

Studium patogenezy nemocí- jak navrhovat studie a jak číst publikace

Viktor Kožich

Ústav dědičných metabolických poruch, Univerzita Karlova v Praze-1.lékařská fakulta

Kauzalita

Lidstvo se od nepaměti zabývá příčinami nemocí a snaží se porozumět mechanismům, kterými prvotní příčiny vedou k nemoci. Medicína se v otázce etiopatogeneze dotýká filozofie a názory na zdraví a nemoc tak do jisté míry odrážejí převažující filozofické názory doby.

Příčinnost (kauzalita) je filozofická kategorie, která popisuje vztah mezi dvěma objekty či jevy a která by měla splňovat v běžném světě lidské zkušenosti následující kritéria (tato kritéria například neplatí ve světě kvantové fyziky):

1. přítomnost objektu/jevu nazývaného DŮSLEDEK je závislá na přítomnosti jevu zvaného PŘÍČINA
2. PŘÍČINA musí existovat dříve nebo nejpozději ve stejné chvíli, kdy se objeví DŮSLEDEK
3. PŘÍČINA a DŮSLEDEK musí být v vzájemném kontaktu v prostoru nebo musí být navzájem propojeny řetězem mezičlánků

Názory na kauzalitu se historicky vyvíjely a ovlivňovaly vnímání světa. Kupříkladu Aristoteles rozeznával čtyři různé příčiny jevů, v osvícenství se příčinnost redukovala na relativně mechanické vysvětlení světa, které začalo dostávat trhliny až s objevy kvantové fyziky ve 20.století.

Vědecká metoda při studiu kauzality v biomedicíně

Obvyklým postupem při objasňování příčinnosti v současných vědeckých systémech je tvorba hypotézy na základě pozorování, ověření hypotézy dalším pozorováním a experimentem a následně její potvrzení či zamítnutí. Tento proces má iterativní charakter, neboť s každým tímto cyklem se jednotlivé hypotézy zpřesňují a vyvíjejí, převládající paradigmatata se buď udržují nebo se ve světle nových důkazů mění na paradigmatata nová. Zjednodušeně se nechá říci, že pátrání po příčinách jevů je dynamický, nikdy nekončící proces, v němž přetrvávají pouze hypotézy, které jsou bezrozporné.

Příčiny nemocí byly v historii vysvětlovány velmi rozmanitě, kde na jednom pólu se pátralo po faktorech ryze chemických či biologických (jako byly např. choroboplodné zárodky na přelomu 19. a 20. století) a na pólu druhém se nemoci vysvětlovaly příčinami transcendentními (jako je např. karma v buddhismu nebo vliv boha či zlých sil v jiných systémech). V další rovině, v níž se historicky odehrával vývoj názorů na nemoc, byl důraz kladen buď na vnější nebo naopak na vnitřní příčiny nemocí. V moderním pojetí je nakonec nemoc chápána jako komplexní bio-psycho-sociální fenomén s řadou zpětných vazeb mezi rovinou molekulární/buněčnou, psychickou i společenskou.

Kritéria kauzality nemocí dle Hilla

Je-li kauzalita nemocí takto komplexní záležitostí, lze vůbec nějakým způsobem posoudit, zda faktor A je příčinou nemoci B? Kritéria pro posouzení kauzality v pracovním lékařství, která postuloval v roce 1965 Sir A.B.Hill, jsou dodnes uznávána jako obecné vodítko ve velké většině oborů medicíny. Sir Hill si kladl otázku, jak lze prokázat, že faktor pracovního prostředí A je příčinou nemoci B v případě, že pozorováním byla nalezena statisticky významná (tj. nenáhodná) asociace mezi faktorem A a nemocí B. Navrhl devět různých kritérií, která se mohou použít pro posouzení kauzality, přičemž žádné z nich samo o sobě nepovažoval za nezbytnou podmínku a vyzýval k individuálnímu pohledu na každý jednotlivý případ nemoci. Hillova kritéria kauzality ve světle moderních poznatků jsou následující:

