Γαστρική ηλεκτρική διέγερση

ΣΠΥΡΟΣ ΣΓΟΥΡΟΣ
Γαστρεντερολόγος, Επιμελητής Γαστρεντερολογικής Κλινικής «ΝΝΑ»

Η γαστρική ηλεκτρική διέγερση αποτελεί πολύτιμη θεραπευτική εναλλακτική λύση για τους ασθενείς με σοβαρές κινητικές διαταραχές του στομάχου στους οποίους αποτυγχάνει ή αντενδείκνυται η συντηρητική αγωγή. Η ιδέα της γαστρικής βηματοδότησης, σε αντιστοιχία με την καρδιακή βηματοδότηση, γεννήθηκε το 1963, αρχικά για την αντιμετώπιση του μετεγχειρητικού παραλυτικού ειλεού[1,2].

Όμως τα αποτελέσματα ήταν απογοητευτικά, κυρίως διότι η επίδραση της ηλεκτρικής δραστηριότητας στην κινητική ανταπόκριση του στομάχου εμφανίζει σημαντικές διαφορές σε σχέση με την καρδιά. Στο παρόν άρθρο θα γίνει μία προσπάθεια ανασκόπησης των διαφόρων μεθόδων που έχουν χρησιμοποιηθεί για τη γαστρική ηλεκτρική διέγερση στον άνθρωπο αλλά και σε πειραματόζωα.

Ορισμοί

Κατ' αρχήν θα πρέπει να γίνει διάκριση μεταξύ γαστρικής ηλεκτρικής διέγερσης και γαστρικής βηματοδότησης: με τον όρο γαστρική ηλεκτρική διέγερση (ΓΗΔ) εννοείται η εφαρμογή οποιουδήποτε ηλεκτρικού ερεθίσματος στο στόμαχο, ενώ με τον όρο γαστρική βηματοδότηση (ΓΒ) εννοείται η εφαρμογή συγκεκριμένου ηλεκτρικού ερεθίσματος που έχει στόχο την επαγωγή προωθητικών βραδέων κυμάτων που αντικαθιστούν αυτά που παράγονται αυθόρμητα από τις λείες μυϊκές ίνες του στομάχου.

Όταν ένα ηλεκτρικό ερέθισμα μεταδίδεται στο τοίχωμα του στομάχου μπορεί να επηρεάσει την ηλεκτρική δραστηριότητα των λείων μυϊκών ινών και να προκαλέσει ανάλογες μεταβολές στην κινητική ανταπόκριση του στομάχου. Το αποτέλεσμα που προκαλείται φαίνεται ότι εξαρτάται κυρίως από τη συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος που εφαρμόζεται. Όταν η συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος είναι μόλις ανώτερη αυτής των αυθόρμητων βραδέων κυμάτων, μπορεί να επάγει τη δημιουργία προωθητικών βραδέων κυμάτων και η διέγερση με αυτή τη συχνότητα αποκαλείται γαστρική βηματοδότηση.

Μία ακόμα μορφή ηλεκτρικής διέγερσης είναι η ΓΗΔ πολλαπλών καναλιών ή νευρική γαστρική ηλεκτρική διέγερση (ΝΓΗΔ - neural electrical gastric stimulation) και βασίζεται στη διοχέτευση ηλεκτρικού ερεθίσματος στον ορογόνο χιτώνα του στομάχου μέσω ηλεκτροδίου, με στόχο την επαγωγή τμηματικής μηχανικής σύσπασης, η οποία βέβαια δεν προωθείται περιφερικά. Για το λόγο αυτό συνήθως τοποθετούνται κυκλοτερώς σειρές ηλεκτροδίων, περικλείοντας το σώμα και το άντρο του στομάχου, που ενεργοποιούνται τμηματικά, με τη βοήθεια μικροεπεξεργαστή.

Γαστρική ηλεκτρική διέγερση σε πειραματόζωα

Εξαιτίας του επεμβατικού χαρακτήρα της μεθόδου και των ενδεχόμενων επιπλοκών, η χρήση της περιορίστηκε αρχικά μόνο σε πειραματόζωα, κυρίως σκύλους, που αποτελούν ιδεώδες πειραματικό πρότυπο, αφού η γαστρική μυοηλεκτρική δραστηριότητα και η κινητικότητα είναι παρόμοια με αυτή του ανθρώπου.

Γαστρική βηματοδότηση (ΓΒ)

Στον πίνακα 1 παρατίθενται όλες οι μελέτες[3-11] στις οποίες εξετάζονται τα αποτελέσματα της ΓΒ σε υγιή πειραματόζωα (σκύλους).

Αξίζουν ιδιαίτερης προσοχής οι μελέτες που έγιναν σε πειραματικά μοντέλα γαστροπάρεσης (πίνακας 2). Η γαστροπάρεση επετεύχθη είτε με βαγοτομή -με[12] ή χωρίς[13] ενδοφλέβια χορήγηση γλουκαγόνου- είτε με ενδοφλέβια χορήγηση ατροπίνης[14]. Η εφαρμογή αυτού του τύπου ΓΗΔ περιόρισε σημαντικά τις γαστρικές δυσρυθμίες και, επιπλέον, σε μία μελέτη[12] παρατηρήθηκε σημαντική επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης στερεού γεύματος.

Με βάση τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν, φαίνεται ότι η ΓΒ επάγει βραδέα κύματα συχνότητας ελαφρώς μεγαλύτερης της βασικής, όμως δε φαίνεται να προκαλεί μεταβολές στη μηχανική ανταπόκριση του στομάχου και στο ρυθμό γαστρικής κένωσης[15], μολονότι υπάρχουν και μεμονωμένες αναφορές για το αντίθετο.

ΓΗΔ υψηλής συχνότητας (ΓΗΔυσ)

Σε αρκετές μελέτες φαίνεται ότι όταν εφαρμόζονται ηλεκτρικά ερεθίσματα υψηλής συχνότητας, δηλαδή αρκετά μεγαλύτερης αυτής των βραδέων κυμάτων του στομάχου, προκαλείται αύξηση της έντασης των επαγομένων γαστρικών συσπάσεων και επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης. Οι Familoni[14] και Johnson[7] μελέτησαν την επίδραση ΓΗΔ συχνότητας 3-30cpm, έντασης 2mA και διάρκειας 300μsec, που διοχετεύονταν μέσω ορογόνιων ηλεκτροδίων που τοποθετούνταν στο σώμα του στομάχου και διαπίστωσαν ότι η μεγαλύτερη αύξηση της επαγόμενης γαστρικής μυοηλεκτρικής δραστηριότητας και της έντασης των συσπάσεων επιτυγχανόταν με ερεθίσματα συχνότητας 30cpm. Σε μία πιο συστηματική μελέτη[9], όμως, διαπιστώθηκαν αντικρουόμενα αποτελέσματα. Συγκεκριμένα, φάνηκε ότι η ΓΗΔ συχνότητας 6-30cpm αλλά όχι και 1200cpm προκαλούσε αύξηση της συχνότητας των βραδέων κυμάτων τόσο στη νηστεία όσο και μεταγευματικά. Επιπλέον, διαπιστώθηκε ότι η ΓΗΔ συχνότητας 6,30 και 120cpm, διάρκειας 25 και 50msec και τάσης 8Vs δεν επηρέαζε ούτε τη γαστρική κινητική ανταπόκριση ούτε τη γαστρική κένωση υγρού γεύματος.

Οι μελέτες στις οποίες χρησιμοποιήθηκε ΓΗΔυσ συνοψίζονται στον πίνακα 3.

Με βάση τα ανωτέρω δεδομένα συμπεραίνουμε ότι η ΓΗΔυσ πιθανότατα δεν έχει αποτελέσματα όσον αφορά στην επαγωγή των ΒΚ, εκτός ίσως μίας ήπιας αύξησης της συχνότητάς τους. Φαίνεται όμως ότι προκαλεί αύξηση της συσπαστικής δραστηριότητας του στομάχου, μολονότι υπάρχουν ενδείξεις και για το αντίθετο[15].

Νευρική γαστρική ηλεκτρική διέγερση

Οι προηγούμενες μελέτες έγιναν με ένα ζεύγος ηλεκτροδίων εκ του οποίου μεταδίδονταν ένας τύπος ερεθίσματος. Όπως φαίνεται τα αποτελέσματα είναι αντικρουόμενα, γεγονός που μπορεί να οφείλεται σε διαφορές της θέσης των ηλεκτροδίων και σε διαφορετικές παραμέτρους του ηλεκτρικού ερεθίσματος.

