

Pacing Gastrico.

Una nuova frontiera nel trattamento dell'obesità grave



Ann. Ital. Chir., 2005; 76: 445-453

Giorgio Gaggiotti*, Fabio Di Matteo**, Cristina Sirolla***

*Responsabile del Centro di Riferimento Regionale Chirurgia dell'Obesità Grave INRCA-IRCCS di Ancona; **Clinica Chirurgica I° (Direttore: Prof. V. Saba), Università Politecnica delle Marche; ***Centro di Biometria e Statistica Sanitaria INRCA-IRCCS di Ancona

Bariatric Pacing. A new frontier for the treatment of severe obesity

A new bariatric procedure, gastric myo-electrical stimulation, has been developed.

The Implantable Gastric Stimulator (IGS©) induces satiety while avoiding the morbidity and mortality of the common restrictive malabsorptive or combination restrictive or malabsorptive procedure.

The procedure does not alter normal anatomy. Advantages of IGS therapy are simplicity, a more rapid procedure, a safer procedure and a lack of nutritional side effects associated with some bariatric operation.

The device consists of a stimulation lead implanted in the gastric wall, connected to an electronic pulse generator (Transcend® IGS®, Transneuronix Inc, Mt. Arlington, NJ, SA) implanted subcutaneously into the abdominal wall.

The lead is implanted by laparoscopy into the muscular layer of the lesser curvature of the stomach at the end of the pes anserinus area.

The generator is connected (proper connection, was confirmed via radio frequency programming), and implanted subcutaneously.

The mechanism of action of the IGS therapy requires a concomitant program of diet and lifestyle modifications in order to optimise the results.

KEY WORDS: Electrical stimulation, Electroacupuncture, Gastrointestinal motility, Gastrointestinal pacing, Myoelectrical activity, Pacemaker.

La stimolazione elettrica gastrica viene clinicamente utilizzata nella gastroparesi cronica refrattaria per turbe motorie dovute ad attività mioelettrica anomala. Essa si realizza con l'impianto di un neurostimolatore gastrico nella sede del pace-maker fisiologico ed ha la funzione, clinicamente provata, di favorire la peristalsi, potenziando le normali onde di contrazione gastrica.

Il Pacing Gastrico consiste in una cronica stimolazione elettrica ad alta frequenza della parete gastrica e rappresenta una terapia innovativa per il trattamento chirurgico dell'Obesità. Lo scopo è di determinare un aumento del senso di sazietà ed una riduzione dell'introito di cibo. La stimolazione elettrica è realizzata utilizzando il sistema di Stimolazione Gastrica Impiantabile (IGS: -Transcend™, Transneuronix).

Principi anatomo-fisiologici

Da un punto di vista anatomico, la parete dello stomaco ha una struttura a strati ¹:

a) *strato mucoso* costituito dall'epitelio, dalla lamina propria e dalla muscolaris mucosae;

b) *strato sotto-mucoso*;

c) *strato muscolare* costituito a sua volta da

– uno strato longitudinale esterno sottile e concentrato soprattutto lungo la piccola, la grande curva e l'area pilorica;

– strato circolare medio maggiormente sviluppato rispetto allo strato longitudinale e localizzato soprattutto a livello antrale e pilorico

– strato obliquo interno molto sottile e presente quasi esclusivamente nelle parete anteriore e posteriore del corpo.

La muscolatura della parete aumenta di spessore andando dal fondo verso il piloro.

L'attività della muscolatura gastrica è responsabile sia del rimescolamento del contenuto del lume, sia dell'attività propulsiva che fa progredire il contenuto gastrico verso il duodeno e l'intestino tenue;

d) *strato sieroso*.

Per la corrispondenza: Dr. Giorgio Gaggiotti, Università Politecnica delle Marche, INRCA-IRCCS, Centro di riferimento per la Chirurgia dell'Obesità Grave, V. Veneto 8, 60100 Ancona (e-mail: g.gaggiotti@inrca.it)

All'interno degli strati della parete gastrica sono presenti due plessi nervosi autonomi che formano il cosiddetto sistema nervoso enterico. Esso, costituito principalmente dal plesso sottomucoso di Meissner e dal plesso mioenterico di Auerbach, è situato tra strato muscolare circolare e longitudinale. Questi due plessi sono costituiti da numerosi gangli nervosi con neuroni sensoriali, effettori ed interneuroni connessi tra loro da strati sottili di fibre amieliniche. I neuroni del plesso mioenterico di Auerbach sono in stretto rapporto con le cellule interstiziali del Cajal che hanno caratteristiche tipiche sia dei fibroblasti che delle cellule muscolari lisce.

Queste cellule, che come loro caratteristica hanno un potenziale elettrico a riposo di -50 mV, si depolarizzano in modo intrinseco utilizzando i canali del sodio e del calcio.

Le cellule del Cajal sono raggruppate soprattutto a livello della metà del corpo dello stomaco lungo la grande curva e danno luogo al pacemaker gastrico naturale.

In questa sede origina l'attività elettrica che determina i movimenti peristaltici dello stomaco. Le contrazioni gastriche aumentano sia in forza che in velocità mano a mano che ci si avvicina alla giunzione gastro duodenale per una maggiore rappresentazione della massa muscolare. La regione pacemaker è tale perché è quella che genera attività intrinseca alla frequenza maggiore. Il fondo gastrico è elettricamente silente.

Dalla sede del pacemaker naturale origina un'onda elettrica lenta (*slow wave*) che determina una contrazione delle cellule muscolari lisce circolari e longitudinali dello stomaco. Le onde lente si formano ad intervalli regolari con o senza conseguente contrazione gastrica. L'onda lenta dello stomaco ha un aspetto trifasico (*spike - plateau - ripolarizzazione*).

Le onde lente si propagano in senso distale lungo la parete gastrica verso il piloro in forma di bande anulari di depolarizzazione.

Le cellule muscolari gastriche hanno due tipi di soglia, la prima è detta Soglia Meccanica e l'altra Soglia Elettrica. Quando la depolarizzazione, indotta dalla propagazione delle onde lente, raggiunge la soglia meccanica la cellula muscolare inizia la contrazione, quando invece si raggiunge la soglia elettrica la cellula risponde formando gli "Spike" in corrispondenza dei quali la forza di contrazione è maggiore.

Ogni ciclo mioelettrico gastrico richiede circa 20 sec. per giungere al piloro e, in condizioni di digiuno, la frequenza delle contrazioni gastriche post-pandriale è di circa 3 al minuto (nel duodeno sono 12 al minuto).

