

ARTICOLI ORIGINALI

Quanto bisogna leggere per mantenersi informati in Medicina



Garabed Eknoyan

Renal Section, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Introduzione

Nella visione collettiva, la storia delle conoscenze mediche è popolata di individui eroici i quali, con le loro strabilianti scoperte, hanno fatto avanzare da soli l'evoluzione del progresso medico. Tuttavia, in realtà, l'avanzamento delle conoscenze, mediche e non, non è quasi mai dovuto ai cosiddetti 'momenti eureka' del singolo ricercatore: è generalmente il risultato del lento accumulo delle conoscenze scientifiche nel tempo. La saltuaria comparsa dell'individuo geniale che, da solo, manda avanti le conoscenze scientifiche con le sue capacità fenomenali non è basata affatto sulla verità e può essere considerata una specie di leggenda o mito della scienza. Quasi sempre, i ricercatori più candidi alla fine ammettono il loro debito nei confronti del lavoro dei predecessori: forse l'esempio più famoso è l'aforisma attribuito ad Isaac Newton (1642-1727), "Se ho visto più lontano è perché stavo sulle spalle di giganti". Un commento sempre attuale, che si può applicare a tutte le scienze e, naturalmente, anche alle scienze mediche. In effetti, la cartina stradale dei progressi medici rivela un percorso lungo e tortuoso, pieno di errori, malinterpretazioni, vicoli chiusi e un costante gioco di potere che coinvolge il peso dell'autorità, la forza dell'eresia e la ragione che deve essere conquistata. Tuttavia, questo percorso, alla fine, porta al progresso, anche se con ritmi e velocità diversi a seconda dell'epoca storica in cui ci si trova. I fattori che contribuiscono al progresso medico sono molteplici. Questo articolo vuole esaminare uno dei fattori determinanti del progresso: il continuo raffinamento, condivisione e trasmissione delle nuove conoscenze mediche e l'influenza su tale processo dell'evoluzione delle capacità comunicative umane che permettono una continua analisi, sintesi, conservazione e trasmissione delle conoscenze, e che risulta, nel tempo, nell'evoluzione delle cure mediche dal loro esordio semplice nell'antichità al complesso e sofisticato mondo della medicina odierna (Fig. 1).

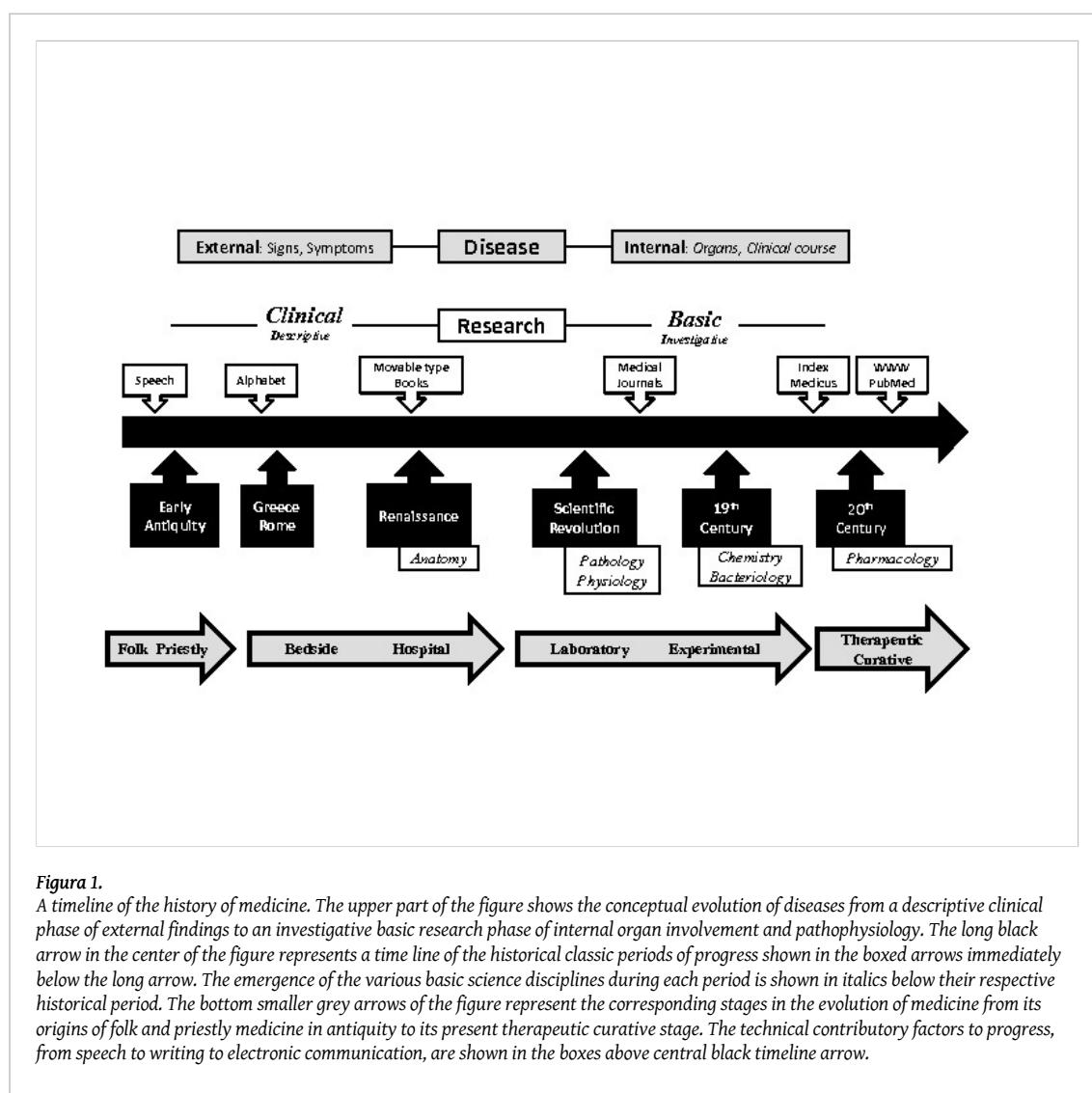
Accumulo delle conoscenze

L'età formativa della medicina è passata lentamente, l'accumulo delle conoscenze era basato sull'osservazione diretta delle manifestazioni esterne delle malattie (febbre, ematuria, colica, esantema ecc..) Con il passare del tempo, e con l'approfondimento dello sguardo medico mediante l'uso di lenti da ingrandimento, microscopi e radiografie, e lo sviluppo delle scienze mediche di base (anatomia, fisiologia, patologia, chimica ecc..), diventava possibile 'visualizzare' il funzionamento interno del corpo umano (Fig.1). L'era della percezione sensoriale ampliata mediante l'applicazione della tecnologia ha lanciato la

