

Tomasz Marek Rzepiński

Modele eksperymentalne w procesie konstituowania wiedzy medycznej

I. WPROWADZENIE

Tradycyjnie w metodologii nauk empirycznych uznawano, że podstawowymi nośnikami wiedzy o świecie są teorie. Jednakże użyteczność pojęcia teorii w analizie niektórych dyscyplin wiedzy wydaje się bardzo problematyczna. Dlatego też współcześnie coraz większe znaczenie w procesie tworzenia wiedzy naukowej przypisuje się różnego typu modelom, a najwięcej uwagi poświęca się niewątpliwie modelom teoretycznym. W obszernej literaturze przedmiotu omawia się szereg szczegółowych zagadnień dotyczących funkcji tych modeli [Morgan 1999], ich statusu ontologicznego, problemu reprezentacji [Zeidler 2000] oraz specyfiki wnioskowań przeprowadzanych w oparciu o ten typ modeli [Magnani, Nersessian, Thagard 1998]. Jednocześnie zaniedbuje się wagę modeli eksperymentalnych w procesie tworzenia wiedzy, a przecież pełnią one bardzo istotną rolę w naukach stosowanych, takich na przykład jak nauki inżynierskie oraz nauki biologiczno-medyczne.

Najogólniej, modele eksperymentalne są układami fizycznymi, w których naśladowane są procesy zachodzące w tzw. otwartych układach fizycznych, czyli układach występujących w naturze. Modele eksperymentalne określane są również mianem symulacji eksperymentalnych [Hartmann 1986, s. 79]. Konstruowanie tych modeli ma przede wszystkim ułatwić poznanie mechanizmów przyczynowych odpowiedzialnych za przebieg modelowanych procesów. Nie jest to jednak najistotniejsza ich funkcja w tworzeniu wiedzy naukowej. Znacznie ważniejsza jest możliwość wykorzystania modeli eksperymentalnych do przekształcania sytuacji problemowych, na skutek ingerencji podejmowanych w tych modelach. Dopuszczalny zakres przeprowadzanych ingerencji zależy od tego, w jakim stopniu uczeni kontrolują czynniki

wpływające na przebieg modelowanego procesu, oraz od ustalonych arbitralnie — np. w płaszczyźnie etyki — ograniczeń dla przeprowadzania tych ingerencji.

Zasadniczym celem niniejszego artykułu jest pokazanie, w jaki sposób modele eksperymentalne wpływają na proces tworzenia wiedzy medycznej poprzez generowanie nowych sytuacji problemowych. Realizując ten cel, odwołamy się do przykładów z zakresu historii medycyny dotyczących modelowania zjawiska niedokrwienia serca. Wykażemy, że w tym przypadku konstruowanie modeli eksperymentalnych zainicjowało trzy działania poznawcze podejmowane w trakcie konstytuowania wiedzy medycznej. Pierwszym była stabilizacja procesu modelowanego. Drugim rozpoznawanie tego procesu. Trzecim natomiast jego ekstrapolacja. Wymienione działania poznawcze stanowiły w istocie niezależne etapy złożonego procesu przekształcania wyjściowej sytuacji problemowej. Na każdym z tych etapów realizowane były odmienne cele poznawcze. Ponadto na każdym z nich generowane były swoiste problemy badawcze, których rozwiązania wpłynęły na modyfikację wiedzy medycznej.

II. MODELE EKSPERYMENTALNE

Modele eksperymentalne konstruowane są w różnych dyscyplinach badawczych, poczynając od fizyki, chemii poprzez nauki inżynieryjne, a na szeroko rozumianych naukach biologiczno-medycznych kończąc. Tworzenie modeli tego typu jest szczególnie istotne w tych sytuacjach, w których bezpośredni dostęp do procesów zachodzących w naturze i ich obserwacja z różnych powodów są utrudnione lub nawet niemożliwe. W trakcie tworzenia modeli eksperymentalnych uczeni realizują dwa cele. Pierwszym jest uzyskanie badanych zjawisk w ich „czystej formie” — jak pisał McMullin — „przyczynowych idealizacji” pozbawionych czynników zniekształcających [McMullin 1985]. Drugim celem jest natomiast możliwość manipulowania zjawiskami modelowanymi w zaprojektowany wcześniej sposób. Dopuszczalny zakres przeprowadzanych ingerencji zależy od tego, w jakim stopniu uczeni kontrolują czynniki wpływające na przebieg modelowanego procesu, oraz od ustalonych arbitralnie — np. w płaszczyźnie etyki — ograniczeń dla przeprowadzania tych ingerencji. W przypadku manipulowania procesem modelowanym mamy do czynienia z czymś, co Heidelberger określił mianem „oswajania zjawiska” (tame the phenomena) [Heidelberger 2003, s. 147]. Oswajanie zjawiska ma umożliwić lepsze zrozumienie mechanizmów przyczynowych odpowiedzialnych za zachodzenie tego zjawiska poprzez podejmowanie działań z jego udziałem. Modele eksperymentalne, w których następuje „oswajanie zjawiska”, można określić za R. Harre mianem modeli typu (DM) (domesticated models). Modele typu (DM) są uproszczonymi wersjami układów fizycznych występujących w naturze [Harre 2003, s. 26]. Harre pisze o tych modelach jako o układach bardziej regularnych niż układy modelowane, mając na myśli odizolowanie badanych procesów od czynników (występujących w naturze), które potencjalnie mogą zakłócać ich przebieg.

Podstawową zaletą modeli typu (DM) jest jednak to, że pozwalają one na podejmowanie ingerencji w modelowany proces. W szczególnych przypadkach ingerencje te mogą prowadzić do wytworzenia w modelach typu (DM) takich zjawisk, które nie zostały zaobserwowane wcześniej w naturze. Nie zostały zaobserwowane nie dlatego, że nie występowały wcześniej w układach fizycznych w naturze, lecz dlatego, że **nie mogły** być z różnych powodów wcześniej zaobserwowane w tych układach. Modele tego rodzaju określimy mianem modeli eksperymentalnych typu (DM*). Modele te należy wyraźnie odróżnić od modeli, w których podejmowane ingerencje prowadzą do wytworzenia zjawisk niewystępujących w naturze. Te ostatnie określimy za R. Harre mianem struktur Bohra (Bohrian complexes).¹

Konstruowanie zarówno modeli eksperymentalnych typu (DM*), jak i modeli będących strukturami Bohra, to działania poznawcze w zasadniczy sposób modyfikujące dotychczasową wiedzę o świecie. Nie ulega wątpliwości, że proces odkrycia naukowego pozostaje — przynajmniej w pewnym swym zakresie — związany właśnie z tworzeniem tego rodzaju modeli. W niniejszym artykule skupimy się na analizie procesu konstrukcji modeli eksperymentalnych typu (DM*) w naukach biomedycznych.

III. SYNDROMY NIEDOKRWIENIA

Analizując przebieg konstruowania modeli eksperymentalnych typu (DM*) w naukach biomedycznych odwołamy się do przykładów z zakresu historii medycyny dotyczących modelowania procesów niedokrwienia serca. Jedne z pierwszych badań dotyczących procesu niedokrwienia serca były badaniami podejmowanymi w latach 30. XX wieku [Tennant, Wiggers 1935].² Badania te wykazały, że niedokrwienie serca prowadzi do nieodwracalnych zmian w funkcjonowaniu tego organu. Wyniki tych badań na kilka dziesięcioleci ukształtowały podstawową wiedzę medyczną dotyczącą procesu niedokrwienia serca, dostarczając jednocześnie wskazań dla rozwoju technik terapeutycznych stosowanych w praktyce klinicznej. Wiedza medyczna dotycząca procesu niedokrwienia serca uległa zasadniczej zmianie dopiero w latach 70. i 80. XX wieku za sprawą konstruowanych wówczas modeli eksperymentalnych, które przyczyniły się do odkrycia dwóch ważnych syndromów niedokrwienia.

W pierwszym przypadku symulacja eksperymentalna przeprowadzona w 1975 r. przez zespół Heyndrickxa przyczyniła się do odkrycia zjawiska, które kilka lat później E. Braunwald określił mianem *ogłuszenia mięśnia serca* (myocardial stunning) [Braunwald 1982]. Drugą ważną symulacją eksperymentalną, która w zasadniczy

¹ Manipulowanie nimi pozwala wytwarzać zjawiska, które nie istnieją w naturze [Harre 2003, s. 28].

