

Grise som model for hjerteklap

Hvert år rammes ca. 700 mennesker i Danmark af den alvorlige lidelse hjerteklapbetændelse. Undersøgelser tyder på, at grisens hjerteklapper kan blive syge på samme måde som vore. Derfor kan grisen blive et hjælpemiddel i kampen mod sygdommen.

Hjerteklapbetændelse er en sygdom, som kan ramme alle. Både mennesker med tidligere hjertelidelse men også de, som i forvejen har et raskt hjerte. Et eksempel på sidstnævnte er daværende kulturminister Brian Mikkelsen, som i 2006 blev akut indlagt med hjerteklapbetændelse i venstre side af hjertet.

Grisen kan være en hjælp til forbedring af både diagnostik og behandling af denne alvorlige lidelse. Undersøgelser viser nemlig, at grisens hjerteklapper ser ud til at kunne udvikle sygdommen på samme måde som mennesket. Derfor vil man måske kunne bruge grisen som dyremodel for sygdommen i stedet for fx kaniner, som ellers har været den mest anvendte dyremodel for hjerteklapbetændelse. Det vil være en fordel, da grisen på mange måder ligner mennesket.

Hvordan opstår hjerteklapbetændelse?

Hjertet har to halvdele, som hver har to kamre adskilt af hjerteklapper. Klapperne fungerer som ventiler, som lukker tæt mellem kamrene og sørger for, at blodet løber i den rigtige retning. Hjertets indre overflade dækkes af intelligente celler – såkaldte endotelceller – der har mange forskellige opgaver og er i tæt kontakt med blodet. Hvis disse celler beskadiges, kan de underliggende lag komme i kontakt med blodet, som løber forbi på sin vej til lungerne eller ud i kroppen. Skaden registreres og bliver forsøgt helet ved, at blodet størkner lokalt og dermed danner en lille blodprop, som dækker over det skadede område.

Disse små blodpropper kan også dannes på hjerteklapperne, og hvis der tilfældigvis er bakterier i det blod, der løber forbi, kan de hænge fast på blodproppematerialet og derved give anledning til

betændelse. Hjerteklapbetændelse er en sygdom, hvis opståen og udvikling endnu ikke er helt klarlagt, men man mener, at de fleste tilfælde opstår på denne måde.

Bakterierne trives rigtig godt i denne form for blodprop, hvor de kan gemme sig for kroppens immunforsvar og får derfor frit spil til at forøges i antal. Derfor kan de forårsage meget skade, og fordi bakterierne gemmer sig inde i blodproppematerialet, kan det være en udfordring at nå frem til dem med antibiotika. Når de bliver flere, kan de, sammen med små stykker af blodproppen, løsne sig og transporteres med blodet til andre dele af kroppen. For eksempel kan de ende i hjernen, hvor de blandt andet kan forårsage et slagtilfælde.

Store mængder bakterier i blodet kan også give blodforgiftning, så det er på mange måder en alvorlig sygdom. Hos mennesker er det især bakterien *Staphylococcus aureus*, som er involveret i sygdommen.

Grisen som model for hjerteklapbetændelse

Grisen har af flere grunde været en stor hjælp for forskningen i menneskets hjertekarsygdomme. Det skyldes primært, at hjertets størrelse og opbygning, blodtryk, samt blodpladernes egenskaber (som bl.a. er vigtige, når blodpropper dannes), er sammenlignelige med vores. Faktisk ligner grisen os så meget, at hjerteklapper fra en gris kan opereres ind i menneskets hjerte.

Kunstige hjerteklapper, som kan være vanskelige eller helt umulige at indsætte hos mindre forsøgsdyr, er også mulige at bruge i en grisemodel. Derfor kan også betændelse i kunstige hjerteklapper, som er et stort problem, studeres i grisemodellen.

Forfatter



Johanna G. Christiansen, dyrlæge, ph.d.-studerende,

Sektion for eksperimentelle dyremodeller, Institut for Veterinær Sygdomsbiologi, Københavns Universitet. jogy@sund.ku.dk

betændelse

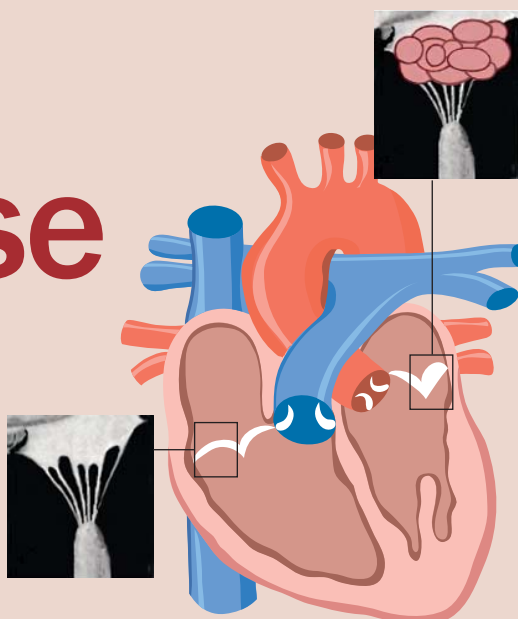
Almindelige tamgrise kan også få hjerteclapbetændelse, men oftest med andre bakterier som årsag. Derfor var man usikker på, om den type hjerteclapbetændelse, som er hyppigst set hos mennesker, kunne fremkaldes i grisene. På Sektion for Patologi ved Institut for Veterinær Sygdomsbiologi på Københavns Universitet arbejder vi som forskningsgruppe med sammenligning af grise og mennesker i forbindelse med forskellige infektionssygdomme. Vore undersøgelser tyder på, at det kræver små blodpropper på hjerteclapperne at fremkalde sygdommen eksperimentelt hos grisen – altså netop sådan som man også mener, at sygdommen typisk opstår hos mennesker.

