



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σχολή Θετικών Επιστημών
Τμήμα Ιστορίας και Φιλοσοφίας της Επιστήμης

Μεταπτυχιακή Εργασία

«Το Τεκμήριο των Μηχανισμών στην Ιατρική»

Αχιλλέας Ε. Κούμπος

Αρ. Μητρ: 18/008

Επιβλέπων: Στάθης Ψύλλος, καθηγητής Ι.Φ.Ε

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020



ΕΛΛΗΝΙΚΗ ΔΗΜΟΚΡΑΤΙΑ
Εθνικόν και Καποδιστριακόν
Πανεπιστήμιον Αθηνών
— ΙΔΡΥΘΕΝ ΤΟ 1837 —

Σχολή Θετικών Επιστημών
Τμήμα Ιστορίας και Φιλοσοφίας της Επιστήμης

Μεταπτυχιακή Εργασία

«το Τεκμήριο των Μηχανισμών στην Ιατρική»

Αχιλλέας Ε. Κούμπος

Αρ. Μητρ: 18/008

Επιβλέπων: Στάθης Ψύλλος, καθηγητής Ι.Φ.Ε

Εγκρίθηκε από την τριμελή εξεταστική επιτροπή την 6^η Ιουλίου 2020

(υπογραφή)

(υπογραφή)

(υπογραφή)

.....

.....

.....

Στάθης Ψύλλος

Κων/νος Δημητρακόπουλος

Ελένη Μανωλακάκη

Καθηγητής Ι.Φ.Ε

Καθηγητής Ι.Φ.Ε

Καθηγήτρια Ι.Φ.Ε

Αθήνα, Σεπτέμβριος 2020

Οι φοιτητές μου απογοητεύονται όταν τους λέω ότι, «τα μισά από αυτά που διδάσκεστε σε 10 χρόνια θα έχουν αποδειχθεί λανθασμένα. Και το πρόβλημα είναι ότι, κανένας από τους καθηγητές σας δεν γνωρίζει ποιο μισό»

Charles Sidney Burwell

πρύτανης ιατρικής του Harvard (1936 -1945)¹

¹ Pickering, G.W (1956). The purpose of medical education. *British Medical Journal*. 21 July, p.115

Ευχαριστίες

Μου φαίνεται ότι κάθε εργασία, από την πιο διανοητική ως την πιο ταπεινή χειροτεχνία, φέρει μέσα της το απείκασμα τουλάχιστον ενός ανθρώπου (συνήθως πολλών) είτε γιατί σε ανθρώπους απευθυνόμαστε είτε γιατί με διάφορους τρόπους αυτοί μας έδωσαν κίνητρο, μεσολάβησαν ή ακόμα, γιατί μας απογοήτευσαν ή και μας απαγόρευσαν να την πραγματοποιήσουμε. Αν πράγματι είναι έτσι, κάθε προσπάθεια παύει να είναι μια μοναχική διαδικασία που αποσκοπεί στον εαυτό της και γίνεται ένα ταξίδι που αναζητά σταθερά και ασφαλή σημεία μέσα στο τρικυμιώδες πέλαγος της ανθρώπινης συνύπαρξης. Σε αυτό λοιπόν το απέραντο πέλαγος της γνώσης μπήκα και εγώ, όπου πλέω μαζί με άλλους φίλους της γνώσης. Ακόμα και αν δεν είχα την τύχη να τους γνωρίσω, αφού πολλοί από αυτούς έχουν πεθάνει προ πολλού είτε γιατί οι σύγχρονοί μου ζουν μακριά, τελικά επικοινωνούμε μέσα από τα βιβλία και είναι ίσως η παρηγοριά απέναντι στην χρονική ή/και χωρική απόσταση.

Όμως δεν είναι λίγοι αυτοί που γνωρίζω και ταξιδεύουμε μαζί. Είναι ο Στάθης Ψύλλος και ο Σταύρος Ιωαννίδης που μου δείχνουν πώς μπορεί να διαβαστεί, να γίνει κατανοητή, να εξηγηθεί, να γραφτεί, άρα να εξασκηθεί η φιλοσοφία της επιστήμης. Είναι ο Στέλιος Δημόπουλος και ο Βασίλης Κάλφας που μαζί τους κατάλαβα τι θα πει αγάπη για το «φιλοσοφείν». Είναι ο Ηλίας Μπάρμπας, ο Φάνης Πέρρος, ο Δημήτρης Λαγουβάρδος, συνοδοιπόροι στο ΙΦΕ. Είναι οι συνάδερφοί μου ιατροί, οι ασθενείς μου. Είναι οι καθηγητές μου στο ΙΦΕ, στη Φιλοσοφική Θεσσαλονίκης, στην Ιατρική Θεσσαλονίκης.

Είναι οι συμφοιτητές μου, οι συζητήσεις, τα όνειρα, οι παρέες μας. Είναι τα ταξίδια, η περισυλλογή, το πάθος. Είναι η φύση, τα αγαπημένα μου κυπαρίσσια και οι βελανιδιές, τα πουλιά που κοιτώ να πετούν, το χωριό μου, ο ποταμός Πηνειός που περνά δίπλα του. Είναι το σχολείο, τα βιβλία, οι δάσκαλοί μου. Είναι η κουλτούρα του αθλητισμού και όσα διδάχτηκα από όσους την υπηρετούν. Είναι ο σεβασμός, οι φιλοδοξίες, ακόμα και η ματαιοδοξία.

Είναι ο Αχιλλέας Μακρής, ο Βασίλης Κωσταδήμας. Είναι οι παιδικοί μου φίλοι, οι φίλοι της ωριμότητάς μου, η Λευκάδα και το αγαπημένο μου Αθήνι. Είναι όλοι όσοι πέρασαν από την ζωή μου και χάθηκαν.

Είναι ο (εκλιπών) Ευθύμιος Κούμπος, η Ευαγγελή Κούμπου, οι γονείς μου, ο θείος μου Αχιλλέας Κούμπος που έζησε και πέθανε μαζί μας. Είναι οι αδερφές μου Ειρήνη, Βίκη, Γιώλα, οι γαμπροί μου, Δημήτρης, Βασίλης, Κώστας, τα οχτώ μου ανίψια. Είναι η Αμαλία Βασδέκη, ο Γρηγόρης Κουτσιούμπα, οι γονείς της γυναίκας μου.

Είναι η οικογένειά μου, η ευαίσθητη Σπυριδούλα Κουτσιούμπα, τα παιδιά μας, η «αγαπημένη» μου Ευαγγελή, ο «γατούλης» μου, ο μικρός Ευθύμιος. Σε όλους αυτούς χρωστώ το μικρό πόνημα που επιχειρεί να ενώσει τη φιλοσοφία της επιστήμης με την φιλοσοφία της ιατρικής και την κλινική ιατρική.

Σας ευχαριστώ.

Αχιλλέας Ε. Κούμπος, 25-8-2020

Περίληψη

Από τις αρχές του 1990, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomized Control Trials - RCTs) και οι στατιστικές συσχετίσεις που προκύπτουν από αυτές τις μελέτες, θεωρούνται ότι παρέχουν την πλέον ισχυρή και ασφαλή τεκμηριακή βάση από την οποία θα εξαχθούν αιτιακά συμπεράσματα στην ιατρική. Έκτοτε, το «κίνημα» της τεκμηριωμένης ιατρικής (Evidence Based Medicine - EBM) τοποθετεί τις κλινικές μελέτες (RCTs, συστηματικές ανασκοπήσεις, μετα-ανασκοπήσεις) στην κορυφή της πυραμίδας ως προς τον τεκμηριακό τους ρόλο και την βοήθεια που προσφέρουν στη λήψη κλινικών αποφάσεων. Ωστόσο, κλινικοί ερευνητές και κυρίως φιλόσοφοι της επιστήμης, έχουν επισημάνει και αναδείξει πολλούς περιορισμούς και προβλήματα που παρουσιάζει η τυχαιοποίηση (λογικούς, σχεδιαστικούς, εκτελεστικούς κ) με αποτέλεσμα να κλονιστεί η πίστη στο τεκμήριο της συσχέτισης. Από την άλλη, και υπό το πρίσμα της νέας έρευνας που διεξάγεται στο πεδίο των μηχανισμών, οι υποστηρικτές τους θεωρούν ότι έχουν βάσιμους λόγους ώστε να αναθεωρηθεί (προς τα πάνω) η τεκμηριακή τους αξία που μέχρι σήμερα τοποθετείται στη βάση της πυραμίδας. Στην εργασία θα εξετάσουμε τι ακριβώς σημαίνουν οι «μηχανισμοί» για την ιατρική, ποια προβλήματα ορισμού υπάρχουν, ποιες είναι οι αρετές τους και ποια κριτική τους έχει ασκηθεί ώστε να καταλήξουμε σε ορισμένα γενικά συμπεράσματα.

Μέσα σε αυτή τη συζήτηση περί των τεκμηρίων στην ιατρική και με δεδομένη την πολυπλοκότητα των βιοιατρικών διεργασιών οδηγούμαστε σταδιακά σε μια πιο πλουραλιστική προσέγγιση της αιτιότητας, δηλαδή στο να απαντήσουμε στο βασικό ερώτημα, «τι προκαλεί τι». Επειδή η αποκάλυψη αιτιών είναι εξαιρετικά χρήσιμη στην ιατρική γιατί βοηθά στη θεραπεία νόσων, στην πρόληψη αλλά και στην άσκηση πολιτικών υγείας, ένας τεκμηριακός πλουραλισμός φαντάζει πιο εύλογος και θα μπορούσε να μας προσφέρει καλύτερες προϋποθέσεις ασφάλειας και αποτελεσματικότητας στην ιατρική αφού όταν γνωρίζουμε την αιτία είμαστε σε θέση να πάρουμε καλύτερες κλινικές αποφάσεις.

Λέξεις – κλειδιά: μηχανισμοί· το τεκμήριο των μηχανισμών· το τεκμήριο της στατιστικής· τυχαιοποίηση· η αιτιότητα στην ιατρική· τεκμηριωμένη ιατρική

Abstract

Since the early 1990s, Randomized Control Trials (RCTs) and statistical correlations, resulting from these studies, are considered to provide the strongest and most reliable evidence base by which causal inferences can be drawn in medicine. Since then, the Evidence Based Medicine (EBM) movement has placed clinical trials (RCTs, systematic reviews, meta-analyzes) at the top of the pyramid in terms of their role and assistance in making clinical decisions. However, clinical researchers, and especially philosophers of science, have noticed and pointed out many limitations and problems of randomization (logical, design, performance, etc.) resulting in a shattered belief in the evidence of correlation. On the other hand, and in the light of the new research conducted in the field of mechanisms, their supporters believe that they have good reasons to revise (upwards) their evidential value that is still placed at the bottom of the pyramid. In this essay we will examine what exactly the "mechanisms" mean in medicine, what problems of definition exist, which are their virtues and what criticism has been passed in order to deduct in some more general conclusions.

In this discussion on evidence in medicine and given the complexity of biomedical processes, we are gradually reaching a more pluralistic approach of causality, that is, to answering the basic question, "what causes what". Since the discovery of causes is extremely useful in medicine because it helps in treatment of diseases, in prevention but also in implementation of health policies, an evidential pluralism seems more reasonable and could satisfy the requirements of safety and effectiveness in medicine since for when we know the cause we are able to make better clinical decisions.

Keywords: mechanisms· evidence of mechanism· statistical evidence· randomization· causation in medicine· Evidence-based medicine

Περιεχόμενα

1. Εισαγωγή.....	10
1.1 η αιτία και η εξήγηση στην ιατρική.....	12
1.2 το τεκμήριο στην ιατρική	17
2. Τι είναι ένας μηχανισμός: ζητήματα ορισμού.....	21
2.1 εισαγωγή	21
2.2 ο Glennan και η νέα μηχανιστική φιλοσοφία.....	23
2.3 ο Salmon και η μηχανιστική θεωρία αιτιότητας.....	28
2.4 ο Gilles και η γενική έννοια της αιτιότητας.....	32
2.5 ο Pearl και οι μηχανισμοί ως διαμεσολαβητές	39
2.6 οι μηχανισμοί ως οντότητες, δραστηριότητες, οργάνωση.....	43
2.7 τι δεν είναι ένας μηχανισμός.....	47
3. Μηχανισμοί: πλεονεκτήματα και κριτική.....	50
3.1 η περίπτωση Russo και Williamson.....	50
3.2 μηχανισμοί και συσχέτιση.....	56
3.3 κριτική στις συσχετίσεις.....	62
3.4 μηχανισμοί και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs).....	66
3.5 μηχανισμοί και εξωτερική εγκυρότητα.....	71
3.6 κριτική κατά των μηχανισμών για την εξωτερική εγκυρότητα.....	79
4. Γενική κριτική στους μηχανισμούς (με ιατρικά παραδείγματα).....	81
5. Προς μια αναθεώρηση των μηχανισμών.....	95
6. Συμπεράσματα.....	102
7. Βιβλιογραφία.....	113

1. Εισαγωγή

Μέχρι σήμερα διάφορες τεχνικές και μέθοδοι έχουν χρησιμοποιηθεί για να εκτιμηθεί η αποδοτικότητα, η αποτελεσματικότητα, η ασφάλεια μιας θεραπείας ή αν η πρόληψη «δουλεύει» στην κλινική πράξη. Τα τεκμήρια που προκύπτουν, για να λάβουμε αποφάσεις, στηρίζονται κυρίως σε πειραματικές τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (Randomised Control Trials – εφεξής RCTs) ή σε παρατηρησιακές μελέτες, δηλαδή παρεμβάσεις ή παρατηρήσεις σε πληθυσμούς και/ή σε άτομα. Παραδόξως, σ' αυτά τα τεκμήρια δεν συμπεριλαμβάνονται οι μηχανισμοί που είναι το ερευνητικό πεδίο που αφορά τα εργαστηριακά πειράματα, την αυτοψία, πειράματα σε κύτταρα, ιστούς, ζώα κα.

Αν και ο Sir Austin Bradford Hill το 1965 παρουσίασε 9 κριτήρια που μας βοηθούν να διακρίνουμε αν υπάρχει απλή συσχέτιση ή πραγματική αιτία και αποτέλεσαν τη βάση πάνω στην οποία στηρίχθηκε η σύγχρονη τεκμηριωμένη ιατρική (Evidence Based Medicine – εφεξής EBM), εντούτοις κανένας δεν ενίσχυσε τη θέση του τεκμηρίου των μηχανισμών όπως αντίθετα έγινε με το στατιστικό τεκμήριο (το τεκμήριο της συσχέτισης) που θεωρείται ο χρυσός κανόνας της EBM. Όταν για παράδειγμα ο Hill μιλάει για βιολογική ευλογοφάνεια (biological plausibility), είναι προφανές ότι εντάσσει τους μηχανισμούς ως τεκμήρια που μας βοηθούν, και αυτά, στην αποκάλυψη αιτιακών σχέσεων στην ιατρική και την υγεία. Αν όλα αυτά ισχύουν, τότε οι μηχανισμοί παραμελήθηκαν και δεν τους δόθηκε η δέουσα προσοχή.

Εφόσον επιθυμούμε να εξηγήσουμε, να προβλέψουμε, ή να παρέμβουμε σε ένα ιατρικό φαινόμενο, οφείλουμε να αναπτύξουμε μια πιο εύρωστη τεκμηριακή θεώρηση που θα ενσωματώνει τεκμήρια όλων των ειδών αφού τόσο η υγεία όσο η νόσος είναι εξαιρετικά πολύπλοκες διεργασίες. Μια μονοδιάστατη τεκμηριακή προσέγγιση δεν μοιάζει ικανή να προσφέρει κατανόηση και ορθούς χειρισμούς στην ιατρική ενώ αντίθετα ένας τεκμηριακός πλουραλισμός είναι πιο πιθανό να μας δώσει τις κατάλληλες απαντήσεις και να μας οδηγήσει σε αποτελεσματικές λύσεις με τα λιγότερα δυνατά σφάλματα.

Στόχος της πτυχιακής εργασίας είναι η προσπάθεια να απαντηθούν τα ακόλουθα ερωτήματα: α) τι είναι ένας μηχανισμός στην ιατρική επιστήμη και αν τελικά μπορεί να οριστεί.

β) ποιος ο ρόλος και η θέση του τεκμηρίου των μηχανισμών στην αποκάλυψη αιτιακών σχέσεων

γ) ποιες ενστάσεις εγείρονται για την αξιοπιστία των μηχανισμών στην ιατρική;

1.1

Η αιτία και η εξήγηση στην ιατρική

Στη σύγχρονη δυτική ιατρική, οι κλινικοί ερευνητές και οι κλινικοί ιατροί προσπαθούν να εξηγήσουν την κλινική έκβαση χρησιμοποιώντας μηχανιστικές υποθέσεις σχετικά με τις αιτίες. Έτσι, παρατηρώντας τα συμπτώματα, η ιατρική κάνει υποθέσεις για τις νόσους, για τις νόσους κάνει υποθέσεις για την κληρονομικότητα, η επιδημιολογία κάνει υποθέσεις για τις αλλαγές στις περιβαλλοντικές συνθήκες (Thagard 2006). Επομένως η αναζήτηση της *αιτίας* των συμπτωμάτων, των νόσων, των επιδημιολογικών επιπτώσεων, θεωρείται ο βασικός στόχος που πρέπει να έχει η δυτική ιατρική.

Όμως μια αιτία μπορεί να μην μας παρέχει εξήγηση. Για παράδειγμα, είναι η καρδιακή ανακοπή, η πνευμονική εμβολή ή ο καρκίνος του πνεύμονα που προκάλεσε το θάνατο; Ο καρκίνος του πνεύμονα προκλήθηκε από γενετική μετάλλαξη, από έκθεση σε καρκινογενή ή από το κάπνισμα; Το κάπνισμα, με τη σειρά του, είναι μια συμπεριφορά που επιλέγουμε, μια προδιάθεση για εξαρτήσεις, μια πίεση από κοινωνικούς οικονομικούς παράγοντες; Επομένως, είναι εύκολη μια υπόθεση του τύπου «αυτό προκάλεσε εκείνο»; Στην ιατρική δεν υπάρχουν εύκολες απαντήσεις.

Όταν ρωτάμε «γιατί συνέβη αυτό», ο δικαστής μπορεί να αναφέρεται στην πνευμονική εμβολή, ο ιατρός στον καρκίνο και ο επιδημιολόγος στο κάπνισμα. Όλοι πάντως προσπαθούν να δώσουν μια *εξήγηση* για την αιτία που προκάλεσε το συμβάν του θανάτου και αυτό δεν πρέπει να είναι ανεξάρτητο από το πλαίσιο όπου γίνεται η ερώτηση. Όσον αφορά την ιατρική εξήγηση, θα πρέπει να σχετίζεται με την ικανότητά μας να αναφερόμαστε στον παράγοντα της ερώτησης, πχ αν αφορά την πνευμονική εμβολή, αν θα μπορούσε να αποφευχθεί μέσω ελέγχου της αντιπηκτικής αγωγής ή αν μιλάμε για τον καρκίνο του πνεύμονα, μέσω της διακοπής του καπνίσματος. Αλλά στην περίπτωση της μετάλλαξης, πόσο πειστική θα ήταν μια εξήγηση από ένα κλινικό ιατρό – παρά τη σύγχρονη έρευνα που διεξάγεται – ώστε να αποκαλυφθούν οι αιτίες όλων των ειδών καρκίνου και των υποτύπων τους; Αυτή η προσπάθεια κατανόησης και εξήγησης των αιτιών έχουν ως σκοπό τον έλεγχο, την πρόληψη και τη θεραπεία νοσημάτων καθώς και την προαγωγή υγείας (Whitbeck 1977).

*

Ένα σημαντικό ζήτημα που απασχολεί τη φιλοσοφία της ιατρικής είναι οι πληροφορίες σχετικά με τους μηχανισμούς που είναι υπεύθυνοι για την εξήγηση της έκβασης. Αν και οι μηχανισμοί χαρακτηρίζονται με αιτιακούς όρους (Glennan 2002) δεν συνεπάγεται ότι κάθε αιτία δρα ως ένας μηχανισμός ή μέρος αυτού, πράγμα που σημαίνει ότι μηχανισμός γίνεται κατανοητός ως μια πολύπλοκη διαδικασία αιτιακών παραγόντων που επιφέρουν μια αλλαγή. Μια έλλειψη, όπως το φως, μπορεί να προκαλεί μια έκβαση αλλά δεν σχετίζεται με ένα συνεχή μηχανισμό από την αιτία στο αποτέλεσμα (Reisse 2012) ενώ οι εξηγήσεις των νευροεπιστημών γίνονται αποδεκτές παρά την έλλειψη γνώσης των μηχανισμών (Weber 2008). Γενικά όμως, είναι προτιμότερο να υπάρχει ένας εξηγητικός μηχανισμός από το να μην υπάρχει καθόλου.

Πολλοί κλινικοί ερευνητές και φιλόσοφοι της ιατρικής δέχονται το παράδειγμα του αναγωγισμού. Σύμφωνα με αυτόν, η εξήγηση προέρχεται από κάτω προς τα πάνω, όπου οι γενεσιουργοί φυσιολογικοί μηχανισμοί προκαλούν μια έκβαση και είναι η μόνη δυνατή εξήγηση ή είναι προτιμότερη. Δηλαδή, ένα ιατρικό φαινόμενο εξηγείται όταν ανάγεται σε φυσικοχημικές διαδικασίες ή διεργασίες μέσα στο κύτταρο ή στις ακόμα μικρότερες οντότητές του. Όμως, γενικές αποφάνσεις του τύπου «το κάπνισμα προκαλεί καρκίνο του πνεύμονα» εγείρουν περισσότερα ερωτήματα από αυτά που μπορούν να απαντήσουν. Γιατί το κάπνισμα προκαλεί αυτές τις μη επιθυμητές παρενέργειες; Αν σταματήσουμε το κάπνισμα λύνουμε το πρόβλημα του καρκίνου του πνεύμονα; Ποια είναι η καλύτερη πολιτική για την πρόληψη του καρκίνου του πνεύμονα; Γνωρίζοντας ποια είναι τα καρκινογόνα του καπνού, και της γενετικής ευαισθησίας που είναι υπεύθυνη για τη νόσο μπορούμε ίσως να απαντήσουμε σε πολλά από αυτά τα ερωτήματα. Εντούτοις, η μη γνώση των μηχανισμών δεν μας απαγορεύει να εξηγήσουμε εκβάσεις. Οι επιδημιολογικές μελέτες τη δεκαετία του '50 έδειξαν τη σχέση καρκίνου και καπνίσματος χωρίς να υπάρχει η γνώση των μηχανισμών. Εντούτοις, η παρουσία μηχανισμών κάνει πιο εύρωστη την εξήγηση (explanatory pluralism, De Vreese 2010, Campenar 2012).

Οι «μηχανισμοί» είναι αξιοσημείωτο ζητούμενο στη φιλοσοφική συζήτηση που διεξάγεται για την κατανόηση της έννοιας της αιτιότητας. Αυτό γιατί, υποτίθεται, οι μηχανισμοί είναι οι υπεύθυνοι της δημιουργίας αιτιακών κανονικοτήτων (Howick, 2011, 103) πράγμα που σημαίνει ότι έχουμε αιτιακή σύνδεση ανάμεσα σε δύο συμβάντα μόνο αν υπάρχει ένας μηχανισμός που να τα συνδέει. Το πεδίο που κατεξοχήν εμφανίζονται τέτοιοι μηχανισμοί που παράγουν αιτιακές κανονικότητες είναι οι επιστήμες υγείας.

Όμως οι μηχανισμοί, ισχυρίζονται οι φιλόσοφοι της επιστήμης, εκτός της αποκάλυψης αιτιακών σχέσεων, δίνουν απαντήσεις όσον αφορά την κατανόηση, την εξήγηση, την ενοποίηση, την γενίκευση αιτιακών υποθέσεων, αναλύουν τη συλλογιστική της επιστημονικής ανακάλυψης, λύνουν το πρόβλημα του Hume. Προσφάτως, οι μηχανισμοί κέρδισαν την εκτίμηση των κοινωνικών επιστημών και της ιατρικής.

Αν λοιπόν οι μηχανισμοί παίζουν τόσο βασικό ρόλο στην εγγύηση αιτιακών κανονικοτήτων στις επιστήμες υγείας, τότε το ενδιαφέρον μας για τη φύση, την κατασκευή, και τη λειτουργία των μηχανισμών είναι εύλογο γιατί είναι σε θέση να υποστηρίξει ισχυρισμούς σχετικά με την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων. Κι αυτό γιατί, μια παρέμβαση είναι ένα υποσύνολο του ισχυρισμού της αιτιακής κανονικότητας. Δηλαδή, η ιατρική παρέμβαση λειτουργεί σαν μια εισαγόμενη δύναμη/ενέργεια ή κάτι άλλο και η έκβαση είναι η αλλαγή που συμβαίνει στον ασθενή, το προϊόν της με άλλα λόγια. Όμως ορισμένοι υποστηρίζουν ότι οι αιτιακές κανονικότητες δεν τεκμηριώνονται καλά ως ότου έχουμε «αμοιβαία υποστήριξη από τους μηχανισμούς και τις εξαρτήσεις τους» (Russo and Williamson 2007, 403).

*

Παρά τις νέες ευκαιρίες που παρουσιάζονται στους μηχανισμούς για να ανακάμψουν στην συνείδηση και την πρακτική της ιατρικής κοινότητας θα πρέπει να δούμε ποια είναι η θέση της EBM στο σήμερα που την κάνει ακόμα τόσο ισχυρή. Σύμφωνα με αυτή, η EBM χρησιμοποιεί συγκεκριμένες διαδικασίες προκειμένου να ιεραρχήσει τα τεκμήρια για να κάνει αιτιακούς ισχυρισμούς. Φυσιολογικά, τα τεκμήρια που προέρχονται από στατιστικές συσχετίσεις μελετών θεωρούνται ιεραρχικά ανώτερα για αιτιακούς ισχυρισμούς από τα τεκμήρια των μηχανισμών που προέρχονται από άλλες μεθόδους εκτός στατιστικής. Αυτή είναι η διαδεδομένη θέση

ανάμεσα στους κλινικούς ιατρούς και χρειάζεται να αναθεωρηθεί προκειμένου να γίνει κατανοητό ότι οι μηχανισμοί θα πρέπει να λειτουργήσουν συμπληρωματικά παρά ως κατώτερα τεκμήρια από αυτά των συσχετίσεων (Clarke 2013).

Ο ορισμός που δίνει ο Sackett το 1996 μιλά για τα «καλύτερα τεκμήρια» που θα οδηγήσουν σε «κλινικές αποφάσεις» στη βάση μιας «ρητής», «συνετής» και «συνειδητής» χρήσης. Από μόνος του ο ορισμός αφήνει πολλά ερωτήματα αναπάντητα, π.χ τι σημαίνει «συνετή» ή «συνειδητή» χρήση των τεκμηρίων.

Ακόμα κι έτσι, η διάγνωση και η θεραπεία τελικά στηρίζονται στο «τι προκαλεί τι», με λίγα λόγια στο ποια είναι η αιτία. Εφόσον γνωρίσουμε την αιτία τότε είμαστε σε θέση να εφαρμόσουμε την αιτιακή γνώση (causal knowledge). Η EBM θεωρεί ότι τα τεκμήρια που προέρχονται από τη στατιστική ανάλυση κλινικών μελετών είναι σε θέση να αποκαλύψουν αιτιώδεις σχέσεις και ως εκ τούτου να παρέχουν ισχυρούς λόγους ώστε να πάρουμε τι σωστές κλινικές αποφάσεις. Η κριτική του Clarke (2013) εστιάζει ακριβώς σε αυτή τη θέση της EBM, ότι η στατιστική δηλαδή είναι το πιο ισχυρό τεκμήριο για τη λήψη αποφάσεων (εφόσον μας δίνονται αιτιακές σχέσεις και όχι απλές στατιστικές συσχετίσεις).

Η τεκμηριωμένη ιατρική χρησιμοποιεί ιεραρχικά μοντέλα για να κατηγοριοποιήσει τους αιτιακούς ισχυρισμούς. Τόσο στη θεραπευτική παρέμβαση όσο και στη διάγνωση, οι τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs) και οι μετα-αναλύσεις αυτών των μελετών βρίσκονται στην κορυφή της ιεραρχίας (NICE 2006, NICE 2009, GRADE sys). Πιο χαμηλά βρίσκονται οι παρατηρησιακές μελέτες, ενώ στη βάση είναι η γνώμη του ειδικού που είναι και η κατώτερη βαθμίδα τεκμηρίου. Αυτή η ιεράρχηση των τεκμηρίων έχει δεχτεί κριτική από φιλοσόφους της επιστήμης όπως ο Worrall (2007), ο Papineau (1994), ο La Gaze (2008), η Cartwright (2010) κ.α. και αφορούσε κυρίως την κορυφή της πυραμίδας και ειδικότερα των RCTs και των μετα-αναλύσεων.

Αντίθετα, μικρότερη προσοχή έχει δοθεί στη βάση της ιεραρχίας των τεκμηρίων, και ειδικότερα στους μηχανισμούς όπου η τεκμηριακή τους αξία θεωρείται σχεδόν ασήμαντη ενώ θα έπρεπε, σύμφωνα με ορισμένους, να βρίσκεται στο ίδιο επίπεδο με τις RCTs και όχι σε κατώτερη θέση. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι όλες οι στατιστικές μελέτες (RCTs, μελέτες κοορτής, μελέτες περιστατικών κα)

ελέγχουν αν η υποτιθέμενη αιτία σχετίζεται με την έκβαση και πόσο ισχυρή είναι αυτή η συσχέτιση.

1.2

Το τεκμήριο στην ιατρική

Στην ιατρική επιθυμούμε να εδραιώσουμε τις αιτιακές μας υποθέσεις και αυτό επιτυγχάνεται μέσω της επικύρωσής τους ώστε να εφαρμοστεί στην κλινική πράξη. Μια τέτοια περίπτωση είναι η μελέτη του βακίλου του άνθρακα από τον Koch όπου εδραίωσε την αιτιακή υπόθεση (τη μικροβιακή θεωρία της νόσου) ότι ένα μικρόβιο προκαλεί τη νόσο στα πρόβατα. Φυσικά η εδραίωση θεωριών δεν αφορά μόνο τα μικρόβια αλλά κάθε αιτιακή υπόθεση που κάνει η ιατρική και είναι της μορφής $A \rightarrow N$ (ο παράγοντας A προκαλεί ή θεραπεύει ή προλαμβάνει τη νόσο N). Όμως, εκτός από την εδραίωση αιτιακών θεωριών, η διάψευσή τους οδηγεί στην απόρριψή τους από την ιατρική κοινότητα και είναι εξίσου σημαντική. Όταν ο Pettenkofer τον 19^ο αιώνα απέρριπτε τη θεωρία ότι η χολέρα και ο τύφος μεταδίδονται από το νερό, ήταν υπεύθυνος για μια σειρά από επιδημίες. Φαίνεται λοιπόν από το παράδειγμα πόσο σημαντικό είναι οι θεωρίες να διαψεύδονται ώστε η ιατρική επιστήμη να προοδεύει συνεχώς.

Βασική προϋπόθεση για να εδραιώσουμε αιτιακές υποθέσεις είναι να κατανοήσουμε την έννοια «τεκμήριο». Με αυτή εννοούμε το «εμπειρικό τεκμήριο» που αποκτάται μέσω παρατήρησης και πειράματος. Υπάρχουν δύο είδη τεκμηρίων που διακρίνονται μεταξύ τους. Το ένα είναι το *τεκμήριο της στατιστικής* και αφορά τους ανθρώπινους πληθυσμούς, χωρίς να είναι δεσμευτικό αποκλειστικά για τους ανθρώπους. Το τεκμήριο της στατιστικής αποκτάται μέσω παρατηρησιακών μελετών ή και μέσω ελεγχόμενων μελετών όπως των RCTs. Το δεύτερο είναι το *τεκμήριο των μηχανισμών* και επιβεβαιώνει ή διαψεύδει την ύπαρξη ενός μηχανισμού. Αφορά βιοχημικές και φυσιολογικές διεργασίες του σώματος και διαφέρει από το στατιστικό τεκμήριο γιατί προέρχεται κυρίως από εργαστηριακές μελέτες στα κύτταρα, μόρια, ιστούς, την παθολογική ανατομία, από ζώα (animal model) κα.

Πρέπει όμως να διακρίνουμε τα παρεμβατικά από τα παρατηρησιακά τεκμήρια. Το τεκμήριο της στατιστικής μπορεί να προέλθει από παρατηρήσεις σε πληθυσμούς ή κλινικές μελέτες στις οποίες γίνεται παρέμβαση. Από την άλλη, το τεκμήριο των μηχανισμών προέρχεται από το εργαστήριο και όπως όλα τα πειράματα είναι παρεμβατικά εκ της φύσεως της. Αυτό όπως δεν αποκλείει ότι το τεκμήριο των

μηχανισμών δεν μπορεί να προέλθει από μια αυτοψία που είναι ξεκάθαρα μια παρατήρηση (Gilles 2018, 91).

*

Για να κατανοήσουμε την καλύτερα την έννοια του τεκμηρίου, ας δούμε την περίπτωση της στεφανιαίας νόσου. Είναι γεγονός ότι τα θεραπευτικά και προληπτικά μέτρα ενάντια στα μικρόβια αλλά και τα εμβόλια, συνέτειναν στη δραματική μείωση των θανάτων από λοιμώδεις νόσους και στην ανάδυση νέων όπως η στεφανιαία νόσος που έγινε τελικά η βασική αιτία θανάτου στον δυτικό κόσμο τον 20^ο και 21^ο αιώνα.

Αλλά τι ακριβώς είναι η στεφανιαία νόσος; Το πρόβλημα λύθηκε ήδη από τον 19^ο αιώνα όπου οι παθολογική ανατομία μπόρεσε μέσω της διενέργειας αυτοψίας των στεφανιαίων αγγείων νεκρών ανθρώπων να αποδώσει τα συμπτώματα στα ευρήματα. Έτσι τα παθολογικά ευρήματα στα αγγεία όρισαν την στεφανιαία νόσο ως αλλαγές που επισυμβαίνουν σε αυτά, απαλλάσσοντας την ιατρική κοινότητα από την ασαφή ερμηνεία των υποκειμενικών συμπτωμάτων. Παρότι σήμερα τα συμπτώματα είναι καλός οδηγός για τη διάγνωση της στεφανιαίας νόσου, η κατανόηση των αλλαγών στον αυλό των εν λόγω αγγείων υπήρξε καθοριστική για την επιβεβαίωση. Η μείωση ή η διακοπή της ροής του αίματος στα στεφανιαία αγγεία λόγω συσσώρευσης *αθηρωματικών πλακών* μπόρεσε να εξηγήσει την θανατηφόρα έκβαση και τα συμπτώματα όπως *στηθάγχη*. Με την ίδια λογική, το κλείσιμο αγγείων στον εγκέφαλο προκαλεί *ισχαιμικό εγκεφαλικό*, στα πόδια *περιφερική αγγειακή νόσο*. Γιατί όμως επικεντρωνόμαστε μόνο στη στεφανιαία νόσο ενώ γνωρίζουμε ότι είναι μόνο μια από τις εκδηλώσεις *αθηροσκλήρωσης*; Πιθανά λόγω της μεγάλης θνησιμότητας που προκαλούν.

Η στεφανιαία νόσος αποτελεί ένα καλό παράδειγμα σχετικά με τους διαφορετικούς τύπους τεκμηρίων στην ιατρική. Σε αυτή μπορούμε να βρούμε το τεκμήριο των μηχανισμών, τεκμήρια από παρατηρησιακές επιδημιολογικές μελέτες, τεκμήρια παρέμβασης μέσω ελεγχόμενων μελετών (στατιστικά τεκμήρια). Όλα συνηγορούν στο ότι δεν ψάχνουμε μόνο το πόσο ισχυρά είναι τα τεκμήρια αλλά και ποιες είναι οι αδυναμίες τους. Πολλές φορές το τεκμήριο Α είναι ισχυρό και σε άλλες περιπτώσεις ασθενές. Το ίδιο μπορεί να συμβεί και με το τεκμήριο Β. Επομένως,

λαμβάνοντας υπόψιν όλα τα τεκμήρια μπορούμε πιο εύκολα να εδραιώσουμε αιτιακούς ισχυρισμούς (Gilles 2018, 94).

Η στεφανιαία νόσος προκάλεσε μεγάλες διαμάχες ως προς το ποια είναι η αιτία που την προκαλεί. Δύο ήταν οι βασικές υποθέσεις: η μία (H₁) ότι οφείλεται στην υψηλή συγκέντρωση χοληστερόλης στο αίμα και η δεύτερη (H₂) ότι δίαιτα υψηλή σε κεκορεσμένα λίπη προκαλεί αύξηση των επιπέδων χοληστερόλης στο αίμα (Laker 2012, σελ. 85). Όμως η ιδέα ότι ένας συνδυασμός τεκμηρίων είναι καταλληλότερος για να λυθούν τα προβλήματα αποτυπώνεται και στα λόγια του Steinberg (2007, 197) όπου μιλά: «για την ανάγκη να συνθέσουμε τεκμήρια διαφορετικών ειδών – επιδημιολογικά, πειραματικές παρατηρήσεις σε ζώα, γενετικά τεκμήρια, κλινικές παρατηρήσεις, ελεγχόμενες μελέτες... Ένα μάθημα που μας δίνει η ιστορία είναι ... να αθροίζουμε τεκμήρια και να λαμβάνουμε υπόψιν τεκμήρια διαφορετικών τύπων ώστε να εκτιμήσουμε αν ισχύουν οι αιτιακές σχέσεις».

*

Ένα άλλο παράδειγμα τεκμηρίου μηχανισμών, για το ίδιο θέμα της στεφανιαίας νόσου, είναι αυτό του Anitschkow (1933, 286-7) για την αθηροσκλήρωση στα κουνέλια όπου είχε δείξει από το 1913 κιόλας ότι μπορεί να προκληθεί νόσος των στεφανιαίων αγγείων αν τους δώσουμε τροφή πλούσια σε χοληστερόλη (κρέας, γάλα, λάδι, λίπος, αυγό κα). Το 1933 που δημοσιεύτηκε εργασία του, στηρίχθηκε στο τεκμήριο των μηχανισμών αν και δεν το διατύπωσε ρητά. Με απλά λόγια ο μηχανισμός είναι ο εξής: η δίαιτα πλούσια σε χοληστερόλη αυξάνει τα επίπεδα στο αίμα, τμήματα εστέρων λίπους διηθούνται και εναποτίθενται στο τοίχωμα των αγγείων (ενδοθήλιο) και σχηματίζουν αθηρωματικές πλάκες. Όλα γίνονται σε διάρκεια 3-4 μηνών με χορήγηση 0.5mg λίπους την ημέρα ενώ η εναπόθεση λίπους στα αγγεία δεν παρατηρήθηκε στα φυτοφάγα κουνέλια. Επομένως μπορεί να εδραιωθεί ο αιτιακός μηχανισμός του τύπου «η κατανάλωση χοληστερόλης προκαλεί αθηροσκλήρωση» και πώς αυτό το πειραματικό τεκμήριο είναι ισχυρό για την εξαγωγή τέτοιων συμπερασμάτων.

Όμως, μπορεί το συμπέρασμα να ισχύει και για την αθηροσκλήρωση των στεφανιαίων αγγείων του ανθρώπινου σώματος; Είναι γεγονός ότι πολλές πειραματικές δοκιμές διενεργούνται σε ζώα αλλά αυτό δεν συνεπάγεται αυτόματα ότι ο ανθρώπινος οργανισμός αντιδρά το ίδιο, ότι δηλαδή υπάρχει αναλογία στους

μηχανισμούς ανάμεσα στα ζώα και τον άνθρωπο. Στην περίπτωση των κουνελιών παραβιάζονται πολλές συνθήκες περί αναλογίας με τον άνθρωπο. Πρώτα από όλα μετατρέπουμε ένα φυτοφάγο ζώο σε σαρκοφάγο που είναι μη φυσική κατάσταση. Από την άλλη οι άνθρωποι είναι παμφάγα. Αυτό από μόνο του είναι παράξενο και η αναλογία αμφισβητήσιμη. Επιπλέον, ο παράγοντας χρόνος (3-4 μήνες) δεν είναι καλός οδηγός για μια αξιόπιστη μελέτη.

Στην περίπτωση του Koch και της μελέτης του για τη φυματίωση τα πράγματα είναι διαφορετικά γιατί έκανε πειράματα σε πολλά είδη ζώων και βρήκε παρόμοια αποτελέσματα. Οι ενστάσεις, ναί μεν μπορεί να αποδυναμώνουν το πείραμα στα κουνέλια σε σχέση με αυτό του Koch, εντούτοις στα ιστολογικά του ευρήματα, ο Antitschkow βρήκε πολλές αναλογίες (μορφολογικές και μορφογενετικές) με αυτές του ανθρώπου δίνοντας μεγαλύτερη ισχύ στα τεκμήρια των μηχανισμών που προέρχονται από πειραματικές παρατηρήσεις σε σχέση με τα ελεγχόμενα πειράματα (Antitschkow 1933, 302-5). Παρόλα ταύτα δεν είμαστε ποτέ σίγουροι αν το ανθρώπινο σώμα αντιδρά με τον ίδιο ακριβώς τρόπο σε σχέση με τα ζώα και ο συνδυασμός των τεκμηρίων, τόσο των στατιστικών στους πληθυσμούς όσο και των μηχανισμών στο εργαστήριο, θα λειτουργούσαν υποβοηθητικά ώστε να στηρίξουμε ή να απορρίψουμε αιτιακούς ισχυρισμούς.

2. Τι είναι ένας μηχανισμός: ζητήματα ορισμού

2.1

Εισαγωγή

Η χρήση του όρου «μηχανισμός» είναι κοινός ανάμεσα στους διάφορους κλάδους τις επιστήμης. Όμως το πρόβλημα είναι αν όλοι μιλούν για το ίδιο πράγμα. Είναι άραγε ο μηχανισμός της πρωτεϊνικής σύνθεσης το ίδιο πράγμα με τον μηχανισμό που είναι υπεύθυνος για τον τραπεζικό δανεισμό ή με τον μηχανισμό κίνησης των πλανητών; Αν ναι, τότε ποια είναι τα κοινά στοιχεία, πώς συνδέονται, γιατί γίνεται αυτό ή μπορούν να ταξινομηθούν; Αν όχι, πού διαφέρουν, γιατί, πως εκφράζονται αυτές οι διαφορές; Επομένως το τι είναι ένας μηχανισμός και πως αναπαριστάται είναι καίριο ζήτημα στην παρούσα συζήτηση.

