

STIMOLATORI DEL FRENICO

06-06-2017

farmaco orfano = farmaco adatto a casi poche persone che non si riuscirebbero a recuperare gli investimenti \Rightarrow dispositivi orfani

Il problema è rappresentato da pazienti che perdono la capacità di respirare autonomamente

(lesione del 1-2° vertebra cervicale \rightarrow soggetti tetraplegici. se la lesione è alta il soggetto rischia di perdere la capacità di respirare) \rightarrow non sono lesioni frequenti, ma colpiscono prevalentemente persone giovani (traumi sportivi, incidenti stradali)
oppure es: intervento di midollo spinale

Una volta l'unica possibilità era vivere in un pallone d'acciaio (paziente in un cilindro metallico: respirazione ottenuta facendo variare la pressione nel cilindro e quindi intorno al torace)

Primi esperimenti di stimolazione del nervo frenico negli inizi degli anni '60 (\times for respirare) stimolare il nervo frenico \rightarrow contrazione del diaframma, che si spinge verso il basso e provoca l'inspirazione (pressione bassa nel torace), rilassando il diaframma si ha l'espirazione

\Rightarrow idea di ottenere una respirazione puramente diaframmatica stimolando il nervo frenico destro e sinistro \rightarrow riesce ad essere isolato dall'altezza del collo: messo in evidenza con due incisioni e collegato ad un elettrodo, stimolatore in una fascia cutanea sotto lo sterno.

Ma negli anni '60-'70 batterie ed elettronica erano troppo grandi: idea di fare un dispositivo "fossile" (senza batterie) \rightarrow energia che proviene dall'esterno da un dispositivo collegato al centro, c'è

una bobina posizionata sopra lo stimolatore (servono due dispositivi \rightarrow \times 2 due nervi frenici) (accoppiato magneticamente con lo stimolatore)
Impulsi a radiofrequenza (100-150 kHz) generati all'esterno e radiati all'interno

\rightarrow per non avere riscaldamento dei tessuti

\rightarrow dispositivo semplice impiantato (4 diodi, condensatore, bobina)

Primo realizzato in resina epossidica e poi in silicone.

Dispositivi realizzati con batterie separate per i due condotti (destro e sinistro): quando uno era quasi scarico, segnale d'allarme \rightarrow sostituzione della batteria, durante la quale almeno una emicappola del diaframma funziona \rightarrow il paziente respira ancora abbastanza bene.

Pazienti che non hanno bisogno di frequenze elevate e variabili

All'epoca non era considerato un dispositivo life-support: se si rompe il paziente respira con un ambu (polmone).

Dieci anni di sperimentazione sugli animali dal '60 al '70.

Problemi: nel giro di settimane o mesi andava a danneggiare il nervo frenico \rightarrow bisognava sviluppare nuovi elettrodi, trovare nuovi impulsi, fare nuovi studi \rightarrow tempo e costi

\rightarrow bisogna arrivare al '75 per avere dei risultati applicabili sull'uomo \rightarrow i primi

esperimenti sono dei successi enormi: danno la possibilità di respirare in modo autonomo, (senza usare ventilatore e pressione positiva \rightarrow + lesivi: essere esposti ad infezioni polmonari)

\rightarrow è un guadagno enorme per questi soggetti (respirazione mista + fisiologica). Il numero

molto piccolo: pochi pazienti con questo problema \rightarrow è un mercato piccolissimo o quello mondiale (pochi migliaia l'anno stimoli - vengono meno)

Ci sono due ditte a livello europeo che iniziano a sviluppare dispositivi di questo tipo (anni '70)

\rightarrow da 100 a 200 dispositivi l'anno: prezzi molto alti per ammortizzare gli investimenti dello ricerca

→ costi troppo alti non coperti dal servizio sanitario : mercato ancora + esiguo → solo per pazienti benestanti. Questo dispositivo ha avuto una vita di 10-15 anni (75-80) → in Italia ne sono stati impiantati solo 50-60 → pochi impianti. Il chirurgo non ha la capacità di farlo (per imparare un certo n° di interventi che non ci sono) ⇒ la ditta si è messa a vendere il servizio: due equipe chirurgiche per impiantare il dispositivo → si dicono letteralmente « costi ».

