

SZKORBUT I BADANIA KLINICZNE – CZEGO NAUCZYŁ NAS JAMES LIND?

Dr hab. n. o zdr. Mariusz Panczyk

– Zakład Edukacji i Badań w Naukach o Zdrowiu

Wydział Nauk o Zdrowiu

Szkorbut jest jedną z najstarszych chorób w historii ludzkości i prawdopodobnie również jedną z nielicznych chorób żywieniowych, które przez wieki dręczyły ludzkość. Większość postrzega tę chorobę przeważnie w kontekście wielkich podróży żeglarzy i odkrywców w XV i XVI wieku. Jednak pierwsze doniesienia na temat szkorbutu znajdujemy w staroegipskim papirusie medycznym Ebersa (1550 p.n.e.), gdzie oprócz diagnozy podano także zalecenia dotyczące leczenia. W zapisach papirusa, jako remedium na szkorbut wskazuje się spożywanie cebuli i warzyw, o których wiadomo obecnie, że są bogate w witaminę C. Pierwszy formalny opis szkorbutu przypisuje się Hipokratesowi, który posłużył się określeniem „*ileos ematitis*” („*ειλεός αιματίτης*”). W czasach starożytnych występował głównie tzw. szkorbut lądowy. Był on efektem niedożywienia spowodowanym niedostateczną ilością świeżych warzyw i owoców w dziecie mieszkańców długotrwanie oblężonych miast oraz żołnierzy stacjonujących poza garnizonami wojskowymi.

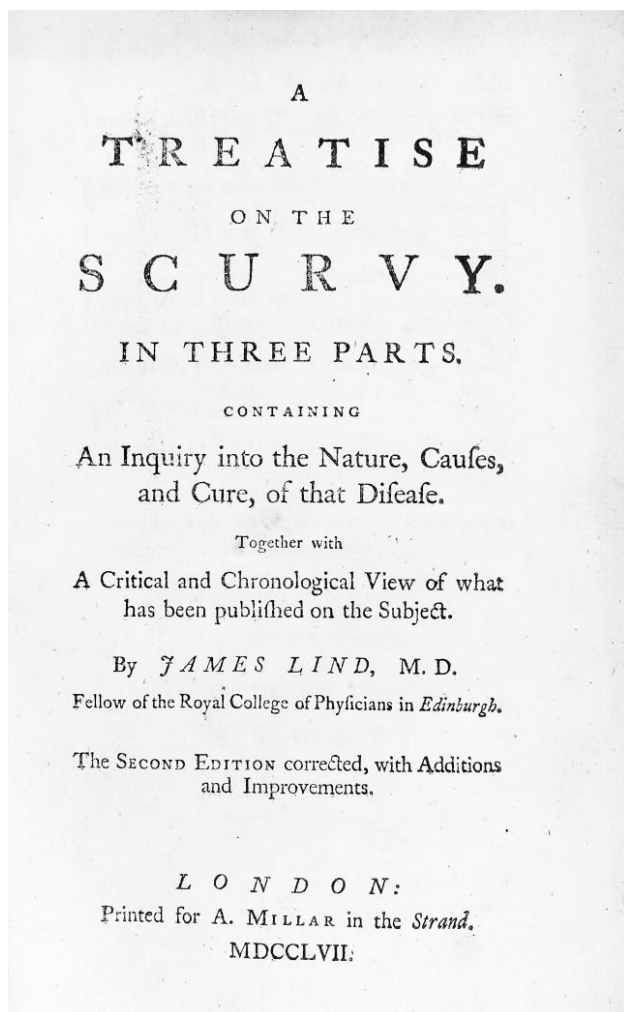
W czasach wielkich odkryć geograficznych, takich jak dopłynięcie do brzegów Ameryki przez Krzysztofa Kolumba, podróż Vasco da Gamy do Indii oraz pierwsza podróż dookoła świata Ferdynanda Magellana, problem szkorbutu pojawiał się z różnym nasileniem we flotach handlowych i wojennych licznych krajów kolonialnych. Słynny portugalski nawigator Vasco da Gama, podczas opływania Afryki zauważył, że wielu jego żeglarzy



