

ARTICOL SPECIAL

## Metodă alternativă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior

**Sergiu Ungureanu***Catedra de chirurgie nr 4, Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”, Chișinău, Republica Moldova.***Autor corespondent:***Sergiu Ungureanu, dr. hab. șt. med., conf. univ.**Catedra de chirurgie nr. 4**Universitatea de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae Testemițanu”**bd. Ștefan cel Mare și Sfânt, 165, Chișinău, Republica Moldova, MD-2004**e-mail: sergiu63@gmail.com*

SPECIAL ARTICLE

## Alternative method of treatment of lower esophageal sphincter incompetence

**Sergiu Ungureanu***Chair of surgery no. 4, Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy, Chisinau, Republic of Moldova.***Corresponding author:***Sergiu Ungureanu, PhD, assoc. prof.**Chair of surgery no. 4**Nicolae Testemitanu State University of Medicine and Pharmacy**165, Stefan cel Mare si Sfânt ave., Chisinau, Republic of Moldova, MD-2004**e-mail: sergiu63@gmail.com***Introducere**

Chirurgia cu etosul său de acțiune radicală și rafinamentul perfecționist, a înregistrat progrese importante în evoluție și a definit esențial cultura medicală de la sfârșitul secolului XX. Transplantul de organe și chirurgia miniminvasivă, au constituit epicentrul valoros al revoluției medicale. Iar implantarea de celule și organe obținute și crescute în condiții de laborator încorporează succesele transplantologiei moderne. Astfel, chirurgia traversează actualmente frontiere de neimaginat cândva.

Totuși, semnificativ pentru chirurgia ultimelor decenii, este faptul, că a devenit un instrument esențial în a-i ajuta pe oameni să-și amelioreze calitatea vieții. Actualmente, au devenit obișnuite operațiile corective în cataractă sau alte afecțiuni oculare, coxoartroza sau alte afecțiuni osteoarticulare invalidizante, care impun înlocuirea integrală sau parțială a organului cu un dispozitiv artificial cu o funcționalitate impecabilă.

Minimizarea efectului invaziv al procedurilor chirurgicale este o prerogativă importantă, cu o conotație reală de progres. Apariția și dezvoltarea tehnicilor chirurgicale prin orificiile naturale, precum și realizarea intervențiilor pe cale endoluminală (endouroligice, endobronșice) și endovasculare, au adus la implementarea noțiunii de chirurgie „fără incizii”.

Creșterea siguranței actului chirurgical și minimizarea efectului invaziv al intervenției chirurgicale, au produs o creștere esențială a numărului de operații realizate, în spectrul intervențiilor chirurgicale funcționale, metabolice, estet-

**Introduction**

Surgery with its radical ethos and perfectionist refinement registered an important progress in its evolution and defined essentially medical culture at the end of 20<sup>th</sup> century. Organ transplantation and minimally invasive surgery, were at the center of medical revolution. And the implantation of cells and organs obtained and grown in laboratory conditions crowns the successes of modern transplantology. Thus, surgery is currently crossing unimaginable frontiers.

However, significant for surgery in recent decades, is the fact, that it has become an essential tool in helping people improve their quality of life. Currently, corrective operations have become common in cataracts or other eye diseases, coxoarthrosis or other disabling osteoarticular diseases, which require the complete or partial replacement of the organ with an artificial device with impeccable functionality.

The minimization of the invasiveness of surgical procedures is a prerogative and a tendency towards progress. The development of techniques through natural openings, endoluminal, (endouroligical, endobronchial) and endovascular approach led to the notion of “no incision” surgery.

Increasing the safety of the surgical act and minimizing the invasive effect of the surgery, produced an essential increase in the number of performed operations, in the spectrum of functional, metabolic, aesthetic and corrective surgeries. This

ice și corective. Această evoluție a chirurgiei aduce cu sine noi preocupări ale chirurgilor, dar și o modificare a vieții sociale în general. Este vorba despre modul în care se poate asigura calitatea și siguranța procedurilor efectuate, despre accesul neîngrădit, dar judicios al pacienților la intervențiile chirurgicale necesare la nivel național și internațional, și despre gestionarea corectă a potențialului uman.

Deși, este greu să fie făcute predicții asupra viitorului, foarte probabil se va vorbi despre tehnici robotizate, care vor constitui o combinație a modurilor non-invasive, de a pătrunde în corp prin manipularea unor dispozitive extrem de mici, care pot fi injectate sau introduse prin orificiile naturale ale corpului uman.

### Descoperiri notorii internaționale

Evoluția chirurgiei este legată de evoluția societății umane, precum a fost din cele mai vechi timpuri și până în prezent, precum și de evoluția înțelegerii anatomiei și fiziologiei corpului uman și a progresului tehnologic în general. Istoricul chirurgiei toracice și al celei esofagiene, nu face o excepție [1].