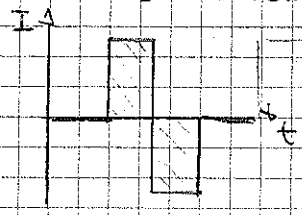
Ho funzionato tutto bene fino al 1980 → viene approvato ed direttivo 80/385 (che anticipa la B ditta inglese (quella austriaca già non c'era più) capisce che non c'era la possibilità di adottare la nuova regolamentazione. [poco successo del dispositivo e quello USA]

Ma questa ditta ha venduto i brevetti ad una multinazionale: il dispositivo viene « annunciato » con dei grossi clamori (oggi potrebbe essere realizzato totalmente impiantabile), ma non è ancora stato realizzato (probabilmente per motivi economici).

Normalmente la cronaca dei tronchi nervosi è di 200-300 μ s

(elettrodi avv. Eppochi attorno al tronco nervoso o suturetti al perineurio)

↳ correnti dell'ordine di 4-5mA



trono di impulsi di stimolazione (bifasici) ad una certa frequenza di stimolazione

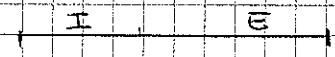
$$f_s = \frac{1}{T_s} \text{ che varia da } 15-25 \text{ Hz}$$

all'aumentare della freq. di stimolazione aumenta il fatica muscolare

↳ usare una freq. più bassa.

Ma se la freq. è troppo bassa, la contrazione non è + funzionale.

Considerando un ciclo respiratorio a riposo: 40% inspirazione → lo stimolatore stimola



60% espirazione → lo stimolatore non stimola



→ il trono d'impulsi è dato per il 40-50% del tempo

2-3 anni → batterie 22 Ah

È anche pensabile usare accumulatori ricaricabili → non è un dispositivo life-support.

Si pone sul dispositivo un conduttore.

↳ non crea particolare onore nel paziente

È probabile che ci saranno due versioni: ricaricabile e non.

STIMOLATORE DELLE RADICI SACRALI

13-06-2012

Stimolatore delle radici sacrali anteriori \rightarrow \times recuperare la funzione della minzione.

Da traumi spinali \rightarrow la maggior parte non porta ad paraplegia (Bion o quello dorsale o lombare) \rightarrow però si perde l'uso dei muscoli e di alcune funzioni.

Il problema della vescica è maggiore di quello dell'ampolla onde \rightarrow capacità di svuotare vescica ed ampolla onde

\rightarrow in altri soggetti può essere una situazione + complicata

\rightarrow in alcuni soggetti tende a contrarsi e svuotarsi in modo autonomo.

\rightarrow riferiscono sensazioni strane, tremori del lenire

\rightarrow autore lo svuotamento in modo manuale

La funzione vescicale è + complicata: non giungo alle fasi di svuotamento completo quando si distende

Noi vogliamo riuscire a garantire continenza e svuotamento quando si vuole

\rightarrow noi abbiamo la capacità volontaria di contrarre o no la sfintere vescicale: e muscolatura striata per un paraplegico la pressione vescicale può salire fino a provocare reflusso negli ureteri e raggiungere i reni \rightarrow infezioni delle vie urinarie alte.

Si può anche arrivare al punto di lacerare la vescica a causa di un movimento...

Soluzioni:

• si implanta al paraplegico un catetere permanente attraverso l'uretra \rightarrow sacchetto esterno

• insegnare al paraplegico a cateterizzarsi al momento (il paraplegico può avere delle sensazioni; oppure si sente rotolando il lenire)

\rightarrow svantaggi:

• le operazioni di cateterizzazione sono + faticose nel caso dell'uomo che della donna

• favoriscono l'ingresso di batteri in vescica

• un po' di reflusso verso i reni ci può essere \rightarrow infezioni

\rightarrow i soggetti paraplegici sono molto operati soggetti a infezioni \rightarrow molte terapie antibiotiche

Si inizia a pensare ad una soluzione di a. all'inizio degli anni '60.