² W istocie początków nowożytnych badań mających na celu określenie konsekwencji niedokrwienia należy poszukiwać już w połowie XIX w. Przeprowadzane były przez niemieckiego patologa Rudolfa Virchowa [Cosar, O'Connor 2003, s. 126].

sposób zmieniła dotychczasową wiedzę medyczną dotyczącą procesu niedokrwienia serca, była symulacja wykonana przez zespół Murry'ego w 1986 r. Doprowadziła ona do odkrycia zjawiska określonego — przez członków tego zespołu — mianem *hartowania niedokrwiennego* (ischemic preconditioning). Trzecim syndromem niedokrwienia serca, który nie został wprawdzie odkryty za sprawą symulacji eksperymentalnych, lecz dla badania którego symulacje eksperymentalne posiadały i nadal posiadają bardzo istotne znaczenie, jest zjawisko *hibernacji mięśnia serca*.³ Wszystkie te trzy zjawiska spowodowane są procesem niedokrwienia, odmienne są jednakże efekty tego procesu w każdym z tych trzech przypadków. Dlatego też w oczywisty sposób zarówno uczeni, jak i klinicyści zainteresowani byli w pozyskaniu wiedzy dotyczącej mechanizmów przyczynowych odpowiedzialnych za te odmienne efekty niedokrwienia.

W badaniach poświęconych procesowi niedokrwienia serca uczeni starają się pozyskać wiedzę dotyczącą jego przebiegu w organizmie ludzkim poprzez symulowanie tego procesu w modelach *in vivo* i *in vitro* z wykorzystaniem zwierząt [Verdouw 1998]. Początkowo celem konstruowanych modeli było wyłącznie **odtworzenie** warunków, w których następuje niedokrwienie serca obserwowalne w sytuacjach klinicznych. Był to zatem etap badań, na którym usiłowano skonstruować modele badanego zjawiska (niedokrwienia serca) w jego „czystej formie” w oparciu o wiedzę pochodzącą z praktyki klinicznej. Ten etap można określić mianem etapu paradygmatycznego. Podejrzewając, że niedokrwienie serca może być spowodowane zamknięciem światła tętnicy wieńcowej, w konstruowanych modelach stosowano różne techniki mechanicznego zamknięcia naczynia doprowadzającego krew utlenowaną do serca. Tworzone modele eksperymentalne miały zatem na celu sprawdzenie hipotez badawczych formułowanych w toku praktyki medycznej. Taki właśnie charakter posiadał między innymi model eksperymentalny stworzony w latach 30. XX wieku przez Tennanta i Wigersa. Potwierdzając hipotezę o tym, że przyczyną niedokrwienia serca jest przeszkoda mechaniczna, pośrednio ukierunkował on tym samym rozwój: (i) technik terapeutycznych mających na celu zapobieganie powstawaniu tych przeszkód oraz (ii) technik udrażniania naczyń wieńcowych [Banach 2006, s. 40].

W późniejszym okresie zmianie uległa perspektywa poznawcza uczonych konstruujących modele eksperymentalne procesu niedokrwienia serca. W coraz większym stopniu ich uwaga skupiała się nie tyle na **odtworzeniu** przebiegu procesu niedokrwienia, ile raczej na **obserwacji** jego późniejszych efektów. W tym etapie konstituowania wiedzy medycznej dotyczącej procesu niedokrwienia modele eksperymentalne nie były już tworzone w celu konfirmacji hipotez formułowanych wcześniej, lecz w celu pozyskania dodatkowej wiedzy dotyczącej efektów tego procesu.

³ Termin ten po raz pierwszy został użyty przez Diamonda, który w 1978 pisał, że niedokrwione serce może pozostawać w swoistym stanie hibernacji. Co ciekawe, w późniejszych publikacjach nie posługiwał się on już tym terminem. Termin ten ponownie został „włączony” do literatury przedmiotu w 1989 r. przez Rahimtoole [Cosar, Connor 2003, s. 116] [Rahimtoola 1989].

Było to możliwe między innymi dzięki rozwojowi technik pomiarowych,⁴ które pozwalały na coraz bardziej precyzyjne monitorowanie różnych efektów procesu niedokrwienia. Z tego względu ważnym działaniem poznawczym okazało się porównywanie wyników uzyskiwanych za pomocą odmiennych technik pomiarowych.

W modelu eksperymentalnym skonstruowanym przez zespół Heyndrickxa w 1975 r. analizowano dwa efekty 10-minutowego niedokrwienia serca. Pierwszym były zaburzenia elektrycznej aktywności mięśnia serca. Drugim — zaburzenia jego kurczliwości. Porównanie obu tych efektów pozwoliło stwierdzić, że przywrócenie krążenia po 10-minutowym niedokrwieniu powoduje nieomalże natychmiastową standaryzację elektrokardiogramu, podczas gdy zaburzenia kurczliwości mięśnia serca, spowodowane niedokrwieniem, mogą ustępować dopiero po dłuższym czasie kilku godzin lub nawet kilku dni [Verdouw 1998, s. 125].

Model eksperymentalny Heyndrickxa przyczynił się do rozszerzenia wiedzy o efektach procesu niedokrwienia. Problem polegał jednakże na tym, że wiedza uzyskana z tego modelu nie była zgodna z dotychczasową wiedzą dotyczącą procesu niedokrwienia! Zgodnie z wiedzą ukonstytuowaną w etapie paradygmatycznym niedokrwienie serca jest przyczyną trwałych zaburzeń w jego funkcjonowaniu lub zaburzeń, które ustępują krótko po przywróceniu krążenia [Banach 2006, s. 40]. Tymczasem w modelu eksperymentalnym Heyndrickxa wykazano, że zaburzenia te mogą ustępować po dłuższym czasie. Model ten przyczynił się zatem do zaobserwowania zjawiska, które można określić mianem słabej anomalii. Słabej w tym sensie, że zjawisku temu przypisywano — przez pewien czas — niewielkie znaczenie kliniczne traktując je jako swoistego rodzaju „laboratoryjne kuriozum” [Cosar, O’Connor 2003, s. 120].⁵ Zjawisko to nie było postrzegane jako wyzwanie dla spójności wiedzy medycznej dotyczącej niedokrwienia serca!

Analizując model eksperymentalny Heyndrickxa podkreślić należy, że zaobserwowana w nim słaba anomalia nie została odkryta poprzez ingerowanie w przebieg procesu modelowanego. Jej odkrycie związane było z rozszerzeniem zakresu przeprowadzanych obserwacji oraz rozwojem technik pomiarowych.⁶ Modelu Heyndrickxa nie można zatem określić mianem modelu typu (DM). Nie mamy tutaj do czynienia z tym, co Heidelberger określił mianem osławiania zjawiska. Z taką sytuacją mamy natomiast do czynienia w przypadku modelu eksperymentalnego skonstruowanego przez zespół Murry’ego (1986 r.). W tym modelu manipulowano procesem niedokrwienia w celu pozyskania szerszej wiedzy o mechanizmach przyczynowych odpowiedzialnych za przebieg tego procesu.

⁴ *De facto* technik diagnostycznych.

⁵ Jak piszą Cosar i O’Connor: „ogłuszeniu mięśnia serca poświęcano mało uwagi dlatego, że w latach 80-tych zabiegi kardiochirurgiczne, których celem było udrożnienie tętnic wieńcowych i przywrócenie krążenia [czyli te zabiegi, w których zjawisko ogłuszenia serca może się uwidaczniać w praktyce klinicznej — T. Rz.] w niedokrwionych wcześniej obszarach serca były przeprowadzane niezwykle rzadko” [Cosar, O’Connor 2003, s. 120].

⁶ Obserwacji nie podlegał proces niedokrwienia, lecz przede wszystkim efekty tego procesu.

IV. ODKRYCIE ZJAWISKA HARTOWANIA NIEDOKRWIENNEGO W MODELU EKSPERYMENTALNYM MURRY'EGO

W literaturze przedmiotu poświęconej odkryciu zjawiska hartowania niedokrwienego oraz jego implikacjom klinicznym wskazuje się na kilka kwestii, które są szczególnie istotne dla rozważań prowadzonych w niniejszym artykule.