Un'adeguata motilità peristaltica gastrica dipende quindi da un'attività elettrica intrinseca della parete gastrica che origina dal pacemaker naturale².

La motilità gastrica è differente nelle condizioni di alimentazione e di digiuno.

Il cibo, una volta entrato nello stomaco, si dispone a strati in base alla densità e vi permane non mescolato per circa un'ora. Il fondo e il corpo possono subire aumenti di

volumi fino a 1,5 litri senza aumenti delle pressioni intragastriche significativi. Questo fenomeno è chiamato *accomodamento* ed è regolato da numerosi meccanismi sia nervosi che umorali. Il cibo, arrivato nello stomaco, stimola i recettori fundici di tensione (meccanocettori) inducendo il riflesso vagale dell'accomodamento: l'impulso nervoso arriva a livello del nucleo del tratto che risponde inibendo l'attività vagale efferente con una conseguente riduzione del tono e un rilasciamento della regione fundica. L'ossido nitrico è anche coinvolto nell'accomodamento e viene liberato a seguito dell'attivazione di riflessi locali gastrici indotti dalla presenza di cibo. Questo meccanismo è molto importante ed è uno dei tanti fattori che regolano la quantità di cibo che può essere ingerita. Infatti una elevata capacità di accomodamento permette un introito maggiore di cibo prima che insorga il senso di fame. Si è notato, come dimostrazione di quanto detto, che molti pazienti dispeptici hanno un alterato meccanismo di accomodamento. Uno dei tanti meccanismi con cui agisce l'IGS sta proprio nella capacità di modificare l'accomodamento gastrico. Infatti, in studi fatti su cani si è dimostrato che il volume gastrico aumenta con l'attivazione del IGS e quindi la capacità accomodativa diminuisce in quanto si raggiunge prima il volume soglia in cui si genera la sensazione di fame.

Il rimescolamento gastrico inizia con delle contrazioni gastriche che originano a metà del corpo e si dirigono verso il piloro. La repentina chiusura del piloro e la contrazione dell'antro (contrazione sistolica dell'antro) spingono immediatamente indietro il contenuto gastrico (fenomeno di "retropulsione") determinando il rimescolamento del contenuto antrale con le secrezioni gastriche. Al rimescolamento segue lo svuotamento gastrico per il contemporaneo rilasciamento del piloro in coincidenza con le contrazioni gastriche.

Nel digiuno si possono distinguere 3 fasi:

– 1° fase di immobilità elettrica e motoria per circa 40-60 minuti;

– 2° fase di intensa attività elettrica e motoria che dura circa 10-12 minuti;

– 3° fase caratterizzata da regolari contrazioni ritmiche ogni 3 minuti.

In condizioni di digiuno lo stomaco si contrae alla sua massima frequenza di 3 cicli/minuto (cpm).

Lo svuotamento del contenuto gastrico è regolato anche da meccanismi nervosi e umorali che originano dal duodeno. La mucosa duodenale è dotata di recettori sensibili all'acidità, alla pressione osmotica e al contenuto lipidico. La velocità di svuotamento gastrico è ridotta in presenza, di acidi grassi, di mono e trigliceridi, di Colecistochinina di Peptide inibitorio gastrico, soluzioni ipertoniche secrezione di Peptide non identificato, aminoacidi e peptidi (secrezione di Gastrina da parte delle cellule G dell'antro gastrico e duodeno). Un pH inferiore a 3,5 del chimo determina la secrezione duodenale di Secretina che stimola la produzione di bicarbonati a livello pancreatico e riduce la velocità di svuotamento gastrico per inibizione delle contrazioni antrali.

Svuotamento gastrico e sua correlazione con l'obesità

Lo svuotamento gastrico gioca un ruolo importante nella regolazione della introduzione del cibo^{3,4}. Studi clinici e sperimentali dimostrano che la distensione gastrica agisce come segnale di sazietà tramite l'attivazione di recettori di tensione, mentre il rapido svuotamento gastrico, come osservato negli animali con lesioni nella regione ipotalamica del cervello⁵, è strettamente correlato ad un eccesso di alimentazione ed obesità. In uno studio su 77 soggetti (46 obesi e 31 di peso normale) Wright et al.⁶ hanno dimostrato che i soggetti obesi hanno uno svuotamento gastrico più rapido. È stato anche dimostrato che molti peptidi, inclusi la colecistochinina (CCK) e la Corticotropin releasing factor (CRF) riducono il tempo di svuotamento gastrico ed aumentano il senso di fame⁶.

Sviluppo ed evoluzione del Pacing Gastrico per il trattamento dell'obesità

Nel 1992 Valerio Cigaina ipotizza la stimolazione gastrica come metodo per ottenere un calo di peso nei pazienti affetti da Obesità. I presupposti erano di causare, attraverso impulsi elettrici esogeni, un'anormalità della attività elettrica e motoria gastrica con senso di sazietà precoce e ridotta introduzione di cibo. I primi studi furono condotti su maiali di 2-3 giorni di età.

Gli animali furono divisi in tre gruppi ciascuno composto da 3 maiali^{27,28}.

Il primo gruppo di animali non fu sottoposto ad alcun impianto e fu considerato gruppo di controllo.

Negli animali del secondo gruppo e del terzo gruppo vennero impiantati elettrodi nello strato muscolare dell'antro distale (pacing gastrico retrogrado). I maiali che appartenevano al secondo gruppo furono sottoposti ad una stimolazione elettrica di 100 hertz (Hz) per una durata di 8 mesi. I maiali che appartenevano al terzo gruppo furono sottoposti ad una stimolazione elettrica di 5 hertz (Hz) per 3 mesi.

Come previsto, i maiali nel gruppo di controllo progressivamente aumentarono di peso e di introduzione di cibo. Nelle prime 12 settimane dello studio, non ci furono differenze fra l'introduzione di cibo ed il peso fra gli animali del gruppo di controllo e quelli del secondo e terzo gruppo.

Dopo 13 settimane, gli animali soggetti alla stimolazione di 100 Hz (stimolazione ad alta frequenza), iniziarono ad introdurre una minor di cibo ed evidenziarono una minor crescita di peso rispetto al gruppo di controllo. Dopo 8 mesi gli stessi animali pesavano il 10,5% in meno rispetto al gruppo di controllo e la quantità di cibo introdotto era 12,8% inferiore.

I risultati ottenuti in questo studio sperimentale dimostrano che la cronica stimolazione mio-elettrica gastrica

determina una riduzione dell'introito di cibo ed un calo di peso.