Στην πρώτη μελέτη[17] που χρησιμοποιήθηκε ΝΓΗΔ τα ηλεκτρόδια τοποθετήθηκαν 2,5cm εγγύς και περιφερικά του πυλωρού και εφαρμόστηκε ΓΗΔ έντασης 2-5mA, διάρκειας 2-20msec και συχνότητας 1200cpm (20Hz), και διαπιστώθηκε επαγωγή γαστρικών συσπάσεων πολύ υψηλής έντασης και ταχεία κένωση του σκιαγραφικού. Σήμερα, χρησιμοποιούνται κυρίως δύο διαφορετικοί τύποι ΝΓΗΔ: ΓΗΔ 4 καναλιών χαμηλής συχνότητας και τμηματική ΓΗΔ.

ΓΗΔ 4 καναλιών χαμηλής συχνότητας: η μέθοδος εφαρμόστηκε από τον Chen και την ομάδα του[19,20]. Χρησιμοποιήθηκαν 8 ζεύγη διπολικών ηλεκτροδίων τα οποία εμφυτεύτηκαν στον ορογόνο κατά μήκος του μείζονος τόξου, με μεσοδιαστήματα 2cm, ενώ το περιφερικότερο ζεύγος τοποθετούνταν 2cm κεντρικότερα του πυλωρού. Η ΓΗΔ διοχετευόταν μέσω του 1ου, 3ου, 5ου και 7ου ζεύγους με ηλεκτρικό διεγέρτη 4 καναλιών, στον οποίο ρυθμιζόταν η συχνότητα, η ένταση, η διάρκεια και η καθυστέρηση του χρόνου άφιξης του ερεθίσματος μεταξύ των διαφορετικών καναλιών. Τα υπόλοιπα ζεύγη ηλεκτροδίων χρησιμοποιούνταν για την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας των λείων μυϊκών ινών. Στην πρώτη μελέτη[19] εφαρμόστηκαν επανειλημμένες συνεδρίες με ερεθίσματα διαφορετικών παραμέτρων και διαπιστώθηκε ότι επάγονταν βραδέα κύματα όταν η συχνότητα του ηλεκτρικού ερεθίσματος ήταν 3,3cpm, η διάρκεια 40msec και η ένταση 1mA στο εγγύτερο κανάλι, 0,8mA στο 3ο, 0,6mA στο 5ο και 0,4mA στο 7ο. Διαπιστώθηκε επίσης ότι απαιτούνταν πολύ μικρότερη ενέργεια (περίπου το 1/30) για την επαγωγή των βραδέων κυμάτων σε σχέση με αυτή που απαιτούνταν κατά την ΓΗΔ ενός καναλιού. Στη δεύτερη μελέτη[20] επιχειρήθηκε να προσδιοριστεί η γαστρική κένωση σε κάθε πειραματόζωο αφού δημιουργούνταν εντερικό συρίγγιο και χορηγούνταν σκιαγραφικό. Η γαστρική κένωση προσδιορίστηκε χωρίς ΓΗΔ (ομάδα ελέγχου), με ΓΗΔ ενός καναλιού χαμηλής συχνότητας (ομάδα 1) και με ΓΗΔ 4 καναλιών και τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν παραπάνω (ομάδα 2). Διαπιστώθηκε ότι υπήρξε στατιστικά σημαντική επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης του χορηγηθέντος σκιαγραφικού, μεταξύ της ομάδας ελέγχου και των ομάδων 1 και 2, όμως δεν υπήρξε διαφορά μεταξύ των ομάδων 1 και 2.

Τμηματική ΓΗΔ: Οι Mintchev και συν.[21,22] χρησιμοποίησαν με επιτυχία συνεχείς δακτύλιους ηλεκτροδίων, που προσαρμόζονταν στον ορογόνο, τμηματικά, από τον εγγύς στον περιφερικό στόμαχο. Σε όλα τα πειραματόζωα έγινε εμφύτευση 4-6 ομάδων ηλεκτροδίων. Η κάθε ομάδα αποτελείτο από 2-6 ηλεκτρόδια που τοποθετούνταν κυκλοτερώς στον ορογόνο. Η διοχέτευση της ΓΗΔ γινόταν με τη βοήθεια μικροεπεξεργαστή έτσι ώστε να επιτυγχάνεται περιφερική προώθηση της σύσπασης κατ' αντιστοιχία με τον περισταλτισμό του στομάχου. Στην πρώτη μελέτη[21] διαπιστώθηκε επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης των υγρών (από 25,3min σε 6,7min), ενώ στη δεύτερη[22] φάνηκε ταχύτερη δίοδος στερεών δεικτών. Με τα δεδομένα αυτά φαίνεται πιθανό αυτός ο τρόπος γαστρικής διέγερσης να είναι αποτελεσματικός στην επαγωγή προωθητικής κινητικής δραστηριότητας, ιδιαίτερα σε ασθενείς με γαστρική ατονία που δεν απαντούν στη συντηρητική αντιμετώπιση[23]. Πάντως θα πρέπει να έχουμε υπόψη ότι η μέθοδος εφαρμόστηκε μόνο σε υγιή πειραματόζωα και δεν είναι γνωστό αν θα υπάρχει η ίδια απάντηση σε ασθενείς με γαστροπάρεση[16].

Με βάση τα αποτελέσματα των ανωτέρω μελετών φαίνεται ότι η ΝΓΗΔ αποτελεί, επί του παρόντος, τον μοναδικό τρόπο ΓΗΔ με τον οποίο επιτυγχάνεται αύξηση της κινητικής ανταπόκρισης του στομάχου και ταχύτερη γαστρική κένωση υγρών και στερεών. Επιπλέον, έχει το πλεονέκτημα ότι το σύστημα δεν επηρεάζεται από συγχορηγούμενα φάρμακα και μπορεί να έχει πολύ καλά αποτελέσματα είτε όταν τα αυθόρμητα ΒΚ έχουν φυσιολογικό ρυθμό αλλά για κάποιο λόγο δεν επάγεται ικανοποιητική μηχανική ανταπόκριση, είτε όταν υπάρχει πλήρης αποδιοργάνωση της ηλεκτρικής δραστηριότητας του στομάχου.

Γαστρική ηλεκτρική διέγερση σε ανθρώπους

Με βάση τα αποτελέσματα της ΓΗΔ στα πειραματόζωα, πραγματοποιήθηκαν στη συνέχεια αρκετές μελέτες σε ανθρώπους με γαστροπάρεση ανθεκτική στη συντηρητική αγωγή.

Γαστρική βηματοδότηση

Η ΓΒ αρχικά χρησιμοποιήθηκε για την αντιμετώπιση συμπτωμάτων γαστρικής στάσης που παρουσιαζόταν σε υγιή άτομα μετά από χειρουργικές επεμβάσεις. Το 1985 παρουσιάστηκε για πρώτη φορά η εφαρμογή της σε 4 ανθρώπους με φυσιολογικό στόμαχο την 5η και 6η μετεγχειρητική ημέρα[24]. Η συχνότητα της διέγερσης κυμαινόταν από 3,1-4,7cpm και παρατηρήθηκε βελτίωση δυσπεπτικών συμπτωμάτων και γαστρικής κινητικής δραστηριότητας. Το 1989 αναφέρθηκε[25] περίπτωση επιτυχούς αντιμετώπισης συμπτωμάτων γαστρικής διάτασης την 4η και 5η μετεγχειρητική ημέρα, μετά από γαστρικό bypass. Οι Miedema και συν[26] μελέτησαν τα αποτελέσματα της ΓΒ σε 10 ασθενείς τις πρώτες 3 ημέρες μετά από χολοκυστεκτομή και διαπίστωσαν ότι η βηματοδότηση ήταν αποτελεσματική στο 90% των ασθενών την 1η μετεγχειρητική ημέρα, ενώ μόνο στο 40% των ασθενών την 3η ημέρα. Το συμπέρασμα αυτής της μελέτης ήταν ότι οι ανωτέρω μεταβολές πιθανότατα σχετίζονται με τον τύπο των ηλεκτροδίων και την αγωγιμότητα του ιστού στον οποίο εφαρμόζονται. Σε καλύτερα σχεδιασμένη μελέτη των Hocking και συν[27], στην οποία εφαρμόστηκε ΓΒ σε 17 ασθενείς με κίνδυνο μετεγχειρητικής γαστρικής στάσης μετά από ποικίλες χειρουργικές επεμβάσεις, φαίνεται ότι με τη ΓΒ επάγονταν βραδέα κύματα με φυσιολογικό ρυθμό στο 63% των ασθενών, αλλά δεν παρουσιάζονταν μεταβολές στην κινητική ανταπόκριση του στομάχου όπως και στο ρυθμό γαστρικής κένωσης. Όλες οι ανωτέρω μελέτες έγιναν σε ασθενείς με φυσιολογικό στόμαχο, η ΓΒ εφαρμόστηκε για περιορισμένο χρονικό διάστημα, ενώ θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και ο παράγοντας των οπιοειδών αναλγητικών που χορηγούνταν μετεγχειρητικά. Οι ανωτέρω μελέτες συνοψίζονται στον πίνακα 4.

