



Fig. 1. Miltcyste dækket af ca. 16 mm tyk miltvævsbrømme.

sted blev der foretaget fornyet fenestration med excision af et 5×6 cm stort område. Ved ambulat kontrol efter tre måneder blev der ved ultralydskanning påvist en ca. 3 cm stor restcyste. Da patienten var helt symptomfri, undlod man at foretage yderligere behandling.

### Diskussion

Benigne cyster i milten er sjældent forekommende og kan inddeles i parasitære (*Echinococcus* og malariaparasitter) og nonparasitære cyster. Nonparasitære miltcyster kan underinddeles i ægte cyster (kongenitte), som er epitelbeklædte, og pseudocyster med endotelbeklædning. Pseudocyster opstår efter et traume mod milten med intrakapsulær blødning og efterfølgende resorption med dannelse af en fibrøs cystevæg [4, 5].

Det anbefales primært at behandle miltcyster kirurgisk for at forhindre potentielt livstruende komplikationer til cysten i form af infektion, blødning eller ruptur [4, 5]. Splenektomi har tidligere været den foretrukne behandling af miltcyster, men denne er nu blevet afløst af en mere konservativ miltbevarende behandling, for at bevare den immunologiske funktion af milten og reducere risikoen for postsplenektomipneumokokinfektion [4]. Behandling med ultralydvejledt udtømning kan ikke anbefales grundet stor recidivhyppighed [5]. I 1985 beskrev Salky *et al* [1] den første laparoskopiske behandling af en miltcyste, og der har siden været flere kasuistiske meddelelser om laparoskopisk behandling uden komplikationer og med få cysterecidiver ved followup [2, 3].

I et nyere, mindre studie [5] angives det, at det behandlingsmæssigt er vigtigt at skelne mellem pseudocyster og kongenitte cyster, idet kun pseudocyster, der som oftest er perifert placerede, synes at være velegnet til laparoskopisk fenestration. Kongenitte miltcyster som hyppigt er dybere liggende angives derimod at være ikkevelegnede til laparoskopisk fenestration, idet recidivhyppigheden synes at være stor, medmindre hele cystevæggen resekeres. Det er midlertidigt svært præoperativt at skelne mellem de to cystetyper,

men tilstedeværelsen af en tyk cystevæg, forhøjede tumor-markører (serum karcinoembryonalt antigen (CEA) og kulhydratantigen (CA19-9) samt recidiverende cyster tyder på kongenitte cyster [5]. Hos den beskrevne patient valgte vi at kontrollere med ultralyd. Tiltager residualcysten i størrelse, indicerer dette partiel eller total splenektomi.

LUS er en velbeskrevet metode ved *staging* af gastrointestinale tumorer, men er ikke tidligere beskrevet ved laparoskopisk behandling af benigne miltcyster. Ved LUS er man i stand til nøje at vurdere cystens morfologi og topografi, således at den tyndeste del af cystevæggen kan findes med henblik på her at udføre blødningsfri punktur og excision af cystevæggen. Det synes at være et oplagt hjælpemiddel til den laparoskopiske fenestration, og man må anbefale, at LUS er tilgængelig ved laparoskopisk operation af miltcyster, så teknikken kan anvendes til vurdering af eksakt lokalisation, cystevægstykkelse og -udbredelse med henblik på at lægge en korrekt operativ strategi.

Korrespondance: Henrik Loft Jakobsen, Kirurgisk Afdeling D, Amtssygehuset i Gentofte, DK-2900 Hellerup. E-mail: hloft@dadlnet.dk

Antaget den 29. juli 2003.

Amtssygehuset i Gentofte, Kirurgisk Gastroenterologisk Afdeling D.

### Litteratur

1. Salky B, Zimmermann M, Bauer J *et al*. Splenic cyst. *Gastrointest Endosc* 1985;31:213-5.
2. Posta CG. Laparoscopic management of a splenic cyst. *J Laparoendosc Surg* 1994;4:347-54.
3. Targarona EM, Martinez J, Ramos C *et al*. Conservative laparoscopic treatment of a posttraumatic splenic cyst. *Surg Endosc* 1995;9:71-2.
4. Heidenreich A, Canero A, Di Pasquo A. Laparoscopic approach for treatment of a primary splenic cyst. *Surg Laparosc Endosc* 1996;6:243-6.
5. Ganti AL, Sardi A, Gordon J. Laparoscopic treatment of a large true cysts of the liver and spleen is ineffective. *Am Surg* 2002;11:1012-7.

## > AKADEMISKE AFHANDLINGER

Julie Gebl:

### Electroporation of cells and tissues for drug and gene delivery

Disputatsen er baseret på syv tidligere publicerede artikler og en sammenfattende oversigt. Arbejdet er udført på Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, og på Insitut Gustave-Roussy, Villejuif, Frankrig.

Cellemembranen har en vis elektrisk kapacitans. Påtrykkes et elektrisk felt, som overstiger membranens kapacitans, opstår permeabilisering af cellemembranen (elektroporation). Den destabiliserede membran vil i få minutter efter elektroporationen være permeabel for mindre molekyler. Endvidere kan DNA passere den destabiliserede membran, såfremt et eksternt elektrisk felt skaber den nødvendige elektroforetiske gradient.