Po pierwsze, w modelu Murry'ego zakres podejmowanych ingerencji celowo został rozszerzony poza zakres zdarzeń, które w ogóle mogły stanowić przedmiot badań prowadzonych w ramach praktyki klinicznej. Podejmowane ingerencje obejmowały ciąg zdarzeń, w którym długi okres niedokrwienia serca (40 minut) poprzedzony został kilkoma krótkimi 4 minutowymi okresami niedokrwienia. W oczywisty sposób — chociażby ze względów etycznych — ten ciąg zdarzeń nie mógł wcześniej stanowić przedmiotu badań w ramach praktyki klinicznej z wykorzystaniem organizmu ludzkiego. Mamy zatem w przypadku modelu Murry'ego do czynienia z próbą „oswajania zjawiska” poprzez manipulowanie procesem modelowanym.

Po drugie, w zakresie ówczesnych nauk biochemicznych oraz medycyny nie istniały teorie, w oparciu o które można byłoby przewidzieć efekty manipulowania procesem niedokrwienia. Innymi słowy, struktura ówczesnej wiedzy biomedycznej nie dostarczała opisu mechanizmów przyczynowych odpowiedzialnych za wyniki podejmowanych ingerencji. Z tego też powodu tak zaskakujące były rezultaty przeprowadzonej symulacji eksperymentalnej Murry'ego. Wykazała ona, że krótkotrwałe epizody niedokrwienia serca opóźniają występowanie nieodwracalnych zmian w mięśniu serca w przypadku późniejszego wydłużenia okresu niedokrwienia. I to jest właśnie to zjawisko, które zostało wytworzone w modelu Murry'ego, a które nie mogło być zaobserwowane wcześniej w praktyce klinicznej. Model Murry'ego można zatem określić mianem modelu eksperymentalnego typu (DM*). Zasadne wydaje się pytanie, w jaki sposób doszło do skonstruowania modelu zjawiska, które nie mogło być wcześniej zaobserwowane.

Model eksperymentalny Murry'ego skonstruowany został jako kontynuacja wcześniejszych badań prowadzonych w Katedrze Patologii Uniwersytetu Durham. Przesłankę dla jego skonstruowania — zgodnie z deklaracją Murry'ego — dostarczyły modele eksperymentalne stworzone przez ten sam zespół pod przewodnictwem K. Reimer (również z 1986 r.) [Reimer 1986]. W modelach tych porównywano efekty dwóch odmiennie przebiegających procesów niedokrwienia. W pierwszym przypadku mięsień serca poddany był czterem 10-cio minutowym epizodom niedokrwienia. W drugim przypadku mięsień serca poddano 40-minutowemu niedokrwieniu. Efekty procesu niedokrwienia w obu modelach mierzone były poprzez określenie stężenia ATP w komórkach serca.

Modele eksperymentalne skonstruowane zostały przez zespół Reimer w oparciu o wiedzę ukształtowaną w etapie, który określiliśmy mianem paradygmatycznego. Podejmowane w modelach ingerencje miały na celu uściślenie stosunkowo prostych — z perspektywy zakładanej wiedzy — zależności pomiędzy przebiegiem procesu nie-

dokrwienia a stężeniem ATP w komórkach serca. Oczekiwano mianowicie, że cztery 10-minutowe epizody niedokrwienia serca powinny doprowadzić do takiego samego wyczerpania rezerw ATP w komórkach, do jakiego doprowadza długi, 40-minutowy okres niedokrwienia. Tak jednak nie było. Okazało się, że kolejne krótkie epizody niedokrwienia serca nie wpływają na zwiększenie niedoboru ATP w komórkach.

Uzyskany wynik mógł budzić zdziwienie, ale nie podważał w zasadniczy sposób wiedzy ukształtowanej w etapie paradygmatycznym. Wynik ten posiadał dwie konsekwencje. Po pierwsze, wskazywał on na to, że zmiany następujące w efekcie odmiennie przebiegających procesów niedokrwienia są różne. Różnice te można było jednak wyjaśnić w ramach etapu paradygmatycznego, postulując, że czynnikiem przeciwdziałającym kumulowaniu efektów niedokrwienia są następujące po nich okresy reperfuzji.⁷ Tak też czyniono.⁸

Po drugie wynik ten wskazywał na to, że kolejne krótkie epizody niedokrwienia nie posiadają już wpływu na obniżenie stężeń komórkowego ATP.⁹ Na marginesie należy zauważyć, że ta konsekwencja była wtórna z perspektywy celów poznawczych realizowanych przez zespół badawczy Reimer. Można ją było bowiem używać nie porównując dwóch, odmiennie przebiegających, procesów niedokrwienia (w dwóch modelach), lecz tylko analizując jeden z nich oparty na krótkich epizodach niedokrwienia serca i monitorując zmiany stężenia ATP w kolejnych epizodach. Jednakże to właśnie ta konsekwencja stała się kluczowa dla sformułowania hipotezy teoretycznej stanowiącej punkt wyjścia konstrukcji modelu Murry'ego. Jak pisał Murry, z uwagi na tę konsekwencję „...postulujemy, że wielokrotne, krótkie epizody niedokrwienia mogą chronić serce w przypadku późniejszego wydłużenia okresu niedokrwienia” [Murry 1986, s. 1124].

Ta śmiała hipoteza teoretyczna Murry'ego miała jednak pewną wadę. Otóż nie posiadała ona praktycznie żadnego uzasadnienia. Wynik uzyskany przez zespół Reimer nie był bowiem wystarczającą podstawą dla jej sformułowania. Co ważniejsze, wynik uzyskany w tym modelu nie różnił się w zasadniczy sposób od wyników uzyskanych w modelach konstruowanych wcześniej! Już przed 1986 r. kilka grup badaczy zwracało bowiem uwagę na fakt, że kolejne epizody niedokrwienia w coraz mniejszym stopniu wpływają na zmianę stężenia ATP w komórkach [Swain 1984], [Lange 1984]. Te wyniki były znane członkom zespołu Murry'ego. Dlaczego zatem mielibyśmy sądzić, że analogiczny wynik uzyskany w modelu Reimer stanowił zasadniczą wskazówkę dla skonstruowania modelu Murry'ego i odkrycia zjawiska hartowania niedokrwiennego?

⁷ Czyli ponownego ukrwienia serca.

⁸ „Reperfuzja wydaje się chronić przed kumulowaniem efektów powtarzalnych epizodów niedokrwienia” [Murry 1986, s. 1124].

⁹ Ścisłej biorąc zgodnie z przeprowadzonymi pomiarami wykazano, że pierwszy krótki okres niedokrwienia zmniejszył zawartość ATP o 61%, natomiast kolejne nie przyczyniły się już do dalszej utraty ATP [Reimer 1986, s. 1305].

Powyższa analiza pozwala z nowej perspektywy spojrzeć na odkrycie zjawiska hartowania niedokrwiennego. Zdaniem T. S. Kuhna, „odkrycie rozpoczyna się od uświadomienia sobie występowania anomalii, tj. rozpoznania, że natura narusza oczekiwania uczonych wynikające z akceptacji paradygmatu” [Kuhn 1970, s. 55]. Wyniki uzyskane w modelach skonstruowanych przez zespół Reimer należy zatem postrzegać nie jako bezpośrednie przesłanki rozumowania dostarczającego podstaw dla konstrukcji modelu Murry’ego, lecz właśnie jako słabe anomalie. Być może w zasadniczy sposób nie podważyły one wiedzy ukonstytuowanej w ramach tradycyjnego paradygmatu,¹⁰ ale dały impuls do rozważenia absurdalnej — z perspektywy tego paradygmatu — możliwości zachodzenia zjawiska hartowania niedokrwiennego. Członkowie zespołu Murry’ego z pewnością zdawali sobie sprawę z tego, że skonstruowanie modelu potwierdzającego ich hipotezę w zasadniczy sposób zmieni dotychczasową wiedzę medyczną dotyczącą niedokrwienia serca, otwierając jednocześnie perspektywy wykorzystania odkrytego zjawiska w praktyce klinicznej! Jak pisał Murry: „...możemy wykorzystać niedokrwienie w celu ochrony serca przed uszkodzeniem niedokrwiennym” [Murry 1986, s. 1124]. Korzyści, jakie można zatem było osiągnąć dzięki potwierdzeniu tej hipotezy, były niewspółmierne duże wobec nakładów pracy i środków wykorzystanych w celu skonstruowania takiego modelu. Warto było zatem podjąć ryzyko i manipulować w modelu procesem niedokrwienia w celu wytworzenia zjawiska, które — zgodnie z wiedzą ukształtowaną w etapie paradygmatycznym — **nie mogło** wystąpić.