\rightarrow oggi ci sono più paraplegici di un tempo = ne muoiono di meno

Lo svuotamento della vescica è gestito da:

• muscolo detrusore (che circonda la vescica) \rightarrow è muscolo liscio

\rightarrow tende a contrarsi per aumentare la pressione intravesicale

• sfintere vescicale: \rightarrow tende a chiudersi quando il detrusore si contrae.

Idea di stimolare il muscolo detrusore \rightarrow \times ottenere pressioni tali da consentire l'espulsione dell'urina

inoltre \rightarrow desensibilizzare lo sfintere: togliendo posteriormente le radici dei nervi che vanno al midollo (craziotomia posteriore)

In questo modo se aumenti la pressione può avvenire lo svuotamento

ma è un intervento chirurgico abbastanza pesante

Questo tecnica viene abbandonata (provata solo su animali)

\rightarrow di un ricercatore inglese

Idea di stimolare la vescica stimolando le vie afferenti \rightarrow le radici sacrali anteriori

\rightarrow intervento + semplice, ma stimolazione contemporanea di detrusore e sfintere: a contraggono entrambi.

(muscolatura liscia @ lento: servono da 10 a 15 secondi)

Stimolando per 30 secondi si contraggono entrambi \rightarrow non c'è minzione. Quando si smette di stimolare lo sfintere si rilassa subito, e destrusare non avviene la minzione.
Con 3-4 cicli si riesce ad avere lo svuotamento della vescica.

Primi impianti sulle navi all'inizio degli anni '70.

Elettrodi epidurali: di esterno, suturetti sulla duramadre
intratecali: all'interno del canale midollare

Parte impiantata costituita da 3 bobine e parte esterna costituita dallo stimolatore.

\rightarrow l'energia trasferita all'interno a radiofrequenza (100 kHz)

Il dispositivo è impiantato in un tessuto sottocutaneo in addome \rightarrow le bobine interne ed esterne devono sovrapporsi perfettamente \rightarrow piastrina triangolare.

Ci sono tre corpi perché:

- 1o: per avere un campo + ampio e riuscire a stimolare la vescica
- 2o: per avere un effetto positivo sullo svuotamento dell'ampolla anale

L'uomo paraplegico perde le sensazioni e la capacità erettile.

\rightarrow stimolazione elettrica per mantenere l'eruzione

- nel maschio (quando si riusava ad ottenere) un corpo per mantenere l'eruzione

L'intervento avviene:

- cercare di coprire l'intero campo di stimolazione se il soggetto avrebbe risposto bene.
 \rightarrow elettrodi temporanei per fare delle prove (urologo e neurochirurgo)
- chirurgo plastico: piastrina in sede addominale con cateteri che corrono in corrispondenza delle vertebre sacrali
- neurochirurgo: collegamento degli elettrodi
- creare la stimolazione migliore

\rightarrow intervento un po' complesso: 3 chirurghi, anestesia totale.

C'era sempre necessaria un'equipe specializzata.

In Europa 28-30 centri che impiantavano questi stimolatori \rightarrow più mercato del fenico ma non tanto.

Problemi:

- posizionamento errato e movimento dell'elettrodo
- minzione non molto efficace in alcuni soggetti a causa del riflesso, del sistema di controllo che bloccava lo sfintere finché il destrusore era contratto.
 \rightarrow aggiungere un intervento di suzione posteriore.
- rottura del catetere (molti soggetti sono sportivi)

Perché non esiste più questo dispositivo (nonostante alcuni siano ancora impiantati)?

\rightarrow mercato troppo piccolo per una manutenzione

[15-20 milioni di lire all'epoca \rightarrow fino all'inizio degli anni '80]

Costo di 30-40 persone

Durata media lunghe: pochi minuti al giorno

\rightarrow per direttiva di a e d.m. \rightarrow costo acquisito da una manutenzione

10-15 minuti al giorno

qualche mA di corrente

frequenze di 15-25 Hz

capacità dell'ordine di 80-300 μs

↳ oggi non è un problema fare dispositivi totalmente impiantabili \rightarrow telecomando per controllo

STIMOLATORE PER IL CONTROLLO DEL TREMORE 14-06-1

Utilizzato per alcune patologie cerebrali \rightarrow stimolazione encefalica profonda. (DBS)
 \hookrightarrow Parkinson

uno o due elettrodi impiantati profondamente nell'encefalo per stimolare:

- nucleo subtalamico (10-12mm)
- globus pallidus
- aree contigue

\rightarrow sono strutture piccole \therefore intervento di impianto con neurochirurgia stereotassica

- tac-encefalo o rrm-encefalo con dei marker posizionati sullo scapo o sullo scheletro cranico con delle piccole incisioni.