Το 1987 παρουσιάστηκε η πρώτη μελέτη στην οποία χρησιμοποιήθηκε ΓΒ για την αντιμετώπιση ασθενούς με γαστροπάρεση[28]. Πρόκειται για μία περίπτωση διαβητικής γαστροπάρεσης ανθεκτικής στη συντηρητική και χειρουργική αντιμετώπιση (αντρεκτομή). Το ηλεκτρικό ερέθισμα συχνότητας 3cpm, έντασης 2mA και διάρκειας 300msec, παραγόταν από εξωτερική συσκευή και διοχετεύετο σε γαστρικά ηλεκτρόδια που είχαν εμφυτευθεί στη μεσότητα του σώματος. Η γαστρική κένωση στερεού γεύματος προσδιορίστηκε σπινθηρογραφικά σε 4 συνεδρίες χωρίς ΓΗΔ και σε 6 με ΓΗΔ που εφαρμοζόταν 30min προ του γεύματος και συνεχιζόταν για 120min, ενώ ταυτόχρονα ελεγχόταν η γαστρική κένωση. 2 ώρες μετά το

γεύμα 41±12% του ισοτόπου παρέμενε στο στόμαχο μετά από ΓΗΔ, ενώ χωρίς ΓΗΔ παρέμενε 83±18% και η διαφορά ήταν στατιστικά σημαντική.

Προκειμένου να καθοριστούν οι αποτελεσματικότερες παράμετροι του ηλεκτρικού ερεθίσματος, όσον αφορά την επαγωγή βραδέων κυμάτων σε ασθενείς με γαστροπάρεση, έγινε μία πιο συστηματική μελέτη της αποτελεσματικότητας της ΓΒ σε μία σειρά ασθενών με σοβαρή γαστροπάρεση[29,30]. Σε αυτές τις μελέτες 4 ζεύγη προσωρινών καρδιακών βηματοδοτών εμφυτεύτηκαν στον ορογόνο του στομάχου κατά μήκος του μείζονος τόξου, με μεσοδιαστήματα 2-3cm, κατά τη διάρκεια χειρουργικής επέμβασης για τοποθέτηση νηστιδοστομίας διατροφής. Το ηλεκτρόδιο που τοποθετείτο περιφερικότερα ήταν σε απόσταση 2cm από τον πυλωρό. Το ζεύγος ηλεκτροδίων που τοποθετείτο κεντρικότερα βρισκόταν στη μεσότητα του σώματος και διοχέτευε το ηλεκτρικό ερέθισμα, ενώ τα υπόλοιπα χρησιμοποιούνταν για την καταγραφή της μυοηλεκτρικής δραστηριότητας του στομάχου. Μετά την καταγραφή της ηλεκτρικής δραστηριότητας χωρίς να εφαρμοστεί ΓΗΔ για 30 min, διοχετεύονταν ηλεκτρικά ερεθίσματα με διαφορετικά χαρακτηριστικά σε κάθε ασθενή. Διαπιστώθηκε ότι η ΓΒ με συχνότητα 10% μεγαλύτερης αυτής των βραδέων κυμάτων, έντασης 4mA και διάρκειας 300msec είχε ως αποτέλεσμα την επαγωγή βραδέων κυμάτων και την ομαλοποίηση των γαστρικών δυσρυθμιών στους ασθενείς με γαστροπάρεση. Η αποτελεσματικότητα αυτών των παραμέτρων της ΓΒ εκτιμήθηκε σε μεταγενέστερη μελέτη από την ίδια ομάδα[31]. Συγκεκριμένα, σε 9 ασθενείς με γαστροπάρεση ανθεκτική στη συντηρητική αγωγή (5 με διαβητική, 3 με ιδιοπαθή και ένας με μετεγχειρητική), εφαρμόστηκε ΓΒ μέσω ενός ζεύγους ορογόνιων ηλεκτροδίων, με τις παραμέτρους που αναφέρθηκαν παραπάνω. Διαπιστώθηκε ομαλοποίηση των γαστρικών δυσρυθμιών σε 2 ασθενείς οι οποίοι εμφάνιζαν διαταραχές του γαστρικού ηλεκτρικού ρυθμού, ενώ ένα μήνα μετά από καθημερινή ΓΒ πριν και μετά τα γεύματα, μέσω φορητού γαστρικού βηματοδότη, παρατηρήθηκε σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων σε 8 ασθενείς σε τέτοιο βαθμό που δεν απαιτείτο πλέον σίτιση από τη νηστιδοστομία. Επιπλέον διαπιστώθηκε σημαντική βελτίωση του υπολείμματος τροφών που παρέμενε στο στόμαχο 2 ώρες μετά στερεό γεύμα, σε σχέση με αυτό που παρατηρείτο αρχικά, χωρίς ΓΒ. Τα μειονεκτήματα αυτής της μελέτης ήταν ότι δεν ήταν διπλή-τυφλή και επιτρεπόταν η χρήση προκινητικών φαρμάκων (σιζαπρίδη). Για το λόγο αυτό απαιτούνται νεώτερες διπλές-τυφλές, τυχαιοποιημένες μελέτες, προκειμένου να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα όσον αφορά την αποτελεσματικότητα της ΓΒ στους ασθενείς με γαστροπάρεση. Στον πίνακα 5 παρουσιάζονται εν συντομία οι ανωτέρω μελέτες.

Συμπερασματικά[15], φαίνεται ότι η ΓΒ μπορεί να αποκαταστήσει γαστρικές δυσρυθμίες, αφού επάγει βραδέα κύματα με φυσιολογική συχνότητα. Όμως, φαίνεται ότι δεν αποκαθιστά τη μηχανική ανταπόκριση του στομάχου, είτε γιατί δεν εμφανίζονται δυναμικά δράσης είτε γιατί δεν εξασφαλίζει την περιφερική προώθηση των βραδέων κυμάτων.

Οι διαφορές στα αποτελέσματα των μελετών που παρουσιάστηκαν πιθανότατα οφείλονται σε διαφορετικούς παθογενετικούς μηχανισμούς γαστροπάρεσης που εμπλέκονται σε κάθε ασθενή. Όταν δηλαδή η αιτία της γαστροπάρεσης περιορίζεται σε γαστρικές δυσρυθμίες, είναι πιθανό η ΓΒ να αποκαθιστά τα συμπτώματα και επιπλέον να βελτιώνει τη γαστρική κένωση. Όταν όμως εμπλέκονται και άλλοι μηχανισμοί, όπως απουσία δυναμικών δράσης ή απώλεια της αγωγιμότητας του ερεθίσματος, φαίνεται ότι αυτός ο τρόπος ΓΗΔ δε μπορεί να είναι αποτελεσματικός.