“scientificizzazione” della medicina nel XVII secolo. Successivamente, è stato necessario applicare modelli matematici per analizzare l'informazione clinica ricavata, un processo iniziato da Pierre Louis (1787-1872) nel 1823, per analizzare l'informazione che ha raccolto dai suoi studi terapeutici e clinico-patologici. Tali applicazioni della matematica hanno gettato le basi per le odierne metodologie statistiche ed epidemiologiche. Il processo della quantificazione unita al raffinamento dei metodi di analisi statistica ha aumentato, a sua volta, il livello di certezza nel contesto della medicina clinica favorendo la lenta ma inesorabile scientificizzazione della medicina nel corso dell'ultimo secolo. [1], [2], [3], [4]

La trasmissione delle conoscenze

La trasmissione delle conoscenze ebbe inizio con la medicina raccontata oralmente. Intorno al 4000 AC, gli esseri umani hanno inventato la scrittura, quindi, intorno al 1000 AC, l'alfabeto scritto. Le conoscenze mediche potevano ora essere trasmesse mediante la scrittura, un netto vantaggio rispetto alla trasmissione basata sulla memoria, che ora permetteva la sintesi, compilazione ed analisi dell'insieme delle conoscenze in quella che sarebbe diventata la medicina razionale della Grecia Classica, oltre alla comparsa di libri, mezzo eccezionale per la compilazione, diffusione e conservazione delle nuove conoscenze [5], [6]. Questa fase di trasformazione è ben illustrata con il *Corpus Ippocratico*, compilato tra



il V e il IV secolo AC, un testo che avrebbe fortemente influenzato la medicina per molti secoli [7], [5], [6]: La necessità della sua trasmissione è ben sintetizzata nel primo paragrafo del rito di passaggio alla pratica della medicina, il Giuramento di Ippocrate, “Giuro...di rendere partecipi dei precetti e degli insegnamenti orali e di ogni altra dottrina i miei figli e i figli del mio maestro e gli allievi legati da un contratto e vincolati dai giuramenti del medico ma nessun altro”.

Alla fine del XII secolo, lo sviluppo delle città e, di conseguenza, le università, aveva aumentato l'alfabetismo e la richiesta di libri, facilitata dall'aumentata disponibilità della carta, introdotta nell'occidente durante il secolo precedente. [2] Nel 1450, è comparsa la stampa a caratteri mobili rendendo i libri disponibili a molte più persone: ciò ha rivoluzionato la diffusione delle conoscenze durante il Rinascimento. [5], [6] I primi libri ad essere stampati erano, più che altro, trattati di conoscenze del passato, tradotti o compilati per il pubblico rinascimentale e accompagnati da note a margine che interpretavano il contenuto a seconda dell'esperienza personale dell'autore. [8] Questo era destinato a cambiare nei secoli a seguire, in quanto la formazione delle scienze, tutelate dalle nuove università e finanziate dai nuovi stati-nazione, diventava un'attività sempre più importante, documentata dalla stampa specializzata dedicata alla ricerca, a sua volta, basata sull'aumentata diffusione della parola stampata. [9]

I libri stampati erano strumentali quindi alla diffusione, condivisione e valutazione della nuova informazione scientifica, sempre più in rapida espansione (Fig. 1). Tale processo era stimolato dalla esistenza di università ben attrezzate ed organizzate e accelerato dall'emergenza della specializzazione medica degli ultimi anni del XIX secolo. [2], [9], [10] Con l'aumento della specializzazione medica, ogni specialità iniziava una ricca produzione di ricerche, conferenze, corsi e riviste specializzate. [10], [11] La successiva globalizzazione di questa nuova informazione nel corso del XIX secolo, era facilitata dagli sviluppi della comunicazione e dei trasporti, ma soprattutto dalla trasformazione dell'editoria da attività artigianale in quell'industria meccanizzata fonte di profitto, che ha innescato l'esplosione dell'informazione medica che veniva pubblicata nella letteratura specializzata. Alcuni studiosi stimano che esistessero circa 30 riviste scientifiche nel 1700 con un aumento a 150 nel 1800. Ma all'inizio del XX secolo, ce n'erano migliaia. E' vero che di queste molte erano pubblicazioni regionali con pochi lettori e durata di vita di meno di 5 anni, ma è altrettanto vero che altre, comprese *Lancet*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Virchow Archiv*, *Journal of Physiology*, sono ancora in pista oggi. [2] Se la medicina aveva avuto inizio come tradizione prevalentemente orale, e i libri permettevano l'immagazzinamento delle conoscenze, le riviste erano il mezzo ideale per l'aggiornamento medico, o ECM, permettendo ai medici di tenersi aggiornati in base all'informazione fornita dai nuovi istituti e laboratori di ricerca, sempre in aumento. [2], [9], [10], [11]

I tentativi di facilitare l'accesso a questa sempre più imponente mole di nuove conoscenze scientifiche ebbero inizio nel 1879 con la pubblicazione di un indice di articoli medici provenienti dalle riviste specializzate, elencati in ordine alfabetico secondo il contenuto o nome dell'autore. L'indice è diventato l'*Index Medicus* nel 1927. [12], [13] L'aumento esponenziale dell'*Index* è stato raccontato in un articolo pieno di humor ma parecchio azzeccato che descrive l'incremento del peso annuale dell'indice da 2 kg l'anno fino all'inizio della seconda guerra mondiale, quando ha subito un'impennata, fino a 30 kg annuo nel 1977 con l'estrapolazione a un possibile 1000 kg annuo per il futuro. [14] Ma non è successo proprio così: nel 1999 l'*Index Medicus* pesava 65 kg e l'ultima edizione è stata pubblicata nel dicembre del 2004. L'era di *PubMed*, lanciato nel 1996 come database 'sperimentale' era definitivamente arrivata. Valutare gli effetti di *PubMed* sulla diffusione delle conoscenze mediche

nel mondo sarebbe impossibile ma è probabile che l'impatto del diluvio di informazione nuova sarebbe stato molto più negativo in assenza di questo sistema con i suoi pregi e difetti.

