

*Tomasz Rzepiński**
Instytut Filozofii UAM
Poznań

Spór o status poznawczy hipotezy uszkodzeń reperfuzyjnych we współczesnej kardiologii

W niniejszym artykule przedstawione zostaną wybrane aspekty sporu dotyczącego statusu poznawczego hipotez wyjaśniających, formułowanych pod koniec XX wieku w kardiologii w kontekście zaobserwowanych w praktyce klinicznej zjawisk o charakterze abnormalnym. Celem będzie przedstawienie krytycznej analizy procesu uzasadniania tych hipotez. Pokażemy w jaki sposób ich sformułowanie doprowadziło do ukształtowania trzech płaszczyzn sporu: metodologicznej, ontologicznej i pragmatycznej. Będziemy argumentowali na rzecz dwóch głównych tez. Po pierwsze, nefalsyfikowalność formułowanych hipotez wyjaśniających doprowadziła do przyjęcia postawy o charakterze instrumentalnym. Po drugie, pokażemy, że przyjmowane postawy poznawcze kształtowały ocenę sytuacji klinicznych i w konsekwencji wpływały na proces podejmowania decyzji.

Controversy over the Cognitive Status of Lethal Reperfusion Injury Hypothesis in Contemporary Cardiology

This article presents selected aspects of the discussion on the cognitive status of explanatory hypotheses that were formulated at the end of the 20th century in cardiology in relation to abnormal phenomena observed in clinical practice. The aim is to provide a critical analysis of the validation process for such hypotheses. We are going to point out how their formulation contributed to the creation of three dimensions of the dispute: methodological, ontological and pragmatic. We will argue for the two theses. Firstly, due to the non-falsifiability of formulated explanatory hypotheses an instrumental attitude was adopted. Secondly, it will be demonstrated that adopted cognitive attitudes influenced the evaluation of clinical situations, and as a result, they had an impact on the decision-making process.

Key words: methodology, ontology

I. Wprowadzenie

Nie ulega wątpliwości, że jednymi z najszybciej rozwijających się dyscyplin naukowych w drugiej połowie XX wieku były nauki biomedyczne. Rozwój tych nauk dostarczył interesującego materiału dla rozważań prowadzonych w zakresie filozofii nauki. Problem statusu poznawczego medycyny, relacji pomiędzy tą dyscypliną badawczą a naukami podstawowymi oraz procesu konstytuowania wiedzy medycznej, to jedne z najczęściej podejmowanych w literaturze przedmiotu zagadnień. Ich analiza pozwala również zwrócić uwagę na szereg nowych problemów, które nie były rozważane w filozofii nauki ukształtowanej w tradycji neopozytywistycznej, zorientowanej na problematykę nauk zmatematyzowanego przyrodo-

* e-mail: rzepinski@wp.pl

znawstwa. Jednym z tych problemów jest zagadnienie relacji pomiędzy praktyczną i poznawczą funkcją nauk biomedycznych, w szczególności praktyczną i poznawczą funkcją samej medycyny. Pewien aspekt tego problemu będzie przedmiotem analizy podjętej w niniejszym artykule. Pokażemy w jaki sposób przyjmowanie postaw poznawczych w sporze dotyczącym statusu hipotez wyjaśniających wpływało na ocenę sytuacji klinicznych. Wykażemy, że brak jednoznacznych rozwiązań o charakterze empirycznym doprowadził do rozpoznania formułowanych hipotez wyjaśniających jako hipotez metafizycznych. W konsekwencji nastąpiło uchylenie tych hipotez i przyjęcie rozwiązań o charakterze pragmatycznym.

Analizując historię rozwoju kardiologii, należy zwrócić uwagę na fakt, że wdrażanie większości oddziaływań terapeutycznych w tym obszarze medycyny oparte zostało na jednym ważnym założeniu. Przyjmowano mianowicie, że znaczna część chorób serca jest spowodowana jego niedokrwieniem¹. Założenie to, znajdując potwierdzenie w przeprowadzanych badaniach eksperymentalnych, na kilka dziesięcioleci ukształtowało podstawową wiedzę biomedyczną dotyczącą schorzeń serca. Zgodnie z nią uznawano, że niedokrwienie serca jest przyczyną nieodwracalnych zmian strukturalnych w komórkach serca i w efekcie prowadzi do śmierci tych komórek. Dlatego też działania terapeutyczne powinny zmierzać do jak najszybszego odblokowania zamkniętego naczynia wieńcowego, co w konsekwencji powinno doprowadzić do ponownego jego ukrwienia, czyli do reperfuzji. Przekonanie o konieczności przeprowadzenia reperfuzji niedokrwionego wcześniej mięśnia serca stanowiło podstawę dla rozwoju dwóch zasadniczych strategii terapeutycznych: farmakologicznej i interwencyjnej. W ostatnich dekadach XX wieku szczególnego znaczenia w zakresie terapii chorób serca uzyskała druga z tych strategii, umożliwiając dokonywanie reperfuzji w bardzo krótkim czasie². Korzystne wyniki podejmowanych oddziaływań terapeutycznych zwiększały zaufanie klinicystów do nowych metod terapii, umacniając jednocześnie przekonanie, że to właśnie niedokrwienie serca jest podstawowym problemem kardiologicznym.

II. Uszkodzenia reperfuzyjne – dane empiryczne i wstępne sformułowanie problemu

Rozwój nowych technik interwencyjnych w kardiologii światowej, przypadający na lata 60. i 70. XX wieku, doprowadził do coraz bardziej powszechnego ich

¹ Termin „niedokrwienie” [*ischemia*] został przypuszczalnie po raz pierwszy użyty przez niemieckiego patofizjologa R. Virchowa na oznaczenie stanu, w którym następuje ograniczenie przepływu krwi w sercu.

² Zabiegami reperfuzyjnymi są między innymi zabiegi pomostowania aortalno-wieńcowego (tzw. bypasy) oraz coraz bardziej powszechnie stosowane zabiegi angioplastyki tętnic wieńcowych (tzw. balonikowanie). W pierwszym przypadku dokonuje się „obejścia” zamkniętego naczynia, w drugim natomiast są to działania przywracające prawidłowe światło w zwężonej tętnicy nasierdziejowej. W Polsce w latach 90. XX wieku i w pierwszej dekadzie XXI stulecia nastąpił gwałtowny rozwój drugiej z tych metod, stosowanej już obecnie rutynowo, zwłaszcza w przypadkach ostrego zespołu wieńcowego. Terapia ta jest obecnie uważana za najskuteczniejszy sposób leczenia świeżego zawału mięśnia sercowego.

zastosowania w zakresie praktyki klinicznej. Zwiększająca się ilość przeprowadzanych zabiegów dostarczyła danych dla dokonywania porównań i analiz umożliwiających ocenę skuteczności wprowadzanych technik terapii. Dane dotyczące niektórych z przeprowadzanych zabiegów okazały się jednak niepokojące. Szczególnie intrygujący był duży odsetek osób umierających po udanych, jak się mogło wydawać, zabiegach kardiochirurgicznych. Jednym z najprostszych wyjaśnień byłoby stwierdzenie, że u osób zmarłych nastąpiło ponowne zamknięcie tętnic wieńcowych powodujące nowe niedokrwienie i w konsekwencji martwicę nowych regionów serca, którym to uszkodzeniom być może dałoby się przeciwdziałać za pomocą kolejnych operacji. Ocena preparatów autopsyjnych pozwoliła jednak stwierdzić, że ta hipoteza jest błędna. Paradoksalnie, obszar nowych zmian martwiczych dotyczył tego regionu serca, który właśnie został ukrwiony w wyniku przeprowadzonych operacji [Bulkley, 1977]³. Dokonane autopsje pozwoliły zatem zidentyfikować zjawisko o charakterze abnormalnym, które wymagało wyjaśnienia⁴. Zjawiskiem tym były uszkodzenia powstające w obszarze poddanym reperfuzji.

Wyniki badań przeprowadzonych przez zespół Bulkley potwierdzały wcześniejsze dane świadczące o niekorzystnych zdarzeniach klinicznych pojawiających się w trakcie reperfuzji. Pierwsza sugestia dotycząca występowania uszkodzeń spowodowanych reperfuzją pojawiła się w pracy Tennanta i Wigera z 1935 r. Później problem ten został przypomniany za sprawą Jenningsa w latach 60. XX wieku [Jennings, 1960]. W znaczący sposób idea występowania uszkodzeń reperfuzyjnych została jednak spopularyzowana przez Braunwalda i Klonera. W 1985 r. opublikowali oni artykuł: *Reperfusion Injury: A Double Edged Sword*. Wskazali w nim na klasę zdarzeń klinicznych (arytmie, ogłuszenie mięśnia serca), które mogą stanowić potencjalne manifestacje zjawiska uszkodzenia reperfuzyjnego (RI), a następnie sformułowali hipotezy wyjaśniające potencjalne mechanizmy biochemiczne odpowiedzialne za przebieg tych uszkodzeń. Jednakże te badania nie wykazały, że reperfuzja może być odpowiedzialna za uszkodzenia komórek prowadzące do ich śmierci. Wykazano wyłącznie, że reperfuzja jest przyczyną pewnych zaburzeń w funkcjonowaniu mięśnia serca, którym można przeciwdziałać w praktyce klinicznej. Tymczasem analiza preparatów autopsyjnych wykonana przez zespół Bulkley wydawała się wskazywać na to, że w trakcie reperfuzji dochodzi do nieodwracalnych uszkodzeń kardiomiocytów. Zjawisko to zostało określone mianem „nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych” [*Lethal Reperfusion Injury* -LRI].

Pozostawało zatem uznać, że to właśnie reperfuzja jest czynnikiem powodującym powstawanie nowych zmian martwiczych. Ta idea stanowiła właśnie przed-

³ Badania zespołu Bulkley dotyczyły efektów przeprowadzanych zabiegów pomostowania aortalno-wieńcowego.

⁴ Posługuję się terminem „zjawisko abnormalne”, nawiązując do tradycji wprowadzonej przez S. Brombergera, [Bromberger, 1966], do której sięga wielu autorów opisujących proces wyjaśniania, np. T. Kuipers [Kuipers, 1986].

miot zasadniczych kontrowersji pomiędzy uczonymi. Zajmując głos w tej kwestii, R. Bolli pisał:

Zaledwie kilka problemów w medycynie jest równie kontrowersyjnych i frustrujących dla badaczy jak problem nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych [Bolli, 1997, s. 109].

