

Forskningsprojekt afd. Y Skejby sygehus, 15.000 kr. bevilget af Endometriose Foreningen

Den medicinske behandling af endometriose er primært hormonal. Behandlingen er ofte utilstrækkelig og indebærer betydelige bivirkninger. Vi ønsker at forbedre den medicinske behandling af endometriose. Til det formål har vi udviklet en musemodel for sygdommen.

Genetisk ens mus opereres i fuld narkose. Ved indgrebet implanteres endometriet fra livmoderen på bughinden. Æggestokkene fjernes, og musen behandles med østrogen. Der er stor erfaring for, at musen herefter udvikler endometriose. Man kan herefter afprøve forskellige lægemidlers indvirkning på denne proces.

Megen interesse samler sig for tiden om immunsystemets rolle i udviklingen af endometriose. For at endometriecellerne kan sætte sig fast i bughulen, skal vævet undergå en såkaldt immunologisk reaktion, hvorunder det eksisterende væv omdannes og nye blodkar dannes. Flere lægemidler, som hidtil har fundet anvendelse ved andre sygdomme, ser ud til at kunne hæmme denne proces.

Vi ønsker i det aktuelle projekt at undersøge effekten af tetracycliner på endometriose. Tetracyclin er et antibiotikum, der bruges ved visse infektionssygdomme. Stoffet er i vid udstrækning anvendt til behandling af uren hud, og hyppigheden af bivirkninger er meget lav. Specielt ses ikke alvorlige bivirkninger.

I dette forsøg vil vi sammenligne forskellige tetracycliner i musemodellen. Det stof, der har den bedste effekt vil bagefter blive afprøvet i et klinisk forsøg. Her er det en stor fordel, at stofferne er godkendt til klinisk brug og allerede findes på markedet.

Forsøget er en del af et forskningsårsstudium og kan på længere sigt indgå i en ph.d.-afhandling.

Den 20.12.2010 Hermed status omkring projektet skrevet af

Anne Søjbjerg
Forskningsårsstuderende
Gynækologisk Obstetrisk Afdeling Y
Aarhus Sygehus, Skejby

Endometriose er en hyppig gynækologisk sygdom, der er kendetegnet ved vækst af livmodervæv (endometrie) uden for livmoderen. Der findes mange teorier om hvordan endometriose udvikles, men den mest anerkendte er teorien om retrograd menstruation. Ifølge denne teori løber menstruationsblodet, udover at løbe ud gennem skeden, også bagud gennem æggelederen og ud i bughulen. Man mener, at der i blodet findes endometrieceller, der har evnen til at slå sig ned i bughulen, hvor de vil vokse og danne endometrioselesioner.

Langt de fleste kvinder har retrograd menstruation, men kun 10% lider af endometriose. Derfor mener man, at andre faktorer spiller ind og afgør hvorvidt sygdommen opstår. Inflammation (betændelsesreaktion) og angiogenese (karydannelse) er specielt interessante faktorer, da man mener, at de er nødvendige for implantation, overlevelse og vækst af læsionerne. Hæmning af inflammation eller angiogenese kan derfor potentielt forhindre udviklingen af endometriose.

Studier, der koncentrerer sig om den tidlige udvikling af endometriose, er ikke mulige at udføre på mennesker, da sygdommen allerede er udviklet, når de første symptomer sætter ind. Derfor har man udviklet en musemodel til dette formål. Den nuværende musemodel bruges i vidt omfang til undersøgelse af forskellige farmakas indvirkning på endometriose. Da mus ikke selv udvikler sygdommen, induceres den eksperimentelt ved at operere små stykker livmodervæv ind på bughinden. Efterfølgende behandles musene med forskellige farmaka, og behandlingseffekten bestemmes ved at måle størrelsen af læsionerne ved hjælp af en skydelære (lineal) ved slutningen af forsøget. Vi mener, at den nuværende målemetode er for upræcis og ønskede derfor, at forbedre musemodellen ved at finde alternative metoder til evaluering og måling af læsionerne. Til dette har vi brugt fluorescensmålinger og stereologi, hvilket er en teknik, der muliggør kvantificering af læsionerne ved mikroskopi.