La valutazione delle conoscenze

Il vecchio dibattito sulla qualità del materiale pubblicato veniva ad assumere un'urgenza particolare dopo l'esplosione delle conoscenze mediche. La marea di informazione che si era alzata durante gli ultimi anni del XIX secolo è diventata uno tsunami durante il secolo successivo, richiedendo un'urgente rivalutazione con nuovi mezzi che permettesse al cervello di discernere tra il diluvio di informazione. L'analisi delle conoscenze accumulate era sempre stata un problema, per tutte le epoche storiche sebbene l'analisi e la sintesi di nuova informazione sia stato il motore trainante del progresso medico. [15] L'antico metodo del " " modificato dall'esperienza e dal passare del tempo, costituiva la base delle conoscenze mediche che costituiscono il *Corpus Ippocratico*, sul quale è stata costruita la base delle conoscenze mediche fino al XIV secolo. [7], [5] In essenza, fin dagli albori, gli esseri umani hanno calcolato, interpretato e formulato nuova informazione mentre generavano nuove conoscenze. Lo stesso termine 'computer' è stato applicato agli esseri umani che usavano il proprio cervello a processare i dati molto prima che il termine fosse applicato alle macchine che ora adoperiamo per facilitarci in questo lavoro. [16] Indipendentemente dalla loro etimologia, queste macchine, sempre più disponibili e sempre più raffinate, hanno aumentato la capacità umana di analizzare l'informazione, di effettuare i calcoli, di utilizzare i database e di trasmettere informazioni con una velocità esponenziale. [17]

È stato il 'sovraccarico' d'informazione dovuto alla Rivoluzione Scientifica che ha prodotto il primo metodo di classificazione delle conoscenze, ideato formalmente da Carlo Linneo (1707-1778). [18] Infatti, erano proprio questi tentativi di classificazione che, nel XVIII secolo, hanno fornito un sostegno al progresso della medicina clinica: ciò che in passato erano meri elenchi di sintomi sono stati accuratamente descritti, analizzati ed applicati al decorso della malattia, e le semplici malattie sono diventate patologie. [19] L'applicazione formale di tale processo alla medicina è stata attribuita a Thomas Sydenham (1624-1689), il quale ha promosso l'idea della definizione e la classificazione delle malattie attraverso l'insieme delle loro manifestazioni esterne (segni e sintomi) e l'uniformità del loro decorso clinico. Ciò rappresentava un cambiamento radicale per la pratica medica: i sintomi non venivano più considerati una cosa a sé ma venivano invece raggruppati per costituire patologie e sindromi riconoscibili. Così, era anche possibile ricercarne le cause e testare i possibili trattamenti: tutto ciò diventava, a sua volta, il motore della crescita delle conoscenze mediche. (Fig. 1) Ma, come illustra il caso del sistema classificatorio di Linneo, ogni nuova soluzione che facilitava l'accesso a nuove conoscenze facilitava anche la sua trasmissione e quindi, a sua volta, l'accumulo di altre nuove conoscenze: quindi il problema insito nell'atto di processare le conoscenze si perpetuava. [18]

Dei molti fattori che hanno contribuito all'espansione delle conoscenze, le ricerche in tecnologia medica e terapeutica sono in cima alla lista. [20], [21] Prima della seconda metà del XX secolo, le terapie mediche avevano poco o nessun effetto sulla mortalità e la morbilità. Cambiamenti ambientali, come per esempio cambiamenti nella salute pubblica, la rete fognaria, la dieta e l'aumento delle vaccinazioni, hanno invece migliorato la qualità della vita e la longevità delle popolazioni dopo il XIX secolo. Era dopo l'esplosione tecnologica della seconda guerra mondiale, soprattutto per quanto riguardava le tecniche di laboratorio e l'introduzione di agenti terapeutici, che questo panorama è stato modificato. [2], [21] L'ottimismo terapeutico che ne derivava rappresentava un netto cambiamento rispetto al senso di impotenza che aveva caratterizzato la medicina fino a quel momento. La rivo-

luzione terapeutica che ne conseguiva e l'industria farmaceutica che si sviluppò di conseguenza hanno maggiormente contribuito all'esplosione informatica. [9], [21] L'introduzione sempre più veloce di nuovi farmaci da parte dell'industria farmaceutica ha richiesto una legislazione specifica per proteggere i consumatori e per meglio valutare gli effetti degli stessi farmaci. [4] Come esito, il metodo scientifico basato sulle ipotesi (chiedere, acquisire, valutare, applicare), è stato ampliato per accomodare anche la necessità di valutare i nuovi agenti farmaceutici (funzionalità, efficacia, efficienza). [22] Le revisioni della letteratura del passato non bastavano più nella valutazione delle nuove conoscenze. Nuovi metodi per l'analisi sistematica e per la sintesi degli studi pubblicati sono comparsi negli anni 70 formando la base per le decisioni cliniche. Il bisogno di valutare in modo preciso un numero sempre in espansione di interventi, tecniche e terapie farmacologiche ha prodotto un sistema di analisi e di meta-analisi dei dati. Negli anni 80, questo sistema sarebbe diventato la medicina basata sull'evidenza, l'EBM, con, negli anni 90, l'introduzione di linee guida cliniche per tradurre le nuove evidenze in pratiche cliniche. [23], [24]

E la nefrologia?

La nefrologia è emersa come disciplina negli anni 60, nel bel mezzo del diluvio delle nuove informazioni. Infatti, la nefrologia è figlia dell'ampliarsi delle conoscenze, e, più specificamente, della rivoluzione tecnica e terapeutica della seconda metà del secolo scorso. [3], [25] Le scoperte scientifiche del periodo post-bellico fondamentali per l'avvento della nefrologia erano: il trattamento dell'ipertensione arteriosa in generale e quella dell'ipertensione maligna in particolare; la possibilità di eliminare il liquido dai pazienti edematosi (la cosid-

Change in percent of published articles by number of authors per articles

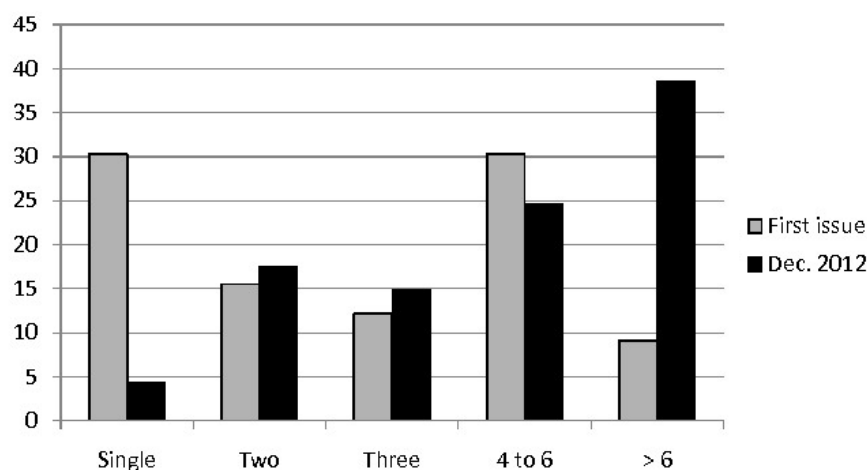


Figura 2.
Change in percent of published articles by number of authors per article in the four principal nephrology journals shown in Table 1 (Kidney Int, AJKD, NDT, JASN) since their respective inauguration and their December 2012 issue.

