninger.

\* De Fem Friheder, fremsat af UK Farm Animal Welfare Council i 1992, beskriver fem forhold, som dyr skal beskyttes mod. De Fem Friheder anvendes som guidelines til forbedring af dyrevelfærden verden over.



Figur 1A og 1B. Opdeling af svineventriklen på luminalsiden. 1: pars oesophagea, 2: kardia, 2': diverticulum ventriculi, 3: fundus, 4: pylorus, 5: musculus sphincter pylori, 6: torus pyloricus, 7: duodenum, 8: curvatura minor, 9: curvatura major.

## Ventriklens indretning, funktion og regulation

Svinet har en simpel ventrikel, der inddeles luminalt i en lille non-glandulær del betegnet pars oesophagea (den hvide del) og tre glandulære dele med forskellige slags kirtler; gll. gastricae cardiacae, gll. gastricae propria og gll. gastricae pyloricae. Disse kirteldele udgør hver ca. en tredjedel af ventriklens indvendige overflade og kan skelnes makroskopisk på deres forskellige farver<sup>28,29</sup>.

Pars oesophagea er et lille hvidt område, der beklæder den orale del af ventriklens og strækker sig op til og lidt ind i divertiklen. Området er en fortsættelse af oesophagus og minder i udseende om denne. Pars oesophagea grænser op til området med gll. gastricae cardiacae. Området med gll. gastricae cardiacae er bleg-gråt. Disse kirtler findes i området, som kaldes kardia. Grisen er den dyreart, der arealmæssigt har den største gll. gastricae cardiacae-region. Denne kirteldel grænser op mod pars oesophagea og gll. gastricae propria, og ved curvatura minor kan den være i kontakt med gll. gastricae pyloricae. Regionen med gll. gastricae propria er rødbrun og beklæder fundus. Regionen ligger mellem gll. gastricae cardiacae og gll. gastricae pyloricae. Regionen med gll. gastricae pyloricae er bleg og beklæder

pylorus. Regionen grænser op til gll. gastricae propria<sup>28-31</sup>, se Figur 1.

I ventriklens glandulære dele har slimhinden folder, plicae gastricae, der flader ud, når ventriklens fyldes. Overfladen er dækket af epitelceller, der fortsætter ned i små invaginationer kaldet foveolae gastricae. I bunden af hver foveola er en forsnævring, der fortsætter ind i åbningen af en eller flere kirtler. Foveolae modtager derved kirtlernes sekretoriske produkt<sup>32</sup>. Epitelceller udskiftes hver 3. til 4. dag, kirtelceller hver 5. til 7. dag<sup>32-34</sup>. Slimhinden indeholder lymfocytisk væv, specielt i kardia. Både solitære og aggregerede lymfoide noduli er til stede. De aggregerede lymfoide noduli findes hovedsageligt i periferien af kardia og er særligt talrige i curvatura minor<sup>31</sup>.

Den primære funktion af ventriklens er at blande, delvist fordøje og opbevare føden samt at tømme små portioner af indholdet til tarmen. Tømning af væske er en funktion af trykgradienten mellem ventriklens og tarmen, mens tømning af fastere indhold til tarmen sker, når foderpartiklerne er mindre end 2 mm i diameter<sup>34,35</sup>.

Gastrointestinalkanalen (GI-kanalen) reguleres via to kontrolsystemer. Et af kontrolsystemerne udøves af centralnervesystemet og det endokrine system. Det

andet, der er unikt for GI-kanalen, udøves af intrinsiske nerver og endokrine komponenter lokaliseret i GI-organer. Det intrinsiske kontrolniveau gør det muligt for GI-kanalen at fungere autonomt baseret på lokale tilstande, eksempelvis mængde og type af foder i lumen. Koordination af GI-funktionen med resten af kroppen sker via integration af intrinsiske og ekstrinsiske signaler<sup>36</sup>.

Føde lejlighedsvis ved ankomst til ventriklens centralt omgivet af allerede tilstedeværende ventrikelindhold. Når føden nedbrydes, får den en mere flydende konsistens og skubbes aboralt mod tarmen ved hjælp af peristaltiske bevægelser. Funktionen af ventriklens non-glandulære del er uklar, men det vides, at der i området foregår en vis grad af fermentativ fordøjelse. Grundet syresekretion (HCl) i fundus findes en pH-gradient gennem ventriklens fra 5-6 i pars oesophagea og kardia til 2-3 i fundus og pylorus. Mavesyren i fundus slår de fermentative bakterier ihjel og forhindrer derved forgæring i ventriklens glandulære dele. Syren skaber samtidig en barriere for passage af mikroorganismer til tarmen<sup>6,35,36</sup>.

Der findes tre typer af sekretoriske celler i fundus. Parietalceller producerer HCl og hovedceller pepsinogen, der omdannes til proteasen pepsin af HCl. Mukøse

halsceller danner mucus (slimlag), der beskytter slimhinden mod skadelig påvirkning fra HCl og proteaser. Mukøse halsceller og hovedceller findes også i pylorus, men den dominerende celletype i dette ventrikelafsnit er de mucus-secrenerende halsceller. I pylorus findes også gastrin-producerende G-celler og somatostatin-producerende D-celler, begge enteroendokrine celler. Enteroendokrine celler danner gastrointestinale hormoner. Hormonerne frigives til blodet eller lymfesystemet, hvorfra de distribueres i kroppen (endokrint) eller diffunderer lokalt ud til targetceller (parakrint)<sup>32,34-37</sup>.