Nie ulega wątpliwości, że w odniesieniu do odkrycia zjawiska hartowania niedokrwiennego ten element koncepcji Kuhna należy zmodyfikować. Tu nie tyle chodzi o uświadomienie sobie występowania anomalii, lecz przede wszystkim o uświadomienie sobie potencjalnych korzyści praktycznych, jakie można uzyskać z uwieńczonej sukcesem próby „złamania” praw przyrody i dotychczas obowiązujących ustaleń. Z taką sytuacją mamy właśnie do czynienia w przypadku modelu Murry’ego. Bezpośrednie dane stanowiące punkt wyjścia dla skonstruowania tego modelu były zaledwie słabymi anomaliami, a wnioskowanie na ich podstawie o występowaniu zjawiska hartowania niedokrwiennego było nieuzasadnione. W przeciwnym razie modele tego zjawiska powstawałyby już w 1984 r., czyli po wynikach uzyskanych przez Swaina i Lange’a.

Zjawisko hartowania niedokrwiennego wytworzone w modelu Murry’ego nie tylko zmieniło wiedzę klinicyстів, którzy w odmienny sposób postrzegają proces niedokrwienia serca po 1986 r., ale zmieniło również perspektywę poznawczą uczonych badających ten proces. Skonstruowanie tego modelu zainicjowało trzy rodzaje działań poznawczych podejmowanych współcześnie w procesie konstytuowania wiedzy medycznej dotyczącej niedokrwienia serca.

¹⁰ Jak wiadomo termin „paradygmat” wprowadzony przez T. S. Kuhna jest terminem wieloznacznym. W tekście nie uściślamy znaczenia tego terminu zakładając, że jest on zrozumiały w użytym kontekście oraz starając się posługiwać nim w sposób nieprowadzący do sprzeczności.

V. STABILIZACJA PROCESU MODELOWANEGO

Pierwsze działanie poznawcze zainicjowane zjawiskiem wytworzonym w modelu Murry'ego można określić mianem stabilizacji procesu modelowanego. Najogólniej poprzez stabilizowanie procesu modelowanego należy rozumieć próby konstruowania nowych modeli, w których wytworzone zostają warunki zapewniające, że badane zjawisko będzie występowało z jak największym natężeniem. Stabilizowanie procesu modelowanego obejmuje zatem dwa podstawowe aspekty ingerencji przeprowadzanych w kolejnych modelach. Pierwszym jest manipulowanie tymi czynnikami, które — zgodnie z przyjętymi założeniami — w najsilniejszym stopniu wpływają na przebieg modelowanego zjawiska. Drugim — eliminowanie czynników, o których zakłada się, że zakłócają jego przebieg.

Stabilizowanie zjawiska hartowania niedokrwienego miało na celu pozyskanie informacji o związkach przyczynowych pomiędzy przebiegiem procesu niedokrwienia a uzyskanym efektem hartowania. W zależności od sposobu modelowania (*in vitro* lub *in vivo*) pozyskiwano informacje konstytuujące dwa odmienne aspekty wiedzy o tym procesie.

W modelach *in vitro* symuluje się zjawisko hartowania niedokrwienego na mięśniu serca wyizolowanym z organizmu, na tkankach serca lub na pojedynczych komórkach serca [Jovanović, Jovanović 2007, s. 185-187]. Modele te dostarczają ważnych informacji o mechanizmie kardioprotekcji, jednakże nie dostarczają one informacji o efektach klinicznych zjawiska hartowania. W szczególności w oczywisty sposób nie uzyskuje się informacji o wpływie zjawiska hartowania na resztę organizmu.¹¹ Takich informacji dostarczają natomiast modele *in vivo* [Jovanović, Jovanović 2007, s. 189].¹²

Wybór sposobu modelowania zjawiska hartowania niedokrwienego w procesie jego stabilizacji w zasadniczy sposób zależał zatem od tego, jakiego rodzaju wiedzę uczeni pragnęli pozyskać. W obu przypadkach była to wprawdzie wiedza przyczynowa, jednakże w modelach *in vivo* pozyskiwano wiedzę obejmującą szersze i często bardziej odległe czasowo spektrum zjawisk niż w modelach *in vitro*.¹³ Przykładowo stabilizowanie zjawiska hartowania niedokrwienego w modelach *in vivo* pozwoliło odróżnić tzw. dwa okna kardioprotekcji.¹⁴ Pierwsze obejmujące okres od 30 min do

¹¹ „Modele te dostarczają ważnych informacji o mechanizmie hartowania, jednakże nie uwzględniają wielu czynników współwystępujących w trakcie hartowania, które mogą modulować niedokrwienie serca i które mogą posiadać zasadniczy wpływ na efekty kliniczne” [Bollí 2004, s. 127].

¹² Przykładowo stwierdza się, że zjawisko hartowania niedokrwienego może być indukowane za pomocą niedokrwienia odmiennych organów wewnętrznych [Kopff, Drożdż 2003, s. 11-12].

¹³ Ustalenie, że zjawisko hartowania niedokrwienego dotyczy również fragmentów mięśnia serca czy nawet pojedynczych komórek pozwoliło wykluczyć hipotezę o tym, że przyczyną kardioprotekcji jest uruchamianie krążenia obocznego.

¹⁴ W literaturze anglojęzycznej stosowane są terminy: „first window”, „classic preconditioning” lub „early phase of cardioprotection” oraz na oznaczenie drugiego okna protekcji „second window”,

120 min i drugie obejmujące okres od 12-24 h od zadziałania czynnika hartującego do 72 h [Yellon, Dana 2000, s. 543]. Wiedza o tym, że krótkie epizody niedokrwienia serca prowadzą do „otwarcia” dwóch okien kardioprotekcji jest wiedzą przyczynową, jednakże nie jest wiedzą o mechanizmach odpowiedzialnych za przebieg tego zjawiska. Jest to wiedza przyczynowa o charakterze proceduralnym — *wiedza jak*. Pozyskanie tej wiedzy pozwala między innymi na (i) podejmowanie działań mających na celu wywoływanie kardioprotekcji oraz na (ii) prognozowanie występowania obu okien protekcji jako efektów podjętych działań. Nie jest to natomiast wiedza o mechanizmach przebiegu tych działań — *wiedza że*. Można zatem powiedzieć, że modele *in vivo* dostarczyły — poprzez *wiedzę jak* — punktów kontrolnych, które ukierunkowały poszukiwanie mechanizmów kardioprotekcji, ale nie dostarczyły wiedzy o samych tych mechanizmach, czyli *wiedzy że*.¹⁵ Współcześnie wiadomo, że mechanizmu kardioprotekcji należy poszukiwać na poziomie komórkowym, a potencjalnymi kandydatami na szlaki transmisji bodźców przyczynowych są zachodzące na tym poziomie reakcje biochemiczne.

VI. ROZPOZNAWANIE PROCESU MODELOWANEGO

Rozróżnienie *wiedzy jak* i *wiedzy że* pozyskiwanej w etapie stabilizowania zjawiska hartowania niedokrwiennego jest istotne, ponieważ te dwa typy wiedzy występują w kolejnych działaniach poznawczych. Drugim działaniem zainicjowanym odkryciem Murry’ego jest rozpoznawanie procesu modelowanego. Otóż odkrycie zjawiska hartowania niedokrwiennego w modelu Murry’ego postawiło przed klinicystami dwa ważne pytania. Po pierwsze, czy zjawisko hartowania niedokrwiennego zachodzi w organizmie ludzkim? Jeżeli tak, to czy zjawisko to można zaobserwować w praktyce klinicznej?¹⁶

W konstruowaniu modeli *in vivo* zjawiska hartowania niedokrwiennego wykorzystuje się różne gatunki zwierząt: myszy, szczury, psy, świnki morskie i wiele innych. Oczywistym problemem staje się w tych przypadkach uzasadnienie wnioskowania prowadzącego od wyników uzyskiwanych w poszczególnych modelach do wniosku dotyczącego organizmu ludzkiego.¹⁷ Przeprowadzenie takiego wnioskowa-

„delayed cardioprotection” [Cosar, O’Connor 2003, s. 126]. Oryginalne odkrycie Murry’ego dotyczyło pierwszego okna protekcji.