O randze tego problemu może świadczyć fakt, że w 1997 r. redaktorzy naczelni jednego z bardziej prestiżowych czasopism biomedycznych „Journal of Thrombosis and Thrombolysis” zdecydowali się poświęcić w całości jeden numer właśnie zagadnieniu nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych (LRI)⁵. Prace autorów publikujących w tym numerze zostały podporządkowane poszukiwaniu odpowiedzi na trzy pytania: (1) Czy LRI istnieje? (2) Czy LRI posiada znaczenie kliniczne? (3) Czy należy projektować działania terapeutyczne mające na celu zahamowanie LRI? [Przyklenk, 1997, s. 5].

Punktem wyjścia dla prowadzonych rozważań było sprecyzowanie spornego pojęcia. Jak pisała Reimer:

Termin *uszkodzenie reperfuzyjne* jest używany w różnych klinicznych i eksperymentalnych sytuacjach przyjmując różne znaczenia w zależności od kontekstu, w którym występuje i dlatego też konieczne jest jego uściślenie. [Reimer, 1997, s. 117]⁶.

Najczęściej przyjmuje się następującą definicję LRI:

Termin LRI odnosi się do zjawiska, w którym kardiomiocyty nietrwale uszkodzone w efekcie niedokrwienia stają się komórkami nieodwracalnie uszkodzonymi w wyniku przeprowadzonej reperfuzyj [Reimer, 1997, s. 117], [Horrigan, 1997, s. 35], [Grubb, Fox, 1997, s. 79], [Ishikawa, 1997, s. 119].

Definicja ta uświadamia jak bardzo absurdalna dla wielu badaczy (głównie klinicystów) musiała być sama idea występowania tego rodzaju uszkodzeń. Dotychczasowe badania jednoznacznie bowiem wykazywały, że reperfuzyja jest konieczna z dwóch podstawowych powodów: (a) w celu zmniejszenia uszkodzeń niedokrwiennych, (b) bez reperfuzyj nieunikniony jest rozwój nekrozy [Reimer, Jennings, 1979]. W tej sytuacji termin *LRI* postrzegany był przez wielu badaczy jako kontr-intuicyjny, a nawet wewnątrznie sprzeczny. W artykule *Is Lethal Reperfusion an Oxymoron?* Gardner pisze:

⁵ Skrót „LRI” został użyty w niniejszym artykule w trzech różnych kontekstach, które należy wyraźnie odróżnić. Po pierwsze, w zwrocie „zjawisko LRI”. W tym przypadku całe wyrażenie odnosi się do uszkodzeń obserwowanych w trakcie reperfuzyj bez przesądzania o tym, co jest przyczyną tych uszkodzeń. Po drugie, skrót „LRI” będzie używany w zestawieniu „hipoteza LRI” na oznaczenie konkretnej hipotezy wyjaśniającej zjawisko LRI. Hipoteza ta zostanie przytoczona w dalszej części artykułu. Po trzecie, skrót ten będzie występował w wyrażeniu „termin *LRI*”. W tym ostatnim przypadku będzie pisany kursywą.

⁶ Podobnie pisał Silverman: „Mylący jest szeroki zakres zastosowań terminu *uszkodzenie reperfuzyjne* do bardzo zróżnicowanego spektrum sytuacji klinicznych i laboratoryjnych” [Silverman, 1997, s. 153]

Wiadomo, że reperfuzja powstrzymuje rozwój uszkodzeń niedokrwiennych. W jaki sposób zatem reperfuzja po niedokrwieniu miałaby powodować zwiększenie uszkodzeń? [Gardner, 1997, s. 89].

III. Konkurencyjne hipotezy wyjaśniające zjawisko LRI

Za sprawą badań zapoczątkowanych przez zespół Bulkley wyjaśnienie zjawiska uszkodzeń, obserwowanych w trakcie reperfuzji, stało się wkrótce kwestią kluczową ponieważ jak podejrzewano, w istotny sposób mogły one wpływać na zmniejszenie skuteczności wykonywanych zabiegów operacyjnych. Zgodnie z oczekiwaniami badaczy, wyjaśnienie powinno w tym przypadku wskazywać na przyczyny występowania zjawiska w rozważanym układzie.

Zjawisko X stanowiące przedmiot wyjaśnień występowało w pewnym układzie A (serce). Układ ten został poddany najpierw niedokrwieniu, a następnie reperfuzji, w trakcie której wystąpiło abnormalne zjawisko X. Ponieważ zarówno niedokrwienie serca, jak i reperfuzja to pewne ciągi zdarzeń trwających w czasie, dla których przynajmniej umownie można wskazać granice (początek niedokrwienia, koniec niedokrwienia = początek trwania reperfuzji), zatem nie będziemy mówić o „zdarzeniu niedokrwienia” czy „zdarzeniu reperfuzji”, lecz dokonamy odróżnienia dwóch odrębnych stanów danego układu A: stanu L i stanu B. Pojęcie stanu układu będziemy traktowali jako pojęcie pierwotne.

Przyjmując powyższe ustalenia, można zatem powiedzieć, że dany układ A (serce) pozostający w stanie L (w stanie niedokrwienia), może zostać przekształcony poprzez podjęcie pewnych działań (np. przez odblokowanie naczynia wieńcowego) w układ pozostający w stanie B (reperfuzja). W układzie A pozostającym w stanie B zaobserwowano zjawisko X o charakterze abnormalnym. Zatem w układzie A występuje zjawisko Y, które jest przyczyną zjawiska X. Wyjaśnienie powinno jednak również ustalić czy zjawisko Y, stanowiące przyczynę zjawiska X, występuje w stanie L, czy też w stanie B układu A⁷. Innymi słowy, należy ustalić, czy czynnik przyczynowy prowadzący do uszkodzeń obserwowanych w trakcie reperfuzji występuje w czasie niedokrwienia, czy też w czasie reperfuzji. To stanowiło zasadniczy przedmiot sporu. Wyjaśniając występowanie zjawiska X, formułowano następujące hipotezy.

(H1) Reakcje biochemiczne aktywowane w czasie niedokrwienia postępują, pomimo przeprowadzenia reperfuzji. Przyczyną zjawiska X jest zjawisko Y występujące w trakcie niedokrwienia.

Oznacza to, że w stanie L układu A (niedokrwienie serca) wystąpiło zjawisko Y aktywujące takie reakcje biochemiczne, które zachodzą pomimo przekształcenia

⁷ W oczywisty sposób nawiązujemy w tym miejscu do koncepcji, w których wyjaśnianie zjawisk ma na celu poszukiwanie przyczyn o charakterze abnormalnym. W Polsce koncepcje tego typu formułował A. Wiśniewski oraz A. Grobler [Kuipers, Wiśniewski, 1994], [Grobler, Wiśniewski, 2005].

układu A ze stanu L do stanu B i które prowadzą do wystąpienia zjawiska X w stanie B układu A.

Pewną wersją hipotezy H1 jest:

(H1') Reakcje biochemiczne aktywowane w czasie niedokrwienia ulegają przyspieszeniu za sprawą reperfuzji.

W tym ujęciu uznaje się zatem, że reperfuzja pełni funkcję „katalizatora” przyspieszającego zmiany biochemiczne prowadzące do śmierci komórek serca, która i tak by jednak nastąpiła ze względu na zmiany zapoczątkowane w okresie niedokrwienia. Ferrari i Hearse o zwolennikach tej hipotezy piszą:

[...] są też kardiolodzy kwestionujący przyczynową rolę reperfuzji w powstawaniu uszkodzeń komórek serca twierdząc, że reperfuzja nie powoduje żadnych takich uszkodzeń, które nie byłyby już zapoczątkowane w okresie niedokrwienia [Ferrari, Hearse, 1997, s. 25].

Podobnie charakteryzuje to stanowisko Werns:

Wielu badaczy kwestionuje istnienie nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych [...] argumentując, że reperfuzja wyłącznie przyspiesza zmiany prowadzące do nekrozy [Werns, 1997, s. 47]

Z perspektywy prowadzonej analizy, hipotezy H1 oraz H1' można zaliczyć do tej samej grupy hipotez. Obydwie one postulują, że czynnik przyczynowy Y, który spowodował zjawisko X, wystąpił w stanie L (niedokrwienie) układu A. W konsekwencji oznacza to, że zmiany martwicze występujące w komórkach, które poddane zostały reperfuzji i w komórkach niepoddanych reperfuzji, byłyby w ostatecznym wyniku takie same [Ferrari, Hearse, 1997]. Reperfuzja nie zwiększa rozmiarów tych uszkodzeń, które spowodowane zostały przez samo niedokrwienie, co najwyżej przyspiesza przebieg niekorzystnych zmian komórkowych. Zwolennicy hipotez H1 oraz H1' uznawali zatem, że nie istnieje nic takiego, jak nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne. Istnieją wyłącznie te uszkodzenia, które są spowodowane niedokrwieniem.

Konkurencyjną wobec hipotez H1 oraz H1' jest:

(H2) Reperfuzja aktywuje mechanizm biochemiczny, powodujący takie uszkodzenia miokardium, które nie powstałyby bez reperfuzji.

Innymi słowy, czynnik przyczynowy Y powodujący zjawisko X występuje właśnie w trakcie reperfuzji. Gdyby zatem nie przeprowadzać reperfuzji, to nie występowałyby uszkodzenia obserwowane w jej przebiegu. Toombs pisze:

[...] uszkodzenie reperfuzyjne jest definiowane jako odmienne od wcześniejszych uszkodzeń spowodowanych w trakcie niedokrwienia, jest to uszkodzenie stanowiące bezpośredni rezultat reperfuzji [Toombs, 1997, s. 99].

Słabszą wersją tej hipotezy jest hipoteza H2'.

(H2') Reperfuzja aktywuje mechanizm biochemiczny, powodujący takie uszkodzenia miokardium, które nie powstałyby bez reperfuzji, jednak warunkiem koniecznym wystąpienia uszkodzeń spowodowanych reperfuzją jest wcześniejszy stan niedokrwienia.

Piper i Dorado pisali:

Zjawisko LRI można zdefiniować jako uszkodzenie spowodowane przywróceniem przepływu krwi w sercu po okresie niedokrwienia. Jest to uszkodzenie prowadzące do śmierci kardiomiocytów, które zostały nietrwale [czyli odwracalnie – *T.Rz*] uszkodzone w trakcie wcześniejszego niedokrwienia. [...] zatem uszkodzenia niedokrwienne komórek są koniecznym warunkiem wystąpienia LRI, ale same nie stanowią wystarczającej przyczyny dla wystąpienia LRI. [Piper, Dorado, 1998, s. 291–292].