For at danne mini-blodpropper på hjerteclapperne hos grisene benytter vi en tynd plasticslange, som under narkose føres til hjertet og lokalt ridser hjertets indre overflade for at fjerne det øverste cellelag. Ridserne medfører dannelse af små blodpropper, og når bakterier efterfølgende indsprøjtes i blodet, kan disse hæfte sig til blodpropperne i hjertet og forårsage betændelse.

Hvis bakterier er i blodet, uden at der er små blodpropper, opstår sygdommen tilsyneladende ikke. Den eksakte mængde bakterier har også stor betydning, idet der skal være mange nok til, at de kan overleve turen til hjertet og stadig være nok til at forårsage sygdom. Fordi hjerteclapbetændelse er en så alvorlig sygdom, er det meget vigtigt, at dyrene ikke lider unødigt under forsøgene. Derfor arbejdes der under et strengt regelsæt, hvor grisene følges nøje af en dyrlæge under hele forsøget og behandles med stærke smertestillende lægemidler, så snart de viser tegn på sygdom. Som i al forskning med forsøgsdyr er det også vigtigt at bruge så få dyr som overhovedet muligt for at opnå den nødvendige viden.

Diagnostiske test som hos mennesker

For at grisen skal være egnet som model for en lidelse hos mennesker, er det vigtigt, at sygdommen kan diagnosticeres på samme måde. Dette foregår ved scanning af hjertet med ultralyd, hvor sygdommens udvikling følges. På ultralydsbillederne er det muligt at se både mindre blodpropper i hjertet, men også de lidt større blodpropper, som indeholder bakterier.



Hjerteclapperne fungerer som ventiler, som lukker tæt mellem hjertets kamre. Hjerteclapbetændelse opstår sandsynligvis oftest ved, at der først sker en lokal skade på cellerne, der dækker hjertets indre overflade, med dannelse af en mindre blodprop.