Γαστρική ηλεκτρική διέγερση υψηλής συχνότητας (ΓΗΔυσ)

Η ΓΗΔυσ εφαρμόστηκε για πρώτη φορά από τους Familoni και συν.[33], οι οποίοι βασίστηκαν σε προηγηθείσα μελέτη σε πειραματόζωα. Η μέθοδος χρησιμοποιήθηκε για τη θεραπεία ενός ασθενούς με διαβητική γαστροπάρεση και χρησιμοποιήθηκε ηλεκτρικό ερέθισμα συχνότητας 12cpm, έντασης 2mA και διάρκειας 330μsec. Το ηλεκτρικό ερέθισμα διοχετεύτηκε αρχικά με τη βοήθεια προσωρινών ηλεκτροδίων που τοποθετήθηκαν μέσω διαδερμικής γαστροστομίας και στη συνέχεια μέσω εμφυτευμένων ηλεκτροδίων στον ορογόνο. Η γαστρική κένωση υγρών προσδιορίστηκε σπινθηρογραφικά στην αρχή, μετά την προσωρινή ΓΗΔ και μετά 4,15 και 52 εβδομάδες από την επέμβαση για την εμφύτευση των ηλεκτροδίων. Διαπιστώθηκε ότι η κένωση των υγρών, από <2% που ήταν στην αρχή, αυξήθηκε σε 28% στις 4, 97% στις 15 και 58% στις 52 εβδομάδες μετά από την επέμβαση.Οι υπόλοιπες μελέτες που έχουν γίνει με ΓΗΔυσ σε ασθενείς με ανθεκτική γαστροπάρεση έχουν παρουσιαστεί μόνο με τη μορφή περιλήψεων και ποτέ ως πλήρεις δημοσιεύσεις, ενώ περιγράφονται συνοπτικά στον πίνακα 6. Αξίζει να αναφερθεί ότι σε όλες τις μελέτες αυτές παρουσιάζεται σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων γαστρικής στάσης, χωρίς όμως να παρατηρούνται ανάλογες μεταβολές τόσο στις γαστρικές δυσρυθμίες όσο και στην κινητική ανταπόκριση και την γαστρική κένωση στερεού γεύματος. Η αποτελεσματικότητα της χρόνιας ΓΗΔυσ στη θεραπεία της συμπτωματικής γαστροπάρεσης διερευνήθηκε σε πολυκεντρική διεθνή μελέτη[37] (WAVESS: worldwide anti vomiting electrical stimulation study) και τα αποτελέσματα είναι μάλλον ενθαρρυντικά. Στη μελέτη συμπεριελήφθησαν 33 ασθενείς με γαστροπάρεση (17 με διαβητική, 16 με ιδιοπαθή) στους οποίους τοποθετήθηκε συγκεκριμένη συσκευή ΓΗΔ (Enterra Therapy, Medtronic). Η συσκευή εμφυτευόταν χειρουργικά και αποτελείτο από ένα ζεύγος μονοπολικών ηλεκτροδίων, σε απόσταση 10mm μεταξύ τους, που τοποθετούνταν στο μυϊκό χιτώνα του στομάχου, περίπου 10cm κεντρικότερα του πυλωρού. Οι άλλες άκρες των ηλεκτροδίων συνδέονταν με τη γεννήτρια των ηλεκτρικών ερεθισμάτων, η οποία τοποθετείτο υποδόρια, στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα, δεξιότερα του ομφαλού. Η συσκευή αυτή φαίνεται στην εικόνα 1.

Το όλο σύστημα περιλαμβάνει και μία εξωτερική συσκευή προγραμματισμού, μέσω της οποίας ενεργοποιείται η γεννήτρια για την παραγωγή ηλεκτρικών ερεθισμάτων και ελέγχεται η αποτελεσματικότητά της από τον θεράποντα (7432 physician programmer και 7457 MemoryMod Software Cartridge, Medtronic). Το όλο σύστημα φαίνεται στην εικόνα 2.

Ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης ήταν διπλή-τυφλή-διασταυρούμενη (crossover), δηλαδή ένα μήνα με τη συσκευή ανοικτή και ένα μήνα με τη συσκευή κλειστή, χωρίς να το ξέρει ο ασθενής και ο θεράπων. Στη συνέχεια ακολούθησε «ανοικτή» μελέτη διάρκειας ενός έτους, κατά την οποία ο θεράπων και ο ασθενής γνώριζαν ότι η συσκευή είχε τεθεί σε λειτουργία. Στο πρώτο σκέλος της μελέτης διαπιστώθηκε σημαντική ελάττωση των επεισοδίων εμέτων όταν η συσκευή ήταν ανοικτή. Στο δεύτερο σκέλος τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα 7. Επιγραμματικά, μπορεί να αναφερθεί ότι οι έμετοι ελαττώθηκαν σημαντικά και η ποιότητα ζωής των ασθενών (όπως προσδιορίζεται με SF-36 ερωτηματολόγια) βελτιώθηκε σημαντικά 6 και 12 μήνες μετά την ΓΗΔ. Στην πλειοψηφία των ασθενών βελτιώθηκε και η γαστρική κένωση των στερεών, αλλά δεν έγινε φυσιολογική ακόμα και μετά 12 μήνες. Επιπλέον, διαπιστώθηκε 30% ελάττωση των εισαγωγών σε νοσοκομεία, με αντίστοιχο κέρδος 23.000$ ανά ασθενή και σημαντική αύξηση του δείκτη μάζας σώματος (BMI). Ακόμα, 75% των ασθενών που είχαν νηστιδοστομία διατροφής την αφαίρεσαν 6 μήνες μετά την έναρξη της θεραπείας και σιτίζονταν κανονικά.

Σε άλλη ανεξάρτητη μελέτη που παρουσιάστηκε από την ομάδα του McCallum[38] συμπεριελήφθησαν 26 ασθενείς (19 με διαβητική, 3 με ιδιοπαθή και 4 με μετεγχειρητική γαστροπάρεση) που είχαν συμπληρώσει παρακολούθηση 6 μηνών και 18 ασθενείς που παρακολουθούνταν για περισσότερο από 12 μήνες. Η σοβαρότητα και η συχνότητα της ναυτίας και των εμέτων, η γαστρική κένωση στερεού γεύματος 4 ώρες μετά τη λήψη, οι γαστρικές δυσρυθμίες και η θρέψη των ασθενών προσδιορίστηκαν πριν την εμφύτευση και στους 6 και 12 μήνες παρακολούθησης. Όλες οι κλινικές παράμετροι παρουσίασαν σημαντική βελτίωση, εν αντιθέσει με τις γαστρικές δυσρυθμίες που δεν εμφάνισαν διαφοροποιήσεις.

Συμπερασματικά, φαίνεται ότι η ΓΗΔυσ, στους ανθρώπους, ενώ δε μεταβάλει τη συχνότητα των βραδέων κυμάτων και την κινητική ανταπόκριση του στομάχου (όπου αυτή μελετήθηκε), προκαλεί σημαντική βελτίωση των συμπτωμάτων γαστρικής στάσης (κυρίως ναυτίας και εμέτων), ενώ είναι πιθανό να προκαλεί σε μεμονωμένες περιπτώσεις και επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης στερεού γεύματος, γεγονός που φάνηκε μόνο στις τελευταίες δημοσιεύσεις. Γεγονός πάντως είναι ότι με την πάροδο του χρόνου (μετά από 12 μήνες) ακόμα και αυτή η επίδραση στη γαστρική κένωση (αν τελικά υφίσταται), εξασθενεί σημαντικά.

Αυτή η διάσταση που υφίσταται μεταξύ των καλών αποτελεσμάτων στα συμπτώματα και των απογοητευτικών στη γαστρική κινητική λειτουργία, πιθανώς να οφείλεται είτε σε τροποποίηση της προσαγωγού νευρικής δραστηριότητας[39] είτε σε κεντρικούς μηχανισμούς επεξεργασίας των συμπτωμάτων[36]. Επιπλέον, φαίνεται ότι η θεραπεία με ΓΗΔυσ επηρεάζει τόσο τις αδρενεργικές όσο και τις χολινεργικές οδούς[40], ενώ μελέτες με γαστρικό βαροστάτη έδειξαν ότι η ΓΗΔυσ ελαττώνει την ευαισθησία στη γαστρική διάταση και αυξάνει τη γαστρική προσαρμογή σε στερεό γεύμα σε ασθενείς με σοβαρή ιδιοπαθή γαστροπάρεση[41].