Parietalceller kan stimuleres til sekretion af HCl af acetylcholin (neurokrint), gastrin (endokrint) og histamin (parakrint). Parietalcellen stimuleres maksimalt, når alle tre typer af overfladereceptorer er optaget. HCl-sekretionen stimuleres ved forventningen om føde («cephalic phase of gastric secretion») og tilstedeværelsen af ufordøjet føde i ventriklens førende til distention af denne («gastric phase of gastric secretion»). Mellem tidspunkter for fødeoptagelse secernerer de gastriske kirtler på et basalt niveau. I den cephaliske fase secernerer parietalceller og G-celler hhv. HCl og gastrin ved stimulation af acetylcholin-receptorerne på deres overflade. Gastrin cirkulerer i blodet og når parietalcellerne, der har gastrin-receptorer. Samtidig påvirkning af acetylcholin (ACh) og gastrin resulterer i høj HCl-sekretion. I den gastriske fase påvirkes ventriklens strækreceptorer, hvilket stimulerer parietalceller og G-celler til sekretion via ACh fra intrinsiske nerver<sup>36</sup>. G-celler stimuleres yderligere, når ventrikelindholdet kommer i kontakt med disse cellers mikrovilli. Enteriske neuroner, som indeholder gastrin-releasing peptider, stimuleres vagalt<sup>36-38</sup>.

Fri HCl i lumen af ventriklens detekteres

af D-celler i pylorus, der stimuleres til sekretion af somatostatin, der er et parakrint hormon. Somatostatin inhiberer gastrin-sekretion fra G-celler<sup>34,38</sup>. HCl har derved en inhibitorisk effekt på G-cellernes sekretion. Føde i ventriklens fungerer som buffer og hæver ventrikelindholdets pH-værdi. Dette standser den indirekte inhibitoriske effekt af HCl på G-cellesekretionen, hvilket fører til yderligere gastrin-produktion og dermed større sekretion af HCl fra parietalcellerne. Histamin udskilles i fundus af mastceller og enterochromaffin-lignende celler. ACh og gastrin stimulerer disse celler til sekretion og øger således syreudskillelsen yderligere<sup>36</sup>.

Ventrikelindholdets pH-værdi falder i takt med, at fordøjelsen skrider frem. Ventrikelindholdet fungerer herefter ikke længere som buffer og påvirker heller ikke længere G-cellerne. Når pH-værdien i ventrikelindholdet falder til omkring 2, ophører gastrin-stimulationen af parietalcellerne og syresekretionen reduceres. Ved en pH-værdi på 1 ophører syresekretionen totalt<sup>36</sup>. Sekretionen af pepsinogen og mucus er tilsyneladende underlagt samme regulatoriske indflydelse som sekretionen af HCl, men denne mekanisme er undersøgt langt mindre<sup>34,36</sup>.

Pepsinogen opbevares i hovedcellerne som granula, indtil det udskilles til kirtellumen. Når pepsinogen kommer i kontakt med HCl i ventrikellumen, kløves en lille del af proteinmolekylet, hvilket fører til aktivering af enzymet. Enzymets inaktive form er nødvendig, da det aktive enzym ellers ville fordøje og ødelægge den celle, der syntetiserer det<sup>32</sup>. HCl denaturerer protein og fremmer proteinfordøjelsen ved at eksponere peptidbindinger for proteolytiske enzymer<sup>34</sup>.

Ventriklens slimhinde beskyttes mod skadeligt ventrikelindhold via forskellige mekanismer. Overfladeepitelet og kirtler

i ventriklens glandulære dele udskiller mucus, der beskytter slimhinden mod den knusende aktivitet, der foregår i lumen og forhindrer selvfordøjelse. Mucus indeholder bikarbonat, der beskytter lamina epithelialis i både pars oesophagea og de glandulære dele af ventriklens ved at neutralisere H<sup>+</sup> udskilt fra fundus<sup>32,36</sup>. Endogene prostaglandiner er vigtige for beskyttelse af slimhinden i fundus og pylorus. Prostaglandin stimulerer sekretionen af mucus og bikarbonat. Derudover er det muligt, at prostaglandiner har en direkte cytoprotektiv virkning, da epitelceller eksponeret for prostaglandiner har en øget modstand mod skader. Den måske vigtigste beskyttende faktor i ventriklens epitelets hurtige evne til at regenerere og migrere. Inden for minutter efter en epitel-skade vil de omkringliggende epitelceller migrere ud over det skadede område og dække det ved at udsende pseudopodier. Dette beskytter det skadede område indtil yderligere proliferation af epitelet finder sted<sup>37</sup>.

## Forekomst og karakterisering af mavesår

Mavesår hos svin findes som nævnt udbredt i alle verdensdele, men de er især hyppige, hvor der er intensiv svineproduktion<sup>1</sup>. Tabel 1 viser et repræsentativt udvalg af resultater fra slagteriundersøgelser i forskellige lande. De angivne prævalenser gælder for læsioner i pars oesophagea, der i langt de fleste undersøgelser er de hyppigst observerede.

I Danmark er der foretaget prævalensundersøgelser i slagtesvinebesætninger i midten af 1980'erne samt i slutningen af 1990'erne. Disse har vist prævalenser på mellem 75 % og 87 %<sup>4,27</sup>. Hyppigheden af læsioner i den glandulære del af ventrik-

len er sjældnere beskrevet. Generelt ses prævalenser på omkring 1 %, men herhjemme har Christensen et al.<sup>52</sup> i 1992 fundet en højere prævalens på 13,4 % i en slagtesvinebesætning. Undersøgelser viser, at hyppigheden af mavesår varierer mellem besætninger, hvilket er tolket som, at management er en risikofaktor<sup>39,46,50</sup>.