\hookrightarrow riferisce un punto qualunque dell'encefalo a questi marker.

- struttura metallica intorno alla scapola cranica fissata in corrispondenza dei marker

- neuronavigatore: \hookrightarrow accuratezza dell'ordine del mm \Rightarrow conosce un qualsiasi oggetto chirurgico introdotto nello scapo (guida solide da struttura stereotassica)

\hookrightarrow elaboro il percorso rettilineo + conveniente (evita i vasi e minimizza i danni ai tessuti)

\hookrightarrow si riescono a posizionare 1-2 elettrodi che servono al bersaglio.

- il soggetto viene stimolato per verificare che ci siano i risultati attesi

(l'intervento è fatto in buona sedazione \rightarrow anestesia locale dove si buca)

\hookrightarrow si muovono gli elettrodi finché non si ottiene un risposta soddisfacente

- si collegano ad altri due elettrodi sottocutaneamente fino alla regione sottocervicale dove è impiantato il dispositivo

È una soluzione usata solo con pazienti che non hanno un buon controllo con la terapia farmacologica.

\hookrightarrow all'inizio da degli ottimi risultati, ma col tempo il soggetto si adatta e bisogna aumentare la dose, finché non compaiono effetti indesiderati (soprattutto motorii)

[a Torino si impiantano dal 20 al 30 l'anno di questi stimolatori]
 \hookrightarrow in Italia 500-1000 l'anno

\rightarrow la FDA ha approvato questi dispositivi per curare la depressione (che resiste a farmaci)

Due categorie: monoelettrodi e bielelettrodi

\hookrightarrow si impianta un solo dispositivo: c'è spazio anche per un altro

il dispositivo viene consegnato con un telecomando:

è efficace tutto nel giorno e in giorni \rightarrow il paziente deve avere la possibilità di lavorare e impiegarsi

\rightarrow quando smetti di stimolare il controllo tremore buono anche per qualche ora.

(lo stimolatore acceso per circa 8-10 ore al giorno)

Possibilità di definire un certo numero di programmi.



\rightarrow posso scegliere di stimolare da elettrodi diversi senza muoverlo \rightarrow stimolare porzioni diverse.

Possano essere configurati come ANODO, CATODO, NON ATTIVO

Il contenitore del dispositivo può essere ANODO o NON ATTIVO

→ al momento dell'impianto (e nelle visite successive) bisogna trovare la soluzione di configurazione degli elettrodi migliore.

Due modalità:

- controllo di tensione: bassa resistenza interna \rightarrow impostiamo la ddp tra anodo e catodo
 - controllo di corrente: \rightarrow impostiamo la corrente che scorre tra anodo e catodo
- \rightarrow compensa le variazioni di conducibilità variando corrente o tensione.

Sui tessuti eccitabili ha effetto la densità di corrente che li attraversa.

\rightarrow ci sono soggetti che rispondono meglio ad una delle due (e scuse di pensiero diverse tra i medici)

Tensione variabile tra 0 e 30.5V Corrente da 0 a 25.5mA

Cronosia del tessuto nervoso 100-300 μ s \rightarrow durata dell'impulso tra 60 a 450 μ s

Frequenza di stimolazione modo variabile \rightarrow usare il dispositivo per patologie diverse da 2 a 250Hz

- Parkinson: si usano freq. di 80-100Hz

Problemi di tipo energetico

\rightarrow se ho modalità di stimolazione in corrente la freq. è limitata a 125Hz se due programmi di stimolazione sono attivi sul singolo elettrodo