James Lind (1716–1794) zdjęcie dostępne w domenie publicznej: https://en.wikipedia.org/wiki/James_Lind#/media/File:James_Lind_by_Chalmers.jpg

zachorowało, wykazując obrzęk nóg, ramion i dłoni, a także spostrzegł, że jedzenie świeżych pomarańczy przynosi korzystny efekt. Choroba jest opisywana jako „*amalati de la boccha*” („*klątwa ust*”),

która ustępuje po uzupełnieniu przez statek zapasów świeżej żywności. W czasie wielkich podróży między XVI a XVIII wiekiem w literaturze medycznej pojawiło się wiele doniesień o chorobie. Wśród nich



A Treatise on the Scurvy zdjęcie dostępne w domenie publicznej:
https://commons.wikimedia.org/wiki/File:James_Lind,_A_Treatise_on_the_Scurvy,_1757_Wellcome_M0013130.jpg

najważniejsza jest książka duńskiego lekarza Johannusa Echthiusa, który pierwszy w podręczniku medycyny morskiej użył słowa „scorbutus” w 1556 r. W 1586 r. Thomas Candish podczas swojej misji żeglarskiej zauważa, że objawy szkorbutu ustępują po spożyciu ziele zwanego „scurvygrass” (*Cochlearia officinalis*) o którym obecnie wiadomo, że zawiera tyle samo kwasu askorbinowego, co sok z pomarańczy. W końcu w 1589 r. Richard Hakluyt, pisarz angielski, w swoim dziele „Podstawy nawigacji” używa słowa „szkorbut” („skurvie”).

Do typowych objawów szkorbutu zaliczyć można apatię, osłabienie, łatwość powstawania siniaków z małymi lub dużymi krwinkami na skórze, kruchość i krwawiące dziąsła oraz opuchnięte ręce i nogi. Pierwsze objawy szkorbutu pojawiają się po około miesiącu czasu niedoborów witaminy C w diecie. Wczesne objawy to złe samopoczucie i ospałość,

przechodzące w duszność, bóle kości, krwawienie z dziąseł, podatność na siniaki, słabe gojenie się ran, a wreszcie gorączka, drgawki i ostatecznie śmierć. Nawet w późnym stadium choroby opisane poważne objawy mogą być odwracalne. Szkorbut był odpowiedzialny za większą liczbę zgonów na morzu niż sztormy, walki, uszkodzenia okrętu i wszystkie inne choroby razem wzięte. Spośród wielu istniejących w tamtym czasie koncepcji na temat leczenia szkorbutu była między innymi ta, która zakładała zaburzenie równowagi między czterema płynami ciała (humorami) – krwią, żółcią, śluzem (flegmą) i czarną żółcią. Terapie mające na celu przywrócenie równowagi humorów zawierały między innymi oczyszczanie słoną wodą, upuszczanie

krwi, dodawanie kwasu chlorowodorowego do wody pitnej, smarowanie otwartych ran roztworem rtęci, picie piwa bezalkoholowego i inne bezskuteczne, ale politycznie akceptowalne i ekonomicznie dostępne kuracje. Na niektórych okrętach wprowadzano kary cielesne dla chorych marynarzy, zakładając, że choroba jest tak naprawdę wynikiem lenistwa, a dotknięci szkorbutem marynarze są zwykłymi bumelantami.

Imię Jamesa Lind, oficera brytyjskiej Royal Navy w XVIII wieku, jest nierozdzielnie związane z historią badań nad szkorbutem. Niemal 275 lat temu James Lind, szkocki chirurg marynarki, przeprowadza pierwsze w historii kontrolowane badanie kliniczne, którego opis znajdujemy w jego słynnym „Traktacie o szkorbutcie” wydanym w 1753 r. Choć Lind nie był pierwszym, który zasugerował, że owoce cytrusowe mogą być lekarstwem na szkorbut, to był pierw-