Il primo impianto di Pacing Gastrico è stato eseguito da Cigaina, nel 1995 in una donna di 23 anni del peso di 149 Kg (BMI 52.5)^{29,30}. La paziente è stata seguita nel tempo e dopo 7 anni di trattamento ha avuto una riduzione del BMI da 52 a 31.

Lo stesso autore nel 1995 ha eseguito il primo studio clinico pilota impiantando l'IGS a funzionamento bipolare, cioè con due elettrodi impiantati a livello della sierosa gastrica, su 4 donne con un BMI di 40 o più, con un controllo clinico per 40 mesi^{31,32}. I risultati furono soddisfacenti: a 40 mesi dall'impianto una paziente perse 32 Kg ed una seconda 62 Kg.

Nelle altre due pazienti si è verificato un malfunzionamento dell'elettrocatterete (lead) e a 40 mesi dall'impianto non avevano avuto alcuna perdita di peso significativa.

Il malfunzionamento dell'elettrocatterete ha permesso al Pacing gastrico di agire solo in forma unipolare. L'autore conclude, quindi, che per ottenere risultati è necessaria una stimolazione bipolare.

Nel 1998 viene eseguito un secondo studio pilota per studiare la sicurezza e l'efficacia di un stimolatore gastrico impiantabile di prima generazione (Prelude%, Transneuronix)³²⁻³⁴. Vengono sottoposti ad impianto di Pacing Gastrico 10 pazienti con BMI superiore a 40 ed una storia di insuccessi dietetici. Il Pacing è stato attivato 30 giorni dopo l'impianto e a tutti i pazienti è stato permesso di assumere senza limiti tre pasti al giorno e di evitare di mangiare tra i pasti. I pazienti sono stati seguiti ad intervalli mensili. Lo stimolatore è stato interrogato per mezzo di un telemetro transcutaneo a radiofrequenza che permette il collegamento tra il pace maker impiantato ed un programma computerizzato.

La riduzione dell'eccesso di peso perso (EWL) è stata in media del 25% e si è mantenuta nei successivi 5 anni. Non ci sono state complicanze nel malfunzionamento del sistema impiantato. Lo studio ha dimostrato l'efficacia e la sicurezza del trattamento.

Nel 2000 inizia l'applicazione clinica del Sistema di stimolazione gastrica di seconda generazione IGS - Transcend™, Transneuronix modello 2000.

Caratteristiche tecniche del Pacing gastrico

Il Sistema gastrico impiantabile IGS - Transcend™, Transneuronix modello 2000 (Fig. 1), è costituito da un elettrocatterete bipolare connesso ad un pacemaker dotato di una batteria e di un microchip che emette impulsi in radio-frequenza.

Il pacemaker (stimolatore o pacer) è un generatore bipolare di impulsi elettrici, ha le dimensioni di un orologio da taschino (alto 47 mm, largo 53 mm ed uno spessore di 10,3 mm e pesa 55 grammi).

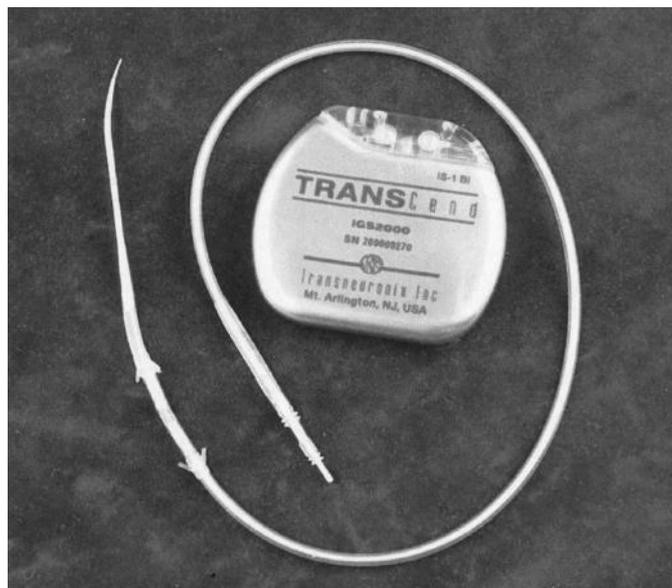


Fig. 1: Il Pace Maker Gastrico (IGS) è formato da due componenti:
A) Un elettrocatteter bipolare costituito da due elettrodi di Platino-Iridio.
B) Un Pace Maker costituito da una Batteria ed un microchip che emettono impulsi in raduifrequenza.

L'elettrocatteter (Lead) (diametro 3 mm e lunghezza di 38,5 cm), è costituito da un filo elettrico isolato con due elettrodi di Platino-Iridio situati in prossimità di una capo. Gli elettrodi vengono collocati tra i muscoli della parete dello stomaco.

Il pace maker viene impiantato nel sottocute e comunica con l'unità di programmazione costituita da un programmatore (una persona), un computer standard collegato ad un rilevatore (Wand) (Fig. 2). Il collegamento è digitale a radio frequenza. Con uno specifico software l'IGS può essere facilmente interrogato o programmato.

L'IGS rilascia una corrente costante ad alta frequenza di impulsi e ha i seguenti parametri programmabili:

a) *Parametri elettrici*

Intensità dell'impulso (Pulse Amplitude): indica il livello

di amperaggio raggiunta da un singolo impulso (range da 0 a > 12 mA- milliampere).

Durata dell'impulso: (Pulse Width) indica la durata del singolo stimolo elettrico (range da 104 a 650 msec).

Limiti del voltaggio (Voltage limit) del IGS (range da 2.9 a 12.8 Volts).

b) *Parametri legati al tempo*

Velocità della raffica (Burst Rate): corrisponde al numero di impulsi rilasciati con un Burst per ogni secondo. (Burst corrisponde ad una rapida sequenza di stimoli) range: da 5 a 100 Hertz (Hz). Es: Burst Rate di 40 Hz/sec equivale a 40 impulsi ogni secondo.

Durata della raffica ON: range da 0.5 a 20 secondi.

Durata della pausa OFF: range da 5 a 40 secondi.

Inizio e Fine trattamento: continuo o programmabile per periodi della giornata.

La durata della batteria al litio del pace maker varia in funzione dei parametri programmati e si riduce aumentando l'intensità dell'impulso, la durata dell'impulso, la velocità e la durata della raffica e la modalità temporale del trattamento (continuo o per periodi orari). Con i valori detti nominali, cioè già programmati nel software la durata è di circa 53 mesi.

c) *Parametri nominali*

Ampiezza impulso 6.0 mA. - Durata impulso 208 msec.