Για τον Machamer (2000), μηχανισμός είναι οτιδήποτε θέλουμε να αποτελεί ικανοποιητική εξήγηση και απαιτεί να παρέχουμε μια περιγραφή του μηχανισμού του. Επομένως δεν είναι περίεργο που σε όλες τις επιστήμες, και στην ιατρική, η ανακάλυψη και η περιγραφή των μηχανισμών είναι απαραίτητη προϋπόθεση. Στη νευροβιολογία, τη βιολογία, στις βασικές ιατρικές επιστήμες όπως φυσιολογία και βιοχημεία, οι μηχανισμοί και οι λεπτομέρειές τους παρέχουν μεγαλύτερη αξιοπιστία στην τελική λήψη κλινικών αποφάσεων. Μόνο στο Pubmed, τη μεγαλύτερη μηχανή αναζήτησης ιατρικών άρθρων και δημοσιεύσεων, το λήμμα «mechanism» είχε 2,206,479 αποτελέσματα². Ενώ είναι εμφανής η βαρύτητα που αποδίδει η ιατρική κοινότητα στους μηχανισμούς εντούτοις δεν έχει γίνει επαρκής ανάλυση του τι είναι τελικά ένας μηχανισμός και πως εφαρμόζεται στην κλινική πράξη. Επιπλέον, παρά το συνεχώς αυξανόμενο ενδιαφέρον, η ιατρική κοινότητα δεν αποδίδει στους μηχανισμούς την αξιοπιστία, ως προς την τεκμηριακή τους αξία, που αποδίδει στις τυχαιοποιημένες μελέτες και το τεκμήριο της συσχέτισης³.

Ας δούμε συνοπτικά τι είναι για τους φιλοσόφους οι μηχανισμοί. Άλλοτε θεωρούνται ως «οντότητες», «δραστηριότητες» που παράγουν φυσιολογικές αλλαγές

² Επίσκεψη 28-5-2020. Από τις 28-5 ως τις 30-8 (σε τρεις μήνες) τα λήμματα αυξήθηκαν κατά 42,336!

³ Να αναφέρουμε ότι το λήμμα «RCTs» στις 28-5-2020 έχει 33,464 αποτελέσματα και 30-8-2020 αυξήθηκε κατά 1,402!

(Machamer 2000, 401), άλλοτε είναι «πολύπλοκα συστήματα» που λειτουργούν κάτω από «αιτιακούς νόμους» (Glennan 1996, 399), άλλοτε «κατασκευές που εκτελούν μια λειτουργία» βάσει της οργάνωσης ή των συστατικών τους μερών και είναι υπεύθυνοι για ορισμένα φαινόμενα (Bechtel 2005, 390), άλλοτε ως «νομολογική μηχανή» όπου οι αιτιακοί νόμοι δρουν μόνο τοπικά ή ότι οι μηχανισμοί είναι «μια οργάνωση από μέρη ή χαρακτηριστικά που (υποθετικά) εξασφαλίζουν μια μόνιμη σχέση ανάμεσα στην «εισροή» και την «εκροή» («input» and «output») (Cartwright 2007, 54)⁴. Η καρδιά ως αντλία, ο εγκέφαλος ως κέντρο ελέγχου, το ήπαρ ως παράγοντας αποδόμησης, είναι όλοι μηχανισμοί υπό αυτή την έννοια. Για τους Illari και Williamson (2012), οι μηχανισμοί είναι δύο ειδών. Ένα είδος μηχανισμού είναι τα «πολύπλοκα συστήματα μηχανισμών» που αποτελούνται από οντότητες και δραστηριότητες και είναι υπεύθυνες για ένα φαινόμενο. Σε αυτούς τους μηχανισμούς η χωροχρονική και ιεραρχική οργάνωση παίζει σημαντικό εξηγητικό ρόλο. Το άλλο είδος μηχανισμού είναι η «μηχανιστική διαδικασία» όπου αποτελείται από ένα χωροχρονικό μονοπάτι (pathway) μέσα στο οποίο ορισμένα χαρακτηριστικά διαδίδονται από την αρχή στο τέλος, όπως η κίνηση μιας μπάλας μπιλιάρδου ή η πορεία μιας ουσίας από τη στιγμή που εγχύθηκε στο αίμα μέχρι τη στιγμή της απέκκρισης. Αυτό το είδος μηχανισμού εμφανίζεται μια φορά (one off) και δεν επαναλαμβάνεται ως μια κανονικότητα ενώ μπορεί να πάρει αρκετό χρόνο μέχρι να εμφανιστούν τα αποτελέσματά του όπως συμβαίνει στις επιγενετικές αλλαγές (Salmon 1998). Στις επιστήμες υγείας, οι μηχανιστικές εξηγήσεις μπορεί να είναι συνδυασμός των δύο ειδών μηχανισμού.

Στα κεφάλαια που ακολουθούν θα δούμε αναλυτικά τους πιο σημαντικούς φιλοσόφους της επιστήμης και τι είναι για αυτούς ένας «μηχανισμός».

⁴ Η για λόγους κατανόησης ανάμεσα στην «παρέμβαση» και την «έκβαση»

2.2

Ο Glennan και η νέα μηχανιστική φιλοσοφία

Για όσους ανήκουν σε αυτό που ο Glennan (2017) ονομάζει «νέα μηχανιστική φιλοσοφία» (new mechanical philosophy), οι μηχανισμοί είναι συνθέσεις πραγμάτων (compounds). Τα συστατικά μέρη των μηχανισμών περιγράφονται ως «μέρη» και «αλληλεπιδράσεις» (Glennan 1996), «οντότητες» και «δραστηριότητες (Machamer 2000), «συστατικά» και λειτουργίες» (Bechtel and Abrahamsen 2005). Είναι εμφανές, από την ορολογία που χρησιμοποιούν, ότι υπάρχει κοινός τόπος ως προς τον ορισμό. Παρά τις όποιες διαφορές τους, οι μηχανισμοί αποτελούνται από μέρη αλλά αυτά πρέπει να δράσουν ατομικά και συλλογικά ώστε να παραχθεί το φαινόμενο (Glennan 2017, 20).

Έχει ενδιαφέρον να παρακολουθήσουμε ορισμένες σκέψεις γύρω από τη νέα μηχανιστική φιλοσοφία ώστε να μας βοηθήσουν να κατανοήσουμε τι τελικά είναι οι μηχανισμοί αλλά και τη σημασία που έχουν ως τεκμήρια στην εξήγηση των ιατρικών φαινομένων. Σύμφωνα με τη νέα μηχανιστική φιλοσοφία θα πρέπει να αναζητάμε το πώς ακριβώς τα πράγματα λειτουργούν μαζί. Όταν μιλάμε για πράγματα εννοούμε τη φύση και την επιστήμη. Έτσι σχεδόν όλα τα φαινόμενα της φύσης εξαρτώνται από μηχανισμούς που είναι συλλογές από οντότητες, των οποίων οι δραστηριότητες και οι αλληλοεπιδράσεις προκαλούν τα φαινόμενα. Η επιστήμη, από την άλλη, αναλαμβάνει το καθήκον να κατασκευάσει μοντέλα που θα περιγράφουν, θα εξηγούν και θα προβλέπουν τα εξαρτώμενα από μηχανισμούς φαινόμενα. Πεδίο εφαρμογής η νέα μηχανιστική φιλοσοφία βρίσκει τη βιολογία και κυρίως τη νευροβιολογία, τη μοριακή βιολογία και την γνωσιακή επιστήμη.

Για τον Glennan η επιστημονική και φιλοσοφική παράδοση έχει την τάση να παράγει «γενικεύσεις» ώστε να εξηγεί σύντομα και με την μεγαλύτερη δυνατή απλότητα τα φαινόμενα. Το ίδιο συμβαίνει και στην καθημερινή ζωή αλλά για πιο πρακτικούς λόγους. Για τη νέα μηχανιστική φιλοσοφία, οι μηχανισμοί είναι τοπικές περιπτώσεις που δεν μοιάζουν ακριβώς με τους προηγούμενους με αποτέλεσμα να μην υπάρχει μια κοινή μέθοδος γενίκευσης.

Αν και τα κοινά χαρακτηριστικά μπορεί να μας βοηθήσουν, εντούτοις για να βρούμε αιτιακές σχέσεις πρέπει να στραφούμε στα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά κάθε

μηχανικού φαινομένου⁵. Αυτό συνεπάγεται ότι δεν πρέπει να είναι βασική προτεραιότητα η ανακάλυψη και αναπαράσταση νόμων αλλά μηχανισμών, των οποίων οι γενικεύσεις και οι συσχετίσεις ιδιοτήτων θα είναι σε τοπικό επίπεδο (μοριακό, πληθυσμιακό κα). Τα συμπεράσματα που θα προκύπτουν, ας τα ονομάσουμε *τοπικές γενικεύσεις*⁶, δεν έχουν τη δυνατότητα να μεταφερθούν σε άλλους χώρους και χρόνους. Έτσι η πραγματικότητα (reality) είναι κάτι συγκεκριμένο και οι αιτίες των φυσικών, χημικών, βιολογικών και άλλων φαινομένων είναι «τοπικές», «ετερογενείς», «ορισμένες» και οι αιτιακές σχέσεις μπορούν να γίνουν καλύτερα κατανοητές στηριζόμενες σε μηχανισμούς (Glennan 2017, 5).

Επίσης, είναι βασικό να απαντήσουμε στα οντολογικά ερωτήματα ως προς τους μηχανισμούς, πχ τι είναι μέρος ενός μηχανισμού, τι είναι αιτία ή αιτιακή αλληλεπίδραση. Για να μπορέσουμε να απαντήσουμε θα πρέπει να αποδεχτούμε ότι υπάρχουν ορισμένοι επιστημονικοί ισχυρισμοί ή τρέχουσες κοινές αντιλήψεις που είναι αληθινές. Από την άλλη θα πρέπει να αποδεχτούμε ότι πολλές φορές η εννοιολογική μας σύλληψη για τα πράγματα δεν ευθυγραμμίζεται με τα ίδια τα πράγματα και πιθανά να χρειάζεται αναθεώρηση. Αυτό σημαίνει ότι οι μηχανισμοί στον κόσμο είναι ένα πράγμα και η επιστημονική τους αναπαράσταση ένα άλλο. Ζητούμενο (οντολογικό) είναι να εξερευνήσουμε τους μηχανισμούς και να κατανοήσουμε τη σχέση τους με την αιτιότητα. Ζητούμενο (επιστημικό και πραγματιστικό - pragmatic) είναι να κατανοήσουμε τα μέσα με τα οποία οι επιστήμονες αναπαριστούν τους μηχανισμούς και τα φαινόμενα που εξαρτώνται από αυτούς ώστε να τα χρησιμοποιήσουμε για να προβλέψουμε, να ελέγξουμε και να κατανοήσουμε τα πράγματα στον κόσμο.

⁵ Θα έλεγε κανείς ότι ο Glennan θεωρεί πως «όσα φαινόμενα τόσοι μηχανισμοί» κάτι που έρχεται σε αντίθεση με την ιστορική επιστημονική παράδοση ότι «για όλα τα φαινόμενα χρειαζόμαστε μερικούς νόμους». Η νόμοι του Νεύτωνα είναι η εμβληματική περίπτωση εξήγησης πολλαπλών και πολύπλοκων φαινομένων με λίγες προτάσεις.

⁶ Πλάγια δικά μου

Για τον Glennan (2017, 13-16) :

- «ο μηχανισμός ενός φαινομένου αποτελείται από οντότητες⁷, των οποίων οι δραστηριότητες και οι αλληλεπιδράσεις είναι οργανωμένες κατά τέτοιο τρόπο που είναι υπεύθυνες για αυτό το φαινόμενο». Αυτή η μικρότερη μορφή μηχανισμού (minimal mechanism) είναι απαραίτητο (αλλά όχι αναγκαίο) χαρακτηριστικό ενός μηχανισμού και ότι είναι μια χαλαρή μορφή οργάνωσης που επιτρέπουν τις αιτιακές διαδικασίες να τελεστούν μηχανικά. Όμως, η χαλαρή μορφή οργάνωσης, ενώ ενσωματώνει ένα ευρύ και ποικίλο φάσμα συστημάτων – διαδικασιών, ενώ σέβεται την αυτοτέλεια κάθε μηχανισμού στις φυσικές και κοινωνικές επιστήμες, ενώ παρέχει την κατάλληλη μηχανιστική εξήγηση της αιτιότητας, υπάρχει κίνδυνος η εξήγηση να είναι τόσο αφηρημένη που δεν μας παρέχει πληροφορίες για τη φύση και την επιστήμη, για τις οποίες προσπαθεί να ρίξει φώς.
- τα διάφορα είδη μηχανισμών δεν έχουν ύπαρξη ανεξάρτητη από το παράδειγμα (δεν έχουν καθολικότητα) και συγκεκριμένοι μηχανισμοί είναι παραδείγματα μιας ποικιλίας διαφορετικών και αλληλοεπικαλυπτόμενων ειδών. Επιπλέον, τα είδη των μηχανισμών είναι αληθινά με την έννοια ότι βασίζονται σε ομοιότητες που έχουν τα συστατικά τους μέρη ώστε να μπορούν να αναπαρασταθούν σε κοινά μοντέλα.
- οι μηχανισμοί παρέχουν αληθοποιητές (truth-makers) για μια ποικιλία ειδών αιτιακών ισχυρισμών. Συγκεκριμένα, ο ισχυρισμός «ένα συμβάν προκαλεί το άλλο» είναι αληθές από την ύπαρξη ενός μηχανισμού όπου το πρώτο συμβάν παράγει το άλλο. Ο χαρακτήρας των μηχανισμών να παράγουν αποτελέσματα συνεπάγεται ότι η αιτιότητα είναι μια «θεμελιακή, ενική και ενδογενής σχέση μεταξύ συμβάντων» παρά ως κάτι που ρυθμίζεται από νόμους. Παρόλα ταύτα η ένταση ανάμεσα στην ενικότητα και τη γενικότητα φαίνεται στην αντίθεση

⁷ Για τον Piccinini (2007), οι οντότητες είναι αντικείμενα όπως μια πρωτεΐνη ή ένας πλανήτης, δηλαδή γραμματικά αναφέρεται σε ένα αριθμισμό ουσιαστικό. Οι δραστηριότητες είναι είδη διαδικασίας όπως το «σπρώχνει», «πιέζει», «συνδέει», δηλαδή αναφέρεται σε ρήματα. Οι οντότητες και οι δραστηριότητες τοποθετούνται στο χώρο και το χρόνο, είναι μέρη της αιτιακής κατασκευής και δεν είναι αφηρημένες έννοιες. Από την άλλη, μια μαθηματική κατασκευή δεν έχει αιτιακή δύναμη γιατί δεν είναι πράγμα του κόσμου, δεν είναι μηχανισμός).

ανάμεσα στη γενικότητα του τεκμηρίου και στην ενικότητα των μηχανισμών με τις αιτιακές σχέσεις

- για τους μηχανισμούς η παραγωγή (φαινομένων, αποτελεσμάτων, συμπτωμάτων κα) είναι η κατεξοχήν απόδειξη της αιτιακής σχέσης. Η απάντηση στο πώς γίνεται και τι είδους είναι ο παραγωγικός χαρακτήρας της μηχανιστικής διαδικασίας είναι πολύ κρίσιμο ζήτημα για την αποκάλυψη αιτιακών ισχυρισμών. Επιπλέον, θα πρέπει να απαντηθεί το πώς τα μέρη παράγουν και εξηγούν το όλον (του μηχανισμού) χωρίς να υποστηρίξουμε μια υπερβολικά αναγωγιστική θέση ότι η «πραγματική αιτία» βρίσκεται σε μικροφυσικό επίπεδο
- η εξήγηση είναι μια δραστηριότητα που περιλαμβάνει κατασκευή μοντέλων που αναπαριστούν εξαρτημένες σχέσεις, δηλαδή να δείξουμε «τι εξαρτάται από τι». Μέσα σε αυτό το εξηγητικό περιβάλλον, υπάρχουν πολλά εξαρτώμενα μηχανικά φαινόμενα που πολλές εξηγήσεις δεν είναι «ούτε αιτιακές ούτε μηχανιστικές»

Εφόσον οι μηχανισμοί είναι υπεύθυνοι για συγκεκριμένα φαινόμενα, σημαίνει ότι είναι τοπικοί και ποικίλουν ως προς τον αριθμό. Αυτό όμως δεν μας απαγορεύεται να μιλήσουμε γενικά για τους μηχανισμούς ούτε ότι η επιθυμία μας για γενίκευση μετριάζεται. Αυτό στο οποίο αντιστρατεύεται είναι η σύγχρονη τάση στις επιστήμες και τις νατουραλιστικές προσεγγίσεις της φιλοσοφίας της επιστήμης για ειδίκευση (specialization) και πως η δική του πρόταση απαντά καλύτερα στα αιτιακά φαινόμενα μέσω της μηχανιστικής εξήγησης (Glennan 2017, 16).

Στο ίδιο μήκος κύματος κινείται και ο επιστημονικός ρεαλισμός όπου οι μηχανισμοί και τα συστατικά τους μέρη είναι πράγματα στον κόσμο που υπάρχουν ανεξάρτητα από τα μοντέλα που δημιουργούμε για να τα περιγράψουμε. Σύμφωνα με τον Ψύλλο (2011, 303):

«το ρεαλιστικό πλαίσιο ... θέτει οντότητες ως συστατικά των κοινών αισθητών οντοτήτων και βασίζεται πάνω σε αυτές και στις ιδιότητές τους για να εξηγήσουν και να προβλέψουν τους νόμους και τις ιδιότητες των κοινών αισθητών οντοτήτων. Αντιστοίχως, το ρεαλιστικό πλαίσιο είναι ένα εξηγητικό πλαίσιο, δηλαδή, ένα επεξηγηματικό πλαίσιο θέσεων. Πιο συγκεκριμένα, είναι ένα πλαίσιο που εξηγεί θέτοντας συστατικά του μακρόκοσμου». Ο Glennan (2017, 10) συμφωνεί με αυτή τη

θέση και θεωρεί ότι οι «μηχανισμοί είναι πράγματα στον κόσμο που είναι πραγματικά υπεύθυνα για την ποικιλία φαινομένων» και προτείνει πως είναι σημαντικό να εξερευνήσουμε τη σχέση ανάμεσα στην εξαρτημένη από τον νου πραγματικότητα και την αναπαράστασή της.

2.3

Ο Salmon και η μηχανιστική θεωρία αιτιότητας

Όμως είναι αλήθεια ότι δεν μπορούμε να ορίσουμε και να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς χωρίς να λάβουμε υπόψιν την αιτιότητα, που μόνο νύξεις κάναμε στο κεφάλαιο 1.1, και είναι από τα θεμελιώδη ζητούμενα της φιλοσοφίας της επιστήμης. Παρότι δεν είναι ο κατάλληλος χώρος ώστε να αναπτύξουμε την αιτιότητα διεξοδικά, θα αναφέρουμε ορισμένα στοιχεία για να αντιληφθούμε ότι οι μηχανισμοί είναι μέρος μιας συνολικότερης θεώρησης μέσα στη φιλοσοφία της ιατρικής που αποτελεί τμήμα της φιλοσοφίας της επιστήμης. Επομένως, κάθε αναφορά σε μηχανισμούς φέρει υποχρεωτικά μέσα της την αιτιότητα ως στόχο ακόμα και αν δεν γίνεται σαφής αναφορά. Σε αυτά τα πλαίσια, οφείλουμε να πούμε ορισμένα πράγματα για τη μηχανιστική θεωρία της αιτιότητας.

Σύμφωνα με τη θεωρία, το A προκαλεί το B αν υπάρχει ένας μηχανισμός M που συνδέει το A με το B. Για να κατανοήσουμε την έννοια του μηχανισμού ως αιτία ασ σκεφτούμε το παράδειγμα του Salmon με τη σφυρίχτρα και τον σκύλο. Κάθε φορά που ο ιδιοκτήτης φυσά τη σφυρίχτρα ο σκύλος έρχεται κοντά του, παρότι εμείς δεν την ακούμε. Δεχόμαστε δηλαδή ότι το σφύριγμα είναι η αιτία που ο σκύλος αντιδρά. Ο μηχανισμός είναι ο ήχος που παράγει η σφυρίχτρα.

ο Salmon, προσπαθώντας να εξηγήσει τη μηχανιστική θεωρία της αιτιότητας, αρχικά μίλησε για «μετάδοση σημείων», αργότερα υιοθέτησε την πρόταση του Dowe (1992) περί «διατήρησης ποσοτήτων» και τελικά την τροποποίησε κάνοντας λόγο για «αμετάβλητη ποσότητα» εισάγοντας την έννοια της μετάδοσης – «transmission» (Salmon, 1994, 253-4). Υπό αυτή την έννοια, η αναπνοή του ιδιοκτήτη έχει μια αιτιακή αλληλεπίδραση με τη σφυρίχτρα όπου μεταφέρεται ενέργεια με κάποια ηχητική κυματική μορφή. Τα ηχητικά κύματα είναι αιτιακές διαδικασίες επειδή φανερώνουν αυτές τις «αμετάβλητες ποσότητες». Για τον Salmon, η διαδικασία μετάδοσης ποσοτήτων από το A στο B είναι εξαιρετικά σημαντική για την κατανόηση της φυσικής αιτιότητας (Gilles 2018, 73).

Όμως εγείρονται πολλές ενστάσεις αφού η προσήλωση στη «φυσική αιτιότητα» δεν αφήνει χώρο για την αιτιότητα σε άλλες περιοχές του επιστητού όπως είναι η ιατρική. Εξού και ότι όλα τα παραδείγματα προέρχονται από το χώρο της

φυσικής όπως, η κίνηση των αερίων, η βαρύτητα κα. Ενώ η θεωρία του είναι εύλογη και εύρωστη σε αυτό το πεδίο, στην ιατρική οι φυσικοί μηχανισμοί μπορεί να εκλείπουν, προσπαθώντας να αποκαλύψουμε ότι το Α είναι η αιτία του Β. Πράγματι, βιοχημικές και φυσιολογικές αλλαγές που ανευρίσκονται στο ανθρώπινο σώμα δεν μπορούν να περιγραφούν με όρους «φυσικών ποσοτήτων» όπως προτείνεται από τους Dowe και Salmon. Η προσπάθεια να αναχθούν όλες οι βιοχημικές και φυσιολογικές λειτουργίες στη φυσική είναι μια επιστημονική εικασία που δεν έχει αποδειχθεί ακόμα⁸.

*

Ως απάντηση στη μηχανιστική θεωρία της αιτιότητας, έγιναν σημαντικές προσπάθειες να οριστούν περισσότερο πιο γενικά οι μηχανισμοί ώστε να βρουν τελικά πεδίο εφαρμογής στην ιατρική επιστήμη. Για τον Glennan (1996): «η μηχανιστική θεωρία της αιτιότητας προτείνει ότι δύο συμβάντα είναι αιτιακά συνδεδεμένα όταν και μόνο όταν υπάρχει ένας μηχανισμός που τα συνδέει». Στόχος του είναι ένας ορισμός που θα εγκολπώνει και άλλες επιστήμες εκτός από τη φυσική για αυτό απαιτείται λεπτομερειακή ανάλυση και ταυτόχρονα μια γενίκευση αυτής της ανάλυσης των μηχανισμών που θα μας επιτρέψει να παρέχουμε τα θεμέλια για μια θεωρία της αιτιότητας. Ασκήι κριτική στον Salmon για το γεγονός ότι η «απλή ανταλλαγή αμετάβλητων ποσοτήτων», ενώ μπορεί να εξηγήι τι συμβαίνει σε επίπεδο μικρο-φυσικό (micro-physical), σε ένα ανώτερο επίπεδο, πχ μιας τηλεφωνικής συνδιάλεξης, δεν επαρκεί (Glennan, 2002, 346).

Το γεγονός όμως ότι, για να εξηγήσει τους μηχανισμούς, κάνει λόγο για άμεσους αιτιακούς νόμους «direct causal laws», διαγιγνώσκει ο ίδιος ότι κάποιος θα μπορούσε να τον κατηγορήσει για «κυκλικότητα» εφόσον για την εξήγηση των μηχανισμών απαιτείται η χρήση αιτιακών εννοιών και για την εξήγηση των αιτιακών εννοιών απαιτείται η χρήση μηχανισμών (1996, 64-65). Μια δεύτερη ένσταση εναντίον του Glennan είναι ότι αποκλείει τους θεμελιώδεις νόμους της φυσικής από

⁸ Να σημειώσουμε ότι η προσπάθεια να αναχθεί όλη η ιατρική σε φυσικοχημικά φαινόμενα, ο γνωστός «αναγωγισμός», δεν απέδωσε τα αναμενόμενα αποτελέσματα. Φαίνεται ότι η αντιμετώπιση του ανθρώπινου σώματος ως μια μηχανή, παρά τη μακρά ιστορία της, δεν έχει τεκμηριωθεί ως τις μέρες μας, όπως πρέσβευαν στοχαστές του μεγέθους του Ντεκάρτ.

τον ορισμό της αιτιότητας. Αυτό για τον Gilles (2018, 75)⁹ δεν αποτελεί πρόβλημα μιας και τα επιχειρήματα του Russell τον πείθουν ότι η έλλειψη θεμελιωδών νόμων από τον ορισμό της αιτιότητας δεν είναι προβληματική αλλά αρκετά εύλογη. Επιπλέον, για τον Gilles, το πρόβλημα της κυκλικότητας δεν είναι σημαντικό μιας και η αναγωγή των μηχανισμών σε άλλους μηχανισμούς (ή διαφορετικά η αναγωγή ενός νόμου σε άλλο εφόσον οι μηχανισμοί περιγράφονται με όρους αιτιακών νόμων) δεν οδηγεί σε άπειρη αναδρομή γιατί οι αιτιακοί νόμοι έχουν μη αιτιακά χαρακτηριστικά! Επομένως, ο αναγωγισμός στην περίπτωση των μηχανισμών δεν είναι αιτιακός παρακάμπτοντας την κυκλικότητα (οι μηχανισμοί απαιτούν αιτιότητα και η αιτιότητα απαιτεί μηχανισμούς) ώστε να είναι ισχυρός και έγκυρος ο συλλογισμός.

Οι Machamer, Darden, Craver (2000, 3, εφεξής MDC) θεωρούν, επίσης, την άποψη του Salmon μη ικανοποιητική για τις άλλες επιστήμες, εκτός της φυσικής, και συγκεκριμένα για τη νευροβιολογία και τη μοριακή βιολογία. Ο ορισμός που δίνουν είναι γνωστός: «οι μηχανισμοί είναι οντότητες και δραστηριότητες οργανωμένες κατά τέτοιο τρόπο ώστε να παράγουν κανονικές μεταβολές από την έναρξη ως το τέλος ή από την προετοιμασία ως την ολοκλήρωση». Για τους MDC οι δραστηριότητες είναι τύποι αιτιών και θεωρούν ότι οι όροι «αιτίες» και «αλληλεπίδραση» είναι αφηρημένοι όροι που θα πρέπει να προσδιοριστούν από τον τύπο της δραστηριότητας. Όπως σημείωσε ο Anscombe (1971) η «αιτία» δηλαδή το «προκαλώ», είναι εξαιρετικά γενικός όρος και πως αποκτά νόημα όταν χρησιμοποιούνται πιο ειδικά ρήματα όπως «σπρώχνω», «μεταφέρω», «χτυπώ» κα. «Η οντότητα επιδρά ως αιτία όταν εμπλέκεται σε μια παραγωγική δραστηριότητα» (MDC 2000, 6). Οι MDC ασκούν κριτική στον Glennan (1996) λέγοντας ότι αυτός ανήκει στην παράδοση που θεωρεί ότι οι μηχανισμοί αποτελούνται από «αλληλεπιδράσεις» και «μέρη» και πως δεν λαμβάνει υπόψιν την «παραγωγική φύση των δραστηριοτήτων» (Gilles 2018, 77). Το 2017 ο Glennan προσθέτει ένα νέο ορισμό των μηχανισμών όπου συμπεριλαμβάνει και τις δραστηριότητες. Αν και οι MDC μιλούν για μηχανισμούς κυρίως στη νευροβιολογία και τη μοριακή βιολογία, ο Glennan (2017, 21) θέλει ένα ευρύτερο ορισμό που θα καλύπτει και άλλα επιστημονικά πεδία και μιλά για ένα «ελάχιστο/βασικό μηχανισμό» (minimal mechanism). Χαρακτηριστικά τον ορίζει ως: «ένας μηχανισμός για ένα φαινόμενο όπου αποτελείται από οντότητες (ή μέρη) των οποίων οι

⁹ Εδώ θα μπορούσαμε να ισχυριστούμε ότι, εφόσον ο Russell έχει δίκιο, αν και είναι δυνατόν να αποδειχθεί η παρουσία ενός μηχανισμού, να μην υπάρχει τελικά αιτιότητα. Σε αυτή την περίπτωση βρισκόμαστε σε μια αιτιακή αμηχανία.

δραστηριότητες και οι αλληλεπιδράσεις είναι οργανωμένες έτσι ώστε να είναι υπεύθυνες για το φαινόμενο».

Αυτός ο ορισμός του Glennan είναι σαφώς επηρεασμένος από αυτόν τους Illari and Williamson (2012, 120) όπου αναφέρουν: «ένας μηχανισμός για ένα φαινόμενο αποτελείται από οντότητες και δραστηριότητες που είναι έτσι οργανωμένες ώστε να είναι υπεύθυνες για το φαινόμενο». Παρατηρούμε ότι και οι δύο ορισμοί είναι σχεδόν πανομοιότυποι αλλά ο Glennan εξακολουθεί να μιλά για «αλληλεπιδράσεις» ενώ είναι υπέρμαχος της μηχανιστικής θεωρίας της αιτιότητας. Όταν ρωτά, «ποια είναι η σχέση ανάμεσα στους μηχανισμούς και την αιτιότητα;», απαντά ότι «η αιτία και το αποτέλεσμα πρέπει να συνδέονται με ένα μηχανισμό». Όμως για τον Gilles αυτό συνεπάγεται νέα κυκλικότητα μιας και στους μηχανισμούς εμπλέκονται αιτιακές έννοιες και ο Glennan θεωρεί ότι πράγματι δεν μπορούμε να αποφύγουμε την άπειρη αναδρομή σε πιο βασικούς μηχανισμούς (2017, 185).

2.4

Ο Gilles και η γενική έννοια της αιτιότητας

Ο Glennan προσπαθεί να ορίσει την αιτιότητα με όρους μηχανισμών. Ο Gilles από την άλλη ορίζει τους μηχανισμούς με όρους αιτιότητας. Για να το επιτύχει αυτό, θεωρεί ότι δεν πρέπει να ορίζουμε την αιτιότητα στη βάση των μηχανισμών αλλά με όρους ανθρώπινων δράσεων/πράξεων. Χωρίς να απορρίπτει τη μηχανιστική θεωρία αιτιότητας, χρησιμοποιεί μια πιο ευρεία έννοια της αιτίας και δεν επικεντρώνεται σε δραστηριότητες όπως οι MDC, του τύπου «πιέζω», «σπρώχνω», κτλ.

Για τον Gilles (2018, κεφ 4.4) δεν έχει σημασία ο ορισμός των μηχανισμών γενικά αλλά το πώς εμφανίζονται στην ιατρική. Εφόσον η αιτία χαρακτηρίζεται από θεωρία «σχετική με τη δράση» (action-related), οι μηχανισμοί θα ακολουθήσουν τη συγκεκριμένη λογική. Έτσι, όταν η ιατρική κάνει υποθέσεις:

1. το A προκαλεί το N, όπου N είναι μια νόσος
2. Το B προλαμβάνει το N
3. Το Γ θεραπεύει το N

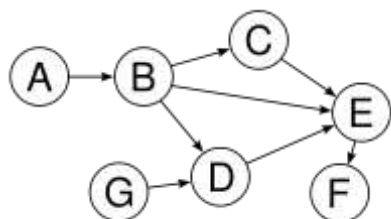
Για τον Gilles το «προλαμβάνει» και το «θεραπεύει» είναι και αυτές έννοιες αιτιακές όπως το «προκαλεί». Όταν λέμε ότι ένας μηχανισμός M μεσολαβεί ανάμεσα στο A και το N, δηλαδή $A \rightarrow M \rightarrow N$, τότε πρέπει να βρούμε τον μηχανισμό που συνδέει το αίτιο A με τη νόσο N και να ελέγξουμε αν επιβεβαιώνεται ή όχι από τα τεκμήρια. Πρέπει όμως να διακρίνουμε τους βασικούς μηχανισμούς από τους μηχανισμούς γενικά. Για να κατανοήσουμε τι σημαίνουν βασικοί μηχανισμοί ας δούμε το παράδειγμα. Λέμε ότι «η βοσκή σε χωράφια άνθρακα προκαλεί θάνατο ή αρρώστια σε ορισμένα πρόβατα». Αυτή η αιτιακή πρόταση στηρίζεται στην ανακάλυψη του βάκιλου του άνθρακα από τον Koch, στον σχηματισμό σπόρων που αντιστέκονται στην αποδόμηση, στην μετατροπή των σπόρων σε βάκιλο όταν μπουν στην κυκλοφορία του αίματος. Επομένως, τα «χωράφια του άνθρακα» περιέχουν σπόρους άνθρακα που εναποτέθηκαν εκεί από νοσούντα ή νεκρά πρόβατα. Αυτός ο εμπειρικός νόμος γίνεται νόμος γιατί εξηγείται από τον μηχανισμό με τον οποίο ο σπόρος του άνθρακα α) διατηρείται β) μεταφέρεται γ) εισέρχεται N) προκαλεί τη νόσο. Για τον Gilles ένας βασικός μηχανισμός είναι μια απλή γραμμική αλληλουχία του τύπου, $A \rightarrow B \rightarrow \Gamma \rightarrow \dots \rightarrow N$. Από την άλλη, οι μηχανισμοί εν γένει είναι

«διακλαδωμένα αιτιακά δίκτυα» (branching network of causes) από τέτοιους βασικούς μηχανισμούς που όμως δεν έχουν τη γραμμική μορφή που περιγράψαμε¹⁰.

*

Αν και η μορφή των διακλαδωμένων αιτιακών δικτύων είναι χρήσιμη στην ιατρική, ο Gilles ακολουθεί τις απλές γραμμικές αιτιακές αλληλουχίες γιατί τις θεωρεί πιο αποτελεσματικές. Παρόλα αυτά εντοπίζει δύο βασικά προβλήματα. Πρώτον, οι απλές γραμμικές αιτιακές αλληλουχίες των μηχανισμών, ενώ φαίνεται να δουλεύουν σε περιπτώσεις σωματικών νόσων, στις ψυχικές νόσους γίνονται εξαιρετικά προβληματικές. Αν και έχουν γίνει πολλές πρόοδοι στις νευροεπιστήμες σχετικά με την απόδοση των ψυχικών διαταραχών σε υλικές διεργασίες (material processes), εντούτοις δεν έχει γίνει κατορθωτό να εξηγηθούν επαρκώς αυτές οι διαταραχές. Ο λόγος είναι ότι στις ψυχικές νόσους υπεισέρχονται μη σωματικές αρχές (πχ ψυχολογικές, κοινωνιολογικές) με αποτέλεσμα το τοπίο των μηχανισμών να γίνεται εξαιρετικά ασαφές. Δεύτερον, πάντα υπάρχει η πιθανότητα να προσθέσουμε μέσα στην αιτιακή γραμμική αλληλουχία άλλες αιτιακές αλληλουχίες κάνοντας τους μηχανισμούς όλο και πιο λεπτομερειακούς. Αυτό συνεπάγεται ότι οι μηχανισμοί γίνονται εξαιρετικά πολύπλοκοι και δυσνόητοι και είναι δύσκολο να κρίνουμε σωστά σε πιο σημείο θα πρέπει να σταματήσουμε να εισάγουμε νέους μηχανισμούς ώστε η «αλυσίδα της αιτιότητας» να γίνει «σχοινί της αιτιότητας» (Salmon, 1998, 224). Αυτό είναι χρήσιμο γιατί στην πραγματικότητα η αιτιακή διαδικασία είναι συνεχής σαν σχοινί και δύσκολα μπορούμε να εισάγουμε νέες διεργασίες ενώ ανάμεσα στους κρίκους της αλυσίδας αυτό δεν απαγορεύεται.

¹⁰ Η αιτιότητα αυτού του τύπου θυμίζει τις κατευθυνόμενες ακυκλικές παραστάσεις (Directed Acyclic Graph – DAG), όπως για παράδειγμα:



Για τον Glennan η βασική αρετή της μηχανιστικής θεωρίας της αιτιότητας είναι ότι κάνει το πρόβλημα της σύνδεσης/σύζευξης επιστημονικό και «αν κάποιος μπορέσει να διατυπώσει και να επιβεβαιώσει μια θεωρία που προβλέπει (postulate) ένα μηχανισμό που συνδέει δύο συμβάντα, τότε έχει παραχθεί ένα τεκμήριο ότι αυτά τα συμβάντα είναι αιτιακά συνδεδεμένα» (Glennan 1996, 64). Για τον Gilles αυτή η αρετή είναι βάσιμη και χρησιμοποιεί το εξής παράδειγμα για να τη στηρίξει. Ας υποθέσουμε ότι το A προκαλεί το N, όπου N είναι κάποια νόσος, και έχει την εξής μορφή: $A \rightarrow N$. Για να ισχύει αυτή η υπόθεση θα πρέπει να επικυρωθεί με εμπειρικά τεκμήρια ώστε να γίνει αποδεκτό για κλινικούς σκοπούς. Για να γίνει αυτό θα πρέπει να θεωρηθεί ότι υπάρχει ένας μηχανισμός M που συνδέει το A με το N ($A \rightarrow M \rightarrow N$). Αυτός ο μηχανισμός μπορεί να προϋπάρχει από ήδη επιβεβαιωμένη γνώση ή να υποστηρίζεται από νέα γνώση ή και τα δύο μαζί. Χωρίς την ύπαρξη ενός τέτοιου μηχανισμού είναι αδύνατη η επικύρωση της θεωρίας. Επιπλέον, χωρίς την ύπαρξη ενός μηχανισμού δεν μπορούμε να ανακαλύψουμε θεραπείες ή να κάνουμε προληπτική ιατρική. Για αυτούς τους λόγους η υπόθεση ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός, και ο έλεγχος ότι πράγματι αυτό ισχύει, είναι ουσιώδες για την επικύρωση αιτιακών ισχυρισμών στην ιατρική (Gilles 2018, 82).

*

Ενώ για τους Machamer, Darden, Craven (MDC), οι μηχανισμοί ορίζονται με όρους «δραστηριοτήτων», ο Gilles χρησιμοποιεί μια πιο γενική έννοια της αιτιότητας και το σύμβολο « \rightarrow » αναπαριστά αυτή τη γενική έννοια/εικόνα. Σύμφωνα με την Darden (2013, 20), μια γενική πρόταση του τύπου «αυτό προκαλεί εκείνο» δεν είναι αρκετό να περιγράψει αιτιακές σχέσεις στη βιολογία σε αντίθεση με την πρόταση «αυτός ο μηχανισμός παράγει αυτό το φαινόμενο» και η γνώση του μηχανισμού στις βιολογικές επιστήμες είναι πιο «χρήσιμη στην εξήγηση, την πρόβλεψη και τον έλεγχο» από μια απλή εκφορά ότι αυτό είναι η αιτία. Για τον Gilles όμως είναι προβληματική η θέση γιατί, ακόμα και αν περιγραφεί αναλυτικά ο μηχανισμός, παραμένει στο στάδιο της δραστηριότητας χωρίς να δίνει πληροφορίες για την αιτία. Δηλαδή, η άθροιση μηχανιστικών πληροφοριών (του τύπου $M_1 \rightarrow M_2 \rightarrow \dots \rightarrow M_n$) ενώ προσθέτει δραστηριότητες ταυτόχρονα απομακρύνεται από την αρχική έννοια της αιτιότητας (του τύπου $A \rightarrow M \rightarrow N$). Αν και οι μηχανιστικές προσθέσεις όπως τις περιγράφουν οι MDC αυξάνουν την γνώση, δεν μας παρέχουν γνήσιο αιτιακό νόμο (original causal law). Για να κατανοήσουμε το τι σημαίνει γνήσιος αιτιακός νόμος ας

σκεφτούμε ξανά την περίπτωση του άνθρακα. Ο γενικός νόμος είναι: «προλαμβάνουμε τη νόσο του άνθρακα στα πρόβατα αν δεν τα αφήσουμε να βοσκήσουν στα λιβάδια του άνθρακα – anthrax fields». Αν προσθέσουμε την ανάπτυξη του εμβολίου από τον Pasteur, το πως εισέρχονται οι σπόροι του άνθρακα στο αίμα και τους άλλους μηχανισμούς, τότε αντικαθιστούμε μια αιτιακή σχέση και δημιουργούμε μια αιτιακή αλυσίδα. Η εν λόγω μηχανιστική συλλογιστική μας οδηγεί πιθανά στο συμπέρασμα ότι μπορούμε να προλάβουμε τη νόσο του άνθρακα στα πρόβατα απλά και μόνο παρεμβαίνοντας σε κάποιο σημείο αυτής της αιτιακής αλυσίδας (Gilles 2018, 83). Αν λοιπόν εμβολιάσουμε τα πρόβατα, δηλαδή παρέμβουμε σε ένα σημείο της αιτιακής αλυσίδας, τότε τα προστατεύουμε από τη νόσο. Όμως αυτός ο τρόπος πρόληψης μοιάζει να μην κατανοεί (unthinkable) τη βάση πάνω στην οποία στηρίζεται ο γνήσιος αιτιακός νόμος που μας λέει ότι «η βοσκή στα λιβάδια του άνθρακα προκαλούν σε μερικά πρόβατα το θάνατο».

Ο Gilles γενικότερα δεν αρνείται την παρουσία οντοτήτων και δραστηριοτήτων ως συστατικά των μηχανισμών που μας βοηθούν να ανακαλύψουμε θεραπείες και να προλάβουμε νόσους. Για παράδειγμα, ένα γονίδιο είναι μια *οντότητα* και η σύνθεση μιας πρωτεΐνης μια *δραστηριότητα*. Χρησιμοποιώντας το παράδειγμα της κυστικής ίνωσης όπου η μετάλλαξη ενός γονιδίου προκαλεί τη νόσο (για λεπτομέρειες, Darden 2013, 29), θεωρεί ότι με τη δική του αιτιακή θεωρία των μηχανισμών διατηρείται η γενική έννοια της αιτιότητας και δεν διολισθαίνει στις λεπτομέρειες μιας αιτιακής αλυσίδας που δεν ικανοποιούν το ίδιο καλά την κατανόηση της γενικής αιτιακής έννοιας – του γενικού νόμου για τον οποίο κάναμε λόγο.