Refluxul gastroesofagian, manifestat prin pirozismul caracteristic, este cunoscut demult, dar adevărata înțelegere a fiziopatologiei sale, cu consecințe foarte importante asupra tratamentului, începe cu anul 1956, când Fyke și Code, bazați pe studii manometrice, au descris existența sfincterului esofagian inferior sau „*high pressure zone*” al autorilor anglosaxoni, care reprezintă mecanismul intrinsec esențial de conținere (până la acest an, tipurile de intervenție se adresau strict mijloacelor extrinseci de conținere). Primele date referitoare la patologia joncțiunii esogastrice se regăsesc în manuscrisele lui Ambroise Pare, Rivierus Lazari, Giovanni Batista Morgagni și Vincent Alexander Bockdalek, încă din secolul al XVI-lea [2]. Hernia gastrică transhiatală a fost descrisă la începutul secolului al XX-lea, odată cu apariția investigațiilor radiologice cu substanță de contrast.

Primul autor, care comunică despre o intervenție chirurgicală de corecție a defectului hiatal al herniei, este Angelo Soresi (1919), și anume, modalitatea de tratament prin abord abdominal. Stuart Harrington în 1929, în urma unui studiu retrospectiv, propune pentru soluționare terapeutică a pacienților cu hernie hiatală – aplicarea visceropexiei, cu sau fără secționarea nervului frenic la nivel cervical. Tratamentul chirurgical al bolii de reflux gastroesofagian a fost înțeles abia în anii '50 ai secolului trecut. Philip Allison și Rudolf Nissen sunt considerați părinții chirurgiei moderne antireflux și atribuie simptomatologia esofagitei de reflux incompetenței joncțiunii esogastrice.

În 1952, Rovelstad a introdus electrodul de sticlă pentru pH, ceea ce a permis studiul Ph-metriei esofagiene, indicația chirurgicală pentru corecția bolii de reflux gastroesofagian, bazându-se deja pe criterii științifice. În 1956, Nissen revoluționează tehnica antireflux propunând o fundoplicatură gastrică de manșon în jurul esofagului la 360 de grade, mai târziu, asistentul său Mario Rossetti, în 1965, descrie utilizarea doar a peretelui anterior pentru fundoplicatură. Donahue a introdus conceptul de „*floppy Nissen*”, secționând vasele scurte și reducerea înălțimii fundoplicaturii la 2 cm. Pentru aceleași considerente Goldsmith și Alday au modificat procedeul Nissen, propunând fundoplicațiile doar pe 270 grade. Hill, în 1967, efectuează gastropexia la ligamentul arcuat median combinată cu valvuloplastie, realizată pe cale abdominală.

evoluția a adus noi preocupări și o schimbare în viața socială în general, în ceea ce privește modul în care sunt efectuate, calitatea și siguranța, și accesul la procedurile necesare național și internațional, precum și gestionarea corectă a potențialului uman.

Deși, este greu să fie făcute predicții asupra viitorului, foarte probabil se va vorbi despre tehnici robotizate, care vor constitui o combinație a modurilor non-invasive, de a pătrunde în corp prin manipularea unor dispozitive extrem de mici, care pot fi ingerate sau injectate prin orificiile naturale ale corpului uman.

### International notorious discoveries

The evolution of surgery is linked to the evolution of human society, anatomy and physiology knowledge, from the earliest times till nowadays and the technological progress. The history of thoracic and esophageal surgery is not an exception [1]. The gastroesophageal reflux, that manifests with pyrosis, is characteristic and known for a long time, but a true understanding of the pathology of the disease came in 1956, when Fyke and Code, based on manometric studies, described the existence of the inferior esophageal sphincter or, "*high pressure zone*", that represents the intrinsic mechanism essential for retention (before this year, types of operations were strictly addressed to extrinsic means). First data, addressed to the esophagogastric junction appear in the manuscripts by Pare, Rivierus Lazari, Giovanni Batista Morgagni and Vincent Alexander Bockdalek in the 16<sup>th</sup> century [2]. Transhiatal gastric hernia was first described at the beginning of the 20<sup>th</sup> century alongside with the radiological investigation with contrast substances.

The first author that wrote about a surgical procedure to correct the hiatal hernia defect was Angelo Soresi (1919), namely, the method of treatment by abdominal approach. In 1929 Stuart Harrington, with his retrospective study, proposes for therapeutic solution of patients with hiatal hernia – the application of visceropexy, with or without sectioning of the phrenic nerve at the cervical level. The treatment for gastroesophageal reflux was understood only in the 50s, of the last century. Philip Allison and Rudolf Nissen are considered the founders of modern antireflux surgery and attributes the symptoms of reflux esophagitis to the incompetence of the esogastric junction.