- Velocità raffica 40Hz. - Durata raffica 3 sec. - Pausa

raffica 2 sec. - Limite voltaggio 8.2 V. - Inizio e fine

trattamento di tipo continuo.

Modalità di impianto del pacing gastrico

Il sistema di elettrostimolazione gastrica IGS - Transcend™, Transneuronix modello 2000 viene impiantato mediante una procedura microinvasiva laparoscopica utilizzando 3 o 4 trocar di accesso⁴⁴. Sulla guida di un apposito ago in acciaio inossidabile, la parte dell'elettrocatteter che include i due elettrodi e che è lunga circa 2 cm, viene posizionata nello strato sieroso muscolare della parete anteriore dello stomaco normalmente a livello

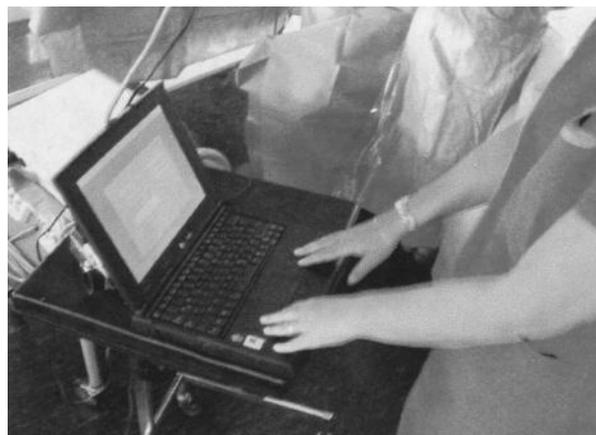


Fig. 2: L'IGS comunica con l'unità di programmazione (programmatore + computer), in modo non invasivo, tramite un collegamento digitale a radiofrequenza.

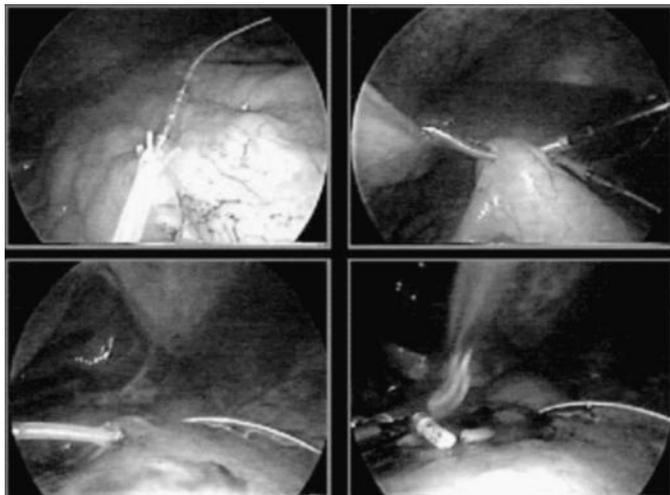


Fig. 3.

dell'antro, lungo il versante della piccola curva in prossimità delle terminazioni gastriche vagali che determinano la zona detta a zampa d'oca a 5-6 cm dal piloro (Fig. 3). La parte dell'elettrocateretere subito a monte del tratto intra parietale è dotata di due piccole ali di ancoraggio in silicone che vengono utilizzate per la sua fissazione allo stomaco con due punti di sutura di filo non riassorbibile. All'estremità distale dell'elettrocateretere connessa all'ago si appoggiano due clips metalliche e quindi si seziona a valle per rimuovere l'ago guida. Questa procedura di fissaggio è essenziale per evitare il dislocamento dell'elettrocateretere rilevato in passato. Dopo aver fatto fuoriuscire l'elettrocateretere dall'addome attraverso la sede di uno dei trocars, normalmente quello situato nel quadrante addominale superiore esterno sinistro, viene preparata nella stessa sede una tasca sopra fasciale. Il pace maker prima di venire alloggiato nella tasca, viene connesso all'elettrocateretere e quindi, mediante l'apposito rilevatore (Wand) viene confermato per radiofrequenza il corretto funzionamento rilevando l'impedenza dell'intero sistema che deve essere compresa tra i 300-1200 ohms. Il pace maker viene poi fissato alla fascia muscolare con 2 punti di sutura non riassorbibili in modo da mantenere una idonea posizione per i successivi rilievi.

Normalmente il sistema IGS viene attivato telemetricamente circa 15 giorni dopo, quando il trauma muscolare della parete gastrica è sicuramente guarito. La durata complessiva dell'intervento di impianto è di circa 1 ora. La maggior parte dei pazienti può essere già dimessa il giorno seguente l'intervento. È importante sottolineare che nel corso dell'intervento, una volta introdotto l'ago guida e l'elettrocateretere ad esso connesso, è indispensabile eseguire un'endoscopia gastrica intraoperatoria per verificare che gli elettrodi siano in posizione intraparietale e non intracavitaria. In caso di errato posizionamento intracavitario l'elettrocateretere deve essere riposizionato in una sede adiacente. L'esame gastro-

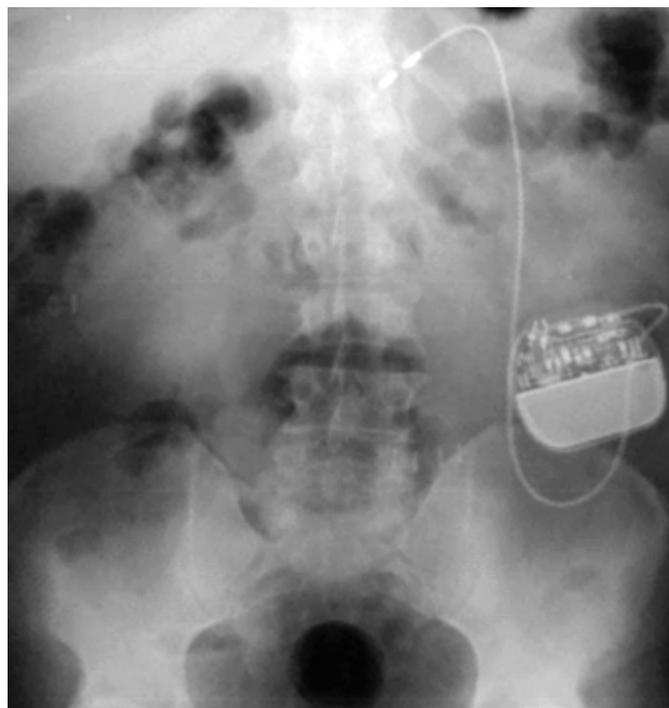


Fig. 4.

scopico ha lo scopo anche di valutare la distanza dell'elettrocateretere dal cardias ed dal piloro (di solito circa 6 cm.). Uno studio radiologico post-operatorio conferma la corretta posizione del elettrocateretere e del pacemaker (Fig. 4).