Παρά τις αλληλοεπικαλύψεις με την MDC προσέγγιση, η αιτιακή θεωρία των μηχανισμών, θεωρείται από τον Gilles ανώτερη. Αυτό για δύο λόγους. Πρώτον γιατί η δική του προσέγγιση είναι πιο κοντά στον τρόπο που οι ιατρικοί ερευνητές αναλύουν τους μηχανισμούς. Αυτό που ονομάζει «βασικό μηχανισμό» είναι για τους ιατρικούς ερευνητές «μονοπάτι» (pathway). Δεύτερον, τα αιτιακά βέλη (\rightarrow) είναι χρήσιμα γιατί μας δείχνουν το σημείο που πρέπει να παρέμβουμε ώστε να παράγουμε το επιθυμητό αποτέλεσμα ή να αποφύγουμε τις μη επιθυμητές συνέπειες. Τρίτον, η αιτιακή θεωρία των μηχανισμών στην ιατρική αποφεύγει τις δυσκολίες της MDC

προσέγγισης που παράγεται όταν έχουμε αιτιότητα μέσω απουσίας¹¹. Για την ακρίβεια, η αιτιότητα μέσω απουσίας είναι συχνό χαρακτηριστικό των μηχανισμών στην ιατρική. Έτσι, η απουσία ενός γονιδίου μπορεί να συνεπάγεται ότι μια πρωτεΐνη δεν παράγεται, η απουσία πρωτεΐνης ότι δεν παράγεται μια ορμόνη, η απουσία ορμόνης είναι η αιτία που εμφανίζεται η νόσος (τα σύμπτωμα, τα φαινόμενα). Με απλά λόγια, όταν «η απουσία προκαλεί κάτι», δεν υπάρχουν οντότητες των οποίων οι δραστηριότητες να παράγουν το αποτέλεσμα.

Όταν «η απουσία προκαλεί κάτι» δεν είναι πρόβλημα για την περίπτωση της αιτιότητας σχετικά με τη δράση στην ιατρική (action-related). Όταν λείπει μια ορμόνη H, αρκεί η χορήγησή της για να επιτύχουμε τη θεραπεία ή να προλάβουμε τη νόσο N. Έτσι το σχήμα $H \rightarrow N$ διατηρεί την γενική έννοια της αιτιότητας – του αιτιακού νόμου. Αυτή ακριβώς η θεωρία της αιτιότητας σχετικά με τη δράση στην ιατρική εγγυάται ότι δεν θα συμβεί κάποια απουσία οντότητας και κατά συνέπεια δραστηριότητας κάτι που εγγυάται και την απουσία μιας ανεπιθύμητης παρουσίας (Gilles, 2018, 85).

*

Όταν συζητάμε την έννοια της αιτιότητας στην ιατρική, δεν θα μπορούσαμε να εξαιρέσουμε τη φιλοσοφία της καθημερινής γλώσσας και τις βασικές της θέσεις γύρω από το ζήτημα¹². Η Αγγλίδα αναλυτική φιλόσοφος E. Anscombe θέτει τα εξής ερωτήματα: «πώς φτάσαμε στην κυρίαρχη γνώση της αιτιότητας;» και «πώς κάποιος μας δείχνει ότι έχει μια έννοια της αιτίας;». Θεωρεί ότι η λέξη «αιτία» είναι πολύ γενική και πως η έννοια «αιτία» μπορεί να προστεθεί σε μια γλώσσα στην οποία ήδη αναπαριστώνται πολλές άλλες αιτιακές έννοιες. Τέτοιες λέξεις που περιέχουν αιτιακές έννοιες είναι το «σπρώχνω», το «πληγώνω», το «καίω» κ.α. «Αλλά αν μας νοιάζει να φανταστούμε γλώσσες στις οποίες δεν αναπαριστώνται ιδιαίτερες αιτιακές

¹¹ δηλαδή δεν απουσιάζει η ίδια η αιτιότητα, αλλά, π.χ, η απουσία νερού οδηγεί στην ξηρασία (επισήμανση του κου Σταύρου Ιωαννίδη)

¹² Η φιλοσοφία της καθημερινής γλώσσας εντάσσεται μέσα στα ιστορικά της πλαίσια και είναι σαφώς επηρεασμένη από τον Wittgenstein (ειδικά από το *Philosophical Investigations* – 1953). Επίσης, έχει ασκηθεί κριτική, ειδικά από τον Μπέρτραντ Ράσελ (*Mind*, 1957) για το γεγονός ότι «η φυσική, η χημεία, η ιατρική απαιτούν μια γλώσσα που δεν είναι ίδια με αυτή που χρησιμοποιούμε καθημερινά». Ενώ η καθημερινή γλώσσα μάς βοηθά να αντιμετωπίσουμε προβλήματα της καθημερινότητας, όταν αντιμετωπίζουμε προβλήματα με τις επιστήμες χρειαζόμαστε αυτές τις τεχνητές γλώσσες (Gilles 2018 88).

έννοιες, τότε καμία περιγραφή της χρήσης μιας λέξης σε αυτές τις γλώσσες δεν θα είναι ικανή να εμφανιστεί με τη σημασία της *αιτίας*» (Anscombe 1971, 92–3)¹³.

Για τον Gilles, η θέση της Anscombe δεν εναντιώνεται στη δική του περί μιας γενικής έννοιας αιτιότητας αφού για να τη σχηματίσουμε θα πρέπει ήδη να περιέχει η γλώσσα μας συγκεκριμένες έννοιες όπως αυτές των ανωτέρω ρημάτων. Επομένως βρίσκεται σε συμφωνία με την αιτιακή θεωρία σχετικά με τις δράσεις στην ιατρική αφού στις ανθρώπινες δράσεις είναι ενσωματωμένη σχεδόν πάντα κάποια έννοια αιτιότητας. Η κατανόηση της έννοιας «αιτία» στην ιατρική όπως «η φλεγμονή από τον ιό HPV προκαλεί καρκίνο του τραχήλου της μήτρας» προϋποθέτει την κατανόηση της έννοιας που περιγράφει τις ανθρώπινες δράσεις. Επομένως η τριβή με καθημερινές λέξεις μας βοηθούν να εισβάλλουμε και στο τεχνικό λεξιλόγιο για το οποίο έκανε λόγο ο Ράσελ (σημείωση 11). Έτσι, αποφεύγουμε την κυκλικότητα, να χρειαζόμαστε δηλαδή μηχανισμούς για να στηρίξουμε αιτίες και αιτίες για να στηρίξουμε μηχανισμούς, μιας και η αιτιακή θεωρία των μηχανισμών βρίσκεται σε συμφωνία με το σκεπτικό της Anscombe για την καθημερινή γλώσσα και την γενική έννοια της αιτίας που προκύπτει από συγκεκριμένες αιτιακές έννοιες (βρέχω, πιέζω, μεταφέρω, κα).

*

Οι βασικοί μηχανισμοί ορίζονται ως πεπερασμένες γραμμικές αλληλουχίες αιτιών ($A \rightarrow B \rightarrow \dots \rightarrow N$) που περιγράφουν χημικές και βιολογικές διεργασίες στον ανθρώπινο οργανισμό και συμφωνούν με τον όρο «μονοπάτι» (pathway) που χρησιμοποιούν οι κλινικοί ερευνητές. Οι βασικοί μηχανισμοί μπορούν να παράγουν πολύπλοκα αιτιακά δίκτυα και τα βέλη των δικτύων (\rightarrow) μπορούν να ερμηνευτούν με κοινό τρόπο, πράγμα που διευκολύνει τους μαθηματικούς υπολογισμούς, εν προκειμένου το ποσοστό επίδρασης του ενός αιτίου στο άλλο. Αν δηλαδή τρεις μεταβλητές επιδρούν σε μια κοινή μεταβλητή, είμαστε σε θέση να βρούμε το ποσοστό της καθεμίας ξεχωριστά. Η μαθηματικοποίηση των μηχανισμών δεν

¹³ Ο Μονταίνι λέει ότι «ξέρω καλύτερα τι είναι *άνθρωπος* από ό,τι ξέρω τι είναι *ζώον, θνητόν, έλλογον*». Μονταίνι (2005). *Δοκίμια*. Μετάφραση Φίλιππος Δρακονταειδής, Βιβλιοπωλείον της Εστίας. Βιβλίο Τρίτο, σελ. 369.

καθίσταται το ίδιο δυνατή από τις άλλες θεωρίες που υποστηρίζουν οντότητες και δραστηριότητες (Gilles 2018, 88)¹⁴.

¹⁴ Να σημειώσουμε ότι για τον Ράσελ μια τεχνητή γλώσσα είναι βασική για τις επιστήμες αφού στηρίζονται σε μαθηματικά συστήματα όπως φυσικοί αριθμοί, σύνολα, πιθανότητες. Αντίθετα, η φυσική καθημερινή γλώσσα μιλά για ποιότητες, αντικείμενα, δραστηριότητες. Τέλος, δεν θα πρέπει να ξεχνάμε ότι ο Ράσελ αρνούταν ότι υπάρχει κάτι που ονομάζεται αιτιότητα.

2.5

Ο Pearl και οι μηχανισμοί ως διαμεσολαβητές

Για τον Pearl (2018, chapter 9) η σχέση αιτίας και αποτελέσματος σημαίνει να απαντήσουμε στο «γιατί» οδηγηθήκαμε από το ένα στο άλλο. Η απάντηση στο «γιατί» έχει δύο εκδοχές: στη μια περίπτωση, την πιο απλή, όταν βλέπουμε ένα αποτέλεσμα ρωτάμε ποια είναι η αιτία. Για να το καταλάβουμε ας σκεφτούμε ότι ένας δικός μας άνθρωπος που πριν λίγο ήταν καλά τώρα βρίσκεται στο νοσοκομείο και θέλουμε να μάθουμε γιατί συνέβη αυτό. Η δεύτερη εκδοχή της ερώτησης «γιατί» είναι όταν ξέρουμε την αιτία και το αποτέλεσμα και θέλουμε να κατανοήσουμε τη σύνδεση, για παράδειγμα ενός φαρμάκου που προλαμβάνει το έμφραγμα του μυοκαρδίου ή ότι τα εσπεριδοειδή προλαμβάνουν το σκορβούτο. Ή για να το πούμε πιο ξεκάθαρα, «ποιος είναι ο μηχανισμός που συνδέει τα εσπεριδοειδή με το σκορβούτο»; Αυτή η αναζήτηση της σύνδεσης της αιτίας με το αποτέλεσμα είναι βασικό ζητούμενο για την επιστήμη όσο και για την καθημερινή ζωή γιατί διαφορετικοί μηχανισμοί έχουν διαφορετικές δράσεις όταν οι συνθήκες αλλάζουν. Εφόσον γνωρίζουμε τον μηχανισμό, (γιατί τα πορτοκάλια περιέχουν βιταμίνη C) μπορούμε και να προλαμβάνουμε το σκορβούτο. Αν δεν γνωρίζαμε τον μηχανισμό τότε μπορεί να δοκιμάζαμε την μπανάνα (που περιέχει 5 φορές λιγότερη συγκέντρωση βιταμίνης C από τα πορτοκάλια). Βλέπουμε λοιπόν ότι η γνώση του μηχανισμού μας βοηθά να λαμβάνουμε αποφάσεις αντί να κάνουμε συνεχώς δοκιμές που πιστεύουμε ότι θα μας οδηγήσουν στο επιθυμητό αποτέλεσμα.

Οι επιστήμονες, σε αυτή η δεύτερη εκδοχή του «γιατί», χρησιμοποιούν τη λέξη «διαμεσολάβηση» (mediation). Όταν διαβάζουμε ότι «το αποτέλεσμα του φαρμάκου X στο έμφραγμα του μυοκαρδίου λειτουργεί ως διαμεσολαβητής στην αρτηριακή πίεση», η συγκεκριμένη πρόταση αναφέρεται ρητά σε ένα αιτιακό μοντέλο. Στην περίπτωσή μας, το φάρμακο X ρίχνει την πίεση και έτσι μειώνει την επίπτωση του εμφράγματος. Αν λοιπόν η υψηλή αρτηριακή πίεση είναι η αιτία του εμφράγματος τότε το φάρμακο X είναι ο διαμεσολαβητής που το προλαμβάνει. Με αυτή τη λογική το αιτιακό μοντέλο για τα εσπεριδοειδή είναι Φρούτα → Βιταμίνη C → Σκορβούτο.

Φυσικά εγείρονται ορισμένα ερωτήματα. Εξηγεί ο διαμεσολαβητής ολόκληρο το φαινόμενο; Το φάρμακο X δρα μόνο στην αρτηριακή πίεση ή έχει και άλλους μηχανισμούς που προκαλούν άλλες δράσεις; Μήπως υπάρχει μηχανισμός placebo effect που διαμεσολαβεί, όπου είναι γνωστό ότι η πίστη του ασθενούς ή του ατόμου στο αποτέλεσμα επιδρά εξίσου αποφασιστικά (στο αποτέλεσμα) όπως το φάρμακο; Χρειάζεται επομένως να ξεχωρίσουμε τα ολικά από τα άμεσα και τα έμμεσα αποτελέσματα. Θα πρέπει να σημειώσουμε ότι τα ολικά και τα άμεσα αποτελέσματα δεν υπόκεινται σε διαμεσολάβηση σε αντίθεση με τα έμμεσα. Ο Pearl πιστεύει ότι τα έμμεσα αποτελέσματα δεν έχουν πρακτικές εφαρμογές γιατί, σε αντίθεση με τα άμεσα αποτελέσματα, δεν μπορούσαν να οριστούν στη γλώσσα των παρεμβάσεων. Η συνειδητοποίηση ότι μπορούν να οριστούν με όρους ιστορικών παραδειγμάτων ήταν για αυτόν αποκαλυπτική αφού έτσι μπορούσαν ασκηθούν εφαρμοστικές πολιτικές. Για να μπορέσουν λοιπόν να ασκηθούν εφαρμοστικές πολιτικές τα έμμεσα αποτελέσματα θα πρέπει να έχουν φτάσει στο επίπεδο 3 της κλίμακας της αιτιότητας ώστε να είναι δυνατή η ποσοτικοποίησή τους¹⁵.

Παρά τις αντιρρήσεις που εγείρονται λόγω την αντιγεγονικής ασάφειας και αινιγματικότητας, ακόμα και ανάμεσα σε ορισμένους που τους τοποθετεί σε ό,τι ονομάζει «αιτιακή επανάσταση», ο Pearl θεωρεί ότι η χρησιμότητα των έμμεσων αποτελεσμάτων είναι εξαιρετικά σημαντική και δίνει ορισμένα παραδείγματα για να στηρίξει τα επιχειρήματά του. Έτσι, σε πολλές περιπτώσεις δεν φάνηκε ότι μια παρέμβαση είχε αποτέλεσμα αλλά η προσεκτική ανάλυση της διαμεσολάβησης εξήγησε γιατί το όφελος παρέμεινε κρυμμένο μέσα στην μελέτη. Αντίθετα, αποκαλύφθηκαν κανόνες που ποσοτικοποιούν τον βαθμό που ένα αποτέλεσμα είναι άμεσο ή έμμεσο ώστε να η διαμεσολάβηση να γίνει ένα εφαρμοστικό εργαλείο για την επιστημονική ανακάλυψη.

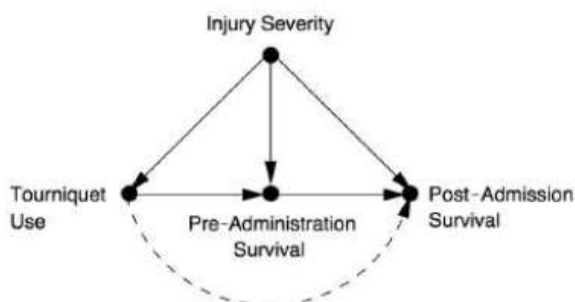
Ο Pearl δίνει αρκετά ιστορικά παραδείγματα ώστε να κατανοήσουμε τη σημαντικότητα του «διαμεσολαβητή». Εμείς θα επιλέξουμε να παρουσιάσουμε ένα από αυτά, την περίπτωση της «ίσχαιμης περιόδου», μιας τεχνικής που είναι γνωστή από ήδη από τον 17^ο αιώνα και χρησιμοποιείται στη χειρουργική για την διακοπή της αιματικής κυκλοφορίας στα άνω και κάτω άκρα.

¹⁵ Επίπεδο 1: «Παρατήρηση - συσχέτιση». Επίπεδο 2: «πράξη – παρέμβαση». Επίπεδο 3: «σχεδιασμός – αντιγεγονικότητα». Για λεπτομέρειες της «κλίμακας της αιτιότητας» βλέπε Pearl 2018 chapter 3

Στον πόλεμο του Ιράκ και του Αφγανιστάν ένας χειρουργός εν ονόματι John Kragh διαπίστωσε ότι υπήρχε ο εξοπλισμός της ισχαιμης περιίδεσης και πως δεν χρησιμοποιείται παρά το γεγονός ότι στρατιώτες κατέφταναν καθημερινά από το πεδίο της μάχης στο νοσοκομείο με σοβαρά τραύματα που απαιτούσαν επέμβαση. Όμως η χρήση της ισχαιμης περιίδεση ήταν ένα αμφιλεγόμενο θέμα, για το πόσο πραγματικά βελτίωνε την υγεία των ασθενών. Ενώ από την μία σταματούσε την αιματική ροή μειώνοντας την αιμορραγία δημιουργώντας αναίμακτο χειρουργικό πεδίο που διευκόλυνε την επέμβαση, από την άλλη, αν παρέμενε πολύ ώρα σε χρήση οδηγούσε σε απώλεια του άκρου ή νευρολογικές βλάβες λόγω της ισχαιμίας και της έντονης πίεσης που ασκούσε στους ιστούς. Η μέθοδος δηλαδή ήταν ευάλωτη σε αυτό που στην ιατρική ονομάζεται «double effect». Έτσι, από τον 2^ο Παγκόσμιο Πόλεμο ως τον πόλεμο του Ιράκ είχε σχεδόν εγκαταλειφτεί και επανέκαμψε για δύο λόγους: οι σοβαροί τραυματισμοί που απαιτούσαν την χρήση ισχαιμης περιίδεσης και ο καλύτερος σχεδιασμός του εξοπλισμού. Ήταν τέτοια η αλλαγή στη χρήση που οι στρατιώτες που έβγαιναν σε αποστολές φορούσαν την ισχαιμη περιίδεση ώστε σε περίπτωση τραυματισμού να σταματήσουν την αιμορραγία. Όμως σε τέτοιες συνθήκες πολέμου είναι δύσκολο να διενεργηθεί μια καλά σχεδιασμένη έρευνα ενώ σε κανονικές συνθήκες οι περιπτώσεις που απαιτούν ισχαιμη περιίδεση είναι λίγες ώστε να εξαχθεί ασφαλές συμπέρασμα. Παρόλα αυτά τα αποτελέσματα της έρευνάς του δημοσιεύτηκαν το 2015 αλλά δεν ήταν αυτά που ο χειρουργός θα περίμενε. Σύμφωνα με τα δεδομένα που συλλέχτηκαν και αναλύθηκαν, η διαφορά στην επιβίωση ανάμεσα σε αυτούς που εφαρμόστηκε η ισχαιμη περιίδεση πριν το νοσοκομείο και σε όσους δεν εφαρμόστηκε ήταν η ίδια. Γιατί όμως βρέθηκαν αυτά τα αποτελέσματα; Η μια πιθανότητα είναι ότι η ισχαιμη περιίδεση δεν βοηθά. Ο Pearl θεωρεί ότι το αποτέλεσμα είναι περίπτωση «μεροληψίας επικύρωσης» (confirmation bias). Δηλαδή, όταν ένας στρατιώτης φέρει την ισχαιμη περιίδεση οι ιατροί και οι συνεργάτες θα πουν ότι «του έσωσε την ζωή» ενώ αν δεν φέρει ισχαιμη περιίδεση δεν θα πουν «η μη εφαρμογή ισχαιμης περιίδεσης του έσωσε τη ζωή». Με άλλα λόγια, δόθηκε μεγαλύτερη προσοχή στην ισχαιμη περιίδεση. Υπάρχει όμως και μια άλλη περίπτωση μεροληψίας που και ο Kragh σημείωσε, ότι τα δεδομένα συλλέχτηκαν μόνο σε όσους στρατιώτες επιβίωσαν τόσο ώστε να φτάσουν μέχρι το νοσοκομείο (Pearl 2018, σελ 312). Έτσι, η βαρύτητα του τραυματισμού είναι ένας συγχυτικός παράγοντας (confounding factor) με τρεις μεταβλητές: τη χρήση ισχαιμης περιίδεσης (θεραπεία), την επιβίωση προ του νοσοκομείου (διαμεσολαβητής), την επιβίωση μετά

το χειρουργείο (έκβαση). Ο χειρουργός, εφόσον μελετούσε όσους πραγματικά επιβίωναν ως το νοσοκομείο, ήταν (ψυχολογικά) προετοιμασμένος για τον διαμεσολαβητή, δηλαδή την επιβίωση προ της άφιξης στο νοσοκομείο. Στην πραγματικότητα απέκλεισε τον έμμεσο δρόμο από την χρήση της ισχαιμης περιίδεσης στην επιβίωση μετά την εισαγωγή στο νοσοκομείο, και υπολόγισε το άμεσο αποτέλεσμα, όπως δείχνει η διακεκομμένη γραμμή (ο Pearl μιλά για «υποθετικό αιτιακό αποτέλεσμα» που δεν υποστηρίζεται από τα δεδομένα)¹⁶. Έτσι το αποτέλεσμα ήταν μηδενικό. Αν λοιπόν η ισχαιμη περιίδεση βοηθά τους στρατιώτες να φτάσουν στο νοσοκομείο τότε είναι μια επιθυμητή παρέμβαση. Όμως τα δεδομένα ούτε επιβεβαιώνουν ούτε απορρίπτουν την υπόθεση. Παρόλα ταύτα, η μελέτη θα είχε πετύχει αν ο Kragh είχε συλλέξει δεδομένα για όσους στρατιώτες δεν επιβίωσαν ως το νοσοκομείο.

¹⁶ Pearl 2018, σχήμα 9.13. Το αιτιακό διάγραμμα της μεθόδου ισχαιμης περιίδεσης. Οι διακεκομμένες γραμμές είναι το υποθετικό αιτιακό αποτέλεσμα (που δεν υποστηρίζεται από τα δεδομένα).



2.6

Οι μηχανισμοί ως οντότητες, δραστηριότητες, οργάνωση

«Ο μηχανισμός ενός φαινομένου αποτελείται από οντότητες και δραστηριότητες που είναι οργανωμένες κατά τέτοιο τρόπο που να είναι υπεύθυνος για αυτό το φαινόμενο» (Illari 2012). Ενώ σχεδόν όλοι οι επιστημονικοί τομείς χρησιμοποιούν μηχανισμούς δεν υπάρχει μια κοινή επιστημονική μέθοδος που παράγει αιτιακές εξηγήσεις, αιτιακά μοντέλα, ή αιτιακούς συμπερασμούς. Στόχος, του εν λόγω ορισμού, είναι να αποκαλυφθούν τα κοινά σημεία και όχι οι διαφορές στους μηχανισμούς που συσκοτίζουν το θέμα. Υπό αυτές τις συνθήκες, είναι σημαντικό να αναγνωρίσουμε ότι τα διαφορετικά επιστημονικά πεδία «μοιράζονται» μεθοδολογικές διαφορές ως προς τη χρήση μηχανισμών για εξήγηση, συμπερασμό, και μοντέλα (Glennan 2005, 462). Αυτό σημαίνει ότι αν δεν υπάρξει μια ευρέως αποδεκτή εφαρμογή σχετικά με τους μηχανισμούς (ο Illari μιλά για «συναίνεση») δεν θα μπορέσει να υπάρξει και μια ευρέως αποδεκτή μηχανιστική προσέγγιση για τη μεταφυσική της αιτιότητας. Αν και η οντολογική εξήγηση είναι σημαντική, δηλαδή η παρουσία ενός αληθινού συστήματος που υπάρχει στη φύση (ένας μηχανισμός) και παράγει τα φαινόμενα είναι απαραίτητη εξηγητική προϋπόθεση, το ίδιο σημαντική είναι μια επιστημική εξήγηση, όπου η περιγραφή του μηχανισμού εξηγεί το πώς προκύπτουν αυτά τα φαινόμενα (Bechtel 2008, 16). Όμως είναι άλλο πράγμα να μιλάμε για την μηχανιστική εξήγηση και άλλο να μιλάμε για τους μηχανισμούς τους ίδιους. Οι μηχανισμοί δεν είναι ούτε κατασκευασμένες δομές ούτε συστήματα, γιατί οι δομές είναι άκαμπτες ενώ τα συστήματα, αν και μπορεί να είναι δυναμικά, δεν έχουν τη σταθερότητα που απαιτείται για να υπάρξει εσωτερική συνοχή.

*

Η τυπική μηχανιστική εξήγηση ξεκινά από την αναγνώριση του φαινομένου που πρέπει να εξηγηθεί, ακολούθως στην ανάλυση των οντοτήτων και των δραστηριοτήτων που σχετίζονται με το φαινόμενο, και τέλος στην οργάνωση των οντοτήτων και των δραστηριοτήτων που παράγουν τα φαινόμενα. Οντότητες μπορεί να είναι οι πλανήτες, τα πρωτόνια. Δραστηριότητες, η κίνηση, η μεταβολή ενέργειας. Οργάνωση μπορεί να είναι αποτελέσματα κατωφλίου, αποτελέσματα ανατροφοδότησης. Επίσης μπορεί να υπάρχει θεωρία υποβάθρου, όπως η θεωρία της

γενικής σχετικότητας για την αστροφυσική, που μπορεί να μην ισχύει για όλους τους μηχανισμούς.

*

Υπάρχει μια γενικότερη συναίνεση όσον αφορά τη σύνθεση των μηχανισμών. Ειδικότερα, για να βρούμε τα συστατικά τους μέρη πρέπει να τους «αποσυνθέσουμε» από ό,τι τους κρατά συνεκτικά δεμένους. Οι μηχανισμοί θεωρείται ότι αποτελούνται από «οντότητες», «μέρη», ή από «συστατικά μέρη» και από «δραστηριότητες», «αλληλεπιδράσεις» και «συστατικές λειτουργίες» που οι οντότητες και τα μέρη πραγματοποιούν. Σε αυτό το σημείο θα πρέπει να είμαστε προσεκτικοί. Η επιστημονική οντολογία δίνει προτεραιότητα στις οντότητες σε σχέση με τις δραστηριότητες και είναι σύνηθες φαινόμενο να αποδίδουμε στα μέρη την εξήγηση του όλου. Αυτό όμως δεν φαίνεται να ανταποκρίνεται στην πραγματικότητα μιας και η αναγωγιστική προσέγγιση, προκειμένου να βρει απαντήσεις στα επιστημονικά ερωτήματα, δεν είναι εφαρμόσιμη σε όλα τα είδη της μηχανιστικής εξήγησης. Επίσης, δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι υπάρχουν φωνές ότι οι δραστηριότητες είναι είδος οντοτήτων ή να αναφέρονται σε κάποιο συγκεκριμένο είδος οντοτήτων (Machamer 2000, 5). Υπάρχουν περιπτώσεις, όπως του διαχωρισμού των γονιδίων, όπου είναι αδύνατη η κατανόηση των μηχανισμών τους χωρίς τα χρωμοσώματα. Δεν πρέπει να ξεχνάμε ότι οι οντότητες δεν είναι σταθερές στον χρόνο όπως στην περίπτωση όπου το mRNA προκύπτει από το DNA προκειμένου να δημιουργηθεί μια πρωτεΐνη. Όμως και οι δραστηριότητες μπορεί να είναι σε τοπικό επίπεδο και ευαίσθητες όπως οι μεταλλάξεις και οι ανασυνδυασμοί που δημιουργούν γένη ιών που δύσκολα μπορούν να εκριζωθούν. Αν υποθέσουμε ότι ένας αγοραστής και ένας πωλητής είναι δύο οντότητες που συζητούν για την τιμή πώλησης ενός προϊόντος μπορεί να καταλήξουν σε συμφωνία. Αν όμως αυτοί οι δύο συζητήσουν για τον καιρό δεν συνεπάγεται ότι θα καταλήξουν σε συμφωνία. Έτσι μπορεί να έχουμε δύο φαινόμενα (προϊόν, καιρός) που προκαλούνται από τις ίδιες οντότητες μέσω διαφορετικών δραστηριοτήτων.

Αν και απαραίτητες τόσο οι οντότητες όσο και οι δραστηριότητες για την παραγωγή του φαινομένου, η εξήγηση διαφορετικών ειδών φαινομένων άλλες φορές δίνουν προτεραιότητα στις οντότητες και άλλες στις δραστηριότητες. Βλέπουμε λοιπόν ότι τα όρια του τι είναι οντότητες και τι δραστηριότητες είτε χάνονται είτε ασαφοποιούνται, είτε συμπλέκονται, είτε περιπλέκονται. Αυτό συνεπάγεται ότι τα

μέρη των μηχανισμών και οι δραστηριότητές τους από μόνα τους δεν μας δίνουν πάντοτε τις εύρωστες επιστημονικές εξηγήσεις που επιθυμούμε.

Η οργάνωση είναι το τελικό στοιχείο της παραγωγής ενός φαινομένου. Μπορεί να έχουμε οντότητες και δραστηριότητες αλλά αυτό δεν σημαίνει ότι η οργάνωσή τους παράγει πάντα τα ίδια αποτελέσματα. Αν τα ίδια συστατικά μέρη οργανωθούν διαφορετικά θα έχουμε και διαφορετικά αποτελέσματα. Επομένως η κατανόηση του τι είναι *οργάνωση* για ένα μηχανισμό είναι ζωτικής σημασίας. Από την άλλη, εγείρεται το ερώτημα αν η *οργάνωση* των οντοτήτων και των δραστηριοτήτων είναι συστατικό μέρος του μηχανισμού και γίνεται ιδιαίτερα εμφανές όταν ερευνούμε βιολογικά φαινόμενα όπου η πολυπλοκότητα των φαινομένων κάνουν δυσδιάκριτες τις οντότητες, τις δραστηριότητες και την οργάνωσή τους. Για παράδειγμα, ορισμένες οντότητες που σχετίζονται με τη διατροφή, την ωρίμανση, τον εκφυλισμό, συμπεριφέρονται διαφορετικά κάτω από ορισμένες συνθήκες, για παράδειγμα την εισβολή ενός ξενιστή, τον κρύο καιρό, από ότι την περίπτωση που οι συνθήκες απουσιάζουν. Όταν έχουμε πυρετό από ένα μικρόβιο ο οργανισμός προσπαθεί να επαναφέρει τη θερμοκρασία στα φυσιολογικά επίπεδα ενώ την ίδια στιγμή προσπαθεί να αντιμετωπίσει το μικρόβιο με μια συγκεκριμένου τύπου οργάνωση. Αν το μικρόβιο έλλειπε θα διατηρούσε την ομοιοστασία του (homeostasis) με μια άλλου τύπου οργάνωση.

Φαίνεται ότι η οργάνωση είναι κάτι ανάλογο με τις αρχικές συνθήκες της νομολογικής εξήγησης. Οι νόμοι, και οι οντότητες που ορίζουν, δεν εξηγούν τίποτα μέχρι οι συνθήκες να διευκρινιστούν, όπως ο νόμος του Νεύτωνα δεν λέει τίποτα μέχρι να οριστούν οι θέσεις και οι ταχύτητες των πλανητών. Οι τρέχουσες συνθήκες (ongoing conditions) είναι απαραίτητες για τη μηχανιστική εξήγηση ώστε να επιτρέψουν στις οντότητες και τις δραστηριότητες να παράξουν το φαινόμενο. Για τον Παρί η οργάνωση έχει εμπειρικό περιεχόμενο, εφόσον αφορά συνθήκες, και μπορεί να συζητηθεί με παραδείγματα, δηλαδή με παραδείγματα στο χώρο και το χρόνο όπως η πρωτεϊνική σύνθεση. Άλλες μορφές οργάνωσης μπορεί να είναι πιο πολύπλοκες όπως τα συστήματα ανατροφοδότησης και ισορροπίας ενώ άλλες μπορεί να απαιτούν ποσοτική περιγραφή μιας δυναμικής οργάνωσης όπως η αιματηρή μέτρηση της αρτηριακής πίεσης σε μια μονάδα Εντατικής Θεραπείας. Παρατηρούμε ότι το φάσμα μιας οργάνωσης οντοτήτων και δραστηριοτήτων που θα εξηγούν ένα φαινόμενο, διαφέρει, γιατί μπορεί οι οντότητες και οι δραστηριότητες να κάνουν η

κάθε μία ένα πράγμα ή να κάνουν μαζί κάτι (προκειμένου να παραχθεί το φαινόμενο). Επομένως, η *οργάνωσή* τους εξαρτάται από τον εμπειρικό κόσμο και τις τρέχουσες συνθήκες και μάλιστα, αυτές οι συνθήκες δεν αφορούν την αρχική ώθηση που θα δοθεί στο μηχανισμό αλλά τη συνεχή τους παρουσία σε όλη τη διαδικασία μέχρι να συμβεί το φαινόμενο.

2.7

Τι δεν είναι ένας μηχανισμός

Στα πλαίσια της προσπάθειάς μας να ανακαλύψουμε τι είναι ένας μηχανισμός, βρισκόμαστε αντιμέτωποι με καταστάσεις που αποκαλούνται μηχανισμοί ενώ στην πραγματικότητα δεν είναι. Αυτές οι καταστάσεις που, κακώς, θεωρούνται μηχανισμοί είναι (Illari 2012):

- Όταν η περιγραφή είναι ατελής: βασικό πρόβλημα είναι η μερική περιγραφή του μηχανισμού για ένα φαινόμενο. Αυτό συμβαίνει γιατί μπορεί να υπάρχουν ξεχωριστοί μηχανισμοί για ένα φαινόμενο, και μπορεί και να μην γνωρίζουμε πόσοι είναι. Μόνο αν γνωρίζουμε τον υποκείμενο μηχανισμό είμαστε σε θέση να τον περιγράψουμε και η ανακάλυψή του είναι μια εξαιρετικά δύσκολη, σταδιακή και μακρά διαδικασία. Φυσικά υπάρχουν περιπτώσεις όπου μια περιγραφή μηχανισμού δεν ξέρουμε αν είναι πλήρης ή μόνο μερική.
- Όταν είναι γενικόλογος: τα μοντέλα στηρίζονται σε υποθέσεις και συνήθως είναι υπερβολικά απλοποιημένα. Επίσης οι υποθέσεις είναι συχνά λανθασμένες. Στις κοινωνικές επιστήμες υποθέτουμε συχνά ότι οι άνθρωποι δεν επικοινωνούν μεταξύ τους, στην οικονομία ότι στηριζόμαστε στην ορθολογικότητα, στη φυσική χρησιμοποιούμε υποθέσεις ισορροπίας. Αυτές οι υποθέσεις μπορεί να χρησιμοποιηθούν για δημιουργία ποσοτικών μοντέλων που εξηγούν παγκόσμια φαινόμενα. Αυτή η ιδεώδης υπόθεση οδηγεί σε μη ακριβή μοντέλα μηχανισμών. Τα συστήματα που περιγράφονται οι παράμετροι που χρησιμοποιούν βρίσκονται σε τέτοια απόσταση που οι ερμηνείες και οι μηχανισμοί που περιγράφονται δεν έχουν τίποτα το φυσικά εύλογο. Κι αν έχουν κάποια αξία ως προγνωστικά εργαλεία ποτέ δεν είμαστε σίγουροι ότι έχουμε στα χέρια μας ένα γνήσιο μηχανισμό. Επομένως, μια γενικόλογη/ιδεώδης περιγραφή του μηχανισμού είναι ένα ζήτημα που προκαλεί σοβαρά προβλήματα, ειδικά αν θέλουμε να διαπιστώσουμε αν η περιγραφή αντιστοιχεί σε κάτι στον κόσμο ή αν έχουμε λόγο να πιστέψουμε ότι αυτές οι περιγραφές είναι κάποιου τύπου φυσικές έννοιες. Έτσι παρατηρούμε ότι τα πράγματα περιπλέκονται ακόμα περισσότερο μιας και ειδικά στην περίπτωση «αν η περιγραφή αντιστοιχεί σε κάτι στον κόσμο» που άπτεται και της φιλοσοφίας της γλώσσας.

- Όταν δεν υπάρχουν δραστηριότητες – το σταματημένο ρολόι του Darden: σύμφωνα με αυτή τη θεώρηση ο μηχανισμός δεν είναι μια δραστηριότητα σε λειτουργία (ενεργής δραστηριότητα – Machamer Darden Craven thesis) αλλά οι οντότητες είναι μεν στη θέση τους αλλά μη λειτουργικές και δεν συνδέονται με τις δραστηριότητες. Όπως στο παράδειγμα της τοποθέτησης μιας μπαταρίας σε ένα ρολόι, έτσι και οι κατάλληλες συνθήκες ενεργοποιούν τους μηχανισμούς και τους κάνουν να δουλέψουν (Darden 2006, 208-1.) Όμως ένα σταματημένο ρολόι δεν είναι πλέον ένας μηχανισμός αλλά ίσως είναι ένας μηχανισμός για να καταγράψουμε ένα αγώνα δρόμου. Εφόσον, για τους MDC, οι μηχανισμοί παράγουν αλλαγές, στην περίπτωση του «σταματημένου ρολογιού» αυτό δεν ισχύει. Επίσης, σε πολλές άλλες περιπτώσεις, όπως στους ομοιοστατικούς μηχανισμούς όπως αυτόν της διατήρησης της θερμοκρασίας του σώματος, υπάρχουν μηχανισμοί και δραστηριότητες που σκοπό έχουν να αποτρέπουν τις αλλαγές. Επομένως, οι μηχανισμοί μπορεί να υπάρχουν για να υποστηρίξουν ή να διατηρούν κάποιου τύπου σταθερή κατάσταση αν και εξακολουθεί να παραμένει υπαρκτή η περίπτωση μηχανισμών χωρίς δραστηριότητα. Όμως θα πρέπει να διαχωρίσουμε την οργάνωση μηχανισμών, όπως συμβαίνει στην στήριξη της οροφής από τις κολώνες του σκελετού εντός κτίσματος (οργάνωση υλικών, δυνάμεων, χωροχρονική τοποθέτηση) από τις δραστηριότητες όπως για παράδειγμα συμβαίνει στους μηχανισμούς ισορροπίας όπου συμμετέχει μια συγκεκριμένη ομάδα οντοτήτων. Εφόσον δεν είμαστε σε θέση να εξακριβώσουμε ότι υπάρχουν μηχανισμοί χωρίς δραστηριότητες, δεν είμαστε σε θέση να απαντήσουμε στο αν μπορούμε να υποβάλλουμε την υπόθεση σε εμπειρική έρευνα.
- Όταν δεν υπάρχει οργάνωση: λέγεται ότι δεν υπάρχουν μηχανισμοί χωρίς οργάνωση. Αυτό όμως δεν μπορούμε να το δεχτούμε χωρίς να γεννηθούν μια σειρά από ερωτήματα. Πως μπορούμε να εξηγήσουμε την κινητική θεωρία των αερίων όταν ξέρουμε ότι τα μόρια κινούνται τυχαία; Αυτό άραγε δεν έρχεται σε αντίθεση με την οργάνωση των οντοτήτων και των δραστηριοτήτων περί των μηχανισμών όσον αφορά τη δημιουργία φαινομένων; Αν, κατά γενική ομολογία, το φαινόμενο της κίνησης των μορίων είναι τυχαίο αποτέλεσμα, θα μπορούσαμε να πούμε ότι η τυχαιότητα είναι μιας μορφής οργάνωσης; Φυσικά τίθεται το θέμα αν η υπόθεση της

τυχαίας κίνησης των αερίων είναι αληθής ή ψευδής. Αν είναι αληθής, τα θεμέλια των μηχανισμών να μεν δεν είναι σταθερά, μπορούν όμως να γίνουν προσπάθειες περιγραφής. Αν όμως η θεωρία της τυχαίας κίνησης είναι ψευδής, τότε δεν μπορούμε να συζητάμε καν για μηχανισμούς.

- Όταν δεν είναι συγκεκριμένοι: για τα μαθηματικά, οι μηχανισμοί είναι κάτι το εντελώς αφηρημένο και περιγράφει θεωρητικές οντότητες ή δομές. Επίσης, οι μηχανισμοί δεν είναι αιτίες και φυσικά δεν χρησιμοποιούνται για την εξαγωγή αιτιακών συμπερασμάτων. Παρόλα αυτά, χρησιμοποιούνται για έλεγχο και πρόβλεψη αλλαγών σε αυτό τον αφηρημένο κόσμο των μαθηματικών ενώ χρησιμοποιούνται και για την εξήγηση των μαθηματικών φαινομένων όπως και για την κατανόηση της παραγωγής τους, των οντοτήτων τους ή των δομών τους. Φυσικά τίθεται το ερώτημα αν οι οντότητες και οι δραστηριότητες πρέπει να είναι κάτι το συμπαγές. Αν ναι, τότε η μαθηματική προσέγγιση δεν θεωρείται μηχανισμός. Ανεξάρτητα πάντως αν θεωρούνται ή όχι μηχανισμοί και τι είδους είναι αυτοί, είναι σαφές ότι δεν υπάρχει αιτιότητα στη μαθηματική κατανόηση του όρου «μηχανισμός».

*

Μέχρι σήμερα έχουν γίνει πολλές προσπάθειες να οριστεί ένας «μηχανισμός». Κάθε μία από αυτές σκόνταφτε στο γεγονός ότι ο ορισμός δεν ήταν τόσο εύρωστος ώστε να συμπεριλάβει όλες τις περιπτώσεις όπου ένας μηχανισμός εμφανιζόταν. Έτσι, για παράδειγμα, οι μηχανισμοί στην αστροφυσική και τα μαθηματικά διαφέρουν, και ως προς τα φαινόμενα που θέλουν να εξηγήσουν και ως προς τη δομή του κάθε «κόσμου» που περιγράφουν. Επίσης, η επιθυμία για ευρεία εφαρμογή των μηχανισμών δεν είναι κοινή θέση μεταξύ των φιλοσόφων. Άλλοι τους θεωρούν χρήσιμους στην ψυχολογία και τις νευροεπιστήμες, και άλλοι οπουδήποτε υπάρχει αιτιότητα. Υπό αυτή τη δεύτερη ευρεία έννοια, αν εξηγήσουμε τους μηχανισμούς μπορούμε να εξηγήσουμε την αιτιότητα.

