

12.Marzo

## Stimolazione elettrica non invasiva dello sfintere esofageo inferiore

*Viviamo di stimoli e moriamo senza di essi,  
lentamente, con rabbia e tristezza.*

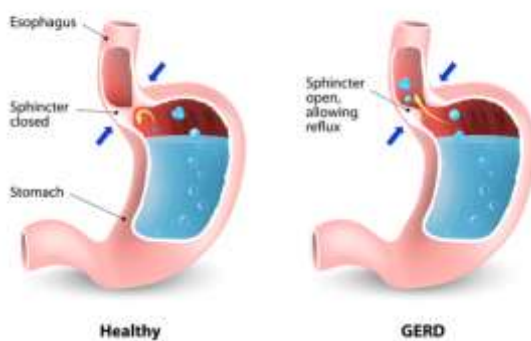
Celeste Holm

La malattia da reflusso gastroesofageo (GERD) è un comune disturbo gastrointestinale (GI) che mostra una prevalenza mondiale di circa l'8-33%

*Dent J et al. [Epidemiology of gastro-oesophageal reflux disease: a systematic review. Gut. 2005 May;54\(5\):710-7.](#)*

È caratterizzata dal contenuto di acido gastrico che scorre in modo anomalo nell'esofago, principalmente a causa del rilassamento transitorio dello sfintere dell'esofago inferiore (LES)

### Gastroesophageal reflux disease



L'esposizione a lungo termine all'acido gastrico irrita l'esofago, inducendo sintomi di dolore toracico, infiammazione cronica e ulcerazione e può portare a gravi complicazioni tra cui stenosi esofagee, esofago di Barrett e persino cancro all'esofago

La terapia farmacologica, come gli inibitori della pompa protonica, viene utilizzata principalmente nelle cliniche per mitigare i sintomi indotti dall'acido inibendo la secrezione acida gastrica. Tuttavia, un ampio gruppo di pazienti con GERD soffre ancora di sintomi ricorrenti a causa della scarsa aderenza al farmaco e cercherà interventi chirurgici come alternativa. La fundoplicatio è una tipica procedura chirurgica per il trattamento della GERD in cui il fondo viene piegato e cucito attorno al LES per rafforzare passivamente la sua funzione di barriera

*Vakil N et al. [Clinical effectiveness of laparoscopic fundoplication in a U.S. community. Am J Med. 2003 Jan;114\(1\):1-5.](#)*

Un'altra strategia simile senza modificare la struttura anatomica della giunzione gastroesofagea è l'aumento magnetico dello sfintere, che utilizza un anello di sfere magnetiche per stringere il LES. Nonostante l'efficace controllo dei sintomi, questi aumenti passivi e innaturali del LES possono portare a effetti collaterali indesiderati (p. es., difficoltà di deglutizione, gonfiore addominale e aumento della flatulenza) e potenziali gravi rischi associati agli interventi laparoscopici (p. es., infiammazione, dolore addominale, e sanguinamento)

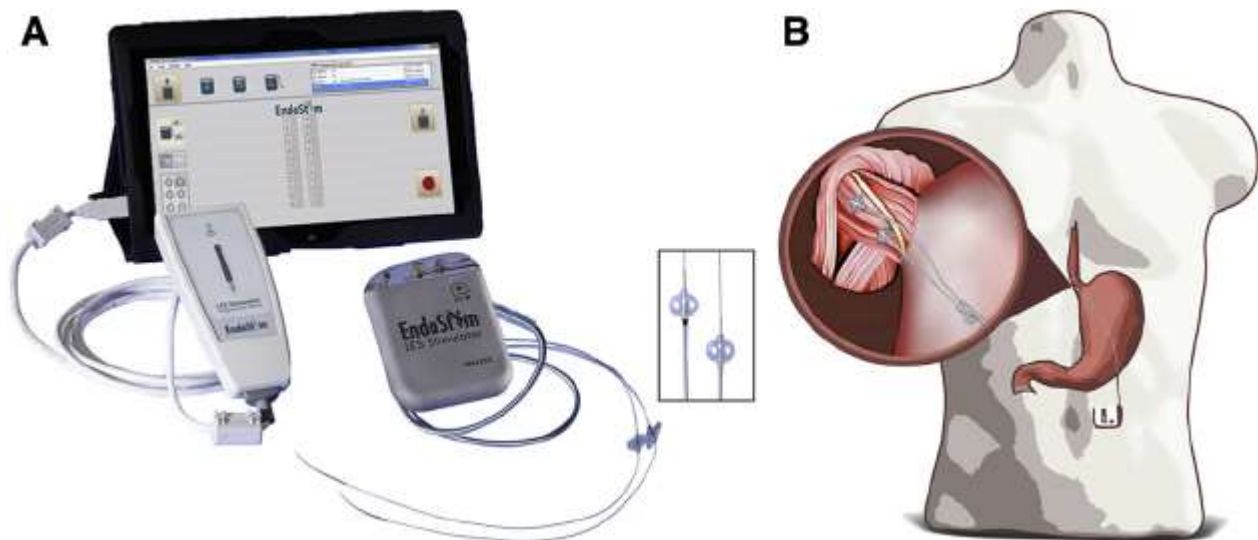
*Benamouzig Ret al. [Association pour la Prévention par l'Aspirine du Cancer Colorectal Study Group \(APACC\). Prevention by daily soluble aspirin of colorectal adenoma recurrence: 4-year results of the APACC randomised trial. Gut. 2012 Feb;61\(2\):255-61.](#)*

