

Hjartagalli yngri bróður kveikti áhuga á læknavísindum

„Ég tók lokaákvörðun um að fara í læknánám þegar ég var um það bil 16 ára, um það leyti sem yngsti bróðir minn greindist frekar seint með meðfæddan hjartagalla og var mjög veikur. Hann þurfti á bráðri aðgerð að halda níu ára gamall, sem var framkvæmd með fyrstu kynslóð hjartalungravéla. Þetta hafði mikil áhrif á mig,“ segir Greet Van den Berghe prófessor í einlægu viðtali við *Læknablaðið*. Greet, sem er heimfrægur vísindamaður og fyrirlesari, verður með erindi á Læknadögum um kortisól-hormónaöxulinn í bráðum veikindum.

■■■ Olga Björt Þórðardóttir

Áhugi Greet Van den Berghe á raunvísindum kviknaði í menntaskóla. Hún var alltaf heilluð af vísindum og segist hafa verið einstaklega heppin með kennara. Hún hélt þó mörgum valmöguleikum opnum, þar á meðal læknisfræði en einnig eðlisfræði, stærðfræði eða verkfræði.

Greet er sérfræðingur í gjörgæslulækningum og stýrir gjörgæsludeild háskólasjúkrahússins í Leuven. Einnig er hún yfirmaður rannsóknarstofu í gjörgæslulækningum við læknadeildina þar. Þegar lagt var fyrir hana mat þegar hún kom til greina sem stjórnandi deildarinnar var hún meðal annars spurð að því hvort hún hefði þjálfað sjálf með sér einhvern eiginleika eða færni. „Mér varð þá hugsað til frænda míns sem var kaþólskur biskup í Antwerpen. Hann sagði ávallt við mig að hann hefði verið hálfsmeykur við mig því ég hefði frá þriggja ára aldri verið ansi þver,“ segir Greet hlæjandi og bætir við að sannarlega togi hún fólk með sér og sé metnaðargjörn og vilji gjarnan vera skrefi á undan í sínum verkefnum.

Greet er fædd og uppalin í Antwerpen í Belgíu. Foreldrar hennar störfuðu bæði á hinu víða sviði læknavísindanna.

Faðir hennar var lækningastjóri (*medical director*) nokkurra lyfjafyrirtækja og móðir hennar var lyfjafraeðingur. „Ég er önnur í röðinni af fimm börnum þeirra. Við vorum mjög nán fjölskylda og öll alin upp til að verða forvitin, frjáls og sjálfstæð og fengum algjörlega að velja okkar eigin leiðir í lífinu. Elsti bróðir minn er einnig læknir og það bitnaði helst aðeins á honum hversu uppteknir foreldrar okkur voru. Ég leit mjög upp til þeirra sem manneskja og fagfólks og þau voru fyrirmyndir mínar.“

Það sem ákvarðaði að ég varð læknir

Greet segist hafa átt erfitt með að velja leið í menntaskóla og hafi tekið lokaákvörðun um að fara í læknánám þegar hún var um það bil 16 ára. „Það var um það leyti sem yngsti bróðir minn greindist frekar seint með meðfæddan hjartagalla og var mjög veikur. Ég horfði upp á hann missa meðvitund og hann þurfti á bráðri aðgerð að halda níu ára gamall, sem var framkvæmd með fyrstu kynslóð hjartalungravéla. Þetta hafði mikil áhrif á mig. Ég ákvað að ég vildi læra og skilja meira um hvernig mannslíkaminn virkar og þegar hann bregst,

hvernig hægt er lækna hann. Í læknánáminu sogaði ég svo að mér nýja þekkingu og líkaði þetta allt mjög vel!“ Þess má geta að bróðir hennar lifir mjög góðu lífi í dag og nýtur þess líka að hafa verið dekraður mátulega af fjölskyldunni.

Greet á einnig eigin fjölskyldu: eiginmann, tvo syni og eitt barnabarn. „Maðurinn minn sinnir hvorki vísindum né læknisfræðilegum rannsóknum, heldur er hann forstjóri belgíska tilvísunar-sjúkrahússins fyrir MS (*referral hospital for Multiple Sclerosis*). Þótt hann sé stjórnandi hefur hann alltaf verið eindreginn stuðningsmaður allra minna verka.“