¹⁵ Występowanie dwóch okien kardioprotekcji to nie tylko temporalne zróżnicowanie protekcji serca, ale również zróżnicowanie jakościowe! Drugie z tych okien chroni między innymi również przed ogłuszeniem mięśnia serca [Cosar, O’Connor 2003, s. 129]. To ostatnie ustalenie jest istotne, ponieważ wiadomo w konsekwencji, że drugie okno protekcji nie jest wyłącznie swoistym „echem” pierwszego, lecz że mechanizm biochemiczny odpowiedzialny za jego powstawanie różni się od tego, który jest odpowiedzialny za pierwsze okno protekcji [Kopff, Drożdż 2003, s. 12]. To ustalenie jest ważnym punktem kontrolnym dla konstytuowania *wiedzy że*.

¹⁶ Na znaczenie obu tych pytań wskazuje między innymi Verdouw [Verdouw 1997, s. 51].

¹⁷ W literaturze przedmiotu poświęconej temu problemowi wskazuje się nawet na szczególny

nia wymaga założenia relacji podobieństwa pomiędzy dwoma odmiennymi organizmami [Morgan 2003]. Wnioskowanie takie byłoby zatem pewnego rodzaju wnioskowaniem przez analogię. Podobieństwo powinno obejmować te cechy organizmów, o których zakłada się, że w istotny sposób wpływają na przebieg modelowanego zjawiska. Problem polega jednakże na tym, że łatwiej znaleźć w konstruowanych modelach różnice, które modyfikują przebieg zjawiska hartowania niedokrwiennego, aniżeli zasadnicze podobieństwa. Najbardziej spektakularnych przykładów dostarczają modele, w których wykorzystuje się takie gatunki, jak świnka morska czy pawian. W pierwszym przypadku krążenie oboczne jest tak rozbudowane, że „nawet długotrwała okluzja naczyń wieńcowych nie przyczynia się do wystąpienia martwicy” [Philipp 2005, s. 222]. Z kolei u pawianów martwica niedokrwienna przebiega prawie czterokrotnie wolniej niż u innych gatunków zwierząt. Takie różnice, jak wielkość serca, występowanie lub brak pewnych enzymów czy rozbudowanie krążenia oboczne nie tylko tworzą techniczne przeszkody dla konstruowania modeli hartowania niedokrwiennego, ale również w oczywisty sposób utrudniają eksrapolowanie pozyskiwanych wyników na drodze wnioskowania przez analogię [Philipp 2005, s. 221-223].

Częściową odpowiedź na pytanie o to, czy zjawisko hartowania niedokrwiennego zachodzi w organizmie ludzkim, można uzyskać dzięki modelom *in vitro*, w których wykorzystuje się ludzkie tkanki lub komórki mięśnia serca. Pierwszy taki model zjawiska hartowania niedokrwiennego skonstruowany został przez zespół Ikonomidisa w 1994 r. [za: Kopff, Drożdż, 2003]. Wyniki tej symulacji eksperymentalnej dostarczyły tylko częściowej odpowiedzi na interesujące klinicystów pytanie, ponieważ uzyskano wyłącznie potwierdzenie, że ludzkie komórki serca podlegają procesowi hartowania niedokrwiennego. Nie wykazano jednak, jaka jest skala tego procesu w odniesieniu do całego serca w poprawnie funkcjonującym organizmie ludzkim. Tej wiedzy nie da się jednak uzyskać w oparciu o modele *in vitro* ponieważ — jak zwróciliśmy uwagę wcześniej — modele te nie dostarczają wiedzy istotnej klinicznie. Dostarczają one *wiedzy że*, a nie *wiedzy jak*. Innymi słowy, uzyskujemy dzięki nim informacje o tym, co się dzieje, ale nie jak się dzieje. Tymczasem z perspektywy potrzeb klinicznych ważne jest pozyskanie *wiedzy jak*.

Ewentualna próba wnioskowania o *wiedzy jak* na podstawie uzyskanej *wiedzy że* budzi jednak dwie zasadnicze wątpliwości. Po pierwsze, biochemicy nie dysponują współcześnie pełną wiedzą o mechanizmach przyczynowych odpowiedzialnych za przebieg hartowania niedokrwiennego. Dlatego *wiedza że* jest w istocie wiedzą fragmentaryczną. Po drugie, dotychczasowe doświadczenia w medycynie wykazały, że tego rodzaju wnioskowanie od *wiedzy że* do *wiedzy jak*, nawet w przypadku dobrze uzasadnionych teorii dostarczających *wiedzy że*, jest obarczone dużym prawdopodobieństwem błędu. Wystarczy przypomnieć rezultaty leczenia pacjentów po za-

rodzaj wnioskowania wykorzystywany w takich przypadkach tzw. case-based reasoning. Bardziej szczegółowa analiza: [Ankeny 2006].

wale serca niektórymi lekami antyarytmicznymi (enkainid, flekainid). Wiedza o tym, jak leczyć te osoby, uzasadniana była w latach 70. XX wieku w oparciu o wiedzę dotyczącą mechanizmu działania tych leków. Innymi słowy, *wiedza jak* uzyskiwana była na podstawie posiadanej i dobrze ugruntowanej *wiedzy że*. Jednak w późniejszych badaniach klinicznych wykazano, że stosowane leki w istotny sposób przyczyniły się do zwiększenia śmiertelności wśród zażywających je pacjentów.¹⁸ Innymi słowy wnioskowanie od *wiedzy że* do *wiedzy jak* okazało się błędne. Nie może zatem dziwić fakt, że z perspektywy klinicystów *wiedza że* pozyskiwana z modeli *in vitro* jest drugorzędna i nie stanowi satysfakcjonującej odpowiedzi na pytanie o to, czy hartowanie niedokrwiennie zachodzi w organizmie ludzkim. Jak pisał w 1993 r. Yellon: „...nie istnieje żadna bezpośrednia ewidencja, że hartowanie niedokrwiennie zachodzi w ludzkim sercu” [Yellon 1993, s. 276]. W późniejszym natomiast artykule o znaczącym tytule: „The Preconditioning Phenomenon: A Tool for the Scientists or Clinical Reality?” pisze on: „kuszące wydaje się ekstrapolowanie obserwacji przeprowadzanych w laboratorium do praktyki klinicznej, jednakże powinniśmy takiego zabiegu unikać” [Yellon 2000, s. 543]. Z drugiej strony wiadomo jednak również, że z powodów etycznych **nigdy** nie uzyskamy wiarygodnych informacji o przebiegu hartowania niedokrwiennego w organizmie ludzkim z modeli *in vivo*. Z artykułów poświęconych temu zagadnieniu wyprowadzić można wniosek, że z perspektywy klinicystów jest to bardzo istotne ograniczenie poznawcze!¹⁹

Z powodu braku bezpośrednich danych z modeli eksperymentalnych dotyczących występowania zjawiska hartowania niedokrwiennego w organizmie ludzkim, klinicyści sięgają po dane pośrednie. Szczególnie interesująca jest struktura rozumowania, które stanowi podstawę dla **rozpoznawania** procesu hartowania niedokrwiennego. Jeżeli bowiem nie możemy uzyskać interesującej nas wiedzy z modeli *in vivo* oraz *in vitro*, to pominiemy próbę odpowiedzi na pytanie „czy hartowanie niedokrwiennie zachodzi w organizmie ludzkim?” i założymy, że zachodzi! Przyjmując to założenie, starajmy się następnie zidentyfikować to zjawisko w praktyce klinicznej.

Historycznie rzecz ujmując pierwsza hipoteza, w której postuluje się rozpoznanie zjawiska hartowania niedokrwiennego w praktyce klinicznej, została postawiona już przez Murry’ego w 1986 r. W swoim artykule napisał: „Zawał serca u ludzi jest często poprzedzany wielokrotnymi epizodami dusznicy bolesnej. Możliwe jest zatem, że

¹⁸ Ocenia się, że więcej Amerykanów zginęło w trakcie leczenia tymi lekami niż w trakcie wojny w Wietnamie (dane podają wartość około 50 tysięcy osób rocznie!) [Wulff 2005, s. 168].