La terapia di stimolazione elettrica (EST) è un metodo promettente ed efficace per il trattamento della GERD, che può rispondere alla necessità di un ampio gruppo di pazienti con GERD che soffrono di un inadeguato controllo dei sintomi dei farmaci e si preoccupano dei potenziali rischi degli interventi chirurgici anti-reflusso (funduplicatio) o l'impianto di dispositivi di aumento del LES. Oltre all'aumento passivo del LES, l'EST migliora attivamente i muscoli del LES per aumentare la pressione di chiusura del LES senza influire sul normale rilassamento del LES poiché viene preservata la struttura anatomica della giunzione gastroesofagea.

Kim SE et al . [Electrical stimulation for gastroesophageal reflux disease: current state of the art.](#) *Clin Exp Gastroenterol.* 2016 Jan 14;9:11-9.

Precedenti studi clinici suggeriscono che la stimolazione elettrica intermittente a lungo termine può ripristinare le normali funzioni di barriera del LES e quindi eliminare la MRGE dalla radice. Tuttavia, i dispositivi EST impiantabili convenzionali per il trattamento della MRGE (ad es. EndoStim) condividono le stesse limitazioni e i rischi potenziali associati alla necessità di interventi chirurgici invasivi: impiantare il generatore di impulsi nella cavità addominale, fissare gli elettrodi allo strato muscolare dell'esofago, e rimuovere il sistema EST impiantato dopo il completamento della terapia.

Inoltre, i dispositivi EST impiantabili convenzionali possono causare eventi imprevisti tra cui la stimolazione accidentale dei muscoli addominali o del diaframma, la migrazione dello stimolatore impiantato nello spazio sottocutaneo e lo spostamento degli elettrodi e persino la perforazione dell'elettrodo nell'esofago, che richiederanno ulteriori interventi chirurgici per il riposizionamento.



**A** Programmatore wireless EndoStim, generatore di impulsi impiantabile e cavo di stimolazione bipolare. Il riquadro mostra i 2 elettrodi di stimolazione e la farfalla utilizzata per ancorare l'elettrodo allo sfintere esofageo inferiore.

**B** Impianto del sistema EndoStim in un paziente. Posizione dell'elettrodo e posizione dell'impianto del generatore di impulsi impiantabile (IPG). Gli elettrodi a punto bipolare vengono posizionati anteriormente nell'esofago addominale in una configurazione in linea a 1 cm di distanza. L'elettrocatteter è collegato all'IPG impiantato nella tasca sottocutanea nella parte anteriore dell'addome.

Il pesante onere chirurgico (vale a dire, la chirurgia invasiva) e i rischi potenziali concomitanti impediscono l'implementazione diffusa di sistemi EST impiantabili (vedere i confronti delle terapie GERD nella tabella S1). Nel complesso, con la crescente prevalenza di pazienti con GERD in tutto il mondo, vi è una forte domanda per lo sviluppo di un sistema EST con meno invasività per ridurre

al minimo i rischi indotti dalla chirurgia a cielo aperto e aumentare l'accettazione dell'EST per i pazienti con GERD.