Περιορισμοί – επιπλοκές: η συσκευή ΓΗΔ αντενδείκνυται σε ασθενείς που έχουν συνοδά προβλήματα υγείας που δεν τους επιτρέπουν να υποβληθούν σε χειρουργική επέμβαση. Επιπλέον, η ασφάλειά της δεν έχει τεκμηριωθεί στις εξής κατηγορίες ασθενών:

- <18 ετών ή >70 ετών
- ασθενείς που λαμβάνουν αντιπηκτικά φάρμακα
- ασθενείς με καρδιακό βηματοδότη ή απινιδωτή
- εγκύους

Εφόσον τοποθετηθεί, ο ασθενής δε θα πρέπει να έρχεται σε επαφή με συσκευές διαθερμίας, ηλεκτροκαυτηρίασης, ακτινοβολίας ή υπερήχων (συμπεριλαμβανόμενων των μαγνητικών τομογράφων και των συσκευών ανιχνευτών μετάλλων), διότι μπορεί να προκληθεί δυσλειτουργία.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί είναι λοιμώξεις (δύο εκ των οποίων οδήγησαν στο θάνατο), διάβρωση ή μετανάστευση της συσκευής, διάτρηση στομάχου, δυσφαγία, ναυτία, έμετοι, κοιλιακά άλγη, πόνος στο σημείο της ηλεκτρικής διέγερσης, αρθραλγίες. Αιμορραγία ή αιμάτωμα σχετίζονται με τη χειρουργική επέμβαση, ενώ δεν αποκλείονται και αλλεργικές αντιδράσεις.

Νευρική γαστρική ηλεκτρική διέγερση

Η ΝΓΗΔ ήταν ο πρώτος τρόπος ΓΗΔ που εφαρμόστηκε σε ανθρώπους περίπου στα μέσα της δεκαετίας του 60, αλλά τα αποτελέσματα αυτών των μελετών[2,42] αμφισβητήθηκαν έντονα στη συνέχεια[1,43,44], με αποτέλεσμα να μη χρησιμοποιείται. Πάντως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι οι ερευνητές χρησιμοποίησαν ενδοαυλικά ηλεκτρόδια και λόγω του ότι αυτά επέπλεαν στο άντρο, προκαλείτο διασπορά του ηλεκτρικού ερεθίσματος, γεγονός που καθιστούσε τη διέγερση του τοιχώματος του στομάχου εξαιρετικά δύσκολη.

Σχετικά πρόσφατα οι Mintchev και συν.[22], χρησιμοποιώντας την εμπειρία τους από μελέτες σε πειραματόζωα, εφάρμοσαν τη μέθοδο για τη θεραπεία ενός ασθενούς με γαστροπάρεση. Συγκεκριμένα, διοχετεύτηκαν ερεθίσματα διάρκειας λίγων sec, με στόχο την πρόκληση τμηματικής σύσπασης του γαστρικού τοιχώματος. Με τη βοήθεια σειράς ηλεκτροδίων που τοποθετήθηκαν στο σώμα και το άντρο κυκλοτερώς, τα οποία ενεργοποιούνταν διαδοχικά μέσω μικροεπεξεργαστή, επετεύχθη περιφερική «προώθηση» αυτών των τμηματικών συσπάσεων. Τα αποτελέσματα ήταν ενθαρρυντικά, με επιτάχυνση της γαστρικής κένωσης στερεού και υγρού γεύματος. Οι μελέτες στις οποίες εφαρμόστηκε ΝΓΗΔ σε ανθρώπους παρουσιάζονται στον πίνακα 8.

Πάντως, θα πρέπει να σημειωθεί ότι, πριν ξεκινήσουν συστηματικές μελέτες σε ανθρώπους με γαστροπάρεση, πρέπει να εκτιμηθεί η μακροχρόνια αποτελεσματικότητα της μεθόδου στα πειραματόζωα. Πραγματικά, ο κίνδυνος σηπτικών επιπλοκών και μετακίνησης των ηλεκτροδίων με αυτή τη μέθοδο πιθανότατα είναι μεγαλύτερος. Επιπλέον, θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη και η κινητική ανταπόκριση του πυλωρού. Αν παραμένει ανοικτός κατά τη διάρκεια των ηλεκτρικών διεγέρσεων ελοχεύει ο κίνδυνος ταχείας γαστρικής κένωσης και δυσαπορρόφησης ή συνδρόμου Dumping. Αν αντίθετα είναι κλειστός, οι ισχυρές τμηματικές συσπάσεις θα οδηγούσαν σε συγκέντρωση του γαστρικού περιεχομένου στο άντρο, με επακόλουθη διάταση. Ακόμα, αν υφίσταται ανώμαλη κινητική ανταπόκριση του δωδεκαδακτύλου, θα προκαλείτο συγκέντρωση του περιεχομένου στο βολβό και διάταση αυτού.

Γαστρική ηλεκτρική διέγερση για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας

Η νοσογόνος παχυσαρκία (BMI ≥40 ή ≥35 με συνοδά προβλήματα υγείας) αποτελεί ένα από σημαντικότερα ιατρικά προβλήματα στις δυτικές κοινωνίες. Η συμβατική θεραπεία της έχει τρεις άξονες: διαιτητικές οδηγίες σε συνδυασμό με σωματική άσκηση, φάρμακα και χειρουργική αντιμετώπιση. Οι διαιτητικές οδηγίες σε συνδυασμό με φαρμακευτική αγωγή φαίνεται ότι έχουν κάποια βραχυπρόθεσμα αποτελέσματα, όμως στις περισσότερες περιπτώσεις οι ασθενείς ανακτούν το βάρος που αρχικά χάνουν. Με τη χειρουργική αντιμετώπιση από την άλλη πλευρά επιτυγχάνεται μακροπρόθεσμα απώλεια βάρους, όμως υπάρχουν σημαντικοί κίνδυνοι και επιπλοκές[45].

Προκαταρκτικές μελέτες για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας σε πειραματόζωα παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά το 1996 και τα αποτελέσματα ήταν εξαιρετικά ενθαρρυντικά[46]. Το 1999 παρουσιάστηκαν για πρώτη φορά τα πρώιμα αποτελέσματα της ΓΗΔ για την αντιμετώπιση ασθενών με νοσογόνο παχυσαρκία, τα οποία έδειξαν σημαντική απώλεια βάρους[47]. Σε αυτή τη μελέτη διαπιστώθηκε ότι η τοποθέτηση στο έλασσον τόξο (αντί στο θόλο) διπολικού ηλεκτροδίου (αντί μονοπολικού) οδήγησε 4 ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία σε σημαντική απώλεια βάρους. Τα χαρακτηριστικά του ερεθίσματος ήταν: συχνότητα 40-100Hz, ένταση 3-8,5mA και διάρκεια 180-400msec. Η διέγερση δίνονταν κάθε 3sec για 2sec περίπου, όλο το 24ωρο.

Πινακας 1. Οι μελετες στις οποιες χρησιμοποιηθηκε η γαστρικη βηματοδοτηση σε υγιη πειραματοζωα

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	3	4mA	500msec	5-8	σώμα	ναι	όχι	όχι
2	4	1-25V	100msec	5,8-7	εγγύς σώμα	ναι	όχι	καθυστέρηση
3	5	10-14V	50-80msec	5,8-6	περιφερικό άντρο	ναι	όχι	όχι
4	6	4mA	100msec	3-6,7	εγγύς άντρο	ναι	όχι	-
5	7	-	-	περίπου BER	εγγύς σώμα	ναι	ναι	-
6	8	8V	50msec	0,5-1 φορά ταχύτερα BER	εγγύς σώμα περιφ. άντρο	ναι - τόσο περιφερικά όσο και κεντρικά	όχι	όχι
7	9	8V	25-50msec	6	εγγύς σώμα	ναι	-	-
8*	10	3mA	550msec	5,5	εγγύς σώμα	ναι – απουσία δυσρυθμιών που προκαλεί βαζοπρεσίνη	-	-
9	11	6mA	55msec	10% ταχύτερα BER	εγγύς σώμα	ναι	-	-

**Στη μελέτη 8 χρησιμοποιήθηκε υγιές πειραματόζωο και χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη ώστε να διερευνηθεί τυχόν επίδραση της ΓΒ στις δυσρυθμίες που προκαλούνται μετά τη χορήγηση του φαρμάκου. BER: βασικός ηλεκτρικός ρυθμός.*

Πινακας 2. Οι μελετες στις οποιες χρησιμοποιηθηκε ΓΒ για την αντιμετωπιση πειραματικων μοντελων γαστροπαρεσης