¹⁹ Wystarczy zacytować przykładowo kilku autorów. „Niestety zarówno ze względów technicznych jak i etycznych, żadne badania kliniczne nie mogą spełniać tych rygorystycznych standardów, które są stawiane badaniom eksperymentalnym” [Tomai 1999, s. 560]. Z kolei Verdouw pisał „...nie ma wątpliwości, że hartowanie jest dobrze rozpoznany zjawiskiem laboratoryjnym. Badacze różnią się jednak w ocenie znaczenia klinicznego tego zjawiska. Zasadnicze zastrzeżenia dotyczą faktu, że z oczywistych powodów ludzkie serce nie może być przedmiotem tak samo rygorystycznych protokołów, które są tworzone dla badań eksperymentalnych z udziałem zwierząt” [Verdouw 1997, s. 51].

pacjenci, którzy doświadczyli nawracających epizodów dusznicy bolesnej, mogą podlegać protekcji powodującej opóźnienie zmian martwiczych kardiomiocytów” [Murry 1986, s. 1136]. W konsekwencji — jak pisze dalej Murry — zjawisko hartowania niedokrwienego uzyskane za sprawą dusznicy bolesnej wydłuża czas, w którym może zostać podjęta terapia farmakologiczna lub interwencyjna. Współcześnie wiadomo już, że hipoteza Murry’ego była trafna. Została ona potwierdzona w badaniu klinicznym TIMI-4 [Kloner, Jennings 2001, s. 3164]. Wykazano w nim, że w grupie pacjentów, którzy przeżyli zawał serca i u których stwierdzono dusznicę przedzawałową (preinfarction angina), zmiany martwicze są znacznie mniejsze niż w grupie pacjentów, którzy przeżyli zawał, ale bez wcześniejszego występowania dusznicy przedzawałowej. Współcześnie proces hartowania niedokrwienego serca rozpoznawany jest jeszcze w kilku innych sytuacjach klinicznych.²⁰

Powyższe ustalenia stanowią podstawę dla sformułowania ważnego, z perspektywy metodologicznej, pytania. Otóż jeżeli uznajemy, że zjawisko hartowania niedokrwienego jest **rozpoznawane** współcześnie w praktyce klinicznej, to dlaczego zjawisko to nie zostało w praktyce klinicznej **zaobserwowane** przed 1986 r.?

Wydaje się, że sformułowane pytanie identyfikuje klasyczny problem uteoretyzowania danych obserwacyjnych. Najogólniej można na to pytanie odpowiedzieć, że klinicyści przed 1986 r. po prostu nie dysponowali wiedzą, która umożliwiłaby interpretację niektórych zjawisk znanych z praktyki klinicznej jako efektów procesu hartowania. W istocie wiedza ukonstytuowana w etapie paradygmatycznym dotycząca niedokrwienia serca wykluczała w ogóle możliwość protekcji serca poprzez niedokrwienie. Nie oznacza to, że zjawiska te były nieobserwowalne, lecz tylko że ich interpretacja teoretyczna w etapie paradygmatycznym była odmienna od tej, która obowiązuje obecnie. Na czym w takim razie miałyby polegać rozpoznawanie zjawiska hartowania niedokrwienego?

Najogólniej można powiedzieć, że rozpoznawanie danego zjawiska polega na „nałożeniu” posiadanego schematu teoretycznego — określającego przebieg tego zjawiska — na uzyskane lub dopiero uzyskiwane dane doświadczenia. Oznacza to, że w przypadku rozpoznawania zjawiska hartowania w praktyce klinicznej schemat teoretyczny powinien obejmować przede wszystkim *wiedzę jak*. Jeżeli zatem modele eksperymentalne dostarczałyby *wiedzy jak*, to klinicyści nie mieliby problemu z rozpoznaniem zjawiska hartowania niedokrwienego w „rzeczywistości klinicznej”. Problem polega jednakże na tym, że z uwagi na ograniczenia poznawcze ukonstytuowane w płaszczyźnie etyki, modele eksperymentalne nie mogły dostarczyć takiej wiedzy.²¹ W tej sytuacji należy raczej uznać, że *wiedza jak* była konstruowana. Za-

²⁰ Najczęściej wskazuje się na tzw. zjawisko rozgrzewania (warm-up phenomenon). Najogólniej zjawisko to związane jest ze zmniejszeniem dolegliwości bólowych występujących w trakcie wysiłku pomimo kontynuowania wysiłku [Kopff, Drożdż 2003, s. 14].

²¹ „Ustalenia etyczne ograniczają naturę prac eksperymentalnych nad ludzkim sercem i **ograniczają** bezpośrednią ewidencję” [Cosar, O’Connor, s. 130, podkreślenie T. Rz.].

uważmy, że klinicyści postulowali po prostu — podobnie jak Murry — że można dokonać rozpoznania zjawiska hartowania w praktyce klinicznej w pewnych sytuacjach np., rozgrzewania lub dusznicy przedzawałowej. Dokonując takiego rozpoznania konstruowali oni w istocie *wiedzę jak* opisującą przebieg zjawiska hartowania niedokrwienego u ludzi. To właśnie zespół badawczy, wspólnota uczonych i klinicystów decydowały o tym, które zjawiska pochodzące z praktyki klinicznej zostaną rozpoznane jako efekty hartowania niedokrwienego! Proces konstruowania *wiedzy jak* nie był oczywiście dowolny, lecz podlegał ograniczeniom. Podstawowym punktem kontrolnym tego procesu były dane uzyskiwane z modeli *in vitro* wskazujące między innymi na to, że zjawisko hartowania dotyczy również ludzkich komórek serca. Bez tego wyniku, nieuzasadnione byłyby oczywiście próby rozpoznawania tego zjawiska w praktyce klinicznej. Jednakże wyniki te nie uzasadniały efektów konstruowania *wiedzy jak*. Modele *in vitro* nie uzasadniają przecież, że hartowanie niedokrwienne występuje w trakcie warm-up phenomenon ani w trakcie dusznicy przedzawałowej, uzasadniają tylko, że komórki serca podlegają hartowaniu. Rozpoznanie hartowania niedokrwienego w tych zjawiskach jest już efektem przeprowadzonej konstrukcji teoretycznej wykraczającej poza wiedzę uzyskiwaną z modeli eksperymentalnych!

VII. EKSTRAPOLACJA PROCESU MODELOWANEGO

Trzecie działanie poznawcze zainicjowane zjawiskiem wytworzonym w modelu Murry'ego można określić mianem ekstrapolacji procesu modelowanego. Najogólniej ekstrapolacją procesu modelowanego będziemy nazywali próby wskazywania nowych dziedzin zastosowania dla zjawisk, które zostały wytworzone w modelach eksperymentalnych typu (DM*). Wskazywanie nowych dziedzin zastosowania zjawiska hartowania niedokrwienego ma na celu ustalenie potencjalnych korzyści praktycznych oraz ewentualnych ograniczeń poznawczych, które mogą być konsekwencjami występowania tego zjawiska w praktyce klinicznej. Tym samym modele eksperymentalne typu (DM*) można traktować jako czynniki inicjujące tworzenie nowych programów badawczych w zakresie szeroko rozumianych nauk biologiczno-chemicznych oraz praktyki klinicznej.²² Model eksperymentalny Murry'ego zainicjował dwa ważne programy badawcze stanowiące trzon współcześnie prowadzonych badań dotyczących zjawiska hartowania niedokrwienego serca.

Pierwszy program badawczy dotyczy możliwości wywoływania zjawiska kardioprotekcji w ramach terapii farmakologicznych (*pharmacological preconditioning*). Otóż dane uzyskane w procesie stabilizowania zjawiska hartowania niedo-

²² Pisząc w tym kontekście o programach badawczych nie mamy na myśli żadnych zinstytucjonalizowanych działań, lecz raczej pewne wyraźnie widoczne tendencje badawcze, które są rozpoznawalne w literaturze przedmiotu poświęconej szeroko rozumianym konsekwencjom zjawiska hartowania niedokrwienego.

krwiennego pozwalają stwierdzić, że mechanizm kardioprotekcyjny jest aktywowany na poziomie komórkowym za pośrednictwem pewnych związków biochemicznych. Pojawia się zatem oczywiste pytanie: czy można te związki wykorzystać w celu aktywacji tego mechanizmu w terapii farmakologicznej? Współcześnie wskazuje się na kilka potencjalnych aktywatorów procesu kardioprotekcji (m.in. adenozyzna²³), jednakże brak pełnej wiedzy dotyczącej przebiegu tego procesu na poziomie biochemicznym stanowi poważne utrudnienie dla prowadzonych badań [Cosar, O'Connor 2003, s. 132].