- utlizzazione batterie LITIO - cerchio d'antenna, Litio-CEX, Litio-SVO per medie correnti (forse)

\rightarrow la durata del dispositivo non è molto lunga: stesso marchio fornito in due tipi

- privilegio peso e volume con batterie minime
- contenitore + grosso \rightarrow 2-3 volte + durata (6-7Ah)

È sempre presente il product specialist della ditta durante l'impianto

ci sono due effetti collaterali possibili:

- comparsa di distonie (disturbi del movimento) che possono comparire solo dopo alcune settimane (mentre il tremore scompare subito)

Questi stimolatori costano circa 8.000-12.000€ + impianto \rightarrow è molto importante (ma dispendioso)

seguire un paziente nel tempo \rightarrow es. c'è un buon protocollo: 4 ore - 2 persone \Rightarrow 1500 \$
magari ogni qualche mese.

È importante trovare tecniche che permettano di programmare bene i parametri e fare meno visite

Al controllo al paziente

- comparsa di disturbi psichiatrici \rightarrow psicosi (dato che lo stesso stimolatore può curare patologie psichiatriche può anche causarle)

\rightarrow si spegne lo stimolatore per 1-2 mesi, si riaccende e si vede se caso ancora problemi

STIMOLATORI PER GASTROPARESI

Gastroparesi: lo stomaco dopo che è stato riempito non funziona in modo normale
→ il cibo staziona nello stomaco per troppo tempo, il piloro non si apre → dopo 6-7 ore dall'ingestione il soggetto vomita.

ci sono farmaci procinetici per attivare la peristalsi a livello gastrico e intestinale
↳ ci sono persone che rispondono bene e pensano che non risponderebbero

l'impianto in una tascia addominale e due cateteri suturati alla parete esterna dello stomaco in laparoscopia

↳ stimolatore
↳ prima si doveva aprire: se ne impiantavano di meno

In Italia ci sono solo 4-5 centri → è fondamentale la presenza del product specialist in sala

Dispositivi utilizzati anche per soggetti con problemi di peristalsi intestinale

↳ stimolare il centro nervoso intestinale

Inizialmente erano gli stessi dispositivi, poi un po' si sono specializzati (cambiano alcuni programmi) → è un'operazione più commerciale che tecnica

Si attiva il dispositivo quando si inizia a mangiare per 1-1.5 ore (per lo stomaco)

L'intestino è attivato per 6-8 ore.

Come si misura l'efficacia:

- quante volte il paziente vomita a settimana
- elettrogastrografia (con elettrodi cutanei) → possibilità di vedere se dopo l'impianto di cibo un soggetto ha attivazione gastrica

↳ frequenze da 40 a 50 mHz per lo stomaco
1 a 12 mHz per l'intestino

Uno dei problemi è la difficoltà di scegliere il soggetto adatto, si scelgono pazienti che non rispondono a farmaci, ma non c'è garanzia che il dispositivo funzionerà bene (funziona bene nel 60-70% dei casi)

↳ si prova prima, ma cmq l'intervento di laparoscopia si fa
non si hanno indicazioni precise → il chirurgo guarda se è stimolato. Se si muove si può provare a stimolare lo stomaco portando degli elettrodi nello stomaco (con gastroscopio) e misurando il segnale con due elettrodi sull'epigastrio (con EGG)

0,02 mHz → attività intestinale

0,05 mHz → attività gastrica

Esistono più medicamenti procinetici → è difficile sceglierlo

con un esame del genere sarebbe più facile

L'elettrogastrografia non è utilizzata perché non ci sono dati che la producano

DOLORE

Negli USA circa $\frac{2}{3}$ della popolazione ha problemi gravi di Comorbustologia \rightarrow dolore
(e anche in Italia)
 \rightarrow 100 milioni di giorni di lavoro persi l'anno

40 milioni di persone (USA) soffrono di mal di testa cronico ricorrente \rightarrow 4 miliardi \$ l'anno

\rightarrow mal di schiena 50-100 miliardi di \$ (USA)

Dati di 5-6
anni fa

\rightarrow cancro (contenimento del dolore) : 12 miliardi di \$ (USA)