Som nævnt kan mavesår patoanatomisk opdeles i læsioner i pars oesophagea, hvilke er de hyppigst forekommende og læsioner i de glandulære dele.

Traditionelt karakteriseres læsioner i pars oesophagea i forhold til deres udviklingsgrad<sup>53</sup>. Den generelle opfattelse er, at læsioner udvikler sig fra det normale epi-

tel, som er skinnende hvidt og intakt, over en tilstand med proliferation og forhornning af epitellaget til erosion med blotlægning af basalmembranen og dernæst ulceration<sup>6,7</sup>. Ulcerationen kan herefter ophele under dannelse af arvæv og kan reepitelialiseres<sup>1,7</sup>. Ved »forhorning«, der dækker over en hyperplastisk, parakeratotisk tilstand, ses typisk misfarvning af epitelet<sup>7,15,54,55</sup>. Læsioner ses hyppigst at grænse op til kardia, mod hvilken de typisk er skarpt afgrænsede<sup>7,15</sup>. I forskellige undersøgelser er der anvendt en række måder til rubricering af de observerede læsionstyper, hvor der i forskelligt omfang er taget hensyn til karakteristika som f.eks. type, tidsmæssige udvikling, udbredelse og lokalisation. I de fleste undersøgelser er inddelingen sket på patoanatomisk grundlag, hvorfor en måde for inddelingen vil være som angivet i Tabel 2.

I den normale pars oesophagea er epitelet intakt, glinsende og hvidt. Histologisk findes det som et klassisk intakt flerlaget pladeepitel (Figur 2).

Ved forhorning i pars oesophagea forstås optræden af varierende grader af fortykkelse af epitelet, der kan være fra meget finubret til voldsomt fliget og papillomatøst. Der er typisk misfarvning af det forhornede område (Figur 3-5). Histologisk reflekterer tilstanden hyperplasi af lamina epithelialis, der er parakeratotisk fortykket med rete peg-dannelse (Figur 6). I forbindelse med den epiteliale hyperplasi findes hele det midt-zonale cellelag typisk at være hypertrofisk med et blegt cytoplasma, hvilket er foreneligt med en tilstand af hydropisk degeneration.

Makroskopisk fremstår erosioner, hvor de repræsenterer en afslidning af det hyperplastiske epitel, mere eller mindre rødlige afhængig af mængden af tabt epitel og med varierende størrelse. De er typisk lokaliseret i venstre og højre rand af pars oesophagea samt i området aboralt mod pylorus. Ofte er erosionerne mere udviklede i venstre rand. Erosionerne er endvidere hyppigt omgivet af et fortykket, misfarvet epitel (Figur 7-9). Histologisk er den hyperplastiske lamina epitheli-

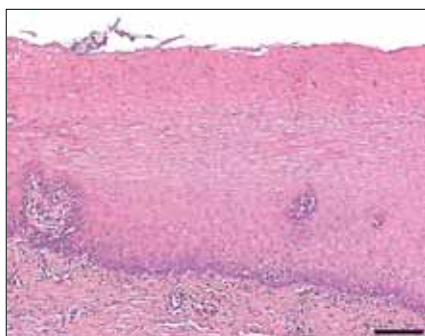
Tabel 1. Forekomst af læsioner i pars oesophagea ved undersøgelse af slagtesvin.

Årstal	Land	Antal svin i undersøgelsen	% læsioner <sup>a</sup>
1961 <sup>39</sup>	USA	3.753	58
1971 <sup>2</sup>	Sverige	1.160	55
1972 <sup>40</sup>	Japan	73	100
1972 <sup>41</sup>	Australien	1.125	18 <sup>b</sup>
1972 <sup>42</sup>	Australien	1.801	4 <sup>c</sup>
1973 <sup>2</sup>	Sverige	1.487	56
1974 <sup>43</sup>	Brasilien	3.113	78
1978 <sup>44</sup>	Danmark	558	52
1988 <sup>45</sup>	Nigeria	600	58
1990 <sup>46</sup>	New Zealand	2.661	32
1990 <sup>47</sup>	Zimbabwe	2.619	47
1997 <sup>48</sup>	Sydafrika	4.320	39
1997 <sup>49</sup>	UK	1.242	80
2000 <sup>50</sup>	Australien	15.741	80
2011 <sup>51</sup>	Danmark	116	90

<sup>a</sup>Forhorning, erosion, ulceration og ar. <sup>b</sup>Ulceration. <sup>c</sup>Erosion og ulceration.

Tabel 2. Graduering af læsioner i pars oesophagea hos svin.

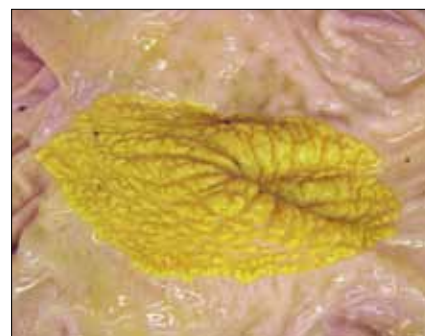
Simpel	Nuanceret	Forklaring
Normal	0	Hvidt, glinsende epitel uden synlige læsioner
Forhorning	1	Forhorning grad 1: finubret forhorning under 1 mm tyk
	2	Forhorning grad 2: grov forhorning over 1 mm tyk
	3	Forhorning grad 3: grov, fliget eller papillomatøs forhorning
Erosion	4	Erosion grad 1: erosion, under 1 % af pars oesophagea
	5	Erosion grad 2: erosion, 1-10 % af pars oesophagea
	6	Erosion grad 3: erosion, over 10 % af pars oesophagea
Sår/ar	7	Sår/ar grad 1: sår/ar, under 1 % af pars oesophagea
	8	Sår/ar grad 2: sår/ar, 1-10 % af pars oesophagea
	9	Sår/ar grad 3: sår/ar, over 10 % af pars oesophagea
Striktur	10	Ringformet ar omkring indmundingen af oesophagus