1. síla asociace: velmi silná asociace se zvýšením rizika nemoci o jeden či dokonce několika řádů svědčí pro kauzalitu (např. expozice karcinogenům zvyšuje dramaticky riziko nádorů nebo přítomnost závažných mutací vede velmi pravděpodobně k monogenním onemocněním), i když slabá asociace kauzalitu nevylučuje (např. běžně se vyskytující genetické varianty nebo faktory zevního prostředí mohou riziko nemoci zvyšovat pouze o desítky procent)
2. konzistence: podobnost výsledků v různých studiích podporuje kauzalitu, přičemž velkou váhu má konzistence dat v retrospektivních a prospektivních epidemiologických studiích
3. specifická faktoru: pokud je faktor asociován se specifickou formou nemoci, svědčí tento jev pro kauzalitu (např. zvláštní typ nádorů u pracovníků s určitou chemikálií nebo specifické fenotypové projevy určitých mutací); absence tohoto kritéria kauzalitu určitě nevylučuje neboť řada faktorů má pleiotropní účinky a naopak většina nemocí má mnohočetné příčiny

4. časová posloupnost: příčina musí v čase předcházet důsledku, tedy expozice faktoru A se musí vyskytnout dříve než se objeví nemoc; latinské úsloví „post hoc ergo propter hoc“ však nemusí vždy platit (Hill uvádí příklad, že by počáteční stádium nemoci způsobené nějakou endogenní příčinou mohlo změnit chuťové vjemy osoby, tyto změněné chutě vést ke změně dietních návyků a že by tato dieta mohla být pak považována za příčinu nemoci)
5. biologický gradient: kauzalitu podporuje výskyt lineární závislosti mezi množstvím faktoru A (např. exogenní látky z prostředí, typem chování nebo počtem alel nesoucích mutaci) a frekvencí či tíží nemoci; nesplnění tohoto kritéria nevylučuje kauzalitu, protože v řadě případů se prokazuje efekt prahový či jiným způsobem nelineární
6. plauzibilita: působení faktoru by mělo být vysvětlitelné současnými znalostmi o molekulárních mechanismech nemoci; nesmí se však zapomínat na možnost, že mechanismus působení faktoru dosud může být neznámý a plauzibilita proto nemůže být jediným kritériem kauzality
7. koherence: nerozpornost dat mezi odlišnými rovinami studií (tedy např. molekulovou, buněčnou, klinickou, populační či sociální) podporuje kauzalitu
8. experimentální důkaz: kauzalitu podporuje v případě proveditelnosti i experiment, v němž se zesílí či zeslabí studovaný faktor a tato změna je následovaná odpovídající změnou frekvence či tíže nemoci (dnes se velmi často takovýto důkaz získává na experimentálních zvířatech či ve vhodných modelových systémech)
9. analogie: chybějí-li některé jiné důkazy může být analogie použita jako jedno z pomocných kritérií pro kauzalitu

Na závěr tohoto odstavce je nezbytné zmínit varování Sira Hilla před bezmyšlenkovitým a otrockým používáním jím navržených kritérií kauzality. Jak sám říká, žádné z těchto kritérií nemůže být samo o sobě důkazem kauzality a zároveň absence kteréhokoliv z nich kauzalitu nevylučuje. Tato kritéria by měla být kriticky použita pro zodpovězení základní otázky: můžeme vysvětlit dostupná data o vztahu faktoru A a nemocí B s větší jistotou něčím jiným než tím, že spolu souvisejí kauzálně? Hillova kritéria byla mnohokrát kriticky hodnocena a často byla špatně používána přesně proti duchu, ve kterém je formuloval, přesto byla velmi cenným vodítkem při pátrání po příčině nemocí. V dnešní době se zdá, že pro studium kauzality v komplexních systémech bude třeba Hillova kritéria modifikovat.

Typy studií v biomedicině

Z výše uvedeného vyplývá, že jedna izolovaná studie faktoru A (ať už je povaha faktoru a charakter studie jakýkoliv) u libovolné nemoci B nemůže obvykle kauzalitu potvrdit či vyvrátit. Při objasňování etiopatogeneze nemocí se proto provádějí velmi různorodé studie a teprve komplexní analýza většího počtu takovýchto studií může objasnit příčiny a mechanismy studované nemoci. V následujícím textu uvedu různé typy studií, s nimiž se lze v medicínské literatuře setkat.