In 1952, Rovelstad inserted the glass electrode for the study of pH-metry, which allowed the study of esophageal pH-metrics, the surgical indication for the correction of gastroesophageal reflux disease, already based on scientific criteria. In 1956, Nissen revolutionized the anti-reflux technique, by proposing a gastric sleeve fundoplication around the esophagus at 360 degrees, later, his assistant Mario Rossetti, in 1965, described the use of only the anterior wall for fundoplication. Donahue introduced the concept of "*floppy Nissen*", cutting the short vessels and reducing the height of the fundoplication to 2 cm. For the same reasons, Goldsmith and Alday, modified the Nissen process, proposing fundoplications only on 270 degrees. Hill, in 1967, performed gastropexy on the median arched ligament combined with valvuloplasty, performed on the abdomen.

Fundoplicatura laparoscopică asigură controlul satisfăcător al refluxului gastroesofagian la aproximativ 90% din pacienți. Recidiva simptomelor de reflux la 10% din pacienți, frecvent necesită reintervenții sau continuarea terapiei cu inhibitorii pompei de protoni. Printre pacienții cu eșecul tratamentului chirurgical, la 2-6%, apar complicații postoperatorii legate de modificarea postoperatorie a componentelor JEG [4].

Preparatele medicamentoase și tratamentul chirurgical antireflux, nu acționează direct asupra tonusului SEI. Pentru a obține o valvă esofago-gastrică eficientă, intervențiile chirurgicale antireflux, inclusiv cele endoscopice, modifică ireversibil anatomia joncțiunii esofago-gastrice prin formarea pliului, care în consecință schimbă raporturile elementelor JEG, cu repercusiuni asupra tonusului SEI.

În aceste condiții, a apărut necesitatea de a implementa noi metode de tratament argumentate fiziopatologic, realizate minimal invaziv, lipsite de neajunsurile (complicațiile) tratamentului chirurgical existent. Electrostimularea sfîncterului esofagian inferior, JEG, acționează asupra fibrelor musculaturii netede prin intermediul rețelei mienterice (Auerbach). Acest plex conține celule interstițiale Cajal, care prin generarea undelor electrice lente, acționează ca *pacemaker*-ii regionali digestivi.

În organism undele electrice lente se propagă de la celulele Cajal spre fibrele musculare netede, provocând depolarizarea canalelor de calciu și contractarea miofibrilelor. Arhitectura complexă a rețelelor nervoase organizează aceste contracții în mișcări fazice, astfel celulele Cajal, stau la baza peristaltismului și segmentației tubului digestiv. La nivelul fundului gastric, celulele Cajal produc oscilații ale potențialului membranar (undele lente) cu frecvența 3 unde pe minut. Acestea asigură tonusul și distribuția spațială și temporală a contracțiilor gastrice.

În experiment a fost demonstrat, că un curent constant cu unda dreptunghiulară și cu durata 30-500 ms, aplicat în regiunea nodului *pacemaker*, inițiază generarea undelor lente și propagarea lor spre antrum. Dacă frecvența impulsurilor este puțin mai mare decât cea naturală, ea devine dominantă și *pacemaker*-ul este condus de această frecvență. Acest fenomen este numit – stimularea electrică gastrică, prin asemănare cu stimularea electrică cardiacă. Printr-un mecanism încă neelucidat regimul dat de stimularea gastrică induce creșterea tonusului SEI (studiul efectuat pe canine) [7]. Luând în considerație inervația policomponentă complexă a JEG și structura eterogenă a complexului sfîncterian, este greu de prognozat efectul electrostimulării SEI cu frecvențe înalte și diverse forme de unde.

Rezultatele cunoscute, actualmente, pe plan internațional sunt următoarele: utilizarea *pacemaker*-ilor în patologiiile tractului digestiv are o istorie relativ scurtă. Primul dispozitiv implantabil comercial, aplicat cu acest scop, a fost neurostimulatorul Enterra, produs de compania americană Medtronic, utilizat în gastropareza de diferită origine și tratamentul obezității morbide. Eficacitatea și inofensivitatea tratamentului cu acest dispozitiv a fost atât de înaltă, că în 2000 terapia cu Enterra a primit aprobarea Administrației Statelor Unite pentru Alimente și Medicamente (FDA). În unele țări europene din 2009 a fost aprobată utilizarea aparatului similar (Endostim, Olanda), pentru tratamentul BRGE.

Laparoscopic fundoplication ensures a satisfactory control of the gastroesophageal reflux at proximately 90% of patients. The recurrence of symptoms in 10% of patients, frequently requires reinterventions or continued therapy with proton pump inhibitors. In 2-6% appear complications that are linked to postoperative changes in EGJ [4].

The medication and surgery does not affect directly the tonus of IES. To obtain an effective esogastric valve, anti-reflux surgery, including endoscopic surgery, it is necessary to modify irreversibly the anatomy of junction through the fold, as a result IES tonus suffers.

In these conditions, there was a need to implement new treatment methods argued pathophysiologically, performed minimally invasively, without the shortcomings (complications) of existing surgical treatment. Electrostimulation of the lower esophageal sphincter, JEG, acts on the fibers of the smooth muscles, through the mesenteric network (Auerbach). This plexus contains Cajal interstitial cells, which by generating slow electrical waves, act as regional digestive pacemakers.