Aðspurð segist hún ekki hafa stefnt upphaflega að því að sinna vísindarannsóknunum. „Eftir að ég fékk MD-gráðuna sérhæfði ég mig fyrst í svæfingalækningum og síðan í gjörgæslulækningum. Eftir það fór ég að vinna sem gjörgæslulæknir á Háskólasjúkrahúsinu í Leuven, sem er stærsta belgíska sjúkrahúsið og gjörgæslan var á háu stigi. Ég áttaði mig þó fljótt á því að gjörgæslulækningar voru frekar ung fræðigrein sem hafði blómstrað með tækninýjungum frá því að öndunarvélar voru þróaðar í mænusóttarfaraldrinum í Skandinavíu, þó að undirliggjandi meinalífeðlisfræði



margra þátta alvarlegra veikinda og gjörgæslu væri ekki alltaf vel þekkt.“

Mikilvægi opinna spurninga á mörkum innkirtlalækninga og bráðalækninga

Þegar Greet starfaði sem unglæknir, á sama tíma og hún sinnti bráðþjónustu fyrir börn – sem henni líkaði mjög vel, ákvað hún að hún vildi gera rannsóknir til að hjálpa til við að bæta þekkingu á þessu sviði. „Þegar ég kom til starfa á gjörgæslunni og hóf mínar rannsóknir var enginn annar að gera slíkt hér. Ég var því að gera eitthvað alveg nýtt og ég var dálítið á mörkum tveggja fræðigreina. Ég byggði rannsóknirnar á nokkrum athugunum á sjúklingum og tók eftir því að þeir sem dvöldu lengi á gjörgæsludeild, sérstaklega ung börn, sýndu merki um hraðari öldrun, sem enginn gat útskýrt. Ég áttaði mig á mikilvægi opinna spurninga á mörkum innkirtlalækninga og bráðalækninga. Það vakti svo áhuga minn á taugainnkirtlafræði. Þess vegna ákvað ég að stefna á doktorsgráðu á því sviði.“ Greet stundaði starfsnám við Bristol háskólann

í Bretlandi á meðan á læknanámi stóð og líkaði mjög vel og það efldi áberandi sterka enskukunnáttu hennar.

Sá klínískt mikilvægi vísindanna fyrir sjúklingana á gjörgæsludeildinni

Greet segir leiðbeinanda sinn í doktorsverkefninu, prófessor Francis De Zegher, innkirtlalækni barna, hafa verið mjög hvetjandi. „Ég fékk líka frábært tækifæri til að vinna á rannsóknarstofu Roger Bouillon prófessors, sem einnig er frægur innkirtlalæknir. Hann leyfði mér að gera tilraunir mínar á rannsóknarstofunni án þess að ég þyrfti að hafa áhyggjur af því hvernig ég ætti að borga fyrir þær. Þeir voru báðir frábærir stuðningsmenn fyrir hugmyndir mínar og einnig mikilvægir gagnrýnendur.“

Eftir doktorsgráðuna hélt Greet áfram á þessari braut sem nýdoktor. Í þessu ríkulega og hvetjandi umhverfi og með stuðningi þessara snjöllu leiðbeinenda gat hún þróað eigin rannsóknir á taugainnkirtlafræði alvarlegra sjúkdóma, byrjað á sínum eigin hugmyndum og fært sig frá rúminu yfir á

Greet á vinnustað sínum á gjörgæsludeild háskólasjúkrahússins í Leuven. Mynd aðsend.

Eftir að ég fékk MD-gráðuna sérhæfði ég mig fyrst í svæfingalækningum og síðan í gjörgæslulækningum. Eftir það fór ég að vinna sem gjörgæslulæknir á Háskólasjúkrahúsínu í Leuven, sem er stærsta belgíska sjúkrahúsið og gjörgæslan var á háu stigi



Greet með nemandi á rannsóknarstofu. Mynd aðsend.

bekinn og til baka. „Þetta voru einstök og spennandi ár, full af hamingju. Ég naut rannsókna svo mikið og sá líka greinilega klínískt mikilvægi vísindanna fyrir sjúklinga á gjörgæsludeildinni, sem var svo dásamlegt. Síðan þá hef ég stundað rannsóknir, jafnvel þegar ég varð yfirmaður stóru klínísku gjörgæsludeildarinnar á Leuven háskólasjúkrahúsinu. Ég þurfti alltaf bæði sjúklinga og rannsóknarstofuna til að vera skapandi og ánægð.“

Blóðsykurinn gerir herslumuninn – tímamótaniðurstöður

Greet gerði rannsókn sem sýndi fram á að mikilvægt er að halda blóðsykri alvarlega veikra á bilinu 4,4-6,1 til að draga úr sjúkdómsbyrði og dánartíðni. Við spurðum hana hvað kveikti þennan áhuga hennar á öllu frá næringu alvarlega veikra á gjörgæslu til nákvæmrar blóðsykursstjórnunar. Og einnig hvað varð til þess að hún komst að því.