*Ramadi Kbet al. [Electroceuticals in the Gastrointestinal Tract](#). Trends Pharmacol Sci. 2020 Dec;41(12):960-976.*

Il tratto gastrointestinale offre l'opportunità di fornire dispositivi biomedici in modo non invasivo. Tuttavia, la progettazione della bioelettronica che opera localmente e continuamente all'interno degli organi tubolari del tratto gastrointestinale, come l'esofago, rimane una sfida principalmente a causa della struttura anatomica di questi organi. In particolare, l'esofago è un tubo muscolare lungo e stretto situato nel tessuto profondo. In primo luogo, lo spazio ristretto dell'esofago preclude le ingombranti batterie utilizzate negli stimolatori convenzionali.

Nonostante gli enormi sforzi nella tecnologia di trasferimento di potenza wireless è ancora difficile alimentare la bioelettronica nei tessuti profondi (>10 cm), specialmente all'interno di modelli animali di grandi dimensioni.

In secondo luogo, lo spazio limitato richiede anche una struttura trasformabile per la procedura di erogazione transorale pur mantenendosi all'interno dell'esofago durante il funzionamento continuo senza influire sulla funzione di deglutizione.

In terzo luogo, l'esofago genera movimenti peristaltici ed è protetto dallo strato di mucosa. È necessaria un'interfaccia tessuto-dispositivo specifica per stimolazioni elettriche efficaci attraverso il dielettrico del tessuto della mucosa.

## Il Department of Biomedical Engineering, The Chinese University of Hong



ha prodotto uno stent esofageo elettronico senza batteria e deformabile per la stimolazione wireless dello sfintere esofageo inferiore in modo non invasivo.

Lo stent è costituito da un'antenna ricevente elastica riempita con metallo liquido (eutettico gallio-indio), uno scheletro di stent in nitinol superelastico e un generatore di impulsi estensibile che consente congiuntamente un allungamento assiale del 150% e una compressione radiale del 50% per il rilascio transorale attraverso l'esofago stretto.

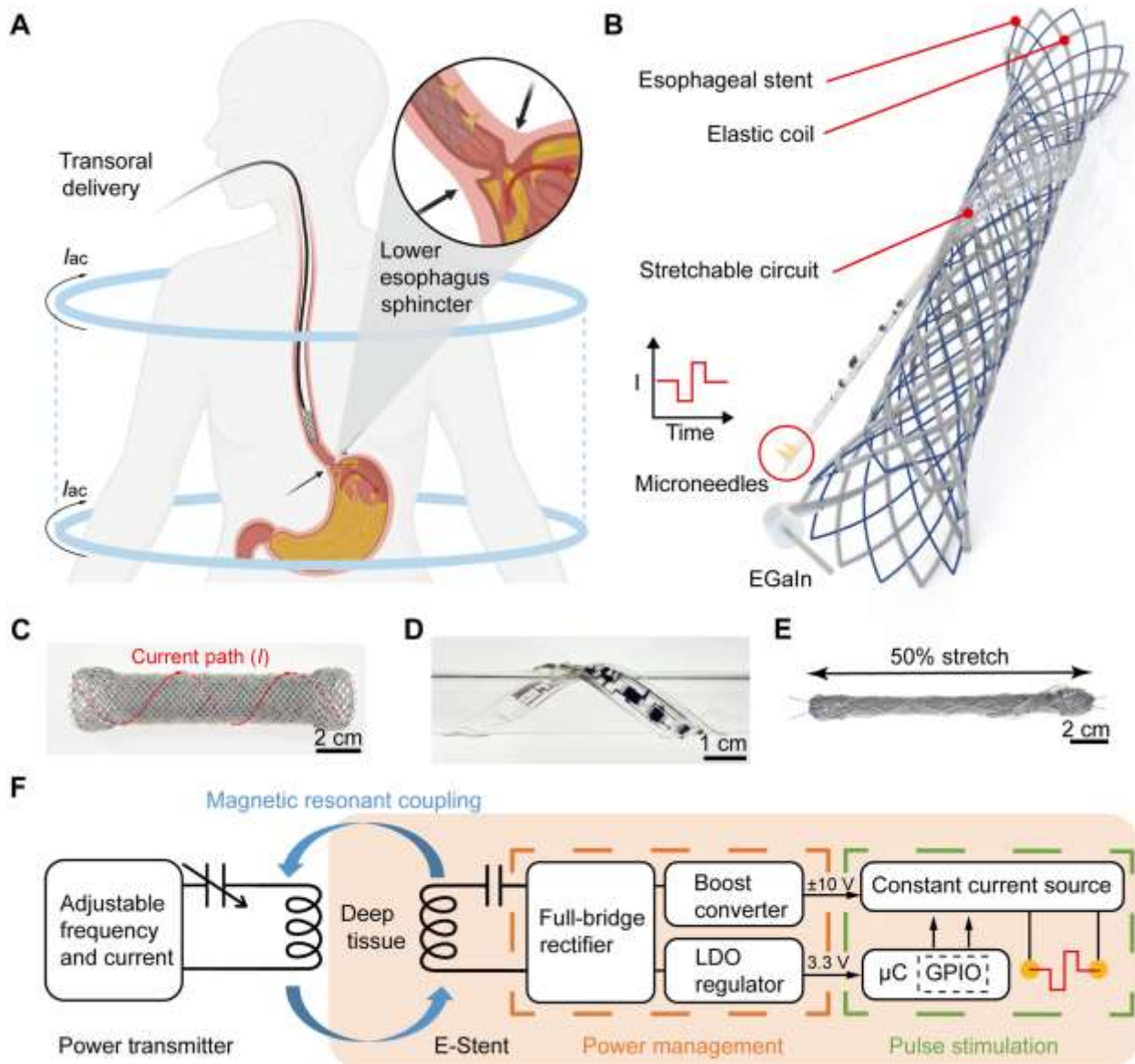
Lo stent conforme che si adatta all'ambiente dinamico dell'esofago può raccogliere energia in modalità wireless attraverso i tessuti profondi.