Zgodnie z hipotezą H2' uznaje się zatem, że zmiany zachodzące w układzie A pozostającym w stanie L tworzą pewne warunki początkowe, które są konieczne dla późniejszego wystąpienia zjawiska X w stanie B układu A. Można powiedzieć, że stan L układu A, nie będąc przyczyną zjawiska Y, tworzy warunek konieczny wystąpienia tego zjawiska. Akceptując hipotezę H2', uściślić można zatem termin „nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne” za pomocą następującej definicji warunkowej:

Nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne są to zmiany spowodowane działaniem czynnika Y w trakcie reperfuzji, o ile układ A poddany został wcześniejszemu niedokrwieniu. Schematycznie można to zapisać:

$\forall z$ [układ A pozostawał w stanie L \rightarrow [z jest LRI \leftrightarrow w stanie B układu A wystąpiło zjawisko Y będące przyczyną z]], gdzie Y jest nazwą indywidualną zjawiska stanowiącego przyczynę LRI⁸.

Jest to uściślenie definicji podanej we wcześniejszym paragrafie i akceptowanej przez większość autorów dyskutujących zagadnienie LRI.

Zwolennicy hipotez H2 oraz H2' uznawali zatem, że istnieje zjawisko nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych, czyli uszkodzeń spowodowanych przez czynnik przyczynowy występujący w trakcie reperfuzji. W dalszej części tekstu, tam, gdzie nie będzie takiej potrzeby, nie będziemy odróżniać hipotez H2 oraz H2', pisząc ogólnie o hipotezie LRI.

IV. Metodologiczna płaszczyzna sporu o nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne

Głównym przedmiotem sporu dotyczącego uszkodzeń zaobserwowanych w trakcie reperfuzji było ustalenie, czy uszkodzenia te należy wyjaśniać za po-

⁸ W prowadzonych badaniach poszukując przyczyny LRI, rozważano różne zjawiska. Najczęściej przyjmowano, że zjawisko Y to zwiększenie stężenia wolnych rodników, następujące w trakcie reperfuzji.

mocą hipotez H1, H1' czy też w oparciu o hipotezę LRI. Spór ten obejmował trzy płaszczyzny: metodologiczną, ontologiczną i pragmatyczną. W płaszczyźnie metodologicznej przedmiotem sporu były konkretne metody konstruowania modeli eksperymentalnych. Zwracano uwagę na fakt, że już sam wybór gatunku wykorzystanego w konstruowanych modelach, zastosowanie środków farmakologicznych w celu znieczulenia zwierząt, jak również wybór sposobu modelowania (*in vitro* lub *in vivo*) posiadały wpływ na uzyskiwanie zupełnie odmiennych wyników badań zjawiska uszkodzeń pojawiających się w trakcie reperfuzji w różnych laboratoriach⁹. W konsekwencji nie było wiadomo, jak pisze Gallagher,

[...] które z wybranych gatunków i warunków eksperymentalnych najlepiej reprezentują uszkodzenia zachodzące w organizmach ludzkich. Czy te, w których dochodzi do znaczących uszkodzeń w trakcie reperfuzji, czy też te, w których takich uszkodzeń nie zaobserwowano? [Gallagher, 1997, s. 137–138].

Te szczegółowe zagadnienia, jakkolwiek posiadały wpływ na dalszy przebieg sporu o hipotezę LRI, stanowią jednak kwestię drugorzędną z perspektywy prowadzonej analizy. Najbardziej interesujący jest niewątpliwie problem testów empirycznych, które miały stanowić o wyborze hipotezy LRI lub jej konkurentek.

Zasadniczy problem z potwierdzeniem hipotezy LRI, jak pisał Becker, polegał na tym, że należałoby wykazać, że pewien obszar miokardium – żywy w końcowym okresie niedokrwienia – ulega następnie nieodwracalnym uszkodzeniom w wyniku reperfuzji [Becker, 1997, s. 43]. Jednakże określenie Beckera jest zbyt ogólne i w istocie niewystarczające dla określenia testów sprawdzających hipotezę LRI. To, że pewna część miokardium jest jeszcze żywa nie przesądza przecież o tym, że nie postępują w niej procesy zapoczątkowane w okresie niedokrwienia, które w końcowym efekcie doprowadzą do śmierci kardiomiocytów. Innymi słowy, test empiryczny wykazujący, że pod koniec niedokrwienia w miokardium występowały żywe komórki, które następnie uległy nekrozie w trakcie reperfuzji, nie pozwala dokonać wyboru pomiędzy hipotezą LRI i hipotezami konkurencyjnymi (H1 oraz H1').

Piper pisze:

[...] dla określenia czym jest uszkodzenie obserwowane w trakcie reperfuzji konieczne jest wyraźne odróżnienie tych właśnie uszkodzeń od uszkodzeń spowodowanych niedokrwieniem i ustalenie, w jakiej zależności pozostają uszkodzenia obserwowane w trakcie reperfuzji od wcześniej występujących zmian niedokrwieniowych [Piper, 1998, s. 292].

⁹ Jak pisze Werns: „Wyjaśnieniem dla niezgodnych wyników uzyskiwanych w różnych laboratoriach jest użycie różnych gatunków zwierząt [...]; różnice dawek i początku dawkowania leków; różny czas zamknięcia i odblokowania tętnic wieńcowych, odmienne techniki pomiaru uszkodzeń oraz fakt, że nie bierze się pod uwagę czynników dodatkowych, które mogą zaburzać badany proces: np. występowanie krążenia obocznego” [Werns, 1997, s. 47] podobnie: [Ferrari, Hearse, 1997, s. 26]

Tego rodzaju odróżnienie można dokonać postulując, że pod koniec okresu niedokrwienia w miokardium występowały komórki, które były uszkodzone w sposób nietrwały. Taką charakterystykę testu empirycznego hipotezy LRI podawali już w 1986 r. Nayler i Elz. Pisali oni:

[...] ważne jest aby odróżnić te komórki, które są nieodwracalnie uszkodzone przed reperfuzją od tych, które były nietrwale uszkodzone w początkowym okresie reperfuzji, ale które stały się nieodwracalnie uszkodzone w efekcie reperfuzji. [Nayler, Elz, 1986, s. 215].

Innymi słowy, chodzi o te komórki po niedokrwieniu, które byłyby zdolne do przeżycia i pełnienia (przynajmniej w ograniczonym stopniu) swych funkcji, gdyby nie nastąpiła reperfuzja, która doprowadziła do ich śmierci. Identyfikując te komórki wykazano by zatem, że zmiany następujące w trakcie reperfuzji nie stanowią konsekwencji przyczynowych zdarzeń następujących w okresie niedokrwienia i tym samym potwierdzono by hipotezę LRI. Takie właśnie uściślenie było przyjmowane przez większość zwolenników hipotezy LRI. Pojawił się jednak pewien problem: *Jak ustalić, że zmiany, które nastąpiły w trakcie niedokrwienia posiadały charakter nietrwały?* [Ferrari, Hearse, 1997, s. 30], [Hodeige, Heyndrickx, 1997, s. 124].

Starając się ustalić, że kardiomiocyty zostały uszkodzone w trakcie niedokrwienia wyłącznie w sposób nietrwały należałoby wykazać, że mogą one pełnić przynajmniej w ograniczony sposób swoje funkcje bez reperfuzji. Następnie natomiast należałoby pokazać, że te same kardiomiocyty poddane reperfuzji przechodzą w stan nekrozy. Problem polega jednak na tym, że taki schemat testu empirycznego nie jest możliwy do zastosowania ze względu na specyfikę rozważanego układu. Otóż, jeżeli układ A (serce) występujący w stanie L (niedokrwienie) nie zostanie przekształcony w układ A występujący w stanie B (reperfuzja), to układ A występujący w stanie L przekształci się w układ A w stanie G (nekroza komórek). Specyfika badanych procesów biologicznych powoduje zatem, że nie można sprawdzić czy kardiomiocyty zostały uszkodzone w sposób trwały czy nietrwały, „zamrażając” układ w stanie L i obserwując, czy w tym stanie będzie on pełnił swoje funkcje. Jeżeli nie zostanie bowiem przeprowadzona reperfuzja, to nastąpi nekroza. Hipotezy LRI nie da się zatem w ten sposób potwierdzić. Problem ze sprawdzeniem hipotezy LRI jest jednak znacznie poważniejszy. Postawić bowiem można pytanie, czy hipoteza LRI jest w ogóle falsyfikowalna?

Potencjalnym falsyfikatorem hipotezy LRI byłby model eksperymentalny, w którym wykazano by, że reperfuzja nie powoduje żadnych uszkodzeń kardiomiocytów. Pojawia się jednak problem, gdyż każdy model uszkodzeń reperfuzyjnych jest również modelem uszkodzeń niedokrwiennych. Niedokrwienie jest warunkiem koniecznym reperfuzji [Chu-Jeng Chiu, 1997, s. 85]. Kloner pisze o tym w następujący sposób:

[...] podczas gdy możliwe jest skonstruowanie modelu niedokrwienia [*ischemia-only model*], nie jest możliwe skonstruowanie modelu wyłącznie reperfuzji [*reperfusion-only model*]” [Kloner, 1997, s. 127].

W konsekwencji, jak pisał Miura:

Hipoteza nekrozy miokardium spowodowanej reperfuzją *per se* jest metodologicznie trudna zarówno do potwierdzenia, jak i do obalenia. [Miura, 1990, s. 1071].

Wydaje się jednak, że należałoby tę kwestię ująć mocniej. Otóż uważamy, że niemożność wytworzenia warunków eksperymentalnych, w których przedmiotem pomiaru byłyby wyłącznie efekty reperfuzji bez efektów niedokrwienia powodowała, że hipoteza LRI była w istocie нефальсифіковална. Dlatego też nawet jeżeli badacze deklarowali, że ich modele eksperymentalne mają na celu potwierdzenie lub obalenie hipotezy LRI (tak jak np. Ganz), to w istocie mogły one wyłącznie być zgodne lub przeczyć wynikom analiz preparatów autopsyjnych. Można wyróżnić dwa podstawowe typy wykonywanych testów empirycznych podejmowanych w celu wyjaśnienia zjawiska LRI: testy sekwencyjne oraz testy porównawcze.

