



Magyar Tudományos Akadémia Titkársága
1051 Budapest Nádor u. 7.

Tárgy: Dr. Duray Gábor Zoltán doktori értekezésének bírálata

Formai bírálat

Dr. Duray Gábor Zoltán 137 oldalas magyar nyelvű dolgozatban foglalja össze doktori téziseit. A tartalomjegyzéket és a rövidítések jegyzékét követően a dolgozat tartalmi szövege 99 oldal. A dolgozathoz emellett, egy igen gondosan összeállított 238 aktuális, irodalmi hivatkozást tartalmazó irodalomjegyzék csatlakozik.

A dolgozat formailag, szerkezetében és tartalmilag megfelel az MTA szabályzatában doktori művel szemben támasztott követelményeknek.

A szöveget 26 ábra és 17 táblázat egészíti ki. Az ábrák saját szerkesztésűek, jelentős részben a korábban publikálásra került eredeti közlemények illusztrációi. A nagyszámú illusztrációt tartalmazó ábraanyag egységes és informatív, az ábrafeliratok és maguk az ábrák megfelelően szerkesztettek. Kiemelendő, hogy a fordítás és átszerkesztés során az ábrák és táblázatok információértéke, értelmezhetősége megtartott maradt. A táblázatok informatívak, ezek esetében a bíráló nem talált a már publikált adatokhoz képest eltérést. Annak ellenére, hogy a tartalomjegyzék után rögtön a rövidítések jegyzéke következik, a szerző figyel rá, hogy a dolgozatban először előforduló rövidítéseket részletesen kiírja.

A dolgozat nyelve magyar, a szaknyelv használata kiemelkedően magas szintű. Az aritmológia technicizálódott mindennapi nyelvhasználatának buktatóit, az anglicizmusok és betűszavak akadályait jó érzéssel kerüli. Összességében a szöveget érthetőnek és olvasmányosnak ítélem meg. Szerkezetében a tudományos közlemények klasszikus összeállítását követi. A szövegben megítélésem szerint értelemzavaró megfogalmazások, gépelési hibák nem tűnnek fel. Ebben az értelemben a dolgozat példaértékű.

Scientometria:

A téziseknek a jelölt kiterjedt publikációs tevékenységét is jelző, nagy számú közlemény képezi alapját. A dolgozat tárgyához közvetlenül 13 szakcikk kapcsolódik, melyek közül kettőben a jelölt első egyben megosztott első szerző. További 2 közleményben utolsó szerző. A közvetlenül a tézisekben nem tárgyalt publikációi is expresszív.

A jelölt teljes publikációs tevékenysége figyelemre méltó, az MTMT adatbázisa alapján 90 cikket köztük 69 nemzetközi folyóiratban megjelent, tudományos közleményt és 13



könyvrészletet, illetve fejezetet tartalmaz. A tudományos közlemények közül 51 „Q1”, ezen belül 29 „D1” besorolású. Citációinak száma 2486. Ez utóbbi nem tartalmazza a multicentrikus vizsgálatok közreműködőjeként jegyzett idézettséget, ami ezen 10 közlemény esetében csillagászati 12070.

Összesített impakt faktora: 297,627, Hirsch indexe 24, g-indexe 50.

A fenti adatok alapján tudományos publikációs tevékenysége kiemelkedő, illetve az a citációk alapján igazolt jelentőségű.

Tartalmi bírálat

A szívritmus-szabályozó első emberi beültetése, 1958 óta eltelt 6 évtized alatt, hatalmas fejlesztések történtek magukon az eszközökön és az elektródarendszereken is. Az akkumulátorok anyagának fejlesztése lehetővé tette kisebb, hosszabb élettartamú készülékek gyártását, valamint az eszköz detekciós készségeinek és programozhatóságának bővítése a fiziológiást mindinkább megközelítő pacelési technológiák széles skálájának alkalmazását hozta el. Az elektródák, amelyek jellemzően az ingerlési rendszer leggyengébb részei, szintén átalakultak, a vezetőanyagok és a hibrid szigetelés fejlesztése javította a megbízhatóságot. Az elektródamentes ingerlési rendszerek közelmúltbeli fejlesztésével elkerülhetővé vált a vezetékek hátrányainak kiküszöbölése.

A jelölt doktori műben bemutatott tudományos munkássága elsősorban az eszközös terápia Achilles sarkát jelentő szövődményeire azok diagnosztikájára és az ezeket megelőzését célul tűző fejlesztések klinikai alkalmazására fókuszál.

