

Andrzej Zieliński

## JAK MEDYCyna STAŁA SIĘ NAUKĄ

Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego  
-Państwowego Zakładu Higieny w Warszawie

### STRESZCZENIE

W historycznym przeglądzie stosowanych w medycynie działań terapeutycznych zwraca uwagę, jak późno w jej bardzo długiej historii pojawiły się metody o potwierdzonej skuteczności. Autor wiąże to z późnym rozwojem metod, które byłyby zdolne określać związki przyczynowe, co pozwoliłoby na uzasadnione naukowo określenie przyczyn i czynników ryzyka chorób, jak również na sprawdzanie skuteczności stosowanych metod profilaktycznych i terapeutycznych. Wśród podstawowych narzędzi służących naukowemu poznaniu przyczyn i mechanizmów chorób autor wymienia: osiągnięcia nauk podstawowych i rozwój metod epidemiologicznych służących do badania związków przyczynowych. W opinii autora wyniki badań podstawowych są zasadniczym źródłem zmiennych wśród których, ze zwiększonym prawdopodobieństwem wstępnym, poszukiwane są przyczyny i czynniki ryzyka badanych stanów, w tym chorób. Autor podkreśla też rolę technologii medycznych, które są podstawowym źródłem środków i procedur terapeutycznych oraz metod diagnostycznych, których skuteczność jest sprawdzana w eksperymentalnych badaniach epidemiologicznych. Technologie medyczne tworzą też narzędzia służące rozwojowi nauk podstawowych.

**Słowa kluczowe:** naukowość, medycyna, epidemiologia, nauki podstawowe

### WSTĘP

Potrzeba znalezienia przyczyn zjawisk jest tak stara jak cywilizacja, a informacje o wyjaśnieniach przyczynowych można znaleźć w najstarszych źródłach pisanych. Początkowo w przypadkach zjawisk trudnych do wyjaśnienia odwoływano się do sił nadprzyrodzonych.

Odejście, choć nie całkowite, od wyjaśnień nadnaturalnych przyczyn chorób medycyna zawdzięcza *Hipokratesowi*. Jego dzieło „Powietrza, wody i miejsca” odnosi występowanie chorób do warunków geograficznych i meteorologicznych. Naturalistyczne podejście *Hipokratesa* wskazało możliwość poszukiwania przyczyn chorób w świecie materialnym (1).

Jak się jednak okazało, samo odejście od wyjaśnień nadnaturalnych, choć jest warunkiem koniecznym, przez ponad dwa tysiące lat nie wystarczało do poznania przyczyn chorób, ani do uzyskania skutecznych terapii. Na ten stan złożyły się dwie podstawowe przeszkody, których pokonanie zajęło tak długi czas. Pierwszą z nich był początkowo brak, a następnie słaby rozwój nauk podstawowych, które są najważniejszym źródłem zmiennych narażenia, wśród których poszukiwanie domniemyanych przyczyn chorób ma podwyższone praw-

dopodobieństwo wstępne, a zatem zwiększa możliwość wykazania związków przyczynowych w odpowiednio zaprojektowanych i przeprowadzonych badaniach epidemiologicznych. Drugą przeszkodą był brak odpowiedniej metodologii badań epidemiologicznych, ze szczególnym uwzględnieniem reprezentatywności badanych prób oraz testów statystycznych, w oparciu o które są stawiane i sprawdzane hipotezy.

Jednak, jeśli chodzi o sprawdzanie skuteczności działań diagnostycznych i terapeutycznych, nawet najlepiej dobrane próby badawcze i najefektywniejsze testy statystyczne niewiele mogłyby się przyczynić do poprawy skuteczności praktyki lekarskiej, gdyby w XX w. nie nastąpił rozwój technologii medycznych dostarczających metod terapeutycznych i diagnostycznych.

### PROBIEŻE NAUKOWOŚCI I POSZUKIWANIE PRZYCZYN

Wydawać by się mogło, że naturalnym punktem wyjścia do rozważań nad naukowym charakterem medycyny powinna być definicja nauki i następnie określenie, jak medycyna do tej definicji pasuje. Jednak

takie podejście napotyka na zasadnicze trudności z tej racji, że kulturowe bogactwo rozważań o nauce sprawia, iż uzyskanie powszechnej zgody, co do pełnego zakresu pojęcia nauka, jest praktycznie niemożliwe.

Nauka jako dziedzina kultury ma tak szeroki zakres znaczeń, że nie sposób odmówić tej nazwy edukacyjnym działaniom np. średniowiecznych uniwersytetów. Argument, że z tego co wówczas twierdzono, w dzisiejszym nauczaniu medycyny nie zostało się prawie nic, nie może być w świetle aktualnej pragmatyki argumentem rozstrzygającym, gdyż odrzucanie i korygowanie uznanych wcześniej wyników badań jest stałą składową nauki. Dlatego lepiej zostawić w spokoju kulturową i instytucjonalną stronę nauki i jako kryterium naukowości przyjęć pewne cechy działalności, które pozwalają tę działalność uznać za naukową (2).

Jakie to cechy?

Po pierwsze działalność naukowa w jakiejś dziedzinie musi dotyczyć przedmiotu tej dziedziny. W przypadku medycyny tym przedmiotem jest organizm człowieka i stan jego zdrowia oraz rzeczy, sytuacje, cechy i działania związane z budową i funkcjonowaniem organizmu człowieka w środowisku, zarówno w zdrowiu, jak i w chorobie.