Większość badaczy zajmujących się zagadnieniem LRI decydowała się na projektowanie testów empirycznych opierających się na sekwencyjnym pomiarze uszkodzeń występujących w danej tkance w różnych fazach niedokrwienia i reperfuzji. Najczęściej dokonywano pomiarów w końcowym etapie niedokrwienia poprzez pobranie biopsji. Następnie tkanka poddawana była reperfuzji i ponownie dokonywano pomiaru uszkodzeń. Jednakże wyniki tych badań eksperymentalnych nie były jednoznaczne. Przede wszystkim okazywało się, że stosowanie odmiennych technik pomiaru wielkości uszkodzeń powodowało, że w różnych laboratoriach uzyskiwano szerokie spektrum wykluczających się wyników dotyczących uszkodzeń powstających w okresie reperfuzji: od potwierdzenia obserwacji uzyskanych przez zespół Bulkley aż do wyników podważających te obserwacje. Ponadto nie można było również ustalić, czy kardiomiocyty nieodwracalnie uszkodzone w trakcie reperfuzji rzeczywiście były nietrwale uszkodzone w końcowym okresie niedokrwienia. Dlatego pomiar zwiększających się rozmiarów uszkodzeń nie dostarczał żadnych rozstrzygnięć pomiędzy hipotezą LRI a hipotezami H1 i H1'. Jak pisał Luchesi:

Nie ma danych wskazujących na konwersję komórek uszkodzonych nietrwale w trakcie niedokrwienia w komórki uszkodzone nieodwracalnie w czasie reperfuzji [Luchesi, 1997, s. 56].

Testy empiryczne o charakterze sekwencyjnym dostarczały wyłącznie danych – skądinąd wzajemnie niezgodnych – co do występowania uszkodzeń w trakcie reperfuzji, a nie danych, które pozwoliłyby dokonać wyboru pomiędzy konkurencyjnymi hipotezami wyjaśniającymi.

Drugi rodzaj testów empirycznych to testy o charakterze porównawczym. Opierały się one na idei dokonania porównań uszkodzeń w różnych tkankach. Dokonując takiego testu, należałoby zatem porównać tkankę, która została poddana niedokrwieniu w czasie t_1 , z tkanką, która po niedokrwieniu w czasie t_1 została poddana dodatkowo reperfuzji w czasie t_2 . Następnie, porównując uszkodzenia w obu tkankach można byłoby ustalić, jaki jest zakres uszkodzeń powstałych w trakcie reperfuzji. Problemem w przypadku tego rodzaju testów empirycznych jest to, że porównuje się materiał pochodzący z różnych organizmów. W konsekwencji różnice osobnicze mogą wpływać na uzyskiwane wyniki. Rozwiązaniem tego problemu byłoby skonstruowanie testu porównawczego dla wydzielonych obszarów tkanki pochodzącej od jednego osobnika. Tego rodzaju test empiryczny został zaprojektowany w 1989 r przez zespół Ganz [Ganz, 1990]. W skonstruowanym modelu eksperymentalnym wydzielono w sercu dwa obszary: część A oraz część B. Część A serca została poddana wyłącznie niedokrwieniu (163 minuty), a część B niedokrwieniu (163 minuty) i 5 minutowej reperfuzji. Po 5 minutach reperfuzji w B porównywano uszkodzenia obu części serca.

Zgodnie z deklaracją Ganz, skonstruowany przez niego model eksperymentalny miał na celu potwierdzenie lub obalenie hipotezy LRI [Ganz, 1990, s. 1021]. Uznano, że uzyskany wynik nie potwierdził hipotezy LRI, ponieważ nie zaobserwowano żadnych różnic w uszkodzeniach występujących w częściach A i B. Czy takie różnice można jednak było w ogóle zaobserwować?

Zauważmy, że model Ganz nie mógłby stanowić podstawy dla potwierdzenia hipotezy LRI, nawet w przypadku uzyskania wyniku pozytywnego. To, że uszkodzenia obserwowane po czasie t_2 byłyby większe niż uszkodzenia zaobserwowane po czasie t_1 nie przesądzałyby o tym, że uszkodzenia po czasie t_2 są spowodowane reperfuzją. Wynik ten nie przeczyłby bowiem hipotezom $H1$ i $H1'$ głoszącym, że uszkodzenia reperfuzyjne są spowodowane czynnikiem występującym w czasie niedokrwienia i trwającym jeszcze w okresie reperfuzji.

Ponadto należy również zwrócić uwagę na to, że konstrukcja modelu Ganz została oparta na dwóch, budzących wiele wątpliwości, założeniach. Pierwsze z nich głosiło, że 5-minutowy czas reperfuzji w części B jest okresem wystarczającym dla wystąpienia uszkodzeń reperfuzyjnych. Należy jednak pamiętać, że preparaty autopsyjne badane przez zespół Bulkeley dotyczyły osób zmarłych w okresie 30 dni po operacji. Dlaczego zatem powinniśmy uznawać, że uszkodzenia spowodowane reperfuzją w modelu eksperymentalnym wystąpiłyby już po 5 minutach?

Znacznie bardziej kontrowersyjne z perspektywy metodologicznej jest jednak drugie z założeń przyjętych dla potrzeb konstrukcji modelu Ganz. Otóż zauważmy, że w czasie, gdy część B serca została poddana już 5-minutowej reperfuzji, to część A podlegała dodatkowemu niedokrwieniu. W precyzyjniejszym sformułowaniu założenie Ganz brzmiało: *wydłużenie niedokrwienia w części A o 5 minut nie wpłynie znacząco na rozwój uszkodzeń niedokrwiennych w tej części serca* [Ganz,

1990, s. 1022]. To założenie jest jednak nieuzasadnione i dyskwalifikuje wyniki uzyskane w tym modelu. Nawet jeżeli uszkodzenia spowodowane reperfuzją istnieją i występują już po 5 minutach, to z pewnością nie można było przekonać się o tym na podstawie modelu Ganz'a. Część serca podlegającą uszkodzeniom reperfuzyjnym porównywano bowiem z częścią serca podlegającą dodatkowym uszkodzeniom niedokrwinnym. Widoczne jest, że przyjęte założenia w istotny sposób obniżały wiarygodność uzyskanego wyniku. Model Ganz'a ilustruje zasadniczy problem testów empirycznych opartych na koncepcji porównywania uszkodzeń niedokrwiniowych i reperfuzyjnych w wydzielonych obszarach serca. W czasie, gdy jedna z wydzielonych części podlega już reperfuzji – druga nadal jest poddana dodatkowemu niedokrwieniu. Próba rozwiązania tego problemu została podjęta w 1995 r przez zespół Zahgera [Zahger, 1995].

Przejście od modelu Ganz'a do modelu Zahgera jest ważne nie tylko ze względu na próbę rozwiązania pewnych problemów dotyczących sposobu konstrukcji porównawczego testu empirycznego, ale również ze względu na zmianę celów poznawczych prowadzonego badania. O ile Ganz deklaruwał, że jego model ma umożliwić potwierdzenie lub obalenie hipotezy LRI, o tyle Zahger deklaruje wyłącznie potwierdzenie występowania uszkodzeń w trakcie reperfuzji, czyli samego zjawiska LRI. Te kwestie należy wyraźnie rozróżnić. Hipoteza LRI dostarczała potencjalnego wyjaśnienia dla zjawiska LRI zaobserwowanego m.in. przez zespół Bulkey. W tym miejscu wyraźnie uwidacznia się zatem zmiana realizowanej procedury badawczej. Następuje przesunięcie prowadzonych analiz z płaszczyzny eksplanacyjnej na płaszczyznę ontologiczną.

W modelu Zahgera porównywano uszkodzenia spowodowane w sercu, którego część A została poddana wyłącznie niedokrwieniu, a część B niedokrwieniu i trwającej 3 godziny reperfuzji. Jednakże model ten różnił się od modelu Ganz'a nie tylko dłuższym czasem reperfuzji. Otóż model ten został skonstruowany w taki sposób, że niedokrwienie w części A wywoływane było z takim opóźnieniem wobec części B, że trzygodzinny okres reperfuzji w części B kończył się dokładnie w chwili zakończenia niedokrwienia w części A. Taka konstrukcja modelu Zahgera pozwoliła uniknąć przynajmniej niektórych zastrzeżeń jakie budził model Ganz'a. Nie występowała bowiem sytuacja, w której jedna część serca poddana byłaby reperfuzji, podczas gdy druga część cały czas podlegałaby dodatkowemu niedokrwieniu. W modelu eksperymentalnym Zahgera nie wykazano istnienia uszkodzeń w trakcie reperfuzji [Zahger, 1995]. Wielu uczonych traktowało uzyskany wynik jako jeden z najbardziej wiarygodnych argumentów przemawiających przeciwko istnieniu zjawiska LRI [Kloner, 1997]. Zastrzeżenia innych badaczy budził natomiast zbyt krótki, ich zdaniem, okres reperfuzji zastosowany w tym modelu. Utrzymywali oni, że zjawisko LRI może rozwijać się w czasie znacznie dłuższym niż kilka godzin. To stwierdzenie stanowiło podstawę dla próby obrony hipotezy LRI poprzez wprowadzenie dodatkowego założenia pomocniczego.

Otóż zwolennicy hipotezy LRI postulowali, że śmierć kardiomiocytów następująca po niedokrwieniu i reperfuzji może być spowodowana dwoma odmiennymi mechanizmami przyczynowymi, które prowadzą do odmiennych, jakkolwiek w każdym przypadku nieodwracalnych, uszkodzeń komórek serca. Pierwszy z tych mechanizmów aktywowany w stanie niedokrwienia prowadzi do nekrozy komórek, czyli „klasycznej” śmierci komórek spowodowanej wyczerpaniem tlenu i rezerw cząsteczek ATP odpowiedzialnych za niezbędne dla życia komórki przemiany energetyczne. Z kolei mechanizm aktywowany w trakcie reperfuzji prowadzi do apoptozy, która jest energo-zależnym procesem, w którym śmierć komórek następuje zgodnie z zaprogramowaną genetycznie sekwencją zdarzeń. Założenie dodatkowe dla hipotezy LRI brzmiało zatem następująco:

W trakcie reperfuzji dochodzi do zapoczątkowania procesu apoptozy, który powoduje, że komórki nietrwale uszkodzone w stanie niedokrwienia stają się komórkami uszkodzonymi w sposób nieodwracalny.

Przyjęcie tego założenia pozwalało oddalić właściwie wszystkie zarzuty, jakie można było sformułować na podstawie skonstruowanych modeli eksperymentalnych wobec istnienia zjawiska LRI. Apoptoza jest bowiem długotrwałym procesem, w którym uszkodzenia następują w trakcie kilkunastu godzin. Tymczasem modele eksperymentalne konstruowane do połowy lat 90. obejmowały od kilku (np. omówiony model Ganzza) do kilkudziesięciu (np. model Zahgera) minut reperfuzji¹⁰. Wprowadzone założenie dodatkowe pozwoliło zatem uzgodnić hipotezę LRI ze sprzecznymi z nią wynikami badań eksperymentalnych. Jak pisali Piot i Wolfe:

Chociaż rola apoptozy w indukowaniu uszkodzeń nieodwracalnych w komórkach nie jest dobrze określona, to jednak nie ulega wątpliwości, że idea programowanej śmierci komórek pozostaje w tym względzie bardzo atrakcyjnym pomysłem [Piot, Wolfe, 1997, s. 67–68].