Tematikailag a mű két fő blokkra oszlik, az elsőben az orvostechnikai szempontból leginkább összetett többfunkciós elektróda rendszerrel ellátott, beültethető defibrillátor készülékek és kardiális reszinkronizációs eszközök használatával kapcsolatos vizsgálatait foglalja össze. Eredményei rámutatnak, hogy a megfelelő indikáció és implantációs körülmények ellenére az implantált eszközök technológiai jellemzői továbbra is fontos szerepet játszanak a terápia eredményességében. A vezetékekre a szívritmus-szabályozó rendszer leggyengébb láncszemeként tekinthetünk. 80 ütés/perc pulzusszám mellett ezek az huzalok naponta több mint 100 000-szer meghajlanak. A repetitív mechanikai igénybevétel a vezetőkábelek töréséhez, a vezeték meghibásodásához vezethet. Ezenkívül két vagy több vezeték beültetése esetén a vezetékek közötti kölcsönhatás a szigetelőanyag kopását okozhatja, szabaddá téve a vezetékeket, és vezetékhibát okozhat. Ez általában, mint alacsony vezetékimpedancia mérés (rövidzárlat) jelentkezik a pacemaker lekérdezése során.

Az ICD elektróda hibák közt egy korábban ismeretlen anyagfáradással összefüggő az elektróda szerkezetének dezintegrációjával járó szövődményt írt le és elemzi az ehhez vezető rizikótényezőket.

- Milyen specifikus fizikai mechanizmusok vezethettek az elektródaszétválás kialakulásához? Volt-e közös gyártástechnológiai jellemzője az érintett



elektrodátípusoknak? Milyen lépések történtek a felfedezett elektrodahiba korrekciójához (eszközvisszahívás, technológiai változtatás)?

A CRT implantációkat elemző vizsgálatában az egy vagy kétüregi ingerlésre alkalmas defibrillátorokhoz képest a biventrikuláris ingerlési rendszerek esetében jelentősen megnövekedett, műtéti korrekciót igénylő funkciózavar jelentkezését észlelték. Dr. Duray Gábor munkája rávilágít ezen eltérések egyetemességére, és hozzájárul az eszközös terápia limitációinak jobb megértéséhez.

- Jelentett-e a reoperáció prognosztikai szempontból kedvezőtlenebb kimenetelt az érintett betegek számára? A gyakori elektróda kimozdulás hátterében felvethető, hogy a vizsgálati kohorsz a modern négy-pólusú bal kamrai elektródák széleskörű alkalmazása előtti időszakból származik kimutatható-e ezek alkalmazásával javulás az elektróda stabilitás, a reszinkronizációs reszponzivitás és esetleg betegek prognózisa szempontjából?

A dolgozat második része képezi a bíráló véleménye szerint annak legfajsúlyosabb részét. Az itt bemutatott vizsgálatok a forradalmian új, transzkatéteres implantációs technológiát alkalmazó elektródarendszer nélküli pacemaker technológiával kapcsolatos, széles körű vizsgálatait foglalják össze. Maga az eszköz egy katéterre szerelt rendszeren keresztül kerül a jobb kamrai szívizomhoz juttatásra és rögzítésre. A készülékek később eltávolíthatóak, és várhatóan akár 8-10 évig is használhatók. Az ingerlési elektronika a cső alakú eszközben található. A rögzítőmechanizmus és maga az eszköz között ingerlés lép fel. Ezek az eszközök jelenleg csak a kamrában történő ingerlésre alkalmasak.

Az eszköz biztonságossága és hatékonysága mellett elemezte az operatőrök képzése során alkalmazott alternatív tréningprogram hatékonyságát és a szívbe helyezett eszköz mozgásérzékelő rendszerének minőségi paramétereit, ezek stabilizálódásának dinamikáját. A bíráló megítélése szerint az elvégzett vizsgálatok metodikai magas színvonala és az általuk feltárt összefüggések klinikai jelentősége alapján mindössze ezek, önmagukban messze kimerítik a doktori művel szemben támasztott, magas igényű, a tudományos fejlődés szempontjából jelentős kérdés vizsgálatával kapcsolatos elvárást.

A vizsgálatok során megerősített és a disszertációban bemutatott fő megállapítások:

1. Az elektródaszétválással járó elektródasérülés korábban ismeretlen elektrodahiba a műtétet igénylő esetek akár 20 százalékáért felelőssé tehető. Kialakulásával kapcsolatos kockázati faktorok függetlenek a korábban leírt tényezőktől. Az elektródaszétválást jellemzően késői megjelenés és a trikuszipidális billentyű közeli elhelyezkedés jellemzi.
2. A három elektródás kardiális reszinkronizációs defibrillátor készülékek esetében az ismételt műtétet igénylő komplikációk magasabb számban, évi akár 12%-ban is előfordulnak, míg ez az egy vagy kétüregi ingerlést végző készülékek esetében 4.1-



