

Bírálati vélemény Dr. Duray Gábor „PACEMAKER- ÉS DEFIBRILLÁTORKEZELÉS SZÖVŐDMÉNYEINEK VIZSGÁLATA ÉS A PACEMAKERKEZELÉS ÚJ IRÁNYAI” című MTA doktori értekezéséről

Dr. Duray Gábor MTA doktori értekezése összesen 13, ezen belül 9 impakt faktoral rendelkező folyóiratban megjelent közleményen alapul, utóbbiak közül a jelölt 3 közleményben első, 2 közleményben utolsó szerző. Az impakt faktoros közlemények túlnyomó részben külföldön végzett munkára épülnek, vagy multicentrikus nemzetközi vizsgálatban történő részvétel eredményét reprezentálják. Az MTA doktori szabályzat eljárásrendjének megfelelően a munka nyilvános vitára bocsátását megelőzte a habitusvizsgálat, ennek megfelelően a jelen bírálat kizárólag magára az értekezésre vonatkozik.

1. Általános szempontok

A dolgozat a beültethető elektromos eszközös terápia 3 kérdéskörét érinti: 1, Az implantálható kardioverter defibrillátor elektródák egy újabb típusánál (RIATA) előforduló meghibásodások vizsgálatát, azok előfordulásának klinikai implikációit. 2, A szív reszinkronizációs kezeléséhez (CRT) társuló elektródaproblémák gyakoriságának és jellegzetességeinek felmérését. 3, Az elektróda nélküli, perkután transzkatéteres technikával implantálható pacemakerterápia bevezetésével, a műtéti technika elsajátításával kapcsolatos kezdeti tapasztalatok, valamint az eszköz (Micra-pacemaker) frekvenciaválaszműködésével kapcsolatos kutatásokat.

Az értekezés témaválasztása időszerű és fontos, a leírt megfigyeléseknek gyakorlati jelentőségük van különböző, a szívbetegség széles körében alkalmazható terápiaakra vonatkozóan. A megfigyeléseknek a jelen gyakorlatra érvényes üzenetét ugyanakkor gyengíti, hogy a defibrillátor elektróda hibákkal és a reszinkronizációs kezeléssel kapcsolatos eredmények 10-15 évvel korábbi időszakban végzett beavatkozásokon alapulnak. Az elektróda nélküli, perkután implantálható pacemakerek első nemzetközi multicentrikus vizsgálatában történő hazai részvétel jelentősége vitathatatlan, ebben a jelölt szerepvállalása, munkájának jelentősége megkérdőjelezhetetlen. A dolgozatban felvetett valamennyi kérdés a beültethető elektromos eszközök biztonságos működéséhez

kapcsolódik. A különböző elektródahibák és az ezek kiküszöbölésére tervezett elektróda nélküli rendszerek közötti kapcsolat általában logikus, azonban az értekezésben vizsgált Micra-pacemaker jelenlegi formájában az itt tárgyalt elektródaproblémák egyikére sem jelent megoldást, mivel sem „high voltage” (ICD), sem reszinkronizációs eszközként nem használható. Ennek következtében fellazul az értekezés 3 fő témája közötti koherencia, ezt jelzi a kevésbé fókuszált cím is, amely teret enged az implantálható elektromos eszközös kezelésekkel kapcsolatos problémák tág, minden specifikálást nélkülöző értelmezésének.

II. Formai szempontok

A doktori disszertáció 137 oldalon 26 ábrát és 17 táblázatot tartalmaz, amelyek jó minőségűek, segítik a szöveg megértését. A 238 hivatkozás jelzi a jelölt témával kapcsolatos alapos, széleskörű ismereteit. A dolgozat gondolatmenete logikus, jól követhető, ugyanakkor a bevezetés kissé terjengős (37 oldal), és olyan részletekre is kitér, amelyek a tudományos munka érdemi részéhez szorosan nem kapcsolódnak. A szöveg olvasmányos, nyelvezete világos, azonban indokolatlanul gyakori a magyar fülnek kevésbé tetsző szenvedő szerkezet használata (pl. „*a beültetésre kerülő pacemaker típusa annak alapján kerül meghatározásra*” 9. oldal). A helyesírási, betűelütéssel kapcsolatos hibák száma elenyésző. A magyaros és latinos írásmóddal kapcsolatos következetlenségek előfordulnak, ám ezek tökéletes feloldása, kiküszöbölése ilyen szakmai jellegű szövegben aligha elkerülhető. Néhány esetben a magyar terminusok használata következtelen, pl. a pacemaker szó szinonimájaként a szívritmuskeltő, elektromos szívingerlő, szívritmusszabályozó kifejezések egyaránt előfordulnak. A pacemaker szó az utóbbi 60 évben hazánkban széleskörben elfogadottá, a betegek által is értett és használt terminussá vált, fordítása ezért erőltetett és felesleges. Különösen nem szerencsés a Micra pacemaker „törpe pacemakerként” való „magyarítása”, hiszen a törpe szó nyelvünkben inkább pejoratív jelentésárnyalatú, ezért a betegek bizalmának megnyerésére sem igazán alkalmas. Javasolnám helyette pl. a minipacemaker esetleg pacemaker kapszula elnevezést, amely a lényegyet közérthetően, ám negatív színezet nélkül fejezi ki.