Przyjęcie dodatkowego założenia dla hipotezy LRI doprowadziło do postępowego przesunięcia empirycznego całego programu badawczego. W drugiej połowie lat 90. pojawiły się pierwsze doniesienia z przeprowadzanych badań eksperymentalnych potwierdzające fakt, że uszkodzenia po niedokrwieniu i reperfuzji powstają zarówno w mechanizmie nekrozy, jak i apoptozy [Piot, Wolfe, 1997], [Gottlieb 1994], [Zhao, 2000]. Wydawało się, że dysponując tymi danymi, w prosty sposób można dokonać jakościowego zróżnicowania uszkodzeń powstałych po niedokrwieniu i po reperfuzji. O zmianach następujących w procesie apoptozy można bowiem było przekonać się na podstawie charakterystycznych zmian morfologicznych w strukturze komórek. Kolejne wyniki badań eksperymentalnych wykazały jednak, że to zróżnicowanie nie jest wcale takie oczywiste. Przede wszystkim oka-

¹⁰ „Większość badań eksperymentalnych ograniczała się do ustalenia uszkodzeń komórek występujących krótko po reperfuzji. Zbyt często obserwacje ograniczają się do pierwszych 3-6 godzin po reperfuzji. [Luchesi, 1997, s. 56]. Podobnie [Klein, 1997, s. 71]

zało się, że apoptoza jest również aktywowana w stanie niedokrwienia [Flis, 1996]. Tak więc, pomimo że udało się odróżnić dwa mechanizmy, w których powstają nieodwracalne uszkodzenia komórek serca, to nie udało się jednak wykazać, że mechanizmy te są aktywowane za pomocą odrębnych czynników przyczynowych mających miejsce w okresie niedokrwienia i reperfuzji.

V. Od realistycznej do antyrealistycznej interpretacji terminu *LRI*

Brak empirycznych rozstrzygnięć dotyczących hipotezy wyjaśniającej zjawisko nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych wpłynął na przekształcenie prowadzonego sporu. Spór nie dotyczył już tego, w jaki sposób należy wyjaśnić dane uzyskane z preparatów autopsyjnych. Nie chodziło o to, czy uszkodzenia dotyczące obszaru reperfuzji są wywołane przez czynnik aktywowany niedokrwieniem (hipotezy H1 oraz H1') czy też czynnik aktywowany reperfuzją (hipoteza LRI). Spór dotyczył kwestii znacznie bardziej podstawowej: istnienia zjawiska LRI. Negatywne wyniki uzyskane z modeli eksperymentalnych podważały w ogóle założenie, że w trakcie reperfuzji występują jakiegokolwiek uszkodzenia o charakterze nieodwracalnym. Kwestionowanie tego założenia doprowadziło do ukształtowania ontologicznej płaszczyzny sporu. Sporu dotyczącego już nie bezpośrednio hipotezy LRI, lecz istnienia biologicznego zjawiska LRI. Znamienne jest to, że opinie wyrażane przez autorów w kilkudziesięciu artykułach zamieszczonych na łamach „Journal of Thrombosis and Thrombolysis” poświęcone zostały właśnie w znacznej części kwestii ontologicznej. Spór dotyczył przede wszystkim tego czy zjawisko LRI istnieje jako niezależny byt, a dopiero w dalszej kolejności, jak to zjawisko należy wyjaśniać. W artykule *Lethal Reperfusion Injury Is It a Real Entity?* Kloner pisze:

prawdopodobnie jedną z najbardziej interesujących, ale jednocześnie najbardziej problematycznych kwestii związanych z niedokrwieniem i reperfuzją miokardium jest ustalenie, czy istnieje zjawisko LRI? [Kloner, 1997, s. 127]¹¹.

Odmienne odpowiedzi na to pytanie ujawniają szerokie spektrum postaw poznawczych przyjmowanych przez różnych uczonych wobec zjawiska LRI.

Pierwszą z tych postaw jest stanowisko realistyczne. Jego zwolennicy uznawali, że termin LRI odnosi się do realnego bytu, którego istnienie znajduje potwierdzenie w danych empirycznych uzyskiwanych z modeli eksperymentalnych. Utrzymywali oni jednocześnie, że dane te świadczą również o występowaniu zjawiska LRI w organizmie człowieka. Horrigan i Nicolini pisali:

Nie ma wątpliwości, że LRI jest realnym zjawiskiem występującym nie tylko w modelach eksperymentalnych, ale dotyczącym również organizmów ludzkich. [Horrigan, Nicolini, 1997, s. 36].

¹¹ Podobną opinię wyrażało również wielu innych autorów [Venturini, 1997], [Silverman, 1997].

Podobny pogląd reprezentuje Becker pisząc: przekonuje mnie obszerna ewidencja uzyskana z różnych modeli eksperymentalnych. Stanowi ona **przytłaczające świadectwo** nie do odrzucenia w świetle osądu naukowego [Becker, 1997, s. 43, podkreślenie *T. Rz*]¹².

Wielu badaczy swoje poglądy dotyczące istnienia zjawiska LRI formułowało jednak pod postacią bardziej ostrożnych twierdzeń niż zwolennicy stanowiska realistycznego. Niejednoznaczne wyniki badań eksperymentalnych stanowiły podstawę dla przyjmowania stanowisk o różnych odcieniach sceptycyzmu. Taki umiarkowany sceptycyzm cechuje poglądy Mehty i Jayarama:

[...] ewidencja wskazująca na istnienie LRI u ludzi jest raczej niewielka. Niemniej jednak szeroki zakres danych eksperymentalnych z udziałem zwierząt pokazuje, że reperfuzja powoduje pewne szkodliwe efekty w funkcjonowaniu tkanek. Nasza nieumiejętność w rozpoznawaniu uszkodzeń nie może być traktowana jako ewidencja przeciwko istnieniu tych uszkodzeń. [Mehta, Jayaram, 1997, s. 77].

Taki umiarkowany sceptycyzm można również odnaleźć w poglądach wielu innych autorów [Cohen, 1997], [Gardner, 1997], [Grover, Murray, 1997], [Kingma, Bogaty, 1997]. Znacznie silniejsze stanowisko sceptycyzmu formułuje R. Bolli. Pisał on:

istnienie LRI cały czas wymaga przekonującego dowodu. Nie oznacza to, że LRI nie istnieje, oznacza to tylko tyle, że ewidencja empiryczna dostępna w chwili obecnej nie pozwala nam dokonać konkluzywnych rozstrzygnięć [...] Nie można być pewnym, że LRI nie istnieje, ale również nie można być pewnym, że zjawisko to istnieje. Jestem przekonany, że najbardziej właściwą postawą jest postawa agnostycyzmu [Bolli, 1997, s. 109].

Agnostycyzm Bolliego wyraźnie wskazuje na to jak bardzo subiektywna była ocena dostępnych danych empirycznych. Te dane, które dla Beckera były przytłaczającym dowodem, niekwestionowanym w świetle osądu naukowego, dla Bolliego stanowiły wyłącznie podstawę dla przyjęcia postawy agnostycyzmu. Wydaje się jednak, że stanowisko Bolli'ego wykracza poza deklarowany przez niego agnostycyzm i przekształca się w dalszej części jego artykułu w radykalny sceptycyzm. Autor ten wyraża bowiem przekonanie, że przyszłe badania również nie pozwolą dokonać żadnych racjonalnych rozstrzygnięć w kwestii istnienia LRI. Píše on:

Nie wydaje się aby spór dotyczący istnienia LRI mógł być rozwiązany w najbliższym czasie. Zbyt wiele czasu i środków poświęcono na badania dotyczące LRI nie uzyskując żadnych jednoznacznych rezultatów. Większość badaczy wykazuje już znużenie tym problemem. Co więcej, duża ilość opublikowanych artykułów [...] dotyczących LRI stawia przed nami ważne pytanie: Czy można

¹² Chodziło o wyniki uzyskiwane w sekwencyjnych testach empirycznych.

liczyć na to, że kolejny artykuł poświęcony temu zagadnieniu będzie miał większe znaczenie niż 50 tekstów opublikowanych wcześniej? Czy jeden więcej «pozytywny» lub «negatywny» wynik badań rozstrzygnie obecny spór? Jeżeli taki wynik uzyskamy, to jak wykazać, że jest on bardziej wiarygodny niż te wszystkie wyniki, które będą z nim niezgodne a zostały uzyskane wcześniej? Te pytania wyrażają wątpliwości badaczy zajmujących się problemem LRI. Dlatego też wielu z nich utraciło zainteresowanie tym zagadnieniem lub po prostu utraciło wiarę w to, że spór o istnienie LRI da się rozstrzygnąć [Bolli, 1997, s. 109].

W wyraźnej opozycji wobec wskazanych powyżej postaw poznawczych pozostaje stanowisko akcentujące anty-realistyczne nastawienie wobec zjawiska LRI. Stanowisko takie przyjmuje min. Kloner, pisząc:

Opierając się na badaniach prowadzonych w naszym laboratorium od ponad 20 lat mogę powiedzieć, że LRI prawdopodobnie nie istnieje [Kloner 1997, s. 127].

Podobne jest stanowisko Gallaghera. Termin *LRI*, jak pisze ten autor, został

zakorzeniony w języku nauki za sprawą setek publikacji. Jednakże fakt, że termin jest intrygujący nie wystarcza do tego, aby znalazł on zastosowanie praktyczne [...] z punktu widzenia badaczy reprezentujących przemysł farmaceutyczny zasadniczą granicą określającą sensowność pojęcia jest jego terapeutyczna użyteczność [Gallagher, 1997, s. 137].

Podobnie instrumentalne kryterium sensowności terminu *LRI* określał Mullane:

Dowolne znaczenie jakie nadamy terminowi *LRI* będzie istotne tylko wówczas, gdy będą wskazane praktyczne aplikacje tego pojęcia w zakresie kardiologii klinicznej. [Mullane, 1997, s. 141].

Co zatem daje uczonym stosowanie terminu *LRI* w nauce, pyta dalej Gallagher? Czy termin ten można wykorzystać dla projektowania działań użytecznych dla dobra pacjenta? Zdaniem Gallaghera, odpowiedzi na te pytania są negatywne. Należy uznać, że termin *LRI* jest w nauce zbędny [Gallagher, 1997].