Dle intervence: prosté pozorování by nemělo zásadně měnit charakter pozorovaného jevu a jeho komplexnost, naproti tomu experiment obvykle mění jeden či několik málo faktorů a snaží se redukovat komplexitu jevů na sledování dopadu této izolované změny. Mezi pozorování patří kromě popisu vlastností osob či objektů také interview, klasickou metodou pozorování se statistickým zhodnocením výsledků jsou epidemiologické studie. V biologickém experimentu se obvykle porovnává rozdíl mezi vlastnostmi kontrolní a experimentální větve buněk, tkání či zvířat; v klinické medicíně se navíc často používá porovnání mezi dvěma či více experimentálními větvemi (např. při porovnání účinnosti dvou diagnostických metod nebo několika léků).

Dle sledovaných proměnných: kvantitativní výzkum (tj. změna v množství pozorované proměnné spojená obvykle se statistickým vyhodnocením) je převažujícím typem biomedicínského výzkumu, sledovanou kvantitativní proměnnou je např. četnost výskytu nějakého jevu či časová řada takovéto četnosti, spojité proměnné jako jsou např. koncentrace analytu, tělesná hmotnost či nějaký funkční parametr. Přesto svou nezastupitelnou roli při objasňování etiopatogeneze nemocí hraje i výzkum kvalitativní, při němž se zjišťují např. změny ve struktuře DNA a proteinů nebo změny morfologie buněk a tkání, či změna hodnotové orientace vyšetřené osoby; v kvalitativním výzkumu je hlavní sledovanou proměnnou změna kategorických vlastností.

Dle komplexity systému: studie se zabývají systémy s velmi rozdílnou komplexitou a tedy i s rozdílnou vypovídací hodnotou- na jedné straně spektra se nacházejí studie makromolekul in vitro a na straně druhé studie ekosystémů; se zvyšující se komplexností studovaných systémů se obvykle snižuje jednoznačnost závěrů.

Dle časové posloupnosti: zjišťuje-li se výskyt studovaného faktoru současně s výskytem nemoci, jedná se o studie retrospektivní; většina experimentů a část epidemiologických studií zjišťuje, jak se vliv faktoru na nemoc či sledovaný chorobný proces projeví v budoucnosti- takovéto studie jsou prospektivní a obvykle sledují celou kohortu jedinců

Dle využití literárních zdrojů: většina studií etiopatogenezy v biomedicině jsou primární práce, v nichž byla data získána terénním pozorováním či laboratorními experimenty a jejichž hlavní cílem bývá generování či ověřování hypotéz; v sekundární studii se zpracovávají již publikované studie a autoři docházejí k obecným závěrům o kauzalitě buď za využití statistických metod jako např. v metaanalýze nebo autoritativním posouzením různých typů důkazů jako např. v review člancích či doporučeních.