„Rannsóknir mínar á tíunda áratugnum höfðu beinst að taugainnkirtlafræði alvarlegra sjúkdóma. Við komumst að því að taugainnkirtla-streituviðbrögð voru aðgreind á bráða- og langvarandi stigum alvarlegra veikinda, sem hafði mikilvæg áhrif á þróun nýrra inngripa. Hluti af þessari fyrstu rannsókn leiddi

einnig í ljós að plasmapéttni insúlín-líks vaxtarþáttar bindandi próteins-1 (IGFBP-1) hækkar hjá alvarlega veikum og er í jákvæðu samhengi við niðurbrot og hættu á dauða. IGFBP-1 er framleitt í lifur,“ segir Greet. Í blóðrásinni bindi það insúlínlíkan vaxtarþátt (IGF1) sem, í frjálsu formi og sé mikilvægt vaxtarhormónadrifið vefaukandi hormón. Hjá heilbrigðu fólki sé IGFBP-1 mjög rokgjarnt, þar sem magn í blóðrás aukist við föstu og á milli máltíða og minnki hratt þegar borðað er.

„Þessi áhrif koma fram vegna breytinga á aðgengi insúlíns, hormóns sem vitað er að bælir framleiðslu og seytingu

Ég byggði rannsóknirnar á nokkrum athugunum á sjúklingum og tók eftir því að þeir sem dvöldu lengi, sérstaklega ung börn, á gjörgæsludeild, sýndu merki um hraðari öldrun, sem enginn gat útskýrt

IGFBP-1 í lifur. Þess vegna höfðum við túlkað fyrri niðurstöður okkar þannig að þær bentu til skorts á insúlínáhrifum í lifur alvarlega veikra sjúklinga, sem gæti stuðlað að niðurbroti og hættu á dauða. Að auki voru gögn í fræðigreinum sem sýndu hækkuð blóðsykursgildi hjá gjörgæslusjúklingum sem einnig tengdust alvarleika veikinda og hættu á dauða. Með því að sameina þessa tvo hugsanlegu drifkrafta skaðlegra niðurstöðna, settum við fram tilgátu um að það að gefa gjörgæslusjúklingum insúlín (ákjósanlegasta magn insúlíns í þeirri röksemdafærslu væri skammturinn sem lækkar blóðsykursstyrkinn aftur í eðlilegt horf) gæti bætt útkomu alvarlegra veikinda.“

Það hefðu verið rökin fyrir inngripinu sem þau ákváðu að rannsaka; þétt blóðsykurseftirlit með insúlíninnrennsli til að ná eðlilegu blóðsykursgildi. „Í þremur slembiröðuðum samanburðarrannsóknum, sem birtar voru á árunum 2001 til 2019, gátum við sýnt fram á að með því að gera það og koma í veg fyrir alvarlega hækkan blóðsykurs hjá gjörgæslusjúklingum, minnkaði þessi sjúkdóms- og dánartíðni. Með því að færa okkur frá rúminu yfir á bekinn gætum við rakið þennan ávinning til forvarna gegn eiturvekunum á glúkósa í frumum sem taka upp glúkósa á insúlínóháðan, glúkósa-styrksháðan hátt, frekar en samlegðaráhrifum með insúlíni.“ Þá sýndu þau einnig fram á að insúlínið hafði engin áhrif á IGFBP-1, þannig að þetta snerist allt um að forðast eiturvekanir alvarlegrar blóðsykurshækkunar við alvarleg veikindi, ekki um bein áhrif insúlíns. „Hins vegar, sú slembiröðuð sama- burðarrannsókn (RCT) sem stemmdi við okkar, staðfesti ekki alltaf ávinninginn af blóðsykursstjórnun, svo við þurftum að skilja hvers vegna það var.“

En hvað þá með kortisolíð í bráðveikum sjúklingum?

Í stuttu máli segir Greet að þegar alvarlega veikir sjúklingar eru með verulega hækkaðan styrk hormónsins kortisóls í plasma (blóðvökva), sem er í réttu hlutfalli við alvarleika sjúkdómsins, sé kortisolstyrkurinn nauðsynlegur til að lifa af samkvæmt hefðbundnum hugmynd-

um um viðbrögð nýrnaheittubarkar við streitu, sem felist í miðlægri virkjun HPA-öxulsins (*hypothalamus pituitary adrenal axis*), sé búist við að ACTH-drifin (*adrenocorticotrophic hormone stimulated*) kortisólframleiðsla og seyting aukist að minnsta kosti áttfalt umfram það sem eðlilegt er til að ná því magni kortisóls sem er til staðar hjá þessum mjög veikum sjúklingum. „Þetta hefur verið reynslugrunnurinn fyrir 200 mg af hýdrókortisóni sem „álagsskammti“ sem venjulega er notaður til meðferðar við nýrilekku (*adrenal crisis*). Þar til nýlega var gert ráð fyrir að slík verulega aukin ACTH-drifin kortisólframleiðsla/seyting væri helsti drifkraftur mikilvægrar aukningar á almennt kortisólframleiðslu í alvarlegum veikindum, óháð því hve lengi veikindi standa yfir.“