detta 'idropisia', descritta da Richard Bright (1789-1858) e un tempo fatale); l'introduzione dell'agobiopsia del rene per studiare le lesioni renali ante-mortem e, soprattutto, l'invenzione del rene artificiale che permetteva al paziente uremico di sopravvivere a una diagnosi un tempo considerata terminale. In sintesi, il trattamento delle malattie del rene e il fallimento dell'organo non conducevano a un esito necessariamente fatale. Non è sorprendente se, nel corso dei 3 decenni successivi, il problema delle malattie renali veniva visto sostanzialmente nel contesto ristretto della terapia sostitutiva (renal replacement therapy, RRT), dell'insufficienza renale terminale, (end-stage renal disease, ESRD). Le ricerche nel campo nefrologico si concentravano sulle complicanze, gli accessi alla terapia e i costi di una malattia che coinvolgeva circa lo 0,01% della popolazione generale. Tutto ciò era destinato a cambiare intorno all'anno 2000, quando le ricerche dimostravano che era necessario prendere in cura i pazienti con ESRD ben prima della comparsa della fase terminale di malattia, per prevenire la progressiva perdita di funzione renale.

L'accelerazione dell'accumulo di informazioni relative alla nefrologia in fase nascente è illustrata in Tabella 1. Negli anni successivi al lancio di ogni rivista di nefrologia, il numero di pagine di ciascuna è raddoppiato, triplicato o addirittura quadruplicato, mentre il margine delle pagine si è ristretto e la parola stampata è diventata più piccola. L'espansione e l'aumentata complessità della ricerca nefrologica, sia a livello tecnico che a livello statistico, viene rispecchiata nell'aumento del numero di autori elencati per ogni lavoro pubblicato. Come dimostrato in Figura 2, ciò ha portato a una riduzione del numero di lavori scritti da un singolo autore dal 30,3% al 4,4%, mentre il numero di lavori con 6 o più autori è salito da 9,1% a 38,6%, confrontando il numero inaugurale di ogni rivista di nefrologia con quello del dicembre 2012.

Oltre a queste considerazioni, l'espansione della nefrologia e l'aumento esponenziale delle sue pubblicazioni è arrivata in un momento di espansione generale degli studi su interventi tecnici e terapeutici in medicina. I progressi nei metodi di quantificazione e le analisi statistiche strutturate sono stati applicati, quindi, anche alla nefrologia. La necessità di trasferire questa nuova informazione nella pratica clinica ha determinato la nascita delle linee guida in nefrologia. Le linee guida per la pratica clinica, (clinical practice guidelines, CPG) in nefrologia, inizialmente applicate alla dialisi, presto erano ampliate per coprire tutti gli aspetti delle patologie renali. [25] Un buon esempio di questa evoluzione è l'iniziativa Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) del 2002, linee guida per la valutazione, classificazione e stratificazione delle patologie renali croniche, (chronic kidney disease, CKD). [26] Il KDOQI rappresentava una pietra miliare nell'evoluzione della nefrologia e nella classificazione della CKD. [27] Ha standardizzato la terminologia e la classificazione e quindi ha fornito nuovi metodi per il confronto degli studi sulla CKD in tutto il mondo. In più, mediante la documentazione della prevalenza della CKD e l'impatto negativo sul decorso di molte altre malattie croniche, (comprese patologie cardiovascolari, ipertensione, obesità

Tabella 1. Information overload.

| Year | Journal | Vol .1, #1 | Dec. 2012 |
|------|-------------|------------|-----------|
| 1964 | Nephron | 72 | 225 |
| 1972 | Kidney Int. | 65 | 201 |
| 1981 | AJKD | 51 | 169 |
| 1984 | GIN | 62 | 145 |
| 1986 | NDT | 63 | 239 |
| 1990 | JASN | 123 | 162 |

ecc.), ha fortemente influenzato la pratica della medicina in generale e migliorato la cura di innumerevoli pazienti nel mondo. Un altro effetto importante di queste CPG è stato lo stimolo che hanno dato a nuove ricerche sull'analisi dello sviluppo di altre linee guida (Tabella 1). Inoltre, mediante la definizione di CKD, hanno preparato la strada per le cure delle patologie renali acute e potenzialmente curabili. [28] In sintesi, l'espansione degli studi e dei database sulle malattie renali, sottoposti continuamente a sempre più sofisticati metodi di analisi sistemica, ha trasformato la nefrologia dal suo modesto esordio soltanto 50 anni fa come disciplina basata sulla tecnologia della RRT per la cura dello 0,01% della popolazione, allo studio di una malattia che si stima coinvolgere ben il 10% della popolazione.

Conclusione

Cavalcare l'energia del diluvio universale dell'informazione ha permesso lo sviluppo di nuove conoscenze mediche. L'introduzione di nuove terapie e la loro valutazione mediante nuovi approcci analitici e nuovi sistemi elettronici ha generato una ricchezza di terapie inimmaginabile anche solo alcuni decenni fa. Rimane vero però il vecchio aforisma: quello che abbiamo raggiunto dipende dal lavoro dei nostri antenati sulle spalle dei quali noi siamo.