Drugi program badawczy ma na celu ustalenie wpływu, jaki zjawisko kardioprotekcji może mieć na wyniki testów diagnostycznych. Otóż jeżeli zakłada się, że zjawisko hartowania niedokrwienego może występować w praktyce klinicznej, to musi być rozważona również taka możliwość, że charakterystyczne dolegliwości bólowe stanowiące wskazanie dla wykonania pewnych testów diagnostycznych (elektrokardiograficznych i echokardiograficznych prób obciążeniowych) są w istocie objawami krótkich epizodów niedokrwienych, będących czynnikiem hartującym mięsień serca. W tej sytuacji sam test diagnostyczny może „trafić” w jedno z następujących później okien protekcji. W efekcie zjawisko hartowania niedokrwienego musi być rozważane przez klinicystów jako zjawisko potencjalnie zniekształcające wyniki przynajmniej niektórych testów diagnostycznych i przyczyniające się do uzyskiwania wyników fałszywie ujemnych [Szyszka, Straburzyńska-Migaj 2001, s. C43].

Pomimo że wskazane programy badawcze nie wyczerpują problematyki rozważanej w literaturze przedmiotu, to jednak dają pewne wyobrażenie o tym, na czym polega ekstrapolacja procesu modelowanego. Programy te wyznaczają w istocie dwie zasadnicze tendencje w procesie konstytuowania wiedzy klinicznej dotyczącej hartowania niedokrwienego. Pierwszą z tych tendencji można najogólniej określić mianem aplikacji *wiedzy że*, drugą natomiast mianem aplikacji *wiedzy jak*.

Pierwsza z nich polega na próbie zastosowania posiadanej *wiedzy że* dotyczącej mechanizmów aktywujących przebieg zjawiska hartowania niedokrwienego w celu imitowania tego zjawiska w praktyce klinicznej (np. za pośrednictwem środków farmakologicznych). Zupełnie zrozumiałe dążenie do wykorzystania *wiedzy że* właśnie w taki sposób napotyka jednak pewne problemy.

Przede wszystkim — co może trochę dziwić — nie jest do końca jasne, w jakich sytuacjach klinicznych można wykorzystywać zjawisko hartowania niedokrwienego z korzyścią dla pacjenta. Jak jeszcze niedawno pisali Cosar i O'Connor: „Chociaż dane uzyskiwane z wielu badań wydają się wskazywać na to, że ludzkie serce podlega hartowaniu, to nie przesądza to automatycznie o tym, że zjawisko to będzie źródłem konkretnych korzyści klinicznych” [Cosar, O'Connor 2003, s. 132]. Klinicyści mają świadomość, że za sprawą modelu Murry'ego uzyskali częściowy wgląd w najsilniejszy — spośród do tej pory znanych — endogeny mechanizm ochronny serca.

²³ Kardioprotekcyjne działanie adenozyzny zostało potwierdzone w badaniach klinicznych AMISTAD I oraz AMISTAD II [Bolli 2004, s. 126].

Paradoksalnie problemem jest jednak nie tylko jego imitowanie w praktyce klinicznej, lecz również ustalenie klasy zdarzeń, w których wywołanie tego zjawiska byłoby korzystne! Najbardziej oczywistym zastosowaniem dla tego zjawiska byłoby jego farmakologiczne indukowanie wśród pacjentów o wysokim ryzyku zawału serca.²⁴ Z różnych powodów jest to jednak obecnie niewykonalne [Kloner, Jenings 2001, s. 3164] [Yellon, Dana 2000].²⁵

Okazuje się zatem, że problem aplikacji *wiedzy że* rozpoczyna się już w punkcie wyjścia. Zasadniczym problemem nie jest to, że uczeni dysponują wyłącznie niepełną *wiedzą że*, lecz właśnie fakt, że posiadają wiedzę o wartościowym instrumencie terapeutycznym, którego nie potrafią w pełni wykorzystać w praktyce klinicznej. Odnosi się wrażenie, że mamy do czynienia z sytuacją, w której pozyskana do tej pory wiedza wykracza poza wyobrażalne praktyczne jej zastosowania. Czy można w tym przypadku stwierdzić, że wiedza ta jest wiedzą nadmiarową? W pewnym sensie tak. Otóż zjawisko wytworzone w modelu Murry'ego zmieniło dotychczasową ocenę zdarzeń występujących w praktyce klinicznej. Niedokrwienie serca do 1986 r. postrzegane było wyłącznie jako czynnik szkodliwy. Trudno jest od razu przyjąć nową perspektywę poznawczą i rozpatrywać niedokrwienie jako zjawisko o charakterze ambiwalentnym: z jednej strony niewątpliwie szkodliwe, z drugiej pożyteczne z uwagi na wyzwalaną funkcję ochronną. Tak radykalna zmiana perspektywy poznawczej utrudnia wskazanie klasy tych zdarzeń klinicznych, w których zjawisko hartowania mogłoby być użyteczne dla pacjentów. W tym sensie, posiadaną *wiedzę że* należy uznać za nadmiarową. Występowanie wiedzy nadmiarowej jest czynnikiem, który bezpośrednio uruchamia mechanizm aplikacji *wiedzy jak*, skonstruowanej w etapie rozpoznawania zjawiska hartowania. Rozpatrywane są wówczas te zdarzenia kliniczne, których przebieg może być zmodyfikowany za pomocą zjawiska hartowania. Przykładów aplikacji *wiedzy jak* dostarczają zarówno przytoczone powyżej rozważania dotyczące wyników testów diagnostycznych, jak i stosowanie hartowania niedokrwiennego w trakcie niektórych zabiegów kardiochirurgicznych.

Drugim problemem związanym z aplikacją *wiedzy że* jest jej przekształcenie w klinicznie istotną *wiedzę jak*. W literaturze przedmiotu wymienia się szereg ograniczeń utrudniających dokonanie tego rodzaju przekształceń [Bolli, 2004]. Jednym z najbardziej oczywistych jest ograniczenie o charakterze etycznym, o którym pisaliśmy już wcześniej. Pozostałe ograniczenia mają swoje źródła w konkretnych problemach metodologicznych i technicznych, takich na przykład jak problem ustalenia

²⁴ Przypomnijmy, że taki był pierwotny postulat Murry'ego wykorzystania hartowania niedokrwiennego — wydłużenie czasu potrzebnego na podjęcie interwencji terapeutycznych w celu zmniejszenia uszkodzeń niedokrwiennej.

²⁵ Współcześnie wskazuje się natomiast na korzyści wynikające z zastosowania hartowania farmakologicznego w przypadku pewnych zabiegów kardiochirurgicznych. Podawanie bardziej szczegółowych danych na ten temat wykracza poza cele realizowane w niniejszym artykule. Dane te przedstawione są w wielu tekstach dotyczących hartowania niedokrwiennego. Patrz np. [Bolli 2004, s. 126-127].

wielkości stanowiących przedmiot pomiaru w praktyce klinicznej czy innych problemach, których omawianie wykracza poza cele realizowane w niniejszym artykule. Ważne jest jednak, że klinicyści zdają sobie sprawę z faktu, że te szczegółowe problemy hamują proces aplikacji *wiedzy że*.²⁶

VIII. ZAKOŃCZENIE

Analiza przeprowadzona w niniejszym artykule pokazuje, że w rozważanym przez nas przykładzie tworzenie wiedzy medycznej związane było z procesem przekształcania sytuacji problemowych. Słaba anomalia zaobserwowana w modelu Reimer stanowiła sytuację problemową, którą można określić mianem wyjściowej. W modelu eksperymentalnym typu (DM*) Murry'ego ta wyjściowa sytuacja problemowa uległa zasadniczemu przekształceniu. Zauważmy, że przekształcenie to nie było związane ze zmianą sposobu ingerowania w proces modelowany! Ingerencje podejmowane w modelu Murry'ego nie różniły się bowiem od tych, które były przeprowadzane w modelu Reimer i w modelach wcześniejszych (Swaina i Lange'a). Przekształcenie sytuacji problemowej polegało w istocie wyłącznie na zmianie perspektywy poznawczej. Model Murry'ego zapoczątkował zmiany dotychczasowej wiedzy o niedokrwieniu serca nie dlatego, że różnił się od modelu Reimer, lecz dlatego, że skonstruowanie tego modelu zostało ukierunkowane na realizację odmiennego niż we wcześniejszych modelach celu poznawczego! Zadeklarowany przez Murry'ego cel poznawczy (jakim było ustalenie, czy mięsień serca podlega zjawisku hartowania niedokrwienego) wykraczał poza te cele, które były realizowane w oparciu o paradygmatyczną wiedzę o niedokrwieniu.