Różnica pomiędzy skrajnymi interpretacjami terminu *LRI* posiadała istotne konsekwencje poznawcze. Uczeni o nastawieniu realistycznym byli przekonani, że na całość uszkodzeń po niedokrwieniu i reperfuzji składają się dwa oddzielne zjawiska połączone ze sobą wyłącznie relacją następstwa czasowego. Uszkodzenie niedokrwienne poprzedza, ale nie stanowi w żadnym sensie przyczyny późniejszych uszkodzeń reperfuzyjnych. Z kolei badacze o nastawieniu antyrealistycznym utrzymywali, że nieodwracalne uszkodzenia następujące w trakcie reperfuzji, o ile w ogóle istnieją, stanowią wyłącznie przyczynowe konsekwencje wcześniejszych zmian niedokrwiennych. W omawianym sporze wyraźnie widoczne jest, że postu-

lat istnienia nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych stał się – w 20 lat po obserwacjach dokonanych przez Bulkley – postulatem o charakterze hipotetycznym. Społeczność badaczy i klinicystów została podzielona ze względu na akceptację postulatu istnienia nieodwracalnych uszkodzeń w trakcie reperfuzji. Jak pisał Ferrari:

[...] podczas gdy niektórzy uczeni rozpoznają uszkodzenia reperfuzyjne jako ważną składową całość uszkodzeń, które występują w efekcie niedokrwienia i reperfuzji inni kwestionują istnienie takich uszkodzeń” [Ferrari, 1997, s. 25].

Jeszcze w 2003 roku Baxter zaznaczał, że

Nie ma wśród badaczy zgody zarówno co do istnienia jak i doniosłości klinicznej uszkodzeń reperfuzyjnych [Baxter, Yellon, 2003, s. 133].

Postawić można zatem oczywiste pytanie: Jakie potencjalne konsekwencje kliniczne posiadały stanowiska przyjmowane w sporze dotyczącym statusu poznawczego hipotezy LRI? Czy spór ten wpływał na ocenę sytuacji klinicznych, a tym samym na proces podejmowania decyzji w praktyce kardiologicznej?

VI. Pragmatyczna płaszczyzna sporu o nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne

Nie ulega wątpliwości, że pragmatyczna płaszczyzna sporu o zjawisko LRI miała szczególnie istotne znaczenie ze względu na ewentualne konsekwencje kliniczne. Spór nie dotyczył już tego, jak wyjaśniać zjawisko LRI i nie dotyczył tego, czy zjawisko LRI istnieje. W płaszczyźnie pragmatycznej spór dotyczył konieczności wypracowania i wdrożenia do praktyki klinicznej nowych standardów terapii lub zapobiegania „hipotetycznemu” – zdaniem wielu badaczy – zjawisku LRI. Jak piszą Ferrari i Hearse:

Spór o LRI posiada istotne znaczenie w zakresie wykonywanych zabiegów kardiologicznych i kardiologicznych ponieważ uszkodzenia spowodowane reperfuzją być może mogłyby podlegać leczeniu [Ferrari, Hearse, 1997, s. 25].

Spór ten w płaszczyźnie pragmatycznej wyznaczało zatem pytanie: *Leczyć czy nie leczyć?*

Wbrew pozorom, stanowiska przyjmowane w sporze prowadzonym w płaszczyźnie ontologicznej nie przesądzały jednoznacznie o postawie przyjmowanej w sporze prowadzonym w płaszczyźnie pragmatycznej. Sprzeczne wyniki badań eksperymentalnych powodowały, że nawet uczeni przyjmujący realistyczną po-

stawę wobec zjawiska LRI nie byli przekonani co do jego doniosłości klinicznej. Schaper pisał:

Jesteśmy przekonani, że LRI posiada niewielkie znaczenie kliniczne i nie wymaga stosowania żadnej szczególnej metody terapii [Schaper, 1997, s. 116].

Podobną opinię wyrażają inni autorzy uznając, że zjawisko LRI nie wpływa w znaczący sposób na rozwój całkowitych uszkodzeń po niedokrwieniu i reperfuzji i z tego właśnie powodu próby określenia metod terapii dla tego zjawiska są bezcelowe [Galagher, 1997]. Ten swoisty nihilizm terapeutyczny wobec LRI posiadał uzasadnienie w dwóch spostrzeżeniach¹³. Po pierwsze, klinicyści zgodni byli co do tego, że reperfuzja jest konieczna i korzyści wynikające z reperfuzji są niewspółmiernie wysokie wobec ewentualnych uszkodzeń związanych z LRI [Cohen, Weisel, 1997], [Reimer, 1997], [Ishikawa, 1997], [Ovize, 1997]. Po drugie, niejednoznaczne wyniki badań eksperymentalnych pozwalały wnosić, że nawet jeżeli LRI istnieje, to w niewielkim tylko stopniu wpływa na zwiększenie całkowitych uszkodzeń następujących po niedokrwieniu i reperfuzji. Taki pogląd wyrażali Grubb i Fox pisząc:

Ewidencja eksperymentalna sugeruje, że LRI istnieje. Jednakże doniosłość takiego uszkodzenia w warunkach klinicznych jest nieznana [Grubb, Fox, 1997, s. 80].

Podobne stanowisko przyjmuje Ishikawa:

Niektóre dane eksperymentalne i kliniczne wskazują na to, że reperfuzja powoduje pewne dodatkowe uszkodzenia. Z drugiej strony są też dane świadczące o tym, że reperfuzja takich uszkodzeń nie powoduje. Ta niezgodność wskazuje, że nawet jeżeli LRI istnieje, to ma ono minimalne znaczenie kliniczne [Ishikawa, 1997, s. 121].

Rozwijając tę argumentację Bolli pisał:

[...] gdyby LRI stanowiło istotną część całkowitych uszkodzeń występujących po niedokrwieniu i reperfuzji, to jego pomiar nie stanowiłby większego problemu. Fakt, że rezultaty pomiaru LRI są tak wzajemnie niezgodne wskazuje na to, że LRI albo nie istnieje, albo – jeśli istnieje – stanowi niewielką część całkowitych uszkodzeń miokardium [...] przedwczesnym, a nawet nieracjonalnym, byłoby projektowanie prób klinicznych dla interwencji terapeutycznych podejmowanych w celu ograniczenia LRI. W pierwszej kolejności należałoby wykazać eksperymentalnie, że LRI istnieje [Bolli, 1997, s. 110].

¹³ Posługuję się terminem „nihilizm terapeutyczny”, nawiązując do tradycyjnego określenia stanowiska przyjmowanego w XIX-wiecznej medycynie [Drygas, 1995, s. 285].

Widoczne jest, że postawa nihilizmu terapeutycznego cechowała zarówno tych badaczy, którzy przyjmowali realistyczną interpretację terminu *LRI* jak i tych, którzy akceptowali różne wersje stanowiska sceptycznego. Ugruntowana była ona przekonaniem, że uszkodzenia mięśnia serca spowodowane niedokrwieniem są znacznie ważniejsze, niż hipotetyczne uszkodzenia w trakcie reperfuzji. Przekonanie to wyraźne jest u realistycznie nastawionego wobec zjawiska *LRI* Cohena, który pisze:

LRI nie istnieje bez poprzedzającego niedokrwienia i stopień uszkodzeń reperfuzyjnych zależy od czasu trwania niedokrwienia. Dlatego też to właśnie interwencje terapeutyczne ukierunkowane na ograniczenia niedokrwienia powinny pozostawać priorytetem [Cohen, 1997, s. 88].

Postawa nihilizmu terapeutycznego, wydająca się początkowo kontrowersyjną, traci zatem na swym radykalnym wydzwieku wówczas, gdy przyglądamy się bliżej motywacjom uczonych akceptujących tę postawę. Nie wystarczy realistyczna interpretacja terminu *LRI*, aby uznać, że konieczny jest rozwój badań mających na celu ustalenie terapii zjawiska *LRI*. Istotna jest również ocena ilościowa uszkodzeń spowodowanych reperfuzją. Dla większości badaczy o nastawieniu realistycznym skala uszkodzeń spowodowana reperfuzją jest nieporównywalnie mniejsza niż uszkodzeń spowodowanych niedokrwieniem. Czy warto zatem przeciwdziałać *LRI*? Przecież rozwój badań mających na celu ustalenie terapii uszkodzeń spowodowanych w trakcie reperfuzji wymagałby olbrzymich nakładów finansowych już na etapie badań przedklinicznych¹⁴. Ponadto doprowadziłby do skomplikowania i tak niełatwej procedury podejmowania decyzji klinicznych. Korzyści z rozwoju takiej terapii byłyby natomiast niewielkie. Dlatego też rozsądniej jest skupić się na rozwoju metod przeciwdziałania uszkodzeniom niedokrwieniowym, których ograniczenie ma zasadnicze znaczenie dla dalszych rokowań pacjenta.

Postawę nihilizmu terapeutycznego wobec zjawiska *LRI* można również postrzegać jako obronę przed znacznie bardziej radykalnym stanowiskiem sceptycyzmu terapeutycznego wobec dobrze ugruntowanych terapii reperfuzyjnych. Reperfuzja jest bowiem konieczna i lepiej przyjąć bierną postawę wobec zjawiska *LRI* niż kwestionować korzyści wynikające z reperfuzji. O tym, że klinicyści mieli świadomość tego problemu może świadczyć następujące stwierdzenie:

Z perspektywy klinicznej nie ulega wątpliwości, że korzyści reperfuzji przewyższają jej efekty szkodliwe dla pacjenta i że **kardiologzy nie powinni powstrzymywać się przed użyciem reperfuzji** [Grubb, Fox, 1997, s. 80 – podkreślenie *T. Rz.*].

Podobnie pisze Hodeige i Heyndrickx:

¹⁴ „Ponieważ nie jest jasne, czy *LRI* istnieje, to nie jestem przekonany czy koncerny farmaceutyczne powinny inwestować pieniądze w badania leków przeciwdziałających temu uszkodzeniu” [Kloner, 1997, s. 128].

Kontrowersyjna idea występowania nieodwracalnych uszkodzeń spowodowanych reperfuzją z całą pewnością **nie może odwozić klinicystów od podejmowania reperfuzji**. [Hodeige, Heyndrickx, 1997, s. 124 – podkreślenie *T. Rz.*].