Bibliografia

- [1] Foucault M. *The Birth of the Clinic. An Archeology of Medical Perception*. New York: Vintage Books, 1994
- [2] Eknoyan G *The Renaissance Kidney-Nephrology in and about the Sixteenth Century*. *Seminars in dialysis* 2012 Jul;25(4):451-9
- [3] Eknoyan G *The early modern kidney--nephrology in and about the nineteenth century. Part 1*. *Seminars in dialysis* 2013 Jan-Feb;26(1):73-84
- [4] Eknoyan G *Emergence of quantification in clinical investigation and the quest for certainty in therapeutics: the road from Hammurabi to Kefauver*. *Advances in chronic kidney disease* 2005 Jan;12(1):88-95
- [5] Sarton G. *Appreciation of Ancient and Medieval Science During the Renaissance*. New York: A. S. Barnes and Company, Inc., 1955
- [6] Darnton R. *The Case for Books. Past, Present and Future*. New York: Public Affairs, 2009
- [7] Garrison F. *History of Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1966
- [8] Eknoyan G *The late medieval kidney--nephrology in and about the fourteenth century*. *Seminars in dialysis* 2012 Sep-Oct;25(5):550-9
- [9] Price DJS. *Little Science, Big Science – and Beyond*. New York: Columbia University Press, 1986
- [10] Weisz G *The emergence of medical specialization in the nineteenth century*. *Bulletin of the history of medicine* 2003 Fall;77(3):536-75
- [11] Bynum WF, Loch S, Porter R (editors). *Medical Journals and Medical Knowledge. Historical Essays*. London: Routledge, 1992
- [12] Jablonski S *The biomedical information explosion: from the index-catalogue to MEDLARS*. *Bulletin of the Medical Library Association* 1971 Jan;59(1):94-8
- [13] Strasser BJ *Data-driven sciences: From wonder cabinets to electronic databases*. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 2012 Mar;43(1):85-7
- [14] Durack DT *The weight of medical knowledge*. *The New England journal of medicine* 1978 Apr 6;298(14):773-5
- [15] Price DJS. *Science since Babylon*. New Haven, Yale University Press. 1975
- [16] Nelson S *Big data: The Harvard computers*. *Nature* 2008 Sep 4;455(7209):36-7
- [17] Evans JA, Foster JG *Metaknowledge*. *Science (New York, N.Y.)* 2011 Feb 11;331(6018):721-5
- [18] Müller-Wille S, Charmantier I *Natural history and information overload: The case of Linnaeus*. *Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 2012 Mar;43(1):4-15
- [19] Faber K. *Nosography in Modern Internal Medicine*. New York, Paul B. Hoeber, Inc. 1978
- [20] Vogel MJ, Rosenberg CE. *The Therapeutic Revolution. Essays in the Social History of American Medicine*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press. 1979
- [21] Wootton D. *Bad Medicine. Doctors Doing Harm since Hippocrates*. Oxford: Oxford University Press, 2006
- [22] Cochrane AL. *Effectiveness and efficiency. Random Reflections on Health Services*. London, Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1972

[23] Claridge JA, Fabian TC History and development of evidence-based medicine. *World journal of surgery* 2005 May;29(5):547-53

[24] Hall A, Walton G Information overload within the health care system: a literature review. *Health information and libraries journal* 2004 Jun;21(2):102-8

[25] Eknoyan G A decade after the KDOQI CKD guidelines: a historical perspective. *American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Nov;60(5):686-8

[26] National Kidney Foundation. KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. *Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266

[27] Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. *Kidney international* 2011 Dec;80(12):1258-70

[28] KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138

ARTICOLI ORIGINALI

The information paradox – An overwhelming deluge or an embarrassment of riches?



Garabed Eknoyan

Renal Section, Department of Medicine, Baylor College of Medicine, Houston, Texas, USA

Introduction

Much of the history of the evolution of medical knowledge is told as the accomplishment of individual hero-figures responsible for its progress. In fact, knowledge, be it medical or not, does not appear suddenly at a eureka moment to a lone hard working investigator. It accrues slowly over time. The chance periodic arrival of a genius who single-handedly moves knowledge forward is not really true and as much a tale as a myth. Some time or another, most candid contributors to science have acknowledged the major indebtedness they owe to their predecessors, as is best known in the statement attributed to Isaac Newton (1642-1727), “If I have seen further it is by standing on the shoulder of giants”. A truism that applies to medicine as much as it does to any other science. In fact, any construct of a road map of the progress of medical knowledge reveals a long and tortuous road, full of errors, misapprehensions, blind alleys and a perpetual shuffling between authority, heresy and reason; but one of continuous expansion and steady progress, albeit at variable pace and achievement at different periods of history. The contributing factors to this progress are many. What this article examines is one of its determinants: the continuous refinement, sharing and transmission of accruing new knowledge as influenced by the evolution of human communicative skills that allowed for the continuous analysis, synthesis, preservation and transmission of expanding medical knowledge, which ultimately accounts for the progressive development of medical care over time, from its primitive simple beginnings in antiquity to its present sophisticated state of accomplishment (Fig. 1).

Knowledge accrual

The formative years of medical knowledge were slow, based on direct observation of the external manifestations of illness (fever, hematuria, colic, rash). Over time, as the so-called “medical gaze” was expanded (magnifying lenses, microscopes, radiographs) and augmented by the basic sciences (anatomy, physiology, pathology, chemistry) it became possible to “see” the inside workings of the human body (Fig.1). The age of technically expanding sensory perception which launched the scientification of medicine in the 17th century, was followed by that of the introduction of mathematics for the analysis of the enlarging body of new clinical information, a process launched by Pierre Louis (1787-1872) in 1823 to analyze numerically information gathered from his therapeutic and clinico-pathological studies. This was the forerunner of statistical methodology and expanding epidemiologic and therapeutic studies of today. The mathematical precision provided by

quantification and refinements in statistical analysis that followed introduced increasing levels of certainty into clinical medicine and were instrumental in its gradual but accelerating scientification over the course of the past century. [1], [2], [3], [4]

Knowledge transmission

The transmission of knowledge began with oral medicine. Then, somewhere around 4000 B.C. humans learned to write, and by 1000 B.C. invented the alphabet. Written knowledge, now facilitated by the alphabet, was a major improvement on the memory based oral medicine and responsible for the ability to compile, analyze and synthesize the accrued knowledge into rational medicine in Classical Greece, as well as the emergence of books as a new singular force in the compiling, diffusion and preservation of the new knowledge. [5], [6] This transforming phase is best exemplified in the *Hippocratic Corpus* compiled between the 5th and 4th centuries B.C., that was to set the course of medical knowledge for centuries to come [7], [5], [6]; whilst the necessity of its transmission was incorporated into the opening paragraph of the rite of passage to the practice of medicine, the *Hippocratic Oath*: "... and that by precept, lecture, and every other mode of instruction, I will impart a knowledge of the Art to my own sons, and those of my teachers, and to disciples bound by a stipulation and oath according to the law of medicine, but none others."