3 Μηχανισμοί: πλεονεκτήματα και κριτική

3.1 η περίπτωση Russo Williamson

Σύμφωνα με τη Russo Williamson Thesis (2007) (εφεξής *θέση*), για να εδραιώσουμε ένα αιτιακό ισχυρισμό στην ιατρική, χρειάζεται να εδραιώσουμε ότι μια υποθετική αιτία και ένα υποθετικό αποτέλεσμα συσχετίζονται κατάλληλα (στατιστικά) και πως υπάρχει κάποιος μηχανισμός που εξηγεί αυτή τη συσχέτιση. Όμως η *θέση* έρχεται σε αντίθεση με την τρέχουσα αντίληψη της τεκμηριωμένης ιατρικής (EBM) που ασπάζεται σχεδόν καθολικά η ιατρική κοινότητα, η οποία υποστηρίζει ότι το τεκμήριο της συσχέτισης που προέρχεται από RCTs είναι ανώτερο ιεραρχικά από τα άλλα τεκμήρια. Έτσι, στην ιεραρχική πυραμίδα των τεκμηρίων (Βλέπε NICE 2011), οι μηχανισμοί τοποθετούνται στη βάση. Αντίθετα, η *θέση* θεωρεί ότι έχει δύο πλεονεκτήματα σε σχέση με την EBM όσον αφορά τους μηχανισμούς στη γνωσιολογία της αιτιότητας:

α) ισχυρίζεται ότι εξηγεί καλύτερα τον ρόλο των κλινικών μελετών στην αποκάλυψη αιτιακών ισχυρισμών

β) παρέχει μια καλύτερη θεώρηση της εξωτερικής εγκυρότητας (extrapolation)¹⁷

*

Για τη *θέση*, η γνωσιολογία της αιτιότητας στην ιατρική απαιτεί να υπάρχουν ταυτόχρονα και τα δύο τεκμήρια: της στατιστικής συσχέτισης, ανάμεσα στην υποτιθέμενη αιτία και το υποτιθέμενο αποτέλεσμα (θα προκύψει από τις κλινικές δοκιμές) των μηχανισμών, που εξηγεί υπό ποιές περιστάσεις γίνεται η μετάβαση από την υποτιθέμενη αιτία στο υποτιθέμενο αποτέλεσμα και που εξηγεί τη στατιστική συσχέτιση. Φυσικά όπως όλες οι φιλοσοφικές θέσεις, έτσι και αυτή έχει δεχτεί αυστηρή κριτική από πολλούς ερευνητές (βλέπε Williamson 2018, 2).

Η *θέση* απαιτεί την εδραίωση της ύπαρξης μιας συσχέτισης και την ύπαρξη ενός μηχανισμού και όχι το πόσο ισχυρή είναι μια συσχέτιση ή όλες τις λεπτομέρειες του μηχανισμού. Εκτός της ύπαρξης συσχετίσεων και μηχανισμών, η *θέση* ενδιαφέρεται να εδραιώσει αιτιακές σχέσεις, που είναι και η βασική γνωσιολογική

¹⁷ Αναλυτικά για την «εξωτερική εγκυρότητα», σελ 68

της επιδίωξη. Όταν μιλάμε για αιτίες στην ιατρική εννοούμε την αποτελεσματικότητα των φαρμάκων, των ιατρικών μηχανημάτων, των δημόσιων παρεμβάσεων υγείας ή των βλαβών που μπορεί να προκαλέσουν οι παρεμβάσεις. Ακόμα, το τι προκαλεί μια νόσο αφορά την αιτιότητα, τόσο μέσω της θεραπείας όσο και μέσω της πρόληψης. Επομένως, στον γενικότερο όρο «ιατρική» συμπεριλαμβάνουμε όλες τις επιστήμες υγείας όσο και την κλινική ιατρική. Αν και στην ιατρική μάς ενδιαφέρουν οι γενικοί αιτιακοί ισχυρισμοί, η *θέση* ενδιαφέρεται και για μεμονωμένες περιπτώσεις ισχυρισμών.

*

Οι μηχανισμοί, εντός της *θέσης*, γίνονται κατανοητοί ως πολύπλοκα συστήματα μηχανισμών, μηχανιστικές διαδικασίες, ή συνδυασμούς αυτών. Εντός αυτού του πολύπλοκου συστήματος μηχανισμών (για παράδειγμα η καρδιά ως αντλία αίματος), υπάρχουν «οντότητες» και «δραστηριότητες» που είναι οργανωμένες κατά τέτοιο τρόπο που είναι υπεύθυνες για την κυκλοφορία του αίματος. Περίπτωση μηχανιστικής διαδικασίας είναι ο τεχνητός βηματοδότης της καρδιάς όπου υπάρχει χωροχρονική συνεχόμενη διαδικασία, από την παραγωγή του ηλεκτρικού σήματος του βηματοδότη ως το σημείο επαφής του καλωδίου στους ιστούς της καρδιάς. Ο συνδυασμός και των δύο είναι η τρίτη περίπτωση που αναφέραμε.

*

Για να θεωρήσουμε ότι ένας αιτιακός ισχυρισμός έχει «εδραιωθεί» πρέπει τα τεκμήρια να ισχύουν. Επίσης, δεν φτάνει να πιστέψουμε ότι τα τεκμήρια ισχύουν αλλά και ότι δεν θα κλονιστούν στο μέλλον από νέα. Όμως, το ότι ένας ισχυρισμός είναι εδραιωμένος από τα τεκμήρια, αφήνει ανοιχτό το ερώτημα του «τι συνιστά τεκμήριο;» (βλέπε και κεφ 1.2). Τεκμήριο μπορεί να είναι η γνώση κάποιου, η πίστη του ή ο βαθμός πίστης, που απέκτησε από την παρατήρηση, την πληροφορία, ή ό,τι του παρέχει η λογική (Williamson 2015). Αυτό που αξίζει να σημειώσουμε δεν είναι τελικά το τι συνιστά τεκμήριο αλλά το ποια τεκμήρια είναι αληθή και ποια όχι¹⁸. Αυτό έχει συνέπειες ως προς το αν η τεκμηρίωση είναι δρούσα/ενεργής. Αν το τεκμήριο συνίσταται από προτάσεις που παρέχει η λογική, η εδραίωση ενός

¹⁸ Στην ιατρική έχουμε ένα πλήθος τεκμηρίων που ελέγχονται για την αλήθεια, η οποία δεν λαμβάνεται εξ ορισμού. Επομένως, το «τεκμήριο και αλήθεια» δεν ισχύει μέχρις ότου διαπιστωθεί η αλήθεια του (μέσω πειραματικής αναπαραγωγής, στατιστικής ισχύος, παρατήρησης, μηχανισμού κα)

ισχυρισμού δεν συνεπάγεται ότι είναι και αληθής γιατί δεν είναι όλες οι λογικές συνεπαγωγές (grants) απαραίτητα αληθείς¹⁹. Πρέπει, ακόμα, να έχουμε κατά νου ότι η λογικότητα των σκέψεων δεν εμφανίζεται σε όλους στον ίδιο βαθμό ακόμα και στην ευτυχή αλλά σπάνια σύμπτωση που έχουν την ίδια πληροφορία, την ίδια παρατηρησιακή ικανότητα, τα ίδια τεκμήρια²⁰. Πάντως είναι σημαντικό να διακρίνουμε το «πιστεύω» από το «έχει εδραιωθεί» ή «είναι τεκμηριωμένο». Κάτι μπορεί να πιστεύουμε ότι γνωρίζουμε αλλά να μην είναι αληθές. Αντίθετα, για την επιστήμη, η γνώση συνεπάγεται αλήθεια έστω κι αν πολλές φορές παίρνει τη μορφή πιθανοτήτων, έστω, και αν η προηγούμενη επιστημονική «αλήθεια» ανατρέπεται από την νέα. Τα τεκμήρια είναι στην ουσία ένα ανάχωμα στην αβεβαιότητα του τρόπου που «πιστεύω» κάτι (μέσα από πληροφορίες που άντλησα, από παρατηρήσεις που έκανα, ή ακόμα, από μια λογική σειρά σκέψεων). Έτσι θα παρατηρήσουμε ότι όταν οι ερευνητές κάνουν ορθές υποθέσεις λένε ότι «τεκμηρίωσαν» ή ότι «έχουν εδραιώσει» και όχι ότι «γνωρίζουν». Αυτή τη διαδικασία ο Williamson (2015) την ονομάζει γεγονοτική (factive). Μια διαδικασία δηλαδή εδραίωσης ισχυρισμών που είναι ζώσα, που είναι σε κίνηση, που δεν έχει οριστικοποιηθεί, αλλά παραμένει η μόνη ανοιχτή πύλη από όπου θα εισέλθει η αλήθεια, ο αντικειμενικός δηλαδή στόχος της επιστήμης.

Η αναζήτηση της αλήθειας μέσω της εδραίωσης ισχυρισμών (γεγονοτικών ή μη) βασισμένων σε τεκμήρια απαιτεί υψηλά γνωσιολογικά κριτήρια. Συγκεκριμένα, το να εδραιώσουμε αιτιακούς ισχυρισμούς θα πρέπει να το διακρίνουμε από τις δράσεις σύμφωνα με τις οποίες οι αιτιακοί ισχυρισμοί είναι προληπτικά μέτρα: σε ορισμένες περιπτώσεις όπου τα προτεινόμενα υγειονομικά μέτρα έχουν χαμηλό κόστος ή αν αφήσουμε τον πληθυσμό χωρίς μέτρα θα υπάρξει υψηλό κόστος, είναι ίσως σωστό να ξεκινήσουν τα μέτρα ακόμα και αν δεν έχουμε εδραιωμένη την αποτελεσματικότητα των παρεμβάσεων, ώστε να αποκομίσουμε τα οφέλη όταν αυτά καταλήξουν να είναι αποτελεσματικά.

¹⁹ Είναι γνωστό στην παραγωγική λογική ότι ένα επιχείρημα μπορεί να είναι έγκυρο αλλά μη ορθό, δηλαδή οι προκείμενες να είναι ψευδείς αλλά το συμπέρασμα ορθό.

²⁰ Αυτό θυμίζει τους υποκειμενικούς βαθμούς ορθολογικής πίστης. Ο μπειζιανισμός ανέδειξε το πρόβλημα ότι, δεν είναι παράλογο διαφορετικά άτομα να εκφράζουν διαφορετικούς βαθμούς πίστης παρά τα ίδια τεκμήρια που μπορεί να έχουν στη διάθεσή τους. Στην πραγματικότητα, σπάνια τα διαφορετικά ορθολογικά άτομα έχουν τα ίδια τεκμήρια στη διάθεσή τους ώστε να εκφράσουν τους ίδιους βαθμούς βεβαιότητας ή πιθανότητας.

Σύμφωνα με την επιστημολογία της *θέσης*, για να εδραιωθεί αιτιότητα χρειάζεται η «κατάλληλη συσχέτιση». Στην περίπτωση μας, σημαίνει, «πιθανοκρατικά εξαρτώμενη από πιθανούς συγχυτές». Για να το κατανοήσουμε καλύτερα ας σκεφτούμε το εξής: αν το A είναι η αιτία του B, και το C είναι ο συγχυτής (ή ομάδα συγχυτών) που επηρεάζει το A και το B ώστε αυτά τα δύο να εμφανίζονται πάντα μαζί, τότε ο συγχυτής C είναι η κοινή αιτία του A και του B. Άρα, το A και το B είναι πιθανοκρατικά εξαρτώμενο από το C. Επομένως, η εξάρτηση θα πρέπει να εδραιωθεί για δυνητικούς συγχυτές ώστε να το αποτέλεσμα B να μην αποδίδεται ψευδώς στην υποτιθέμενη αιτία A αλλά στην συγχυτή C.

Η συσχέτιση είναι απαραίτητη για δύο λόγους. Πρώτον, γιατί απαιτεί να εδραιώσουμε μια πιθανοκρατική εξάρτηση που προέρχεται από την κατανομή που δημιουργούν τα δεδομένα που συλλέξαμε και όχι από την έκβαση που παρατηρήσαμε γιατί η μέθοδος δειγματοληψίας μπορεί να υποσκάπτουν την παρατηρηθήσα συσχέτιση σε σχέση με τον πληθυσμό εν γένει. Δεύτερον, απαιτεί να λάβουμε υπόψιν όλους τους δυνητικούς παράγοντες, που μπορεί να είναι πολλοί.

Η *θέση* ισχυρίζεται ότι πρέπει να εδραιώσουμε και τη συσχέτιση και τον μηχανισμό για δύο λόγους: μια συσχέτιση δεν συνεπάγεται απαραίτητα αιτιότητα και η αιτιότητα δεν συνεπάγεται απαραίτητα μηχανισμό. Αν όμως είναι έτσι, σε μερικές περιπτώσεις, δεν μπορούμε να εδραιώσουμε συσχετίσεις και μηχανισμούς. Στην περίπτωση του «υπερκαθορισμού»²¹ δεν έχουμε πραγματική συσχέτιση επειδή η αιτία δεν αυξάνει την πιθανότητα του αποτελέσματος γιατί θα συνέβαινε ούτως ή άλλως. Μια λύση θα ήταν η αντιγεγονική συσχέτιση, δηλαδή, αν η αιτία έλλειπε το αποτέλεσμα δεν θα συνέβαινε. Αυτό όμως θα σήμαινε ότι για κάθε αιτιακό ισχυρισμό θα έπρεπε να εδραιώσουμε αντιγεγονική συσχέτιση και όχι μια πραγματική συσχέτιση. Έτσι εμφανίζονται δύο αιτίες, η αιτία που αναζητούμε και η αντιγεγονική αιτία, οι οποίες είναι αμοιβαία αποκλειόμενες, και είναι αδύνατο να αποκλείσουμε την μία και να επιτρέψουμε στην άλλη να εδραιώσει συσχετίσεις.

²¹ Μιλάμε για «υπερκαθορισμό» όταν ένα άπαξ παρατηρημένο αποτέλεσμα μπορεί να αποδοθεί σε πολλές αιτίες, η κάθε μια από τις οποίες είναι επαρκής για να προκαλέσει το αποτέλεσμα. Ήτοι, ότι υπάρχουν περισσότερες αιτίες από αυτές που χρειάζονται για να προκληθεί το αποτέλεσμα. Για τη φιλοσοφία της επιστήμης αυτό σημαίνει ότι είναι διαθέσιμα περισσότερα τεκμήρια από όσα χρειάζονται για να δικαιολογηθεί στο συμπέρασμα. Ο υπερκαθορισμός είναι το αντίθετο του «υποκαθορισμού», στον οποίο υποκαθορισμό, ο αριθμός ή η δύναμη των αιτιών δεν είναι επαρκής για να συμβεί ένα αποτέλεσμα ή ένα φαινόμενο.

<https://en.wikipedia.org/wiki/Overdetermination> (τελευταία επίσκεψη 15-5-2020).

Όταν δεν υπάρχει η αιτία και το αποτέλεσμα, δεν υπάρχει και σύνδεση με ένα πραγματικό μηχανισμό. Εδώ κάποιος αναμένει αντιγεγονικό μηχανισμό. Ας σκεφτούμε ότι η αιτία και το αποτέλεσμα απουσιάζουν, πχ η αποτυχία θεραπείας προκαλεί καρδιακή παύση. Αν τα πράγματα ήταν διαφορετικά και χορηγούνταν η θεραπεία τότε η καρδιά θα κτυπούσε, επειδή θεωρούμε ότι υπάρχει κάποιος μηχανισμός (αντιγεγονικός) που θα επέφερε το προσδοκώμενο αποτέλεσμα. Άρα, θα σκεφτόταν κάποιος, οφείλουμε να εδραιώσουμε την ύπαρξη ενός αντιγεγονικού μηχανισμού για κάθε αιτιακό ισχυρισμό και όχι ένα πραγματικό μηχανισμό. Αυτό όμως δεν φαίνεται να δουλεύει στην πράξη γιατί σε άλλες περιπτώσεις (αιτίες – αποτελέσματος) είναι απών ο αντιγεγονικός μηχανισμός ενώ σε άλλες όχι. Ας υποθέσουμε ότι η αποτυχία θεραπείας προκαλεί θρόμβωση ενός αγγείου. Το ότι η αιτία απουσιάζει σημαίνει ότι αποκλείει την ύπαρξη μηχανισμού, αλλά το αποτέλεσμα αποκλείει τον μηχανισμό στην παρατηρημένη περίπτωση. Δηλαδή, η χορήγηση θεραπείας προκαλεί την απουσία θρόμβου στο αγγείο (Williamson 2018, 6).

Στην πράξη δεν είναι τόσο δύσκολο να εδραιωθεί η αιτιότητα. Το δύσκολο είναι να εδραιωθούν ταυτόχρονα και η συσχέτιση και ο μηχανισμός ακόμα και αν εισάγουμε αντιγεγονικές συσχετίσεις και μηχανισμούς. Επομένως, σε ορισμένες περιπτώσεις όπως του υπερκαθορισμού ή της αιτιότητας ανάμεσα σε «απουσίες» αιτιών ίσως δεν υπάρχει η ανάγκη να εδραιωθεί ταυτόχρονα η συσχέτιση και ο μηχανισμός²².

Ο Williamson (2018, κεφ 1.2) υποστηρίζει ότι μπορούμε με πολλούς τρόπους να εξηγήσουμε μια συσχέτιση και πως έχουμε σοβαρούς λόγους να αμφιβάλλουμε ότι υπάρχει γνήσια συσχέτιση που θα μπορούσε υποθετικά να αποκαλύψει αιτιακές σχέσεις. Έτσι για παράδειγμα, ένας συγχυτής C (που δεν έχει ελεγχθεί) μπορεί να είναι η αιτία και του A και του B, ενώ το δείγμα να είναι πολύ μικρό. Επιπλέον, μπορεί να υπάρχει γνήσια συσχέτιση αλλά να μην υπάρχει αιτιότητα όπως στις σημασιολογικές σχέσεις, για παράδειγμα ανάμεσα στους όρους *φθισίαση* και *φυματίωση* που έχουν το ίδιο νόημα. Για αυτό το λόγο, και στην περίπτωση που δεν υπάρχει γνήσια συσχέτιση αλλά και στην περίπτωση που υπάρχει, δεν μπορούμε να πούμε ότι το A είναι η αιτία του B, πράγμα που σημαίνει ότι, τόσο στην

²² Για την «αιτιότητα μέσω απουσίας» βλέπε και σελ 33

παρατηρηθήσα συσχέτιση όσο και στην εδραιωμένη δεν μας βοηθά να εκτιμήσουμε αιτιακές σχέσεις. Αντίθετα, τα προβλήματα τα θεραπεύει το τεκμήριο των μηχανισμών γιατί βοηθά να βρούμε την κατεύθυνση της αιτιότητας (A προς B ή B προς A), ποιοι παράγοντες είναι συγχυτές ή αν οι μετρήσεις των μεταβλητών A και B αυξάνονται μέσα στο χρόνο για λόγους που είναι ανεξάρτητοι μεταξύ των μεταβλητών A και B. Παρότι δεν είναι εύκολο να εδραιώσουμε συσχέτιση, είναι απολύτως απαραίτητος ο συνδυασμός με το τεκμήριο του μηχανισμού ώστε να εξηγηθεί η συσχέτιση. Επομένως, η εδραίωση συσχετίσεων απαιτεί εδραίωση μηχανισμών.

Για να κατανοήσουμε το ζήτημα της αναγκαιότητας και των δύο, ας σκεφτούμε το παράδειγμα αν η χρήση κινητού τηλεφώνου προκαλεί καρκίνο. Αν και βρέθηκε στατιστική συσχέτιση, που αποδόθηκε στον μεγάλο χρόνο ομιλίας, εντούτοις η αδυναμία εύρεσης κάποιου μηχανισμού που εξηγεί τη συσχέτιση, δεν εδραίωσε αιτιακή σχέση ούτε την απέρριψε και το φαινόμενο (σχέση κινητού – καρκίνου) θεωρήθηκε ότι οφείλεται σε τυχαία γεγονότα ή σε μεροληψία (IARC, 2013, 5-6). Για τον Williamson, η προσέγγιση απαντά πιο πειστικά στο ζήτημα της επιστημολογίας της αιτιότητας παρά ο αντίπαλός της, η EBM.

3.2

Μηχανισμοί και συσχέτιση

Μόνο το γεγονός ότι η *θέση* συγκρούεται με την EBM είναι λόγος αμφισβήτησης της αξιοπιστίας της. Όμως και ο ίδιος ο ορισμός της EBM είναι αμφισβητήσιμος. Όταν ο Sackett (1996) μιλά για «ευσυνείδητη, ρητή και συνετή χρήση των διαθέσιμων καλύτερων τεκμηρίων για τη λήψη αποφάσεων σχετικά με τη φροντίδα ασθενών» ήδη αφήνει πολλά περιθώρια κριτικής. Όμως ο διακηρυγμένος στόχος του Sackett πολλάκις απέχει από την τρέχουσα πρακτική της EBM η οποία δίνει βαρύτητα κυρίως στα μέσα που μετέρχεται για να τον ικανοποιήσει παρά στον ίδιο τον στόχο. Για τον Williamson (2018, κεφ 1.3) η EBM δεν πετυχαίνει τον ιδρυτικό της στόχο αλλά εφαρμόζει ιεραρχίες για να εκτιμήσει τεκμήρια και αυτά τα τεκμήρια τείνουν να ευνοήσουν κλινικές μελέτες και στατιστικές αναλύσεις αυτών των μελετών σε βάρος άλλων μορφών τεκμηρίων.

Αντίθετα, τα τεκμήρια που λαμβάνονται με άλλα μέσα, εκτός κλινικών μελετών, βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας όσον αφορά την τεκμηριακή τους αξία (SUNY, 2004). Έτσι παρατηρείται το εξής περίεργο φαινόμενο. Αν και οι μελέτες σε ζώα αλλά και η έρευνα στο εργαστήριο μπορούν υπό δεδομένες συνθήκες να μας παρέχουν μηχανισμούς υψηλής τεκμηριακής αξίας, βρίσκονται πιο χαμηλά στην ιεραρχική πυραμίδα της EBM από τις γνώμες και τις ιδέες και πολύ πιο χαμηλά από τις κλινικές μελέτες ή τις μετα-αναλύσεις. Την ίδια τεκμηριακή θέση δίνουν στο OCEBM ενώ στο GRADE system τείνουν να αγνοούν εντελώς τα μη κλινικά τεκμήρια όπως αυτά των μηχανισμών (Guyatt at all, 2011, fig. 2).

Η σύγχρονη τεκμηριωμένη ιατρική θεωρεί τα μη κλινικά τεκμήρια των μηχανισμών ως μη σχετικά με τη διαδικασία αξιολόγησης των τεκμηρίων ή ως κατώτερα σε σχέση με τις κλινικές μελέτες και τις αναλύσεις τους. Μέσα σε αυτό το περιβάλλον, τα τεκμήρια των μηχανισμών υποτιμούνται ως προς την αξία τους και φυσικά οι υποστηρικτές των μηχανισμών δέχονται έντονη κριτική ή υποτιμούνται σε σχέση με τις τυχαιοποιημένες μελέτες (RCTs) όπου τα τεκμήρια της συσχέτισης και της στατιστικής ανάλυσης θεωρούνται ανώτερα. Σε απάντηση, για την προτεραιοποίηση του τεκμηρίου της συσχέτισης έναντι του τεκμηρίου των μηχανισμών, ο Clarke (2014) πρότεινε το δικό του σχήμα όπου και τα δύο τεκμήρια

ξεκινούν από την ίδια αφετηρία ώστε να είμαστε σε θέση να ισχυριστούμε πως το A προκαλεί το B και όχι ότι απλά συσχετίζονται.

*

Κάθε τεκμήριο όμως που αποκαλύπτει συσχέτιση ανάμεσα σε μια υποτιθέμενη αιτία A και ένα υποτιθέμενο αποτέλεσμα B δεν συνεπάγεται ότι έχει την ίδια τεκμηριακή αξία (ως προς την ποιότητα) αλλά και ως προς την κατεύθυνση (A προς B ή B προς A). Επομένως υπάρχει απόλυτη ανάγκη να διευκρινιστούν και να προσδιοριστούν όλα τα τεκμήρια ώστε να εξάγουμε ασφαλή συμπεράσματα από τις συσχετίσεις. Αλλά και για το τεκμήριο των μηχανισμών θα πρέπει να είναι σαφώς προσδιορισμένο για να εκτιμηθεί η έκταση που επιβεβαιώνει ένα μηχανιστικό ισχυρισμό. Εφόσον αυτές οι δύο προϋποθέσεις ικανοποιούνται τότε θα μπορούσαμε να πούμε ότι τα τεκμήρια υποστηρίζουν ισχυρισμούς συσχετίσεων και ισχυρισμούς μηχανισμών. Τότε μόνο μπορούμε να πούμε ότι είναι εδραιωμένος ένας αιτιακός ισχυρισμός. Αυτή όμως τη θέση την αρνείται η σύγχρονη EBM.

Για τον Williamson (2018) το τεκμήριο των μηχανισμών είναι ένα είδος προαπαιτούμενου για το τεκμήριο της συσχέτισης. Με λίγα λόγια, δεν μπορούμε να μιλήσουμε για αιτιότητα μόνο με συσχέτιση αν δεν αποκαλυφθεί ένας υποκείμενος μηχανισμός. Επιπλέον, οι μηχανισμοί εξηγούν καλύτερα τη διαδικασία της «εξωτερικής εγκυρότητας» ώστε να είναι εφαρμόσιμη μια θεραπεία από την ομάδα «πηγή» στον πληθυσμό «στόχο». Επομένως, εφόσον τα επιχειρήματα ευσταθούν, η EBM αποτυγχάνει να μας παρέχει μια επαρκή επιστημολογία της αιτιότητας. Παρόλα ταύτα κρατά μια ισόρροπη θέση απέναντι στην EBM χωρίς να ισχυρίζεται ότι όλη η επιστημονική της λογική είναι αίολη γιατί έχει οδηγήσει σε αξιοσημείωτες προόδους στην ιατρική. Απλά οι προσθήκη των μηχανισμών στην EBM (EBM+) προσφέρουν μια καλύτερη προσέγγιση στο οικοδόμημα των τεκμηρίων για δύο λόγους: α) εκτιμά όλα τα τεκμήρια όχι μόνο αυτά που προέρχονται από τις κλινικές μελέτες, β) θεωρεί το τεκμήριο των μηχανισμών ισότιμο με της συσχέτισης και όχι κατώτερο, και έτσι εδραιώνεται πιο καλά η αποτελεσματικότητα μιας θεραπείας.

Στις μέρες μας, η EBM φαίνεται να έχει απομακρυνθεί από τους σκοπούς της ιδρυτικής της διακήρυξης του 1992 εφόσον δεν αξιοποιεί όλα τα διαθέσιμα τεκμήρια αλλά προτιμά μια «μονιστική» αντίληψη περί αιτιότητας στην ιατρική, μιας

αιτιότητας μέσω στατιστικών συσχετίσεων που προέρχονται αποκλειστικά από κλινικές μελέτες. Οι μηχανισμοί αντίθετα διευρύνουν την αιτιακή προσέγγιση.

*

Ο Williamson (2018) θεωρεί ότι η *θέση* για τους μηχανισμούς εξηγεί πολύ πιο αποτελεσματικά το ρόλο των κλινικών μελετών στην εδραίωση αιτιακών ισχυρισμών ενώ η EBM δεν μπορεί να το κάνει, εκτός μόνο από ορισμένες περιπτώσεις κλινικών μελετών. Αντίθετα, σε κάποιες άλλες, οι τυχαιοποιημένες μελέτες δεν είναι απαραίτητες για να εδραιωθούν αιτιακοί ισχυρισμοί ενώ σε άλλες περιπτώσεις επισκιάζονται από τα τεκμήρια των μηχανισμών.

Για τον Howick (2011b), οι συγκριτικές κλινικές μελέτες αρκούν για να λάβουμε αποφάσεις και είναι συμβατές με την τρέχουσα EBM. Ως παραδείγματα αναφέρει τη γενική αναισθησία, τη χρήση ασπιρίνης για αναλγησία και την εγκεφαλική διέγερση για θεραπεία προχωρημένου πάρκινσον, όπου δεν γνωρίζουμε τους μηχανισμούς με αποτέλεσμα η *θέση* να αμφισβητείται. Για τον Williamson, δεν συνεπάγεται ότι οι κλινικές μελέτες πραγματικά εδραιώνουν αιτιακές σχέσεις γιατί και πριν την εποχή της EBM γνωρίζαμε την αποτελεσματικότητα, για παράδειγμα της γενικής αναισθησίας, χωρίς να γίνουν συστηματικές συγκριτικές μελέτες. Είναι φανερό ότι δεν θέλει να απορρίψει τις συγκριτικές μελέτες εν γένει ως μη υποβοηθητικές αλλά να προσθέσει τους μηχανισμούς ως βασική παράμετρο αποκάλυψης αιτιακών ισχυρισμών. Από μόνοι τους, οι μηχανισμοί ή οι συσχετίσεις, δεν είναι ικανοί να υποστηρίξουν ή να υποσκάψουν αιτιακούς ισχυρισμούς και αυτός είναι ο λόγος που τοποθετούνται στο ίδιο επίπεδο (*alongside*) ως προς την τεκμηριακή τους αξία ενώ μέχρι σήμερα αυτό δεν γινόταν.

Όλη η συλλογιστική του Williamson (2018, κεφ 2.1) διατυπώνεται σαν ένα «επιχείρημα» όπου οι προκείμενες περιέχουν κλινικές μελέτες, δεδομένα, συσχετίσεις και που τελικά οδηγούν στο συμπέρασμα ότι πρέπει να υπάρχει κάποιος μηχανισμός που εξηγεί αυτή τη συσχέτιση. Όμως δεν συνεπάγεται ότι βρήκαμε και τον μηχανισμό αλλά ότι υπάρχει «κάποιος» μηχανισμός που συνδέει την αιτία με το αποτέλεσμα και εξηγεί τη συσχέτιση. Εδώ πρέπει να σημειώσουμε ότι το επιχείρημα είναι επαγωγικό πράγμα που σημαίνει ότι οι προκείμενες δεν εγγυώνται απαραίτητα το συμπέρασμα.

Παρόλα ταύτα, ναι μεν οι κλινικές μελέτες δεν ρίχνουν φώς στις λεπτομέρειες των μηχανισμών αλλά μπορούν να παρέχουν τεκμήρια για την ύπαρξή τους. Εφόσον όλα συνηγορούν υπέρ της εδραιωμένης συσχέτισης και έχουν αποκλειστεί συμπτώσεις, μεροληψία ή συγχυτές, τότε είμαστε σε θέση να συμπεράνουμε ότι υπάρχει σχέση αιτίας – αποτελέσματος και όχι απλή συσχέτιση. Η άποψη μοιάζει με υπαναχώρηση υπέρ των κλινικών μελετών με την απαραίτητη προσθήκη μηχανισμών ως εγγυητή της αποκάλυψης αιτιότητας. Ο Williamson θεωρεί ότι τα αντιπαραδείγματα του Howick (2011b, κεφ 10) περί «ειρωνικών αιτιακών συμπερασμάτων», όταν χρησιμοποιούμε μόνο το τεκμήριο των μηχανισμών, είναι συμβατά με τη *θέση* και πως δεν υπάρχει αντίφαση ή ένταση μεταξύ συσχέτισης και μηχανισμού. Παρόλα ταύτα υπάρχει διακριτότητα, τόσο ανάμεσα στα τεκμήρια της συσχέτισης και τους μηχανισμούς, όσο και ανάμεσα στις κλινικές μελέτες και τα τεκμήρια που αποκτώνται με άλλα μέσα. Όμως δεν σημαίνει ότι οι κλινικές μελέτες δίνουν μόνο τεκμήρια συσχέτισης και η *θέση* μόνο τεκμήρια από άλλα μέσα.

Σε αυτό το σημείο οφείλουμε να είμαστε προσεκτικοί. Η *θέση* για τον Williamson, απαιτεί δύο διαφορετικά είδη «συνδεόμενων» τεκμηρίων, τη συσχέτιση και τους μηχανισμούς. Δηλαδή, δεν απαιτεί δύο ανεξάρτητες πηγές τεκμηρίων, για παράδειγμα τεκμήρια από κλινικές μελέτες και τεκμήρια από μη κλινικές μελέτες. Παρά τις εννοιολογικές διευκρινήσεις, στην πράξη είναι πολύ δύσκολο να οριοθετήσουμε τις συνθήκες που θα μας οδηγήσουν σε ασφαλές αιτιακό συμπέρασμα. Με λίγα λόγια, θα πρέπει πρώτα να έχουμε ικανοποιήσει το τυπικό μέρος των τεκμηρίων και μετά να αποφαινόμαστε για αιτιακά φαινόμενα.

*

Σε ορισμένες περιπτώσεις οι τυχαιοποιημένες μελέτες δεν απαιτούνται για να εδραιώσουμε αιτιακούς ισχυρισμούς. Είναι γνωστό το άρθρο (Smith and Pell 2003, 1459) όπου μελετούν την αποτελεσματικότητα του αλεξίπτωτου στην πρόληψη του τραύματος και πως δεν έχει τύχει μέχρι σήμερα ελέγχου μέσω RCTs προτείνοντας να διενεργηθεί τυχαιοποιημένη, διπλή τυφλή, placebo controlled μελέτη για τα αλεξίπτωτα! Επικρίνοντας ειρωνικά τους υποστηρικτές της EBM, λένε ότι δεν λαμβάνουν υπόψιν δεδομένα που προέρχονται μόνο από παρατηρήσεις. Και πράγματι, αν σκεφτούμε στη βάση της EBM, τα αλεξίπτωτα δεν έχουν αποδείξει την αποτελεσματικότητά τους εφόσον δεν έχουν γίνει συστηματικές ελεγχόμενες

τυχαιοποιημένες μελέτες που βρίσκονται στην κορυφή της πυραμίδας τεκμηριακής αξίας (evidence hierarchy). Αντίθετα άλλα τεκμήρια που βρίσκονται στη βάση της πυραμίδας, όπως ο βαρυντικός μηχανισμός, μπορούν να εδραιώσουν αιτιότητα χωρίς την παρουσία κλινικών μελετών και συσχετίσεων. Επομένως, ένας ισχυρός μηχανισμός, πλήθος παρατηρήσεων, ακόμα και μη συστηματικές, είναι σε θέση να εδραιώσουν αιτιακές σχέσεις αλλά και να εδραιώσουν συσχετίσεις²³. Την ίδια λογική ακολουθεί το παράδειγμα του Worrall (2007) όπου η χρήση εξωσωματικής κυκλοφορίας (ECMO) στα πρόωρα νεογνά βελτίωσε τη θνητότητα (μέσω παρατηρησιακών μελετών υπήρξε αύξηση επιβίωσης από 20% στο 80%- Bartlett et al., 1982) και πως δεν χρειάζονταν να γίνουν τυχαιοποιημένες μελέτες όπου τελικά έθεσαν σε κίνδυνο τα νεογνά και κάποια από αυτά πέθαναν γιατί θεωρήθηκε ότι η παρατηρήσεις δεν μπορούσαν να εδραιώσουν αιτιακούς ισχυρισμούς. Ακόμα κι έτσι, ως πρόσφατα, υποστηριζόταν ότι στις περιπτώσεις ECMO είναι απαραίτητα τα τεκμήρια που προέρχονται από τυχαιοποιημένες μελέτες (Mugford 2010), ενώ για τον Worrall είναι περιττές γιατί τα άλλα τεκμήρια είναι πιο ισχυρά. Το συμπέρασμα του Worrall υποστηρίζει και η θέση εφόσον πριν την πρώτη τυχαιοποιημένη μελέτη τα παρατηρησιακά τεκμήρια αρκούσαν για τη λήψη αποφάσεων. Όπως και στην περίπτωση του αλεξιπτώτου, όπου υπήρχε ισχυρός μηχανισμός (βαρύτητα) που καθιστούσαν την τυχαιοποίηση μη απαραίτητη, έτσι και στην περίπτωση του ECMO υπάρχει μηχανισμός (τεχνητή οξυγόνωση αίματος) που εξηγεί γιατί η θνητότητα πέφτει τόσο πολύ.

Αν και δεν εξαντλούνται τα παραδείγματα όπου υπάρχει αιτιότητα χωρίς τυχαιοποίηση, η συλλογιστική του Williamson (2018) διατυπώνεται με διαφορετικό τρόπο. Το επιχείρημα δεν μας οδηγεί, όπως αναφέραμε, στο συμπέρασμα ότι «πρέπει να υπάρχει κάποιος μηχανισμός που εξηγεί τη συσχέτιση» αλλά στο συμπέρασμα ότι «υπάρχει γνήσια συσχέτιση» εφόσον στις προκείμενες εδραιώθηκε ο μηχανισμός (ύπαρξη μεγάλων παρατηρησιακών μελετών, στην ίδια κατεύθυνση, αποκλεισμός τυχαίου κ.α (σελ 17). Επομένως, η παρατήρηση μαζί με τους μηχανισμούς μπορούν να εδραιώσουν συσχετίσεις, άρα να μας αποκαλύψουν αιτιότητα.

²³ Αυτή η άποψη μοιάζει με την «αντιγεγονική αιτιότητα» όπου λέμε «αν δεν φορούσαμε αλεξιπτωτο θα είχαμε υποστεί σοβαρό τραυματισμό ή ακαριαίο θάνατο»

*

Η κριτική στις τυχαιοποιημένες μελέτες αφορά και περιπτώσεις όπου άλλα τεκμήρια τις επισκιάζουν. Για να κατανοήσουμε την κριτική ας σκεφτούμε το γελοίο συμπέρασμα (Leibonici, 2001) όπου η μια σύντομη προσευχή που έγινε το 2010 για ασθενείς που νοσηλεύτηκαν στο 1990 – 1996 βελτίωσε την υγεία των ασθενών! Αν και δεν βρέθηκε μηχανισμός που να δικαιολογεί τη συσχέτιση προσευχής και διάρκειας πυρετού, σύμφωνα με την τρέχουσα πρακτική της EBM, το τεκμήριο της συσχέτισης εξακολουθεί να θεωρείται ανώτερο από τους μηχανισμούς. Τελικά, αρκεί μόνο ο καλός σχεδιασμός και η τυχαιοποίηση για να εξάγουμε ακόμα και τα πιο αστεία συμπεράσματα;

Υπάρχουν κι άλλες περιπτώσεις όπου υπάρχει συσχέτιση χωρίς μηχανισμό, όπως στην ομοιοπαθητική, όπου οι αντιρρήσεις δεν αντιμετωπίζουν πειστικά το πρόβλημα· η EBM, ενώ γενικά τη θεωρεί αστήρικτη, όταν επιχειρηματολογεί για συγκεκριμένες μελέτες δεν μπορεί να αντιμετωπίσει τις στατιστικές συσχετίσεις ως επαρκό τεκμήριο· μία υπεράσπιση της EBM είναι η μπειζιανή προσέγγιση που ισχυρίζεται ότι η χαμηλή εκ των υστέρων πιθανότητα συμφωνεί με την εκ των προτέρων χαμηλή πιθανότητα και έτσι αντιμετωπίζονται οι υποτιθέμενες «επιβεβαιωτικές» μελέτες (στατιστική συσχέτιση) στις οποίες καταλήγει η ομοιοπαθητική. Ακόμα κι έτσι, οι υποστηρικτές του υποκειμενικού μπειζιανισμού δεν μπορούν να αποφύγουν την υποκειμενική εκ των προτέρων πιθανότητα. Ο Williamson θεωρεί ότι η *θέση* (EBM+) απαγορεύει την εδραίωση αιτιακών ισχυρισμών, ακόμα και αν υπάρχουν στατιστικές συσχετίσεις, εφόσον δεν υπάρχουν άλλα τεκμήρια με αποτέλεσμα τα τεκμήρια από τυχαιοποιημένες μελέτες να υπονομεύονται από την απουσία μηχανισμών.

Για τον Williamson, η *θέση* μπορεί να νομιμοποιήσει τις κλινικές μελέτες ως προς την εξαγωγή αιτιακών ισχυρισμών κάτι που οι τυχαιοποιημένες μελέτες μπορούν μόνο σε ορισμένες περιπτώσεις. Αντίθετα, η EBM δεν μπορεί να αποδεχτεί ότι η τυχαιοποίηση μερικές φορές είναι περιττή ή ότι μερικές φορές οι μηχανισμοί είναι ανώτεροι από τις κλινικές μελέτες.

3.3

Κριτική στις συσχετίσεις

Όπως είδαμε, η *θέση* μάς λέει ότι για να έχουμε αιτιακό ισχυρισμό απαιτούνται τεκμήρια από δύο διαφορετικά είδη πραγμάτων, τη συσχέτιση και τους μηχανισμούς. Για να κατανοήσουμε τη *θέση* ας θεωρήσουμε ότι ένα τεκμήριο είναι ο συνδυασμός και των δύο τεκμηρίων. Αν μια RCT αποδείξει μια συσχέτιση αλλά κανένα άλλο είδος τεκμηρίου δεν είναι εύλογο, τότε η ύπαρξη μηχανισμού που συνδέει την αιτία και το αποτέλεσμα μπορεί να εξηγήσει τη συσχέτιση. Όμως σπάνια μια συσχέτιση που προκύπτει από RCT μπορεί να εδραιώσει αιτιακούς ισχυρισμούς. Για τον Clarke, η αδυναμία των RCTs οφείλεται σε πολλούς λόγους (2013, 343-344):

1. Οι συσχετίσεις είναι μη αιτιακές.

Ακόμα και αν υπάρχει το κατάλληλο είδος συσχέτισης ανάμεσα στο A και το B δεν συνεπάγεται ότι η σχέση είναι αιτιακή. Για παράδειγμα, μπορεί να υπάρχει ένας άλλος παράγοντας εκτός του A που προκαλεί το B και δεν τον γνωρίζουμε (confounding factor). Όπως αναφέρθηκε, η ομοιοπαθητική είναι μόνο μια από τις περιπτώσεις όπου το τεκμήριο της συσχέτισης δεν μπορεί να αποδείξει αιτιότητα αφού δεν υπάρχει μηχανισμός να εξηγήσει τον λόγο αυτής της συσχέτισης (Cucherat 2000). Το τεκμήριο του μηχανισμού είναι χρήσιμο για να εξηγήσουμε παράλογες συσχετίσεις όπως αυτή που σχετίζει την άνοδο της τιμής του ψωμιού στη Μεγάλη Βρετανία και της ανόδου της στάθμης των νερών στη Βενετία! Δεν θα έλεγε ποτέ κάποιος νουνεχής ότι το ένα είναι η αιτία του άλλου (ότι υπάρχει εξάρτηση μεταξύ τους) αλλά ότι, ίσως, υπάρχει κάποιος ανεξάρτητος μηχανισμός που προκαλεί ταυτόχρονα τα δύο φαινόμενα (Sober 1988).

Όπως ήδη αναφέραμε, η σημασιολογική ταύτιση είναι εξαιρετικά διαδεδομένη στην ιατρική όπως ότι η «φθισιάση» σημαίνει το ίδιο με τη «φυματίωση» και πως το ένα δεν προκαλεί το άλλο όπως πιστεύαμε στο παρελθόν. Η «μελαγχολία» και η «κατάθλιψη» ανήκουν στην ίδια κατηγορία σημασιολογικής ταύτισης. Συσχετίσεις μπορεί να αποδοθούν σε λογικές σχέσεις, φυσικές σχέσεις, και μαθηματικές σχέσεις και οι μηχανισμοί βοηθούν στο να διακρίνουμε την απλή συσχέτιση με την αιτιακή.

Είναι σημαντικό να αναφέρουμε ότι πολλές φορές, αν και υπάρχει αιτιώδης σχέση, δεν γνωρίζουμε ποια είναι η αιτία και πιο το αποτέλεσμα και ο μηχανισμός μας επιτρέπει να διευκρινίσουμε ποιος είναι ο ορθός αιτιακός ισχυρισμός ανάμεσα στους δύο προτεινόμενους. Όπως χαρακτηριστικά λέει ο Clarke, «είναι ο μηχανισμός που μας εμποδίζει να πιστέψουμε ότι η ανάγνωση του θερμόμετρου είναι η αιτία του πυρετού και ότι η λάσπη είναι η αιτία της βροχής».