szym, który zbadał ich działanie w zaplanowanym eksperymencie w 1747 r. Ważnym elementem tego eksperymentu było zastosowanie w planie badawczym grup kontrolnych. Mimo że sam Lind był zwolennikiem koncepcji, w której szkorbut jest wynikiem gnicia ciała spowodowanego niewłaściwym trawieniem, a nie sam skład diety, to jego doświadczenie pokazało możliwość skutecznego przeciwdziałania i leczenia szkorbutu za pomocą soku z cytrusów. Niedostateczna ilość kwasów w organizmie jako przyczyna szkorbutu skłoniła Lindę do użycia różnych źródeł kwasów pochodzących z diety w ramach zaplanowanego eksperymentu z grupami porównawczymi. Podczas patrolowania Zatoki Biskajskiej statkiem HMS Salisbury przeprowadzono eksperyment z udziałem 12 marynarzy zdradzających objawy szkorbutu. Uczestników badania podzielono na 6 par, które umieszczono w kajucie o tych samych warunkach, podając codziennie tę samą dietę. Dodatkowo każda para otrzymywała suplementację „składnika kwasowego”, uzupełniając podstawową dietę: grupa pierwsza kwartę cydru, grupa druga dwadzieścia pięć kropli witriolu (kwasu siarkowego), grupa trzecia sześć łyżek octu, grupa czwarta pół litra wody morskiej, grupa piąta dwie pomarańcze i jedną cytrynę, a ostatnia szósta grupa ostrą pastę z dodatkiem wody jęczmiennej. Leczenie grupy piątej ustało po sześciu dniach, kiedy skończyły się cytrusy, ale do tego czasu jeden marynarz był zdolny do służby, podczas gdy drugi prawie wyzdrowiał. Poza tym tylko w grupie pierwszej otrzymującej kwartę cydru dziennie, również zaobserwowano pewien pozytywny efekt leczniczy.

Sześć lat po swoim eksperymencie James Lind publikuje pierwsze wydanie „Traktatu o szkorbutcie” („A treatise of the scurvy. Containing an inquiry into the nature, causes and cure of that disease. Together with a critical and chronological view of what has been published on the subject”). Było to nowatorskie podejście do opisu istniejącej literatury naukowej i zestawienia faktów dotyczących jednego problemu badawczego. Lind podjął się czegoś, co nazwalibyśmy obecnie przeglądem systematycznym dotyczącym szkorbutu, bowiem oparł się

HISTORIA

na materiałach zastanych, sprecyzował dokładnie swoją metodę poszukiwania informacji oraz rozdzielił je na te wartościowe i te bezwartościowe. Tego rodzaju podejście zostało rozwinięte w XX wieku przez statystyka – Karla Pearsona, który w 1904 r. dokonał przeglądu wielu istniejących wyników badań na temat znaczenia szczepień przeciwko durowi brzuszemu, stosując przy tym metody statystycznej syntezy danych. Można więc powiedzieć, że James Lind zapoczątkował nie tylko erę badań klinicznych z grupą kontrolną, ale także tzw. badania wtórne. Stanowią one nieocenione źródło dowodów naukowych w postaci metaanaliz z powodzeniem stosowane współcześnie przy podejmowaniu decyzji klinicznych.

Mimo swojego systematycznego podejścia do danych opublikowanych przez innych autorów oraz wyników własnego eksperymentu, James Lind cały czas upierał się przy swojej koncepcji rozwoju szkorbutu, jako choroby będącej wynikiem „złego strawionego i gnijącego pokarmu w organizmie, złej wody, nadmiernej pracy i życia w wilgotnej atmosferze, która uniemożliwiała zdrowe pocenie się”. Nie dostrzegał więc kluczowej roli samej diety i jej składu jakościowego jako głównego czynnika wywołującego chorobę. Zaproponowany przez niego preparat („rob”) wytwarzany z soku z cytrusów okazał się być mało skuteczny, ponieważ opracowana metoda konserwacji termicznej niszczyła zawartą w nim witaminę C. Okoliczności te przyczyniły się do braku realnych zmian w zakresie zapobiegania i leczenia szkorbutu w marynarce brytyjskiej zaraz po publikacji „Traktatu o szkorbutcie”. Dopiero w 1795 r., czyli 48 lat po eksperymencie Lindy, Admiralicja wprowadziła powszechną rekomendację dotyczącą rutynowego stosowania soku z cytryny, jako uzupełnienia podstawowej diety brytyjskich marynarzy.