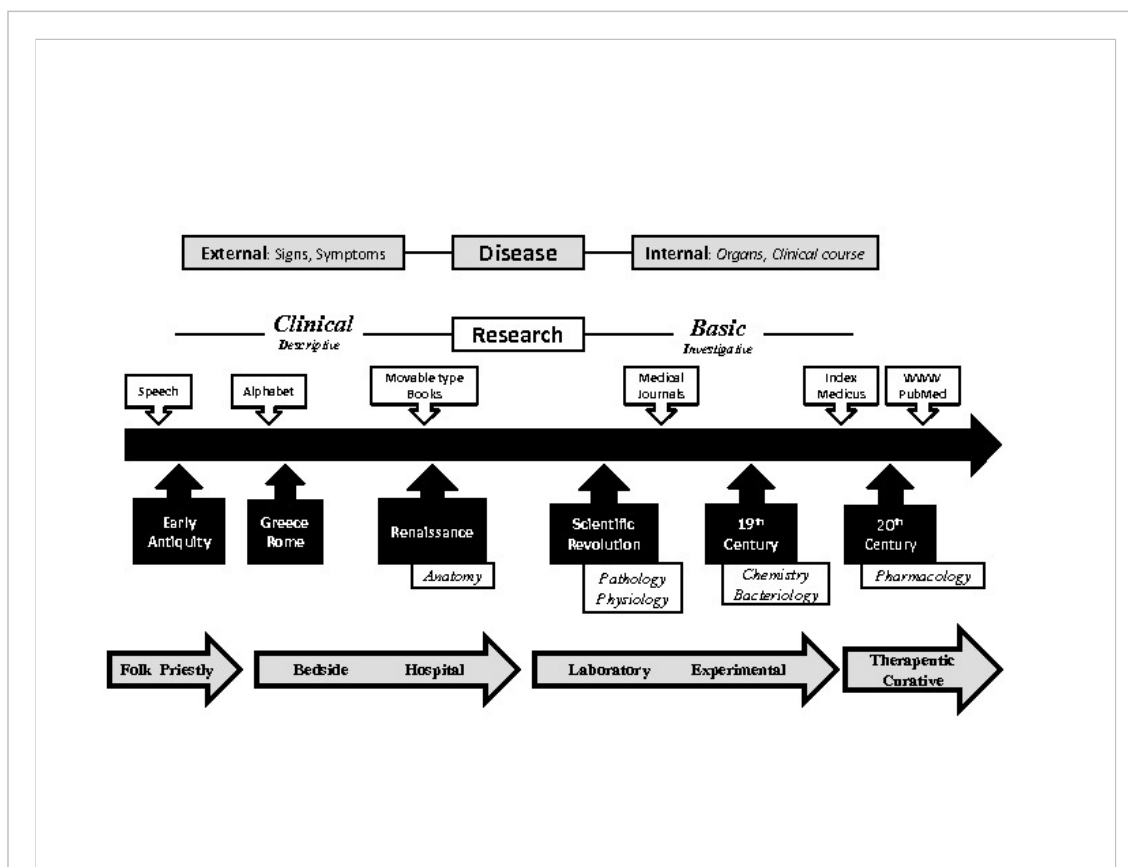


Figura 1.

A timeline of the history of medicine. The upper part of the figure shows the conceptual evolution of diseases from a descriptive clinical phase of external findings to an investigative basic research phase of internal organ involvement and pathophysiology. The long black arrow in the center of the figure represents a time line of the historical classic periods of progress shown in the boxed arrows immediately below the long arrow. The emergence of the various basic science disciplines during each period is shown in italics below their respective historical period. The bottom smaller grey arrows of the figure represent the corresponding stages in the evolution of medicine from its origins of folk and priestly medicine in antiquity to its present therapeutic curative stage. The technical contributory factors to progress, from speech to writing to electronic communication, are shown in the boxes above central black timeline arrow.

By the end of the 12th century, the rise of cities and universities increased literacy and by extension the demand for books, whose production was now facilitated by the availability of paper that had been introduced to the West in the previous century. [2] The dawn of print with movable type in the 1450s brought books to an enlarging audience, and was a major turning point in the diffusion of knowledge during the Renaissance. [5], [6] The initial impact of printed books derived from the translation and compiling of past knowledge, with marginal annotations interpreting the text based on the author's experience. [8] This was to change in the following centuries as science making, nurtured by the newly formed universities and financed by the nascent nation states, became a continuously growing enterprise largely dependent on research publications fostered by the increasing facility of sharing the new information by the printed word. [9]

Printed books were instrumental in the diffusion, sharing, and evaluation of the rapidly expanding new and scientific information (Fig. 1). A process nurtured by the now established and well endowed universities and accelerated by the emergence of specialization in the closing years of the 19th century. [2], [9], [10] With increasing specialization, each new specialty launched its own research agenda, centers, conferences, lecture circuits and journals. [10], [11] The subsequent globalization of this new knowledge in the course of the 19th century was facilitated by improvements in travel and communication, but especially by the transformation of publishing from a handcraft to a mechanized profitable industry of mass publication that was instrumental in the explosion of information published in medical journals. Where by some estimates there were 30 scientific journals in 1700, 150 in 1800, there were thousands by the beginning of the 20th century. Most of the new medical journals were regional publications, over two third of them had a life span of less than five years, but others continue to be published to this day; to name a few: *Lancet*, *British Medical Journal*, *New England Journal of Medicine*, *Virchow Archiv*, *Journal of Physiology*, etc. [2] Where the learning of medicine theretofore had been an oral tradition, with books providing a tool in committing knowledge to memory, medical journals now allowed for ongoing post-graduate education (today's CME) to keep abreast of on-going studies and expanding new knowledge provided by the increasing number of new research institutes and laboratories. [2], [9], [10], [11]

Concerted attempts at facilitating accessibility to the rather unwieldy mass of new knowledge being generated began in the 1879 with the publication of an index (listed by subject and author) of medical journal articles that was to become the *Index Medicus* in 1927. [12], [13] The consequent escalating size of the *Index Medicus* is told in a witty but thoughtful article showing its increasing annual weight from a rather constant 2 kilograms until the start of WW II, followed thereafter by an accelerating annual weight to 30 kilograms in 1977, and speculating on its future attainment on 1000 kilograms. [14] This was not bound to happen; by the closing year of the past millennium the *Index Medicus* weighed 65 kilograms, and its last issue was published on December 2004, when it was overtaken by its online version *PubMed* that had been launched in 1996 as an 'experimental' database. The merits and value of the facilitated information retrieval provided by *PubMed* on the diffusion of knowledge worldwide is impossible to assess, but it is doubtful that the threat of being engulfed by the deluge of new knowledge would be under control now without it.