In the body, slow electric waves propagate from Cajal cells to smooth muscle fibers, causing depolarization of calcium channels and contraction of myofibrils. The complex architecture of the nervous networks organizes these contractions in phase movements, so Cajal cells are the basis of peristalsis and segmentation of the digestive tract. At the level of the gastric fundus, Cajal cells produce oscillations of the membrane potential (slow waves) with a frequency of 3 waves / minute. They ensure the tone and spatial and temporal distribution of gastric contractions.

In the experiment it was proved, that a steady current with rectangular waves and period of 30-500 ms, applied in the vicinity of the pacemaker knot, initiates slow waves and their propagation towards antrum. If the frequency of impulses is a little bigger than the natural, it becomes dominant and the pacemaker is led by this frequency. This phenomenon is called – electric gastric stimulation that resembles cardiac stimulation. Still an unknown mechanism, this kind of regime induces the rise of SEI tonus (in canine studies) [7]. Taking into account the policomponent innervation of EGJ and the heterogeneous structure of the sphincter, it is hard to forecast the effect of electrostimulation with high frequency and diverse waves.

The globally known results are as follows: the use of pacemakers in the pathology of the gastrointestinal tract has a relatively short history. The first commercial implantable device used, applied for this purpose, was the neurostimulant Enterra, made by American company Medtronic, applied in gastroparesis of different origin and the treatment of morbid obesity. The efficacy and safety of the device was so high, that in 2000 the therapy with Enterra was approved by FDA. In some European countries, starting from 2009, was approved the use of similar devices (Endostim, Netherlands), for the treatment GERD.

The third year continues the multicenter study to evaluate the efficacy of SEI electrostimulation in the treatment of GERD, led by Leonardo Rodriguez in Chile [6]. Clinical observations, presented by foreign researchers, demonstrate the

Al treilea an continuă studiul multicentric de evaluare a eficacității electrostimulării SEI în tratamentul BRGE condus de Leonardo Rodriguez din Chili [6]. Observațiile clinice, prezentate de către cercetătorii străini demonstrează efectul benefic al electrostimulării joncțiunii esogastrice asupra simptomaticii și evoluției BRGE. Datele experimentale demonstrează că unele regimuri de stimulare măresc presiunea la nivelul SEI, pe când altele provoacă contracții izolate a musculaturii netede longitudinale a esofagului sau din contra – relaxarea sfincterului [3, 7]. Publicațiile privind efectul electrostimulării asupra tonusului SEI la om, sunt foarte puține și contradictorii [2, 5, 8].

Astfel, în literatura de specialitate nu există date referitoare la parametrii optimali de electrostimulare a SEI, însăși metodologia aplicării, precum și rezultatele la distanță ale acestui tratament.

Deși, cum am menționat anterior, metoda de electrostimulare SEI este deja folosită în unele țări pentru tratamentul BRGE, parametrii optimali de această stimulare (frecvența, lungimea și forma undei, intensitatea curentului, voltajul, durata stimulării), nu au fost determinați în studii clinice. Ceea ce este clar din studiile publicate, este faptul că setul de parametri standard utilizat pentru stimulare în scop terapeutic este inofensiv pentru pacienți și implantarea electrozilor în zona JEG nu este urmată de complicații serioase.

### Contribuții autohtone

Studiul efectuat a avut ca scop evaluarea posibilității antrenării electrostimulării SEI în tratamentul complex al BRGE, prin utilizarea în acest scop a tehnicilor novatorii, bazate pe descoperiri recente în electronica medicală. Proiectul de cercetare a fost realizat prin finanțare din bugetul de stat de către Academia de Științe a Moldovei.

Obiectivul principal al acestui studiu, a fost crearea prototipului de microstimulator implantabil, încărcabil prin transfer de energie fără fir și utilizarea lui în studiul clinic pentru tratamentul pacienților cu boala de reflux gastroesofagian prin electrostimularea SEI. Proiectul de cercetare a realizat obiectivele și sarcinile propuse în 4 etape de cercetare, care au fost repartizate pe parcursul celor 4 ani de activitate (2015-2019).

Prima etapă a urmărit cercetarea, analiza și obținerea datelor științifice, privind efectul diferitor regimuri de electrostimulare asupra tonusului SEI, la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian, prin realizarea unui studiu clinic în cadrul secției chirurgie generală a IMSP Spitalul Clinic Republican „Timofei Moșneaga”. La această etapă a fost discutată și elaborată schema generală a prototipului de microstimulator al SEI și a sistemului de încărcare fără fir, a fost apreciat *design*-ul studiului clinic pentru studierea efectelor de electrostimulare asupra tonusului SEI, cu ajutorul unui generator extern de impulsuri. La prima etapă, stimularea electrică a SEI, utilizând un generator de impulsuri externe, a fost evaluată la 15 pacienți. Scopul acestei etape a fost de a analiza parametrii impulsului de electrostimulare și de a alege regimuri de stimulare optime pentru SEI. Din considerente etice, am efectuat electrostimularea JEG la pacienții cu BRGE, care au suferit o intervenție antireflux laparoscopică standard și care conform unui protocol standard de informare au accedat în studiu.