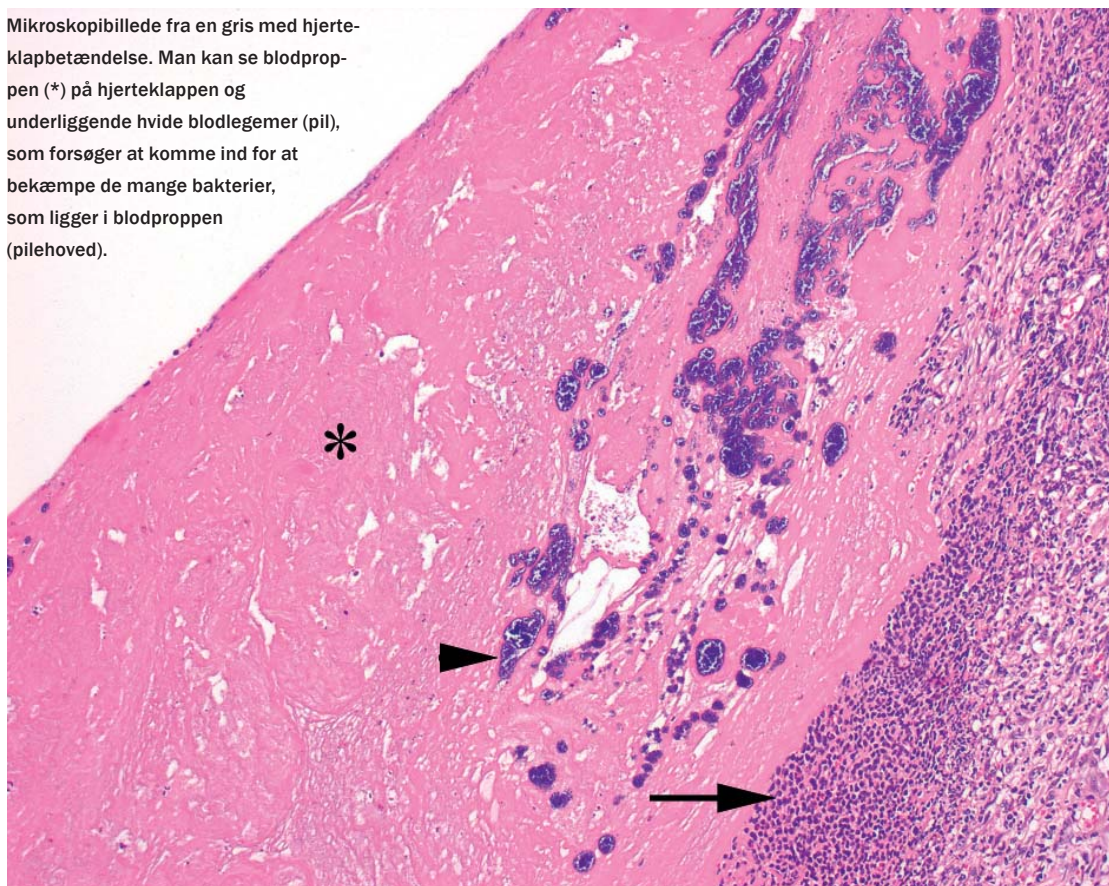


To forsøgsgrise i stalden. Grise er meget opmærksomme og nysgerrige dyr, og grisene i forsøget blev trænet ved hjælp af godbidder (æblestykker) til at stå stille, når de blev undersøgt. Dette letter undersøgelsen, og det medfører samtidig mindre stress hos grisene. Foto: Johanna G. Christiansen



To bedøvede grise på vej til operationsrummet for at få dannet små blodpropper i hjertet. Foto: Johanna G. Christiansen

Mikroskopibillede fra en gris med hjerteklapbetændelse. Man kan se blodprop-
pen (*) på hjerteklappen og
underliggende hvide blodlegemer (pil),
som forsøger at komme ind for at
bekæmpe de mange bakterier,
som ligger i blodproppen
(pilehoved).



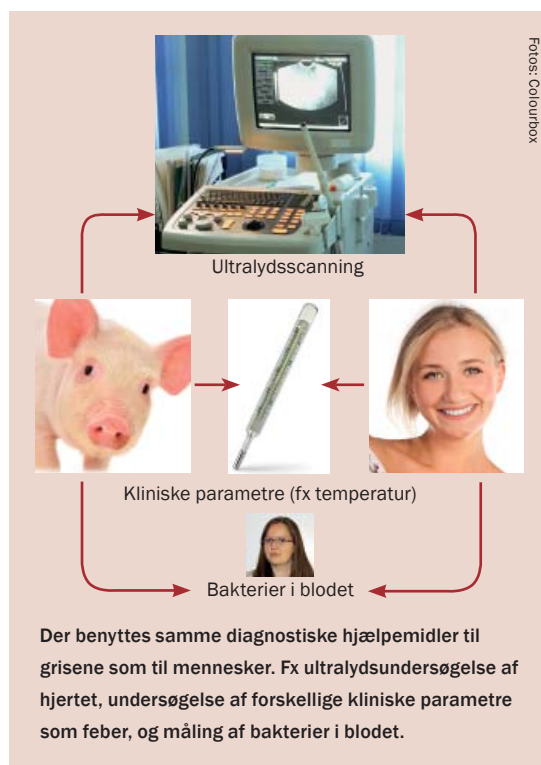
Derudover måler man bakterier i blodet, da der som nævnt ofte vil være bakterier løst fra hjerteklapperne, der føres rundt i blodcirkulationen. Derfor kan man måle bakterier i blodet hos dyr med hjerteklapbetændelse præcist som hos mennesker. Efter grisene er aflivet, gemmes deres hjerter og andre organer. Herefter bliver hjerteklapperne undersøgt i mikroskop, hvor man kan se bakterierne, som gemmer sig inde i selve blodproppen, mens kroppens hvide blodlegemer i det underliggende væv kæmper for at komme til.

Fremtidsmuligheder

Hjerteklapperne fra vort forsøg er gemt og kan bruges i flere år fremover og dermed bidrage til mere viden om lidelsen. Der er nemlig stadig mange ukendte faktorer. Et fremtidigt projekt er at undersøge forskellige faktorer for sygdommens opståen, bl.a. hvordan blodets størkning og kroppens eget immunforsvar spiller ind. Ved nærmere at undersøge inflammationen i grisens hjerteklapper sammenlignet med menneskers kan det opklares, om grisen også på dette punkt reagerer ligesom os. Hvis det er tilfældet, vil det styrke grisens position som model for hjerteklapbetændelse.

At grise kan udvikle hjerteklapbetændelse på samme måde som mennesket som beskrevet i denne artikel, og at sygdommen hos grise på mange punkter ligner tilstanden hos mennesker, giver håb om, at grisen kan blive et værdifuldt hjælpemid-

del i kampen mod hjerteklapbetændelse. En kamp, der ikke bliver mindre vigtig af, at man de seneste år har set et øget antal af antibiotikaresistente bakterier. Det er foruroligende, da lidelsen i forvejen er svær at behandle. ■



Læs mere

Thomas M Bashore: Update on infective endocarditis. Current Problems in Cardiology, 2006.
John L Bruschi: Infective Endocarditis: Management in the Era of Intravascular Devices, 2007.
Johanna G Christiansen: Porcine models of non-bacterial thrombotic endocarditis (NBTE) and infective endocarditis (IE) caused by *Staphylococcus aureus*: A preliminary study. Journal of Heart Valve Disease, 2013.