Studi Clinici

Dal 2000 sia in Europa che negli Stati Uniti iniziano studi clinici³⁵⁻³⁷ che utilizzano il sistema di stimolazio-

ne gastrica di seconda generazione IGS -Transcend™, Transneuronix modello 2000 con risultati tra loro sovrapponibili.

STUDIO MULTICENTRICO EUROPEO. (MARZO 2000 - OTTOBRE 2001) ³⁸.

Allo studio hanno partecipato 47 pazienti obesi con BMI medio di 44.2, peso medio di 120.5 Kg. Il sistema IGS è stato attivato dopo 30 giorni dall'impianto. Non ci sono state restrizioni dietetiche. A 30 mesi di follow up si è avuta una di %EWL pari al 27.1%.

TABELLA I – Risultati studio multicentrico: Media % dell'eccesso di peso perso(% EWL)± SE

Mesi	6	12	18	24	30
N. paz	40	30	19	10	8
% EWL	12.5±2.1	18.3±3.0	23.2±4.4	24.1±6.6	27.1±8.3

STUDIO MULTICENTRICO EUROPEO APERTO PROSPETTICO LOSS (LAPAROSCOPIC OBESITY STIMULATION SURVEY) (GENNAIO 2002 - DICEMBRE 2003) ^{39,40}.

Allo studio partecipano 11 centri designati. Sono stati reclutati 69 pazienti obesi con BMI medio di 41, un peso medio di 114.9.

I risultati sul calo di peso a 15 mesi dall'impianto sono pari ad una riduzione media dell'EWL del 24%.

TABELLA II – Risultati LOSS: Media % dell'eccesso di peso perso (EWL)-(± SD errore %)

Mesi	1	2	4	8	12	15
N. paz.	65	60	58	46	35	15
% EWL	-8.5	-12.9	-17.9	-19.8	-20	-24
σ _M	± 1,0	± 1,3	± 1,9	± 2,3	± 2,6	± 4,6

GRUPPO DI STUDIO ITALIANO IGS (GENNAIO 2002 - MAGGIO 2005).

È uno studio multicentrico in cui sono stati reclutati 48 pazienti (Ancona 14, Bolzano 2, Torino 11, Vicenza 20, Petrata 1), 31 maschi e 17 femmine, con un BMI medio di 41,5 e peso medio 118 kg. È stata calcolata la % EWL per un periodo di follow-up di 24 mesi. I risultati sul calo di peso a 24 mesi dall'impianto sono pari ad una riduzione media dell'EWL del 25,7% (Tab. III).

TABELLA III – Risultati gruppo di studio italiano IGS. Media del % EWL ± D.S.

Mesi	1	3	6	12	18	24
N. paz.	47	43	36	28	22	12
% EWL	-11.1	-17.7	-21.9	-24.5	-21.1	-25.7
D.S.	± 7,8	± 12,7	± 16,3	± 19,4	± 20,4	± 18,0

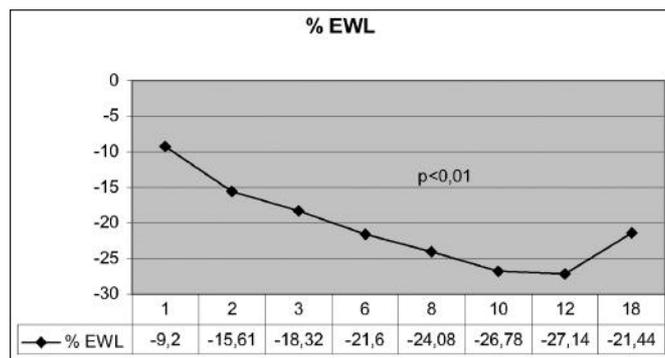


Fig. 5.

Su tali dati è stata applicata l'analisi della varianza per misure ripetute che ha dimostrato una riduzione della % EWL statisticamente significativa ($p < 0,01$) fino a 18 mesi con un plateau a 10-12 mesi dall'impianto (Fig. 5). Dal giugno 2002 al febbraio 2005 presso il nostro Istituto, che partecipa al protocollo di studio europeo LOSS, sono stati sottoposti a terapia con IGS -Transcend™, 14 pazienti obesi (9f - 5m) con età media di 36.14 anni (22-54), BMI medio 40.3 (34.2-46.3), % EP medio di 78,95 (53.7-103.6). Nessun paziente era binge eater. L'IGS è stata attivata 14 giorni dopo l'impianto. A tutti i pazienti è stato suggerito uno schema dietetico di 1100 Kcal/die ad alto volume (ricco in fibre) con 3 pasti principali e 2 spuntini.

TABELLA IV – Risultati – Ancona (2002-2005): Media % dell'eccesso di peso perso (%EWL)± D.S.

Mesi	1	3	8	12	24
N. paz.	10	8	7	5	3
% EWL	-15.5	-27.6	-32.7	-32.9	-28.5
DS	± 4.8	± 6.6	± 11.1	± 13.8	± 13.5

I risultati ottenuti con questi studi presentati suggeriscono che, come accade anche con altre tecniche chirurgiche restrittive, la terapia con IGS determina una significativa perdita di peso nei primi mesi dopo l'intervento. Successivamente, e questo è specifico per questo tipo di trattamento, l'entità della perdita di peso raggiunge un plateau a circa 10 - 12 mesi dall'impianto, per poi mantenersi costante nei mesi successivi.

I migliori risultati sembra si ottengano nei pazienti con BMI tra 30 e 40 per diminuire progressivamente nei pazienti con Obesità più grave (BMI > 45).

Negli Stati Uniti il primo studio clinico denominato 0-01, è iniziato nel febbraio 2000, ed era multicentrico, randomizzato, controllato, doppio cieco ⁴¹⁻⁴³.

Sono stati selezionati 103 pazienti ed il sistema IGS è stato applicato per via laparoscopica in 100. Un mese dopo l'inserzione i pazienti sono stati randomizzati in due gruppi ed in uno solo è stato attivato il pacing. Dopo 7 mesi anche nell'altro gruppo è stato attivato il

pacings. I parametri utilizzati per l'attivazione erano uguali per tutti i pazienti. I pazienti sono stati seguiti clinicamente ogni mese per 24 mesi.