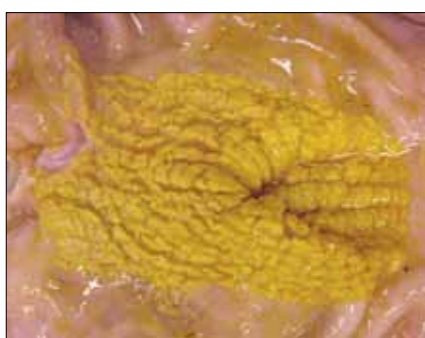
Figur 2. Intakt flerlaget pladeepitel i pars oesophagea. HE; bar = 100 µm.



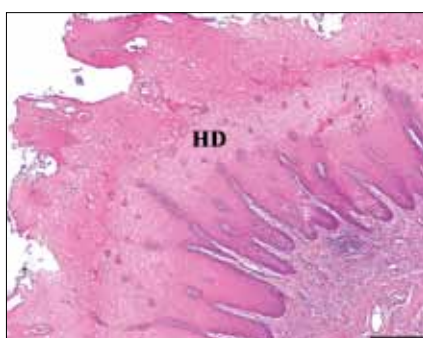
Figur 3. Forhorning grad 1.



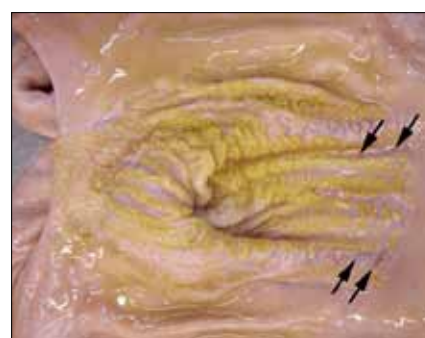
Figur 4. Forhorning grad 2.



Figur 5. Forhorning grad 3.



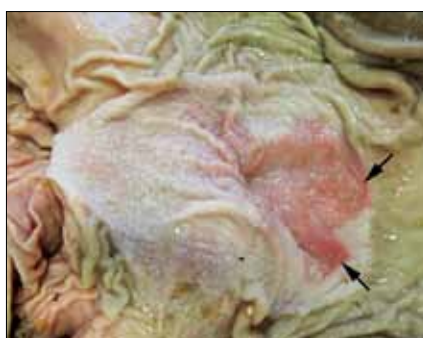
Figur 6. Hyperplasi og parakeratose af lamina epithelialis i pars oesophagea. Bemærk rete pegdannelse og profund hydropisk degeneration (HD) i epitelet. HE; bar = 300 µm.



Figur 7. Erosion grad 1.



Figur 8. Erosion grad 2.



Figur 9. Erosion grad 3.



Figur 10. Erosion af lamina epithelialis i pars oesophagea. Bemærk at epitelcellerne er undergået hydropisk degeneration (HD) og er tyndest over papilspidser. HE; bar = 100 µm.

alis afbrudt af områder med varierende grad af epiteltab (Figur 10).

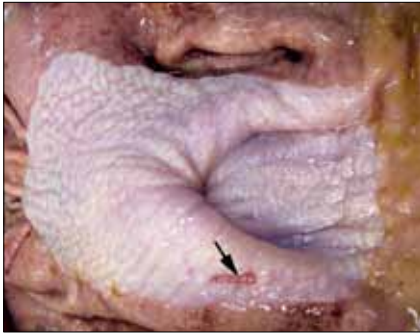
Ulcerationer er makroskopisk meget heterogene af udseende. De kan præsentere sig fra små fokale blødninger i et ellers tilsyneladende intakt epitel til store krateragtige udhulninger med fortykkede rande med eller uden arvævsdannelse, der kan fylde hele pars oesophagea (Figur 11-14). I forbindelse med blødning fra ulcerationerne får de typisk en mørkerød til sort farve. Ophelende ulcerationer

indeholder profunt typisk et lag af rød-til brunfarvet granulationsvæv med varierende grader af nekrose mod lumen. Ved gennemskæring findes ulcerationerne ofte at være fibroserede under granulationsvævet. Arvævet kan i visse tilfælde også strække sig ned i tunica muscularis.

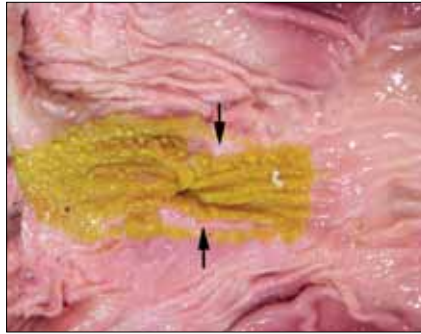
Kontraktion af pars oesophagea forekommer typisk i forbindelse med arvævsdannelse, hvor området kan reduceres til en smal sprække, som omgiver indmundingen af oesophagus. Ulcerationer fin-

des ofte samtidig med andre læsionsstadier (fortykket epitel og erosioner). Det kan være vanskeligt at vurdere alderen på læsioner i pars oesophagea, da de er dynamiske i udvikling og heling<sup>15,56</sup>.