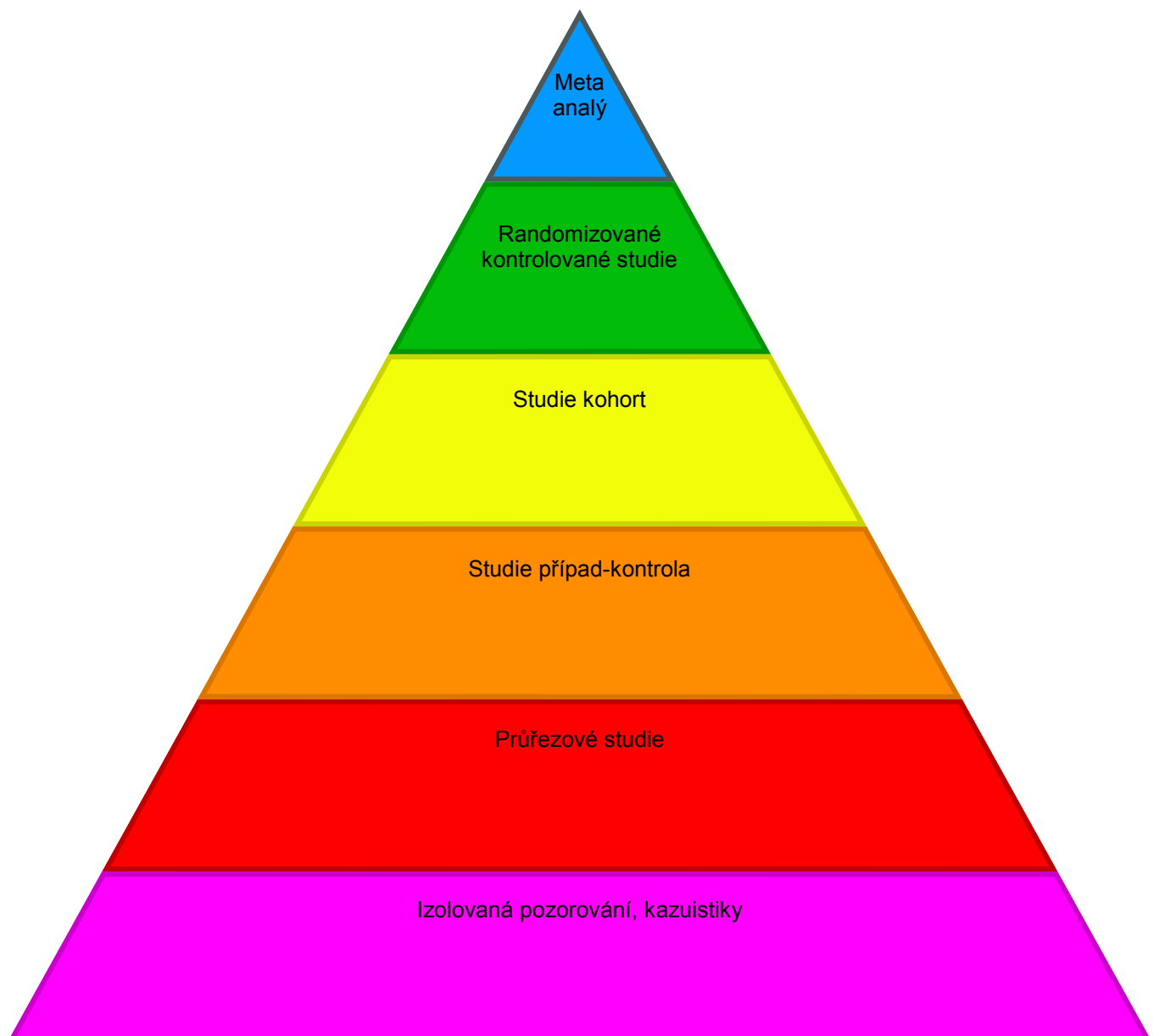
Dle počtu testovaných hypotéz: klasické uspořádání experimentu mění pokud možno jen jednu proměnnou a sleduje jen několik vybraných vlastností celého experimentálního systému; tento přístup je výhodný jednoduchostí a poměrnou jednoznačností výsledků, jejich relevance pro situace reálného života může být díky redukcionismu omezená. Rozvoj moderních instrumentálních metod a jejich statistického vyhodnocení umožňuje přesné a rychlé stanovení velkého počtu proměnných v živých systémech; paralelní testování velkého počtu hypotéz se tak stává významným přístupem ke studiu etiopatogeneze nemocí při zachování komplexity zkoumaných systémů. Na rozdíl od klasického experimentu, který sleduje nanejvýše několik vlastností zkoumaného systému, paralelní metody zjišťují kvalitu a/nebo kvantitu velkého souboru pozorovatelných znaků, obvykle sledují stovky až desetitisíce proměnných současně. Vyšetřovanými znaky mohou být alelické varianty genů, složení a množství mRNA či proteinů přítomných v buňce (takto se zjišťuje genom, transkriptom a proteom buněk či tkání), velké soubory analytů rozmanitých vlastností (metabolom buněk či tělesných tekutin), různé fenotypové znaky jedince (fenom) a také třeba faktory zevního prostředí (envirom). Od těchto technik se očekává, že budou generovat velké množství nových hypotéz o etiopatogenezi nemocí a že posunou medicínu směrem k systémovému a komplexnímu náhledu na zdraví a nemoc.