Ponadto wiedza należąca do danej dziedziny musi być metodologicznie uporządkowana. To znaczy, że w obrębie danej dziedziny nie mogą trwale występować twierdzenia ze sobą sprzeczne, a każda nowa obserwacja, aby została do niej wprowadzona, musi być uzasadniona w sposób intersubiektywnie komunikowalny i intersubiektywnie sprawdzalny zarówno z zakresie uzyskanych wyników badań, jak i metod stosowanych do ich uzyskania.

O ile komunikowalność dotyczy klarowności języka i posługiwania się odpowiednią terminologią, dostosowaną do danej dziedziny, to sprawdzalność leży w strefie badań obserwacyjnych lub eksperymentalnych, które wychodząc z tych samych przesłanek wzbogaconych o nowe fakty, powinny dać, w akceptowalnym przybliżeniu, te same wyniki. Aby wynik był możliwy do sprawdzenia, muszą istnieć kryteria, które w razie ich spełnienia, pozwolą ten wynik odrzucić. Dla medycyny, aż do ostatniego stulecia zasadniczym problemem był poważny niedostatek w zakresie procedur sprawdzających, których podstawą są odpowiednie testy statystyczne i wnioski oparte na tych testach. W tym zakresie istotny przełom nastąpił dopiero w XX w.

Jest rzeczą oczywistą, że w naukach empirycznych, w tym również w medycynie całkowita pewność twierdzeń jest nieosiągalna. Dlatego w dużej mierze sprawdzanie wyników i ich szerszych uogólnień polega na falsyfikacji, czyli na odrzucaniu tych wyników, szczególnie związków przyczynowych, metod leczenia i procedur diagnostycznych, które nie mogą sprostać procedurom sprawdzającym. Pożądanym warunkiem

sprawdzania hipotez jest takie ich sformułowanie, które jeszcze przed sprawdzaniem wskazuje na wyniki pozwalające na przyjęcie założonej hipotezy z określonym prawdopodobieństwem oraz te, które mogą prowadzić do jej odrzucenia.

Jak długo badania mają charakter opisowy, bez określania związków między cechami lub zdarzeniami, problem przyczynowości się nie pojawia. W tym też zakresie wiedza naukowa podlega w dużym stopniu kumulacji i odrzucanie twierdzeń jest stosunkowo rzadkie. Inaczej jest tam, gdzie jako przedmiot badania pojawiają się zależności między zmiennymi, czyli tam, gdzie możemy stawiać hipotezy o powiązaniach przyczynowych. Interpretacja przyczynowa ma miejsce np. w badaniach etiologii, jako poszukiwanie przyczyny wyjściowej choroby. Zaś patogenezą może być traktowana jako łańcuch przyczynowo-skutkowy prowadzący od przyczyny wyjściowej do ostatecznego efektu w postaci objawów choroby i mechanizmów jej zejścia: wyzdrowienia, stanu przewlekłego, inwalidztwa lub śmierci. Z interpretacją przyczynową mamy też do czynienia wtedy, gdy w badaniach interwencyjnych sprawdzana jest skuteczność leków, lub innych metod leczniczych oraz przy ocenie testów diagnostycznych.

W niektórych, zazwyczaj jednostkowych, gwałtownych zdarzeniach związki przyczynowe dane są obserwatorowi natychmiast w postaci gotowej, np. uraz przy upadku z motocykla był przyczyną złamania kości udowej. Jednak tam, gdzie szukamy regularnych powiązań przyczynowych, zwykła obserwacja nie dostarcza informacji o tych związkach w tak oczywisty sposób, a wyciąganie wniosków na podstawie kilku własnych obserwacji i kilku zasłyszanych zdarzeń może prowadzić do różnych konkluzji u różnych obserwatorów.

Wiara w świat uporządkowany w nieprzerwane łańcuchy związków przyczynowych zbiegające do coraz bardziej ogólnych przyczyn, a w skrajnym przypadku do jednej Najwyższej Przyczyny dominowała przez stulecia, a i dzisiaj dla wielu osób przedstawia najbardziej przekonujący model. Jeszcze w czasach współczesnych niektórzy z wybitnych epidemiologów wymagali, aby określenie związków przyczynowych opierało się na ustaleniu swoistości przyczyny, tzn. że dany efekt jest wywołany tylko przez jedną przyczynę, która zawsze składa się z tych samych elementów oraz swoistości skutku: dana przyczyna powoduje tylko jeden ściśle określony skutek.

Niezależnie od tego, jak intuicyjnie przekonujący jest ściśle deterministyczny obraz świata, nie jest on dopasowany do metodologii badań epidemiologicznych. Wyniki badań opartych na metodach statystycznych dają w wyniku prawdopodobieństwa warunkowe wystąpienia efektu ze względu na określoną ekspozycję najpierw w próbie, a później w odniesieniu do populacji. Nigdy nie dają całkowitej pewności. Dlatego o czyn-

nikach ekspozycji (narażenia), które zmieniają prawdopodobieństwo wystąpienia efektu możemy mówić jako o czynnikach ochronnych lub czynnikach ryzyka, a jeżeli nadajemy im interpretację przyczynową, dobrze jest zdać sobie sprawę z tego, iż niemal zawsze zawarty jest w niej element subiektywnej oceny.