Zauważmy, że działania poznawcze, które zostały zainicjowane modelem Murry'ego (stabilizacja, rozpoznawanie oraz ekstrapolacja), stanowiły w istocie kolejne etapy przekształcania wyjściowej sytuacji problemowej. Podjęcie fazy stabilizowania zjawiska hartowania niedokrwienego w celu pozyskania wiedzy o przebiegu tego zjawiska było jednocześnie czynnikiem generującym nowy problem badawczy. Postawić należało bowiem pytanie o to, czy prawidłowości obserwowane w modelach obowiązują również w układach otwartych w naturze? Pozytywna odpowiedź na to pytanie dała impuls do kolejnego przekształcenia sytuacji problemowej. Problemem nie było już to, czy hartowanie niedokrwienne zachodzi w układach otwartych, lecz w jaki sposób zjawisko to może zostać wykorzystane w praktyce klinicznej. Proces przekształcania sytuacji problemowych podporządkowany był zatem realizacji — swoich dla każdego z tych etapów — celów poznawczych.

²⁶ Jak pisze Bolli, „Konsekwencją tych problemów jest ograniczenie przełożenia terapii kardioprotekcyjnych badanych w pracach eksperymentalnych na działania kliniczne” [Bolli 2004, s. 129].

BIBLIOGRAFIA

- Ankeny R., (2006) *Wormy Logic: Model Organisms as Case-Based Reasoning* [w:] *Working Papers on The Nature and Evidence: How Well Do „Facts” Travel?* (ed.) J. Adams, London School of Economics.
- Banach M., (2006) *Potencjalne zastosowania leczenia metabolicznego u chorych z dysfunkcją lewej komory serca*, „Przewodnik Lekarza”, s. 40-51.
- Bolli R., Becker L., Gross G., Mentzer R., Balshaw D., Lathrop D., (2004) *Myocardial Protection at Crossroads: The Need for Translation Into Clinical Therapy*, „Circulation Research”, 95, s. 125-134.
- Braunwald E., Kloner R., (1982) *The stunned myocardium: prolonged, post-ischemic ventricular dysfunction*, „Circulation”, 1146-1149.
- Cosar E., O'Connor Ch. (2003) *Hibernation, Stunning and Preconditioning: Historical Perspective, Current Concepts, Clinical Applications, and Future Implications*, „Seminars in Cardiothoracic and Vascular Anesthesia”, 7(115), s. 115-140.
- Harre R., (2003) *The Materiality of Instruments in a Metaphysics for Experiments* [w:] *The Philosophy of Scientific Experimentation*, (ed.) H. Radder, University of Pittsburgh Press.
- Hartmann S., (1996) *The World as a Process: Simulations in the Natural and Social Sciences* [w:] *Simulation and Modeling in the Social Sciences from the Philosophy of Science Point of View*, R. Hegselmann (ed.), Kluwer: Dordrecht 77-100.
- Heidelberger M., (2003), *Theory-Ladenness and Scientific Instruments in Experimentation*, [w:] *The Philosophy of Scientific Experimentation*, (ed.) H. Radder, University of Pittsburgh Press.
- Kloner R., Jennings R., (2001), *Consequences of Brief Ischemia: Stunning, Preconditioning, and Their Clinical Implications: Part 2* „Circulation”, 104, s. 3158-3167.
- Kopff A., Drożdż J., (2003), *Hartowanie mięśnia sercowego*, „Forum Kardiologów”, 8 (1), s. 11-17.
- Kuhn T. S., (1970), *The Structure of Scientific Revolutions*, Chicago, University of Chicago Press.
- Lange R., Ingwall J., Hale S., Alker K., Kloner R., (1984) *Effects of recurrent ischemia on myocardial high energy phosphate content in canine hearts*, „Basic Research in Cardiology”, 79(4), s. 469-478.
- McMullin E., (1985) *Galilean Idealization*, „Studies in History and Philosophy of Science”, 247-273.
- Morgan M., (1999) *Learnig from models* [w:] *Models as Mediators: Perspectives on Natural and Social Science*, (ed.) M. Morgan, M. Morrison, Cambridge, Cambridge University Press.
- Morgan M., (2003) *Experiments without Material Intervention — Model Experiments, Virtual Experiments, and Virtually Experiments* [w:] *The Philosophy of Scientific Experimentation*, (ed.) H. Radder, University of Pittsburgh Press.
- Morgan M., (2005), *Experiments versus models: New phenomena, inference and surprise*, „Journal of Economic Methodology”, 12(2), s. 317-329.
- Murry C., Jennings R., Reimer K., (1986) *Preconditioning with ischemia: a delay of lethal cell injury in ischemic myocardium*, „Circulation”, 74, s. 1124-1136.
- Magnani L., Nersessian N., Thagard P., (1998) *Model-Based Reasoning in Scientific Discovery*, Pavia, Springer.
- Philipp S., Cohen M., Downey J., (2005) *Animal Models for the Study of Myocardial Protection Against Ischemia*, „Drug Discovery Today: Disease Models”, 2(3), s. 219-225.
- Rahimtoola S., (1989) *The Hibernating Myocardium*, „American Heart Journal” 117(1) s. 211-221.

- Reimer K., Murry C., Yamasawa I., Hill M., Jennings R., (1986) *Four brief periods of myocardial ischemia cause no cumulative ATP loss or necrosis*, „American Journal of Physiology”, 251, s. 1306-1315.
- Szyszk A., Straburzyńska-Migaj E., (2001) *Znaczenie echokardiografii obciążeniowej dla badań nad hartowaniem miokardium*, „Folia Cardiologica”, T. 8, supl. C, s. C43-C46.
- Swain J., Sabina R., Hines J., Greenfield J., Holmes E., (1984) *Repetitive episodes of brief ischaemia (12 min) do not produce a cumulative depletion of high energy phosphate compounds*, „Cardiovascular Research”, 18(5) s. 264-269.
- Tennant R., Wiggers C., (1935) *Effect of coronary occlusion on myocardial contraction*, „American Journal of Physiology”, 12, s. 351-361.
- Tomai F., Crea F., Chiariello L., Goffire P., (1999) *Ischemic Preconditioning in Humans: Models, Mediators, and Clinical Relevance*, „Circulation”, 100, s. 559-563.
- Wulff H., Gotzsche P., (2005) *Racjonalna diagnoza i leczenie. Wprowadzenie do medycyny wiarygodnej czyli Evidence-Based Medicine*, Aktis, Łódź.
- Verdouw P., van den Doel M., Zeeuw S., Duncker D., (1997) *On the Relevance of Ischemic Preconditioning in Humans*, „Basic Research of Cardiology”, 92(2), 51-53.
- Verdouw P., van den Doel M., Zeeuw S., Duncker D., (1998) *Animal models in the study of myocardial ischaemia and ischaemic syndroms*, „Cardiovascular Research” 39, s. 121-135.
- Yellon D., Alkhulaifi A., Pugsley W., (1993) *Preconditioning the human myocardium*, „Lancet”, 31 (342) 276-277.
- Yellon D., Dana A., (2000) *The Preconditioning Phenomenon: A Tool for the Scientists or Clinical Reality?* „Circulation Research”, 87, 543-550.
- Zeidler P., (2000) *The Epistemological Status of Theoretical Models of Molecular Structure*, „Hyle”, vol. 6, s. 17-34.