Le continue stimolazioni elettriche fornite dallo stent in vivo utilizzando modelli di maiale aumentano significativamente la pressione dello sfintere esofageo inferiore.

Lo stent elettronico fornisce una piattaforma non invasiva per le terapie bioelettroniche nel tratto gastrointestinale senza la necessità di un intervento chirurgico a cielo aperto.

*Zhang C et al. [Wirelessly powered deformable electronic stent for noninvasive electrical stimulation of lower esophageal sphincter](#). Sci Adv. 2023 Mar 10;9(10):eade8622.*

## Panoramica dello stent elettronico deformabile alimentato in modalità wireless



**A** Illustrazione schematica di E-Stent erogato attraverso l'esofago al LES per la stimolazione elettrica non invasiva. E-Stent è alimentato da un trasmettitore di potenza esterno. I microaghi (MN) forniscono la stimolazione elettrica attraverso la mucosa, portando ad un aumento della pressione del LES (riquadro).

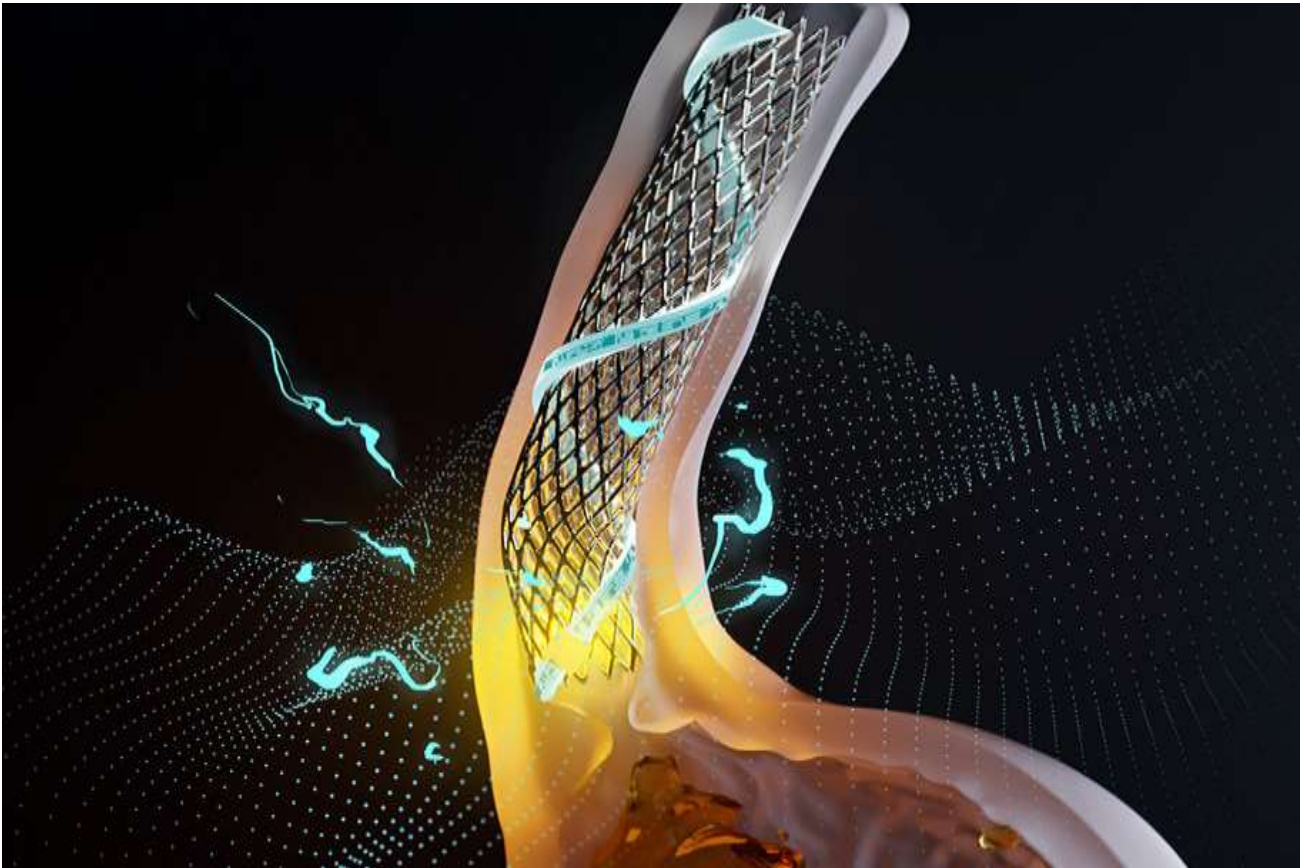
**B** Illustrazione schematica di E-Stent, comprendente una bobina elastica, uno stent esofageo e un circuito estensibile integrato con MN.