Skrajnie deterministyczny model przyczynowości, wychodzi poza dane uzyskane empirycznie z tego choćby powodu, że nigdy nie można rozpatrzyć wszystkich okoliczności wystąpienia danego zjawiska. Badacz wybierając przedmiot badania spośród zjawisk poprzedzających dany efekt lub mu towarzyszących odwołuje się do skończonej, zwykle niewielkiej ich liczby, które według jego opinii mają wysokie prawdopodobieństwo wstępne oddziaływania na efekt (3,4).

Narzędzia epidemiologiczne przez zapewnienie sprawdzalności, możliwość falsyfikacji i odrzucenia wyników badań torują drogę do zapewnienia ich naukowości. Posługując się w praktyce metodami sprawdzalnymi i sprawdzonymi w wielu badaniach możemy ocenić skuteczność i bezpieczeństwo stosowanych metod leczniczych i diagnostycznych.

Celem tego szkicu jest wskazanie roli, jaką odgrywała epidemiologia w procesie przechodzenia medycyny od praktyk opartych na intuicji do działań opartych na fundamencie naukowym oraz kluczowej roli, jaką w tym procesie odegrały nauki podstawowe i technologie medyczne.

## TRUDNA DROGA MEDYCYNY DO NAUKOWOŚCI

Podręczniki historii medycyny uczą nas szacunku dla potęgi intelektualnej dawnych lekarzy, ich pomyślności i odwagi, ale rzadko odwołują się do oceny skuteczności ich działań. Tymczasem aż do początków XX wieku uprawiana intuicyjnie medycyna miała tylko niewielkie oazy skuteczności na pustyni bezradności i fałszywych terapii.

Przez całe tysiąclecie najpierw brak, a potem słabość nauk podstawowych sprawiała, że przyczyn chorób szukano na oślepie i na oślepie dobierano do nich remedia medyczne. Wypełniano luki wiedzy domysłami, które nawet jeśli były formułowane w terminach przyrodniczych, to nie były sprawdzane (falsyfikowane) w odpowiednich badaniach. Nie różniły się wiele, pod względem racjonalności, od wyjaśnień nadprzyrodzonych, z tą jednak różnicą, że działania praktyczne oparte na tych domysłach, w przeciwieństwie do modlitwy, mogły być i często bywały bardzo szkodliwe.

W tej sytuacji wiele ważnych osiągnięć medycyny polegało na zaniechaniu szkodliwych praktyk stosowanych dotychczas w przekonaniu, że służyły leczeniu chorych. Takim ważnym zaniechaniem było zaprze-

stanie wypalania lub zalewania gorącym olejem ran. *Ambroise Parre*, gdy po jakiejś bitwie zabrakło oleju do zalewania ran, spostrzegł, że rany niepotraktowane gorącym olejem goiły się lepiej niż te, które zostały nim polane.

Wyprowadzona z teorii „humorów” Hippokratesa wiara, że choroby są spowodowane toksynami zawartymi w płynach ustrojowych, jeszcze w XIX w. znalazła swój wyraz w „medycynie heroicznej”, której zasadą było usuwanie toksyn wraz z płynami ustrojowymi poprzez upusty krwi, leki przeczyszczające, środki wykrztuśne i wymiotne. Podstawowym skutkiem tych działań była anemizacja, odwodnienie i zaburzenia elektrolitowe, często znacznie pogarszające stan pacjenta. Towarzyszyła temu imponująca wynalazczość w stosunku do metod leczniczych. W wydaniu *Merck Manual of Medical Information* z 1889 r. jest wymienione około stu metod leczenia zapalenia oskrzeli, z których żadna, według dzisiejszych standardów, nie mogłaby być uznana za skuteczną (5).

Po wiekach stosowania upustów krwi, które jak dziś wiemy mogą być pomocne w bardzo ograniczonej liczbie schorzeń, w XIX w. została zaproponowana i spopularyzowana przez *François Broussais* teoria, że gorączka jest wynikiem zapalenia narządów i dlatego (sic!) upuszczanie krwi jest skuteczne w leczeniu chorób gorączkowych, w tym zapalenia płuc.

Teoria ta nie ostała się długo. *Pierre Louis* w 1835 r. wykonał badania pionierskie pod względem metodologicznym, w których wykazał nieskuteczność stosowania upustów krwi w zapaleniu płuc (6). W swych badaniach zastosował następujące zasady:

- Wprowadzenie grupy kontrolnej
- Dobór porównywanych grup według podobieństwa ze względu na wiek, dietę, ciężkość choroby oraz inne zabiegi wykonywane u pacjentów. Dziś taka metoda nadal ma prawo obywatelstwa w epidemiologii, jako dopasowanie restrykcyjne obok znacznie później wprowadzonych innych metod, szczególnie randomizacji.
- Podkreślił też znaczenie różnic dla populacji, a nie tylko dla pojedynczych przypadków i wprowadził wyliczanie zapadalności dla miar stosowanych w badaniu.

Badania *Louisa* mają szczególne znaczenie z racji metodologicznej innowacyjności i precyzji prowadzonych badań. Rozczarowanie brakiem skuteczności medycyny wynikające z obserwacji indywidualnych przypadków doprowadziło w połowie XIX w. do surowej krytyki ówczesnego stanu medycyny i jak można przypuszczać stworzyło korzystną atmosferę do rozwoju nauk podstawowych i intensywnego poszukiwania nowych metod diagnostycznych i terapeutycznych.