2. Ιατρική μεθοδολογία

Πριν την πυραμίδα των τεκμηρίων, η ιατρική κοινότητα, προκειμένου να αποκαλύψει αιτιακές σχέσεις, χρησιμοποιούσε τα 9 κριτήρια του Sir Bradford Hill (1965). Ορισμένα από αυτά είναι ισχυροί δείκτες συσχέτισης ενώ άλλα είναι δείκτες υποκείμενων μηχανισμών. Ο ίδιος ο Hill δεν θεωρεί ότι κάποιο από αυτά είναι αναγκαίος δείκτης για εδραίωση αιτιότητας αλλά η «σύμπραξη», τρόπος του λέγειν, της συσχέτισης με τους μηχανισμούς. Κάτι παρόμοιο εισηγήθηκε ο Bernard το 1856 όταν πρότεινε για την ιατρική πρακτική ένα συνδυασμό στατιστικής και φυσιολογίας. Η μηχανιστική προσέγγιση, τόσο του Hill όσο και του Bernard, δεν λαμβάνεται υπόψιν στην σύγχρονη ιεραρχία των τεκμηρίων αν και είναι οι θεωρητικοί πατέρες της EBM.

3. Ιστορικά παραδείγματα αιτιότητας στην ιατρική (με και χωρίς τυχαιοποίηση)

Η θέση χρησιμοποιεί παραδείγματα από την ιστορία της ιατρικής για να υποστηρίξει αιτιακούς ισχυρισμούς στην ιατρική. Όταν το 1892 ξέσπασε επιδημία χολέρας στο Αμβούργο, ο Koch παρατήρησε ότι η πόλη που βρίσκονταν στην άλλη όχθη του Έλβα και καθάριζε το νερό με φίλτρα από άμμο, δεν είχε κανένα κρούσμα. Από αυτό συμπέρανε ότι υπάρχει συσχέτιση ανάμεσα στα φίλτρα και την πρόληψη χολέρας κάτι που ο αντίπαλος του Koch, Pettenkofer, απέρριπτε. Να σημειώσουμε ότι ο Koch είχε απομονώσει το κλωστηρίδιο της χολέρας το 1884 ότι ήταν και η αιτία της χολέρας. Θεώρησε λοιπόν ότι ο μηχανισμός που απομακρύνει τη χολέρα από το νερό είναι τα φίλτρα από άμμο. Η ορθότητα του μηχανισμού θα μπορούσε να τεκμηριωθεί αν μετρούσαμε τα μικρόβια πριν και μετά τα φίλτρα άμμου κάτι που τελικά ίσχυε, με αποτέλεσμα η κυβέρνηση της Γερμανίας να υιοθετήσει τη συγκεκριμένη μέθοδο πρόληψης από τις επιδημίες χολέρας. Έτσι, το τεκμήριο του μηχανισμού προστέθηκε στην συσχέτιση που έγινε ανάμεσα στα φίλτρα άμμου και την πρόληψη από χολέρα.

Στην περίπτωση αυτή, το τεκμήριο της συσχέτισης προηγείται του τεκμηρίου του μηχανισμού. Όμως, χωρίς τον μηχανισμό δεν θα μπορούσε να υποστηριχθεί ο αιτιακός ισχυρισμός μόνο με τη συσχέτιση.

Στην περίπτωση του βακίλου του άνθρακα έχουμε πρώτα τον μηχανισμό, που προτάθηκε από τον Davaine και δημιουργήθηκε το εμβόλιο από τον Pasteur, και εν συνεχεία την τυχαιοποιημένη ελεγχόμενη κλινική μελέτη που διενεργήθηκε το 1881. Στη μελέτη, 50 πρόβατα χωρίστηκαν σε δύο ομάδες όπου στη μία έκαναν εμβόλιο και στην άλλη όχι και στη συνέχεια χορήγησαν σε όλα τα πρόβατα μια θανατηφόρα δόση του βακίλου του άνθρακα. Τα 25 πρόβατα που δεν έκαναν το εμβόλιο πέθαναν ενώ μόνο ένα από τα 25 της ομάδας που έκανε το εμβόλιο. Να σημειωθεί ότι ήταν απαραίτητη η γνώση του μηχανισμού για να κατασκευαστεί το εμβόλιο και η συσχέτιση βοήθησε για να μετρηθεί η αποτελεσματικότητα.

Οι δύο περιπτώσεις δείχνουν ότι δεν αρκεί μόνο η συσχέτιση ή μόνο ο μηχανισμός για να εδραιωθεί ένας αιτιακός ισχυρισμός. Ο Clarke (2013, 345) αναφέρει μια σειρά από ιστορικά και μη παραδείγματα για να υποστηρίξει τη RWT.

4. Χρήση της αιτιότητας

Οι αιτιακοί ισχυρισμοί μπορούν να χρησιμοποιηθούν για πρόβλεψη, έλεγχο και εξήγηση. Η πρόβλεψη και ο έλεγχος απαιτούν συσχέτιση. Η πρόβλεψη απαιτεί συσχέτιση γιατί προβλέπουμε ένα αποτέλεσμα από μια αιτία ή το αντίστροφο και ο έλεγχος, γιατί ελέγχοντας τις αιτίες χρειάζεται μια συσχέτιση ανάμεσα στην αιτία και το αποτέλεσμα αφού καμία μεταβλητή από μόνη της δεν μπορεί να παρέχει πληροφορίες – ή να κάνει τη διαφορά – για μια άλλη. Η εξήγηση, από την άλλη, απαιτεί μια μηχανιστική σύνδεση ώστε να δειχτεί γιατί η αιτία A προκαλεί το συμβάν B και «οι αιτιακές εξηγήσεις είναι εξηγητικές στο βαθμό που παρέχουν μια θέαση της δομής της αντίστοιχης μηχανιστικής εξήγησης» (Clarke 2013, 345). Έτσι, ο μηχανισμός και η συσχέτιση καθίστανται απαραίτητοι κρίκοι στην αιτιακή αλυσίδα. Όμως να σημειωθεί ότι με τη *θέση* έρχονται σε αντιπαράθεση τόσο οι φιλόσοφοι της αιτιότητας όσο και όσο ασχολούνται με τη μεθοδολογία της ιατρικής (Weber 2009, Broadbent 2011, Howick 2011b).

Όμως γιατί θα πρέπει να λάβουμε περισσότερο υπόψιν τους μηχανισμούς από όσο σήμερα η EBM τους λαμβάνει; Ας εξετάσουμε τον σχεδιασμό και την ερμηνεία των στατιστικών μελετών. Παρά τους περιορισμούς που μόλις εξετάσαμε, οι στατιστικές μέθοδοι παραμένουν σημαντικές στη συλλογή τεκμηρίων που οδηγούν την κλινική πρακτική. Για να έχουν όμως αξία τα τεκμήρια εξαρτάται από τον σχεδιασμό και από τους τρόπους που ερμηνεύονται. Οι μηχανισμοί απαιτούνται τόσο στον σχεδιασμό όσο και στην ερμηνεία των αποτελεσμάτων ενώ «η γνώση της φυσιολογίας (των μηχανισμών δηλαδή) είναι απαραίτητη για την κλινική παρατήρηση (Bernard 1856, 200).

Είναι γνωστό ότι οι στατιστικές δοκιμασίες αναζητούν συσχετίσεις σε συγκεκριμένους πληθυσμούς με ορισμένα διαγνωστικά κριτήρια (η τιμή της αρτηριακής πίεσης για την εισαγωγή ενός νέου αντιυπερτασικού φαρμάκου). Επομένως, τα αποτελέσματα εξαρτώνται από τα κριτήρια του συγκεκριμένου πληθυσμού – δείγματος. Αν αλλάξουν τα κριτήρια (πχ ο πληθυσμός – δείγμα, οι τιμές της αρτηριακής πίεσης) θα οδηγηθούμε σε άλλα αποτελέσματα και άρα σε άλλα συμπεράσματα. Φυσικά, τα αυστηρά κριτήρια εισόδου ατόμων στη μελέτη αφορούν την αποφυγή συγχυτικών παραγόντων, όπως το να μην πάσχουν οι υπερτασικοί ασθενείς από καρκίνο, διαβήτη κ.α. Άρα η διαγνωστική μέθοδος είναι πολύ σημαντική για τα αποτελέσματα των μετρήσεων. Ειδικά για τον καρκίνο, οι μηχανισμοί παίζουν ολοένα και πιο σημαντικό ρόλο ως προς τη διαγνωστική μέθοδο μιας και περιπτώσεις όπως το κακόηθες μελάνωμα και ο καρκίνος του μαστού διαγιγνώσκονται και κατηγοριοποιούνται από την ανακάλυψη πολλών αιτιακών γενετικών ανωμαλιών, όπως μεταλλάξεων, πράγμα που σημαίνει ότι οι νέες κατηγοριοποιήσεις που οφείλονται σε μηχανισμούς τροποποιούν και τις κλινικές μελέτες.

3.4

Μηχανισμοί και τυχαιοποιημένες ελεγχόμενες μελέτες (RCTs)

Μεθοδολογικές διαφορές μηχανισμών – συσχετίσεων

Στους μηχανισμούς μάς ενδιαφέρει να βρούμε τη σχέση που έχει μια πιθανή αιτία με το φαινόμενο, ή μια αιτία/μεταβλητή A με ένα αποτέλεσμα/μεταβλητή B. Για να μπορέσουμε να μελετήσουμε αν η μεταβλητή A είναι η αιτία της μεταβλητής B, η πιο συνήθης μέθοδος είναι η κλινική μελέτη η οποία προσπαθεί να βρει στατιστικές συσχετίσεις ανάμεσα στις δύο.

Ας δούμε αναλυτικά τα είδη και τη μεθοδολογία των κλινικών μελετών ώστε να κατανοήσουμε καλύτερα τις διαφορές με τη μεθοδολογία των μηχανισμών. Σύμφωνα με τον Parkkinen (2018, 14), στις κλινικές μελέτες για να μπορέσουμε να ισχυριστούμε ότι το A είναι η αιτία του B κάνουμε επαναλαμβανόμενες μετρήσεις των τιμών από μια σειρά μεταβλητές όπου περιλαμβάνονται και οι μεταβλητές A και B. Οι τιμές καταγράφονται σε μια βάση δεδομένων. Στις πειραματικές μελέτες οι μετρήσεις γίνονται μετά την παρέμβαση. Στις παρατηρησιακές μελέτες δεν έχουμε παρέμβαση και είναι διαφόρων τύπων: μελέτες κοορτής, όπου μελετάμε μια ομάδα ανθρώπων για ορισμένη περίοδο· μελέτες ελέγχου περιστατικών, όπου χωρίζονται σε αυτούς που έχουν τη νόσο και σε όσους δεν την έχουν και τους ερευνούμε για ορισμένη περίοδο· σειρές περιστατικών, όπου παρακολουθούν ασθενείς που δέχτηκαν την ίδια θεραπεία ή παρέμβαση· μελέτες με ένα ασθενή (n-of-1 study), όπου επαναλαμβάνουμε τις μετρήσεις σε στον ίδιο ασθενή για ορισμένη περίοδο ενώ άλλες μελετούν διαφορετικούς ασθενείς. Οι κλινικές μελέτες, είτε προοπτικές, είτε αναδρομικές, μας βοηθούν να υπολογίσουμε τη στατιστική συσχέτιση και εμμέσως να ισχυριστούμε ότι το A προκαλεί το B.

Από την άλλη, το τεκμήριο των μηχανισμών παρέχεται από μια ποικιλία μεθόδων όπως με πειράματα στο εργαστήριο (in vitro), με άμεση παρατήρηση (πχ αυτοψία), κλινικές μελέτες (πχ RCTs), με αναλογία (πειράματα σε ζώα), με επικύρωση θεωριών (εδραίωση ανοσολογικής θεωρίας), με προσομοίωση (μοντελοποίηση παραγόντων) (Clarke 2018).

Για να μπορέσει ένας μηχανισμός να ισχυριστεί ότι το A είναι η αιτία του B θα πρέπει να παρέχονται τεκμήρια των χαρακτηριστικών του μηχανισμού που το A υποτίθεται προκαλεί το B. Εκτός των μεθόδων που προαναφέρθηκαν όπως πειράματα σε κύτταρα και ιστούς, αυτοψία κα, και ανήκουν αποκλειστικά στη μηχανιστική έρευνα, οι μηχανισμοί μπορούν να προσφέρουν επιπλέον βοήθεια στις κλινικές μελέτες εφόσον παρέχουν έμμεσα τεκμήρια ότι υπάρχει ένας σύνδεσμος ανάμεσα στο A και το B κάτι που μια απλή συσχέτιση δεν μπορεί να το κάνει. Από την άλλη, μια μηχανιστική μελέτη δεν μετρά συνεχώς μεταβλητές, όπως στις κλινικές μελέτες, επομένως δεν είναι σε θέση να πει ότι το A είναι η αιτία του B. Παρατηρούμε λοιπόν ότι οι κλινικές και οι μηχανιστικές μελέτες έχουν σαφώς διακριτά μεθοδολογικά γνωρίσματα και τα ερευνητικά τους πεδία διαφοροποιούνται.

*

Όταν μιλάμε για «αρετές» των μηχανισμών ταυτόχρονα θα πρέπει να έχουμε στο νου μας τα μειονεκτήματα της τυχαιοποίησης. Έτσι είμαστε σε θέση να κατανοήσουμε καλύτερα όλη τη σύγχρονη συζήτηση που γίνεται για τα πιο αξιόπιστα τεκμήρια. Υπό αυτή την έννοια, η αναβάθμιση, τρόπον τινά των μηχανισμών οφείλεται σε μεγάλο βαθμό στα μειονεκτήματα των RCTs. Οι πρόσφατες εργασίες της φιλοσοφίας της επιστήμης πάνω στην αιτιότητα όσο και αυτές της ιστορίας της ιατρικής έδειξαν ότι για να εδραιωθούν αιτιακοί ισχυρισμοί χρειάζεται να εδραιωθεί ότι οι υποτιθέμενες αιτίες σχετίζονται με τα υποτιθέμενα αποτελέσματα και πως ένας υποκείμενος μηχανισμός πρέπει να υπάρχει για να θεμελιωθεί η συσχέτιση. Επίσης, ένας μηχανισμός είναι αναγκαίος για τον καλό σχεδιασμό και την ανάλυση των RCTs για την εφαρμογή αιτιακών ισχυρισμών σε συγκεκριμένους ασθενείς ή για να μετριάσουμε το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας. Όμως, η πολυπλοκότητα και η συγκάλυψη (masking) περιορίζουν τη χρήση των μηχανισμών οι οποίοι θα πρέπει να χρησιμοποιούνται σε συνδυασμό με το τεκμήριο της συσχέτισης.

*

Για να κατανοήσουμε καλύτερα τους μηχανισμούς και τη μηχανιστική συλλογιστική²⁴ θα πρέπει καταρχήν να την αντιπαραβάλλουμε με την EBM που

²⁴ «Η μηχανική συλλογιστική είναι η διαδικασία με την οποία κάνουμε ισχυρισμούς ότι μια παρέμβαση θα προκαλέσει ένα συγκεκριμένο αποτέλεσμα στη βάση του τεκμηρίου του υποκείμενου μηχανισμού» (Auker- Howlett 2019, 459)

θεωρείται ότι μας προσφέρει τα ισχυρότερα τεκμήρια²⁵. Οι τυχαιοποιημένες μελέτες αναφέρονται και ως «αριθμητικές» και «στατιστικές» μέθοδοι και είναι το τεκμήριο που θεωρητικά «κάνει τη διαφορά». Η βασική ιδέα σε όλες τις μελέτες που χρησιμοποιεί η EBM είναι ότι συγκρίνει μια ομάδα παρέμβασης (την πειραματική) με μια ομάδα ελέγχου (την μη πειραματική) και μετράει την έκβαση και των δύο. Αν η τιμή έκβασης ανάμεσα στις ομάδες παρέμβασης και ελέγχου έχει (κυρίως στατιστική) διαφορά τότε θεωρούμε ότι η παρέμβαση προκαλεί ένα αποτέλεσμα, δηλαδή με αιτιοκρατικούς όρους, ότι η παρέμβαση προκάλεσε την έκβαση (I causes O)²⁶. Βασικό πρόβλημα στους πειραματικούς σχεδιασμούς είναι ότι, ναι μεν μπορούμε να μετρήσουμε και την παρέμβαση και την έκβαση, όμως για ποιο λόγο ή πώς προκλήθηκε η διαφορά είναι άγνωστο. Ή με άλλα λόγια, δεν μπορούμε να ξέρουμε τον μηχανισμό που προκάλεσε τη διαφορά²⁷. Ένα άλλο πρόβλημα στις συγκριτικές μελέτες είναι ότι ποτέ δεν είμαστε βέβαιοι ότι έχουμε αποκλείσει τους συγχυτικούς παράγοντες (confounding factors) παρά το γεγονός ότι η τυχαιοποίηση, οι τυφλές μελέτες, η χρήση ομάδων placebo, και άλλες στρατηγικές σχεδιασμού μειώνουν το φαινόμενο.

*

Ας δούμε αναλυτικότερα τα προβλήματα του τεκμηρίου της συσχέτισης. Όταν λέμε ότι η μεταβλητή A προκαλεί τη μεταβλητή B, ο στατιστική δοκιμή εκτελείται ώστε να διαπιστώσουμε ότι το A και το B σχετίζονται. Τυπικά, η στατιστική δοκιμασία χρησιμοποιείται για να εκτιμήσει την πιθανότητα κατανομής $P(B|A)$, όπου C είναι κάποιες μεταβλητές που προκαλούν το B και που είναι ελεγχόμενες. Αν το A και το B βρεθεί ότι είναι πιθανοκρατικά εξαρτώμενο στο C, τότε το A και το B θεωρούνται κατάλληλα σχετιζόμενα στο πλαίσιο C και η αιτιακή σχέση επιβεβαιώνεται. Ακόμα και έτσι, η στατιστικές δοκιμές μπορεί να πέσουν σε πλάνη από το μικρό μέγεθος του δείγματος, από τη μεροληψία του δείγματος όπου μπορεί να οδηγήσει σε μη εξαρτημένες συσχετίσεις ανάμεσα στο A και το B σε όλο τον

²⁵ «Τεκμήριο» είναι η πληροφορία που τείνει στο να εδραιώσει ένα γεγονός. «Γεγονότα» είναι τα αξιόπιστα τμήματα της πληροφορίας. «Κρίση» είναι η ικανότητα να λαμβάνουμε τις κατάλληλες αποφάσεις (που στηρίζονται σε τεκμήρια). Φυσικά αυτοί οι ορισμοί είναι επιδεκτικοί κριτικής αλλά μια πιο αναλυτική προσέγγιση ξεπερνά τους στόχους του κειμένου (βλέπε πιο αναλυτικά κεφ 1.2)

²⁶I = intervention, O = outcome

²⁷Για παράδειγμα, χορηγούμε ένα αντιυπερτασικό φάρμακο (παρέμβαση) και μετράμε τη θνητότητα (έκβαση).

πληθυσμό, ή σε μη συσχετίσεις όταν υπάρχει μια εξάρτηση, ή να παράγει μια φτωχή εκτίμηση της έκτασης με την οποία το A και το B είναι εξαρτημένες στον πληθυσμό.

Όμως το βασικό πρόβλημα είναι οι «συγχυτές» (confounding factors). Ακόμα και αν είναι αληθές ότι το A και το B είναι υποθετικά εξαρτημένο από γνωστές αιτίες C, μπορεί να μην είναι υποθετικά εξαρτώμενο σε όλες τις B αιτίες πχ, μπορεί να μην είναι το A που κάνει τη διαφορά στο B στην δοκιμασία· η μεταβολή του B μπορεί να προκαλείται από ένα άγνωστο «συγχυτή» C' που τυγχάνει να μεταβάλλεται σε σχέση με το A.

*

Οι RCTs χρησιμοποιούνται για να αντιμετωπίσουν τους «συγχυτές». Εφόσον κατανέουμε τυχαία τις τιμές του A ελπίζουμε ότι κάθε εξάρτηση ανάμεσα στο A και τις άγνωστες αιτίες C' που προκαλούν το B θα διαρραγεί έτσι ώστε με την αύξηση του μεγέθους του δείγματος θα είναι λιγότερο πιθανό η συσχέτιση ανάμεσα στο A και το B να οφείλεται σε αυτές τις άγνωστες αιτίες που υποθέτουμε ότι υπάρχουν. Ενώ θεωρητικά είναι το μεγάλο πλεονέκτημα της τυχαιοποίησης, στην πράξη δεν μπορεί να απαγορεύσει μια σύνδεση ανάμεσα στο A και το C', όπως στην περίπτωση όπου οι ασθενείς ξέρουν ποιά αγωγή παίρνουν και είναι ευάλωτοι στο placebo effect. Η εξάλειψη της σύνδεσης ανάμεσα στο A και το C' μπορεί να συμβεί μόνο αν η κατανομή των A τείνει στο άπειρο (Clarke 2013, 342). Στην κλινική εφαρμογή, οι RCTs έχουν μόνο λίγες τυχαίες κατανομές οδηγώντας σε μια ρεαλιστική πιθανότητα να συμβεί η συμπτωματική συσχέτιση ανάμεσα στο A και σε συγχυτές. Αυτό δημιουργεί ένα παράδοξο χάσμα ανάμεσα στο θεωρητικό και πρακτικό πλαίσιο: ενώ η ιδεατή RCT εγγυάται αιτιακούς ισχυρισμούς (Cartwright 2007b, 63), στην πράξη, ακόμα και σε καλά σχεδιασμένες και εκτελεσμένες μελέτες, δεν παρέχεται μια τέτοια εγγύηση. Οι RCTs πείθουν κατά κάποιο τρόπο την κρίση των ειδικών παρά πείθουν με τη λογική τους δομή. Όπως το θέτει η Cartwright (2007b, 68), «οι RCTs χρειάζονται ένα αριθμό από απαραίτητες υποθέσεις που είναι πέρα από τον έγκυρο συλλογισμό».

Το συμπέρασμα είναι ότι, ακόμα και αν και η λογική της ιεραρχικής πυραμίδας, που αξιολογεί διαφορετικά είδη στατιστικών τεκμηρίων, είναι σωστή, τα αποτελέσματα των ίδιων των στατιστικών τεκμηρίων είναι λάθος γιατί στην πράξη η τυχαιοποίηση, που είναι η κορωνίδα της αξιοπιστίας των αποτελεσμάτων,

αντιμετωπίζει πολλά προβλήματα παρά τις θεωρητικές αρετές. Αυτό συνεπάγεται ότι δεν έχει νόημα να θεωρούνται ανώτερης αξίας τα στατιστικά τεκμήρια των RCTs σε σχέση με τα μη στατιστικά τεκμήρια όπως οι μηχανισμοί. Αν και όσοι παίρνουν αποφάσεις λαμβάνουν πιο σοβαρά υπόψιν τις RCTs από τα άλλα τεκμήρια εντούτοις οι συστηματικές ανασκοπήσεις τα λαμβάνουν υπόψιν όλα, συμπεριλαμβανομένων και των μηχανισμών.

Όμως οι μηχανισμοί αγνοούνται από την EBM κι αυτό για δύο λόγους. Πρώτον, γιατί τοποθετούνται στη βάση της πυραμίδας, ότι δηλαδή έχουν μικρή τεκμηριακή αξία. Δεύτερον, τα μη στατιστικά, ποιοτικά τεκμήρια των μηχανισμών υστερούν σε σχέση με τα ποσοτικά, στατιστικά τεκμήρια των συσχετίσεων από ανασκοπήσεις και μετα-αναλύσεις²⁸.

²⁸ Ο Διεθνής Οργανισμός Έρευνας για τον Καρκίνο (IARC) είναι ένας από τους λίγους οργανισμούς που προσπαθεί τώρα να επανεξετάσει συστηματικά τα τεκμήρια των μηχανισμών. Ένας τρόπος που το κάνει είναι να δημιουργήσει μια ιεραρχία δύο διαστάσεων, μια που λαμβάνει υπόψη τεκμήρια από πειραματικές μελέτες σε ζώα, και μια που λαμβάνει υπόψιν τεκμήρια από μελέτες σε ανθρώπους. Ωστόσο, η κάθε μια από αυτές δίνει έμφαση στα τεκμήρια των στατιστικών δοκιμών (IARC 2006, 14-20).

3.5

Μηχανισμοί και εξωτερική εγκυρότητα

Το ερώτημα είναι βασικό: εφόσον έχουμε εδραιώσει αιτιακούς ισχυρισμούς, πώς μπορεί να εξαχθεί το συμπέρασμα από τον πληθυσμό ελέγχου στον πληθυσμό στόχο; Το πρόβλημα είναι ότι οι δύο πληθυσμοί δεν είναι ποτέ απόλυτα όμοιοι. Το ίδιο πρόβλημα αντιμετωπίζουμε όταν θέλουμε να εξάγουμε θεραπείες που έγιναν σε ζώα στους ανθρώπους. Η επιστημολογία της αιτιότητας προσπαθεί να εξηγήσει αν είναι δυνατή η «εξαγωγή» θεραπειών από τη μια ομάδα στην άλλη και να διευκρινίσει τη λογική της.

Ο Steel (2008, σελ 78), προσπαθώντας να εξηγήσει τη λογική της εξωτερικής εγκυρότητας²⁹, μιλά για το πρώτο πρόβλημα, αυτό του «εξαγωγικού κύκλου» (extrapolator's circle). Δηλαδή, πώς μπορούμε να ξέρουμε ότι η ομάδα ελέγχου και η ομάδα στόχου είναι αιτιακά όμοιες χωρίς όμως να ξέρουμε εκ των προτέρων την αιτιακή σχέση της ομάδας στόχου. Το δεύτερο πρόβλημα είναι «εξαγωγικός αποκλεισμός» (extrapolator's block), όπου πρέπει να εξηγήσουμε πώς θα εξάγουμε την παρέμβαση σε ετερογενείς ομάδες, για παράδειγμα από τα ζώα στους ανθρώπους, και τι είδους διαφορές επιτρέπονται ώστε να μην διαταράσσεται η μεταφορά αιτιακών ισχυρισμών από τη μια ομάδα στην άλλη. Τα δύο προβλήματα αναδεικνύουν το ευάλωτο της εξωτερικής εγκυρότητας.

Για να παρακαμφθούν τα προβλήματα, λέει ο Williamson (2018, κεφ 3.1) μπορούμε να κάνουμε τα εξής: να χρησιμοποιήσουμε κλινικές μελέτες που εδραιώνουν αιτιακούς ισχυρισμούς, όπως τις τυχαιοποιημένες, που έχουν γίνει σε πληθυσμούς ελέγχου (πρώτη προκειμένη): να χρησιμοποιήσουμε κλινικές μελέτες μικρότερης τεκμηριακής αξίας, όπως παρατηρησιακές, που έχουν γίνει σε πληθυσμούς στόχους και δείχνουν την ίδια συσχέτιση (δεύτερη προκειμένη). Με αυτό τον τρόπο το αιτιακό συμπέρασμα από την ομάδα ελέγχου μπορεί να εξαχθεί στην ομάδα στόχο. Η συλλογιστική μοιάζει ελκυστική και φαίνεται να ξεπερνά τα προβλήματα της εξωτερικής εγκυρότητας δίνοντας, επιπλέον, μια πλουραλιστική εξήγηση όταν αναζητάμε αιτιακές συσχετίσεις από τον μονισμό της EBM και τις τυχαιοποιημένες μελέτες.

²⁹ External validity or extrapolation

Παρόλα ταύτα, τα δύο προβλήματα παραμένουν και αφορούν το πώς θα αντιμετωπίσουμε τις διαφορές στις ομάδες ελέγχου και πληθυσμούς στόχου. Είναι γεγονός ότι μελέτες χαμηλής τεκμηριακής αξίας (σύμφωνα με την EBM), όπως οι παρατηρησιακές, μπορεί να μας δώσουν όμοια αιτιακά συμπεράσματα και μας οδηγήσουν σε πλάνη. Επομένως, το να συνδυάζουμε δύο διαφορετικές ιατρικές μεθοδολογίες μας οδηγεί σε κάποιο σκεπτικισμό (Ioannidis, 2012). Το δεύτερο πρόβλημα αφορά ότι ενώ η εσωτερική εγκυρότητα εξασφαλίζεται με τις μελέτες υψηλής τεκμηριακής αξίας, στις παρατηρησιακές είναι χαμηλή με αποτέλεσμα να υπάρχουν διαφορετικά στάνταρ (double standards). Εφόσον θέλουμε η αιτιότητα να είναι κοινή στις ομάδες ελέγχου και στόχου, το κριτήριο δεν ικανοποιείται τελικά.

Ο Steel (2008, κεφ 5) προτείνει να υπάρχουν κοινοί μηχανισμοί στις δύο ομάδες για να εξασφαλίσουμε ένα αιτιακό ισχυρισμό. Η Cartwright (2011) θεωρεί επίσης ότι μια επιτυχής εξωτερική εγκυρότητα χρειάζεται κάτι πέρα από τις κλινικές μελέτες και τις στατιστικές συσχετίσεις. Όταν για παράδειγμα έχουμε διαφορετικούς μηχανισμούς στα ζώα και στους ανθρώπους, συνεπάγεται ότι δεν είναι εύκολο να γενικεύσουμε τα συμπεράσματα από την μια ομάδα στην άλλη. Επομένως, οι μηχανισμοί είναι το κομβικό σημείο για να εξάγουμε αιτιακά συμπεράσματα από τις ελεγχόμενες μελέτες στον γενικό πληθυσμό. Ακόμα και όταν οι κλινικές μελέτες και οι μηχανισμοί δεν μπορούν να εδραιώσουν συσχετίσεις στην ομάδα στόχο, αν βρεθεί συσχέτιση στην ομάδα ελέγχου και βρεθεί ο ίδιος μηχανισμός στην ομάδα στόχο, αρκεί, για τον Williamson, για να πούμε ότι το A είναι η αιτία του B και στις δύο ομάδες. Ακόμα και στην ακραία περίπτωση που δεν υπάρχουν μελέτες στην ομάδα στόχο, η παρουσία κοινού μηχανισμού είναι αρκετή για συναγωγή αιτιακών ισχυρισμών όπως στην περίπτωση ενός καρκινογόνου, της *βενζοπυρένης*, όπου μελέτες σε ζώα και κοινός μηχανισμός σε ζώα και ανθρώπους (αφού δεν υπήρχαν κλινικές μελέτες) ήταν αρκετά για να εδραιωθεί η καρκινογένεση της ουσίας (IARC, 2012, 111-144).

Πρέπει όμως να σημειώσουμε ότι δεν αρκεί μόνο μια «αναλογία» στους μηχανισμούς ανάμεσα στην ομάδα ελέγχου και τον πληθυσμό στόχο αλλά αντίθετα θα πρέπει να εδραιωθεί η «δομή» των σχετικών μηχανισμών ώστε να είμαστε σε θέση να μιλήσουμε για αιτιακές σχέσεις. Αυτό γιατί, είναι πιθανό να υπάρχει ένας άλλος μηχανισμός στον πληθυσμό στόχο που μπορεί να εξουδετερώνει (cancel out) τη δράση του μηχανισμού στην ομάδα ελέγχου, όπως έγινε στην περίπτωση του

Anitschkow (1933) όταν προσπάθησε να εδραιώσει αθηροσκλήρωση στους ανθρώπους από πειράματα σε κουνέλια. Η συσχέτιση διαίτας και αθηροσκλήρωσης δεν επιβεβαιώθηκε σε μη φυτοφάγα ζώα όπως αρουραίους και η απλή ομοιότητα δεν θα πρέπει να θεωρείται αρκετή για αιτιακές σχέσεις (Parkkinen, 2016).

*

Σύμφωνα με τον Williamson (2018, 3.2) η *θέση* είναι ακυκλική, δηλαδή παρακάμπτει το πρόβλημα του «εξαγωγικού κύκλου» εφόσον δεν χρειάζεται πρώτα να εδραιωθεί αιτιότητα στον πληθυσμό στόχο ώστε να ικανοποιεί όλες τις απαιτήσεις της αιτιότητας. Δηλαδή, οι προκείμενες περιέχουν πληροφορίες που δεν βρίσκονται στο συμπέρασμα και το συμπέρασμα δεν χρειάζεται να υποστηρίζει τις προκείμενες. Το πρόβλημα του «εξαγωγικού αποκλεισμού» μάς θυμίζει ότι, όταν οι μηχανισμοί στην ομάδα ελέγχου και τον πληθυσμό στόχο δεν είναι πανομοιότυποι δεν μπορούμε να εξηγήσουμε πώς θα μεταφέρουμε τα συμπεράσματα από τη μια ομάδα στην άλλη. Αυτό λύνεται εφόσον αναζητάμε ομοιότητα ως προς τους μηχανισμούς των ομάδων και όσο μεγαλύτερη η ομοιότητα τόσο μεγαλύτερη η αιτιότητα στην ομάδα ελέγχου που επιβεβαιώνει συσχέτιση στον πληθυσμό στόχο.

Η «συγκριτική ανιχνευτική διαδικασία» είναι μια μέθοδος που διερευνά την ομοιότητα των μηχανισμών. Γενικά αυτό που κάνουμε στη μέθοδο είναι, στο πρώτο στάδιο να περιγράψουμε τη διεργασία που λαμβάνει χώρα στον οργανισμό – μοντέλο (πχ σε τι μεταβολίζεται μια ουσία) και στο δεύτερο στάδιο να συγκρίνουμε, αν για παράδειγμα, μια ουσία μεταβολίζεται από το ίδιο ένζυμο τόσο στον οργανισμό μοντέλο όσο και στον οργανισμό στόχο. Αν υπάρχει μεγάλη ομοιότητα στη συγκριτική ανιχνευτική διαδικασία τότε η εξωτερική εγκυρότητα έχει ισχυρή βάση για να πραγματοποιηθεί (λεπτομέρειες στον Steel, 2008, κεφ 5.3.2). Φυσικά οι μέθοδοι που εδραιώνουν ομοιότητα δεν εξαντλούνται μόνο σε αυτή (βλέπε, Parkkinen and Williamson, 2017, κεφ 4).

Οι μηχανισμοί για τον Williamson προσφέρουν καλύτερη προσέγγιση ως προς την αποκάλυψη αιτιακών σχέσεων από την EBM γιατί αναζητά και στις δύο ομάδες (ελέγχου και στόχου) κοινούς μηχανισμούς και όχι μόνο στατιστικές συσχετίσεις στην ομάδα ελέγχου, ακόμα κι αν οι συσχετίσεις έχουν προκύψει με τα πιο αυστηρά κριτήρια (αύξηση εσωτερικής εγκυρότητας). Με την προσθήκη των μηχανισμών, το τεκμήριο της συσχέτισης γίνεται πιο ισχυρό γιατί έχει βάσιμους λόγους να είναι σε

θέση να «επεκταθεί», τρόπον τινά, από την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό στόχο. Η ομοιότητα των μηχανισμών στις δύο ομάδες αυξάνει το επίπεδο τεκμηριακής αξίας ώστε να συναγάγουμε με τη μεγαλύτερη δυνατή ασφάλεια τους αιτιακούς ισχυρισμούς. Σε αυτή την περίπτωση, η EBM υστερεί εν σχέσει με τη *θέση*.

*

Όπως προείπαμε, η εξωτερική εγκυρότητα θεωρείται πρόβλημα γιατί αφορά το πώς θα μεταφέρουμε τα συμπεράσματα ή τη μέθοδο μιας μελέτης σε ένα διαφορετικό πληθυσμό (from study group to target group). Σε αυτό το καίριο ζήτημα μόλις πρόσφατα οι φιλόσοφοι της επιστήμης έδωσαν προσοχή γιατί θεωρούνταν ότι άπτεται της στατιστικής ανάλυσης. Η αντιπροσωπευτικότητα του δείγματος και η επαναληπτικότητα της μελέτης ήταν οι βασικές απειλές της εξωτερικής εγκυρότητας (Cook and Campbell 1979). Η φιλοσοφική έρευνα προσπάθησε να αποφύγει τις απειλές και να αναδείξει το ρόλο των μηχανισμών στην εξωτερική εγκυρότητα. Εφόσον μπορούμε να συγκρίνουμε τους μηχανισμούς στην ομάδα μελέτης και στον πληθυσμό στόχο, τότε μπορούμε να επιτύχουμε την εξωτερική εγκυρότητα και να κάνουμε ορθούς συμπερασμούς, ειδικά εκεί που οι δύο πληθυσμοί διαφέρουν (Steal 2008).

Οι RCTs αντιμετωπίζουν τα εξής προβλήματα: πώς θα εφαρμοστεί μια θεραπεία που μελετήθηκε σε ένα συγκεκριμένο πληθυσμό σε όλο τον πληθυσμό; Είναι (ή συμπεριφέρονται) άραγε τα άτομα αναφοράς της μελέτης ίδια με τα άτομα που θα εφαρμοστεί μια θεραπεία; Ή αλλιώς, τα συμπεράσματα της ελεγχόμενης τυχαιοποιημένης μελέτης ισχύουν για όλο τον μη ελεγχόμενο, μη τυχαιοποιημένο πληθυσμό; Τα ερωτήματα ταλανίζουν κυρίως τους φιλοσόφους της επιστήμης και λιγότερο του κλινικούς ιατρούς και ερευνητές.

Από την άλλη, είναι γεγονός ότι όλες οι ρυθμίσεις και οι σχεδιασμοί των RCTs βελτιστοποιούν την εσωτερική εγκυρότητα. Δηλαδή, στην ουσία της, αυτό που μας λέει η εσωτερική εγκυρότητα είναι ότι η θεραπεία που υποβάλλαμε στην ομάδα παρέμβασης (study group) είναι πράγματι αποτελεσματική ή ότι δεν είναι. Όμως αυτό δεν μας εξασφαλίζει ότι τα αποτελέσματα, που πράγματι δεν «νοσούν» από την «εσωτερική εγκυρότητα», μπορούμε να τα εξαγάγουμε και σε πληθυσμούς που δεν έλαβαν μέρος στην RCT. Με λίγα λόγια, οι RCTs διατείνονται ότι η μεθοδολογία τους προσφέρει αδιάβλητα αποτελέσματα που δεν έχουμε λόγους να μην τα

εφαρμόσουμε στους πληθυσμούς στόχους. Ή για να το πούμε ακόμα πιο απλά, η εσωτερική εγκυρότητα διασφαλίζει την εξωτερική.

*

Οι Victora et al (2004) αμφισβητούν ότι η εσωτερική εγκυρότητα εξασφαλίζει τη γενίκευση των αποτελεσμάτων μιας ελεγχόμενης μελέτης στον πληθυσμό στόχο. Αντίθετα, όσο πιο μεγάλη είναι η εσωτερική εγκυρότητα τόσο πιο μικρή είναι η εξωτερική και το αντίστροφο. Από την άλλη, οι RCTs θεωρούν ότι όλα τα άτομα, ακόμα και αυτά που δεν υποβάλλονται σε μελέτες, διέπονται από μια «καθολική βιολογική ανταπόκριση» ανεξάρτητα αν ανήκουν σε διαφορετική φυλή, φύλο, εθνότητα, ηλικία, συνήθειες κα. Δηλαδή, αφού τα υποκείμενα της μελέτης συμπεριφέρθηκαν κατά αυτόν τον τρόπο, κάθε υποκείμενο θα συμπεριφερθεί ανάλογα³⁰. Ακόμα και αν ισχύει για παρεμβάσεις μικρής διάρκειας και σαφούς αιτιότητας, δεν ισχύει για παρεμβάσεις μακράς διάρκειας, με πολύπλοκους μηχανισμούς, που εμπλέκονται πολλά και διαφορετικά χαρακτηριστικά ενός μεγάλου πληθυσμού, περιβάλλον, συστήματα υγείας. Στα συγκεκριμένα προβλήματα, οι μηχανισμοί είναι σε θέση να διαπιστώσουν αν μπορεί να υπάρξει εξωτερική εγκυρότητα μιας παρέμβασης, αν η παρέμβαση «δουλεύει» στον πληθυσμό στόχο και σε πιο βαθμό αυτός ο πληθυσμός στόχος μοιράζεται τους ίδιους μηχανισμούς με αυτούς της μελέτης. Οι οδηγίες του NICE του 2011, που στηρίχθηκαν σε RCTs και αφορούσαν τα αντιυπερτασικά φάρμακα, λένε με σαφήνεια σε ποιες ομάδες να δίνεται τι (πχ αποκλειστές διαύλων Ca⁺⁺, να παίρνουν ασθενείς άνω των 55χρονών, μαύροι, αφρικανικής καταγωγής). Οι RCTs στηρίχθηκαν με τη σειρά τους σε μηχανισμούς σχετικά με την υπέρταση ποικίλων εθνοτικών ομάδων και μάς αποκαλύπτουν ότι διαφορετικά δημογραφικά χαρακτηριστικά έχουν διαφορετική έκβαση σε μια παρέμβαση. Εδώ παρατηρείται το εξής παράδοξο: οι RCTs να περιορίζουν στην εγγενή του επιθυμία να γενικεύσουν τα συμπεράσματά τους σε όλο τον πληθυσμό!

*

Οι Cartwright and Hardie (2012), συζητώντας το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας, αποφαινόνται ότι, παρά την ίδια σχεδόν διατροφική πολιτική ανάμεσα

³⁰ Παρατηρούμε ότι επανέρχεται συνεχώς το «πρόβλημα της επαγωγής»

στο Μπαγκλαντές και την Ινδία, το αποτέλεσμα στο Μπαγκλαντές δεν ήταν το αναμενόμενο σε σχέση με την Ινδία. Αυτό, ισχυρίζονται, οφείλεται στις διαφορετικές κοινωνικές δομές, ειδικότερα, στη συμπεριφορά των γιαγιάδων (από την πλευρά του πατέρα) απέναντι στα παιδιά και εξηγεί γιατί το πρόγραμμα στην Ινδία ήταν πετυχημένο. Αντίθετα, στο Μπαγκλαντές, υπεύθυνη για την αγορά και την προετοιμασία των γευμάτων ήταν η γιαγιά (από την πλευρά της μητέρας) κάτι, που για τους συγγραφείς, ήταν καθοριστικό για την μη αποτελεσματικότητα του προγράμματος. Έτσι, η κατανόηση των κοινωνικών πρακτικών, των κανόνων, των συνθηκών (δηλαδή των κοινωνικών μηχανισμών) είναι η αιτία που η διατροφική παρέμβαση πέτυχε στην Ινδία πράγμα που συνεπάγεται ότι, παρά την κοινή διατροφική πολιτική, έχουμε δύο διαφορετικούς κοινωνικούς μηχανισμούς και άρα, δύο διαφορετικά αποτελέσματα. Επομένως, αν δεν ξέρουμε τους μηχανισμούς δεν μπορούμε να ασκήσουμε αποτελεσματική πολιτική υγείας (Steel 2008).