Mikroskopisk er ulcerationer også heterogene af morfologi. I nogle tilfælde findes basalmembranen kun at være gennembrudt i enkelte områder, hvor membranen i andre tilfælde er gået tabt i store områder, og sårbunden fremstår med massive nekroser (Figur 15). Det nekroti-



Figur 11. Ulceration grad 1.



Figur 12. Ulceration grad 2.



Figur 13. Ulceration grad 3.

ske væv kan til tider være afgrænset af en zone bestående af neutrofile granulocytter og makrofager. I tilslutning til de dybeste ulcerationer forekommer der ofte bindevævsindlejring mellem muskelfibrene i tunica muscularis. I grelle tilfælde kan muskulaturen helt eller delvist blive erstattet af bindevæv. I tilslutning til de skitserede læsioner vil man ofte også finde varierende grader af ødem i de under sårdannelsen beliggende strukturer. Ulcusdannelse i pars oesophagea kan desuden grundet kompression fra ødemet og fibroseringen afstedkomme dilatation af kirtler og foveolae gastricae i kardia-delen.

Læsioner i den glandulære del af mavesækken ses hyppigst i fundus<sup>7</sup> og har flere lighedspunkter med humane mavesår<sup>27,57</sup>. De fremstår initialt som hyperæmiske områder på plicae gastricae og kan udvikle sig til længdeløbende, kraterformede ulcerationer med mere eller mindre dybtgående nekrose og blødning<sup>6</sup>, se Figur 16.

### Årsagsforhold ved mavesår

#### Mavesår i den non-glandulære del

I gennem årene er mange forskellige risikofaktorer blevet fremhævet og undersøgt, og langt de fleste af disse kan kategoriseres som enten fodringsrelaterede eller miljø- og management-associerede. Tabel 3 giver en oversigt over forskellige risikofaktorer inddelt efter kategori. Det er vigtigt at bemærke, at der er betydelig interaktion mellem mange af disse faktorer. Samtidig er det vigtigt at nævne, at resultaterne fra langt de fleste undersøgelser af ætiologiske faktorer er blevet modbevist i andre undersøgelser.

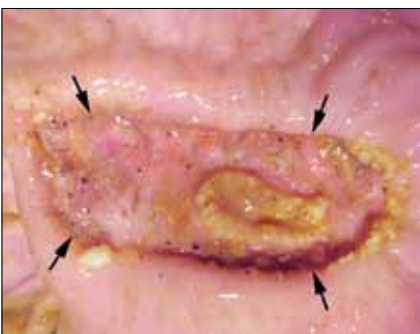
Generelt er det fundet, at faktorer der medfører en øget fasthed af maveindholdet, virker forebyggende på udviklingen af læsioner i pars oesophagea og faktorer der gør maveindholdet mere flydende eller medfører en tom mavesæk, øger risikoen for udviklingen af læsioner<sup>19,41,51,71,85</sup>.

Mange artikler omhandler foderets effekt på tilstedeværelsen af mavesår hos

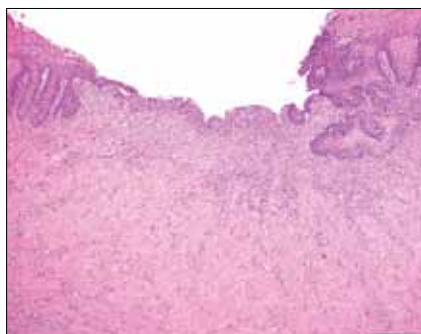
svin. De fleste af disse beskæftiger sig med foderets partikelstørrelse som den vigtigste parameter for udviklingen af læsioner<sup>52-55</sup>. Da finere formalingsgrad af foderet giver en bedre foderudnyttelse og dermed bedre økonomi, anvendes der traditionelt fint formalet foder i svineproduktionen<sup>58,60,116-120</sup>. Det er dog vist i mange undersøgelser, at netop det fint formalede foder medfører en øget risiko for udviklingen af mave-

sår<sup>18,22,56,58,59,61-63,65-69</sup>, da det bevirker et mere flydende maveindhold og en større risiko for en tom mavesæk som følge af hurtig passage af maveindholdet til tarmen<sup>121-123</sup>. I mange undersøgelser har der også været fokus på de forskellige forarbejdningsmetoders betydning for det færdige foders ulcerogene egenskaber<sup>58,72,74</sup>. Traditionelt anvendes formaling af foderet på hammermølle eller slaglemølle i forarbejdningen, men det er vist, at forarbejdning i kornrive<sup>58</sup> eller valsning<sup>59</sup> giver et foder med mindre ulcerogen effekt grundet den højere grad af strukturbevarelse i

>



Figur 14. Kraterlignende ulceration med fortykket rand. Hele pars oesophagea er afficeret.



Figur 15. Ulceration i pars oesophagea. Der ses en tynd bræmme af nekrotisk væv i overfladen samt granulationsvævsdannelse. Bemærk det eroderede epitel på begge sider af ulcerationen. HE; bar = 300 µm.



Figur 16. Blødende ulceration i fundus.

det færdige foder<sup>59,70,75</sup>. Pelletering af foderet er endnu en forarbejdningsmetode, som har vist sig at øge risikoen for mavesår, da det menes, at pelleteringen bevirker en yderligere findeling af foderpartiklerne og en større diversitet i foderets partikelstørrelser<sup>21,25,50,59,60,68,72-74,120</sup>. Denne uensartethed har muligvis en ulcerogen virkning<sup>18,75</sup>. En del af virkningen tilskrives også den gelatinering af kornets stivelsesindhold, der sker under pelleteringsprocessen<sup>20,72</sup>.