W USA prominentnym sceptykiem, co do skuteczności medycyny był *Jacob Bigelow*, który

w 1836 r. stwierdził: *“the amount of death and disaster in the world would be less if all disease were left to itself”* (7). Na Uniwersytecie Wiedeńskim *Karl Rokitsky*, który wykonał około 30 tysięcy sekcji zwłok i miał szczególne rozeznanie w wątpliwej skuteczności metod leczniczych, szczególnie operacji chirurgicznych, wspólnie z ze swymi uczniami i kolegami *Josephem Skodą* i *Józefem Dietlem* wyrażał głęboki sceptycyzm co do efektywności medycyny im współczesnej. Krytycy nazwali tę postawę „nihilizmem terapeutycznym”, ale z perspektywy dzisiejszej wiedzy medycznej była to postawa mająca znaczną dozę racjonalności (8). Metody lecznicze wydumane na podstawie niedostatecznej wiedzy w zakresie nauk podstawowych i niesprawdzone w badaniach epidemiologicznych, które wówczas nie były jeszcze prowadzone, powinny być zwolnić miejsce dla przyszłej medycyny opartej na dowodach. Ale proces ten nie był prosty i następował powoli i z wielkimi oporami, które możemy obserwować i dziś.

Nie można jednak nie doceniać osiągnięć tych nielicznych uczonych, którzy na podstawie pojedynczych i nie w pełni uporządkowanych metodologicznie obserwacji potrafili wprowadzić do medycyny działania skuteczne. Warto jednak uzmysłwić sobie, jak kruche były ich przesłanki.

Autor odkrycia, które doprowadziło do największego bodaj sukcesu w historii medycyny, *Edward Jenner* (1749-1823) w 1796 r. zaszczepił chłopca krowianką. Pobrał ropę z pęcherzy na wymieniu krowy chorej na krowiankę i wtarł ją do nacięcia na ramieniu chłopca. Po okresie dwóch tygodni zaszczepił mu ospę prawdziwą z krost osoby chorej. Chłopiec nie zachorował. Jenner opisał swój eksperyment w artykule wysłanym do Royal Society w 1797 r. ale odmówiono mu publikacji twierdząc, że eksperyment wykonany na jednym przypadku jest niewystarczający. Niezrażony, *Jenner* eksperymentował jeszcze na pięciorgu innych dzieci, w tym na własnym 11-miesięcznym synu. W 1798 wyniki swe opublikował w wydanej własnym sumptem broszurze: *„An Inquiry Into the Causes and Effects of the Variolæ Vaccinæ, or Cow-Pox”*.

Ludwik Pasteur, co prawda, nie wykonywał eksperymentów ze szczepionką przeciw wściekliźnie na ludziach i wypróbował wcześniej swą szczepionkę na psach, ale po pierwszym „skutecznym” zaszczepieniu 9-letniego *Josepha Meistera* zaczął ją stosować jako w pełni przebadaną.

Z całym szacunkiem dla znaczenia odkryć *Jennera* i *Pasteura* dobrze jest sobie uświadomić to, że posługiwanie się ich metodami badań skuteczności procedur medycznych na większą skalę mogłoby spowodować katastrofalne skutki.

Potrzebne było kontynuowanie drogi wytyczonej przez *Louisa* przez wprowadzenie metod pozwalających na oszacowanie skuteczności proponowanych terapii

oraz ryzyka zdrowotnego związanego z ich skutkami ubocznymi. Szersze uświadomienie tej potrzeby mogło przyjść jedynie wraz z sukcesami konkretnych badań, które prowadzili badacze o zdolnościach analitycznych i intuicjach metodologicznych nieraz znacznie wyprzedzających epokę.

Gdy floty mocarstw morskich zaczęły pływać po oceanach, szkorbut stał się najgroźniejszą chorobą marynarzy. Więcej marynarzy umierało z powodu szkorbutu niż od ran doznanych w bitwach morskich. *James Lindt* lekarz floty brytyjskiej podjął wyzwanie znalezienia skutecznego sposobu zapobiegania szkorbutowi i leczenia tej choroby (8). Wybrał 12 marynarzy chorych na szkorbut i podzielił ich na grupy dwuosobowe. Każda z tych grup była leczona innym sposobem spośród dotychczas stosowanych we flocie brytyjskiej. Wszyscy dostawali standardową dietę marynarzy floty brytyjskiej, a ponadto pięć par chorych otrzymywało różne remedia stosowane do tej pory, a dwóch dostało do zjedzenia po dwie pomarańcze i jedną cytrynę dziennie.

*Lindt* zaobserwował bardzo dużą poprawę zdrowia u marynarzy, którzy dostali do jedzenia cytrusy i niewielką u marynarzy, którzy pili cydr. U pozostałych nie było żadnej poprawy. Mimo bardzo małej liczebności badanych grup badanie to stanowiło pierwowzór eksperymentalnego badania kohortowego (8).

Pod koniec XIX w. odmienny eksperyment przeprowadził *Takaki* we flocie japońskiej uzyskując pozwolenie władz na zmianę dotychczasowej diety opartej na łuskany ryżu na nową zawierającą całe ziarna jęczmienia. Po tej zmianie choroba beri-beri przestała występować we flocie japońskiej. Tu grupą kontrolną była populacja marynarzy przed zmianą diety, a grupą badaną populacja marynarzy po jej zmianie. Zatem była to pewna forma „*crossover study*”, choć w tym badaniu obie populacje niecałkowicie się pokrywały.