Acest studiu a fost aprobat de Comitetul de cercetare etică al Universității de Stat de Medicină și Farmacie „Nicolae

beneficial effect of electrostimulation of the esogastric junction on the symptoms and evolution of GERD. Experimental data show that some stimulation regimens increase the pressure in the SEI, while others cause isolated contractions of the longitudinal smooth muscles of the esophagus or on the contrary – relaxation of the sphincter [3, 7]. Publications on the effect of electrostimulation on SEI tone in humans are very few and contradictory [2, 5, 8].

Thus, in the literature there are no data on the optimal parameters of SEI electrostimulation, the application methodology itself, as well as the remote results of this treatment.

Although, as mentioned above, the SEI electrostimulation method, is already used in some countries for the treatment of GERD, the optimal parameters of this stimulation (frequency, wavelength and shape, current intensity, voltage, stimulation duration), have not been determined in clinical trials. What is clear from the published studies, is that the set of standard parameters used for therapeutic stimulation, is harmless to patients and the implantation of electrodes in the JEG area is not followed by serious complications.

### Local contributions

The study had the objective to evaluate the possibility to use the IES electrostimulation in the complex treatment of GERD, with innovatory techniques, based on recent discoveries in electronic medicine. The study project was conducted with financial support of the Academy of Sciences of Moldova.

The main objective of the study was the creation of the prototype of implantable microstimulator, rechargeable through cordless energy transfer and its use in clinical study for the treatment of patients with GERD. The project carried out the objectives and tasks in 4 phases that were distributed along 4 years of activity (2015-2019).

The first phase pursued the study, analysis, obtaining scientific data regarding the effects of different regimes of IES electrostimulation in patients with GERD, by conducting a clinical study within the general surgery department of PHI Republican Clinical Hospital "Timofei Moșneaga". During this stage, was discussed the main scheme of the microstimulator prototype and cordless recharge system of the IES tonus, was appreciated the design of the clinical trial for the study of electrostimulation effects on SEI tone, with the help of an external impulse generator. In the first stage, electrical stimulation of the SEI, using an external pulse generator, was evaluated in 15 patients. The purpose of this step, was to analyze the parameters of the electrostimulation pulse and to choose optimal stimulation regimes for SEI. For ethical reasons, we performed electrostimulation of JEG in patients with GERD, who underwent a standard laparoscopic antireflux intervention and who according to a standard information protocol entered the study.

The study was approved by the Ethical Committee of the State Medical and Pharmaceutical University *Nicolae Testemitanu* and Republican Clinical Hospital (report nr. 2, 11 May 2015). In this period, were performed pH-metry and esophageal manometry, with high resolution trainings for research

Testemițanu” și al IMSP Spitalului Clinic Republican Timofei Moșneaga (procesul-verbal nr. 2 din 11 mai 2015). În această perioadă au fost efectuate *trainig*-uri în pH-metria și manometria esofagiană de rezoluție înaltă, pentru pregătirea cercetătorilor stagiaari. Au fost procurate componentele prototipului de microstimulator, precum și dispozitivul pentru electrostimulare externă a SEI, a consumabilelor pentru pH-metria și manometria esofagiană.

În etapa a doua de lucru, au continuat cercetările științifice pentru selectarea parametrilor optimali de electrostimulare a SEI la pacienții cu BRGE (includerea pacienților noi, efectuarea pH-metriei și manometriei perioperatorii, determinarea rezistenței tisulare reale la pacienții incluși în studiu, analiza datelor obținute). A fost elaborat prototipul funcțional de microstimulator al SEI. Au fost obținute datele științifice, privind efectul diferitor regimuri de electrostimulare asupra tonusului SEI la pacienții cu boala de reflux gastroesofagian.

Etapa a treia a fost marcată de crearea modulului de încărcare fără fir, pentru dispozitivul de electrostimulare implantat (la adâncime 10-20 cm al joncțiunii eso-gastrice), confecționat la etapele precedente de testare a prototipului de microstimulator în medii biologice în condiții de laborator, elaborarea protocolului de studiu experimental și aprobarea lui la Comitetul Național de Etică.