Knowledge evaluation

The age old debate on the merits of published material assumed special acuity with the explosion of medical knowledge. The overflow of information began in the closing years of

the 19th century built into a deluge over the following century and led to the urgent need to evaluate the accruing flood of information and for new tools to enhance the brain in doing so. The processing of accruing knowledge has been a problem for all ages to deal with, and the analysis and synthesis of new evidence the driving force for progress in medicine. [15] The primitive interventions of old, tried again and again, modified by experience and collected over time is what laid the very basis of medical knowledge collated in the *Hippocratic Corpus*, on which new knowledge was built well after the 14th century. [7], [5] Essentially, since the dawn of time humans have evaluated, interpreted, calculated and computed new information in the process of evaluating the evidence necessary for the generation of new knowledge. Actually, the term computer was applied to humans used in processing of data long before it came to be applied to the mechanical devices we use now in facilitating computation. [16] Independent of their etymology, the increasing availability and refinement of these new external devices has increased the human ability to calculate, analyze and mine databases to generate and transmit new knowledge at an exponentially accelerated pace. [17]

It was the information overload of the Scientific Revolution that launched the need for structured processing of knowledge, formally undertaken first by Carl Linnaeus (1707-1778). [18] Indeed, it was similar attempts at classification of medical knowledge that were to provide a framework for progress in clinical medicine in the 18th century, when the importance of systematic classification of clinical information became the basis of a refined description of the features and course of what were illnesses into diseases, rather than the mere symptoms of the past. [19] The formal introduction of this process into medicine has been credited to Thomas Sydenham (1624-1689), who promoted the idea of defining and classifying diseases by the conformity of their external manifestations (signs, symptoms) and uniformity of their clinical course. This was a fundamental change that transformed what were apparently random symptoms theretofore into organized diseases that could be identified and thereby allow for their cause and cure to be investigated that then became the driving engine for the growth of medical knowledge. (Fig. 1) But, as in the case of the classification method of Linnaeus, every new solution by facilitating the harnessing of accrued new knowledge actually simplified its transmission and the further accrual of new knowledge, hence the perpetual problem and difficulty inherent in the processing knowledge. [18]

Of the many factors that have contributed to the current expansion of knowledge research in medical technology and therapeutics top the list. [20], [21] Until the second quarter of the 20th century, medical therapy had little effect on mortality and morbidity. Environmental changes (public health, sanitation, diet, vaccination) account for the improved vital statistics and achieved longevity since the 19th century. This changed after the Second World War with the explosion in the technology of laboratory investigation and the introduction of therapeutic agents. [2], [21] The optimism of therapeutic interventions that followed was a remarkable change from the sense of therapeutic helplessness that had characterized medicine until then. The consequent therapeutic revolution and the industrial complex it created became the principal contributors to the information explosion that followed. [9], [21] The increasing pace of the introduction of new drugs by a thriving pharmaceutical industry necessitated legislative measures for consumer protection and for the better evaluation of their effectiveness. [4] As a result, the hypothesis driven data collection of the scientific method (ask, acquire, appraise, apply) was now expanded by the necessity to evaluate the new agents (effectiveness, efficiency, efficacy). [22] Critical literature reviews of the past appraising new knowledge were no longer sufficient. Novel methods for the sys-

tematic analysis and synthesis of published studies as a basis of clinical decision making became necessary in the 1970s. The need to provide measurable precision for the expanding number of technical, interventional and therapeutic procedures and agents being introduced necessitated systematic analysis and meta-analysis of the new data, which set the stage of evidence based medicine in the 1980s, and the subsequent introduction of clinical guidelines to translate the new evidence into practice in the 1990s. [23], [24]

Where does nephrology stand?

By the time nephrology as a discipline emerged in the early 1960s, the information deluge was well on its way. In point of fact, nephrology is a child of expanding knowledge, and more specifically that of the technical and therapeutic revolution of the second half of the past century. [3], [25] Post-World War II discoveries that were instrumental in the emergence of nephrology were: the treatment of hypertension in general and that of malignant hypertension in particular; the ability of mobilize edematous fluid in the otherwise fatal dropsy cases of old that Richard Bright (1789-1858) had studied; the introduction of needle biopsies of the kidney for the ante-mortem study of renal lesions; and most importantly the artificial kidney for the treatment of kidney failure that rendered the diagnosis of uremia no longer a death warrant. Essentially, the treatment of diseases of the kidney and its failure ceased to be symptomatic and its outcome fatal. Not unexpectedly, for most of the three decades that followed, the problem of kidney disease came to be viewed rather narrowly in the context renal replacement therapy (RRT) for the treatment of end-stage renal disease

Change in percent of published articles by number of authors per articles

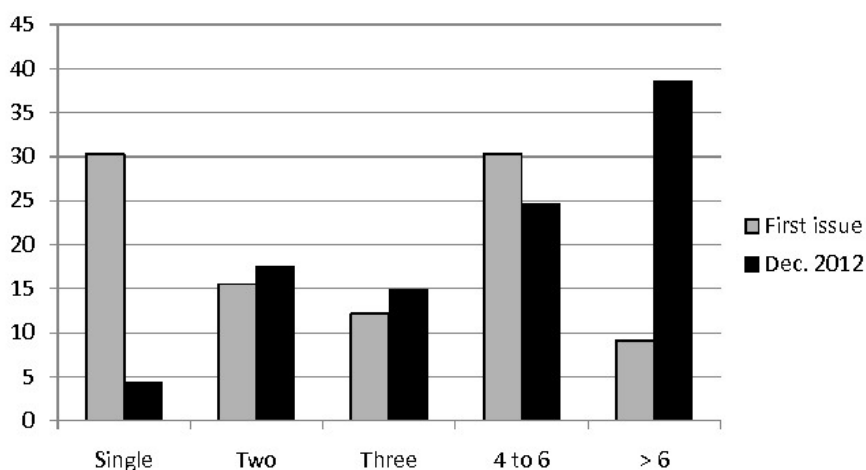


Figura 2.
Change in percent of published articles by number of authors per article in the four principal nephrology journals shown in Table 1 (Kidney Int, AJKD, NDT, JASN) since their respective inauguration and their December 2012 issue.

(ESRD). As a result what guided the renal research agenda were the complications, access to and costs of a disease that afflicted about 0.01% of the general population. This was to change by the turn of the millennium when accrued renal knowledge showed that the care of patients with ESRD should have started before they presented in ESRD, having already sustained the damages of progressive loss of kidney function.

The accelerated information accrual of the nascent discipline of nephrology is shown in Table 1. Over the years since each nephrology journal was launched, the number of pages in each of them has doubled for some, tripled and even quadrupled for others, while the margin of their pages have become narrower and their typeface smaller. This at a time that the renal research enterprise was not only enlarging but also becoming technically and statistically more sophisticated and complex, as reflected in the increase of number of authors listed for each published paper. As shown in Figure 2, the result has been a drop in the number of single authored papers from 30.3% to 4.4%, whereas that of papers authored by over 6 authors has increased from 9.1% to 38.6% in the inaugural compared to the December 2012 of renal journals .