Det er vist, at elektroporation som led i patientbehandling kan lade sig gøre med beskedne bivirkninger. Der er derfor en lang række anvendelsesmuligheder for denne teknologi, inklusive medicinsk behandling af kræftsygdomme (elektrokemoterapi), genterapi, vaccination med DNA-sekvenser, anvendelse af oligonukleotider, der selektivt hæmmer ekspresion af visse gener, anvendelse som led i immunterapi af cancersygdomme samt til lokaliseret stråleterapi ved hjælp af radioaktive isotoper.

Formålet med nærværende arbejde har været at bidrage til anvendelse af elektroporation i klinikken ved at optimere forhold for elektroporation *in vitro* og *in vivo*, specielt med tanke på anvendelse til at øge optaget af kemoterapi selektivt i tumorer (elektrokemoterapi) samt genterapi.

Ved undersøgelse af forskellige kemoterapeutika bekræftedes, at bleomycin er førstevalgspræparat ved elektrokemoterapi, idet effektiviteten øges flere hundrede fold ved elektroporation. Endvidere kunne effekten af carboplatin og cisplatin øges, om end i mindre omfang. Standardbehandling med disse stoffer kunne kombineres med samtidig elektroporation af tumorer.

Der udvikledes en undersøgelse, hvor man ved anvendelse af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA *in vivo* kunne bestemme tærskelværdien for elektroporation, reversibel og irreversibel cellepermeabilisering samt kvantitere permeabiliseringen ved måling af optagelse af det radioaktive molekyle. Endvidere kunne kinetikken for genoprettelse af membranintegriteten bestemmes *in vivo*.

Ved en kombination af undersøgelser af permeabilisering, perfusion og optag af  $^{51}\text{Cr}$ -EDTA samt eksperimentel blokade af det autonome nervesystem kunne en vaskulær effekt af de elektriske pulser karakteriseres. Data vedr. permeabilisering og vaskulære effekter kunne sammenlignes med optag af molekyler og data om ekspresion af overførte gener, og sammenhænge herimellem kunne analyseres.

Slutteligt er behandlingen af en patient med blødende metastaser fra malignt melanom beskrevet. Med engangsbehandling med elektrokemoterapi ophørte blødningen umiddelbart. De behandlede tumorer regredierede derefter fuldstændigt.

Forf.s adresse: Onkologisk Afdeling, Amtssygehuset i Herlev, Herlev Ringvej 75, DK-2730 Herlev.

E-mail: [juge@herlevhosp.kbhamt.dk](mailto:juge@herlevhosp.kbhamt.dk)

Forsvaret fandt sted den 19. september 2003.

Opponenten: *Leif Salford*, Sverige, *Finn Cilius Nielsen* og *Hans Skovgaard Poulsen*.

*Cand.scient. Thomas Krag:*

## Amelioration of the dystrophic mdx phenotype mediated by pharmacological compounds Effect and possible mechanisms



Denne ph.d.-afhandling udgår fra Sundhedsvidenskabeligt Fakultet, Københavns Universitet, og omfatter et studie, der blev udført på Klinisk Biokemisk Afdeling og Klinisk Eksperimentel Forskningsafdeling, Amtssygehuset i Glostrup, samt på Department of Physiology and Pennsylvania Muscle Institute, University of Pennsylvania, USA.

Formålet har været at undersøge hvilke farmakologiske muligheder der ligger i behandlingen af Duchennes muskeldystrofi (DMD), en dødelig nedarvet sygdom der rammer 1 ud af 3.500 drenge, og som på nuværende tidspunkt ikke kan kureres. DMD er forårsaget af manglende dystrophin, der menes blandt andet at forankre det kontraktile apparat i muskelfiberen til dens overflademembran. Utrophin, der deler funktionelle motiver med dystrophin, kan kompensere for dystrophin, når det er overudtrykt. En undersøgelse af utrophinpromoteren viste blandt andet, at transkriptionsfaktorerne Sp1 og GABP's samarbejder om at aktivere utrophinexpression og, at også Sp1 fosforileres, når muskelceller stimuleres med heregulin, en vækstfaktor som tidligere forsøg *in vitro* har vist er i stand til at aktivere utrophinexpression. Det EGF-lignende domæne af heregulin blev herefter givet i *mdx*-musmodellen af DMD. Dette resulterede i opregulering af utrophin *in vivo*, samt en mærkbar forbedring af muskelpatologien og modstand mod mekanisk stress. I forsøg på at forbedre patofysiologien på områder, som heregulin ikke ændrede, blev *mdx*-mus behandlet med antistoffer og propeptid, der blokerer myostatin, en negativ regulator af muskelvækst. Dette resulterede i større muskler, forbedring af muskelfunktionen og reduktion af muskelpatologien. Tilsammen viser disse resultater, at vigtige strukturelle og funktionelle mangler ved *mdx*-fænotypen blev forbedret af myostatinblokade og heregulinmedieret opregulering af utrophin. Fremtiden vil vise, om en additiv forbedrende effekt kan opnås i den dystrofiske fænotype.

Forf.s adresse: Institut for Molekylær Patologi, Frederik den V's Vej 11, 5. DK-2100 København Ø.

E-mail: [thkrag@pai.ku.dk](mailto:thkrag@pai.ku.dk)

Forsvaret finder sted den 6. november 2003, kl. 15.30 i auditorium A, Teillum-bygningen, Frederik den V's Vej 11, København.

Bedømmere: *Jean-Marie Gillis*, Belgien, *Terence A. Partridge*, England, og *John Vissing*.

Vejledere: *Steen Gammeltoft* og *Tejvir S. Khurana*, USA.