- 4.9%. A gyakoribb komplikáció előfordulása döntő részben az elektródákkal, elsődlegesen a bal kamrai elektródával összefüggő szövődmények következménye.
3. Nemzetközi multicentrikus vizsgálatban igazolta a Micra kapszulapacemaker alkalmazásának hatékonyságát és biztonságosságát. Ennek során a historikus kontrollhoz képest felére csökkent a szövődmények gyakorisága. Ennek hátterében elsősorban az elektróda kimozdulás miatti ismételt sebészi beavatkozások számának jelentős csökkenése áll.
 4. Részt vett a Micra pacemaker beültetési technikájának és az implantörök képzését célzó tréningprogram kidolgozásában. Igazolta, hogy a külső helyszínen és a helyben végzett felkészítő program hasonló biztonságossággal alkalmazható az új beültető orvosok esetén.
 5. Igazolta, hogy a szívbe ültetett Micra pacemaker is képes a beteg mozgásának észlelésére és ezzel frekvenciaadaptív szívingerlési mód folytatására. Kimutatta, hogy az akcelerométer egyes vektorainak egyéni beállítása a frekvenciaválasz pontosabb beállítását teszi lehetővé a gyári beállításokhoz képest. Megfigyelte, hogy ez a jelenség dinamikus változást mutat az implantációt követő 3 hónapon belül. Később a paraméterek stabilizálódása figyelhető meg.

Kérdések

1. A képkötő vizsgálatok végzése hagyományos pacemaker beültetésen átesett betegekben elsősorban a generátorok és elektródarendszerek MR kondicionáltságban, MR kompatibilitásban tapasztalható különbségei miatt komoly gyakorlati problémát jelentenek. Jelent-e a Micra implantációt követően végzett MR vizsgálat eszközkimozdulási vagy eszközprogramozási rizikót? Az in situ pacemaker okoz-e és ha igen milyen mértékű MR artefaktot, akadályozza-e a kardiális MRI vizsgálatok elvégzését, illetve befolyásolja-e értékelhetőségét? Jelent-e az eszköz házzal kapcsolatos artefakt problémát CT koronária angiográfia során? Mellkasi, mediasztinális onkológiai radioterápia során a generátor a magas energiájú besugárzási zónába eshet. Jelent-e ez pacemaker működési zavar kockázatot?
2. A leadless pacemaker jobb kamra szeptális pozíciójú implantációja és a készülék kialakítása alapvetően együregi ingerlés kivitelezésére teszi alkalmassá. A pitvar-kamrai szekvenciális kontrakció elvesztése megtartott sinus funkció és pitvari kontraktilitás mellett egyértelmű hátrányt jelent. Az intracardiális elhelyezés milyen alternatív lehetőségeket nyújt a pitvari működés detekciójára és ezáltal AV szekvenciális ingerlés implementációjához?



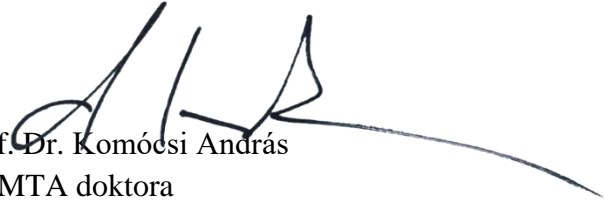
Összefoglalás

A disszertáció jó stílusban, nagy gondossággal, szövegezésében szinte hibátlanul készült el. Összefoglalva Dr. Duray Gábor egy releváns, nagy klinikai jelentőséggel bíró témakört vizsgál jól megtervezett, és mintaszerűen kivitelezett klinikai vizsgálatok keretében. Célkitűzéseit világosan fogalmazza meg, eredményeit jól helyezi el az irodalomban eddig publikált ismeretek között.

A dolgozat mind tartalmi, mind formai szempontból megfelel az MTA doktori dolgozatok iránt támasztott követelményeknek. A dolgozatról és a saját közlemények irodalmi hivatkozásaiból egyértelműen kiderül, hogy a disszertáció magas színvonalú, saját munkán alapul.

A bemutatott kutatások jelentősen hozzájárultak az eszközös aritmológia fejlődéséhez, és az ritmusszabályzó eszközök beültetésével járó terápiás lehetőségek limitációinak jobb megértéséhez.

Mindezekre és a megfelelő publikációs tevékenységre alapozva javaslom, a disszertáció nyilvános vitára történő bocsátását és sikeres védelem esetén támogatom az MTA doktora cím megítélését.


Prof. Dr. Komócsi András
Az MTA doktora
Pécsi Tudományegyetem

Pécs, 2022. 06. 22.