III. Részletes bírálólat

Dr. Duray Gábor dolgozatának első részében a beültethető defibrillátorok egyik elektródatípusánál (RIATA) előforduló szövődményeknek, köztük az elektródaszétválásnak a gyakoriságát és az erre hajlamosító kockázati tényezőket vizsgálta a Frankfurter Kardiológiai Klinika adatbázisában több mint 1000 betegen 2000–2010 között. Megállapította, hogy az elektródaszétválás leggyakrabban a trikuszipidális billentyű magasságában alakul ki, mely probléma az összes elektródahiba mintegy ötödéért felelős. Kimutatta, hogy az itt kialakuló elektródahiba nem függ a megszokott rizikófaktoroktól és az elektróda jobb kamrán belüli pozíciójától sem, időben pedig jóval később jelentkezik, mint a többi ismételt műtétet igénylő elektródarendellenesség, ráadásul a felismerése is nehezebb, mivel a rutin pacemaker-utánkövetés során mért paraméterek szembetűnő eltérést nem mutatnak. A dolgozat kitér a gyártó által a fentiekben részletezett problémák kiküszöbölésére irányuló fejlesztésekre.

Kérdés: Van-e adat arról, hogy jelenleg hány RIATA-elektroda lehet még betegben Magyarországon, illetve világszerte? Javasol-e speciális utánkövetési technikát ezeknél a betegeknél, esetleg az elektróda rutinszerű cseréjét?

A dolgozat következő célkitűzése a kardiális reszinkronizációs kezelést is biztosító beültethető kardioverter defibrillátor (CRT-D) készülékek alkalmazása során kialakuló, ismételt műtéti beavatkozást igénylő szövődmények felmérése. Ennek kapcsán megállapította, hogy ezeknél a 3 elektródát tartalmazó rendszereknél az ismételt műtétet igénylő komplikációk magasabb számban, évente akár 12%-ban is előfordulnak, ellentétben az egy- és kételektrodás ICD-készülékek esetén tapasztalt 4,1–4,9% gyakorisággal. Ezek a komplikációk elsődlegesen a balkamrai elektródával mutatnak összefüggést. Az eredmények szintén a Frankfurter Kardiológiai Klinikán a 2000–2007 közötti időszakban implantált eszközökre vonatkoznak, ami erősen csökkenti a levont következtetések alkalmazhatóságát a közel 2 évtizeddel később, napjainkban használt technológiák, mint például a quadripoláris balkamrai elektródák mellett, ahogyan erre a szerző is rámutat a „Megbeszélés” fejezetben. A jelölt a reszinkronizációs terápia szövődményei között említi a kívánt terápiás válasz elmaradását, a „non-responder” státuszt, ami ugyan valós probléma de szövődmények nem tekinthető.

Kérdés: A CRT mellett a jobbkamrai elektródák kimozdulási arányát is magasabbnak találták, mint az egy- és kétüregű ICD-k esetén. Ezt mivel magyarázza?

A jelölt végül ismerteti annak a nemzetközi multicentrikus megfigyeléses vizsgálatnak az eredményét, melynek keretében összesen 94 orvos 726 betegen kísérte meg és 720 esetben sikeresen az elektróda nélküli Micra pacemaker perkután implantációját. Kiemelendő, hogy Magyarországon a Világon harmadik országgént végezték ezt a terápiát. Az új módszer hatékonyságának és biztonságosságának értékeléséhez 977 korábban hagyományos pacemaker beültetésen átesett beteg illesztett adatait használták összehasonlításként. Elsődleges biztonságossági végpontként az eszközzel vagy a beültetési procedurával kapcsolatos szövődeményeket, hatásossági végpontként az ingerküszöb számbeli értékét és annak stabilitását határozták meg a 6 hónapos utánkövetés során. Ezeket az elemzéseket 12 hónappal az implantáció után, a Micra készülék elektromos paramétereire vonatkozóan 24 hónap elteltével is megismételték. Bizonyították, hogy a Micra pacemaker biztonságosan és hatékonyan alkalmazható; továbbá a hagyományos eszközökhöz képest a szövődemények gyakorisága a felére csökkenthető az elektródakimozdulás miatt szükségessé váló sebészi beavatkozások számának köszönhetően.