Il costo del dolore è molto alto in termini economici, diretto, indiretto
 \rightarrow costo medicinale \rightarrow perdita giorni lavoro

Soluzioni:

1. NEUROSTIMOLAZIONE per il controllo del dolore.

- stimolatore bilanciale con due cateteri all'interno del canale midollare (neuroni della periferia e centri)
 \rightarrow bloccare il passaggio della sensazione elaborata al cervello (GATE CONTROL)

- con il passare del tempo il dolore tende a diminuire (in presenza di dolore produce endorfine a livello cerebrale che aumentano la soglia del dolore)

\rightarrow creando una sensazione di dolore controllabile produce endorfine

il gate control è rapido ad intervenire e rapido a scomparire.

le endorfine sono + lente da preparare, ma ci mettono + tempo a degradarsi.

stimolatore bilanciale \rightarrow due cateteri costituiti da un certo numero di elettrodi (2-6-8) \rightarrow per dare campi elettrici differenti

un problema è la riuscita della procedura: tra i pazienti adatti, non tutti poi hanno impianti funzionanti (circa $\frac{1}{3}$ metà degli impianti tentati)

\rightarrow prima di impiantare si fa uno screening: due cateteri temporanei nel midollo + stimolatore
(si raggiunge il controllo del dolore molto rapidamente)

solo se il trattamento è efficace si procede all'impianto.

per inserire il catetere si inserisce prima un ago guida \rightarrow non è un inserimento molto pericoloso, orientato (ma con i movimenti del paziente si possono muovere).

Oppure ci sono cateteri impiantati con intervento neurochirurgico \rightarrow fessato ai tessuti \rightarrow molto + stabile nel tempo, ma intervento invasivo. Sono + cari.

Correnti basse: ≤ 10 mA, impulsi della durata di 30-300 μ s con frequenze di stimolazione da 10 a 150 Hz
 \rightarrow durata devono funzionare 24 ore su 24. \Rightarrow Autonomie di 2-4 anni

Ci sono soggetti che richiedono correnti + che \rightarrow è impossibile: si deve utilizzare una batteria esterna che generi l'energia \rightarrow accoppiamento induttivo

\rightarrow c'è sempre un telecomando per accendere / spegnere e regolare l'intensità

Ci sono delle tabelle che a seconda della regione della quale il soggetto sente dolore dicono qual'è il livello da quale posizionare il catetere (tra quali midollari)

dispositivo impiantato in uno scudo abdominale. Cateteri collegati come x la stimolazione x la minzione

2. POMPA DI INFUSIONE IMPIANTABILE

ci sono farmaci oppiacei (morfina), (ma effetti collaterali importanti: stipsi (riduzione della mobilità intestinale) e il sistema nervoso si adatta alla morfina (bisogna aumentare il dosaggio nel tempo → a sono dei limiti: può arrivare a bloccare la respirazione se il farmaco è portato direttamente nel midollo spinale (e dosi sono così basse (l'assorbimento sistemico è trascurabile) che non si hanno effetti collaterali

il problema è portare il farmaco in sede, catetere inserito per via percutanea.

Si fanno delle prove anche in questo caso

molto spesso questi pazienti sono terminali → se la speranza di vita è lunga (2-3 anni)

si usa un dispositivo totalmente impiantabile, se è + costoso si usano pompe ambulatoriali (trasportabili)

sono cmq farmaci molto concentrati: circa ogni 2-3 settimane × le impiantabili

centralmente alla pompa c'è un imbuto che si sente forata sotto un gommone

perforabile → si mette il farmaco (galleggiante che chiude automaticamente l'accesso quando è pieno)

pompa peristaltica

l'autonomia media di queste pompe è di 2-3 anni

C'è anche il programmatore, il telecomando

↳ per attivarlo / disattivarlo, variare il flusso

problema: non sono compatibili con risonanza → è un limite molto grave

Parametri programmabili, modalità diverse

Determinare la capacità di una batteria per pompa di infusione

- flusso di un ml di giorno
- 3 anni di funzionamento

(energia per vincere la pressione del liquido cerebrospinale)
efficienza della pompa
20-25% di consumo di fluido della pompa