Manglende indhold af grove fibre i foderet, der giver et fastere ventrikellindhold<sup>9</sup>, er en anden faktor, der er sat i relation til læsioner i pars oesophagea<sup>21,76</sup>. Af betydning er som sagt også forhold, der medfører en tom mavesæk, for eksempel restriktiv fodring og manglende fodring i forbindelse med transport og opstaldning på slagterier<sup>46,94</sup>.

Det er vist i flere undersøgelser, at visse miljøforhold, der tilsyneladende medfører stresstilstande hos svin, kan være medvirkende årsag til udvikling eller forværring af læsioner i pars oesophagea<sup>13,94</sup>. Tabel 3 viser miljømæssige risikofaktorer, der alle ud fra en ætiologisk synsvinkel kan betragtes som stressfremmende for svin. Kontrollerede undersøgelser af effekten af kronisk forhøjet niveau af glukokortikoider på udviklingen af mavesår, har dog ikke været i stand til at demonstrere, at udvikling eller forværring af mavesår er under indflydelse af disse hormoner<sup>124-127</sup>. Der ligger derfor sandsynligvis andre mere komplekse årsagsforhold bag de managementrelaterede risikofaktorer ulcerogene egenskaber. En mulighed er,

at flere af faktorerne kan medføre en tom mavesæk, eksempelvis i forbindelse med høj belægningsgrad, hvor fx lavt rangerende svin i visse tilfælde kan have kortere tid til/mulighed for at æde. Tilstedeværelse af andre lidelser har vist sig at være en disponerende eller forværende faktor, der sandsynligvis igen kan relateres til en tom mavesæk grundet nedsat ædelyst<sup>15</sup>. Det er desuden muligt, at det øgede niveau af histamin, som ses i forbindelse med visse infektioner, medvirker til ulcerogenesen som følge af den stimulerende effekt på syresekretionen i ventriklen<sup>105-108</sup>. En anden vigtig årsagsrelateret faktor er arvelighed<sup>65,69,111-113</sup>.

Det er ikke endeligt klarlagt, hvilke mekanismer der forårsager skade på det non-glandulære epitel, men der er sandsynligvis tale om flere forskellige mekanismer. Overordnet vil mavesår hos svin udvikles, når der opstår en ubalance mellem såkaldte beskyttende og aggressive faktorer. Af vigtige beskyttende faktorer kan nævnes slimlaget, der dækker slimhinden i ventriklen, det epiteliale antioxidationssystem samt epitelets hurtige regenerative egenskaber. De aggressive faktorer er blandt andet mavesyren (HCl) og proteolytiske enzymer<sup>9,128</sup>.

Pars oesophagea opfattes som et relativt ubeskyttet område i ventriklen på grund af den manglende sekretion af mucus. Den gængse opfattelse af patogenesen bag læsioner i pars oesophagea er, at kronisk skadelig påvirkning af epitelet vil føre til hyperplasi af epitellaget, som øges i tykkelse fra omkring 10-20 cellelag til 60-80 cellelag eller mere, hvil-

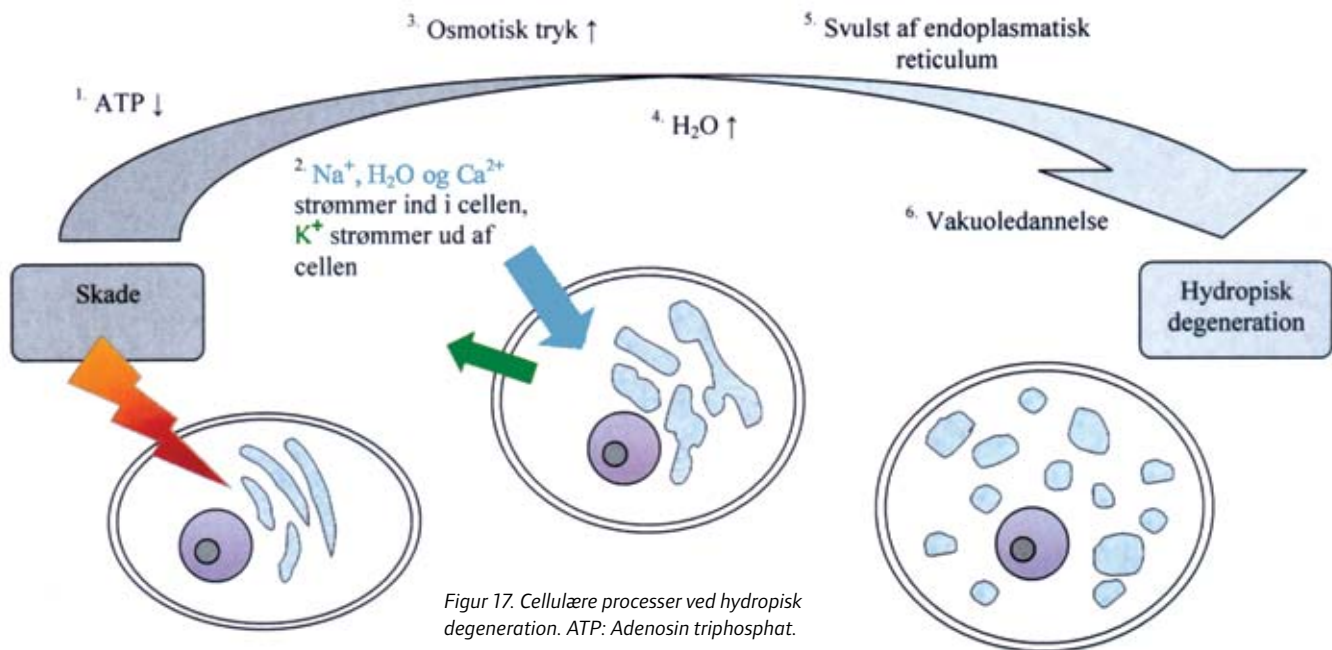
ket resulterer i et øget antal umodne celler<sup>9,129,130</sup>. Den øgede tykkelse af epitelet vil bevirke en nedsat tilførsel af næringsstoffer til disse celler, hvilket resulterer i, at cellernes evne til osmoregulering går tabt, og der opstår hydropisk degeneration (Figur 6, 10 og 17). Samtidig nedbrydes cellernes »tight junctions«, hvilket giver mulighed for, at ventrikelsekretet kan trænge ind i epitelet og forårsage yderligere skade<sup>9</sup>. Initialt eroderes de yderste cellelag bort, men beskadigelsen forværres, jo længere ventrikelsekretet trænger ind i vævet. Læsionen udvikler sig til en egentlig ulceration, når basalmembranen gennembrydes.