*

Θα πρέπει να κατανοήσουμε όμως, όσον αφορά τη γενίκευση μιας παρέμβασης σε άλλους πληθυσμούς εκτός από αυτούς που ελέγχονται, ότι θα πρέπει να λαμβάνονται υπόψιν τα ιδιαίτερα χαρακτηριστικά τους και φυσικά να έχουμε επίγνωση των χαρακτηριστικών. Στο γνωστό North Karelia project που αφορούσε πολιτικές πρόληψης στεφανιαίων επεισοδίων (με διατροφή, φυσική δραστηριότητα κ), η διπλανή περιοχή, το Kuopio, είχε τα ίδια καλά αποτελέσματα γιατί οι πολίτες του έλαβαν γνώση των παρεμβάσεων στη Νότια Καρελία (Puska 2009). Συμπερασματικά, τόσο οι παρεμβάσεις σε πληθυσμούς που δεν έχουν ελεγχθεί όσο και σε πολιτικές υγείας σε διαφορετικούς πληθυσμούς, αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας και οι RCTs δεν μπορούν να το λύσουν. Το τεκμήριο των μηχανισμών παρέχει πολύτιμες πληροφορίες για τις πολιτικές παρέμβασης που σχεδιάζονται σε διαφορετικούς πληθυσμούς.

*

Όμως προκύπτει ένα πρόβλημα που έχει την αντίθετη κατεύθυνση από αυτό της εξωτερικής εγκυρότητας. Δηλαδή, πώς μπορούμε να εφαρμόσουμε μια παρέμβαση από τον πληθυσμό που έχουμε ελέγξει σε ένα συγκεκριμένο άτομο; Όταν θέλουμε να «εξάγουμε» ένα συμπέρασμα από τον πληθυσμό και να το «εισάγουμε» σε ένα συγκεκριμένο ασθενή, η εξωτερική εγκυρότητα αντιμετωπίζει το ίδιο

πρόβλημα, αν δηλαδή ο μέσος όρος των «χαρακτηριστικών» των RCTs υπάρχει και στο εν λόγω άτομο που θα εφαρμοστεί το συμπέρασμα. Είναι μια άλλη όψη του ίδιου προβλήματος της εξωτερικής εγκυρότητας αλλά με κοινά στοιχεία που αφορούν το αν η απάντηση στο άτομο θα είναι ίδια με εκείνη του πληθυσμού ελέγχου. Το τεκμήριο των μηχανισμών, θεωρείται, ότι δίνει τη λύση. Ένα καλό παράδειγμα για την ανάγκη να ενσωματώσουμε το τεκμήριο των μηχανισμών στο τεκμήριο της συσχέτισης είναι «το πρόβλημα της κλάσης αναφοράς» (reference class problem). Για τον Reichenbach (1949, 374) για να βρούμε μια πιθανότητα σχετικά με ένα μελλοντικό συμβάν θα πρέπει να ενσωματώσουμε την κλάση αναφοράς (class reference). Έτσι, είναι διαφορετικό πράγμα όταν προσδιορίζουμε πιθανότητες για ένα συγκεκριμένο άτομο από όλο τον πληθυσμό αν θα νοσήσει από καρκίνο του πνεύμονα που δεν καπνίζει, και διαφορετικό για έναν που καπνίζει. Στην πρώτη περίπτωση η πιθανότητα θα είναι πολύ πιο χαμηλή ενώ στη δεύτερη υψηλότερη. Επομένως, από ποιο πλαίσιο αναφοράς θα διαλέξουμε για να αποφύγουμε το πρόβλημα; Ο Salmon (1971, 43) προτείνει να διαλέγουμε «από το πιο ομογενές πλαίσιο αναφοράς, στο οποίο να ανήκει το μεμονωμένο γεγονός» θεωρώντας ότι έτσι το πρόβλημα λύνεται. Όμως νέα θέματα ανακύπτουν, όπως, το πόσο ομοιογενές πρέπει να είναι.

Η ομοιογένεια δύσκολα επιτυγχάνεται στις κλινικές δοκιμές όσο καλά και να σχεδιαστούν γιατί πολλοί παράγοντες μπορεί να επηρεάσουν το αποτέλεσμα. Μπορούμε άραγε να δώσουμε μια αντιυπερατασική αγωγή σε ένα δεξιόχειρα, 55 ετών, άνδρα, που εργαζόταν ως ζωγράφος στα 20, άνεργο που καπνίζει 10 τσιγάρα την ημέρα; Ακόμα και αν κάνουμε την τέλεια διαστρωμάτωση (να ανακαλύψουμε τα ίδια χαρακτηριστικά και να δημιουργήσουμε μια απόλυτα ομοιογενή ομάδα) θα έχουμε μικρό αριθμό στην ομάδα ελέγχου (μικρό δείγμα) με αποτέλεσμα μικρή ακρίβεια στα αποτελέσματα από τα οποία θα θέλαμε να κάνουμε αιτιακούς ισχυρισμούς. Επομένως τόσο ο σχεδιασμός όσο και η ερμηνεία των αποτελεσμάτων των δεδομένων που συλλέξαμε θα πάσχουν ως προς την εξωτερική εγκυρότητα. Πρακτικά, είναι αδύνατον να σχεδιάσουμε μια έρευνα που να πετυχαίνει την ιδεατή ομοιογένεια. Αντίθετα, αναζητώντας ένα καλά καθορισμένο μηχανισμό είμαστε σε θέση να τεκμηριώσουμε αν τα χαρακτηριστικά ενός μεμονωμένου ατόμου, φυλής, εθνότητας, είναι ίδια ώστε να εξάγουμε τα συμπεράσματα σε αυτούς τους πληθυσμούς. Ή αλλιώς, αναζητώντας το τεκμήριο των μηχανισμών λύνουμε το

πρόβλημα του πλαισίου αναφοράς για το οποίο κάνει λόγο ο Reichenbach (Clarke 2013, 349).

3.6

Κριτική κατά των μηχανισμών για την εξωτερική εγκυρότητα

Για την Guala (2010, 1080), η ανίχνευση των μηχανισμών δεν είναι πάντα απαραίτητη και τους θεωρεί ως «μαύρο κουτί» όσο καιρό έχουμε λόγους να πιστεύουμε ότι υπάρχει αναλογία ανάμεσα στο εργαστήριο και τον πληθυσμό. Για τον Howick (2013a,b) επίσης, υπάρχουν πολλά προβλήματα όσον αφορά τους μηχανισμούς, και ειδικά στην εξωτερική εγκυρότητα.

Πρώτον δεν είναι απόλυτη η κατανόηση των μηχανισμών και δεύτερον δεν είναι εύκολα εφαρμόσιμοι. Αυτά για τον Williamson (2018) όμως δεν αποτελούν προβλήματα μιας και η ελλιπής γνώση δεν αποκλείει την εφαρμογή τους ενώ σε πολλές περιπτώσεις η γνώση τους δεν συνεπάγεται και την εφαρμογή τους στον κόσμο. Παρόλα αυτά, το πρόβλημα παραμένει και αφορά την επιστήμη στο σύνολό της: **σε όποιο συμπέρασμα και να φτάσουμε, αυτό πρέπει να είναι αρκετά εύρωστο για να είναι εφαρμόσιμο σε κάθε περίπτωση.** Έτσι, και η EBM προσέγγιση πρέπει να είναι αρκετά εύρωστη ώστε τα αυστηρά της κριτήρια να μπορούν να μεταφερθούν σε πληθυσμούς στόχους.

Τρίτο πρόβλημα για τον Howick είναι η «παράδοξη» συμπεριφορά των μηχανισμών, να προκαλεί δηλαδή διαφορετικά αποτελέσματα σε διαφορετικά πλαίσια. Ως απάντηση έρχεται ότι πράγματι, μόνο με την κατανόηση των υποκείμενων μηχανισμών μπορούμε να απαντήσουμε γιατί συμβαίνει η παράδοξη συμπεριφορά. Σκοπός της κατανόησης είναι να βελτιώσουμε και να αναγνωρίσουμε το πρόβλημα και εκεί χρειαζόμαστε τις κλινικές μελέτες. Επομένως η θέση διευκολύνει τις κλινικές μελέτες ως προς την εξωτερική εγκυρότητα.

Τέταρτο πρόβλημα, είναι ο «εξαγωγικός κύκλος», για τον οποίο έγινε λόγος, και ο Howick θεωρεί πλεονασμό να αναζητάμε «αιτιακά όμοια» τεκμήρια από την ομάδα ελέγχου εφόσον απαιτούνται τεκμήρια από τον πληθυσμό στόχο. Ο Howick έχει δίκιο αλλά η θέση μιλά για περιπτώσεις όπου δεν υπάρχουν διαθέσιμες κλινικές μελέτες και οι μηχανισμοί αρκούν για να εδραιωθεί αιτιότητα. Αλλά ακόμα και αν υπάρχουν ισχυρές στατιστικές συσχετίσεις πάντα εγκυμονεί ο κίνδυνος να πέσουμε σε σφάλμα και να εξάγουμε συμπεράσματα σε πληθυσμούς στόχους θέτοντας ανθρώπους σε κίνδυνο. Οι μηχανισμοί φαίνεται ότι μας προφυλάσσουν από αυτούς

τους κινδύνους εφόσον προσθέτουν επιπλέον ασφαλιστικές δικλείδες πριν αποφανθούμε για αιτίες.

4

Γενική κριτική στους μηχανισμούς (με ιατρικά παραδείγματα)

Όπως είδαμε, παρά τα πλεονεκτήματα των μηχανισμών, υπάρχουν πολλές επιφυλάξεις ως προς την αξία και τη χρήση τους στην κλινική πράξη. Ένα βασικό πρόβλημα αφορά την υπερβολική και άκριτη χρήση του όρου «μηχανισμός», που συνήθως είναι περισσότερο αποτέλεσμα της ψυχολογίας μας παρά των διαθέσιμων τεκμηρίων. Το δεύτερο αφορά την πολυπλοκότητα των μηχανισμών και τη δυσκολία να αποφανθούμε ότι το Α προκαλεί το Β μέσω του τάδε ή του δείνα μηχανισμού και προς ποια κατεύθυνση (πρόληψη, θεραπεία, έλεγχος;). Τρίτον, το να βρούμε ένα μηχανισμό δεν αποκλείει την ύπαρξη ενός άλλου μηχανισμού, του οποίου δεν ξέρουμε το αποτέλεσμα.

*

Ειδικότερα, θεραπείες που γινόταν στο παρελθόν, όπως της αφαίμαξης, που υποτίθεται στηριζόταν σε κάποιο μηχανισμό, αποδείχτηκε ότι ήταν λανθασμένες. Αντίθετα, τέτοιου τύπου θεραπείες, ήταν απλές ιστορίες που διαδιδόταν και επηρεαζόταν από ψυχολογικούς λόγους τόσο των ίδιων των ασθενών όσο και των ιατρών ή των ερευνητών (Carter 2012). Θα πρέπει επομένως να ξεκαθαριστεί ποιοι είναι πραγματικοί μηχανισμοί και ποιες είναι «ιστορίες» σχετικά με τους μηχανισμούς.

Μπορούν όμως οι μηχανισμοί να σταθούν μόνοι τους ως τεκμήρια για κλινικές αποφάσεις χωρίς συσχετίσεις; Ο Clarke (2013, 350) μας λέει όχι λόγω της πολυπλοκότητάς τους, που είναι και το δεύτερο μεγάλο εγγενές πρόβλημα των μηχανισμών. Ακόμα και αν ξέρουμε ότι το Α προκαλεί το Β, δεν μπορούμε να γνωρίζουμε αν το Α έχει θετικό αποτέλεσμα στο Β, αν το Α προλαμβάνει το Β, αν υπάρχουν δίκτυα που επιδρούν στο αποτέλεσμα ή αν υπάρχουν συνδέσεις και διαφορετικοί δρόμοι που οδηγούν από το Α στο Β. Για αυτούς τους λόγους χρειαζόμαστε τις συσχετίσεις, για να προσδιορίσουμε αν η αιτιότητα είναι θετική, αρνητική ή τι είναι τα δίκτυα που επηρεάζουν το αποτέλεσμα. Χαρακτηριστικά παραδείγματα πολυπλοκότητας των μηχανισμών είναι οι πολυπαραγοντικές νόσοι. Η περίπτωση της πραγματικής συσχέτισης υψηλού λόγου HDL:LDL και η μείωση επιπλοκών από στεφανιαία νόσο, που στηριζόταν σε μηχανισμούς, δεν

επιβεβαιώθηκαν σε μεγάλη κλινική μελέτη (Schwartz 2012). Αυτό σημαίνει ότι ίσως υπάρχει κάποιος άλλος έμμεσος μηχανισμός που να συνδέει τα επίπεδα χοληστερίνης (HDL) και στεφανιαίας νόσου παρά η άμεση συσχέτιση³¹.

Ο τρίτος περιορισμός των μηχανισμών αφορά την παρουσία ενός άλλου μηχανισμού που επηρεάζει το αποτέλεσμα αλλά δεν τον γνωρίζουμε. Αυτό συμβαίνει γιατί το ανθρώπινο σώμα είναι ένα πολύπλοκο σύστημα στο οποίο απαντώνται επίσης πολύπλοκοι μηχανισμοί και έχει ως αποτέλεσμα ότι ένας μηχανισμός μπορεί συγκαλύπτει (masking) έναν άλλο ή να υπάρχει αλληλεπίδραση. Όπως μας έδειξε ο Steel (2008, 68), επειδή η άσκηση δεν αυξάνει μόνο την κατανάλωση θερμίδων αλλά και την όρεξη, δεν γνωρίζουμε ποιος από τους δύο είναι ο μηχανισμός που «κερδίζει» τη μάχη της απώλειας βάρους. Επομένως, δεν γνωρίζουμε αν η άσκηση θα αυξήσει ή θα μειώσει το βάρος μας. Εν τέλει, οι συσχετίσεις θα μας δώσουν τον νικητή.

*

Ας παρακολουθήσουμε όμως τη συζήτηση που γίνεται ως προς τα υπέρ και τα κατά όχι μόνο των μηχανισμών αλλά και των τυχαιοποιημένων μελετών ώστε να δούμε πάνω σε ποια επιχειρήματα στηρίζονται οι υποστηρικτές των μεν και των δε. Από την άλλη, η σύγκριση θα μας βοηθήσει να κρίνουμε αν η τεμκηριακή ζυγαριά γέρνει προς κάποια από τις δύο πλευρές που σήμερα τείνουν να κυριαρχήσουν στην ιατρική.

Για τον Illari (2011) το τεκμήριο της συσχέτισης παρουσιάζει τα μειονεκτήματα α) της παρουσίας συγχυτών και β) της αδυναμίας να αποκαλύψουν αιτιακές συσχετίσεις. Στα πλεονεκτήματα της συσχέτισης συγκαταλέγονται ότι α) αντιμετωπίζουν το πρόβλημα της συγκάλυψης μηχανισμών και β) ότι μας παρέχουν πρόσβαση στο δίκτυο της έκβασης (net effect).

Το τεκμήριο των μηχανισμών έχει τα μειονέκτημα α) της συγκάλυψης άλλων μηχανισμών και β) της πολυπλοκότητας στην πρόσβαση στο δίκτυο της έκβασης. Οι

³¹ Να σημειώσουμε ότι σήμερα χορηγούνται φάρμακα και προτείνονται διατροφικές συνήθειες που μειώνουν την «κακή» χοληστερίνη (LDL) και αυξάνουν την «καλή» χοληστερίνη «HDL» ώστε να αυξηθεί ο λόγος τους χωρίς αυτό να έχει τεκμηριωθεί απόλυτα.

μηχανισμοί έχουν τα πλεονεκτήματα α) της αποκάλυψης των συγγυτών και β) αποκάλυψη μη αιτιακών συσχετίσεων.

Για τον Clarke (2013, 351), ο συνδυασμός και των δύο τεκμηρίων δίνει πιο ισχυρές αιτιακές σχέσεις. Ως ανάλογο ισχυροποίησης της θέσης του, αναφέρει τον συνδυασμό τσιμέντου και πλέγματος ράβδων σιδήρου, το γνωστό «ενισχυμένο σκυρόδεμα», όπου δύο διαφορετικά υλικά αν χρησιμοποιηθούν κατάλληλα κάνουν πιο δυνατό τον σκελετό του οικοδομήματος. Όμως θα πρέπει να έχουμε υπόψιν ότι δεν πρέπει να αντιλαμβανόμαστε τα δύο τεκμήρια ως συνδυαστικά μέρη μιας σαφώς ξεχωριστής ιεράρχησης αλλά με όρους μιας αλληλένδετης βαθμονομημένης διαδικασίας. Δηλαδή, η συσχέτιση και οι μηχανισμοί πρέπει να βρίσκονται δίπλα – δίπλα στην τεκμηριακή δομή ως ισότιμα και σε πολλά επίπεδα διασυνδεδεμένα μέλη, με σκοπό να αποκαλύψουν γνήσιες αιτιακές σχέσεις.

*

Ως προς τα μειονεκτήματα των RCTs, μετά από ένα χ χρονικό διάστημα πρέπει να σταματήσουν και επομένως ακόμα και αν έχουμε μια τεκμηριωμένη θεραπεία και ότι αυτή ωφελεί για συγκεκριμένη περίοδο, σε βάθος χρόνου δεν γνωρίζουμε ποια θα είναι η έκβασή της. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η χορήγηση στρεπτομυκίνης στην πρώτη RCT που άσκησε επιρροή και αφορούσε ασθενείς με φυματίωση στην Αγγλία το 1948. Ας το εξετάσουμε πιο διεξοδικά. Σε διάστημα 6 μηνών χορηγήθηκε η στρεπτομυκίνη στην ομάδα παρέμβασης ενώ στην ομάδα ελέγχου προτάθηκε ξεκούραση. Εκεί υπήρξε στατιστικά σημαντική διαφορά ως προς τη θνητότητα (7% versus 27%) ενώ στην πενταετία η διαφορά δεν ήταν στατιστικά σημαντική (58% versus 67%) και αποδόθηκε στην υποτροπή της νόσου (Florey 1961, 133). Τη λύση στο πρόβλημα έδωσε το τεκμήριο των μηχανισμών αφού αργότερα βρέθηκε ότι, βάσει της θεωρίας των βακτηριδίων και των εργαστηριακών πειραμάτων, αναπτύσσεται αντίσταση έναντι των αντιμικροβιακών φαρμάκων μετά από μακροχρόνια χορήγησή τους. Στην περίπτωση μας, η αντίσταση στη στρεπτομυκίνη είχε ως συνέπεια την υποτροπή της νόσου. Αυτό εξηγεί και την σχετική ισορροπία (στατιστικά μη σημαντική διαφορά) σε σχέση με την ολική θνητότητα των δύο ομάδων στην πενταετία. Αν δεν υπήρχε ο μηχανισμός, θα ήταν αδύνατο να κατανοήσουμε τους λόγους της τελικής έκβασης αφού πλέον η θεραπεία δεν είχε νόημα μιας και οι ασθενείς που πήραν στο παρελθόν στρεπτομυκίνη ήταν

απροστάτευτοι λόγω αντίστασης στη συγκεκριμένη αντιβίωση (MRC 1949, 1521). Παρόλα ταύτα, οι RCTs μπορούν να μας οδηγήσουν σε ασφαλή συμπεράσματα σχετικά με την κλινική αποτελεσματικότητα της προτεινόμενης θεραπείας από τη μία και της θεωρητικής γνώσης που παράγει το εργαστήριο από την άλλη.

Το παράδειγμα της στρεπτομυκίνης και της RCT που διενεργήθηκε, δείχνει ότι οι ερευνητές, έστω και υπό την ισχυρή επίδραση που ασκούσε πάνω τους ο Bradford Hill (υπέρμαχος των RCTs) δεν εκτίμησαν μόνο τη στατιστική συσχέτιση όπως γίνεται σήμερα αλλά και τους μηχανισμούς. Αυτό φαίνεται και στην πρώτη τους ανακοίνωση (MRC 1948, 780) να επιστήσουν την προσοχή για το αποτέλεσμα («benefit and the limitations of streptomycin therapy») ενώ υποτίθεται το αποτέλεσμα έδινε σαφές προβάδισμα στην στρεπτομυκίνη έναντι της ξεκούρασης. Και πραγματικά, οι ερευνητές δικαιώθηκαν για τη μετριοπάθειά τους ως προς το αποτέλεσμα όταν αργότερα ανατράπηκε, η πολλά υποσχόμενη θεραπεία, από τα νέα τεκμήρια σχετικά με την πενταετή επιβίωση που τελικά ήταν μη στατιστικά σημαντική. Το παράδειγμα μας βοηθά να κατανοήσουμε ότι οι μηχανισμοί βοηθούν και στο σχεδιασμό μιας RCT και συγκεκριμένα, πόσο πρέπει να διαρκέσει για να έχουμε αξιόπιστα αποτελέσματα.

*

Όπως είδαμε στο Κεφάλαιο 2, τα προβλήματα δεν σταματούν στους ορισμούς. Ακόμα και να ορίσουμε επακριβώς το «τι είναι ένας μηχανισμός» (περιγραφικά, οντολογικά, γνωσιολογικά), οι μηχανισμοί δεν μπορούν να θεωρηθούν ως τεκμήρια αν η υπάρχουσα γνώση τους δεν βοηθά να ισχυριστούμε ότι οι θεραπείες έχουν ή δεν έχουν αποτέλεσμα στους ασθενείς. Έτσι συνεπάγεται ότι θα πρέπει να ξέρουμε ακριβώς τι συμβαίνει με τους μηχανισμούς σε κάθε παρέμβαση που κάνουμε και πολλές φορές δεν είναι εφικτό. Παρατηρούμε ότι η επιβεβαίωση ή όχι της κλινικής αποτελεσματικότητας των μηχανισμών, αν δηλαδή «δουλεύουν», θεωρείται βασική προϋπόθεση ώστε οι μηχανισμοί να ενταχθούν στην πυραμίδα με τα ισχυρά τεκμήρια της EBM.

*

Όσον αφορά τη σημασία της κλινικής αποτελεσματικότητας ας δούμε το γνωστό παράδειγμα με το έμφραγμα και τις αρρυθμίες (που είναι απότοκος του εμφράγματος). Είναι γνωστό ότι οι αρρυθμίες που ακολουθούν ένα έμφραγμα του μυοκαρδίου συχνά οδηγούν στο θάνατο. Επομένως, αν γνωρίζαμε τους μηχανισμούς που προκαλούν τις εν λόγω αρρυθμίες θα μας βοηθούσε στην ανάπτυξη φαρμάκων που αντιμετωπίζουν τις έκτακτες κοιλιακές συστολές (τη βασική αιτία καρδιακής ανακοπής). Έτσι, εισήχθησαν φάρμακα στην κλινική πρακτική που θεωρήθηκε ότι θα μειώσουν τους θανάτους από καρδιακές αρρυθμίες. Παρά την θεωρητική επάρκεια, στην κλινική πράξη δεν επιβεβαιώθηκε γιατί, ακόμα και αν είναι γνωστός ο μηχανισμός δράσης ενός αντιαρρυθμικού φαρμάκου στο ερεθισματοαγωγό σύστημα της καρδιάς, στο επίπεδο της απορρόφησης, μεταβολισμού, απέκκρισης, στον εγκέφαλο κα, δεν είναι δυνατό να προβλέψουμε τι ακριβώς συμβαίνει με τον κάθε ένα από τους υπό διερεύνηση μηχανισμούς (είναι γνωστό ότι τα καρδιοδραστικά φάρμακα γενικά συμπεριφέρονται διαφορετικά στο μηχανικό, στο ηλεκτρικό επίπεδο της καρδιάς, στο κυτταρικό επίπεδο του εγκεφάλου ή στον μηχανισμό που τελικά προκαλεί τον θάνατο).

Βάσει των ανωτέρω, ο μηχανιστικός συλλογισμός «περιλαμβάνει ένα τεκμήριο από μηχανισμούς για να ισχυριστούμε ότι μια παρέμβαση προκάλεσε μια έκβαση» (Howick 2011a. 107). Όμως για να εδραιωθεί ένας μηχανιστικός συλλογισμός πρέπει να ανακαλύψουμε τι συμβαίνει μέσα στην αλυσίδα που συνδέει την παρέμβαση και την έκβαση. Με άλλα λόγια, να υπάρχει ένας μηχανισμός που κάνει τους ανθρώπους να αισθάνονται καλύτερα ή να ζουν περισσότερο. Όμως η μηχανιστική συλλογιστική μιλά κυρίως για απλά βιολογικά ή φυσικά φαινόμενα. Αν και αυτό είναι σημαντικό σε ότι αφορά τη σύνδεση της ιατρικής παρέμβασης και, ας πούμε, του θανάτου, εντούτοις μας λέει ελάχιστα για τη σχέση ανάμεσα στην παρέμβαση και τη σχετικά με τον ασθενή έκβαση. Με άλλα λόγια, η μηχανιστική προσέγγιση της αιτιότητας είναι περιορισμένη στα καθαρά βιολογικά φαινόμενα που βρίσκονται σε κυτταρικό ή βιοχημικό επίπεδο με αποτέλεσμα να μην μπορεί να συλλάβει την γενικότερη έννοια της αιτιότητας σε επίπεδο ανθρώπινης ολότητας ή ψυχοκοινωνικής υπόστασης.

Ένα άλλο πρόβλημα της μηχανιστικής συλλογιστικής είναι ότι δεν βασίζεται πάνω την επιλογή του μηχανισμού που επιλέγει να περιγράψει. Έτσι, από τη στιγμή που με κάποιο τρόπο όλοι οι μηχανισμοί συνδέονται με το κεντρικό νευρικό σύστημα, θα έπρεπε να ξανά περιγράψουμε από την αρχή τους μηχανισμούς που βρίσκονται σε «κατώτερο» επίπεδο». Υπό αυτή την έννοια η «ποιότητα» του μηχανικού συλλογισμού θα εξαρτάται από την έκταση από την οποία θα μπορούμε να εδραιώσουμε τι συμβαίνει σε αυτούς τους μηχανισμούς. Αν είναι έτσι, τότε η γνώση *κάθε* μηχανισμού είναι απαραίτητη ώστε να μπορεί να θεωρηθεί ως τεκμήριο και είναι εξαιρετικά δύσκολο να το επιτύχουμε. Αν είναι αλήθεια, τότε πρέπει να κάνουμε μια επ' άπειρον αναδρομή σε μηχανισμούς χωρίς ποτέ να γνωρίζουμε αν υπάρχει κάποιος «αξιωματικός μηχανισμός» όπου πέρα από αυτόν δεν υπάρχει άλλος για να ανατρέξουμε, όπως συμβαίνει με την αξιωματική γεωμετρία.

Σύμφωνα με το πατέρα της μηχανιστικής συλλογιστικής στην ιατρική, τον Claude Bernard, οι μηχανισμοί μας παρέχουν σταθερότητα, ακόμα και ντετερμινιστικούς νόμους, που καταργούν την ανάγκη για «εμπειρικά» τεκμήρια (Bernard 1957, 9) ή όπως η Cartwright το θέτει, «η νομολογική μηχανή... δεν είναι μόνο ένας σταθερός αιτιακός νόμος αλλά και ο λόγος που η νόμος είναι σταθερός...» (Cartwright 2007, 53). Η απάντηση του Howick και στους δύο κινείται σε δύο άξονες (κεφ 10.2). Ο πρώτος ότι τον ενδιαφέρει το επιστημικό παρά το οντολογικό πρόβλημα. Δεν αρνείται ότι υπάρχουν μηχανισμοί που θα μπορούσαν να εξηγήσουν το πώς δουλεύουν οι ιατρικές παρεμβάσεις. Αν η γνώση των μηχανισμών είναι απαραίτητη προϋπόθεση για να έχουμε αξιόπιστα τεκμήρια, θα πρέπει να γνωρίζουμε αρκετά για τους μηχανισμούς ώστε να κάνουμε προβλέψεις για νέες παρεμβάσεις. Ο δεύτερος, ότι και το επιστημολογικό και το οντολογικό ζήτημα, συμπλέκονται. Ακόμα και αν ξέρουμε τα πάντα για τους μηχανισμούς, προκειμένου να είναι χρήσιμοι, θα πρέπει να έχουν τέτοιες θεμελιώδεις ιδιότητες που να τις καθιστούν προβλέψιμες για κάθε παρέμβαση ώστε να έχουμε αξιόπιστα τεκμήρια. Το πρόβλημά μας είναι ότι, σήμερα τουλάχιστον, δεν έχουμε τέτοια γνώση των μηχανισμών που μας εξασφαλίζει την προβλεπτικότητα αλλά αντίθετα μας οδηγεί σε τραγικά ιατρικά λάθη. Γιατί όμως κάνουμε λάθη στην πρόβλεψη με τους μηχανισμούς; Ένας λόγος είναι ότι δεν γνωρίζουμε αρκετά για τους μηχανισμούς ώστε να μας παρέχουν αξιόπιστα τεκμήρια (το επιστημικό πρόβλημα). Ένας δεύτερος λόγος είναι ότι οι

μηχανισμοί δεν εγγυώνται σταθερά και προβλέψιμες σχέσεις «εισόδου» - «εξόδου» (το οντολογικό πρόβλημα).

*

Ας δούμε όμως μερικές λεπτομέρειες της *θέσης* των Russo και Williamson και της κριτικής που τους γίνεται (RWT). Η *θέση* λέει ότι για ένα έχουμε αιτιακό συμπερασμό χρειαζόμαστε δύο τύπους τεκμηρίων, το «πιθανοκρατικό και το μηχανικό» (Russo and Williamson 2007, 403) και υπερασπίζονται τη θέση τους με ένα ιστορικό και ένα θεωρητικό επιχείρημα.

Το ιστορικό επιχείρημα της *θέσης* είναι ότι αν και μπορεί να υπάρχουν ισχυρά τεκμήρια από συγκριτικές μελέτες, όπως η σχέση καπνίσματος και καρκίνου του πνεύμονα, δεν μπορούν να γίνουν αποδεκτά μέχρι να κατανοήσουμε τους μηχανισμούς τους. Όπως ξέρουμε, σε πολλές περιπτώσεις στην ιστορία της ιατρικής, έχουμε δεχτεί αιτιακά συμπεράσματα στηριζόμενοι μόνο στην στατιστική που αργότερα απορρίφθηκαν μέχρι να υποστηριχθούν από θεωρητική ή μηχανιστική γνώση, για παράδειγμα την απόδοση του επιλόχειου πυρετού στη θεωρία μικροβίων τον 19^ο αιώνα. Η απάντηση στη *θέση* είναι (Gilles 2005, 89): αναμένοντας το μηχανιστικό τεκμήριο πριν η αιτιότητα εδραιωθεί μπορεί να χάσουμε πολύτιμο χρόνο και να θέσουμε σε κίνδυνο ανθρώπινες ζωές. Επίσης, αν τα τεκμήρια είναι ισχυρά από τις συγκριτικές μελέτες είναι ανώφελη η απαίτηση για μηχανιστική συλλογιστική. Άραγε ποιος θα διαφωνούσε να υιοθετήσουμε μια νέα πρακτική αν είχε στατιστικά καλύτερα αποτελέσματα από τις εναλλακτικές της στην πρόληψη και τη θεραπεία και δεν προκαλούσε κακό; Πράγματι, η *θέση* παραδέχεται ότι, ελλείψει επιβεβαιωμένου μηχανισμού οφείλουμε να πάρουμε αποφάσεις βάσει των συγκριτικών μελετών που έχουμε στη διάθεσή μας. Αυτό από την άλλη δημιουργεί ένα παράδοξο, σε σχέση με τη *θέση*: αν, για να δεχτούμε αιτιακές σχέσεις χρειαζόμαστε μηχανισμούς, τότε είναι εύλογο να αμφιβάλλουμε ότι οι συγκριτικές μελέτες στηρίζουν αιτιακές σχέσεις. Πολλοί υποστηρίζουν ότι οι μηχανισμοί δεν είναι απαραίτητοι για να εδραιώσουν αιτιακές σχέσεις όπως αντίθετα υποστηρίζει η *θέση*. Η αναφορά στο παράδειγμα της ευλογιάς, που το πρώτο εμβόλιο έγινε 1798, δεκαετίες πριν ταυτοποιηθεί το μικρόβιο, είναι μόνο μια ιστορική περίπτωση όπου θεμελιώνονται αιτιακά συμπεράσματα χωρίς να είναι απαραίτητος ένας μηχανισμός που πρέπει να γίνει αποδεκτός από την ιατρική κοινότητα για να πειστούν τελικά ότι

υπάρχει «αίτια». Παραδείγματα από τον 20^ο αιώνα είναι η γενική αναισθησία, η ασπιρίνη, τα στεροειδή, που η χρήση τους είναι πολύ πιο παλιά από τότε που κατανοήθηκαν οι μηχανισμοί (Eddy 1990, 10). Επομένως η ανάγκη για μια μηχανιστική συλλογιστική πριν αποδεχτούμε μια ιατρική υπόθεση δεν είναι απαραίτητη (σε αντίθεση με όσα υποστηρίζει η *θέση*). Αν ήταν απαραίτητη η μηχανιστική συλλογιστική πριν αποδεχτούμε την υπόθεση, τότε θα βρισκόμασταν μπροστά σε ένα μεγάλο κίνδυνο: να πιστεύουμε ότι κάποιες παρεμβάσεις παράγουν θεραπευτικά αποτελέσματα αφού εξηγούνται από εύλογους μηχανισμούς και περισσότερο σκεπτικιστές όταν αυτές οι παρεμβάσεις δεν υποστηρίζονται από εύλογους μηχανισμούς³². Στην καθημερινή κλινική πράξη, όταν έχουμε ισχυρά τεκμήρια από συγκριτικές μελέτες ακόμα κι αν δεν υπάρχει μηχανισμός, ο ψυχολογικός σκεπτικισμός μετριάζεται. Αντίθετα, μόνο η παρουσία μηχανισμού μάς κάνει να είμαστε εξαιρετικά σκεπτικιστές με τις προτεινόμενες θεραπευτικές πρακτικές εφόσον δεν έχουμε κανένα ισχυρό τεκμήριο από συγκριτικές μελέτες, όπως στο παράδειγμα του συνδρόμου αιφνίδιου νεογνικού θανάτου. Επιπλέον, η αρχή του «ολικού τεκμηρίου» δεν συνεπάγεται ότι απαιτείται μηχανιστική συλλογιστική για να αποκλείσουμε μη εύλογες υποθέσεις που υποστηρίζονται από συγκριτικές κλινικές μελέτες. Ο έλεγχος μιας συγκριτικής μελέτης αρκεί για να κριθεί ως επαρκής ή όχι γιατί θα πρέπει να μας κινητοποιεί το γεγονός ότι μπορεί να έχουμε δευτερογενή αποτελέσματα (εκβάσεις) χωρίς να έχουμε θέσει τις – κλασικές – υποθέσεις εκ των

³² Οι «μηχανισμοί» εφαρμόζονται πολύ συχνά στις διαφημιστικές καμπάνιες και είναι δύο τύπων:

A) «η επιστημονική διαφήμιση». Σε αυτή την περίπτωση ανήκουν τα διατροφικά συστατικά (βιταμίνες, αμινοξέα, κα) και αφορούν την παρουσία «εύλογων μηχανισμών». Δηλαδή, η «επιστημονική διαφήμιση» φυσικών τροφών ή τεχνητών συμπληρωμάτων στηρίζεται ακριβώς σε αυτή την *de facto* πίστη ότι ο μηχανισμός λειτουργεί. Αυτό συμβαίνει γιατί θεωρούμε ότι οι βασικές επιστήμες (πχ η βιολογία, η βιοχημεία, η φυσιολογία) είναι σε θέση να μας εξηγήσουν το πώς «δουλεύουν» στο οργανισμό αυτά τα συστατικών ακόμα και αν δεν μπήκαμε στο κόπο ποτέ να το διαβάσουμε. Για παράδειγμα μας αρκεί να ακούμε, ότι η βιταμίνης C βοηθάει την όραση ή ότι η χαμηλή χοληστερίνη μειώνει το έμφραγμα του μυοκαρδίου. Αυτός ο τύπος διαφήμισης απευθύνεται στο λογικό μας. Πιο συγκεκριμένα, στην εμπιστοσύνη που δείχνουμε στο θεωρητικό κύρος και την αντικειμενικότητα της ιατρικής επιστήμης. Αφού, ποτέ εμείς οι ίδιοι δεν θα μπορούσαμε να εξακριβώσουμε τι από αυτά που ακούμε ή βλέπουμε ισχύει, και επιπλέον, εφόσον δεν είμαστε εξοικειωμένοι με τον σχεδιασμό, την εκτέλεση και την ερμηνεία των κλινικών μελετών, είναι επαρκείς λόγοι αφεθούμε στα χέρια των «μηχανισμών» και της άγνοιας.

B) «η μη επιστημονική διαφήμιση». Η έλλειψη «εύλογων μηχανισμών», πχ αν οι εκδρομές και η ήρεμη ζωή προκαλούν μακροζωία, δεν διαφημίζεται επιστημονικά, χωρίς όμως να απαγορεύεται η στατιστική μελέτη ακόμα και αυτών των τόσο ασαφών ζητημάτων. Αυτός ο τύπος διαφήμισης απευθύνεται στο θυμικό με συνέπεια να είναι λιγότερο πειστικός όχι όμως και λιγότερο αποτελεσματικός.

Φυσικά θα πρέπει να διευκρινιστεί και το τι σημαίνει «εύλογος μηχανισμός» και αν υπάρχουν βαθμίδες «ευλογότητας».

προτέρων, ώστε να ελεγχθούν κατά τον παραδοσιακό τρόπο (αποδοχή ή απόρριψη υπόθεσης).

Το θεωρητικό επιχείρημα της *θέσης* είναι: «αν δεν υπάρχει εύλογος μηχανισμός από την αιτία στο αποτέλεσμα, τότε κάθε συσχέτιση είναι ψευδής» (Russo and Williamson 2007). Ξεκινώντας από την γενική παραδοχή ότι η συσχέτιση δεν είναι αιτία και από το γεγονός ότι οι προσπάθειες να διακρίνουν τις αιτιακές συσχετίσεις από τις τυχαίες δεν υπήρξαν επιτυχείς, για να ικανοποιηθεί η αιτιακή συσχέτιση ανάμεσα σε δύο συμβάντα απαιτείται η παρουσία ενός μηχανισμού που τα συνδέει (Glennan 1997, 419). Με άλλα λόγια, είναι απαραίτητος ο μηχανισμός δίπλα στις συγκριτικές μελέτες ώστε να αποκλείσουμε ψευδείς συσχετίσεις ή με πιο μετριοπαθείς όρους, ότι οι μηχανισμοί μειώνουν την πιθανότητα μια συσχέτιση να είναι ψευδής. Όμως οι μηχανισμοί δεν μπορούν να αποκλείσουν τις ψευδείς συσχετίσεις, ενώ πολλά παραδείγματα υπάρχουν από πολλές υψηλής ποιότητας συγκριτικές μελέτες που ανέτρεψαν ψευδείς υποθέσεις που υποστηριζόταν από τη μηχανιστική συλλογιστική. Ενώ για τις συγκριτικές μελέτες υπάρχουν σταθερές μεθοδολογικές βάσεις που διερευνώνται εδώ και δεκαετίες καθώς και κριτήρια που αξιολογούν την ποιότητά τους, δεν συμβαίνει στο ίδιο για τους μηχανισμούς. Επιπλέον, συχνά οι συγκριτικές μελέτες, ειδικά οι τυχαιοποιημένες, αποκλείουν ψευδείς συσχετίσεις. Αλλά ακόμα και αν δεχτούμε ότι ο συνδυασμός τόσο των συγκριτικών μελετών όσο και της μηχανιστικής συλλογιστικής αποκλείουν τις ψευδείς συσχετίσεις πιο αποτελεσματικά, αυτή η μετριοπαθής θέση παύει να είναι η *θέση*. Για τον Howick (2011, κεφ 10.3) ούτε τα ιστορικά ούτε τα θεωρητικά επιχειρήματα καθιστούν τους μηχανισμούς απαραίτητους για την ενίσχυση των συγκριτικών μελετών αφού οι τελευταίες είναι εξίσου αποτελεσματικές και χωρίς τη μηχανιστική συλλογιστική.

*

Οι μηχανισμοί αντιμετωπίζουν και δύο επιστημικά προβλήματα. Το πρώτο ότι οι βιολογικοί και βιοχημικοί μηχανισμοί δεν έχουν κατανοηθεί καλά, όπως προαναφέραμε, για να προβλέψουμε με ασφάλεια το πώς θα συμπεριφερθεί μια παρέμβαση που κάνουμε. Το δεύτερο ότι η αλυσίδα που συνδέει την παρέμβαση μέχρι την έκβαση του ασθενούς μέσω των μηχανισμών είναι πιο πολύπλοκη από όσο αναμενόταν.

Ας δούμε αναλυτικά το πρώτο πρόβλημα, της δυσκολίας δηλαδή κατανόησης των μηχανισμών. Κάποιοι υποστηρίζουν ότι ως το 1940 οι ιατρικές παρεμβάσεις δεν είχαν καλύτερα αποτελέσματα από το placebo effect ή ότι προκαλούσαν κακό (Shapiro 1978, 290, Wootton 2006, 349) γιατί οι θεωρίες βασιζόταν σε ψευδές μηχανιστικό υπόβαθρο, όπως η πρακτική της αφαιμάξης που εφάρμοζε ο Γαληνός στηριζόταν στη θεωρία των χυμών, ότι δηλαδή, αφαιρώντας το αίμα που λιμνάζει και πλεονάζει επέρχεται ισορροπία στον οργανισμό. Όπως γνωρίζουμε σήμερα, το αίμα κυκλοφορεί και δεν λιμνάζει και η θεωρία των χυμών και η πρακτική της αφαιμάξης έχουν εγκαταλειφθεί προ πολλού γιατί δεν είχαν κανένα εμπειρικό αποτελεσματικό τεκμήριο. Άλλες τέτοιες περιπτώσεις όπου οι μηχανισμοί σχετίζονται με τη μηχανιστική συλλογιστική είναι τα αντιαρρυθμικά φάρμακα όπου ήδη αναφέρθηκαν και προκαλούσαν θανάτους. Παρότι υπήρχε βεβαιότητα της δράσης τους στο μυοκάρδιο εντούτοις δεν ήταν γνωστή η δράση τους στην εγκεφαλική λειτουργία με αποτέλεσμα να αυξήσουν τη θνητότητα αντί να την μειώσουν. Ο Howick (2011, κεφ 10.4.1) ισχυρίζεται ότι ένα πρόβλημα, σχετικά με τους μηχανισμούς, ξεκινά όταν οι ερευνητές επιλέγουν ένα συμβατικό υποκατάστατο για το επιθυμητό αποτέλεσμα. Για παράδειγμα, επιλέγουμε τη μείωση των έκτακτων κοιλιακών συστολών της καρδιάς (υποκατάστατο) για να μελετήσουμε τη θνητότητα (έκβαση ασθενούς). Με άλλα λόγια, θεωρούμε ότι γνωρίζουμε τους μηχανισμούς που προκαλούν την καρδιακή παύση και φυσικά τι συμβαίνει στην εγκεφαλική ηλεκτρική δραστηριότητα³³. Κάτι τέτοιο δεν ισχύει όπως έδειξαν οι συγκριτικές μελέτες γιατί η θνητότητα μετά τη λήψη αντιαρρυθμικών φαρμάκων αντί να μειωθεί, αυξήθηκε. Αυτό που δεν έλαβαν υπόψιν οι κλινικοί ερευνητές, στην περίπτωση των έκτακτων κοιλιακών συστολών, είναι ότι το έμφραγμα προκαλεί τις έκτακτες κοιλιακές συστολές και τον ξαφνικό θάνατο και όχι οι ίδιες οι έκτακτες συστολές. Έτσι, κακώς οι έκτακτες κοιλιακές συστολές θεωρήθηκαν ως η αιτία των θανάτων ενώ στην πραγματικότητα ήταν το αποτέλεσμα. Εδώ έχουμε ένα κατεξοχήν παράδειγμα τρίτου παράγοντα (έμφραγμα) που επιδρά στις έκτακτες συστολές και στο θάνατο. Επιπλέον, η αναποτελεσματικότητα της κλινικής θεραπείας μπορεί να οφείλεται στο γεγονός ότι ο μηχανιστικός συλλογισμός βασίζεται σε «επιμέρους» (partial) μηχανισμούς που δεν μπορούν να εξηγήσουν την πολυπλοκότητα και το βάθος όλων των βιοχημικών,

³³ Εδώ θα μπορούσαμε να πούμε ότι κάνει την εμφάνισή του το «παράδοξο του Μένωνα». Με απλά λόγια το παράδοξο λέει ότι «εφόσον κάτι το γνωρίζουμε δεν χρειάζεται να το ψάξουμε, αν δεν το γνωρίζουμε δεν θα μπορέσουμε να το αναγνωρίσουμε».