W dalszym rozwoju metodologii badań epidemiologicznych szczególną rolę odegrało badanie *Golbergera*, który zastosował kohortę terenową do badania przyczyny występowania pelagry u osób na diecie składającej się niemal wyłącznie z kukurydzy (9).

*Ignac Filip Semmelweis* (1818-1865) był pierwszym badaczem, który zastosował układ badania kohortowego do wykrycia źródła zakażenia. Porównał zapadalność na gorączkę połogową w oddziale położniczym, w którym porody odbierały położne oraz w drugim oddziale, w którym odbierali je studenci przychodzący tam po zajęciach w prosektorium. Po stwierdzeniu, że większość przypadków gorączki połogowej występuje u kobiet, od których porody odbierali studenci, nakazał im przed przystąpieniem do odbierania porodów mycie rąk w roztworze podchlorynu „tak długo, aż zniknie trupi zapach”. Efektem tego zarządzenia było obniżenie zapadalności na gorączkę połogową w oddziale obsługiwanym przez studentów do poziomu oddziału obsłu-

giwanego przez położne. *Semmelweis* wprowadził do epidemiologii chorób zakaźnych obserwacyjne badanie kohortowe, które rozszerzył o badanie interwencyjne. Jego interwencja polegała na wprowadzeniu antyseptyki do zabiegu wykonywanego w szpitalu na 29 lat przed *Listerem* (9).

Jeszcze w połowie XIX w. w czasie epidemii cholery w Londynie toczył się spór, czy cholera wywołuje jakiś czynnik zakaźny dostający się do organizmu człowieka z pokarmem, czy też miazmaty, morowe powietrze wydobywające się z wnętrza ziemi. Spór ten toczyło dwóch wybitnych lekarzy brytyjskich: *John Snow* oraz *William Farr*.

*Farr* na korzyść teorii miazmatycznej przytaczał swoje obserwacje, że więcej przypadków cholery występowało w nisko położonych w okolicy Tamizy ubogich dzielnicach Londynu niż w zamożnych dzielnicach położonych wyżej. Na cholera chorowali ci mieszkańcy, którym bliżej było do „wnętrza ziemi”.

*Snow* za punkt wyjścia przyjął obserwację, że epidemie cholery szerzyły się wzdłuż szlaków handlowych, co skłoniło go do wniosku, że epidemię przenoszą chorzy ludzie, a zatem źródłem choroby nie są lokalne miazmaty, a podróżujący ludzie. Nierozwiązanym problemem był sposób przenoszenia się choroby. W tych poszukiwaniach posłużyło mu dokładne, punktowe oznaczanie na planie Londynu zgonów z powodu cholery w czasie epidemii, jaka wystąpiła w 1849 r., a jej nawroty trwały do 1855 r. Jedno duże ognisko wystąpiło w Soho w okolicy Broad st. *Snow* zaobserwował kumulację zgonów wokół publicznej studni na tej ulicy i przyjął hipotezę, że przyczyną zachorowań jest korzystanie z wody tej studni. Nakazał usunięcie rękojeści pompy i wtedy liczba zgonów w tym rejonie zaczęła szybko maleć. Następnie wykonał podobne badania w dzielnicach zaopatrywanych przez różne wodociągi. W tych badaniach wykazał, że korzystanie z wody wodociągu, który pobierał wodę z Tamizy poniżej ujścia ścieków (*Southwark Water Co.*) prowadziło do kilkakrotnie (RR-8,5) większej zapadalności na cholera niż korzystanie z wody wodociągu, który pobierał ją powyżej ujścia ścieków (*Lambeth Water Co.*). Jego badania były szczególnie pionierskie w tym, że zastosował układy badań oparte na podobnych założeniach jak współcześnie stosowane:

- Badania populacyjne
- Badania kliniczno-kontrolne
- Badania kohortowe

*Snow* wykazał przekonująco związek występowania cholery z piciem wody skażonej fekaliami. Był to wielki krok na drodze do wykrywania źródeł zakażenia za pomocą badań epidemiologicznych, ale na znalezienie czynnika zakaźnego cholery trzeba było poczekać, aż powstanie i rozwinie się mikrobiologia (9).

Kolejny krok w kierunku wykrywania przyczyn chorób zakaźnych został zrobiony w drugiej połowie XIX w. przez kilku wybitnych mikrobiologów, ale szczególną rolę odegrał tu *Robert Koch*. Wprowadzając stałe podłoża stworzył on możliwość izolowania szczepów bakterii i przez to wprowadził precyzję do określenia czynników etiologicznych chorób zakaźnych. Ukoronowaniem jego badań było sformułowanie warunków, jakie musi spełniać czynnik zakaźny, aby móc go określić jako przyczynę choroby. Podobne postulaty sformułował wcześniej *Jakob Henle*, a *Friedrich Loeffler* współpracował z *Kochem* nad ustaleniem wersji znanej jako postulaty *Kocha*. Na Dziesiątym Międzynarodowym Kongresie Medycyny w Berlinie w 1890 r. Koch podał swe postulaty w następującym sformułowaniu (5, 10):

1. Pasożyt występuje w każdym przypadku danej choroby oraz w okolicznościach, które mogą wywoływać patologiczne zmiany i wpływać na przebieg kliniczny choroby.
2. Pasożyt nie występuje w żadnej innej chorobie jako przypadkowy i niepatogenny.
3. Po wyizolowaniu z organizmu i kilkakrotnej hodowli w czystej kulturze, pasożyt może ponownie wywołać chorobę

To sformułowanie nie utrzymało się długo, gdyż sam *Koch* zaobserwował bezobjawowe nosicielstwo przecinkowca cholery, co stało w sprzeczności z postulatem drugim wskazującym na swoistość skutku. Obecnie większość źródeł podaje postulaty *Kocha* w następującym sformułowaniu:

1. Ten sam organizm musi być obecny w każdym przypadku choroby.
2. Organizm musi być wyizolowany od chorego gospodarza i wzrastać w czystej hodowli
3. Izolat może powodować chorobę, po zakażeniu zdrowych, podatnych zwierząt.
4. Organizm musi być ponownie izolowany od zakażonego zwierzęcia chorego.