Do połowy XIX wieku istniały liczne dowody na to, że szkorbutowi można całkowicie zapobiec i wyleczyć sokiem z cytryny. Udoskonalono metodę konserwacji soku bez utraty jego „aktywności przeciwskorbutowej”, m.in. przez mieszanie świeżego niegotowanego soku z cytryny z brandy w stosunku 1:10, a następnie przed zakorkowaniem zabezpieczenie

powierzchni płynu półcalową warstwą oliwy, co ograniczało dostęp powietrza. Mimo tych sukcesów w walce ze szkorbutem, powrócił on nagle podczas wyprawy arktycznej Georga Naresa w latach 1875-1876. Mimo zastosowania sprawdzonych już zaleceń, podczas długiej wyprawy uczestnicy zaznali poważnych objawów szkorbutu. Epizod ten odbił się poważnym echem i zachwiał ponownie wiarą w skuteczność przeciwskorbutową soku z cytryny. Przyczyną wystąpienia tak nieoczekiwanych skutków było fałszerstwo dostarczonego preparatu przeciwskorbutowego, który zawierał zamiast soku z cytryny, sok z limonki. Dopiero 40 lat po tych wydarzeniach udało się ustalić, wykorzystując zwierzęcy model szkorbutu, że sok z limonki zawiera mniej niż 50% dawki witaminy C w porównaniu z sokiem z cytryny.

W Oslo w 1907 r. Axel Holst i Theodor Frölich stworzyli zwierzęcy model szkorbutu, manipulując dietą świnek morskich i wykazali przeciwskorbutowe właściwości jabłek, ziemniaków, niegotowanej kapusty i soku z cytryny. Wybór przez nich świnki morskiej był szczęśliwy, ponieważ obecnie wiadomo, że chociaż większość zwierząt może syntezować endogennie witaminę C, to wyjątkami są ludzie, małpy i właśnie świnki morskie. W 1912 r. Casimir Funk z Instytutu Listera w Londynie zaklasyfikował trzy schorzenia: beri-beri, szkorbut i krzywicę, jako choroby niedoboru składników nazwanych witaminami. Następnie biochemicy wyizolowali substancję przeciwskorbutową, której Albert Szent-Györgyi (laureat Nagrody Nobla z 1928 r.) nadał nazwę „kwas askorbinowy”.

Analizując osiągnięcia Jamesa Lindy w walce ze szkorbutem oraz dokonania na polu metodologii badań, należy także krytycznie ocenić ich wartość. Po pierwsze na podstawie badań historycznych można wskazać, że już na początku XVII wieku istniały dość mocne dowody doświadczone potwierdzające potencjał przeciwskorbutowy soku z cytrusów. Wymienia się w tym względzie dwie postaci: Jamesa Lancastera oraz Hughę Plattę. James Lancaster podczas licznych podróży do Brazylii i Wschodnich Indii stosował wśród swojej załogi sok z cytryny, osiągając w walce ze szkorbutem

umiarkowane sukcesy, m.in. podczas wyprawy w latach 1601-1603 oraz w 1604 i 1607 r. Natomiast Hugh Platt był jednym z pierwszych, który zajął się problemem utraty skuteczności przeciwskorbutowej soków cytrusowych („the help of a sweet olive oil supernatant... lest it lost much of his first manifest nature, which it has whilst it was contained within its own pulp and fruit”). Także tacy chirurdzy, jak William Clowes czy John Woodall zalecali w swoich naukowych opracowaniach z początku XVII wieku stosowanie soku pozyskiwanego m.in. z cytryny, limonki i tamaryndy w celu leczenia szkorbutu. Wiadomo także, że pomarańcze, cytryny i ich soki z pewnością były sprzedawane w Anglii w XVII wieku. Zostały one sprowadzone do Londynu z Portugalii przez Holendrów. Pod koniec XVII stulecia chirurdzy morscy wiedzieli już, że szkorbut jest rzadkością w krajach południowych, takich jak Hiszpania i Włochy, ponieważ marynarze z tych krajów spożywali świeże zielone warzywa i owoce cytrusowe.