A dolgozatban részletesen olvasható a Micra pacemaker beültetési technikája az Eredmények fejezetben, amit nem tartok helyesnek, a Módszerek közé tartozik, a leírás egyébként is indokolatlanul hosszú, olyan elemeket is aprólékosan tárgyal, amelyek az intervenciós kardiológiában evidensnek számítanak. Az Eredmények fejezetben ugyancsak megtalálhatók a procedura jellemzők, úgy, mint időtartam, átvilágítási idő, elektromos paraméterek, szövődemények annak függvényében, hogy a beültetést végző orvos központi, vagy helyi, a saját kórházában tartott tréning programban vett részt. A két csoport hasonló eredményei alapján a jelölt következtetése, hogy a központi versus a lokális tréning program egyenértékű.

Kérdés: Milyen beavatkozási szám eléréséig volt jelen proktor, vagy a minden esetben központi kiképzés keretében tréningezett első operátor a beavatkozásoknál? Nem gondolja-e, hogy ilyen típusú beavatkozások első eseteinél a proktoráció minősége meghatározóbb a vizsgált paraméterek alakulása szempontjából, mint a training helye?

A dolgozat kiemelkedően érdekes és értékes fejezete a Micra pacemaker mozgásérzékelő funkciójának szisztematikus vizsgálata a jelölt a saját centrumában 52 betegen végzett beültetés alapján. Ennek keretében összehasonlították a készülék 3 különböző vektorú érzékelőjének teljesítményét a beültetést követően, majd a későbbi

utánkövetések során. Kimutatták, hogy a gyári (default) beállítást képviselő vektor a betegek 2 harmadánál biztosított megfelelő mozgásérzékelést, a fennmaradó esetekben azonban a további 2 vektor valamelyike bizonyult előnyösebbnek. Azt is megállapították, hogy az első mérés alkalmával kapott eredmény 80%-ban az utánkövetések során is konzekvensnek bizonyul, 3 hónapon túl pedig már egyáltalán nem várható változás. A 3 hónapon belül változást mutató esetekben sem lehetett a pacemaker kapszula elmozdulását igazolni a részletes radiológiai elemzés alapján.

Kérdés: 1, Mivel magyarázzák a különböző tengelyen mérhető érzékelés változását a jobb kamrába ültetett pacemaker kapszula változatlan pozíciója ellenére? 2, Javasolják-e a 3 érzékelő vektor részletes, ismételt vizsgálatát és az akcelerometer ennek alapján történő programozását a beültetést követő 3 hónapban a frekvenciaválasz funkciót igénylő betegeknél? 3, Elegendőnek tartja-e a vizsgálatukban alkalmazott különböző testhelyzet melletti nyugalmi állapot és az 5 perces sétateszt összehasonlítását olyan betegeknél, akik jó funkcionális állapotuknak köszönhetően ennél tágabb mozgástartományban igényelhetik a frekvenciaválaszt (p. lépcsőzés felfelé és lefelé irányban)?

IV. Összefoglaló értékelés

Dr. Duray Gábor a hazai aritmológus/szívelektrofiziológus közösség ismert és elismert tagja. Dolgozata sok éves munkásságon alapul és fontos megfigyelésekkel gazdagította a beültethető eszközös terápiát. A forradalmian új koncepciót képviselő elektróda nélküli pacemaker terápia klinikai kipróbálásában nemzetközi team tagjaként képviselte a hazai kardiológiát. Megállapítom, hogy Dr. Duray Gábor értekezése az MTA doktora fokozat megszerzéséhez méltó tudományos munka eredményeit tartalmazza. Külön kiemelném eredményeinek közvetlen hasznosíthatóságát a klinikai gyakorlatban. A bírálatomban megfogalmazott kritikai megjegyzések mellett is **javaslom a disszertáció nyilvános vitára bocsátását**, és sikeres védés esetén az MTA Doktora cím megadását.