De asemenea, în anul 2017, după brevetare (MD 1082 Z 2017.02.11. *Metodă de tratament a incompetenței sfincterului esofagian inferior*. Autori: Ungureanu Sergiu, Fosa Doina, Gladun Nicolae, Lepadatu Corneliu, Șipitco Natalia), ideea inovativă și prototipul II al microstimulatorului implantabil, au fost evaluate și apreciate atât pe plan național, cât și pe plan internațional, fiind obținute 9 medalii de aur și 16 diplome de excelență la forurile de inventică specializată (Proinvent, Euroinvent, Inventica, Infoinvent 2017, 2018), precum și aprecieri deosebite în cadrul reuniunilor chirurgicale internaționale în Moldova, România, Ucraina, Turcia, precum și la etapa finală de susținere a tezei în doctorat a d-lui Sergiu Ungureanu, fiindu-i conferit titlul științific de doctor habilitat în științe medicale la 16 aprilie 2017, iar dnei Doina Fosa – titlul onorific de „*cel mai bun tânăr raționalizator al anului 2016-2017*” și decernat Premiul Național pentru Tineret în domeniul Tehnico-Științific.

Etapa a patra și etapa finală, a fost axată pe obținerea datelor științifice bazate pe cercetarea experimentală la porcine, privind siguranța și efectele fiziologice ale electrostimulării a joncțiunii esogastrice cu dispozitivul implantabil elaborat. S-a pregătit și publicat articolul, privind rezultatele studiului clinic de electrostimulare într-un jurnal medical internațional important (Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschii V., Fosa D. *Clinical study of the lower esophageal sphinter electrical stimulation. Global Journal for Research Analysis*, 2018; 7 (1): 423-426, ISSN 2277-8160 (IF: 4.547 | IC value: 85.78)). La această etapă au fost ajustați parametrii de lucru al prototipului după dimensiuni, formă și criteriu de acțiune la modelul microstimulatorului implantabil *in vivo*. A fost cercetat timpul de acțiune și inofensivitatea microstimulatorului conform parametrilor tehnici noi. A fost elaborată metodologia de implantare laparoscopică a electrostimulatorului SEI al esofagului la animalul de laborator. A fost realizată implantarea dispozitivului de stimulare electrică a JEG la animalul de laborator

trainees. The components of the microstimulator prototype, as well as the device for external electrostimulation of the SEI, of the consumables for pH-metry and esophageal manometry were procured.

In the second phase, continued the research for finding the optimal parameters of IES electrostimulation in patients with GERD (featuring new patients, pH-metry and perioperative manometry, determination of real tissue resistance in the patients included in the study, data analysis). The functional prototype of microstimulant was drafted. Scientific data have been obtained on the effect of different electrostimulation regimens on SEI tone, in patients with gastroesophageal reflux disease.

The third stage, was marked by the creation of the wireless charging module, for the implanted electrostimulation device (at a depth of 10-20 cm of the eso-gastric junction), made at the previous stages of testing the microstimulator prototype in biological environments in laboratory conditions, elaboration of the experimental study protocol and its approval at the National Ethics Committee.

Also, in 2017, after patenting (MD 1082 Z 2017.02.11. *Method of treatment of incompetence of the lower esophageal sphincter*. Authors: Ungureanu Sergiu, Fosa Doina, Gladun Nicolae, Lepadatu Corneliu, Șipitco Natalia), the innovative idea and prototype II of implantable microstimulator, were evaluated and appreciated both nationally and internationally, obtaining 9 gold medals and 16 diplomas of excellence at specialized invention forums (Proinvent, Euroinvent, Inventica, Infoinvent 2017, 2018), as well as special appreciations during the international surgical meetings in Moldova, Romania, Ukraine, Turkey, as well as at the final stage of defending the doctoral thesis of Mr. Sergiu Ungureanu, being awarded the scientific title of philosophy doctor in medical sciences on April 16, 2017, and to Mrs. Doina Fosa – the honorary title of “*the best young rationalizer of the year 2016-2017*” and awarded the National Prize for Youth in the Technical-Scientific field typhous.

The fourth stage and the final one, was focused on obtaining scientific data, based on experimental research in pigs, on the safety and physiological effects of electrostimulation of the esogastric junction with the implantable device developed. The article on the results of the clinical study of electrostimulation in an important international medical journal was prepared and published (Ungureanu S., Șipitco N., Vidiborschii V., Fosa D. *Clinical study of the lower esophageal sphinter electrical stimulation. Global Journal for Research Analysis*, 2018; 7 (1): 423-426; ISSN 2277-8160 (IF: 4.547 | IC value: 85.78)). At this stage, the working parameters of the prototype were adjusted according to dimensions, shape and action criteria to the *in vivo* implantable microstimulator model. The time of action and the harmlessness of the microstimulator were investigated according to the new technical parameters. The methodology of laparoscopic implantation of the ESI electrostimulator of the esophagus in the laboratory animal was developed. The implantation of the JEG electrical stimulation device in the laboratory animal was obtained with the obtaining of

cu obținerea datelor științifice, privind efectele fiziologice ale dispozitivului în cadrul Centrului de Medicină Experimentală Pius Brânzeu, or. Timișoara, România.