μοριακών ή άλλων μηχανισμών, και πώς αλληλεπιδρούν μεταξύ τους. Τα προβλήματα της πολυπλοκότητας των μηχανισμών (ως προς τη δράση τους σε όλα τα βιολογικά επίπεδα – απορρόφηση, μεταβολισμό, επίδραση στο κύτταρο και στις δομές του, απέκκριση κτλ) και των αλληλοεπιδράσεων των φαρμάκων που χορηγούμε μεταξύ τους όσο και των δράσεων τους στον οργανισμό, παρατηρούνται κατεξοχήν στη βιοχημεία, τη φυσιολογία, την παθοφυσιολογία και φυσικά στην κλινική χορήγηση πολλών φαρμακευτικών σκευασμάτων (φαινόμενο πολυφαρμακίας). Όπως γνωρίζουμε, στις μέρες μας η χορήγηση πολλαπλών σκευασμάτων είναι καθημερινή τακτική, τουλάχιστον στη Δύση. Έτσι, ασθενείς μπορεί να λαμβάνουν αγωγή για αρτηριακή υπέρταση, για κατάθλιψη, για σακχαρώδη διαβήτη, για ρευματοειδή αρθρίτιδα. Από την άλλη, οι τυχαιοποιημένες μελέτες αποκλείουν σχεδόν όλους τους ασθενείς με συνοδά προβλήματα για να αποτύχουν το πρόβλημα της άγνοιας των μηχανισμών αλληλοεπίδρασης³⁴, που συνεπάγεται, ότι οι υπερασπιστές της EBM αναγνωρίζουν το πρόβλημα εξ αρχής, ότι δηλαδή οι μηχανισμοί υπάρχουν ακόμα και αν δεν τους γνωρίζουμε και φυσικά ότι μπορεί να δημιουργήσουν πρόβλημα στη διενέργεια αμερόληπτων μελετών. Από την άλλη όμως, αρνούνται τους μηχανισμούς ως ισότιμο τεκμήριο με την τυχαιοποίηση. Έτσι, τα τεκμήρια που προσφέρει η μηχανιστική συλλογιστική δεν μοιάζουν να είναι τόσο ισχυρά, όσο οι υποστηρικτές τους διατείνονται, γιατί βασίζονται μόνο «μερικώς» στην κατανόηση μηχανισμών καθ' αυτών. Για αυτό το λόγο θεωρούν ότι δεν υπάρχει αξιοπιστία ως προς τα τεκμήρια που μας οδηγούν σε μια συγκεκριμένη παρέμβαση με αποτέλεσμα και η έκβαση να μην είναι αξιόπιστη, όπως συμβαίνει όταν ένα λογικό επιχείρημα έχει ασθενείς προκείμενες (χωρίς επαρκή τεκμηρίωση) τότε και το συμπέρασμα θα είναι ασθενές. Είναι δηλαδή προτιμότερο να μην υπάρχει καθόλου μηχανισμός για να είμαστε αρκούντως επιφυλακτικοί εξ αρχής παρά να υπάρχει μερικώς γνωστός μηχανισμός γιατί ίσως μας οδηγεί σε λανθασμένα συμπεράσματα και βλάβη των ασθενών γιατί, αν και ατελείς, έχουμε εμπειρικούς λόγους να τους πιστέψουμε και να τους εφαρμόσουμε παρά την αμφίβολη ή παντελή έλλειψη αποτελεσματικότητας. Η περίπτωση της χρήσης αντιαρρυθμικών φαρμάκων βεβαιώνει ότι στις Ηνωμένες Πολιτείες 10.000 άνθρωποι έχασαν τη ζωή τους από τεκμήρια που βασίστηκαν μόνο σε μηχανισμούς (Evans 2006, 24).

³⁴ Πλάγια δικά μου

Το δεύτερο πρόβλημα της μηχανιστικής συλλογιστικής είναι ότι, συνήθως, οι παρεμβάσεις ενεργοποιούν μη επιθυμητά άλλους μηχανισμούς, ίσως στη βάση πιθανοτήτων, με αποτέλεσμα να κάνουν τα συμπεράσματα από τους μηχανισμούς τουλάχιστον αβέβαια. Για παράδειγμα, οι βιοχημικοί μηχανισμοί είναι συνήθως «στοχαστικοί» (Darden 2008, 398, Glennan 2002, 400). Ενώ οι μηχανισμοί που το κάπνισμα προκαλεί καρκίνο έχουν κατανοηθεί, αίτιο του καρκίνου του πνεύμονα δεν είναι μόνο το κάπνισμα. Για να επιστρέψουμε στο παράδειγμα των αντιαρρυθμικών, η *φλεκαϊνίδη* που προτάθηκε για να μειώσει τη θνητότητα μετά από έμφραγμα, στηρίχθηκε σε γνώση μηχανισμών στην καρδιά και τον εγκέφαλο αλλά μικρές συγκριτικές μελέτες έδειξαν απλές ατομικές συσχετίσεις, παρότι δεν εκπληρώνουν το κριτήριο της «δύναμης» του Bradford Hill (1965). Αυτό μας οδηγεί στο λανθασμένο συμπέρασμα ότι υπάρχει κάποια εξάρτηση ανάμεσα στην παρέμβαση και την έκβαση κάτι που όμως δεν επιβεβαιώθηκε βάσει της απόλυτης τιμής αποτελέσματος. Είναι πάντως γεγονός ότι όλες οι παρεμβάσεις προκαλούν μια αλυσίδα από βιοχημικές αντιδράσεις που κάνουν τα συμπεράσματα αβέβαια.

Όσον αφορά την πολυπλοκότητα, που είναι μέρος του δεύτερου προβλήματος (ενεργοποίηση άλλων μηχανισμών), ας σκεφτούμε ότι ένα φάρμακο σε κάποιον έχει ένα αποτέλεσμα και σε έναν άλλο ένα διαφορετικό. Αυτό ονομάζεται «παράδοξη ανταπόκριση/απάντηση» που συνεπάγεται ότι ενεργοποιεί διαφορετικούς μηχανισμούς που παράγουν διαφορετικά αποτελέσματα. Ιστορικό παράδειγμα η χρήση αντισυλληπτικών φαρμάκων όπου αυξάνεται η πιθανότητα θρόμβωσης ενώ μειώνεται ο κίνδυνος ανεπιθύμητης κύησης (Cartwright 2007, 251). Πρόσφατα, υπήρξε αναφορά για τουλάχιστον 67 περιπτώσεις φαρμάκων που επιδεινώνουν την κατάσταση που υποτίθεται θα βελτίωναν (Hauben 2006, 447) ή όπως στην περίπτωση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων, η χρήση τους αύξησε σε ποσοστό 11% τις αρρυθμίες (Winkle 1981, 455).

Οι παρενέργειες είναι επίσης μια άλλη επιπλοκή που μπορούν να προκαλέσουν οι παρεμβάσεις μας. Το παράδειγμα της θαλιδομίδης είναι το πιο εμβληματικό όπου δινόταν για την αντιμετώπιση της πρωινής ναυτίας και τελικά προκαλούσε βαριές συγγενείς ανωμαλίες στο νεογνό (φωκομέλεια) ή για να μιλήσουμε για ένα σύγχρονο φάρμακο, όπως η προποφόλη που χρησιμοποιείται για να επιτύχουμε απώλεια της συνείδησης κατά την εισαγωγή στην αναισθησία, μια από τις βασικές παρενέργειες της είναι η πτώση της αρτηριακής πίεσης. Επίσης, δεν είναι άγνωστο πως το placebo

effect μπορεί να ενεργοποιήσει μηχανισμούς που μπορούν να μετρηθούν αντικειμενικά, όπως η βρώση ελιάς που χρησιμοποιήθηκε στην ομάδα ελέγχου και βρέθηκε ότι μειώνει τα επίπεδα χοληστερόλης. Υπό αυτή την έννοια, οι «αδρανείς» ουσίες ή οι παρεμβάσεις που δεν προκαλούν καμία επίδραση θα πρέπει να αναθεωρηθεί γιατί μπορεί να προκαλούν «παράδοξη απάντηση» ή άλλες παρενέργειες. Από την άλλη, μια νόσος ή κατάσταση μπορεί να προκαλείται από πολλές αιτίες, πιθανά και με διαφορετικούς μηχανισμούς για την κάθε περίπτωση, όπως στην υπέρταση, τον καρκίνο, την κατάθλιψη (Howick, κεφ 10.4.2). Οδηγούμαστε στο συμπέρασμα ότι η απόδοση μιας νόσου ή συμπτώματος ή αποτελέσματος σε μια μόνο αιτία δεν είναι τόσο απλή όσο φαίνεται.

Όμως ούτε η πιθανοκρατική και πολύπλοκη φύση των μηχανισμών αρκεί ως εξήγηση για να μας παρέχει ισχυρή βάση για πρόβλεψη σχετικά με παρεμβάσεις σε ασθενείς και η στοχαστική σχέση ανάμεσα σε «εισροές» και «εκροές» για τους περισσότερους ιατρικούς μηχανισμούς δεν επιτρέπουν τον υπολογισμό του αποτελέσματος. Επιπλέον, η μη αναμενόμενη δράση και οι παρενέργειες των παρεμβάσεων και της έκβασης κάνει προβληματικό τον υπολογισμό της κατεύθυνσης του αποτελέσματος ($A \rightarrow B$ ή $B \rightarrow A$).

Ως απάντηση, ο Glennan (2002) θεωρεί ότι δεν είναι προβλήματα που αφορούν καθ' αυτούς τους μηχανισμούς αλλά επιστημικά προβλήματα σχετικά με τη γνώση των μηχανισμών. Είναι πάντως γεγονός ότι δεν έχουμε κατανοήσει πλήρως το πλέγμα των μηχανισμών και πώς αλληλεπιδρούν από τη στιγμή της παρέμβασης ως την έκβαση, όποια και αν είναι αυτή, θετική ή αρνητική, πράγμα που αντί να ξεκαθαρίζει το τοπίο της μηχανιστικής συλλογιστικής, προκαλεί μεγαλύτερη σύγχυση. Παρά τις ενστάσεις του, ο Howick δεν απορρίπτει την αξία των μηχανισμών. Αντίθετα, δεν θεωρεί ότι οι συσχετίσεις που βρίσκονται σε ανώτερο επίπεδο δεν αντιλαμβάνονται κατά κάποιο τρόπο τι συμβαίνει στο κατώτερο με τις κυτταρικές και μοριακές οντότητες και τις αλληλεπιδράσεις τους. Διαφωνεί με την ιδέα του Glennan ότι αν είχαμε πλήρη γνώση όλων των μηχανισμών θα μπορούσαμε να έχουμε σταθερή πρόβλεψη των σχέσεων «εισροών» και «εκροών», δηλαδή παρέμβασης και έκβασης. Ακόμα και αν ορισμένοι μηχανισμοί συμπεριφέρονται με σταθερότητα πρόβλεψης, αυτό δεν ισχύει γενικά. Η σταθερότητα πρόβλεψης εισροών – εκροών αντίθετα δεν είναι κάτι δεδομένο αλλά κάτι που πρέπει να εδραιωθεί παρά να γίνει δεκτό εξ αρχής. Όμως η απόρριψη όλων των μηχανισμών από τους υπερασπιστές της EBM δεν

μπορεί να γίνει δεκτή γιατί υπάρχουν πολλές περιπτώσεις όπου η μηχανιστική συλλογιστική είναι επαρκής και παρέχει ισχυρά τεκμήρια για να γίνουν ιατρικές παρεμβάσεις.

5

Προς μια αναθεώρηση των μηχανισμών

Για να μπορέσουν οι μηχανισμοί να εισέλθουν στον χώρο των τεκμηρίων της EBM ως ισότιμοι αξιακοί παίκτες θα πρέπει να ικανοποιούνται ορισμένες προϋποθέσεις. Ας τις δούμε, συζητώντας ταυτόχρονα τα προβλήματά τους.

- Όπως δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι αποκλείσαμε όλους τους συγχυτές (confounding factors) ή τη μεροληψία (bias) από τις συγκριτικές μελέτες έτσι δεν μπορούμε να είμαστε βέβαιοι ότι έχουμε κατανοήσει σε βάθος ένα μηχανισμό αιτίας – αποτελέσματος αλλά ούτε να ξέρουμε τον ακριβή αριθμό των μηχανισμών που συμμετέχουν στη σύνδεση παρέμβασης – έκβασης. Για να είμαστε σίγουροι ότι η μηχανιστική συλλογιστική παρέχει ισχυρά τεκμήρια πρέπει να ικανοποιούνται τα ακόλουθα (Howick, κεφ 10.5, 10.6):

α) Η γνώση των μηχανισμών πάνω στη οποία βασίζεται η μηχανιστική συλλογιστική να μην είναι ατελής. Με άλλα λόγια, όλοι οι κρίκοι της συμπερασματικής αλυσίδας να είναι το ίδιο ισχυροί και να μην υπάρχουν τεκμηριακά κενά που υπονομεύουν τη δύναμη των κλινικών συνεπαγωγών.

β) Η πιθανοκρατική και πολύπλοκη φύση των μηχανισμών πρέπει να λαμβάνεται σοβαρά υπόψη όταν εξάγουμε συμπεράσματα από παρεμβάσεις που κάνουμε σε ασθενείς γιατί μια παρέμβαση μπορεί να πυροδοτήσει παράδοξα βιολογικά και κλινικά ή μη επιθυμητά φαινόμενα.

Εφόσον αυτές οι δύο συνθήκες ικανοποιηθούν τότε οι μηχανισμοί μπορούν να μας παρέχουν ισχυρά τεκμήρια όπως οι συγκριτικές μελέτες, όπως στην περίπτωση του εμβολίου έναντι του υιού της ηπατίτιδας Β αλλά και τη χρήση της ακτινοβολίας για καρκίνο του θυρεοειδούς. Οι συγκριτικές μελέτες επιβεβαιώνουν τους μηχανισμούς, ότι δηλαδή η ανοσοποίηση του οργανισμού προστατεύει από ηπατίτιδα Β και η ακτινοβολία βελτιώνει τα συμπτώματα δύσπνοιας κυρίως λόγω συρρίκνωσης του όγκου. Επομένως, ορισμένοι μηχανισμοί προσφέρουν ισχυρά τεκμήρια που υποστηρίζουν την υπόθεση ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις προκαλούν την επιθυμητή έκβαση. Όμως οι υποστηρικτές της EBM δυσκολεύονται να διακρίνουν ποια μηχανιστική

συλλογιστική είναι κατώτερης τεκμηριακής αξίας και ποιιά όχι, παραβλέποντας έτσι μια χρήσιμη πηγή τεκμηρίων.

- Μηχανισμοί και εξωτερική εγκυρότητα: εκτός από τον τεκμηριακό τους ρόλο, οι μηχανισμοί είναι απαραίτητοι στην κατανόηση (Machamer 2000), την εξήγηση (Bechtel 2005, Borgen 2005), τη γενίκευση αιτιακών υποθέσεων (Cartwright 2007a, La Caze 2009b), την ανάλυση της λογικής των (επιστημονικών) ανακαλύψεων (Bechtel 2005), την ενοποίηση (Craver 2005), τη λύση του προβλήματος της επαγωγής - Hume's problem (Glennan 2002). Ανεξάρτητα από τους ρόλους, οι μηχανισμοί οφείλουν να έχουν ισχυρή τεκμηριακή αξία αλλά ακόμα και έτσι έχουν περιορισμένο ρόλο ως τεκμήρια μέτρησης αποτελεσματικότητας. Αυτό συμβαίνει λόγω των προβλημάτων της μηχανιστικής συλλογιστικής σε ό,τι αφορά τη γενίκευση των αποτελεσμάτων από κλινικές έρευνες αλλά και τη δημιουργία υποθέσεων. Το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας είναι βασικό στις συγκριτικές τυχαιοποιημένες μελέτες γιατί το μέγεθος του δείγματος είναι συνήθως μικρό με αποτέλεσμα να μην είναι αντιπροσωπευτικό του πληθυσμού – στόχου. Επιπλέον, εξαιτίας των αποκλεισμών ατόμων από την έρευνα, βάσει παραμέτρων που πιθανά είναι συγχυτές που έχει ως στόχο την καλύτερη ομογενοποίηση του δείγματος και του χωρισμού σε ομάδες ελέγχου και παρέμβασης, συνεπάγεται ότι το δείγμα μοιάζει εξαιρετικά απομονωμένο (αν όχι ξένο) από την πραγματικότητα του πληθυσμού στόχου για να είναι η γενίκευση έγκυρη. Δύο στρατηγικές θεωρούν, οι υπερασπιστές της μηχανιστικής συλλογιστικής, ότι λύνουν το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας. Η πρώτη, ότι κατανοούμε σταθερούς μηχανισμούς για να δικαιολογήσουμε τα συμπεράσματα από κλινικές μελέτες για να κάνουμε προβλέψεις για τον τρόπο που άτομα έξω από την έρευνα θα αντιδράσουν σε αυτή ή την άλλη παρέμβαση. Η δεύτερη υποστηρίζει ότι οι υποομάδες που παράγονται από τους μηχανισμούς λύνουν το πρόβλημα τις εξωτερικής εγκυρότητας.
- Κατανόηση μηχανισμών: Για την Cartwright από την στιγμή που έχουμε αναγνωρίσει ένα μηχανισμό μπορούμε να προβλέψουμε πως θα αντιδράσει στη θεραπεία ένα άτομο ή ομάδα από τον πληθυσμό. Η Cartwright δίνει το εξής παράδειγμα (στο Morrison 2001). Ας υποθέσουμε, μας λέει, ότι

διενεργούμε ένα πείραμα με σκοπό να μελετήσουμε αν το κλειστό κύκλωμα τηλεόρασης αυξάνει την ασφάλεια και μειώνει τις κλοπές σε δύο σχολεία. Έτσι, στο ένα τοποθετούμε κάμερες και στο άλλο όχι. Παρατηρούμε ότι στο σχολείο με τις κάμερες η παραβατικότητα μειώθηκε. Ποια είναι η αιτία που μείωσε την παραβατικότητα; Πιθανά ο παραβάτης αποτρέπεται, πιθανά ο παραβάτης γίνεται πιο προσεκτικός, πιθανά η παρουσία καμερών καθιστά τους καθηγητές και τους μαθητές σε κατάσταση επαγρύπνησης. Στην περίπτωση μας, ο μηχανισμός που μείωσε την παραβατικότητα είναι οι ορατές κάμερες (αποτροπή ή επαγρύπνηση). Επομένως, αν τοποθετήσουμε τις κάμερες σε εμφανή σημεία θα μειωθεί η παραβατικότητα. Επίσης, ο μηχανισμός μείωσης της παραβατικότητας μπορεί να είναι ότι η αστυνομία μέσω των καμερών κινητοποιείται γρήγορα και επεμβαίνει άμεσα (ταχύτητα επέμβασης). Κάτι παρόμοιο λέει και η ίδια η διακήρυξη της EBM του 1992, που υποστηρίζει ότι «η κατανόηση της παθοφυσιολογίας (των μηχανισμών δηλαδή)... επιτρέπει στον κλινικό ιατρό να κρίνει καλύτερα αν τα αποτελέσματα (των τυχαιοποιημένων μελετών) είναι εφαρμόσιμα στους ασθενείς του» (Evidence Based Medicine Working Group 1992). Αν σκεφτούμε ότι οι τυχαιοποιημένες μελέτες αποκλείουν, για παράδειγμα, αυτούς που είναι πάνω από 60 ετών, τότε πώς μπορούμε να εφαρμόσουμε μια θεραπεία σε ένα ασθενή που είναι 90 ετών; Αν μια θεραπεία μελετήθηκε σε μια συγκεκριμένη ομάδα με συγκεκριμένες ιδιότητες (ηλικία, φύλο, φυλή, περιβάλλον, γενετικό υπόστρωμα κα) πώς μπορούμε να την εφαρμόσουμε σε ένα ασθενή με εντελώς διαφορετικά χαρακτηριστικά; Ίσως η μηχανιστική συλλογιστική μας βοηθά να διαπιστώσουμε αν η εν λόγω μελέτη είναι υψηλής τεκμηριακής αξίας και αν οι μηχανισμοί λειτουργούν στον υπό μελέτη πληθυσμό με τον ίδιο τρόπο που λειτουργούν στο άτομο στην κλινική πράξη.

Ο Howick (2001, κεφ 10.6.1) θεωρεί ότι οι μηχανισμοί της «αποτροπής» και της «επαγρύπνησης» που προτείνει η Cartwright είναι απλές εικασίες γιατί δεν έχουμε τεκμήρια ότι οι μηχανισμοί είναι πράγματι η αποτροπή και η επαγρύπνηση. Πιθανά, λέει ο Howick, οι μαθητές να σταμάτησαν τις κλοπές μέχρι να αναθεωρήσουν τις πρακτικές της κλοπής! Με λίγα λόγια, οι κάμερες δημιούργησαν μια παράδοξη αντίδραση, οι μαθητές να στοχοποιούνται εκ αρχής και να τους παροτρύνουν για χειρότερες

συμπεριφορές. Ή στην περίπτωση του 90χρονου που μόλις αναφέρθηκε, οι μηχανισμοί να είναι ευαίσθητοι στην ηλικία ή σε οποιοδήποτε άλλο παράγοντα, όπως ότι ο ασθενής είναι χορτοφάγος, και σε συνδυασμούς παραγόντων που η πολυπλοκότητα και η αβεβαιότητα των μηχανισμών θα τους καταστήσει ακατανόητους και τελικά ανεφάρμοστους.

- Υποομάδες και μηχανισμοί: η ανάλυση των μηχανισμών σε υποομάδες υποτίθεται λύνει το πρόβλημα της εξωτερικής εγκυρότητας. Για παράδειγμα, η εξωτερική εγκυρότητα δεν πρέπει να αφορά μόνο την μέση απάντηση αλλά και την απάντηση υποομάδων όπως καπνιστές, ηλικιωμένοι, γυναίκες κ.α. Αν ξέραμε πώς θα αντιδράσουν οι υποομάδες τότε θα ήμασταν σε θέση να κάμουμε προβλέψεις και αν αυτές οι υποομάδες θα ωφεληθούν ή όχι από την παρέμβαση. Για τον Howick (10.6.2) η ανάλυση υποομάδων μέσω μηχανισμών δεν λύνει το πρόβλημα της γενίκευσης.

Το βασικό πρόβλημα στην ανάλυση υποομάδων είναι ότι ακόμα και αν είναι επαρκής ο αριθμός ώστε να είναι δυνατή η στατιστική ανάλυση, η απάντηση σε παρέμβαση μπορεί να είναι αποτέλεσμα τύχης και μόνο. Δηλαδή, αν βρίσκουμε επίπεδο σημαντικότητας $p \leq 0.05$ ανάμεσα σε υποομάδες και μέσο όρο, αυτό σημαίνει ότι 1 στους 20 θα εμφανίζουν διαφορές εξαιτίας της τύχης, είτε ψευδώς θετικά είτε ψευδώς αρνητικά! Οι υπερασπιστές των μηχανισμών όπως ο La Caze (2009a, 2009b) υποστηρίζουν ότι το πρόβλημα των ύποπτων αποτελεσμάτων εξαλείφεται από τους μηχανισμούς. Ακόμα κι έτσι όμως αναγνωρίζει ότι υπάρχουν ανώτερης και κατώτερης ποιότητας μηχανισμοί ενώ δεν πρέπει να παραγνωρίζεται το γεγονός ότι η φαντασία μας τείνει να ονειρευτεί μηχανισμούς για να εξηγήσουμε τα πάντα (!), όπως το γιατί οι υποομάδες συμπεριφέρονται διαφορετικά από τον μέσο όρο. Άρα είναι πολύ δύσκολο να αποφύγουμε τα ψευδή αποτελέσματα όταν αναλύουμε τις υποομάδες. Αν ξέρουμε ότι μια παρέμβαση είναι σωτήρια για μια συγκεκριμένη ομάδα, θα την στερούσαμε άραγε γιατί δεν υπάρχει ο αντίστοιχος μηχανισμός δράσης;

- σταθερότητα και μηχανισμοί: ακόμα και αν έχουμε κατανοήσει τους μηχανισμούς της μελέτης που διεξάγουμε, θα πρέπει να είναι σταθεροί τόσο στο υπό μελέτη δείγμα ατόμων όσο και στον πληθυσμό στόχο. Οι φιλόσοφοι

της επιστήμης θεωρούν ότι οι μηχανισμοί είναι σταθεροί. Άλλοτε οι μηχανισμοί «παράγουν κανονικές (regular) αλλαγές» (Machamer 2000), άλλοτε «παρέχουν τεκμήρια σταθερότητας των αιτιακών σχέσεων» (Russo and Williamson 2007), είτε «δημιουργούν αιτιακούς νόμους ανάμεσα στις εκροές και τις προβλεπόμενες απορροές» (Cartwright 2007b). Η πεποίθηση ότι οι βιοχημικοί μηχανισμοί είναι σταθεροί προέρχεται από τη φυσική. Το παράδειγμα της Cartwright για τον μηχανισμό της τοστιέρας είναι χαρακτηριστικό όπου κανείς δεν μπορεί να αρνηθεί ότι μπορούμε να προβλέψουμε αν το ψωμί του τοστ θα ψηθεί (Cartwright 2009)! Αλλά στο ανθρώπινο σώμα και στην κοινωνία τα πράγματα είναι εξαιρετικά πιο πολύπλοκα όπου οι αρχικές συνθήκες μπορεί να εμποδίζουν την επιθυμία μας να γενικεύσουμε ακόμα και αν έχουμε ένα γνωστό και κατανοητό μηχανισμό. Επιπλέον, οι μηχανισμοί ανακαλύπτονται σε αυστηρά ελεγχόμενες πειραματικές συνθήκες, δηλαδή, εντός του εργαστηρίου – συχνά σε πειραματόζωα με τους ηθικούς και μεθοδολογικούς περιορισμούς που αυτό συνεπάγεται. Επομένως, ποιος ο λόγος να δεχτούμε αιτιακά συμπεράσματα μέσα σε ένα τόσο ελεγχόμενο περιβάλλον; Η «παράδοξη απάντηση» του Howick ή οι παρενέργειες στη χορήγηση φαρμάκων είναι λόγοι που πολλές φορές μας πείθουν ότι τα αποτελέσματα των μελετών για τους μηχανισμούς δεν μπορούν να γενικευτούν γιατί οι βιοχημικοί και ψυχολογικοί μηχανισμοί δεν παρέχουν τη σταθερότητα των μηχανισμών που βρίσκουμε στη φυσική επιστήμη.

- Εναλλακτικές υποθέσεις για επιτυχή εξωτερική εγκυρότητα: είναι σύνηθες ότι η υπόθεση σχετικά με το αποτέλεσμα μιας θεραπείας να στηρίζεται στους μηχανισμούς και τη μηχανιστική συλλογιστική. Εμβληματικό παράδειγμα είναι η θεωρία των μικροβίων του Λουί Παστέρ που εξηγούσε την αιτιολογία πολλών νόσων και την πρόληψή τους με τον εμβολιασμό (π.χ της λύσσας). Και είναι γεγονός ότι οι θεραπείες που βασίζονται σε μηχανισμούς θα έχουν πιο καλά αποτελέσματα από τυχαίες θεραπείες και πως οι μηχανισμοί έχουν κατά συνέπεια κάποια επιβεβαιωτική ισχύ. Με όρους μπεϊζιανισμού, θα αυξήσουν τις εκ των προτέρων πιθανότητες της υπόθεσης.

Αν και οι μηχανισμοί προσθέτουν τεκμηριακό βάρος (αναλογικά με την ποιότητα), σε σχέση με της τυχαία παραγόμενες υποθέσεις δεν φαίνεται να

υποστηρίζουν μεγαλύτερη αποτελεσματικότητα ή ότι είναι η μόνη επιστημονική επιλογή. Το αντίπαλο δέος των μηχανισμών δεν είναι η τυχαιοποίηση αλλά οι υποθέσεις που γεννιούνται από την παρατήρηση. Σε πολλές περιπτώσεις η παρατήρηση προσφέρει πιο χρήσιμες υποθέσεις από αυτές των βασικών επιστημών και πολλές θεραπείες από τις βασικές επιστήμες δεν είναι πια σε χρήση ενώ κάποτε προτάθηκαν με ισχυρή επιχειρηματολογία (βλέπε πιο πάνω για τα αντιαρρυθμικά). Γενικά τείνουμε να πιστέψουμε ότι οι θεραπείες που αναπτύσσονται στο εργαστήριο είναι πιο αξιόπιστες από ανέκδοτες θεραπείες του τύπου «η κοτόσουπα βοηθά στην ανάρρωση από κοινό κρυολόγημα και γρίπη». Όμως και οι μηχανισμοί πάσχουν ως προς την αποτελεσματικότητα. Ακόμα και σε μεγάλα περιοδικά βασικών επιστημών έδειξαν ότι ορισμένες μελέτες είχαν μόνο «τεχνητό» όφελος (statistically positive benefit), άλλες εγκρίθηκαν για εμπορικούς λόγους, άλλες δεν εγκρίθηκαν γιατί ήταν επικίνδυνες και πώς μόνο το 5% είχαν κάποιο όφελος (Contopoulos 2003).

*

Φαίνεται ότι τελικά δεν αρκεί η κατανόηση των μηχανισμών για να εδραιωθεί ότι οι ιατρικές παρεμβάσεις παράγουν τα υποθετικά τους αποτελέσματα στους ασθενείς. Αυτό όμως δεν σημαίνει ότι θα πρέπει να αρνηθούμε στη μηχανιστική συλλογιστική κάθε τεκμηριακό ρόλο γιατί κάτι τέτοιο θα παραβίαζε την αρχή του καθολικών τεκμηρίων. Οι υπερασπιστές της EBM θεωρούν ότι υπάρχουν περιορισμοί στη γνώση των μηχανισμών του σώματος και στις αλληλεπιδράσεις τους. Από την άλλη, η μηχανιστική συλλογιστική υψηλής τεκμηριακής αξίας μπορεί να υποστηρίξει αν η ισχύς των τεκμηρίων είναι επαρκής για μια θεραπεία, και σε εξαιρετικές περιπτώσεις ότι η θεραπεία είναι αποτελεσματική από μόνη της. Αυτή η μετριοπαθής θέση αφήνει περιθώρια για μια αναβάθμιση της μηχανιστικής συλλογιστικής στην ιεραρχία των τεκμηρίων. Ο Howick (κεφ 10.7), προκειμένου να αναβαθμιστούν οι μηχανισμοί, προτείνει ένα σύστημα με δύο σκέλη:

- Το πρώτο σκέλος, οι μηχανισμοί δεν θα αναβαθμιστούν αλλάζοντας απλά θέση, από μια κατώτερη σε μια ανώτερη στην πυραμίδα των τεκμηρίων, αλλά θα αναβαθμίζονται οι συγκριτικές μελέτες - του GRADE sys – εφόσον

υποστηρίζονται και από μηχανιστική συλλογιστική. Πρόβλημα δημιουργείται στην περίπτωση είναι που δεν υπάρχουν συγκριτικές μελέτες.

- Το δεύτερο σκέλος, θα πρέπει να θεωρήσουμε τη μηχανιστική συλλογιστική ως ξεχωριστή πηγή τεκμηρίων. Σε αυτή την περίπτωση, οι υποθέσεις που υποστηρίζονται από δύο διαφορετικές πηγές τεκμηρίων θα πρέπει να θεωρούνται πιο ισχυρές. Φυσικά και στα δύο συστήματα, η μηχανιστική συλλογιστική πρέπει να είναι υψηλής τεκμηριακής αξίας (high quality).

*

Παρά την οντολογική αξία που δίνουν στους μηχανισμούς, οι υπερασπιστές της τεκμηριωμένης ιατρικής τούς τοποθετούν χαμηλά στην ιεραρχική κλίμακα και δεν θεωρούνται αξιόπιστα τεκμήρια για να υποστηρίξουν την αποτελεσματικότητα αιτιακών ισχυρισμών. Όμως δεν πρέπει να παραβλέψουμε τον δυνάμει τεκμηριακό ρόλο που μπορούν να παίζουν οι μηχανισμοί στην κλινική πράξη, και συγκεκριμένα, στο αν μπορεί να αξιολογηθεί με εγκυρότητα η αποτελεσματικότητα ή μη των ιατρικών παρεμβάσεων.

Συμπεράσματα

Το τεκμήριο των μηχανισμών θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψιν επί απουσίας άλλων τεκμηρίων ή όταν αυτά είναι περιορισμένα. Όσα περισσότερα τεκμήρια τόσο πιο αξιόπιστο το συμπέρασμα (Claveau 2013). Όταν θέλουμε να εξετάσουμε για παράδειγμα αν μια ουσία προκαλεί καρκινογένεση αυτό θα απαιτήσει πολύ χρόνο μέχρις ότου συλλεχθούν τα δεδομένα από τις κλινικές μελέτες. Οι μηχανισμοί σε συνδυασμό με τις κλινικά τεκμήρια επιταχύνουν τη διαδικασία λήψης αποφάσεων (Gibbs 2000). Για τον Williamson (2018), δύο είναι τα βασικά πλεονεκτήματα των μηχανισμών που δικαιολογούν την εφαρμογή τους στην ιατρική:

1. Οι μηχανισμοί βοηθούν στην εκτίμηση της αποδοτικότητας (Efficacy³⁵)

Για να εδραιωθεί ότι πράγματι το A είναι η αιτία του B πρέπει να βρούμε ότι συσχετίζονται κατάλληλα και πώς η συσχέτιση αποδίδεται μόνο στο ότι το A προκαλεί το B και δεν υπάρχει εναλλακτική εξήγηση, πχ από μεροληψία ή από συγχυτές. Εφόσον υπάρχει γνήσια συσχέτιση ότι το A είναι η αιτία που B τότε πρέπει να υπάρχει κάποιος συνδυασμός μηχανισμών που εξηγεί τη σχέση. Αν ο μηχανισμός ανευρίσκεται μόνο σε μερικά άτομα και όχι σε άλλα, θα πρέπει να είναι επαρκώς αξιόπιστος αλλά και ο αριθμός των ατόμων της μελέτης να είναι τόσο μεγάλος ώστε να εξηγεί την παρατηρηθήσα συσχέτιση. Επομένως, το να εδραιώσουμε την αποδοτικότητα απαιτείται η παρουσία συσχέτισης και η παρουσία μηχανισμού που να εξηγεί τη συσχέτιση ώστε να μην πέσουμε θύματα της στατιστικής τυχαιότητας.

Γενικά, οι μηχανισμοί μας βοηθούν να αποκλείσουμε ή να ενσωματώσουμε διάφορες εξηγήσεις σχετικά με τη συσχέτιση. Για παράδειγμα, μας βοηθούν να βρούμε ποια είναι η κατεύθυνση της αιτίας ($A \rightarrow B$ ή $B \rightarrow A$), μας βοηθούν να

³⁵ Οι όροι «efficacy» και «effectiveness» μεταφράζονται στα ελληνικά ως «αποτελεσματικότητα» αλλά και στα αγγλικά λεξικά οι όροι θεωρούνται συνώνυμοι (Oxford Advanced Learning Dictionary 2003). Άλλες φορές ο όρος «efficacy» μεταφράζεται ως «αποδοτικότητα». Εμείς για πρακτικούς λόγους θα χρησιμοποιούμε τον όρο «αποδοτικότητα» (για το Efficacy) και αποτελεσματικότητα (για το Effectiveness). Σύμφωνα με τους ορισμούς του Parkkinen (2018, p. 5):

Η «αποδοτικότητα» (Efficacy) αφορά το αποτέλεσμα μιας παρέμβασης ή μιας έκθεσης στην ομάδα ελέγχου.

Η «αποτελεσματικότητα» (Effectiveness) αφορά το αποτέλεσμα μιας παρέμβασης ή μιας έκθεσης στον πληθυσμό στόχο.

Εφόσον και οι δύο όροι αφορούν το αποτέλεσμα μιας παρέμβασης ή έκθεσης, αυτό σημαίνει ότι αυτό το αποτέλεσμα μπορεί να είναι και μια παρενέργεια ή μια επιπλοκή

βρούμε τις πιθανούς συγχυτές ή αν υπάρχουν προβλήματα στην εκτέλεση της μελέτης (bias performance). Φυσικά υπάρχουν, εκτός των μηχανισμών, οι κλασικές πλέον μέθοδοι που μας βοηθούν να βρούμε γνήσιες συσχετίσεις. Η τυχαιοποιημένη κατανομή των γνωστών συγχυτών μειώνει την πιθανότητα να εμφανιστούν οι άγνωστοι: οι διπλές τυφλές μελέτες μειώνουν τη μεροληψία επιλογής και εκτέλεσης, τα μεγάλα δείγματα των μελετών μειώνουν την πιθανότητα μια συσχέτιση να είναι αποτέλεσμα τύχης. Επιπλέον, υπάρχουν περιπτώσεις όπου μια κλινική μελέτη μπορεί να εδραιώσει ότι μια συσχέτιση είναι αιτιακή. Αυτό όμως απαιτεί πολλές ανεξάρτητες μελέτες, ικανού μεγέθους και ποιότητας, όλες να έχουν ισχυρή συσχέτιση. Αυτές οι συνθήκες σπάνια ικανοποιούνται στην πράξη και είναι ο λόγος που οι μηχανισμοί θεωρούνται εξαιρετικά χρήσιμοι ώστε να δώσουν αξιόπιστους αιτιακούς ισχυρισμούς.

2. Οι μηχανισμοί βοηθούν στην εξωτερική εγκυρότητα

Η εξωτερική εγκυρότητα (external validity) αφορά τις συναγωγές συμπερασμάτων από την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό στόχο. Δηλαδή, αν ένας αιτιακός ισχυρισμός μπορεί να επεκταθεί/εξαχθεί (extrapolate) από την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό στόχο, τότε μπορεί να περιγραφεί ως «εξωτερική εγκυρότητα». Ενδιαφέρον έχει η ορολογία που χρησιμοποιεί η Cartwright (2012, 15), όπου η εξωτερική εγκυρότητα αφορά το πώς μπορούμε να μεταφερθούμε από το «γνωρίζουμε ότι κάτι δουλεύει κάπου (efficacy) στο γνωρίζουμε ότι αυτό θα δουλέψει για μας (effectiveness)».

Εφόσον έχουμε εδραιώσει μια αιτιακή σχέση του A με το B, χρειάζεται να εδραιώσουμε και την εξωτερική εγκυρότητα, ότι μπορούμε να εξαγάγουμε τα συμπεράσματα της αιτιακής σχέσης από την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό στόχο. Το A είναι η αιτία του B στην ομάδα ελέγχου εάν υπάρχει συσχέτιση και μηχανισμός που εξηγεί αυτή τη συσχέτιση. Όμως για να εξαχθούν τα συμπεράσματα από την ομάδα ελέγχου στον πληθυσμό στόχο απαιτείται α) να υπάρχει στον πληθυσμό στόχο ένας επαρκώς παρόμοιος μηχανισμός όπως στην ομάδα ελέγχου β) κάθε μηχανισμός στον πληθυσμό στόχο που εξουδετερώνει τον εν λόγω μηχανισμό να μην κρύβει το αποτέλεσμα της δράσης του σε τέτοια βαθμό ώστε τη συσχέτιση στον πληθυσμό στόχο να μην μπορεί να εξηγηθεί μηχανικά (Parkkinen 2018, 17).

*

Για να εδραιώσουμε αιτιακούς ισχυρισμούς στην ιατρική πρέπει να εδραιώσουμε μηχανιστικούς ισχυρισμούς και στατιστικές συσχετίσεις. Πράγμα που συνεπάγεται ότι πρέπει να βαθμονομήσουμε τόσο το τεκμήριο των μηχανισμών όσο και αυτό των συσχετίσεων. Το τεκμήριο των μηχανισμών μας βοηθά να εκτιμήσουμε αν οι στατιστικές δοκιμές είναι καλά σχεδιασμένες και έχουν ερμηνευτεί τι ίδιο καλά ενώ το τεκμήριο των συσχετίσεων προσδιορίζει το δίκτυο της έκβασης των μηχανισμών και αν συγκαλύπτεται από άλλους μηχανισμούς. Οι μηχανισμοί μπορούν να αποκαλύψουν αιτιώδεις σχέσεις σε μεμονωμένες περιπτώσεις ή σε άλλους πληθυσμούς (Clarke 2013, 355).