*Koch* z uporem podtrzymywał pierwszy postulat, który wyraźnie podkreśla swoistość przyczyny jako jedyne go czynnika zakaźnego zdolnego wywołać daną chorobę. W przypadku choroby źródłowej dla sformułowania postulatów *Kocha*, jaką była gruźlica, znaczyło to, iż może ona być wywoływana wyłącznie przez *Mycobacterium tuberculosis*. *Koch* był obecny na zwołanym w 1908 r. w Waszyngtonie Międzynarodowym Kongresie na temat gruźlicy, gdzie mikrobiolog amerykański *Post* przedstawił pracę, w której powiązał występowanie gruźlicy u dzieci z piciem mleka od krów zakażonych *Mycobacterium bovis*. *Koch* gwałtownie zaoponował przeciw tej hipotezie, która uderzała w pierwszy z jego postulatów. Na szczęście amerykańscy lekarze, wbrew stanowisku *Kocha*, wymogli na władzach sanitarnych pasteryzację mleka i w ten

sposób zapobiegli dalszemu szerzeniu się gruźlicy wśród dzieci (5).

Postulaty *Kocha* stanowią przykład zdecydowanie deterministycznego podejścia do wyjaśnień przyczynowych. Odegrały one olbrzymią rolę w precyzyjnym określeniu przyczyn niektórych chorób zakaźnych o podłożu bakteryjnym, ale ich stosowanie zawodzi. w przypadku chorób wirusowych, czy stanów chorobowych wywoływanych przez przesączalne toksyny bakteryjne.

Wąskie pojmowanie przyczynowości chorób przez dziewiętnastowiecznych koryfeuszy nauk medycznych ujawniło się w sporze *Kocha* i *Virhoffa* na temat przyczyn gruźlicy. Dla *Kocha* jedyną prawdziwą przyczyną tej choroby było zakażenie *Mycobacterium tuberculosis*. *Virhoff*, sceptyczny w stosunku do osiągnięć mikrobiologii twierdził, że przyczyną są trudne warunki życia, jakie mają np. górnicy na Śląsku. Dziś wiemy, że zakażenie *Mycobacterium tuberculosis* lub *bovis* jest warunkiem koniecznym wystąpienia tej choroby, ale spośród osób, które weszły w kontakt z tą bakterią choruje tylko pewien odsetek i to tym większy, im cięższe są ich warunki życia. Zatem zakażenie *Mycobacterium* jest przyczyną konieczną, ale nie dostateczną zachorowania na gruźlicę, gdyż warunki życia są istotnym czynnikiem ryzyka tej choroby(11).

#### DEFINICJE CHORÓB PODSTAWĄ ICH IDENTYFIKACJI W BADANIACH PRZYCZYNOWYCH

Postulaty *Kocha* traktowane są niemal wyłącznie jako narzędzie weryfikacji przyczyn chorób, ale mają też bardzo istotne znaczenie w precyzyjnym ich definiowaniu. Definicja choroby w przypadku chorób zakaźnych, prócz objawów klinicznych i danych anatomopatologicznych, musi odwoływać się do czynnika etiologicznego. I właśnie to odwołanie nadaje definicji choroby zakaźnej wymaganą dokładność – rozpoznanie potwierdzone.

W przypadku chorób niezakaźnych niemal zawsze mamy do czynienia ze splotem wielu czynników i odwoływanie się w definicjach do etiologii byłoby bardzo zawodne. Dla różnych grup chorób potwierdzenia rozpoznania opierają się na różnym zestawie danych pochodzących z wywiadu, badania fizykalnego i badań dodatkowych: biochemicznych, histopatologicznych, endoskopowych, radiologicznych, immunologicznych i innych zależnie od rodzaju choroby. Bez odpowiednio rozbudowanego zbioru definicji chorób nie byłoby możliwe powstanie epidemiologii jako nauki. Aby zliczyć występowanie chorób w populacji lub przypisać poszczególnym osobom chorym odpowiednie choroby musimy te choroby najpierw zdefiniować. Każde bada-

nie epidemiologiczne rozpoczyna się od opisu populacji lub próby w kategoriach: kto choruje na daną chorobę, gdzie i kiedy.