da **C** a **E** Fotografie della spirale elastica intrecciata lungo lo stent esofageo

**C** del circuito estensibile avvolto attorno a un tubo acrilico trasparente

**D** e di uno stent **E** allungato (**E**).

**f** Diagramma funzionale che mostra un modulo trasmettitore di potenza esterno e un E-Stent che include un modulo di gestione dell'alimentazione e un modulo di stimolazione a impulsi per stimolazioni a corrente costante bifasica. LDO, basso dropout. GPIO, input/output generico.



Zhang C et al. [Wirelessly powered deformable electronic stent for noninvasive electrical stimulation of lower esophageal sphincter](#). *Sci Adv.* 2023 Mar 10;9(10):eade8622.

### **Un anno fa... Baedeker/Replay del 13 marzo 2022**

*A proposito dell'immunità familiare*

I vaccini proteggono direttamente i vaccinati ma proteggono anche indirettamente i non vaccinati e gli immunocompromessi aumentando l'immunità a livello di popolazione. Nel numero 375 di *Science* (pagine 1155 e 1151) sono riportati i lavori di Hayek et al. S. Hayek et al., *Science* 375, 1155 (2022). e Prunas et al. (2), O. Prunas et al., *Science* 375, 1151 (2022). Che riportano le misurazioni di come i vaccini COVID-19 proteggono indirettamente i membri della stessa famiglia dall'infezione da coronavirus 2 (SARS-CoV-2) di sindrome respiratoria acuta grave. Entrambi gli studi sfruttano grandi database sanitari in Israele collegati ai dati dei test nazionali. Utilizzando l'ambiente affiatato delle famiglie, questi studi isolano quanto bene i vaccini prevengano l'infezione e quanto bene i vaccini riducano l'infettività di coloro che vengono infettati. Trovano infezioni ridotte abbinate a prove variabili di ridotta infettività. Gli studi che dimostrano gli effetti indiretti aumentano il valore dei vaccini e possono guidare le decisioni su quali regimi vaccinali dare priorità per ridurre la trasmissione. Tuttavia, questi effetti indiretti sono purtroppo un "bersaglio mobile, che riflette nuove varianti, il declino del vaccino, i booster e la nostra vita quotidiana in evoluzione e pongono la domanda .