Sebbene lo studio abbia confermato la sicurezza della procedura, i risultati sono stati inconsistenti. I risultati preliminari hanno dimostrato che non c'è differenza nella perdita di peso tra i pazienti trattati con placebo (off per 7 mesi) e quelli trattati. Alcuni pazienti hanno avuto un buon risultato (n.23) con una perdita di peso medio a 13 mesi di 13.6 Kg (10%) mentre altri hanno fallito. I risultati ottenuti sono inferiori a quelli degli studi europei. Anche se le ragioni di queste differenze non sono note, possono essere ipotizzate alcune spiegazioni. Lo studio non prevedeva alcun controllo alimentare né supporto comportamentale, fattori che sono risultati fondamentali per ogni programma terapeutico di perdita di peso: inoltre, i pazienti hanno ricevuto tutti la stessa stimolazione e solo dopo 10 mesi sono stati effettuati piccoli cambiamenti. L'ampiezza dell'onda è stata di 6 milliampere (mA) mentre in Europa è stata di 10 mA ed è risultata più efficace.

Meccanismo d'azione del pacing gastrico

Le modalità attraverso le quali la stimolazione elettrica gastrica può indurre una diminuzione del senso di fame, aumento del senso di sazietà e un calo di peso corporeo sono ancora da definire.

Si possono ipotizzare tre meccanismi:

a) MECCANICO

Con l'attivazione del sistema di stimolazione gastrica (pacing gastrico) in sede antrale e con una frequenza più elevata (12 cicli/minuto) rispetto al pace maker naturale, l'attività elettrica gastrica non parte più dalla regione fundica della grande curva, ma più distale (meccanismo di Overdrive). Si instaura così un fenomeno elettrico locale simile a quello del meccanismo di rientro cardiaco causato dal ripetitivo impulso di cellule ventricolari malfunzionanti. Questo specifico circuito di rientro si accoppia con una tachiaritmia gastrica con conseguente rallentamento dello svuotamento gastrico al passaggio del cibo. Ne consegue una distensione gastrica che favorisce il precoce senso di sazietà. Anche se il ritardato svuotamento gastrico è stato inizialmente evocato come possibile principale od unico possibile meccanismo di azione del Pacing Gastrico, non è stato confermato in tutti gli studi pubblicati.

b) MECCANISMO ORMONALE

Altri meccanismi potrebbero entrare in azione come effetto della stimolazione elettrica gastrica. In particolare sono stati ipotizzati la produzione di ormoni gastrointestinali. Il Pacing gastrico potrebbe così determinare una risposta sistemica alla sazietà. Le vescicole assonali delle cellule di Dojel 2 della parete gastrica, presenti soprattutto

nell'antra gastrico, ospitano una grande quantità di neuroni digestivi ricchi di neuromodulatori. (es. colesistochinina e somatostatine), gli stessi che si trovano nei nuclei ventro-mediali ipotalamici dei centri della sazietà e della fame.

Recenti studi hanno dimostrato che la stimolazione indotta da IGS determina modificazioni dei livelli basali di Glucagon-like peptide-1 e delle risposte dopo il pasto di Colecistochinina e Somatostatina⁴⁵⁻⁴⁷.

La riduzione della sensazione di fame e l'aumento del senso di sazietà nei pazienti sottoposti a trattamento con IGS, sembra sia legata anche ai livelli circolanti di Grelina.

La Grelina è un ormone oressizzante prodotto dalle cellule delle ghiandole oxintiche dello stomaco ed è il più potente segnale prodotto dal tratto gastro intestinale. Viene secreto nel sangue e raggiunge i centri ipotalamici dove stimola l'introduzione di cibo⁴⁸. I meccanismi d'azione della Grelina sono in stretta correlazione con l'attività vagale. Negli animali la stimolazione elettrica del vago tende a far diminuire i livelli di grelina.

Le concentrazioni plasmatiche di Grelina aumentano nettamente prima di un pasto e si riducono dopo il pasto. Nei pazienti obesi sottoposti a trattamento dietetico è stato dimostrato dopo un certo periodo uno stabile aumento dei livelli di Grelina. Questo dato potrebbe spiegare l'aumento compensatorio di appetito riferito dai pazienti e responsabile in parte dell'insuccesso di tale terapia⁴⁹. In un gruppo di pazienti obesi trattati con IGS, Busetto et al.⁵⁰ hanno evidenziato che non si ha alcuna variazione significativa dei valori serici di Grelina né nella fase preprandiale né in condizioni di digiuno. Ciò potrebbe spiegare la stabile perdita di appetito che si rileva nei pazienti obesi trattati con IGS

c) MECCANISMO NERVOSO

Infine è possibile che il meccanismo d'azione del Pacing Gastrico sia mediato dal sistema autonomo (simpatico e parasimpatico) e centrale. Un recente studio⁵¹ ha dimostrato che lo stimolo indotto dall'IGS produce una risposta vagale con conseguente stimolazione del Nucleo del Tratto Solitario a livello del tronco encefalico. Il nucleo del tratto solitario (NTS) riceve le informazioni che provengono dai recettori primari viscerali, rilevando in particolare lo stato di tensione della muscolatura liscia ed è coinvolto nel controllo riflesso delle funzioni autonome. La stimolazione del NTS determina l'attivazione dei neuroni della sazietà ed una riduzione dell'attività vagale efferente con conseguente diminuzione della attività motoria e del tono gastrico. Queste modificazioni inducono un rilasciamento della muscolatura gastrica con aumento del volume basale a riposo per cui è minore la quantità di cibo introdotta prima che si raggiunga il volume gastrico che induce la sazietà. D'altro canto studi sugli animali (Chen J.-comunicazione personale), hanno anche dimostrato che l'IGS determina un aumento della attività del sistema ortosimpatico con conse-

guente riduzione delle contrazioni antrali. In un altro studio sugli animali Xing et al.⁵², al hanno dimostrato che l'IGS determina un aumento di produzione di ossido nitrico, una molecola gassosa endogena cellulare che agisce come neurotrasmettitore nel sistema nervoso centrale e periferico, determinando una distensione gastrica.

Conclusioni

Il Pacing Gastrico consiste in cronica stimolazione elettrica gastrica e rappresenta una terapia innovativa per il trattamento chirurgico dell'Obesità.

Gli studi finora hanno evidenziato che, tra le tecniche chirurgiche, il Pacing Gastrico realizzato con lo Stimolatore Gastrico Impiantabile IGS[®]—Transcend[™], è sicuramente la meno invasiva e non presenta i rischi di mortalità e morbilità.