Pierwsze rejestry zgonów (*Bills of Mortality*) zostały wprowadzone w Anglii w 1532 r. i dotyczyły przede wszystkim rozróżnienia zgonów spowodowanych epidemiami i występujących bez związku z nimi. Określanie przyczyn zgonów nie miało początkowo ścisłych kryteriów i było zależne od subiektywnej oceny osoby do tego upoważnionej. Definiowanie jednostek chorobowych pojawiło się po raz pierwszy w dziełach *Thomasa Sydenhama* (1624 -1689), ale za twórcę współczesnej klasyfikacji chorób uznawany jest *Jacques Bertillon* (1851–1922). W latach 1891-93 przewodniczył on komisji, która wprowadziła klasyfikację przyczyn zgonów, przyjętą później przez wiele krajów, która stanowiła podstawę Międzynarodowej Klasyfikacji Chorób (ICD) (12). Precyzyjne definiowanie chorób stanowiło ważny warunek naukowości medycyny. Jak mogłaby być nauką dziedzina, której przedmiot nie jest zdefiniowany? Jak można by badać przyczyny chorób, jeżeli wiele spośród nich nie byłoby rozróżnialnych?

W latach 80-tych do ścisłego definiowania punktów odcięcia dla chorób takich jak cukrzyca i nadciśnienie tętnicze, w których ciężkości choroby można przypisać wartości liczbowe, wprowadzono efektywne metody epidemiologiczne. W przypadku cukrzycy było to retrospektywne oszacowanie wczesnych wzrostów stężenia glukozy w osoczu. badanej na czczo u osób, które miały niepodważalne cechy cukrzycy jak retinopatia lub nefropatia cukrzycowa.

#### EPIDEMIOLOGIA WSPÓLCZESNA JAKO PODSTAWA WIEDZY I PRAKTYKI LEKARSKIEJ

Już w drugiej połowie XIX w., a szczególnie w XX w. choroby zakaźne przestały być najczęstszą przyczyną zgonów. Najwyższa i stale rosnąca umieralność była powodowana chorobami serca i naczyń. Był też obserwowany trend narastania umieralności z powodu nowotworów. Po drugiej wojnie światowej wystąpił, szczególnie u mężczyzn, trwały trend wzrostowy zapadalności i umieralności na raka płuc. Ale trendy wzrostowe dotyczyły też zapadalności na wiele innych nowotworów.

O ile rozwój mikrobiologii dawał mocne narzędzia do określenia przyczyn chorób zakaźnych, a aseptyka, antyseptyka i higiena stworzyły racjonalne podłoże do zapobiegania tym chorobom, to profilaktyka chorób serca i naczyń oraz nowotworów, aż do czasu po drugiej wojnie światowej z powodu nieznanności przyczyn tych chorób nie miała się na czym oprzeć.

Nowo tworząca się epidemiologia chorób niezakaźnych musiała zdobyć odpowiednie narzędzia statystyczne i dostosować je do badań nastawionych na poszukiwanie przyczyn wzrostu zachorowań na te choroby.

W stosunku do badania przyczyn chorób serca szczególną rolę odegrała kohorta terenowa uruchomiona w 1948 r. i działająca do chwili obecnej w mieście Framingham w okolicach Bostonu. Wśród ponad 2000 publikacji opartych na wynikach tej kohorty są liczne odkrycia stanowiące fundament współczesnej wiedzy o czynnikach ryzyka chorób serca. A i sam termin „czynnik ryzyka” został wprowadzony do epidemiologii przez badaczy działających w tej kohorcie. Badania Framingham w poszukiwaniu czynników ryzyka chorób serca początkowo były skoncentrowane na składnikach osocza i wynikach badania fizykalnego, a następnie szeroko podjęły problem zagrożeń związanych z trybem życia, czynnikami psycho-społecznymi i kulturowymi np. stresem psychicznym czy uczestnictwem w grupach społecznych. W ostatnim dwudziestolecu, po wprowadzeniu do badań kohort dzieci i wnuków pierwotnej kohorty, dominującym nurtem są badania nad genetycznymi uwarunkowaniami chorób układu krążenia (13).

Obserwowana złożoność przyczyn występowania chorób, zależność zachorowań od wielu czynników postawiła problem rozdzielenia ich indywidualnej roli, jak na prawdopodobieństwo wystąpienia choroby przekłada się obecność każdego z nich indywidualnie. W tym zakresie fundamentalną rolę odegrał test *Mantela - Henszela* oraz regresja logistyczna.

W przypadku chorób o wysokiej śmiertelności badanie rezultatów w postaci odsetka zgonów czy wyzdrowień daje bardzo powierzchowny wgląd w charakter choroby, a także w rezultaty leczenia. Dopiero metody analizy czasu przeżycia, szerzej czasu do zdarzenia i ich dalsze rozwinięcia dostarczyły tu narzędzi o wysokiej precyzji.

Zestawienie dat wprowadzenia fundamentalnych dziś testów statystycznych do analizy epidemiologicznej pokazuje, jak niedawno te podstawowe narzędzia epidemiologii analitycznej trafiły do rąk badaczy.

- **Rok 1900. Test chi - kwadrat.** Pearson, Karl (1900). “On the criterion that a given system of deviations from the probable in the case of a correlated system of variables is such that it can be reasonably supposed to have arisen from random sampling”. *Philosophical Magazine Series 5* **50** (302): 157–175.
- **Rok 1908. “t-test”, tzw. test Studenta**, opracował William Sealy Gosset.
- **Rok 1937. Przedział ufności** wprowadził do testowania hipotez Jerzy Sława Neyman.
- **Rok 1923. Randomizacja w doborze próby** do badań statystycznych została zastosowana niezależnie przez J.Neymana i R.A Fishera.