Vi ønskede desuden at undersøge effekten af stofferne simvastatin og A10. Simvastatin er et kolesterolsænkende middel, som bruges i vid udstrækning med ganske få bivirkninger. Stoffet har både anti-inflammatoriske og anti-angiogenetiske virkninger. A10 er en ny angiogenese-hæmmer, som endnu ikke er fuldt afprøvet.

Studie 1: Simvastatins effekt på endometriose

I dette studie ønskede vi at udvikle en ny metode til måling af endometrioselæsioner i musemodellen samt at undersøge effekten af simvastatin på endometriose.

Metoder: 28 mus fik fjernet livmoder og æggestokke, hvorefter livmoderfragmenter indopereredes i bughinden. Musene inddeltes i 2 forsøg:

Forsøg 1: Musene blev opdelt i 2 grupper á 6 mus. Gruppe 1 blev behandlet med østrogen, som tidligere er vist at medføre vækst af endometrioselæsionerne. Gruppe 2 var kontrolgruppe og fik ingen behandling.

Forsøg 2: Musene inddeltes i 2 grupper á 8 mus. Gruppe 1 blev behandlet med simvastatin i drikkevandet, mens gruppe 2 var kontrolgruppe og ikke modtog behandling.

Efter 3 uger blev musene aflivet og læsionerne blev målt med stereologi.

Resultater: Målt med stereologi var det ikke muligt at påvise noget effekt af hverken østrogen eller simvastatin på vækst eller overlevelse af endometrioselæsionerne.

Konklusion: I modsætning til flere tidligere studier, har vi ikke har kunnet eftervise en effekt af østrogen på eksperimentel endometriose ved brug af stereologi. Da denne metode anses for at være meget præcis, sår vores resultater tvivl om nøjagtigheden af skydelæremåling, som tidligere er blevet brugt. Vi anbefaler, at man for eftertiden benytter mere præcise målemetoder, som eksempelvis stereologi, til evaluering af endometrioselæsionernes størrelse.

Vores studie fandt ingen beviser for at simvastatin hæmmer den tidlige udvikling af endometriose.

Studie 2: A10's effekt på endometriose

I dette forsøg ønskede vi at undersøge effekten af angiogenese-hæmmeren A10 samt at udvikle målemetoderne yderligere. Tre metoder blev således sammenlignet: Den oprindelige skydelære-metode, stereologi og fluorescensmålinger. Sidstnævnte metode, som aldrig er afprøvet, muliggør løbende måling af læsionerne under hele studiet. Stereologi anses for den mest præcise metode, og er "guld standarden".

Metoder: Green Fluorescent Protein (GFP)-positive endometrioselæsioner blev indopereret i 40 mus. GFP-positivt væv fluorescerer, når det udsættes for lys af bestemte bølgelængder. Vi ønskede således at undersøge, om der er sammenhæng mellem graden af fluorescens og størrelsen af læsionerne. Musene blev inddelt i 5 grupper og behandles med A10 som følger:

Gruppe 1: dag 1-4

Gruppe 2: dag 5-8

Gruppe 3: dag 9-12

Gruppe 4: dag 1-12

Gruppe 5: Kontrolgruppe – Behandling med inaktivt stof.

Fluorescensen af læsionerne målt på dag 0,5,9,13 og 21. På dag 21 blev musene aflivet. Endometrioselæsionerne blev målt med en skydelære, hvorefter de blev fjernet og kvantificeret med stereologi.

Resultater: Skydelæremålingerne tyder på, at A10 har hæmmende effekt på endometrioselæsionerne, men de endelige resultater foreligger først i starten af det nye år.

Forskningsprojekt afd. Y, Skejby Sygehus, 45.000 kr, bevilget af Endometriose Foreningen

Forsøget går ud på at finde ud af om 3D scanning kan erstatte MR-scanninger i forbindelse med diagnose af endometriose, når denne sidder mellem skeden og endetarmen.

Forskningsår for Anne Egekvist under vejledning af Mikkel Sejer Hansen. Resultatet af denne forskning bliver offentliggjort her på siden.