Der findes med stor sikkerhed flere muligheder for svækkelse af de beskyttende faktorer<sup>19</sup>. Et eksempel kan være funktionsnedsættelse af det epiteliale antioxidationssystem som følge af mangel på E-vitamin og selen, der er vigtige antioxidant, der neutraliserer reaktive oxygenmetabolitter<sup>1,87,88,119,131</sup>. Når de ikke findes i tilstrækkelig mængde oxideres epitelcellernes membraner og epitelets forsvarsmekanismer svækkes. Det er vist, at grise der fodres med fint formalet foder, danner højere niveauer af peroxid end grise, som fodres med groft foder<sup>119,132</sup>.

I naturen vil svin indtage strukturholdig føde, som lægger sig i en fast lagdeling i ventriklen og derved opretholder en pH-gradient med en højere pH-værdi i pars oesophagea og kardia (pH 5-6) end i de nedre ventrikelfafsnit (pH 2-3)<sup>6</sup>. Når svin fodres med fint formalet og strukturløst foder, som det er skik i det moderne svi-

Tabel 3. Risikofaktorer forbundet med udvikling af mavesår i pars oesophagea hos svin.

Fodring	Miljø og management	Andet
Foderets partikelstørrelse <sup>22,23,56,58-69</sup>	Fodringsmetode <sup>50,90</sup>	Tilstedeværelse af anden sygdom <sup>97</sup>
Formaling <sup>58,59,70,71</sup>	Gulvtype <sup>24,25</sup>	<i>Helicobacter</i> infektion <sup>98-103</sup>
Pelletering <sup>21,25,50,59,60,68,72-75</sup>	Besætningsstørrelse <sup>46,91</sup>	Porcint circovirus type 2 <sup>104</sup>
Varmebehandling <sup>67,76-80</sup>	Overbelægning <sup>66,92</sup>	Histamin <sup>15,105-108</sup>
Faste <sup>56,62,74,81,82</sup>	Sammenblanding af grise <sup>93,94</sup>	Føring <sup>13,109</sup>
Kornsort <sup>17,59,78,83,84</sup>	Transport og håndtering <sup>56</sup>	Arvelighed <sup>65,69,110-113</sup>
Mangel på grove fibre <sup>21,23,76,85</sup>	Tilbageholdelse på slagteri <sup>42,48,94-96</sup>	Årstid/temperatur <sup>5,77,114</sup>
Højt stivelsesindhold <sup>86</sup>	Fiksering <sup>56</sup>	Køn <sup>39</sup>
Vitamin E/selen-mangel <sup>87,88</sup>		Somatotropin <sup>5,115</sup>
Harske og umættede fedtsyrer <sup>52,88,89</sup>		
Ændring i fodersammensætning <sup>50</sup>		



Figur 17. Cellulære processer ved hydropisk degeneration. ATP: Adenosin triphosphat.

nebrug, opnås et mere tyndtflydende ventrikellindhold, hvorved en pH-gradient ikke kan opretholdes. Området omkring pars oesophagea bliver da mere surt<sup>9,51,58,59,121-123</sup>. Det er usandsynligt, at den øgede aciditet i området omkring pars oesophagea alene er i stand til at forårsage skade på det non-glandulære epitel, da dette er relativt modstandsdygtigt overfor HCl<sup>123,133</sup>. Studier viser, at svin, der fodres med fint formalet foder eller fastes, har en høj koncentration af galdehyre i den orale del af ventriklen<sup>134,135</sup>. Det formodes, at galdehyren ved tilstedeværelse af lave pH-værdier er i stand til at forvolde ekstensiv skade i pars oesophagea<sup>136,137</sup>. Lang et al.<sup>134</sup> viste, at den skadelige virkning af galdehyre ophører ved pH-værdier i pars oesophagea på 4 og derover. Den skadelige virkning af galdehyre vil således kun opstå ved tilstedeværelse af et tyndt ventrikellindhold. Fodring med et stivelsesholdigt foder medfører en øget mikrobiel dannelse af kortkædede fedtsyrer i den proximale del af ventriklen. Disse fedtsyrer omdannes ved lave pH-værdier til frie fede syrer, der let absorberes over epitelet. Hvis de frie fede syrer produceres i større mængder, kan de bidrage til vævsskade ved at sænke pH-værdien i epitelcellerne og derved skade homeostasen<sup>133,138,139</sup>. Vigtigheden af denne mekanisme for udvikling af mavesår på besætningsniveau er dog ikke afklaret<sup>1,140</sup>.