#### **In che misura la vaccinazione parentale con Pfizer/BioNTech BNT162b2 protegge indirettamente i bambini non idonei al vaccino?**

Il team di Hayek ha affrontato questa domanda studiando le famiglie con due genitori con almeno un figlio non idoneo al vaccino, escluse le famiglie con bambini più grandi e idonei al vaccino. Confrontano lo stato di vaccinazione dei genitori con i tassi di infezione da SARS-CoV-2 nei bambini, adeguandosi alle caratteristiche familiari che possono influenzare l'infezione. Tra gennaio e marzo 2021 in Israele, Alpha (B.1.1.7) è stata la variante SARS-CoV-2 dominante e gli individui di età pari o superiore a 16 anni erano idonei al vaccino. I bambini con un genitore completamente vaccinato avevano il 26% in meno di

probabilità e i bambini con due genitori vaccinati avevano il 71,7% in meno di probabilità di essere infettati rispetto ai bambini senza nessuno dei due genitori vaccinati. Da luglio a settembre 2021, Delta (B.1.617.2) era la variante dominante e gli individui di età pari o superiore a 12 anni erano idonei al vaccino. Durante questo periodo sono state distribuite le terze dosi (di richiamo) per gli adulti. Con pochi adulti non vaccinati nel loro studio, Hayek team ha confrontato le famiglie a seconda che i genitori avessero ricevuto o meno un richiamo. I bambini con due genitori potenziati avevano il 58,1% di probabilità in meno di essere infettati rispetto ai bambini con genitori vaccinati doppiamente. Trovare il 94,4% in meno di infezioni documentate nei genitori doppiamente vaccinati durante il periodo Alpha e l'86,3% in meno di infezioni durante il periodo Delta nei genitori potenziati. Anche se un genitore completamente vaccinato viene infettato, può diffondere meno il virus se il vaccino riduce la carica virale, la durata dell'infezione o i sintomi di diffusione del virus. Nelle famiglie con un genitore infetto, le probabilità che almeno un bambino venga infettato durante il periodo Alpha erano inferiori del 72,1% se il genitore infetto era completamente vaccinato e del 79,6% durante il periodo Delta.

**Queste stime della protezione indiretta dimostrano come una vaccinazione parentale aggiornata riduca il rischio medio di infezione per un bambino, indipendentemente dalla provenienza dell'infezione, che si tratti di membri della famiglia, a scuola o nella comunità.**

I dati dettagliati sulle famiglie consentono ai ricercatori di analizzare la protezione indiretta come desumibile dagli studi di Elisabetta Halloran del Center for Statistics and Quantitative Infectious Diseases, Fred Hutchinson Cancer Research Center and Department of Biostatistics University of Washington che ha proposto il modello della minicomunità per stimare gli effetti indiretti della vaccinazione. Stabilire gli effetti indiretti della vaccinazione nelle sottopopolazioni non vaccinate potrebbe avere importanti implicazioni per le politiche vaccinali globali. Nel disegno della minicomunità, la famiglia o un'altra piccola unità di trasmissione funge da cluster in cui stimare gli effetti indiretti della vaccinazione, in modo simile agli studi nelle comunità più grandi per stimare gli effetti indiretti, totali e complessivi. Esempi dalla letteratura includono studi in piccole unità di trasmissione per stimare gli effetti indiretti dei vaccini per pertosse, pneumococco, influenza e colera. Caratterizziamo il disegno della minicomunità da diverse considerazioni metodologiche, tra cui il meccanismo di assegnazione, l'accertamento, il ruolo della trasmissione al di fuori dell'unità di trasmissione, e la relazione tra la dimensione dell'unità di trasmissione e il numero di persone vaccinate. Lo studio della minicomunità per gli effetti indiretti è in contrasto con gli studi per stimare gli effetti del vaccino sull'infettività e gli effetti protettivi in condizioni di esposizione domestica all'interno di piccole unità di trasmissione. Il disegno della minicomunità può essere facilmente implementato in studi randomizzati individualmente arruolando e seguendo i membri delle famiglie degli individui randomizzati. La metodologia per la progettazione della minicomunità per la stima degli effetti indiretti della vaccinazione merita molte ricerche future.

**Conclusioni:** Sulla base di studi sulle famiglie in Israele, la vaccinazione dei genitori aggiornata contro COVID-19 non solo protegge il genitore, ma riduce anche il rischio di infezione dei bambini non idonei al vaccino.

*Riferimento Halloran ME. The Minicomunity Design to Assess Indirect Effects of Vaccination. Epidemiol Methods. 2012 Aug 1;1(1):83-105.*

**Un anno fa... Baedeker/Replay del 13 marzo 20**  
**La simulazione di scenari post pandemici**