Powyżej przedstawione fakty wskazują, że na długo przed eksperymencie Jamesa Lindy istniały już w Europie potwierdzone obserwacje wskazujące na rozwiązanie problemu zapobiegania i leczenia szkorbutu. Mimo tych przesłanek, wyraźnie zaznaczała się różnica w podejściu do problemu między medykami z bogatym doświadczeniem okrętowym, a tymi którzy mieli jedynie doświadczenie w medycynie lądowej. Ci drudzy zalecali głównie konwencjonalne terapie oparte na stosowaniu środków przeczyszczających i upuszczaniu krwi. William Cockburn, który był doradcą medycznym floty już w 1695 r., z powodzeniem zastosował świeże warzywa (kapustę, marchew i rzepę) w grupie 100 marynarzy ze szkorbutem, odnosząc sukces. Wyniki jego obserwacji przyczyniły się do sformułowania w 1701 r. zaleceń dla marynarki wojennej, które obejmowały wzbogacanie diety u marynarzy o świeże cytryny. Równocześnie jednak Admiralicja nie stosowała konsekwentnie tych zaleceń. I tak za radą College of Physicians, które składało się głównie z medyków akademickich bez doświadczenia okrętowego, zaopatrzone wyprawę Commodore Ansona w latach 1740-1744 w eliksir

HISTORIA

witriolu (kwas siarkowy, alkohol, cukier i przyprawy). Był to, jak zakładano, „substytut kwaśnych owoców”, zgodnie z koncepcją, że skuteczność owoców cytrusowych związana była z ich kwasowością. Z 1854 członków załogi, którzy wyruszyli w podróż na ośmiu statkach, wróciło jedynie 188 osób na jednym okręcie (997 z 1415 zgonów było spowodowanych szkorbutem).

Oceniając metodologiczną stronę eksperymentu Linda, należy wskazać na pewne ułomności jego projektu badawczego. Główne zarzuty dotyczą sposobu doboru próby, łączenia uczestników badania w pary, czasu trwania obserwacji i wyboru porównywanych terapii. Współcześni badacze starają się, aby wszyscy uczestnicy badania klinicznego mieli podobne stadium choroby. Warunek ten nie był spełniony przez Linda, gdyż sam, opisując przebieg eksperymentu, podał, że dwójka marynarzy z najcięższym przebiegiem choroby otrzymała pół litra wody morskiej jako dodatek do codziennej diety. Lind nie podał także sposobu, w jaki podzielił 12 uczestników badania na sześć par, ani jak przydzielił ich do poszczególnych testowanych terapii. Kontrowersje dotyczą także czasu trwania eksperymentu. Lind musiał być świadomy faktu, że dysponuje już na początku badania ograniczonymi zasobami cytrusów, które pozwoliły na prowadzenie obserwacji w jednej z grup jedynie przez sześć dni, podczas gdy badanie było planowane na 14 dni. Dobrze zaprojektowane badanie wymaga prowadzenia obserwacji w tym samym czasie w porównywanych grupach (zarówno w grupie kontrolnej, jak i testowej), oczekując skutków obserwacji po upływie jednakowej liczby dni. Warunku tego nie mógł spełnić Lind, ponieważ jedna z obserwacji zakończyła się znacznie wcześniej niż pozostałe. Sam wybór porównywanych w toku badania terapii także jest współcześnie oceniany krytycznie. Dobór „kwasowych substytutów” jako tych pasujących do forsowanej przez Jamesa Lindę koncepcji rozwoju szkorbutu był błędny, gdyż pozbawiony racjonalnych podstaw patofizjologicznych. Jak już wspomniano powyżej, co najmniej 150 lat przed eksperymentem Linda pojawiały się doniesienia o skuteczności przeciwskorbutowej nie tylko cytrusów i soków

z nich pozyskiwanych, ale także świeżych warzyw zielonych czy niektórych ziół i owoców, takich jak jagody. Projektując swój eksperyment, James Lind nie wziął w ogóle pod uwagę konkurencyjnych terapii, których skuteczność była daleko bardziej potwierdzona niż np. kwasu octowego czy wody morskiej.