*

Η κατηγοριοποίηση και η βαθμονόμηση των μηχανισμών, μπορεί να γίνει με παρατήρηση, με πείραμα στο εργαστήριο, με προσομοίωση. Για παράδειγμα, για να βρεθεί ο μηχανισμός της χολέρας μετρήθηκαν τα επίπεδα του κλωστηριδίου στο φιλτραρισμένο νερό, ενώ για τον μηχανισμό του άνθρακα ανακαλύφθηκε η ικανότητα σχηματισμού κόκκων άνθρακα. Όμως, όλα αυτά απαιτούν τη γνώση ότι φονεύοντας τα μικρόβια προκαλούμε ίαση από τη νόσο, δηλαδή μια γνώση μηχανισμού σε ένα ανώτερο επίπεδο, ή καλύτερα, σε ένα ανώτερο θεωρητικό επίπεδο. Το να μετράμε αριθμό μικροβίων δεν θα είχε νόημα αν δεν γνωρίζαμε ότι η καταπολέμησή τους συνεπάγεται θεραπεία της νόσου, ή αλλιώς, είναι η αιτία της υγείας. Όταν λοιπόν χορηγήσουμε αντιβιοτικό αλλά δεν θεραπεύουμε τη νόσο, εφόσον ξέρουμε ότι τα αντιβιοτικά σκοτώνουν τα μικρόβια, εύλογα θα υποψιαστούμε ότι κάτι αναστέλλει τη δράση τους, όπως η ανάπτυξη αντίστασης που πρότειναν τη δεκαετία του 1940. Όλη η γνώση παρήχθει στο εργαστήριο όπου τα μικρόβια σκοτωνόταν από τους χημικούς παράγοντες (αντιβιώσεις). Φυσικά η μέθοδος διερεύνησης είναι σαφώς πιο αποτελεσματική από την απλή παράθεση ιστοριών περί του ποιος είναι ο υποκείμενος μηχανισμός. Επιπλέον, τα τεκμήρια των μηχανισμών μπορεί να προέρχονται από μια ποικιλία πηγών, όπως, *in vitro* πειράματα, παρατηρήσεις (αυτοψία, case report), στατιστικές δοκιμές (RCTs), επιβεβαιωμένες θεωρίες, αναλογία (πειράματα σε ζώα), προσομοίωση (μοντέλα βασισμένα σε παράγοντες) (Clarke 2013. 356).

Από την μεγαλύτερη στην μικρότερη τεκμηριακή αξία (α,β,γ), μπορούμε να κατηγοριοποιήσουμε τρία πράγματα ως τεκμήρια των μηχανισμών:

α) το τεκμήριο της λεπτομερειακής ανάλυσης ενός *ειδικού* μηχανισμού που συνδέει το Α με το Β. Η φυματίωση και οι μηχανισμοί της νόσου είναι μια τέτοια περίπτωση ειδικού μηχανισμού. Δεν είναι σπάνιο το τεκμήριο της συσχέτισης να αθροίζεται στην ίδια μελέτη όπως αυτή του μηχανισμού της αντίστασης σε αντιβιοτικά. Αυτό αποδείχθηκε όταν ελήφθησαν δείγματα νοσούντων και πως είχαν αναπτύξει αντίσταση στη στρεπτομυκίνη.

β) το τεκμήριο ότι υπάρχει *κάποιος* μηχανισμός του συνδέει το Α με το Β. Η διατροφική πολιτική στο Μπαγκλαντές είναι μια τέτοια περίπτωση γιατί, εφόσον η διατροφική πολιτική ήταν ίδια με της Ινδίας αλλά τα αποτελέσματα διαφορετικά, θα πρέπει να υπάρχει *κάποιος* σιωπηλός μηχανισμός που κάνει τη διαφορά. Αν εκπαιδεύαμε τις γιαγιάδες (από την πλευρά του πατέρα) γύρω από τη διατροφή θα βελτιωνόταν και το επίπεδο διατροφής των παιδιών, όπως έγινε στην Ινδία, γιατί στο Μπαγκλαντές ήταν ευθύνη των γιαγιάδων (από την πλευρά της μητέρας), δηλαδή υπήρχε διαφορετική κοινωνική κατασκευή. Επομένως, ο βασικός μηχανισμός βελτίωσης είναι η αποτελεσματικότητα της πολιτικής εκπαίδευσης αυτών που είναι υπεύθυνοι σχετικά με τη διατροφή των παιδιών. Αν στο τέλος παρατηρούσαμε ότι η διατροφή των παιδιών βελτιώθηκε τότε θα μπορούσαμε να πούμε ότι υπάρχει *ειδικός* μηχανισμός όπου θα αναβαθμιζόταν στην κατηγορία α).

γ) το τεκμήριο ότι *δεν* υπάρχει μηχανισμός μας βοηθά να ξεκαθαρίσουμε ότι δεν υπάρχει αιτιακή σύνδεση του Α με το Β. Χαρακτηριστικό παράδειγμα είναι η αναδρομική απομακρυσμένη προσευχή ανθρώπων για την καλή υγεία άλλων ανθρώπων που νοσηλεύτηκαν στο παρελθόν όπου υπήρχε συσχέτιση σχετικά με τον χρόνο παραμονής στο νοσοκομείο αλλά δεν υπάρχει μηχανισμός σχετικά τον τρόπο που βοηθά η προσευχή στην καλή υγεία (Leibovici 2001).

*

Η συσχέτιση δεν αρκεί για την αποκάλυψη αιτιακών σχέσεων. Σήμερα η προσπάθεια που γίνεται στις συσχετίσεις της EBM στρέφεται στο να εδραιωθεί, όχι η απλή πιθανοκρατική εξάρτηση μιας υποθετικής αιτίας και ενός υποθετικού αποτελέσματος, αλλά στο αν υπάρχουν δυνητικές εξαρτήσεις με άλλες αιτίες που θα μπορούσαν να προκαλέσουν το υποθετικό αποτέλεσμα. Για τους υπερασπιστές των μηχανισμών η προσέγγιση είναι λάθος και θα πρέπει τα μη στατιστικά τεκμήρια των μηχανισμών να συνδυάζονται με τις στατιστικές συσχετίσεις ακολουθώντας τη διττή

μεθοδολογία του Bradford Hill και του Claude Bernard. Η αναβάθμιση των μη στατιστικών τεκμηρίων των μηχανισμών θα βοηθήσει την EBM και δεν θα την υπονομεύσει ώστε οι κλινικές αποφάσεις να χρησιμοποιούν έγκυρα τεκμήρια τόσο ως προς την εξήγηση όσο ως προς την πρόγνωση και τον χειρισμό των θεραπευτικών παρεμβάσεων.

*

Όπως στο τεκμήριο της συσχέτισης, έτσι και στο τεκμήριο των μηχανισμών μπορεί να υποπέσουμε σε λάθος συμπεράσματα. Επίσης, και τα δύο τεκμήρια έχουν διαφορετικές ποιοτικές βαθμίδες. Φυσικά, η ποσοτική βαθμονόμηση ποιοτικών χαρακτηριστικών θα πρέπει να γίνεται με πολύ προσοχή. Έτσι, η ύπαρξη οντοτήτων στους μηχανισμούς και ποια είναι η κατάλληλη μέθοδος που πρέπει να χρησιμοποιηθεί για να βρεθούν οι οντότητες, ποιες είναι οι ιδιότητες των οντοτήτων, πώς δρουν, πώς αλληλεπιδρούν, πώς οργανώνονται, ποια είναι τα αποτελέσματα, αν τα αποτελέσματα αναπαράγονται, πώς ερμηνεύονται τα αποτελέσματα, αν υπάρχει διαθέσιμη εναλλακτική τεχνική που εξηγεί τα φαινόμενα, είναι μια εξαιρετικά πολύπλοκη και επίπονη διαδικασία. Επομένως, η δημιουργία πινάκων βαθμονόμησης ποιοτικών χαρακτηριστικών των μηχανισμών μοιάζει με ένα τιτάνιο ερευνητικό έργο, που αν στο τέλος πετύχει, ανοίγει τον δρόμο για την αποκάλυψη και επιβεβαίωση αιτιακών σχέσεων.

*

Συνήθως, ο τρόπος με τον οποίο ελέγχουμε αν υπάρχουν παρόμοιοι μηχανισμοί στις δύο ομάδες είναι με πειράματα σε ζώα. Όμως δεν μας εξασφαλίζει ότι οι μηχανισμοί είναι ίδιοι στα συγκεκριμένα ζώα και στους συγκεκριμένους ανθρώπους, γιατί συνήθως υπάρχουν διαφορές. Επιπλέον, ακόμα και όταν η μελέτη των μηχανισμών γίνεται σε ανθρώπους μπορεί οι διαφορές στις συμπεριφορές να αποτελούν συστατικό στοιχείο των μηχανισμών που να εμποδίζει την αποτελεσματικότητα της παρέμβασης.

Όμως οι μηχανισμοί μπορούν να βοηθήσουν:

1. Στην εξαγωγή συμπερασμάτων σχετικά με ένα ασθενή όπως γίνεται με την «εξατομικευμένη ιατρική» (Wallmann 2017)
2. Ανάθεση νέων ερευνών και προτάσεις για χρηματοδότηση ερευνών

3. Αιτιολόγηση διενέργειας κλινικών μελετών, σχεδιασμός και ερμηνεία αυτών (Clarke 2014)
4. Συζήτηση για τις παρενέργειες των φαρμάκων που θεωρείται πολύ χρήσιμη ώστε να αποφύγουμε το παράδειγμα της θαλιδομίδης (Gillies 2017)
5. Σχεδιασμός φαρμάκων και εξοπλισμού
6. Δημιουργία οικονομικών μοντέλων ώστε να εκτιμήσουμε το κόστος – όφελος μιας παρέμβασης.

Είναι γεγονός ότι σε πολλές περιπτώσεις οι κλινικές μελέτες μπορούν να εδραιώσουν αιτιακές σχέσεις και δεν χρειαζόμαστε τους μηχανισμούς. Όμως σε ποιες περιπτώσεις οι μηχανισμοί είναι επιβοηθητικοί;

1. Όταν τα αποτελέσματα των κλινικών μελετών είναι αντικρουόμενα ή έχουν μειωμένα ποιοτικά χαρακτηριστικά ή έχουν μικρό μέγεθος
2. Όταν η διενέργεια τυχαιοποιημένων μελετών δεν μπορεί να γίνει για πρακτικούς ή ηθικούς λόγους, πχ έλεγχος παραγόντων για πρόκληση καρκίνου στο άνθρωπο
3. Όταν οι κλινικές μελέτες είναι ανεπαρκείς σε σχέση με τους στόχους της μελέτης, πχ όταν εκτιμάμε τις παρενέργειες των φαρμάκων με μέσα που σχεδιάστηκαν για να ελέγξουμε την αποτελεσματικότητα του φαρμάκου
4. Όταν εγείρονται ερωτήματα σχετικά με την εξωτερική εγκυρότητα, πχ όταν δεν υπάρχουν μελέτες στους πληθυσμούς στόχους
5. Όταν εκτιμάμε την αποτελεσματικότητα μιας δράσης δημόσιας υγείας ή μιας κοινωνικής παρέμβασης όπου η κατανόηση του μηχανισμού είναι απαραίτητη
6. Όταν εκτιμάμε την αποτελεσματικότητα ενός ιατρικού μηχανήματος όπου ο μηχανισμός του μηχανήματος και η αλληλεπίδραση με τους βιολογικούς μηχανισμούς δεν είναι ξεκάθαροι (Parkkinen 2018, 19)

*

Όμως μερικοί σχολιαστές έχουν ισχυριστεί ότι υπάρχουν περιπτώσεις όπου οι μηχανισμοί αποδείχθηκαν επιβλαβείς ή και επικίνδυνοι κατά το παρελθόν. Ο Evans (2002) αναφέρει ένα διάσημο παράδειγμα που αφορά τη θέση που θα πρέπει να κοιμάται ένα νεογνό ώστε να αποφύγει το σύνδρομο ξαφνικού θανάτου. Σύμφωνα με τη μηχανιστική θεώρηση, προτάθηκε να τοποθετούμε τα παιδιά σε πρηνή θέση (μπρούμυτα) γιατί η ύπτια θέση αυξάνει την πιθανότητα να έχουμε αιφνίδιο θάνατο

από εισρόφηση εμέτου (πνιγμονή). Οι συγκριτικές κλινικές μελέτες όμως έδειξαν ότι αυτό ήταν λάθος γιατί οδήγησε σε πολλούς θανάτους νεογνών (Gilbert, 2005)³⁶.

Στις περισσότερες περιπτώσεις όπου οι μηχανιστική συλλογιστική στην ιατρική δεν μπόρεσε να επιβεβαιώσει την τεκμηριακή της αξία ήταν γιατί δεν εκτιμήθηκε διεξοδικά και αναλυτικά. Πολλές φορές έχουν παρεισφρήσει ψυχολογικοί λόγοι και ιστορίες παρά πραγματικοί μηχανισμοί. Για να μπορέσουν οι μηχανισμοί να δείξουν την αποτελεσματικότητά τους θα πρέπει να κατανοήσουμε ότι η μηχανιστική συλλογιστική είναι διαφορετικό πράγμα από το μηχανιστικό τεκμήριο. Η περίπτωση των αντιαρρυθμικών φαρμάκων είναι χαρακτηριστική. Όπως αναφέραμε, μετά από έμφραγμα του μυοκαρδίου οι ασθενείς είναι ευάλωτοι σε ξαφνικό θάνατο από καρδιακή αρρυθμία. Βάσει αυτής της μηχανιστικής συλλογιστικής, αν δοθούν αντιαρρυθμικά φάρμακα στους ασθενείς με έμφραγμα τους μυοκαρδίου θα μειωθεί και η θνητότητα. Αυτό όμως δεν συνέβη αλλά αντίθετα η θνητότητα αυξήθηκε (Echt 1991). Ο Holman (2017) ισχυρίστηκε ότι οι φαρμακευτικές εταιρίες ήταν υπεύθυνες για τις παράπλευρες απώλειες και πώς αν εξετάζαμε πιο προσεκτικά το μηχανιστικό τεκμήριο και όχι τη μηχανιστική συλλογιστική δεν θα είχαμε συστήσει ως θεραπεία τα αντιαρρυθμικά. Η κριτική για τους μηχανισμούς αφορά ότι, ακόμα και αν υπάρχουν επαρκή μηχανικά τεκμήρια, οι βιοιατρικές διεργασίες είναι εξαιρετικά πολύπλοκες για να εδραιωθούν αιτιακές σχέσεις (Howick 2011, 136-143).

*

Για τους υπερασπιστές τους, οι μηχανισμοί πρέπει να υπάρχουν ώστε να τεκμηριωθούν καλύτερα οι αιτιακοί ισχυρισμοί. Όμως, οι αντίπαλοί τους θα απαντήσουν, κυρίως μέσα από ιστορικά παραδείγματα, ότι σε πολλές περιπτώσεις οι μηχανισμοί δεν υπήρχαν αλλά παρόλα ταύτα η αιτιότητα ανακαλύφθηκε. Εδώ κρύβεται ίσως η επιθυμία (για τους υπερασπιστές) να αποδείξουν τρόπον τινά ότι ακόμα και στην περίπτωση που δεν βρέθηκε μηχανισμός θα έπρεπε να ψάξουμε για αυτόν αφού αν δεν υπάρχει τότε τα θεμέλια της αιτιότητας τρίζουν, εφόσον παράγοντες όπως η τύχη μπορούν να εισχωρούν μέσα στα συμπεράσματα και να τα υποσκάπτουν εν αγνοία μας.

³⁶ Η Αμερικάνικη Παιδιατρική Εταιρία το 1992 πρότεινε, «ύπνος σε ύπτια θέση και παιχνίδι σε πρηνή»

*

Η εμπειρική τεκμηρίωση (και η αποτελεσματικότητα) στην ιατρική είναι μέρος των εμπειρικών πεποιθήσεων και των επιχειρημάτων που χρησιμοποιούμε προκειμένου να υποστηρίξουμε αυτά τα επιχειρήματα. Έτσι, μπορούμε εύκολα να υποπέσουμε στο σφάλμα της «λήψης του ζητούμενου», δηλαδή, αποδεχόμενοι μια προκείμενη, στην περίπτωσή μας ένα ή πολλά τεκμήρια, και να οδηγηθούμε σε ένα συμπέρασμα που κατ' ουσίαν να είναι το ίδιο το τεκμήριο που χρησιμοποιήσαμε στις προκείμενες. Αυτό το λογικό σφάλμα οδηγεί σε κυκλικούς συλλογισμούς που δεν προσφέρουν καμία βοήθεια στην *επιχειρηματολογική ιατρική*³⁷. Εφόσον τα επιχειρήματα στην ιατρική είναι επαγωγικά, οι προκείμενες δεν φέρουν υποχρεωτικά μέσα τους το συμπέρασμα, για την ακρίβεια πολύ σπάνια το κάνουν, και αυτή την απόσταση προκείμενης – συμπεράσματος δεν μπορούμε εύκολα να την εκμηδενίσουμε. Παρότι τα παραγωγικά επιχειρήματα είναι το επιστημονικό ιδεώδες, στην κλινική ιατρική δύσκολα μπορούν να εφαρμοστούν, εξ ου και η χρήση πιθανολογικών θεωριών.

*

Τα θεωρητικά μοντέλα και οι μηχανισμοί είναι κατασκευές που προσπαθούν να εδραιώσουν τα εμπειρικά τεκμήρια σε σταθερές βάσεις. Εκτός των άλλων, αποφεύγουν την αστάθεια των τεκμηρίων που είναι αποτέλεσμα τάσεων ή μεθοδολογικών ανεπαρειών κάθε εποχής και παρέχουν μια πιο στερεή επιχειρηματολογική βάση ώστε να εξάγουμε τα συμπεράσματά μας. Επομένως, ένας μηχανισμός ή μια θεωρία θα έπρεπε να είναι μέρος του εξηγούντος (μια προκείμενη) και όχι ένα συμπέρασμα όπως προτείνει ο Williamson (2018). Υπό αυτή την έννοια, η επιχειρηματολογική ιατρική θα έχει ως προκείμενες τα τεκμήρια (όλων των ειδών) και τουλάχιστον μια θεωρία ή μοντέλο ή μηχανισμό (κάτι ανάλογο της νομολογικής επιχειρηματολογίας) και μέσω αυτών των προκείμενων να εξάγονται πιθανολογικά συμπεράσματα. Όσο ασθενέστερα είναι τα συμπεράσματα τόσο θα πάσχουν είτε τα τεκμήρια είτε ο «μηχανιστικός νόμος» (μηχανισμός, θεωρία, μοντέλο). Φυσικά εδώ γινόμαστε θύματα πάλι του προβλήματος του Duhem–Quine εφόσον δεν γνωρίζουμε ποια από τις βοηθητικές παραδοχές πάσχει. Εντούτοις, με τις πιο ακριβείς μεθόδους καταγραφής δεδομένων που διαθέτουμε σήμερα και τις βελτιώσεις στην διενέργεια

³⁷ Ο όρος δικός μου

κλινικών μελετών όλων των ειδών, τη μείωση των στατιστικών λαθών, είμαστε σε θέση να εξάγουμε πιο καλές μετρήσεις για να διερευνήσουμε και τις θεωρίες μας από πιθανά προβλήματα. Εφόσον, και ο μπειζιανισμός εντάσσεται στα εργαλεία μας θα μπορούσαμε ίσως να φτάσουμε σε πιο καλά αποτελέσματα ακόμα και όταν οι κλινικές πιθανότητες είναι μικρές αφού η ενσωμάτωση των νέων τεκμηρίων θα μας βοηθούσε να αναπροσαρμόσουμε και τη θεωρία μας.

Το μοντέλο της επιχειρηματολογικής ιατρικής που προτείνω είναι:

Προκείμενη/ες (1 ως n): τεκμήρια όλων των ειδών (συσχέτιση, περίπτωση, RCTs, παρατήρηση κα)

Προκείμενη (1 ως n): ένας τουλάχιστον ιατρικός νόμος (πχ θεωρία μικροβίων)

Συμπέρασμα: πιθανολογικό συμπέρασμα

Αναθεώρηση: Είτε είναι υψηλής είτε χαμηλής ποιότητας το πιθανολογικό συμπέρασμα (όχι απλή συσχέτιση) θα κριθεί από την ενσωμάτωση των επόμενων τεκμηρίων μέσω της μπειζιανής μεθόδου.

*

Ένα βασικό πρόβλημα στη μπειζιανή συλλογιστική είναι όταν δεν διαθέτουμε καμία πρότερη γνώση ώστε να μιλήσουμε για «πρότερη πιθανότητα». Ενώ μας βοηθά στην ενσωμάτωση νέων τεκμηρίων, δεν μας προσφέρει πολλά στην περίπτωση που για μια κατάσταση δεν γνωρίζουμε τίποτα, ούτε λογικά, ούτε έχει παρατηρηθεί, ούτε διαισθητικά (Efron 2013).

*

Όπου υπάρχουν ισχυρά παρατηρησιακά ή άλλα τεκμήρια ή η λογική το απαγορεύει ή η τρέχουσα ηθική είναι εναντίον τους, δεν θα πρέπει να διενεργούνται πολύπλοκες, χρονοβόρες και με υψηλό κόστος τυχαιοποιημένες μελέτες. Αυτές οι μελέτες θα πρέπει να διενεργούνται χωρίς να θέτουν σε κίνδυνο τον ασθενή, να σταθμίζονται τα ως τώρα τεκμήρια και να αποφασίζεται με πολύ προσοχή αν η έρευνα θα προσφέρει πολύ πιο σημαντικό όφελος από την ως τώρα θεραπεία, κλινική παρέμβαση, άσκηση πολιτικών υγείας. Θα πρέπει να υπάρχει συνεχής καταγραφή δεδομένων κυρίως ηλεκτρονική, ώστε βάσει αυτών να αποφασίζεται ποια είναι η ως σήμερα κατάσταση για τον εν λόγω θέμα και πώς θα πρέπει να κινηθούμε

επιστημονικά από εδώ και στο εξής. Όταν όλες οι παρατηρήσεις συνηγορούν ότι μια παρέμβαση είναι αποδεδειγμένα χρήσιμη ή επικίνδυνη τότε να μην διενεργείται η τυχαιοποιημένη μελέτη. Αν οι παρατηρήσεις δεν μας παρέχουν τεκμήρια τότε πρέπει πρώτα να διακόπτουμε την παρέμβαση και στην συνέχεια να διενεργούμε την τυχαιοποιημένη μελέτη, εφόσον δεν έχουμε ηθικούς ή άλλους σημαντικούς περιορισμούς. Στο τέλος της διαδικασίας θα πρέπει να συγκρίνουμε τις τυχαιοποιημένες μελέτες μεταξύ τους αλλά και με τις παρατηρησιακές μελέτες που διαθέτουμε από το παρελθόν. Η συγχρονική σύγκριση ίδιων μεθόδων μελετών αλλά και η ετεροχρονική σύγκριση μελετών διαφορετικών μεθόδων θα μας βοηθήσουν να εμπλουτίσουμε την επιστημονική στατιστική εμπειρία και να την εξάγουμε με περίσκεψη στην κλινική πράξη. Η διαδικασία είναι αθροιστική ώστε όλα τα τεκμήρια να μας οδηγούν στην λήψη ορθών αποφάσεων.

*

Η ιατρική μεθοδολογία δέχεται στις μέρες μας ισχυρή κριτική. Η EBM και τα τεκμήρια των συσχετίσεων που ως σήμερα είναι ο χρυσός κανόνας με τον οποίο παίρνουμε κλινικές αποφάσεις κλονίζονται. Οι μηχανισμοί φαίνεται να κερδίζουν έδαφος στη μάχη των τεκμηρίων αφού λειτουργούν υποστηρικτικά στις περιπτώσεις όπου έχουμε εδραιωμένες συσχετίσεις ενώ μπορούν πολλές φορές μόνοι τους να εδραιώσουν αιτιακές σχέσεις όταν οι κλινικές μελέτες απουσιάζουν.

Πρόβλημα υπάρχει ακόμα και στον ορισμό τού τι είναι ένας μηχανισμός. Εκτός αυτού, ακόμα και αν το ξεπεράσουμε θα βρεθούμε μπροστά στην ίδια την πολυπλοκότητα της κατανόησης των μηχανισμών που είναι και ένα βασικό εμπόδιο στην καθολική τους εφαρμογή. Μελέτες μηχανισμών στο εργαστήριο, σε ζώα, στις βασικές επιστήμες, ακόμα και αν βρεθούν και περιγραφούν αναλυτικά, δεν συνεπάγεται ότι τα αποτελέσματά τους μπορούν να μεταφερθούν σε μεγάλους ή μικρότερους πληθυσμούς ανθρώπων μιας και η ομοιότητα στις δύο ομάδες δεν μπορεί να εξασφαλιστεί με ασφάλεια.

*

Από τη συζήτηση που προηγήθηκε και τα ιστορικά παραδείγματα που αναφέρθηκαν είναι εύλογο να υποθέσουμε ότι τα επιχειρήματα εναντίων των μηχανισμών δεν μπορούν να έχουν τόση ισχύ ώστε να χρησιμοποιηθούν προς υπεράσπιση του τεκμηρίου της συσχέτισης. Κι αυτό γιατί, όταν μιλάμε για εδραίωση αιτιακών σχέσεων προ του 1940, δηλαδή πριν στις μεγάλες προόδους στη δημιουργία φαρμάκων (πχ αντιβιοτικών ή αναισθητικών όπως η «θειοπεντάλη»), θα πρέπει να έχουμε υπόψιν τα πενιχρά ή καθόλου μέσα που υπήρχαν για πραγματική έρευνα στο εργαστήριο. Την ίδια εποχή, δηλαδή προ του 1940, οι τυχαιοποιημένες μελέτες ήταν στα σπάργανα. Επομένως, όταν έβγαιναν αιτιακά συμπεράσματα δεν υπήρχε καμία έννοια εξήγησης και κατανόησης όπως την εννοούμε σήμερα. Αν η εξήγηση και η πρόβλεψη είναι θεμέλια για τον έλεγχο των συνθηκών και τη λήψη αποφάσεων, τότε η μη εξήγηση κάνει την αιτιότητα ασταθή ακόμα και αν είναι αποτελεσματική όπως ισχυρίζονται οι υπερασπιστές των συσχετίσεων, κυρίως οι επιδημιολόγοι. Υπό αυτή την έννοια, μια τέτοια αιτιότητα φαντάζει υπό τον φως της σύγχρονης επιστήμης ως μια ακόμα «καλή τεχνική» και όχι ως μια επιστημονική προσέγγιση.

Φυσικά, αν κάποιος ισχυριζόταν ότι η σύγκριση και η τυχαιοποίηση είναι μια νόμιμη επιστημονική μέθοδος στην ιατρική θα απαντούσαμε ότι όλα τα επιχειρήματα προ της εισαγωγής αυτής της μεθόδου θα πρέπει να απορριφθούν μιας και προ του Fisher οι κλινικές συγκριτικές μελέτες ήταν ασήμαντες ή άγνωστες και τα συμπεράσματα βασιζόταν μόνο στην παρατήρηση κάποιων οξυδερκών ιατρών της εποχής (το παράδειγμα της ευλογιάς – δαμαλισμού είναι χαρακτηριστικό).

Αν όλα αυτά ισχύουν, όποια συμπεράσματα βγαίνουν σήμερα «περί της αιτίας» στην ιατρική για την προ του 1940 εποχή φαίνεται ότι είναι εμποτισμένα από θεωρία (theory laden) με σκοπό να δικαιώσουν (επιστημονικές ή μη) πεποιθήσεις και όχι να δώσουν αμερόληπτες και πειστικές επιστημονικές εξηγήσεις.

Βιβλιογραφία

A

Anitschkow, N. 1933. Experimental atherosclerosis in animals. In Cowdry, E., editor, *Arteriosclerosis*. Macmillan, New York.

Anscombe, G. E. M. 1971. Causality and Determination. In Ernest Sosa and Michael Tooley (eds.) *Causation*, Oxford Readings in Philosophy, Oxford University Press, 2011, pp. 88–104.

Auker-Howlett, D. 2019. Reinforced reasoning in medicine. *Journal of Evaluation in Clinical Practice*. 26;458-464

B

Bartlett, R., Andrews, A., Toomasian, J., Haiduc, N., and Gazzaniga, A. 1982. Extracorporeal membrane oxygenation for newborn respiratory failure: forty- five cases. *Surgery*, 92(2):425–433.

Bechtel, W . 2008.. *Mental Mechanisms*, Routledge, Oxford.

Bechtel, W., Abrahamsen, A. 2005. Explanation: a mechanist alternative. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36:421–41.

Bernard, C. 1957. *An Introduction to the Study of Experimental Medicine*. New York: Dover Publications.

Bogen, J. 2005. Regularities and causality; generalizations and causal explanations. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36:197–420.

Broadbent, A 2011. Inferring causation in epidemiology: mechanisms, black boxes, and contrasts. In: Illari P, Russo F, Williamson J (eds) *Causality in the sciences*. Oxford University Press, Oxford, pp 45–69.

C

Campaner, R. 2012. *Philosophy of Medicine: Causality, Evidence and Explanation*, Bologna: Archetipo Libri.

Carter, KC. 2012. *The decline of therapeutic bloodletting and the collapse of traditional medicine*. Transaction Publishers, New Brunswick

Cartwright, N. 1989. *Nature's Capacities and their Measurement*. Oxford: Clarendon Press.

Cartwright, N. 2007a. Are RCTs the gold standard? *Biosocieties* 2:11–20

Cartwright, N. 2007b. *Causal Powers: What Are They? Why Do We Need Them? What Can Be Done With Them and What Cannot?* London: Centre for the Philosophy of Natural and Social Science

Cartwright, N.(2009. Presidential address. American Philosophical Association Pacific Division, Vancouver, April 10.

Cartwright, N. 2010. What are randomised controlled trials good for? *Philos Stud* 147:59–70.

Cartwright, N. 2011. Predicting 'it will work for us': (way) beyond statistics. In Cartwright, N., & Hardie, J. 2012. *Evidence-based policy: A practical guide to doing it better*. Oxford University Press.

Illari, P., Russo, F., and Williamson, J. 2011. *Causality in the Sciences*, chapter 35, pages 750–770. Oxford University Press, Oxford.

Clarke, B., Gillies, D., Illari, P., Russo, F., and Williamson, J. 2014. Mechanisms and the evidence hierarchy. *Topoi*, 33(2):339–360.

Clarke, B., Gillies, D., Illari, P., Russo, F., Williamson, J. 2013. The evidence that evidence-based medicine omits. *Prev Med*. Volume 57, Issue 6, Pages 745-747

Claveau, F. 2013. The independence condition in the variety-of-evidence thesis. *Philosophy of Science*, 80(1), 94–118.

Contopoulos-Ioannidis, DG., Ntzani, E., Ioannidis, JP. 2003. Translation of highly *.Medicine* 114:477–84.

Cook, T., Campbell, D. 1979. *Quasi-experimentation: design and analysis issues for field settings*. Rand MacNally, Chicago.

Cucherat, M., Haugh, MC., Gooch, M., Boissel, J-P. 2000. Evidence of clinical efficacy of homeopathy: a meta-analysis of clinical trials. *Eur J Clin Pharmacol* 56:27–33.

Craver, CF. 2005. Beyond reduction: mechanisms, multifield integration, and the unity of neuroscience. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36:373–97.

D

Darden, L. 2008. Thinking again about biological mechanisms. *Philosophy of Science* 75:958–69.

Darden, L 2006. *Reasoning in Biological Discoveries*, CUP, Cambridge.

De Vreese, L., E. Weber and J. Van Bouwel, 2010. “Explanatory Pluralism in the Medical Sciences: Theory and Practice”, *Theoretical Medicine and Bioethics*, 31: 371–390.

Dowe, P. 1992. Process Causality and Asymmetry, *Erkenntnis*, **37**, pp. 179–196.

E

Echt, D at al. 1991. Mortality and morbidity in patients receiving encainide, flecainide, or placebo. *New England Journal of Medicine*, 324(12), 781–788.

Eddy, DM. 1990. Practice policies: where do they come from? *Journal of the American Medical Association* 263:1265, 1269, 1272.

Efron, B. 2013. Bayes' Theorem in the 21st Century, *Science* 340, 1177.

Evans, D. 2002. Database searches for qualitative research. *Journal of the Medical Library Association*, 90, 290–3.

Evans, I., Thornton, H., Chalmers, I. 2006. *Testing Treatments: Better Research for Better Healthcare*. London: British Library.

Evidence Based Medicine Working Group. 1992. Evidence-based medicine. A new approach to teaching the practice of medicine. *Journal of the American Medical Association* 268:2420–5.

F

Fisher, RA. 1947. *The Design of Experiments*, 4th edn. Edinburgh: Oliver & Boyd

Florey, ME. 1961. *The clinical application of antibiotics. Streptomycin and other antibiotics active Against tuberculosis.* vol 2, Oxford University Press, London.

G

Gibbs, J. B. 2000. Mechanism-based target identification and drug discovery in cancer research. *Science*, 287(5460), 1969–1973.

Gilbert, R., Salanti, G., Harden, M., & See, S. 2005. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *International Journal of Epidemiology*, 34(4), 874–887.

Gillies, D. 2019. *Causality, Probability, and Medicine*, Routledge

Gillies, D. 2017. Evidence of mechanism in the evaluation of streptomycin and thalidomide. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences*, 66, 55–62.

Gillies, D. 2005. Hempelian and Kuhnian approaches in the philosophy of medicine: the Semmelweis case. *Studies in the History and Philosophy of Biological and Biomedical Sciences* 36:159–81

Glennan, S. 2002. Mechanisms and the nature of causation. *Erkenntnis* 1996;44: 49–71. 400 Glennan SS. Rethinking mechanistic explanation. *Philosophy of Science* 69:S342-S353.

Glennan, S .2005. ‘Modeling Mechanisms’ in *Studies in the History and Philosophy of Biology and Biomedical Sciences*, 36: 443-464.

Glennan, S. 2017. *The New Mechanical Philosophy*. Oxford University Press.

H

Hauben, M., Aronson, JK. 2006. Paradoxical reactions: under-recognized adverse effects of drugs. *Drug Safety* 29:970.

Hill, AB, 1965. The environment and disease: association or causation? *Proceedings of the Royal Society of Medicine* 58:295–300.

Holman, B. 2017. Philosophers on drugs. *Synthese*. <https://doi.org/10.1007/s11229-017-1642-2>.

Howick, J., Glasziou, P., and Aronson, J. 2013a. Can understanding mechanisms solve the problem of extrapolating from study to target populations (the problem of ‘external validity’)? *Journal of the Royal Society of Medicine*, 106(3):81–86.

Howick, J., Glasziou, P., and Aronson, J. K. 2013b. Problems with using mechanisms to solve the problem of extrapolation. *Theoretical Medicine and Bioethics*,34(4):275–291.

Howick, J 2011a. the Philosophy of Evidence-based Medicine. BMJI Books

Howick, J. 2011b. Exposing the vanities—and a qualified defence—of mechanistic evidence in clinical decision-making. *Philos Sci* 78(5):926–940.

I

IARC. 2013. *Non-ionizing radiation, part 2: radiofrequency electromagnetic _elds*, volume 102 of *IARC Monographs Series*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol102/mono102.pdf>.

IARC. 2012. *Chemical agents and related occupations*, volume 100F of *IARC Monographs Series*. International Agency for Research on Cancer, Lyon. <http://monographs.iarc.fr/ENG/Monographs/vol100F/mono100F.pdf>.

Illari PM, Williamson J (2012). What is a mechanism? thinking about mechanisms across the sciences. *Eur J Philos Sci* 2:119–135

Illari, PM. 2011. *Mechanistic evidence: disambiguating the Russo–Williamson thesis*. *Int Stud Philos Sci* 25:139–157

Ioannidis, J. P. A. 2012. Extrapolating from animals to humans. *Science Translational Medicine*, 4(151):151ps15.

G

Gilbert, R 2005. Infant sleeping position and the sudden infant death syndrome: systematic review of observational studies and historical review of recommendations from 1940 to 2002. *International Journal of Epidemiology*;34:874–87

Gillies, D. 2019. CAUSALITY, PROBABILITY, AND MEDICINE. Routledge

Guyatt, G. 2011. GRADE guidelines: 1. introduction—GRADE evidence profiles and summary of findings tables. *Journal of Clinical Epidemiology*, 64(4):383–394.

Glennan, SS. 2005. ‘Modeling Mechanisms’. *Studies in the History and Philosophy of Biology and Biomedical Sciences*, 36: 443-464.

Glennan, SS. 1996. Mechanisms and the nature of causation. *Erkenntnis* 44: 49–71.

Glennan, SS. 1997. Probable causes and the distinction between subjective and objective chance. 31:496–519 ([http://www.wiley.com/bw/journal .asp?ref=0029-4624](http://www.wiley.com/bw/journal.asp?ref=0029-4624))

Glennan, SS. 2002. Rethinking mechanistic explanation. *Philosophy of Science* 69:S342-S353

Guala, F. 2010. Extrapolation, analogy, and comparative process tracing. *Philosophy of Science*, 77:1070–1082.

K

L

La Caze, A. 2009a. Evidence-based medicine must be. *Journal of Medicine and Philosophy* 34:509–27.

La Caze, A. 2009b. The role of basic science in evidence based medicine. *Biology and Philosophy* 26(1):81–98.

La Caze, A. 2008. Evidence-based medicine can't be. *Soc Epis* 22(4):353–370

Laker, M. 2012. Understanding Cholesterol. Family Doctor Publications in association with the British Medical Association.

Leibovici, L. 2001. Effects of remote, retroactive intercessory prayer on outcomes in patients with bloodstream infection: randomised controlled trial. *British Medical Journal* 323:1450–1.

M

Machamer, P., Darden, L., Craver CF. 2000. Thinking about mechanisms. *Philosophy of Science* 67:1–25

MRC. 1949. Treatment of pulmonary tuberculosis with para-aminosalicylic acid and streptomycin: preliminary report. *Br Med J* 1521

MRC. 1948. Streptomycin treatment of pulmonary tuberculosis. *Br Med J* 769–782

Morrison, K. 2001. Randomised controlled trials for evidence-based education: some problems in judging “what works”. *Evaluation and Research in Education* 15:69–83

Mugford, M., Elbourne, D., and Field, D. 2010. Cochrane review: Extracorporeal membrane oxygenation for severe respiratory failure in newborn infants. *Evidence-Based Child Health: A Cochrane Review Journal*, 5(1):241–298.

N

NICE. 2011. CG127: hypertension: full guideline. National Institute for Health and Clinical Excellence, London. Available from: <http://www.nice.org.uk>

NICE. 2009. The guidelines manual. National Institute for Health and Clinical Excellence, London. Available from: <http://www.nice.org.uk>

NICE. 2006. The guidelines manual. National Institute for Health and Clinical Excellence, London. Available from: <http://www.nice.org.uk>

O

P

Papineau, D. 1994. The virtues of randomization. *Br J Philos Sci* 45:437–450

Parkkinen, V. 2018. Evaluating Evidence of Mechanisms in Medicine Principles and Procedures. SpringerBriefs in Philosophy

Parkkinen, V and Williamson, J. 2017. Extrapolating from model organisms in pharmacology. In La Caze, A. and Osimani, B., editors, *Uncertainty in harmacology: epistemology, methods, and decisions*. Springer, Dordrecht.

Pearl Judea and Mackenzie Dana. 2018. The book of why: the new science of cause and effect. Basic Books New York

Piccinini, Gualtiero. 2007. “Computing Mechanisms.” *Philosophy of Science* 74 (4): 501–26.

Psillos, Stathis. 2011. “Choosing the Realist Framework.” *Synthese* 180 (2): 301–16. doi:10.1007/s11229-009-9606-9.

Puska P at all. 2009. The North Karelia Project: from North Karelia to national action. National Institute for Health and Welfare

Q

R

Reichenbach, H. 1949. The theory of probability: an inquiry into the logical and mathematical foundations of the calculus of probability. University of California Press, Berkeley, CA

Reiss, J. 2012. “Third Time’s a Charm: Wittgensteinian Pluralisms and Causation”, in P. McKay Illari, F. Russo and J. Williamson (eds.), *Causality in the Sciences*, Oxford: Oxford University Press, 907–927.

Russo, F., Williamson, J. 2007. Interpreting causality in the health sciences. *International Studies in the Philosophy of Science* 21:1157–70

S

Sackett, DL., Rosenberg, WMC., Gray, JAM., Haynes, RB., Richardson, WS. 1996. Evidence based medicine: what it is and what it isn't. *Br Med J* 312(7023):71–72

Schwartz GG, et al. 2012. Effects of dalcetrapib in patients with a recent acute coronary syndrome. *N Engl J Med* 367(22):2089–2099. PMID: 23126252

Salmon, W. C. 1998. *Causality and explanation*. Oxford: Oxford University Press.

Salmon, WC., Jeffrey, RC., Greeno, JG. 1971. Statistical explanation and statistical relevance. University of Pittsburgh Press, Pittsburgh, PA Salmon, Wesley (1994) *Causality without Counterfactuals*. Reprinted in Salmon, 1998, pp. 248–260.

Shapiro, A., Morris, LA. 1978. The placebo effect in medical and psychological therapies. In: Garfield SL, Bergin AE (eds) *Handbook of Psychotherapy and Behavioral Change: An Empirical Analysis*. New York: John Wiley & Sons pp. 369–410.

Smith, G. C. S. and Pell, J. P. 2003. Parachute use to prevent death and major trauma related to gravitational challenge: systematic review of randomized controlled trials. *British Medical Journal*, 327:1459–1460.

Sober, E. 1988. The principle of the common cause. In: Fetzer JH (ed) *Probability and causality: essays in honour of Wesley C. Salmon*. Reidel, Dordrecht, pp 211–228

Steel, D. 2008. *Across the boundaries: extrapolation in biology and social science*. Oxford University Press, Oxford.

SUNY. 2004. SUNY Downstate Medical Center evidence based medicine tutorial. <http://library.downstate.edu/EBM2/contents.htm>. The Medical Research Library of Brooklyn.

T

Thagard, P. 2006. “What is a Medical Theory?” in R. Payton and L. McNamara, *Multidisciplinary Approaches to Theory in Medicine*, vol. 3, Amsterdam: Elsevier, 47–62.

U

V

Victora, CG., Habicht, J-P., Bryce, J. 2004. Evidence-based public health: moving beyond randomized trials. *Am J Public Health* 94:400–405

W

Wallmann, C., & Williamson, J. 2017. Four approaches to the reference class problem. In G. Hofer Szabo & L. Wronski., editor, *Making it formally explicit: Probability, Causality, and Determinism*. Dordrecht: Springer.

Weber, E. 2009. How probabilistic causation can account for the use of mechanistic evidence. *Int Stud Philos Sci* 23(3):277–295.

Weber, M. 2008. “Causes without Mechanisms: Experimental Regularities, Physical Laws, and Neuroscientific Explanation”, *Philosophy of Science*, 75: 995-1007.

Williamson, J. 2018. Establishing causal claims in medicine. *International Studies in the Philosophy of Science* Volume 32, issue 1

Williamson, J. 2015. Deliberation, judgement and the nature of evidence. *Economics and Philosophy*, 31(1):27–65.

Winkle, RA., Mason, JW., Griffin, JC., Ross, D. 1981. Malignant ventricular tachyarrhythmias associated with the use of encainide. *American Heart Journal* 102:857–64.

Whitbeck, C. 1977. “Causation in Medicine: The Disease Entity Model”, *Philosophy of Science*, 44:619–637.

Wootton, D. 2006. *Bad Medicine: Doctors Doing Harm Since Hippocrates*. Oxford: Oxford University Press

Worrall, J. 2007. Why there’s no cause to randomize. *Br J Philos Sci* 58:451–488

X

Y

Z