Pentru prima dată a fost realizat un studiu cu subiecți umani, care permite înregistrarea directă a reacției complexului sfincterian al joncțiunii esogastice la diferite tipuri de stimulare electrică în scopuri curative. Datele obținute la finele acestui studiu permit utilizarea parametrilor optimi pentru electrostimulare de durată prin generator implantabil de impulsuri, care în prezent se efectuează în baza datelor experimentale, de laborator și empirice. Pentru prima dată a fost construit un dispozitiv încărcabil prin transfer de energie, fără fir, destinat pentru terapia BRGE.

Rezultatele finale ale caracteristicilor microstimulatorului sfincterului esofagian inferior încărcabil prin transfer de energie, sunt:

- dimensiunile – 1,2'0,4'0,5;
- timpul autonom de lucru – până la 12 ore de la o singură încărcare (ulterior, se preconizează a fi crescută cu aproximativ 60 de ori);
- timpul de încărcare a microstimulatorului – 15-20 min (posibil, ulterior, crescută până la o oră);
- tensiune de stimulare – 2,2-3,3 V;
- intensitatea curentului de stimulare – de până la 10 mA;
- intervalul de frecvență de stimulare – de la 0,1 PPM până la 1000 Hz;
- impulsul de stimulare – 0,05-2000 ms;
- pentru demonstrația vizuală au fost stabilite 3 moduri cu frecvența de 2 Hz, 5 Hz și 20 Hz, impuls de stimulare 375 ms);
- prototipul este echipat cu un modul digital de radio frecvență de 2,4 GHz, standardul Bluetooth 4.0 BLE cu o gamă de până la 10 metri în raza vizuală a celuiilalt;
- a fost creată o aplicație pentru smartphone pe baza de Android 5.0 – WipLES, care controlează modurile de stimulare prin Bluetooth;
- încărcarea modulului – clemă (23-120 cm), prin intermediul postului de radio standard ISM (care nu necesită licență, certificare) cu o frecvență de 915 MHz, o capacitate de transfer de energie 1W / 3W și cu un sistem de blocare automată atunci când se apropie de corpul uman sau animal mai aproape de 23 cm (pentru prevenirea excesului de expunere a organismului în conformitate cu standardele internaționale de SAR – *specific radiation absorbed*);
- carcasă pentru înglobare a microstimulatorului – silicon medical cu 2 componente și catalizator de platină, care dispune de certificat pentru o implantare de durată, producție din SUA.

### Oportunități, provocări și perspective

Obținerea în acești ani a prototipului de dispozitiv electronic de dimensiuni mici, capabil să asigure terapia electrică a bolii de reflux gastroesofagian, în cadrul unei instituții autohtone, este primul pas pentru implemetarea unui nou tip de tratament a bolii de reflux gastroesofagian de către specialiștii noștri.

Parametrii selectați pentru stimularea sfincterului esofagian inferior în urma proiectului de cercetare, reprezintă parametrii optimali utilizați în fazele ulterioare ale studiu-

scientific data, regarding the physiological effects of the device within the Pius Branzeu Experimental Medicine Center, town Timisoara, Romania.

For the first time a study on humans was made, that gave the possibility of direct recording of the reaction of sphincter complex of esogastric junction with different types of electric stimulation for curative purposes. The data obtained at the end of the study, enable the use of the optimal parameters for long periods through an implantable energy generator for impulses that nowadays is performed based on the experimental, lab and empiric data. For the first time, a wireless chargeable energy transfer device was built for GERD therapy.

The final results of the characteristics of the microstimulator of the lower esophageal sphincter rechargeable by energy transfer, are:

- dimensions – 1.2'0.4'0.5;
- autonomous working time – up to 12 hours from the first charge (later upgrade '60 times greater);
- time of charge 15-20 min (further possibility to increase up to 1 hour);
- tension of stimulation – 2.2-3.3 V;
- frequency interval of stimulation – from 0.1 PPM to la 1000 Hz;
- stimulation impulse – 0.05-2000 ms;
- for visual demonstration were established 3 modes with the following frequency 2 Hz, 5 Hz și 20 Hz, stimulation impulse 375 ms;
- prototype is equipped with a digital module radio frequency de 2.4 GHz standard Bluetooth 4.0 BLE with a range up to 10 m in visual rays;
- it was created a smartphone app on Android 5.0 – WipLES, that controls the stimulation modules *via* Bluetooth;
- charge of clamp module (23-120 cm), through standard radio ISM (that needs no license) with a frequency of 915 MHz, energy capacity transfer of 1 W / 3 W and an automatic lock when in contact with human or animal body closer than 23 cm (in order to prevent excessive exposure following the international standards SAR – *specific radiation absorbed*);
- hull for the microstimulator – medical silicone composed of 2 components and a platinum catalyst, that has a certificate for a lasting implantation, manufacture in USA.

### Opportunities, challenges, perspectives

The gain of the small electronic prototype in these years, capable of ensuring the electrical therapy of GERD at a local factory, is the first step for the implementation of a new type of treatment of the gastroesophageal reflux disease.