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	12	2mA	300msec	5-7	εγγύς σώμα	-	-	επιτάχυνση για στερεά
2	14	2mA	300μsec	περίπου BER	εγγύς σώμα	όχι	όχι	-
3	13	6mA	550msec	6,67	εγγύς σώμα	ναι - φυσιολογικός ρυθμός	-	-

Πινακας 3. Οι μελετες στις οποιες χρησιμοποιηθηκε ΓΗΔΥΣ σε πειραματοζωα

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1*	7	-	-	30	εγγύς σώμα	όχι	αύξηση	-
2	9	8V	50msec	30	εγγύς σώμα	ναι - αύξηση συχνότητας ΒΚ	όχι	όχι
3*	14	2mA	300μsec	20-30	εγγύς σώμα	όχι	αύξηση	-
4*	18	3mA	300μsec	20	εγγύς σώμα	όχι	-	-
5	11	3mA	300μsec	20	εγγύς σώμα	όχι	-	-

** Στις μελέτες 1 και 3 χορηγούνταν γλουκαγόνο σε προσπάθεια δημιουργίας πειραματικού προτύπου γαστροπάρεσης και στη μελέτη 4 χορηγήθηκε βαζοπρεσίνη και διαπιστώθηκε ότι η ΓΗΔυσ προλαμβάνει την εμφάνιση εμέτων που προκαλούνται μετά τη χορήγηση του φαρμάκου.*

Πινακας 4. Οι μελετες στις οποιες εφαρμοστηκε ΓΒ σε ανθρωπους την αμεση μετεγχειρητικη περιοδο για την αντιμετωπιση συμπτωματων γαστρικης στασης

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	24	-	-	3,1-4,7	εγγύς σώμα	ναι	αύξηση	-
2	25	3,5mA	300msec	3	εγγύς σώμα	ναι	επανεμφάνιση φάσης III	-
3	26	4V	60msec	0,5 ταχύτερα BER	εγγύς σώμα	ναι - μόνο την 1η μτχ ημέρα	-	-
4	27	2mA	300μsec	0,3-1,6 ταχύτερα BER	εγγύς άντρο	ναι - 63% ασθενών	-	όχι (στερεά)

Με βάση τα ανωτέρω αποτελέσματα, το Φεβρουάριο του 2000, ξεκίνησε παγκόσμια, τυχαιοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη μελέτη (δηλαδή κάποιοι ασθενείς θα είχαν ανοικτή τη συσκευή και κάποιοι άλλοι κλειστή), με στόχο τη διερεύνηση της ασφάλειας και αποτελεσματικότητας της ΓΗΔ στην αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας, η οποία δεν έχει ακόμα ολοκληρωθεί. Χρησιμοποιείται εμφυτευόμενος γαστρικός διεγέρτης (Transcend™ Implantable Gastric Stimulator – IGS™, Transneuronix INC, NJ, USA). Ο αρχικός σχεδιασμός της μελέτης προέβλεπε την εισαγωγή 50 ασθενών από 3 κέντρα της Ευρώπης και 200 ασθενών από 9 κέντρα των ΗΠΑ. Παράλληλα, προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες, ανοικτές μελέτες, διεξάγονται σε αρκετά κέντρα της Ευρώπης (Ιταλία, Γαλλία, Αυστρία) και των ΗΠΑ (DIGEST study).

Το IGS™ σύστημα αποτελείται όπως φαίνεται στην εικόνα 1 από τη «γεννήτρια» παραγωγής ηλεκτρικών ερεθισμάτων και τις διπολικές απαγωγές της. Η «γεννήτρια» τοποθετείται υποδόρια στο πρόσθιο κοιλιακό τοίχωμα (ΑΡ υποχόνδριο) και τα ηλεκτρόδια εμφυτεύονται στο μυϊκό χιτώνα του στομάχου, λαπαροσκοπικά και για να αποφευχθεί τυχόν μετακίνηση «ασφαλίζονται» με μεταλλικά clips. Οι περισσότεροι συνιστούν διεγχειρητική γαστροσκόπηση για το ενδεχόμενο διάτρησης κατά τη διάρκεια τοποθέτησης των ηλεκτροδίων. Ο χρόνος που απαιτείται για την ολοκλήρωση της διαδικασίας είναι περίπου μία ώρα. Το όλο σύστημα συμπληρώνει εξωτερική συσκευή ελέγχου, μέσω της οποίας ο θεράπων λαμβάνει πληροφορίες σχετικά με την αγωγιμότητα των ηλεκτροδίων, το χρόνο ζωής της μπαταρίας και τροποποιεί, εφόσον χρειάζεται, το ηλεκτρικό ερέθισμα που διοχετεύεται.

Μέχρι στιγμής έχουν δημοσιευτεί κάποια αποτελέσματα από προοπτικές, μη τυχαιοποιημένες, ανοικτές μελέτες που διεξάγονται στα κέντρα της Ευρώπης. Τα αποτελέσματα συνοψίζονται στον πίνακα 9.

Με επιφύλαξη αναφέρονται και κάποια αποτελέσματα της παγκόσμιας, διπλής, τυφλής, ελεγχόμενης, τυχαιοποιημένης μελέτης, η οποία είναι ακόμα σε εξέλιξη, όπως παρουσιάστηκαν το Μάιο 2003 στο AGA[53]. Μέχρι τότε είχαν εισαχθεί 103 ασθενείς στη μελέτη, οι 27 εκ των οποίων είχαν συμπληρώσει παρακολούθηση >12 μήνες. Μετά 3 μήνες ο μέσος δείκτης πλεονάσματος BMI που χάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας (EWL%) ήταν (5,61±11,36) στους ασθενείς στους οποίους η συσκευή ήταν ανοικτή, έναντι (– 0,39±5,53) για τους ασθενείς στους οποίους η συσκευή ήταν κλειστή. Στους 6 μήνες αντίστοιχα ήταν (5,98±13,95) έναντι (-1,12±4,26). Στους 12 μήνες (μετά το 6μηνο όλοι οι ασθενείς είχαν τη συσκευή ανοικτή), οι μεν πρώτοι είχαν (12,86 ±19,32), ενώ η δεύτερη ομάδα (στην οποία το πρώτο 6μηνο ήταν κλειστή η συσκευή) είχαν (0,77±12,26).

Με βάση τα αποτελέσματα που αναφέρθηκαν φαίνεται ότι η ΓΗΔ πιθανόν να είναι αποτελεσματική για την αντιμετώπιση της νοσογόνου παχυσαρκίας. Οι επιπλοκές που αναφέρονται είναι σχετικά λίγες και αντιμετωπίζονται εύκολα (σε σχέση με τη χειρουργική αντιμετώπιση). Η πιο συχνή επιπλοκή (19 περιπτώσεις), ιδιαίτερα στην αρχή, ήταν η διεγχειρητική διάτρηση στομάχου (κατά την εμφύτευση των ηλεκτροδίων). Σε όλες τις περιπτώσεις τα ηλεκτρόδια αποσύρονταν και εμφυτεύονταν σε παρακείμενη θέση. Η διάτρηση αντιμετωπιζόταν με επί τόπου συρραφή. Παρ' όλα αυτά τροποποιήθηκε η βελόνα εισαγωγής των ηλεκτροδίων και αυτή η επιπλοκή ελαττώθηκε σημαντικά. Η αποκόλληση είτε των ηλεκτροδίων είτε της μπαταρίας έχει αναφερθεί (17 περιστατικά) και, σ' αυτές τις περιπτώσεις, οι ασθενείς αντιμετωπίστηκαν εκ νέου χειρουργικά. Σε 5 περιπτώσεις διαπιστώθηκε δυσλειτουργία της συσκευής (ανεπαρκής ΓΗΔ) και αντιμετωπίστηκαν με εκ νέου τοποθέτηση καινούριας συσκευής.

Δεν υπάρχουν αρκετά δεδομένα για πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κάποιες πληροφορίες δόθηκαν από την προοπτική ανοικτή μελέτη DIGEST[53] που διεξάγεται στις ΗΠΑ, στην οποία μέχρι το Μάιο 2003 είχαν ενταχθεί 13 ασθενείς και ο μέσος χρόνος παρακολούθησής τους ήταν 5 μήνες. Φαίνεται ότι οι περισσότεροι ασθενείς (90%) αναφέρουν δυσπεπτικά συμπτώματα κατά τη διάρκεια της θεραπείας, όπως ναυτία (40%), κοιλιακά άλγη (70%), μετεωρισμό (10%). Δε διευκρινίστηκε όμως η ένταση των συμπτωμάτων και αν αυτά αποτέλεσαν αίτιο διακοπής της θεραπείας.