Orientace při výběru článků ke studiu

Výše uvedený přehled různých typů studií ukazuje rozmanitost metodologických přístupů a vyvolává nutně otázku, jak se v této pestré směsici publikovaných výsledků orientovat. Je třeba si uvědomit, že množství poznatků v medicíně je dnes neobyčejně rozsáhlé a že se neustále rozšiřuje. Medicínu se lékař učí z různých zdrojů celý život a publikované studie jsou pouze jedním z možných pramenů informací; systém „peer review“ v biomedicínských časopisech by měl zaručit dobrou kvalitu vydaných článků. Vzhledem k omezenému času, který lze v praktickém životě věnovat studiu literatury, je výběr článků k podrobnějšímu prostudování velmi důležitý. V následujícím textu se budeme věnovat některým kritériím, podle nichž se lze při hledání literatury v informačních databázích orientovat; při

nejběžnějším vyhledávání článků pomocí webové databáze PubMed lze některá z těchto kritérií rovnou zadat při dotazu, jiná kritéria lze pak uplatnit až při prohlížení abstraktu či dokonce vlastního článku.

Prvním a zásadním kritériem je důvod, proč článek hledáme a jaký typ informace potřebujeme. V tomto kroku bychom se měli rozhodnout, zda budeme hledat podrobnější a obvykle i fragmentární a kontroverzní informace o problému v primárních studiích nebo zda budeme vyhledávat ucelené a kriticky zhodnocené informace ve studiích sekundárních. Primární studie jsou obvykle užitečné při vyhledávání určité specifické informace, při vymýšlení nových hypotéz či návrhu nových studií a ke kritickému posouzení vyžadují



většinou předchozí znalosti čtenáře v dané problematice. Sekundární studie (pokud jsou metodologicky dobře provedené) jsou neocenitelným zdrojem informací a jsou vhodné k první orientaci v problematice i k průběžnému vzdělávání. Všeobecně přijímanou hierarchii síly důkazů v různých typech studií znázorňuje pyramida na předchozí stránce, kde nejnižší vypovídací sílu mají jednotlivá pozorování a kazuistiky a nejvyšší je připisovaná metaanalýzám a systematickým recenzím (v anglické terminologii review). Z výše uvedeného vyplývá, že při nedostatku času a malé zkušenosti v dané problematice je nejvhodnějším typem literatury ke studiu metaanalýza či systematická recenze a že četba primárních studií je vhodná spíše pro osoby seznámené s problematikou.

Při podrobnějším čtení abstraktů či článků samotných si lze vytvořit názor na kvalitu studie z řady dalších parametrů. U kvalitního článku by měl být zjevně patrný důvod proč se studie dělala, její uspořádání a použitá metodologie, jasná odpověď na položenou otázku a kritické zhodnocení významu studie v kontextu existujících poznatků.

Jasně formulovaná otázka studie bývá většinou zárukou promyšlené hypotézy, kterou studie testuje. Uspořádání studie by logicky mělo odpovídat základní otázce (tedy např. kazuistika nemůže jednoznačně odpovědět na otázku, zda faktor A pozorovaný u jednoho pacienta s nemocí B je příčinou nemoci, ale může být podkladem pro novou hypotézu o kauzalitě tohoto faktoru). Velmi důležité je kritické zhodnocení použitých metodických přístupů:

1. velikost souborů: obecně platí pravidlo, že se vzrůstající komplexitou studovaného jevu je pro dosažení statisticky průkazných výsledků potřeba většího počtu jedinců či pozorování; pro jednoduché in vitro experimentální studie mnohdy postačující informace poskytne několik opakování pokusu, naproti tomu efekt některých faktorů (např. běžně se vyskytujících genetických variant nebo běžných složek potravy) lze spolehlivě posoudit až při studiu velkého počtu osob (až desítky tisíc jedinců ve studii)
2. kvalita souborů: při sestavování souborů by nemělo docházet k systematickým chybám
3. kontrolní soubory: pokud design studie vyžaduje porovnání s kontrolami, měla by velká pozornost být věnovaná způsobu, jak byly kontroly vybrány (např. náhodně vybrané kontroly v průřezové epidemiologické studii mají mnohem vyšší validitu než vzorky zdravých dárců krve); kontrolní soubory bývají velmi často slabými články jinak velmi dobře provedených studií
4. randomizace a zaslepení: pokud studie porovnává několik větví, je velmi důležitý způsob, jakým jsou jedinci či studované objekty zařazeny do jednotlivých větví; za