I vantaggi di tale tecnica sono la semplicità nell'impianto e il mantenimento della integrità anatomica della via digestiva.

I risultati sino ad ora ottenuti dimostrano che l'impianto di IGS induce una riduzione di peso statisticamente significativa soprattutto nei primi mesi dall'impianto. Dopo circa 8-10 mesi il peso corporeo dei soggetti trattati sembra raggiungere una fase di plateau, sempre inferiore al peso corporeo pre-impianto.

Devono ancora essere definiti in modo adeguato gli appropriati parametri dello stimolo per ogni singolo paziente, la sede ottimale dell'impianto nello stomaco e l'eventuale numero degli elettrocateri da utilizzare.

Ulteriori studi sperimentali sull'animale e ricerche cliniche sull'uomo dovranno meglio chiarire i meccanismi d'azione del Pacing Gastrico e definire le sue corrette indicazioni.

Il Pacing Gastrico ha dato inizio ad un nuovo capitolo di Chirurgia Funzionale per il trattamento dell'Obesità.

Riassunto

Il Pacing Gastrico consiste in una cronica stimolazione elettrica ad alta frequenza della gastrica e rappresenta una terapia innovativa per il trattamento chirurgico dell'Obesità.

Lo scopo è quello di determinare un aumento del senso di sazietà con conseguente riduzione dell'introito di cibo.

La stimolazione elettrica viene realizzata utilizzando il sistema di Stimolazione Gastrica Impiantabile IGS[®] (Transcend[™], Transneuronix).

Il sistema IGS è formato da un elettrocatero con due elettrodi di Platino-Iridio collegato ad un pacemaker dotato di batteria ed un microchip che emettono impulsi in radiofrequenza.

Il pacemaker viene impiantato nel sottocute della parete addominale e comunica con l'unità di programma-

zione (programmatore e computer tramite un collegamento digitale a radiofrequenza).

La procedura viene eseguita per via laparoscopica, è mininvasiva e non altera la normale anatomia. I vantaggi dell'IGS sono la semplicità, la rapidità nell'impianto e la mancanza di effetti collaterali su base nutrizionale che si possono invece verificare con altre tecniche bariatriche.

Il meccanismo d'azione e l'efficacia della terapia con IGS richiedono un contemporaneo programma dietetico e la modifica dello stile di vita allo scopo di ottimizzare i risultati.

Bibliografia

- 1) Berne RM, Levy MN: *Principles of Physiology*. Times Mirror Company, 1995.
- 2) Hasler WL: *The physiology of gastric motility and gastric emptying*. In Yamada T, Alpers DH, Owyang C, Powell DW, Silverstein FE (eds): *Textbook of Gastroenterology*. II ediz., Philadelphia: Lippincott, Williams & Wilkins, 1995; 181-206.
- 3) Wright RA, Krinsky S, Fleeman C et al: *Gastric emptying and obesity*. *Gastroenterology*, 1983; 84:747-51.
- 4) Phillips RJ, Powley TL: *Gastric volume rather than nutrient content inhibits food intake*. *Am J Physiol*, 1996; 271:R766-R779.
- 5) Duggan JP, Booth DA: *Obesity overeating and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions*. *Science* 1986; 231:609-11.
- 6) Wright RA, Krinsky S, Fleeman C et al: *Gastric emptying and obesity*. *Gastroenterology*, 1983; 84: 747-51.
- 7) Abo M, Liang J, Qian LW et al: *Normalization of distention-induced intestinal dysrhythmia with intestinal pacing in dogs*. *Dig Dis Sci*, 2000; 45:129-35.
- 8) Qian LW, Pasricha PJ, Chen JDZ: *Origins and patterns of spontaneous and drug-induced canine gastric myoelectrical dysrhythmia*. *Dig Dis Sci*, 2003; 48:508-15.
- 9) Xing JH, Brody F, Brodsky J, Larive B, Ponsky J, Soffer E: *Gastric electrical stimulation at proximal stomach induces gastric relaxation in dogs*. *Neurogastroenterol Motil*, 2003; 15(1):15-23.
- 10) Chen JD, Qian L, Ouyang H, Yin J: *Gastric electrical stimulation with short pulses reduces vomiting but not dysrhythmias in dogs*. *Gastroenterology*, 2003; 124(2):401-9.
- 11) Eagon JC, Kelly KA: *Effects of gastric pacing on canine gastric motility and emptying*. *Am J Physiol*, 1993; 265:G767-74.
- 12) Lin XM, Peters LJ, Hayes J et al: *Entrainment of segmental small intestinal slow waves with electrical stimulation in dogs*. *Dig Dis Sci*, 2000; 45:652-56.
- 13) Chen JDZ, McCallum RW (eds): *Electrogastrography: Principles and applications*. New York: Raven, 1995.
- 14) Wang ZS, Elsenbruch S, Orr WC, Chen JD: *Detection of gastric slow wave uncoupling from multi-channel electrogram: Validations and applications*. *Neurogastroenterol Motil*, 2003; 15(5):457-65.
- 15) Bortolotti M et al: *The "Electrical Way" to cure Gastroparesis*. *Am J Gastroenterol*, 2002; 97(8):1874-882.