Δύο μηχανισμοί έχουν προταθεί προκειμένου να εξηγηθεί η δράση της ΓΗΔ στη θεραπεία της νοσογόνου παχυσαρκίας. Πρώτον, η αποδιοργάνωση των αυθόρμητων βραδέων κυμάτων ενδεχόμενα να οδηγεί σε καθυστέρηση της γαστρικής κένωσης στερεών, γεγονός που οδηγεί σε πρώιμο κορεσμό. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από το γεγονός ότι η γαστρική κένωση στους ασθενείς με νοσογόνο παχυσαρκία φαίνεται να είναι ταχύτερη αυτής υγιών μαρτύρων[51], αλλά και από πειράματα της ομάδας του Chen[52]. Επιπλέον, είναι δυνατό η ΓΗΔ να επηρεάζει την έκκριση νευροπεπτιδίων, όπως CCK, CRF, σωματοστατίνη και GLP-1, που θεωρείται ότι έχουν κεντρική δράση στο αίσθημα του κορεσμού. Η θεωρία αυτή ενισχύεται από το γεγονός της ελάττωσης της προγευματικής παρασυμπαθητικής δραστηριότητας που παρατηρείται σε πειραματόζωα μετά ΓΗΔ[52].

Συμπεράσματα

Τα δεδομένα που παρουσιάστηκαν δείχνουν ότι η ΓΗΔ μπορεί να αποτελέσει μία πολύτιμη εναλλακτική θεραπευτική επιλογή για τους ασθενείς με γαστροπάρεση που δεν ανταποκρίνονται στα συνήθη θεραπευτικά σχήματα. Μολονότι η συσκευή έχει εγκριθεί από το FDA για την αντιμετώπιση της ανθεκτικής γαστροπάρεσης, απομένει να τεκμηριωθεί η μακροπρόθεσμη ασφάλεια και αποτελεσματικότητα της μεθόδου (3-5 έτη) πριν να εφαρμοστεί στην καθημερινή κλινική πράξη. Μολονότι δεν είναι σαφής ο τρόπος που

Πινακας 5. Ανασκοπηση των μελετων που εφαρμοστηκε ΓΒ σε ανθρωπους με σοβαρη γαστροπαρεση

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	28	2-4mA	300msec	3	θόλος	ναι	-	επιτάχυνση στερεών
2	32	2-4mA	300msec	3	εγγύς σώμα	ναι	αύξηση δυναμικών δράσης	επιτάχυνση στερεών
3	30	4mA	300msec	3	εγγύς σώμα	όχι	όχι δυναμικά δράσης	-
4	31	4mA	300msec	10% μεγαλύτερη BER	εγγύς σώμα	ναι	-	επιτάχυνση στερεών

Πινακας 6. Ανασκοπηση των μελετων στις οποιες χρησιμοποιηθηκε ΓΗΔυς για την αντιμετωπιση ασθενων με ανθεκτικη γαστροπαρεση

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	33	2mA	300μsec	12	εγγύς σώμα	όχι	-	επιτάχυνση υγρών
2	34	5mA	300μsec	12	σώμα	-	-	επιτάχυνση υγρών - όχι στερεών
3	35	5mA	300μsec	12	σώμα	-	-	-
4	36	5mA	300μsec	12	περιφ. σώμα	όχι	-	όχι

Σε όλες τις μελέτες αναφέρεται σημαντική βελτίωση συμπτωμάτων (κυρίως των εμέτων), χωρίς όμως να παρατηρούνται ανάλογες μεταβολές στην ηλεκτρική και μηχανική συνιστώσα της γαστρικής κινητικότητας.

Πινακας 7. Τα αποτελεσματα στους 6 και 12 μηνες της μελετης WAVESS

	Έναρξη/6 μήνες	Μεταβολή	Έναρξη/12 μήνες	Μεταβολή
Έμετοι: επεισόδια/εβδομ.	27/5 (N=25)	-81%*	25/6 (N=23)	-76*
PCS	26/35 (N=27)	+9%*	26/31 (N=21)	+5*
MCS	35/47 (N=27)	+12%*	34/42 (N=22)	+8*
Γαστρική κατακράτηση στις 2h (%)	78/65 (N=26)	17%*	75/55 (N=16)	27%*
Γαστρική κατακράτηση στις 4h (%)	34/26 (N=26)	20%	42/22 (N=16)	48%

**p<0,05. PCS: physical component summary, MCS: mental component summary. Αποτελούν παραμέτρους εκτίμησης της ποιότητας ζωής των ασθενών και προέρχονται από το SF-36 τυποποιημένο ερωτηματολόγιο.*

Πινακας 8. Οι μελετες στις οποιες εφαρμοστηκε ΝΓΗΔ σε ανθρωπους

α/α	Βιβλ.	Ένταση	Διάρκεια	Συχνότητα (cpm)	Θέση	Επαγωγή βραδέων κυμάτων	Επίδραση στις συσπάσεις	Επίδραση στη γαστρική κένωση
1	2	7-10mA	-	50Hz	άντρο	-	-	επιτάχυνση
2	42	7-10mA	-	50Hz	άντρο	-	-	επιτάχυνση
3	43	7-10mA	-	50Hz	άντρο	-	-	καμία
4	44	10mA	-	50Hz	άντρο	-	-	καμία
5	1	2-5mA	-	50Hz	άντρο	-	καμία	καμία
6	22	4-12V	20msec	50Hz	εγγύς σώμα - άντρο	όχι	ισχυρή	επιτάχυνση

Οι πρώτες 5 πραγματοποιήθηκαν το 1964-5 και τα ηλεκτρόδια τοποθετούνταν ενδοαυλικά στο άντρο. Η τελευταία αφορά ένα μόνο ασθενή με γαστροπάρεση.

Πινακας 9. Τα αποτελεσματα των προοπτικων, μη τυχαιοποιημενων, ανοικτων, μελετων που διεξηχθησαν στην Ευρωπη

α/α	Αριθμός ασθενών	Follow up (μήνες)	%EWL	Βιβλ.
1	2	>60	52,5	Cigaina V[48]
2	10	36	24±10	Cigaina V[48]
3	12	9	30±24	D'Argent J[49]
4	4	3	-	Miller KA[50]

%EWL: το % πλεόνασμα του BMI που χάνεται κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Πρόκειται για νέο όρο που πρόσφατα έγινε αποδεκτός από το FDA για την παρακολούθηση ατόμων που υποβάλλονται σε θεραπεία για κακοήθη παχυσαρκία.

βοηθούνται αυτοί οι ασθενείς, φαίνεται ότι υπάρχει σημαντική βελτίωση συμ

Εικόνα 1. *Η συσκευή ΓΗΔ που χρησιμοποιήθηκε στη διεθνή πολυκεντρική μελέτη WAVESS. «Γεννήτρια» και ηλεκτρόδια του IGSTM (Transcend TM Implantable Gastric Stimulator-IGSTM, Transneuronix INC, NJ, USA).*