Hins vegar hafi niðurstöður úr klínískum og tilraunarannsóknum sem Greet og hennar fólk gerðu og birtu undanfarinn áratug ögrað þessari forsendu. „Samkvæmt klassískum hugmyndum um miðlæga svörun HPA-öxulsins að ofan, mætti búast við því að alvarlegt álag af völdum alvarlegra sjúkdóma myndi leiða til hraðrar hækkunar á magni blóðrásar ACTH og kortisóls í blóði, sem bæði haldast nægilega lengi til að sjúklingur nái batavegi. Hins vegar, árið 2013, sýndum við fram á að í blönduðu þýði sjúklinga sem voru meðhöndlaðir á gjörgæslu í að minnsta kosti eina viku var kortisól í plasma alltaf hækkað en ACTH-þéttni í plasma var lág frekar en há, frá fyrsta degi eftir innlögn og alla fyrstu vikuna á gjörgæsludeild. Og kortisólframleiðsla jókst alls ekki. Síðari tilraunir okkar og klínískar rannsóknir sýndu að eftir stutta virkjun á miðlægum HPA-öxul, er nauðsynlegt viðhald aukinnar kerfisbundinnar kortisól framleiðslu og verkunar til að bregðast við alvarlegum veikindum, aðallega knúði áfram af útlægum aðlögunum frekar en áframhaldandi miðstýrðri margfalt aukinni framleiðslu og seytingu kortisóls.“

Auk minnkunar á kortisólbindandi próteinum sem auki frítt kortisól í blóði, samanstandi þessi útlægu viðbrögð af bældu kortisólmiðurbroti í lifur og nýrum, lengingu á helmingunartíma kortisóls og staðbundnum breytingum

á markvefjum sem stýri og títri (*titrate*) aukinni kortisólvirkni í lífsnauðsynlegum líffærum og vefjum en dragi úr kortisólvirkni í dauðkyrningum (*neutrophils*) og komi í veg fyrir ónæmisbælandi áhrif utan marka aukins kortisól framboðs.

„Við sýndum fram á að aukið kortisól í útlægu samhengi hefur einnig neikvæð viðbrögð í heiladingli sem skerðir vinnslu proopiomelanocortins í ACTH og dregur úr ACTH seytingu og dregur þar með úr ACTH-drifinni kortisólseytingu. Þessar breytingar eru aðlögunarhæfar og gagnlegar fyrir sjúklinga til skamms tíma. Hins vegar, þar af leiðandi, geta sjúklingar með langvarandi alvarlegan sjúkdóm sem þurfa á gjörgæslu að halda í margar vikur eða

brýnt að finna aðra nálgun. Endurskoðuð hugmynd um viðbrögð HPA-öxulsins við alvarlegum veikindum er langt frá því að vera endanleg eða fullkomin þar sem margir þættir varðandi fyrirbyggjandi aðferðir og sjónarmið um meðferð eru enn óljósir. Við vinnum nú enn frekar að því að svara því sem þarf.“

Við spurðum Greet að endingu um hverjar væntingar hennar eru til vísindanna í komandi framtíð í þessum málum og hvaða breytingar hún vilji sjá í meðferð sjúklinga á heimsvísu.

„Taugainnkirtla- og efnaskiptafylgikvillar sem eiga sér stað í langvarandi fasa alvarlegra veikinda lengja enn frekar tímann sem sjúklingar eru háðir gjörgæslu. Slíkt eykur kostnað og tilhneigingu til langtíma afleiðinga og



Greet flytur erindi á ráðstefnu. Mynd aðsend.

lengur þróað með sér tegund af miðlægri bælingu á HPA-öxli. Þessi nýja innsýn var aftur klínískt mikilvæg þar sem hún kallaði á gagnrýnið mat á viðtækri notkun álagsskammta af hýdrókortisóni fyrir sjúklinga sem þjáast af braðu sýklasóttarlosti sem byggðist á áætluðum kortisólskortskorti,“ segir Greet.

Þá hafi þau einnig sýnt fram á að meðferð með hýdrókortisóni auki vöðvaslappleika og áunna nýrnaheittubílan meðal barna með langvarandi alvarleg veikindi og framkalli afbrigðilega DNAmetylingu innan gena HPA-öxulsins til lengri tíma lítið. „Þannig að það er

síðbúins dauða. Þó að gjörgæslurými um allan heim séu af skornum skammti og langvarandi alvarlega veikir sjúklingar séu í flestum þessara rúma, er það nýsköpun sem gæti aukið batalíkur og dregið úr þörf á gjörgæslu. Það yrði mjög viðeigandi og tímabært. Þetta er það sem við eigum að einbeita okkur að. Á meðan beðið er eftir þessum nýjungum er mikilvægt að draga úr eða forðast meðferðir sem eru í raun skaðlegar fremur en gagnlegar, þó oft sé erfitt að koma þessu í framkvæmd á klínískan hátt.“