nejkvalitnější je považovaná náhodná alokace jedinců a neznalost této alokace pro pacienty a jejich ošetřující lékaře (dvojitě slepá randomizovaná studie, v anglické terminologii „double blind randomized study“), zejména pokud je provedena i zkříženě (tedy, že po určité době se jedinec zařadí do jiné větve experimentu, v anglické terminologii „crossover study“)

5. použité vyšetřovací metody: citlivost a reprodukovatelnost použitých vyšetřovacích metod je velmi důležitým faktorem, který ovlivní vypovídací hodnotu studie- čím lepší je reprodukovatelnost metody, tím menší rozdíly mezi různými větvemi experimentu je schopna zjistit
6. statistické zpracování dat: použité statistické metody by měly odpovídat typu studie a velikosti souborů, častou chybou bývá chybějící posouzení normality rozložení hodnot a následné testování hypotéz parametrickými testy, ačkoliv podmínka normality není splněna

Poměrně důležitým kritériem pro posouzení kvality článku je rovněž vyváženost diskuse výsledků v kontextu existujících znalostí. V kvalitní publikaci autoři kriticky hodnotí limitace své studie a možné zdroje chyb, uvádějí literární údaje nejen ve prospěch pozorovaných závěrů, ale i publikace které s těmito závěry nesouhlasí a snaží se o poctivé zasazení výsledků do širšího kontextu.

Medicína založená na důkazech („evidence based medicine“) v praxi

Medicínské znalosti nezbytné pro diagnostiku a léčbu nemocí získáváme nejen z literatury, ale rovněž od učitelů či zkušenějších kolegů, vlastními praktickými zkušenostmi a mnohdy i metodou pokusů a omylů. Úkolem medicíny není však jen prevence, diagnostika a léčba nemocí, ale také předcházení či zmenšování utrpení pacienta a poskytování naděje. Proto by znalost molekulové medicíny neměla být považována za jediný a samotný cíl medicínského vzdělání, ale měla by být základní výbavou lékaře. Při konfrontaci s pacientem by měl lékař vždy posoudit, zda problémy nemocného se odehrávají spíše v rovině sociálně-psychologické nebo v rovině molekulově-biologické a podle tohoto kritéria hledat nejlepší možné řešení. O souvislostech a vzájemných zpětných vazbách mezi těmito rovinami již dnes není pochyb, jak dokazují obory jako je např. neuropsychoimunologie. Moderním trendem doby je posun od nazírání na pacienta jako reprezentanta nemoci k posouzení biologické, psychické i sociální individuality nemocného v bio-psycho-sociálním modelu nemoci. Takovýto přístup orientovaný na pacienta pak využívá znalostní medicínu důkazů jen v těch situacích, kde je vhodná a účinná.

Použitá literatura a jiné zdroje

1. www.wikipedia.org (30.4.2007): hesla Causality, Scientific method, Disease
2. A.B.Hill: The Environment and disease: association or causation. Proc R Soc Med 58: 295-300, 1965
3. M.Hofler: The Bradford Hill considerations on causality: a counterfactual perspective. Emerg Themes Epid 2, 11, 2005
4. T.Greenhalgh: How to read a paper: the basics of evidence based medicine. BMJ Publishing Group, London, 1997, 196 stran
5. H.F.Willard et al: Genomic medicine: genetic variation and its impact on the future of health care. Phil Trans R Soc B 360: 1543-1550, 2005
6. D.C.Slawson and A.F.Shaugnessy: Teaching evidence-based medicine: should we be teaching information management instead? Acad Med 80: 685-689, 2005
7. V.Brower: Mind-body research moves towards the mainstream. EMBO Rep 7, 358-361, 2006