#### ▪ **Analiza czasu przeżycia**

**Rok 1958. Krzywe Kaplana-Meiera (time to event):** Kaplan, E. L.; Meier, P. (1958). “Nonparametric estimation from incomplete observations”. *J. Amer. Statist. Assn.* **53** (282): 457–481

**Rok 1966. Log-rank test:** Mantel N. “Evaluation of survival data and two new rank order statistics arising in its consideration”. *Cancer Chemother Rep.* 1966 Mar;50(3):163-70.

**Rok 1972. Proportional hazard model** Cox, David R (1972). “Regression Models and Life-Tables”. *Journal of the Royal Statistical Society, Series B* **34** (2): 187–220

#### ▪ **Analiza wielu zmiennych:**

**Rok 1959. Test Mantela-Henszela:** Mantel N & Haenszel W. Statistical aspects of the analysis of data from retrospective studies of disease. *J. Nat. Cancer Inst.* 22:719-48, 1959.

**Rok 1961. Regresja logistyczna:** Cornfield J, Gordon T, Smith WN. Quantal response curves for experimentally uncontrolled variables. *Bull Int Stat Inst.* 1961;38:97—115.

Testy te są zarówno gwarantem precyzji w badaniu zależności między zmiennymi, w tym zależności interpretowanych jako przyczynowe w badaniach obserwacyjnych, ale również stanowią podstawę oceny skuteczności metod terapeutycznych w badaniach interwencyjnych. Historia tych ostatnich też jest zdumiewająco krótka. Pierwszym randomizowanym badaniem klinicznym zastosowanym do oceny skuteczności terapii były badania zaprojektowane przez *Bradforda Hilla* w 1946 r., które dotyczyły: pierwsze z nich skuteczności szczepionki przeciw krztuścowi, a następnie zastosowania streptomycyny do leczenia gruźlicy. W badaniu tym po raz pierwszy użyto randomizacji do włączenia pacjentów do grupy kontrolnej i interwencyjnej. Ponadto *Hill* zalecał jako miarę wyniku bezdyskusyjne sprawdziany, jak np. zgony i odwoływał się w ocenie badań rentgenowskich płuc do opinii radiologów nie poinformowanych o statusie terapeutycznym pacjenta. Określił też podstawowe zasady etyczne badań eksperymentalnych na ludziach jeszcze przed ostatecznym sformułowaniem „Kodeksu Norymberskiego” (Nurnberg Code). Wprowadził bowiem warunek, aby badania były zawsze nakierowane na dobro pacjenta i postawił wymóg uzyskania zgody kandydata do badania, choć nie wprowadził stosowanej obecnie formy pisemnej tej zgody (*informed consent*) (14).

W latach trzydziestych XX w. pojawiło się nowe podejście do analiz statystycznych.. *A Wald*, opierając się na wcześniejszych badaniach *Bayesa*, wskazał na zależność siły związków statystycznych od wstępnego prawdopodobieństwa badanego efektu. Praca *Walda* została ostro skrytykowana przez *R.A. Fishera*, który twierdził, że odwoływanie się do niepewnych ocen

prawdopodobieństwa wstępnego obniża precyzję badań. Autorytet *Fishera* tylko spowolnił, ale nie zahamował podejścia bayesjańskiego do badań epidemiologicznych. W zastosowaniu wyników badań naukowych, szczególnie epidemiologicznych do praktyki lekarskiej, czyli w tzw. medycynie opartej na dowodach (*evidence based medicine*) istotną rolę odgrywa oparta na rozumowaniach bayesjańskich indywidualizacja wykorzystania wyników badań epidemiologicznych w stosunku do poszczególnych grup pacjentów i również poszczególnych osób (15,16).

## PODSUMOWANIE

Spotykane wśród naukowców przekonanie, że rozwój badań podstawowych doprowadzi do możliwości wprowadzania z ich wyników zasad postępowania praktycznego w naukach medycznych na drodze dedukcji, nie znajduje potwierdzenia w pragmatyce rozwoju współczesnej medycyny. Kluczowe dla jej rozwoju wyniki nauk podstawowych nie dają dziś i trudno oczekiwać, aby dały w dającej się przewidzieć przyszłości tak pełny i spójny obraz organizmu człowieka i jego środowiska w zdrowiu i chorobie, aby takie bezpośrednio wnioski mogły być

efektywne. W praktyce rozwoju medycyny dostępna wiedza, zarówno w zakresie nauk podstawowych, jak i dotychczasowego doświadczenia klinicznego stanowi co najwyżej źródło zmiennych do stawiania hipotez o podwyższonym prawdopodobieństwie wstępnym. Zaś wpływ tych zmiennych na powstawanie chorób i ich przebieg oraz skuteczność metod leczniczych i profilaktycznych wymaga sprawdzania w odpowiednio zaprojektowanych i właściwie wykonanych badaniach epidemiologicznych. Epidemiologia operująca współczesnymi metodami statystycznymi jest nieodzownym narzędziem do zdobywania wiedzy podstawowej, ale również ważnym ogniwem łączącym wiedzę podstawową i kliniczną ze skutecznym działaniem praktycznym. Tym samym stanowi istotny element naukowych podstaw medycyny klinicznej.

Otrzymano: 11.12.2013 r.

Zaakceptowano do druku: 21.01.2014 r.

### **Adres do korespondencji:**

Andrzej Zieliński  
Zakład Epidemiologii Narodowego Instytutu Zdrowia  
Publicznego-PZH  
ul. Chocimska 24, 00-791 Warszawa  
Tel.22 54 21 204  
e-mail.azielinski@pzh.gov.pl