Opozycyjnym wobec stanowiska nihilizmu terapeutycznego była postawa klinicystów, którzy uznawali, że należy przeciwdziałać uszkodzeniom spowodowanym w trakcie reperfuzji lub starać się je przynajmniej zmniejszyć. Takie stanowisko zajmuje między innymi Becker, który w duchu swojej realistycznej interpretacji terminu *LRI* pisze:

Wierzę, że zjawisko *LRI* jest ważnym problemem klinicznym zasługującym na uwagę badaczy i wymagającym zaprojektowania i wprowadzenia bezpiecznej i efektywnej terapii [Becker, 1997, s. 44].

Podobnie pisze Klein:

Zjawisko *LRI* jest ważnym problemem z perspektywy praktyki kardiologicznej, ponieważ zahamowanie śmierci komórek może prowadzić do zmniejszenia śmiertelności wśród pacjentów po przebytych zawałach serca, u których przeprowadza się reperfuzję [Klein, 1997, s. 72].

To przekonanie Kleina i Beckera jest oczywiste, ponieważ oceniali oni, że uszkodzenia spowodowane reperfuzją są znaczące. Klein uważał, że stanowią one 20-25 % całości uszkodzeń obserwowanych po niedokrwieniu i reperfuzji [Klein, 1997, s. 72]. Tego rodzaju – przesadzona zdaniem większości klinicystów – ocena skali uszkodzeń spowodowanych reperfuzją pokazuje jak bardzo ostrożną, paradoksalnie, była postawa nihilizmu terapeutycznego. Jeżeliby mianowicie uznać, że reperfuzja jest aż w 25% odpowiedzialna za rozwój całkowitych uszkodzeń, to w radykalny sposób należy zrewidować algorytm podejmowania decyzji klinicznych dotyczących zabiegów reperfuzyjnych. Być może, przyjmując niezbyt wiarygodne założenie o tak znaczącej – 25% skali uszkodzeń, należałoby w niektórych sytuacjach w ogóle odstąpić od reperfuzji. Pomysł wydaje się być absurdalny. Jednak taki scenariusz jest możliwy, o czym najlepiej świadczyć może przykład przytoczony na łamach czasopisma „Lancet” w 2005 r. przez Ostadela. Wskazuje on na przypadek pacjenta posiadającego wykształcenie medyczne, który nie chciał zgodzić się na poddanie zabiegowi reperfuzji ze względu na potencjalne uszkodzenia powodowane właśnie reperfuzją. Konieczne było przekonanie go, że korzyści reperfuzji przewyższają straty spowodowane zjawiskiem *LRI* [Ostadel, 2005, s. 99]. Tego rodzaju konsekwencje skłaniały wielu realistycznie nastawionych wobec zjawiska *LRI* badaczy do przyjmowania postawy nihilizmu terapeutycznego.

Fakt, że przeciwnikami postawy nihilizmu terapeutycznego byli zwolennicy realistycznej interpretacji terminu *LRI* oczywiście nie dziwi. Zaskakujące może

być jednak to, że również badacze sceptycznie nastawieni wobec istnienia zjawiska LRI opowiadali się za rozwojem terapii uszkodzeń spowodowanych w trakcie reperfuzji. Jednakże ich postawę należy wyraźnie odróżnić od stanowiska Beckera i Kleina. Nie oceniali oni bowiem uszkodzeń spowodowanych reperfuzją jako znaczących. Uznawali tylko, że nawet jeśli mają one minimalny wkład w całość uszkodzeń, to warto im przeciwdziałać. Reimer pisała:

Pomimo że istnienie zjawiska LRI ciągle nie zostało wykazane, to jednak zagadnienie występowania nieodwracalnych uszkodzeń reperfuzyjnych jest szczególnie istotne z perspektywy projektowania terapii dla pacjentów po przebyciu zawale serca [...] dlatego też, jeżeli LRI istnieje, to strategia terapeutyczna powinna uwzględnić zaprojektowanie terapii stosowalnej natychmiast przed reperfuzją w celu ochrony lub zredukowania uszkodzeń i uzyskania większych korzyści terapeutycznych [Reimer, 1997, s. 118].

Można więc stwierdzić, że przedstawiciele stanowiska antyrealistycznego, opowiadając się przeciwko nihilizmowi terapeutycznemu akceptowali następującą regułę pragmatyczną: *nie istnieją uszkodzenia, których przyczyną jest reperfuzja, ale w tych wszystkich sytuacjach klinicznych, w których przeciwdziałanie terapeutyczne byłoby możliwe, należy zachowywać się tak, jakby LRI istniało*. Grover pisze:

Pomimo, że nie istnieje dowód potwierdzający zjawisko LRI, to jednak [...] nie powinno się tego zjawiska lekceważyć. Nawet jeżeli reperfuzja tylko przyspiesza uszkodzenia spowodowane niedokrwieniem, to i tak warto jest temu przeciwdziałać [Grover, 1997, s. 103].

Niepozorny – wydawałoby się – problem wyjaśnienia zjawiska o charakterze abnormálním, zaobserwowanego w analizie preparatów autopsyjnych, doprowadził zatem w końcowej postaci do sporów posiadających niezwykle istotne konsekwencje kliniczne. Nie może zatem dziwić fakt, że brak jednoznacznych rozstrzygnięć postrzegany był przez wielu badaczy jako poważne niepowodzenie. Jak pisał Bolli:

Historia badań poświęconych LRI jest jednym z *najczarniejszych* rozdziałów w kardiologii. Rozczarowujące jest to, że po tak długim czasie nadal nie jesteśmy w stanie odpowiedzieć na postawione pytania dotyczące istnienia tego zjawiska, jego znaczenia klinicznego i możliwości przeciwdziałania mu. [Bolli, 1997, s. 110].

VII. Uchylenie hipotez metafizycznych

Spór o nieodwracalne uszkodzenia reperfuzyjne prowadzony w płaszczyźnie pragmatycznej doprowadził do ukształtowania trzech postaw klinicznych wobec

zjawiska LRI. Pierwszą była postawa nihilizmu terapeutycznego (NT), której przedstawiciele umniejszali doniosłość kliniczną zjawiska LRI. Wyróżnikami drugiej postawy (PR) były: realistyczna interpretacja terminu *LRI* oraz podkreślanie doniosłości klinicznej nieodwracalnych uszkodzeń spowodowanych reperfuzją. Trzecią postawę określić można mianem instrumentalnej (PI). Cechując się wyraźnie pragmatycznym charakterem, wyrażającym się akceptacją reguły pragmatycznej, pozostawała ona w opozycji zarówno wobec nihilizmu terapeutycznego, jak i postawy PR.

Z perspektywy celów realizowanych w zakresie praktyki klinicznej przyjmowanie postawy instrumentalnej było równie racjonalne jak akceptacja postawy PR. W przeciwieństwie jednak do PR postawa instrumentalna wyrażała się większą ostrożnością wobec formułowania wniosków o charakterze poznawczym. Akceptacja reguły pragmatycznej prowadziła bowiem do zawieszenia sądu w sporze o status poznawczy hipotez wyjaśniających (hipotez: LRI oraz H1 i H1'). W szczególności zmieniał się sposób rozumienia terminu *LRI*. Przyjęcie postawy instrumentalnej skłaniało do zaakceptowania bardziej optymistycznej i pragmatycznej, jak pisał Vinten-Johansen, definicji terminu *LRI*.

Termin LRI odnosi się do tych uszkodzeń, które mogą być zredukowane poprzez modyfikowanie początkowych warunków reperfuzji [Vinten-Johansen, 1997, s. 59].

Modyfikowanie warunków reperfuzji polegać miało na zmianie parametrów związanych z dokonywanym ukrwieniem mięśnia serca, np. wolniej przebiegające ukrwienie lub wzbogacanie reperfuzatu o dodatkowe substancje czynne biochemicznie.

Zauważmy, że proponowane zredefiniowanie terminu *LRI* posiadało wyraźnie operacyjny charakter. Postulowano, aby znaczeniem tego terminu była konkretna metoda wyznaczania wielkości uszkodzeń. Ściślej, termin *LRI* odnosić miał się do tych uszkodzeń, którym można przeciwdziałać poprzez modyfikowanie warunków reperfuzji. Zmiana sposobu definiowania terminu *LRI* kończyła zatem dotychczasowy spór, nadając zagadnieniu nowy, praktyczny wymiar. Drugorzędną kwestią stało się ustalenie, co jest przyczyną uszkodzeń pojawiających się w okresie reperfuzji. Można oczywiście przyjąć, że przyczyną tych uszkodzeń jest reperfuzja (hipoteza LRI), ale można również przyjąć, że są one wyłącznie skutkiem tych procesów, które zapoczątkowane zostały w okresie niedokrwienia, a trwają jeszcze w trakcie reperfuzji (hipotezy H1 lub H1'). Ważne jest wyłącznie to, że na ostateczną ilość uszkodzeń występujących po niedokrwieniu i reperfuzji można wpływać poprzez modyfikowanie procesu reperfuzji.

Zredefiniowanie terminu *LRI* doprowadziło zatem do uchylenia niefalsyfikowanych hipotez wyjaśniających. Zabieg ten można porównać do procesu uchylania

presupozycji metafizycznych, o którym pisał Grobler [Grobler, 1993]¹⁵. Hipotezy wyjaśniające okazały się być empirycznie nietestowalne. Dlatego też akceptując postawę instrumentalną, zawieszono próby ustalenia, czy reperfuzja jest, czy też nie jest wystarczającym warunkiem wystąpienia zjawiska LRI. Nie oznacza to, że zaprzestano poszukiwania wyjaśnień tego zjawiska w kategoriach przyczynowych. Cały czas prowadzone są badania mające na celu ustalenie, jakiego rodzaju mechanizmy biochemiczne aktywują zjawisko LRI. Akceptując definicję II uznaje się jednak, że dotychczasowe znaczenie nadawane pojęciu *LRI* było nadmiarowe. Mullane pisał:

[...] pojęcie *LRI* jest [...] redundantne. W istocie reperfuzja jest zjawiskiem nieseparowalnym od poprzedzającego ją niedokrwienia i nie występuje ona w przypadku braku niedokrwienia. Uszkodzenia reperfuzyjne stanowią część kontinuum tych uszkodzeń miokardium, które zapoczątkowane zostały zamknięciem tętnic wieńcowych. Sensownie można zatem posługiwać się tylko terminem: *uszkodzenia niedokrwienno-reperfuzyjne*. [Mullane, 1997, s. 142].

Zredefiniowanie terminu *LRI*, które nastąpiło w zakresie postawy instrumentalnej, stanowiło również pierwszy krok dla ukształtowania strategii kardioprotekcyjnej stosowalnej w licznych sytuacjach klinicznych, w których zachodzi niebezpieczeństwo wystąpienia uszkodzeń serca. Kardiolodzy dzięki dalszym badaniom uzyskali wiedzę na temat możliwości zastosowania efektywnej strategii stymulującej najsilniejszy endogeny mechanizm ochronny serca [Zhao et al. 2003]¹⁶.