Εικόνα 2. *Το σύστημα Enterra therapy (Medtronic).*

Βιβλιογραφία

1. Berger T, Kewenter J, Kock NG. Response to gastrointestinal pacing: antral, duodenal and jejunal motility in control and postoperative patients. Ann Surgery 1966; 164:139-44.
2. Bilgutay AM, Wingrove R, Griffen WO, Bonnabeau RC, Lillehei CW. Gastro-intestinal pacing: a new concept in treatment of ileus. Am Surg 1963; 158:338-48.
3. Kelly KA, La Force RC. Pacing the canine stomach with electrical stimulation. Am J Physiol 1972; 222:588-94.
4. Sarna SK, Daniel EE. Electrical stimulation of gastric electrical control activity. Am J Physiol 1973; 225:125-31.
5. Sarna SK, Bowes KL, Daniel EE. Gastric pacemakers. Gastroenterology 1976; 70:226-31.
6. Hinder RA, Kelly KA. The role of the antral pacesetter potential in canine gastric emptying of solids. In: Gastrointestinal Motility in health and disease. HL Duthie ed. MTP press 1978; 459-68.
7. Johnson B, Familoni B, Abell TL, Verkman R, Wood G. Development of a canine model for gastric pacing. Gastroenterology 1990; 98:A362 (abstract).
8. Eagon JC, Kelly KA. Effects of gastric pacing on canine gastric motility and emptying. Am J Physiol 1993; 265:G767-G774.
9. Eagon JC, Kelly KA. Effect of electrical stimulation on gastric electrical activity, motility and emptying. Neurogastroenterol Mot 1995; 7:39-45.
10. Qian LW, Peters LJ, Chen J. Effects of various electrical stimulation on gastric slow wave abnormalities induced by vasopressin. Gastroenterology 1999; 116:A970 (abstract).
11. Wang Z, Qian L, Ueno T, Chen JDZ. Gastric myoelectrical activity and autonomic nerve system responses to various gastric electrical stimulations. Dig Dis Sci 2000; 45:1252/A39 (abstract).
12. Bellahsene B-E, Lind CD, Schirmer BD, Updike OL, McCallum R. Acceleration of gastric emptying with electrical stimulation in a canine model of gastroparesis. Am J Physiol 1992; 262:G826-G834.
13. Qian L, Lin X, Chen JD. Normalization of atropine-induced postprandial dysrhythmias with gastric pacing. Am J Physiol 1999; 276:G387-G392.
14. Familoni BO, Abell TL, Nemoto D, Voeller G, Johnson B. Efficacy of electrical stimulation at frequencies higher than basal rate in canine stomach. Dig Dis Sci 1997; 42:892-7.
15. Bortolotti M. The "electrical way" to cure gastroparesis. Am J Gastroenterol 2003; 97: 1874-83.
16. Lin Z, Forster J, Sarosiek I, McCallum RW. Treatment of gastroparesis with electrical stimulation. Dig Dis Sci 2003; 48:837-48.
17. Grundfest-Broniatowski S, Davies CR, Olsen E et al. Electrical control of gastric emptying in denervated and rinnervated canine stomach. Artificial Organs 1990; 14:254-259.
18. Qian LW, Peters LJ, Chen J. Effects of various electrical stimulation on gastric slow wave abnormalities induced by vasopressin. Gastroenterology 1999; 116:A970 (abstract).
19. Lin X, Ouyang H, Zho H, Chen J. Gastroenterology 2000;118:A393 (abstract).
20. Abo M, Lin X, Qian L, Wang Z, Chen J. Gastroenterology 2000; 118:A669 (abstract).
21. Mintchev MP, Sanmiguel CP, Otto SG, Bowes K. Microprocessor-controlled movement of liquid gastric content using sequential neural electrical stimulation. Gut 1998; 43:607-611.
22. Mintchev MP, Sanmiguel CP, Amars M, Bowes K. Microprocessor-controlled movement of solid gastric content using sequential neural electrical stimulation. Gastroenterology 2000; 118:258-63.
23. Hasler WL. The brute force approach to electrical stimulation of gastric emptying: a future treatment for refractory gastroparesis. Gastroenterology 2000; 118:433-42.
24. Waterfall WE, Miller D, Ghista DN. Electrical stimulation of the human stomach. Dig Dis Sci 1985; 30(8):799 (abstract).
25. Waldhausen J, Courtney T, Schirmer BD. Postoperative pacing for gastric antral distension. J Gastroint Motil 1989; 1:66 (abstract).
26. Miedema BW, Sarr MG, Kelly KA. Pacing the human stomach. Surgery 1992; 111:143-50.
27. Hocking MP, Vogel SB, Sninsky CA. Human gastric myoelectrical activity and gastric emptying following gastric surgery and with pacing. Gastroenterology 1992; 103:1821-6.
28. Bellahsene B-E, Schirmer B, Updike O, McCallum R. Effect of electrical stimulation on gastric emptying. Dig Dis Sci 1987; 32:902 (abstract).
29. Lin ZY, McCallum RW, Schirmer BD, Chen JDZ. Effects of pacing parameters in the entrainment of gastric slow waves in patients with gastroparesis. Am J Physiol 1998; 274:G186-91.
30. Chen JZ, Schirmer BD, McCallum RW. Serosal and cutaneous recordings of gastric myoelectrical activity in patients with gastroparesis. Am J Physiol 1994; 266: G90-G98.
31. McCallum RW, Chen JZ, Lin Z, Schirmer BD, Williams RD, Rossi RA. Gastric pacing improves emptying and symptoms in patients with gastroparesis. Gastroenterology 1998; 114:456-61.
32. Courtney TL, Schirmer BD, Bellahsene BE, Updike OL, McCallum JRW. Gastric

electrical stimulation as a possible new therapy for patients with severe gastric stasis. Gastroenterology 1991; 100:A822 (abstract).
33. Familoni BO, Abell TL, Voeller G, Salem A, Gaber O. Electrical stimulation at a frequency higher than basal rate in human stomach. Dig Dis Sci 1997; 42:885-91.
34. GEMS Group. Long-term results of gastric stimulation four times higher than the slow wave frequency in patients with drug refractory gastroparesis. Gastroenterology 1999; 116:A949 (abstract).
35. GEMS Group. Report of a multicenter study on electrical stimulation for the treatment of gastroparesis. Gastroenterology 1997; 112:A735 (abstract).
36. McCallum RW, Lin Z, Olyaee M, et al. High-frequency electrical stimulation of the stomach for the treatment of gastroparesis. Neurogastroenterol Motil 2000; 12:488 (abstract).
37. WAVESS study group: Gastric electrical stimulation for medically refractory gastroparesis. Gastroenterology (in press).
38. Forster J, Sarosiek I, Delcore R, Lin Z, Raju GS, McCallum RW. Gastric pacing - a novel surgical treatment for gastroparesis. Am J Surg 2001; 182:676-81.
39. Tougas G, Huizinga JD. Gastric pacing as a treatment for intractable gastroparesis: shocking news? Gastroenterology 1998; 114:598-601.
40. Luo J, Rashed H, Eaton P, et al. Long-term treatment of gastric electrical stimulation is associated with autonomic and enteric nervous system changes. Dig Dis Sci 2000; 45:1244 (abstract).
41. Tack J, Coulie B, Van Cutsem E, et al. the influence of gastric electrical stimulation on proximal gastric motor and sensory function in severe idiopathic gastroparesis. Gastroenterology 1999; 116:A1090 (abstract).
42. Swedberg J, Malm A. Gastrointestinal pacing after operation for hiatus brack. Nord Med 1964; 72:1435.
43. Quast DC, Beall AC, DeBakey ME. Clinical evaluation of the gastrointestinal pacer. Surg Gynecol Obstet 1965; 120:35-37.
44. Moran JM, Nabseth DC. Electrical stimulation of the bowel: a controlled clinical study. Arch Surg 1965; 91:449-51.
45. Consensus Development Conference Panel: Gastrointestinal surgery for severe obesity. Ann Intern Med 1991; 15:956-61.
46. Cigaina V, Saggioro A, Rigo V, Pinato GP, Ischia S. Long term effects of gastric pacing to reduce feed intake is swine. Obes Surg 1996; 6:250-3.
47. Cigaina V, Rigo V, Greenstein RJ. Gastric myoelectrical pacing as therapy for morbid obesity: preliminary results. Obes Surg 1999; 9:333-4.
48. Cigaina V. Gastric pacing as therapy for morbid obesity: preliminary results. Obes Surg 2002; 12:421 (abstract).
49. D'Argent J. Gastric electrical stimulation as therapy of morbid obesity: preliminary results from the French study. Obes Surg 2002; 12(suppl 1):21S-5S.
50. Miller KA. Implantable electrical gastric stimulation as therapy of morbid obesity in the human: operative technique. Obes Surg 2002; 12(suppl 1):17S-20S.
51. Duggan JP, Booth DA. Obesity, overeating and rapid gastric emptying in rats with ventromedial hypothalamic lesions. Science 1986; 609-11.
52. Ouyang H, Yin J, Chen JDZ. Therapeutic potential of gastric electrical stimulation for obesity and its possible mechanisms. A preliminary canine study. Dig Dis Sci 2003; 48:698-705.
53. Shikora SA. Electrical gastric stimulation for weight loss. DDW 2003: Scientific sessions handouts, pp.348-51.