The selected parameters for the stimulation of the inferior esophageal sphincter are the optimal parameters that can be used in the following phases of a research study, with a successful increase in IES tonus with stimulation. The modification of functionality and IES tonus during electric stimulation and immediate afterwards depend on frequency and intensity of the stimulus.

lui de cercetare și care a demonstrat cu succes posibilitatea creșterii tonusului SEI prin electrostimulare. Modificările funcționalității și tonusului SEI, în timpul stimulării electrice și în perioada imediată după stimulare, depind de frecvența și intensitatea impulsului de stimulare.

Aprecierea eficacității parametrilor a fost posibilă de realizat, doar în cadrul unor investigații de înaltă performanță precum pH-metria și esofagomanometria de înaltă rezoluție, iar conductibilitatea și compatibilitatea tisulară reprezintă parametrii importanți, ce nu pot fi subestimați în cadrul investigațiilor și necesită efectuarea unor studii electrofiziologice în perspectivă.

Prototipul generatorului de impuls pentru electrostimulare sfincterului esofagian inferior, realizat în cadrul studiului, este unul care poate modela tonusul sfincterului esofagian inferior, în conformitate cu programul inițiat și poate fi implantat, atât endoscopic, cât și laparoscopic, metodele acesteia urmează a fi testate, pentru siguranță, *in vivo*. Actualmente, putem afirma că progresul tehnologic poate permite realizarea acestui prototip de dimensiuni suficient de mici pentru a fi implantat pe cale miniminvasivă. Luând în considerație rezultatele obținute, menționăm că electrostimularea SEI, prin parametrii expuși, crește tonicitatea SEI, ce poate eficientiza și diversifica tratamentul BRGE și, în consecință, va contribui la îmbunătățirea calității vieții pacienților cu această patologie.

Pentru o apreciere adecvată a acestor rezultate obținute, sunt necesare studii clinice multicentrice asupra duratei și eficienței electrostimulării SEI pe termen lung.

The assessment of the efficacy of parameters, may be achieved only by high performance procedures, like pH-metry and high resolution esophageal manometry, and the tissue compatibility and conductivity represent the important parameters that cannot be underestimated and need in perspective the execution of electrophysiological research.

The prototype of the impulse generator for electrostimulation of the lower esophageal sphincter, made in the study, is one that can shape the tone of the lower esophageal sphincter, according to the initiated program and can be implanted, both endoscopically and laparoscopically, its methods are to be tested, for safety, *in vivo*. Currently, we can say that technological progress can allow the realization of this prototype of small enough size to be implanted minimally invasively.

Taking into account the obtained results, we can state that IES electrostimulation with the set parameters, increases the IES tonus and can diversify the treatment for GERD, as a consequence the improvement of the quality of life of patients.

For an adequate appreciation of the results, there is a necessity for multicentric clinical studies that focus on length and efficiency of IES electrostimulation for long periods.

## Referințe / references

- Constantinoiu S., Coedas I., Ciuce C., Scripcariu V. *Tratat de Patologie și Chirurgie Esofagiană. Editura Academiei Române, București, 2017, 26-43.*
- Xing J. *et al.* Gastric electrical stimulation significantly increases canine lower esophageal sphincter pressure. *Dig. Dis. Sci.*, 2005, 50: 1481-1487.
- Soffer E *et al.* Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter in gastroesophageal reflux disease patients refractory to proton pump inhibitors. *World J. Gastrointest. Pharmacol. Ther.*, 6 Feb. 2016; 7(1): 145-155.
- Rodríguez L. *et al.* Short-term electrical stimulation of the lower esophageal sphincter increases sphincter pressure in patients with gastroesophageal reflux disease. *Neurogastroenterol. Motil.*, 2012; 24: 446-450.
- Rodríguez L. *et al.* Electrical stimulation therapy of the lower esophageal sphincter is successful in the treating GERD: long-term 3-year results. *Surg. Endoscopy*, 2016; 30: 2666-2672.
- Clarke J. *et al.* An endoscopically implantable device stimulates the lower esophageal sphincter on demand by remote control: a study using a canine model. *Endoscopy*, 2007; 39: 72-76.
- Banerjee R. *et al.* Effect of electrical stimulation of the lower esophageal sphincter using endoscopically implanted temporary stimulation leads in patients with reflux disease. *Surg. Endosc.*, 2014; 28: 1003-1009.
- Wilkins E. *The Historical Evolution of Esophageal Surgery. Esophageal Surgery*, New York, Edinburgh, London, Philadelphia, 2002; 2: 1-7.
- Copaescu C. *Tratamentul laparoscopic al bolii de reflux gastroesofagian – Teza de doctorat, UMF „Carol Davila”, Bucuresti, 2008.*
- Gavriliu D. *Chirurgia esofagului, Editura Medicala, București, 1957; 7-54.*