- 16) Jones MP, Maganti K: *A systematic review of surgical therapy for gastroparesis*. Am J Gastroenterol, 2003; 98(10):2122-129.
- 17) Miedema BW, Sarr MG, Kelly KA: *Pacing the human stomach*. Surgery, 1992; 111:143-50.
- 18) McCallum RW, Chen JDZ, Lin ZY et al: *Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis*. Gastroenterology, 1998; 114:456-61.
- 19) Lin ZY, McCallum RW, Schirmer BD et al: *Effects of pacing parameters in the entrainment of gastric slow waves in patients with gastroparesis*. Am J Physiol (Gastrointest Liver Physiol. 37) 1998; 275:G186-191.
- 20) Hocking MP: *Postoperative gastroparesis and tachygastria-response to electrical stimulation and erythromycin*. Surgery, 1993; 114:538-42.
- 21) Qian LW, Lin XM, Chen JDZ: *Normalization of atropine-induced postprandial dysrhythmias with gastric pacing*. Am J Physiol, (Gastrointest Liver Physiol 39) 1999; 276:G387-G392.
- 22) Hocking MP, Vogel SB, Sninsky CA: *Human gastric myoelectrical activity and gastric emptying following gastric surgery and with pacing*. Gastroenterology, 1992; 103:1811-816.
- 23) Familoni BO, Abell TL, Voeller G et al: *Electrical stimulation at a frequency higher than usual rate in human stomach*. Dig Dis Sci, 1997; 42:885-91.
- 24) Chen J, Ouyang H, Wang Z: *Suppression of appetite and gastric contractions with retrograde gastric electrical stimulation at a tachygastrial frequency: A possible therapy for obesity?* (abstr) Digestive Disease Week (DDW), May 2001.
- 25) Ouyang H et al: *Effects of gastric electrical field stimulation with long pulses on gastric emptying in dogs*. Neurogastroenterol Motil, 2003; 15:409-16.
- 26) Quyang H, Yin J, Chen JD: *Therapeutic potential of gastric electrical stimulation for obesity and its possible mechanism: A preliminary canine study*. Dig dis Sci, 2003; 48(4):698-705.
- 27) Cigaina V, Saggiaro A, Rigo V et al: *Long-term effects of gastric pacing to reduce feed intake in swine*. Obes Surg, 1996; 6:250-53.
- 28) Cigaina V: *Gastric peristalsis control by mono situ electrical stimulation: A preliminary study*. Obes Surg, 1996; 6:247-49.
- 29) Cigaina V, Saggiaro A, Pezzangora V: *The long-term effects of gastric pacing on an obese young woman*. Atti del IV° Congresso Nazionale GICO (Gruppo Italiano di Chirurgia dell'Obesità) - Ancona maggio 1996 (abstr 157).
- 30) Cigaina V, Saggiaro A, Pezzangora V: *The long-term effects of gastric pacing on an obese young woman*. Obes Surg, 1996; 6:312-13 (abstr 41).
- 31) Cigaina V, Rigo V, Greenstein RJ: *Gastric myo-electrical pacing as therapy for morbid obesity: Preliminary results*. Obes Surg, 1999; 9:333-34 (abs 33A).
- 32) Cigaina V: *Gastric pacing as therapy for morbid obesity: Preliminary results*. Obes Surg, 2002; 12:12S-16S.
- 33) Cigaina V, Saggiaro A: *Pacing the stomach: Five years experience with an obese patient population*. Gastroenterology 2001.
- 34) Cigaina V, Saggiaro A, Gracco L et al: *Gastric pacemaker to treat morbid obesity: Five year experience*. Obes Surg, 2001; 11:171 (abstr P8).
- 35) D'Argent J: *Gastric electrical stimulation as therapy of morbid obesity: Preliminary results of the French study*. Obes Surg, 2002; 12:21S-25S.
- 36) Cigaina V: *Treatment of Obesity with the Transcend® Implantable Gastric Stimulator: experience in 35 individuals*. Obes Surg, 2004; 14:452 (abstr 7).
- 37) Van Gaal LF, Hubens G, Van de Sompel A, Mertens I, Ruppert M: *Effect of gastric stimulation on class I obese subject. Preliminary report of the low BMI study*. International Journal of Obesity, 2004; 28, ECO Meeting, Prague, S – 160.
- 38) Cigaina V, Dargent J, Belachew M, Melissas J, Miller K, Favretti F, Horber F: *Treatment of obesity with Transcend, Implantable Gastric Stimulator: multicentric study*. Obesity Surgery, 2003; 13:548 (abstr P25).
- 39) Aigner F, Weiss H, De Gheldere C, Favretti F, Gaggiotti G, Himpens Limao J, Scheyer M, Toppino M, Zurmeyer E-L, Bottani B, Perntaler H: *Weight Loss: Transcend® IGS® Therapy for Obesity*. Obesity Surgery 2004; 14:452 (abstr 6).
- 40) De Luca M, Favretti F, Segato G, Aigner F., De Gheldere H., Gaggiotti G, Himpens J, Limao J, Scheyer M, Toppino M, Zurmeyer E.L., Bottani G, Penthaler H: *Transcend Implantable Gastric Stimulator (IGSTM). The European LOSS (Laparoscopic obesity stimulation survey)*. International Journal of Obesity, 2004; 28, ECO Meeting, Prague, S – 180.
- 41) Shikora S: *Operative technique modification improve lead security for the Transcend- Implantable Gastric Stimulator. (IGS)*. (abstr). Obesity Surgery, 2002; 12(4).
- 42) Shikora S et al: *The Implantable Gastric Stimulator (IGS), a laparoscopic procedure for the treatment of obesity: technical issue from a prospective, randomised, placebo-controlled trial* (abstr). American Society for Bariatric Surgery (ASBS), June 2001.
- 43) Shikora SA: *Implantable Gastric Stimulation for the treatment of Severe Obesity*. Obesity Surgery, 2004; 14:545-48.
- 44) Miller KA: *Implantable Electrical Gastric Stimulation to treat morbid obesity in human: Operative technique*. Obesity Surgery, 2002; 12:17S-20S.
- 45) Cigaina V, Hirschberg A: *Gastric pacing and neuroendocrine response: A preliminary report*. Obesity Surgery, 2000; 10:334 (abstr 89).
- 46) Cigaina V, Hirschberg A: *Gastric pacing for Morbid Obesity: Plasma levels of gastrointestinal peptides and leptin*. Obes Res, 2003; 11(12):1456-462.
- 47) Moran TH, McHugh PR: *Cholecystokinin suppresses food intake by inhibiting gastric emptying*. Am J Physiol, 1982; 242:R491-R497.
- 48) Peeters TL: *Central and peripheral mechanisms by which ghrelin regulates gut motility*. J Physiol Pharmacol, 2003; 54(Suppl 4):95-103.
- 49) Cummings DE, Weigle DS, Frayo RS, Breen PA, Ma MK, Dellinger EP, Purnell JQ: *Plasma ghrelin levels after diet-induced weight loss or gastric bypass surgery*. N Engl J Med, 2002; 346:1623-630.
- 50) Busetto L, Pigozzo S, De Luca M, Segato G, Favretti F, Enzi G: *Effects of gastric stimulation on Ghrelin levels. A preliminary report*. ECO Meeting, Prague. International Journal of Obesity, 2004; 53:S – 179.
- 51) Qin C et al: *Effects of Gastric Electric Stimulation on neuronal activity in Nucleus Tractus Solitarii (NTS)*. Gastroenterology, (in press).
- 52) Xing J, Zhu H, Chen J: *Blockade of the Nitergic Neural pathways abolishes the inhibitory effect of gastric electrical stimulation on canine gastric tone* (abstr). Digestive Disease Week (DDW), 2004.