Analizując wkład Jamesa Lindę w badania wtórne, zapoczątkowane przez publikację „Traktatu o szkorbutcie”, należy także zwrócić uwagę na pewne istotne aspekty wiarygodności tego opracowania. Chronologiczne zestawienie zawiera 57 źródeł na temat szkorbutu opublikowanych między 1534 a 1753 rokiem (dodatkowych pięć uwzględniono w II wydaniu, a 12 kolejnych w II edycji „Traktatu”). Trudno jest ocenić w jakim stopniu Lind mógł uzyskać dostęp do wszystkich opublikowanych w tym czasie opracowań dotyczących szkorbutu. Należy zaznaczyć, że w tamtych czasach dostępność do wielu źródeł była bardzo ograniczona i możliwe jest, że niektóre istotne doniesienia zostały z tego powodu pominięte. Wiadomo na pewno, że w przygotowanym przez Lindę przeglądzie nie znalazły się opracowania zalecające stosowanie cytrusów w zwalczaniu szkorbutu opisane przez wspomnianych wcześniej XVII-wiecznych chirurgów Williama Clowesa czy Johna Woodalla.

Analizując główną hipotezę odnoszącą się do profilaktyki i leczenia szkorbutu opisaną w „Traktacie”, można zauważyć, że o ile koncepcja Johanna Kramera z 1721 r. i Johanna Bachstroma z 1734 r. dotycząca kluczowej roli diety bogatej w świeże warzywa jest zaakcentowana, to większość miejsca James Lind poświęca swojej własnej teorii na temat etiologii i terapii tego schorzenia. Znajdujemy obszerny opis pełen niejasnych i bezkrytycznych pojęć ze wskazaniem, że szkorbut morski był spowodowany nadmiernym poceniem się, któremu można zapobiec poprzez wentylację pomieszczeń i dostęp do suchego świeżego powietrza. Konsekwencją tych bezkrytycznych poglądów Linda było osłabienie i zepchnięcie w cień doniosłości odkrycia skuteczności cytrusów w walce ze szkorbutem. Przyczyniło się to także do odsunięcia w czasie o ponad 40 lat koniecznych zmian, co poskutkowało utratą

kolejnych zasobów ludzkich i wymiernych strat floty brytyjskiej. Istnieją także głosy niektórych historyków, które wskazują, że szkorbut był jedną z przyczyn utraty przez Anglików kolonii w Ameryce Północnej.

Oceniając krytycznie dokonania Jamesa Lindę na polu badań nad szkorbutem, należy mieć na uwadze naszą wiedzę na temat fizjologicznego znaczenia witaminy C oraz wszelkich skutków awitaminozy. Wiedząc ponad wszelką wątpliwość, że szkorbut jest chorobą związaną z niedoborem witaminy C, i że chorzy szybko reagują pozytywnie na leczenie oparte na dostarczaniu świeżych owoców i warzyw, które zawierają witaminę C, zakładamy, że Lind, który nic nie wiedział o istnieniu witamin, próbował jednak ustalić, że w warzywach i owocach – zwłaszcza w owocach cytrusowych – znajduje się składnik, który jest wyjątkowo skuteczny w leczeniu szkorbutu. Nasze założenie jest błędne. Lind bowiem w ogóle nie uważał szkorbutu za zaburzenie dietetyczne. Uważał, że jest to zasadniczo choroba związana z wadliwym trawieniem i wydalaniem. Jednak, mimo że ze współczesnej perspektywy jesteśmy w stanie wytknąć Lindowi wiele niedociągnięć i ułomności, zarówno w procesie badawczym, jak i w przygotowanym przez niego „Traktacie o szkorbutcie”, to niewątpliwie był on inspiracją dla kolejnych badaczy zajmujących się problematyką szkorbutu. Całościowy wkład Linda w rozwiązanie zagadki szkorbutu był przez dekady przeceniany, ale nowe ustalenia historyków pozwalają w pełni docenić znaczenie i osiągnięcia także innych badaczy i medyków, którzy zarówno przed eksperymentem Linda, jak i po nim w znaczącym stopniu przyczynili się do ustalenia istotnych faktów na temat etiologii, zapobiegania i leczenia szkorbutu. ■

Polecana literatura:

1. Thomas DP. Sailors, scurvy and science. *Journal of the Royal Society of Medicine*, 1997; 90(1): 50-4. doi: 10.1177/014107689709000118.
2. Hughes RE. James Lind and the cure of scurvy: an experimental approach. *Medical history*, 1975; 19(4): 342-51. doi: 10.1017/s0025727300020469.
3. The James Lind Library: <https://www.jameslindlibrary.org/>