Bibliografia

1. Baxter G., Yellon D. [2003]: *Current Trends and Controversies in Ischemia-Reperfusion research*, „Basc Res Cardiol”, 98, 133-136.
2. Becker L. [1997]: *Myocardial Reperfusion Injury*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 43-45.
3. Bulkley B., Grover M., et al. [1977]: *Myocardial Consequences of coronary Artery Bypass Graft Surgery – Paradox of Necrosis in Areas of Revascularization*, „Circulation”, 55(6), 906 – 913.
4. Bolli R. [1997] *Does Lethal Myocardial Reperfusion Injury Exist? A Controversy that is Unlikely to be Settled in our Lifetime*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 109-110.
5. Bolli R., Becker L., et al. [2004]: *Myocardial Protection at Crossroads: The Need for Translation Into Clinical Therapy*, „Circulation Research” 95, 125-134.
6. Braunwald E. [1989]: *Myocardial Reperfusion, Limitation of Infarct Size, Reduction of Left Ventricular Dysfunction, and Improved Survival*, „Circulation”, vol. 79 (2), 441-444.

¹⁵ Można wskazać na istotne różnice pomiędzy procesem opisanym przez Groblera a tym, który miał miejsce w przypadku uchylenia hipotezy LRI. Wykracza to jednak poza przedmiot analizy prowadzonej w niniejszym artykule.

¹⁶ Zredefiniowanie terminu *LRI* miało ważną konsekwencję poznawczą. Otóż badania prowadzone w zakresie modyfikowanej reperfuzji zaowocowały pozytywnym przesunięciem problemowym w programie badawczym dotyczącym strategii kardioprotekcyjnych. Chodzi o odkrycie tzw. zjawiska postconditioningu i związane z nim ukształtowanie nowej problematyki badawczej. Podjęcie tego zagadnienia wykracza poza ramy niniejszego artykułu. Zostało ono omówione w: [Rzepiński, 2010]

7. Bromberger S. [1966]: *Why-Questions* w: R Colodny, [ed]: *Mind and Cosmos* Pittsburgh PA.
8. Chu-Jeng Chiu R. [1997]: *Lethal Myocardial Reperfusion Injury: The Views of Cardiac Surgeon*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 85-86.
9. Cohen G., Weisel R., et al. [1997] *Does Lethal Reperfusion Injury Exist in Cardiac Surgery?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 87-88.
10. 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), 115-1.
11. de Jong J., de Jong R. [1997]: *Ischemic Preconditioning – do we Need More (Pharmacological Experiments?)*, „Basic Res Cardiol”, 92: Suppl. 2, 48-50.
12. Drygas A. [1995]: *Rozwój nauki o leku i jego wpływ na rozwój terapii* w: T. Brzeziński (red.): *Historia Medycyny*, Warszawa, Wydawnictwo Lekarskie PZWL.
13. Ferrari R., Hearse D. [1997]: *Reperfusion Injury: Does It Exist and Does It Have Clinical Relevance?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 25-34.
14. Flis H., Gattinger D. [1996]: *Apoptosis in Ischemic and Reperfused rat Myocardium*, „Circ Res”, 79, 949-956.
15. Gallagher K. [1997]: *W(h)iter Myocardial Reperfusion Injury?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 137-139.
16. Ganz W., Watanabe I., et al. [1990]: *Does Reperfusion Extend Necrosis? A Study in a Single Territory of Myocardial Ischemia – Half Reperfused and Half Not Reperfused*, „Circulation”, vol. 82(3), 1020-1033.
17. Garcia-Dorado D., et al. [2006]: *Bringing Preconditioning and Postconditioning into Focus*, „Cardiovascular Research” 70, 167-169.
18. Gardner T. [1997]: *Is Lethal Reperfusion an Oxymoron?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 89-90.
19. Gottlieb R., Bureson K. [1994]: *Reperfusion Injury Induces Apoptosis in Rabbit Cardiomyocytes*, „J Clin Invest”, 94, 1621-1628.
20. Goto Y., Ito T., et al. [1997]: *Reperfusion Phenomena suggestive of Reperfusion Injury in Patients with Acute Myocardial Infarction*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 39-41.
21. Grobler A. [1993]: *Prawda i racjonalność naukowa*, Kraków, Inter Esse.
22. Grobler A., Wiśniewski A. [2005]: *Explanation and Theory Evaluation*, „Poznań Studies in the Philosophy of the Sciences and the Humanities”, vol. 84, s. 299-310.
23. Grover G., Murray H. [1997]: *Reperfusion Injury: Significance and Prospects for Treatment*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 103-104.
24. Grubb N., Fox K. [1997]: *Clinical Perspectives on Lethal Reperfusion Injury*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 79-81.
25. Halkos M., Kerendi F., et al. [2004]: *Myocardial Protection With Postconditioning is Not Enhanced by Ischemic Preconditioning*, „Ann Thorac Surg”, 78, 961-969.
26. Heusch G., Schulz R. [1997]: *Little Evidence for Lethal Reperfusion Injury to Cardiomyocytes*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 111-112.
27. Hodeige D., Heyndrickx G. [1997]: *Does Lethal Reperfusion Injury Interfere with Myocardial Salvage?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 123-125.
28. Horrigan M., Nicolini F. [1997]: *Myocardial Reperfusion Injury: From Bench to Bedside*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 35-37.
29. Ishikawa K. [1997]: *The Unknown Reality of Vague Lethal Reperfusion Injury*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 119-121.
30. Jennings R., Sommers H. [1960]: *Myocardial Necrosis Induced by Temporary Occlusion of a Coronary Artery in the Dog*, „Pathology”, 70, 68-78.

31. Kingma J., Bogaty P. [1997]: *Reperfusion Injury: Fact, Fiction, or Simply Unresolvable?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 145-147.
32. Klein H. [1997]: *Lethal Reperfusion Injury in Regionally Ischemic Reperfused Porcine Hearts?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 71-73.
33. Kloner R. [1997]: *Lethal Reperfusion Injury: Is It a Real Entity?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 127-128.
34. Kuipers T. [1986]: *Explanation by Specification*, „Logique et Analyse” 116, 509-521.
35. Kuipers T., Wiśniewski A. [1994]: *An Erotetic Approach to Explanation by Specification*, „Erkenntnis”, 40, 377-402.
36. Lucchesi B. [1997]: *Lethal Myocardial Reperfusion Injury*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 55-57.
37. Mehta J., Jayaram K. [1997]: *Reperfusion Injury in Humans: Existence, Clinical Relevance, Mechanistic Insights, and Potencial Therapy*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 75-77.
38. Miura T. [1990]: *Does Reperfusion Induce Myocardial Necrosis?*, „Circulation”, 82, 1070-1072.
39. Miura T. [1997]: *Does Reperfusion per se Kill Myocytes in the Heart?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 129-130.
40. Mullane K. [1997]: *Lethal Reperfusion Injury: Does Anyone Still Care?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 141-143.
41. Naylor E. [1986]: *Reperfusion Injury: laboratory artifact or clinical dilemma?*, „Circulation”, 74, 215-221.
42. Ostadel P. [2005]: *What is reperfusion injury?*, „European Heart Journal”, 25, 99-101.
43. Ovize M., Obadia J. [1997]: *Lethal Myocardial Reperfusion Injury: A Right Target for the Clinician?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 149-152.
44. Piot C., Wolfe C. [1997]: *Apoptosis: A New Mechanism of Lethal Myocardial Reperfusion Injury?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 67-68.
45. Piper H., et al. [1998]: *A Fresh Look at Reperfusion Injury*, „Cardiovascular Research” 38, 291-300.
46. Przyklenk K. [1997]: *Lethal Myocardial Reperfusion Injury: The Opinions of Good Men*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 5-6.
47. Reimer K. [1997]: *Lethal Reperfusion Injury: Does It Exist and Does It Matter?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 117-118.
48. Reimer K., Jennings R. [1979]: *The Wavefront Phenomenon of Myocardial Ischemic cell Death. Transmural Progression of Necrosis within the Framework of Ischemic bed Size (Myocardial at Risk) and Collateral Flow*, „Lab Invest”, 40, 633-644.
49. Rzepiński T. [2009]: *Metodologiczne aspekty badań eksperymentalnych w rozwoju strategii kardioprotekcyjnej – Od zjawiska hartowania niedokrwienego do postconditioningu*, Część II, „Nowiny Lekarskie” 78, 2, 135-147.
50. Schaper W., Schaper J. [1997]: *Reperfusion Injury: An Opinionated View*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 113-116.
51. Silverman N. [1997]: *The Cardiac Surgeon's Perspective on Lethal Myocardial Reperfusion Injury*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 153-154.
52. Tennant R., Wiggers C. [1935]: *Effect of coronary occlusion on myocardial contraction*, „American Journal of Physiology”, 12, s. 351-361.
53. Tomai F., Crea F., Chiariello L., Gioffre P. [1999]: *Ischemic Preconditioning in Humans: Models, Mediators, and Clinical Relevance*, „Circulation”, 100, 559-563.
54. Umansky S., Shapiro J., et al. [1997]: *Prevention of rat neonatal cardiomyocyte apoptosis induced by simulated in vitro ischemia and reperfusion*, „Cell Death and Differentiation”, 4, 608-616.

-
55. Werns S. [1997]: *Lethal Myocardial Reperfusion Injury: Fact or Fiction?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 47-49.
56. Venturini C., Schaer G. [1997]: *Does Lethal Reperfusion Injury Exist?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 51-51.
57. Vinten-Johansen J. [1997]: *Reperfusion Injury: Idle Curiosity or Therapeutic Vector?*, „Journal of Thrombosis and Thrombolysis”, 4, 59-61.
58. Zahger D., Yano J., et al. [1995]: *Absence of Lethal Reperfusion Injury after 3 hours of Reperfusion*, „Circulation”, 91, 2989-2994.
59. Zhao Zhi-Qing, Nakamura M., et al. [2000]: *Reperfusion Induces Myocardial Apoptotic cell Death*, „Cardiovascular Research”, 45, 651-660.
60. Zhao Zhi-Qing, Vinten-Johansen J. [2002]: *Myocardial Apoptosis and Ischemic Preconditioning*, „Cardiovascular Research”, 55, 438-455.
61. Zhao Zhi-Qing et al. [2003]: *Inhibition of Myocardial Injury by Ischemic Postconditioning During Reperfusion: Comparison with Ischemic Preconditioning*, „Am J Physiol Heart Circ Physiol”, 285, 579-588.