These vagaries of scientific endeavor notwithstanding, the expansion of the discipline and escalation of its publications came at a time that scrutiny of the increasing number of technical and therapeutic interventional studies in medicine were on the rise. Refinements in quantification and structured statistical analysis already under way in medicine were applied to nephrology. The need to transfer this expanding information into clinical practice prompted the introduction of guidelines in nephrology. Originally directed at dialysis, clinical practice guidelines (CPG) in nephrology were soon expanded to cover the spectrum of kidney disease. [25] Notable in this change has been the 2002 Kidney Disease Outcomes Quality Initiative (KDOQI) guidelines for the evaluation, classification and stratification of chronic kidney disease (CKD). [26] The paradigm shift created by these guidelines in defining and classifying CKD for the first time, has been a milestone in the evolution of nephrology. [27] The common terminology and standardized classification have provided new tools whereby kidney disease could now be studied and the results compared across different parts of the world. Additionally, by documenting the prevalence of CKD and its detrimental impact on the outcome of other chronic diseases (cardiovascular, diabetes, hypertension, obesity, etc) it has impacted the practice of medicine in general and, importantly, helped improve the care of patients worldwide. Another major derivative of these CPGs has been the stimulus they have provided for new research to fill the gaps of knowledge identified during the systematic analysis of developing guidelines (Table 1). Moreover, by defining CKD they have set the stage for the definition and staging of the potentially reversible acute forms of renal injury and its management. [28] In brief, expanding renal studies and databases subjected to increasingly sophisticated methods of systematic

Tabella 1. Information overload.

| Year | Journal | Vol .1, #1 | Dec. 2012 |
|------|-------------|------------|-----------|
| 1964 | Nephron | 72 | 225 |
| 1972 | Kidney Int. | 65 | 201 |
| 1981 | AJKD | 51 | 169 |
| 1984 | GIN | 62 | 145 |
| 1986 | NDT | 63 | 239 |
| 1990 | JASN | 123 | 162 |

analysis have transformed nephrology over the brief period of its existence from its modest beginnings only fifty years ago from basically a technology driven discipline focused on RRT for the treatment of 0.01% of the population to that of the study of a disease that by most estimates affects 10% of the population.

Conclusion

Harnessing the deluge of information has allowed for the nurturing and processing of new medical knowledge. The introduction of new therapies and their evaluation by novel analytical approaches and electronic devices has led to the generation of a wealth of therapeutic riches never imagined just a few decades ago. The fact remains though; that we are where we are was made possible by the work of our ancestors of old on whose shoulders we now stand.

Bibliografia

- [1] Foucault M. *The Birth of the Clinic. An Archeology of Medical Perception*. New York: Vintage Books, 1994
- [2] Eknoyan G *The Renaissance Kidney-Nephrology in and about the Sixteenth Century*. *Seminars in dialysis* 2012 Jul;25(4):451-9
- [3] Eknoyan G *The early modern kidney--nephrology in and about the nineteenth century. Part 1. Seminars in dialysis* 2013 Jan-Feb;26(1):73-84
- [4] Eknoyan G *Emergence of quantification in clinical investigation and the quest for certainty in therapeutics: the road from Hammurabi to Kefauver*. *Advances in chronic kidney disease* 2005 Jan;12(1):88-95
- [5] Sarton G. *Appreciation of Ancient and Medieval Science During the Renaissance*. New York: A. S. Barnes and Company, Inc., 1955
- [6] Darnton R. *The Case for Books. Past, Present and Future*. New York: Public Affairs, 2009
- [7] Garrison F. *History of Medicine*. Philadelphia, W.B. Saunders Co. 1966
- [8] Eknoyan G *The late medieval kidney--nephrology in and about the fourteenth century. Seminars in dialysis* 2012 Sep-Oct;25(5):550-9
- [9] Price DJS. *Little Science, Big Science – and Beyond*. New York: Columbia University Press, 1986
- [10] Weisz G *The emergence of medical specialization in the nineteenth century. Bulletin of the history of medicine* 2003 Fall;77(3):536-75
- [11] Bynum WF, Loch S, Porter R (editors). *Medical Journals and Medical Knowledge. Historical Essays*. London: Routledge, 1992
- [12] Jablonski S *The biomedical information explosion: from the index-catalogue to MEDLARS. Bulletin of the Medical Library Association* 1971 Jan;59(1):94-8
- [13] Strasser BJ *Data-driven sciences: From wonder cabinets to electronic databases. Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 2012 Mar;43(1):85-7
- [14] Durack DT *The weight of medical knowledge. The New England journal of medicine* 1978 Apr 6;298(14):773-5
- [15] Price DJS. *Science since Babylon*. New Haven, Yale University Press. 1975
- [16] Nelson S *Big data: The Harvard computers. Nature* 2008 Sep 4;455(7209):36-7
- [17] Evans JA, Foster JG *Metaknowledge. Science (New York, N.Y.)* 2011 Feb 11;331(6018):721-5
- [18] Müller-Wille S, Charmantier I *Natural history and information overload: The case of Linnaeus. Studies in history and philosophy of biological and biomedical sciences* 2012 Mar;43(1):4-15
- [19] Faber K. *Nosography in Modern Internal Medicine*. New York, Paul B. Hoeber, Inc. 1978
- [20] Vogel MJ, Rosenberg CE. *The Therapeutic Revolution. Essays in the Social History of American Medicine*. Philadelphia, University of Pennsylvania Press. 1979
- [21] Wootton D. *Bad Medicine. Doctors Doing Harm since Hippocrates*. Oxford: Oxford University Press, 2006
- [22] Cochrane AL. *Effectiveness and efficiency. Random Reflections on Health Services*. London, Nuffield Provincial Hospitals Trust. 1972
- [23] Claridge JA, Fabian TC *History and development of evidence-based medicine. World journal of surgery* 2005 May;29(5):547-53
- [24] Hall A, Walton G *Information overload within the health care system: a literature review. Health information and libraries journal* 2004 Jun;21(2):102-8
- [25] Eknoyan G *A decade after the KDOQI CKD guidelines: a historical perspective. American journal of kidney diseases : the official journal of the National Kidney Foundation* 2012 Nov;60(5):686-8
- [26] National Kidney Foundation. *KDOQI clinical practice guidelines for chronic kidney disease: evaluation, classification, and stratification. Am J Kidney Dis* 2002;39(suppl 1):S1-S266
- [27] Couser WG, Remuzzi G, Mendis S et al. *The contribution of chronic kidney disease to the global burden of major noncommunicable diseases. Kidney international* 2011 Dec;80(12):1258-70
- [28] KDIGO clinical practice guideline for acute kidney injury. *Kidney Int Suppl* 2012;2:1-138