#### Mavesår i den glandulære del

Læsioner i de glandulære dele ses sjældent samtidig med læsioner i pars oesophagea<sup>6</sup>, hvilket peger på, at de to sygdomsvarianter har forskellige årsagsforhold. Årsager til læsioner i den glandulære del af ventriklen hos svin er kun sparsomt behandlet i litteraturen. De menes oftest at være associerede med stresstilstande<sup>141</sup> eller tilstedeværelsen af systemiske lidelser, eksempelvis rødsyge, salmonellose eller coliseptikæmi. Disse sygdomme kan give trombedannelse i slimhindens venoler som følge af endothelskade og dermed resultere i lokal iskæmi<sup>1,27</sup>. Læsioner i den glandulære del kan desuden fremkaldes ved endotoksæmi<sup>142</sup>. Da forekomsten af sår i den glandulære del er meget varierende mellem besætninger, er det tænkeligt, at visse managementrelaterede faktorer også gør sig gældende for udviklingen af læsioner i disse maveafsnit.

Sammenligneligheden mellem glandulære sår hos svin og mennesker har medført stor interesse i brug af svinet som forskningsmodel, og det har vist sig muligt at inducere lidelsen ved at udsætte svin for hypovolæmisk shock<sup>126,136,143-147</sup>, hvilket fokalt nedsætter blodtilførslen til ventrikelslimhinden og dermed påvirker dennes modstandskraft<sup>145,148,149</sup>. Hypovolæmisk shock er dog en ætiologisk faktor, der sandsynligvis ikke har den store betydning i svinebesætninger. På grund af



Figur 18. Koaguleret blod i ventriklen ved blødende mavesår.

sammenligneligheden mellem humane og porcine glandulære mavesår er der, siden det blev vist, at *Helicobacter* er en medvirkende årsag til lidelsen hos mennesker, gjort mange forsøg på at koble bakterien til ventrikellæsioner hos svin. *Helicobacter* spp. og *Helicobacter*-lignende bakterier findes i den glandulære del af ventriklen og er udbredt i svinepopulationen<sup>102,150-156</sup>. Nogle forskere har været i stand til at påvise en sammenhæng mellem mavesår hos svin og disse bakterier<sup>99,102,103</sup>, hvorimod andre ikke har<sup>155,157</sup>. Der er desuden tvivl om, hvorvidt bakterien forårsager mavesår eller blot er en opportunistisk inoabitant, som finder en niche i ventriklen efter udviklingen af mavesåret<sup>15</sup>.

#### Følgetilstande til mavesår

Mavesår hos svin kan give anledning til flere følgetilstande. Den hyppigst obser- >



verede er anæmi forårsaget af blødning til mavesækken<sup>5,13</sup>. Hvis større kar brister på grund af ulceration, kan der ses pludselige dødsfald som følge af hypovolæmisk shock. Sådanne dødsfald kan ses hos individer, der umiddelbart virker sunde og trivelige<sup>9,16</sup>. Ved sektion af disse dyr findes ventriklen dilateret på grund af store mængder blod i lumen (Figur 18). På slagterier er det ikke ualmindeligt at slagtekroppe frasorteres på grund af anæmisk blegthed. Typisk vil der i ventrikler fra sådanne dyr findes friske, blødende mavesår og en varierende mængde mørkfarvet blod i lumen<sup>158</sup>. Der er observeret en øget risiko for udvikling af pneumoni hos grise med ulcerationer i pars oesophagea<sup>159</sup>, hvilket kan hænge sammen med øget risiko for lungeødem forårsaget af de hæmodynamiske forandringer, der sker ved anæmi som følge af blødning fra ulcera. Ulcerationer kan i sjældne tilfælde være dybtgående nok til at perforere ventrikelvæggen, hvorved der opstår peritonitis<sup>1,160</sup>.

En anden væsentlig følgetilstand til mavesår hos svin er forsnævring eller mindre eftergivelighed af den aborale del af oesophagus som følge af arvævsdannelse i pars oesophagea omkring spiserørets indmunding i ventriklen<sup>18</sup>. Hos grise med spiserørsforsnævring kan der ses varierende grad af utrivelighed og manglende tilvækst<sup>9,126,127</sup>. Ved sektion af den slags grise ser man, at den hindrede passage af foder til ventriklen har medført hypertrofi af den glatte muskulatur i den distale del af spiserøret<sup>6,161,162</sup>. Samtidig kan der oralt for forsnævringen opstå dilatation af spiserøret som følge af foderophobning<sup>6</sup>.

### Konklusion

Hyppigheden af grise med mavesår er steget i takt med øget produktivitet i slagtesvinebesætninger, hvilket både dyrevelfærdsmæssigt og produktionsøkonomisk er uheldigt<sup>163</sup>. Årsagsforholdene ved læsioner i pars oesophagea er af multifaktorielt ophav og endnu ikke fuldt afklarede, hvilket skyldes kompleksiteten af de regulatoriske mekanismer for ventriklens funktion. Det synes dog

klart, at de vigtigste årsager til at mavesår opstår hos grise, skal søges i kombinationen mellem fodring, management og miljø, men det er også fundet, at en række andre forhold som fx andre sygdomme og arvelighed har indflydelse på optræden af tilstanden. Det er i den sammenhæng værd at bemærke, at der i en undersøgelse fra Danmark i 2011 er fundet en signifikant lavere frekvens af mavesår hos økologiske svin sammenlignet med dyr fra andre typer af svineproduktion<sup>26</sup>. ■

Litteraturlisten til artiklen kan hentes i DVTs artikelarkiv på [www.ddd.dk](http://www.ddd.dk). Søg: Litteraturliste - Mavesår hos svin