

Masteroppgave

Er elektrostimulering den nye behandlingsmetoden for hyposalivasjon?

Litteraturstudie

Hanna K. Skaare, Uzma N. Akhtar

Master i odontologi

Institutt for oral biologi

Det odontologiske fakultet



Innholdsfortegnelse

FORORD	3
LISTE OVER AKRONYMER	4
INTRODUKSJON OG BAKGRUNN	5
SALIVA OG SPYTTKJERTLER	5
NEURAL REGULERING AV SPYTTKJERTLER	6
DIAGNOSTISKE KRITERIER FOR HYPOSALIVASJON	7
HYPOSALIVASJON	7
SJØGRENS SYNDROM	8
TØRRØYNE	9
ANDRE VANLIGE ÅRSAKER TIL MUNNTØRRHET	9
Medisinske tilstander	9
Strålebehandling i hode hals-regionen	9
Medikamenter	10
BEHANDLING AV MUNNTØRRHET	10
MATERIALE OG METODE	12
RESULTATER	14
EKSTRAORAL ELEKTROSTIMULERING AV GL. PAROTIS:	14
INTRAORAL ELEKTROSTIMULERING	16
ELEKTROSTIMULERING AV TÅREKJERTLER	23
MANUELL AKUPUNKTUR:	27
ELEKTROSTIMULERT AKUPUNKTUR	29
DISKUSJON	32
ELEKTROSTIMULERING OG SPYTTSEKRESJON	32
TRANSKUTAN ELEKTROSTIMULERING FOR TÅRESEKRESJON	34
AKUPUNKTUR OG SALIVASEKRESJON	35
BEHANDLINGSMETODENES POTENSIALE I DEN VIRKELIGE VERDEN	36
VIDERE FORSKNING	37
KONKLUSJON	38
AVSLUTTENDE ORD	38
REFERANSER	39

Forord

Vi har valgt å skrive vår masteroppgave om alternative behandlingsmetoder for hyposalivasjon, og vi skal se nærmere på elektrostimulering som et behandlingsalternativ. Vi ser på metoder som direkte elektrostimulering av spyttkjertler, akupunktur-stimulering og til slutt skal vi sammenligne disse metodene med stimulering av tårekjertler. Dette er metoder som det ikke har blitt forsket så mye på, men som har vist seg å kunne påvirke salivaproduksjonen hos enkelte personer med nedsatt spyttproduksjon.

Saliva, eller spytt på folkespråket, spiller en viktig rolle for den orale helsen. En nedsatt eller endret spyttproduksjon har stor påvirkning på oral helse, livskvalitet og sosial funksjon. Hyposalivasjon er en av de vanligste symptomene ved polyfarmasi, men forekommer også ved en rekke andre sykdommer og ved stråling mot hode-hals-kreft. Dette kan gi varierende symptomer slik som xerostomi, økt kariesaktivitet og andre orale infeksjoner, smaksendinger og vansker ved tale og protesebruk.

I dag finnes det flere spytterstatningsmidler ute på markedet som kan benyttes for å dempe ubehaget som følge av munntørighet, men dette påvirker ikke stimuleringen og har en kortvarig effekt. Vi har valgt å se på elektrostimulering som et behandlingsalternativ for hyposalivasjon og hvordan dette kan påvirke salivasekresjonen. Det er videre viktig å belyse at et godt tverrfaglig samarbeid er nødvendig for å kunne hjelpe disse pasientene på en best mulig måte. Oppgaven er skrevet som en litteraturstudie, hvor vi har søkt etter relevant informasjon i fagbøker og artikler.

Vi vil til slutt takke vår veileder Trude Marie haug ved institutt for oral biologi, for god hjelp og veiledning i arbeidet med denne oppgaven.

Oslo, mai 2023

Hanna K. Skaare og Uzma N. Akhtar

Liste over akronymer

- AQP- akvaporin
- AQP5- akvaporin 5
- DED- tørreøyne
- NLR- nasolakrimal refleks
- VIP - vasoaktivt intestinalt peptid
- TENS- Transkutan elektrisk nervestimulering
- HbA1c- glykolysert hemoglobin
- GvHD- chronic graft versus host disease
- DEWS- dry eye workshop
- OSDI- ocular surface disease index
- VA- synsskarphet
- TBUT- hornhinnefarging med fluoresceinfargestoff
- ECOG- eastern cooperative onkology group
- RA- real acupuncture
- ALTENS- acupuncture-like electrical nerve stimulation

Introduksjon og bakgrunn

Saliva og spyttkjertler

Saliva produseres både i små og store spyttkjertler med ulik sammensetning og spiller en viktig rolle for oral helse (1). Saliva inneholder mange ulike komponenter med ulike roller i det orale miljøet. En redusert salivasekresjon kan blant annet gi risiko for økt kariesaktivitet, redusere sårtilheling, gjøre det vanskelig med protesebruk, endre smaksoppfatning og gi talevansker.

Saliva har en antimikrobiell funksjon, da det inneholder infeksjonsforebyggende substanser slik som immunglobulin A og antibakterielle enzymer (2). Det har også en smørende og fuktende funksjon som letter tale og svelgefunksjonen. Det fungerer som en mekanisk barriere for tennene og slimhinnene mot kjemiske og mekaniske skader. Den pH-regulerende effekten til saliva nøytraliserer syrene som produseres av bakterier eller som finnes i maten. Dette motvirker karies. Saliva spiller også en viktig rolle i å fjerne matrester fra munnhulen slik at sukkertiden reduseres.

Saliva produseres i tre store bilaterale spyttkjertler i tillegg til mange små spyttkjertler i munnhulen. Glandula parotis er den største av de store spyttkjertlene og ligger foran øret på begge sider. Den innerveres av n. facialis og produserer tyntflytende saliva-serøst sekret (3, 4). Glandula submandibularis ligger bilateralt under mandibula og produserer en blanding av tynt og tyktflytende sekret, seromukøst. Glandula sublingualis er den minste spyttkjertlen av de tre store, den ligger under tungen og har flere utførsels ganger som tømmer seg i munnhulen (4). Gl. sublingualis produserer også seromukøst sekret. De små spyttkjertlene ligger spredt rundt i munnhulen og har den samme oppbygningen som de store spyttkjertlene (4).

Spyttkjertler består av drueformete strukturer, kalt acini. Innsiden er kledd med enlaget epitel (5). Saliva produseres ved hjelp av to steg. Cellene i acini skiller ut natriumklorid, som samles opp i lumen, og danner en transepitelial natriumkloridgradient. Etterfulgt av dette vil vann transporteres fra acini-celler til acini-lumen, og danne en primær isotonisk væske. Neste steg innebærer at denne isotoniske væsken strømmer videre i lumen i kanalene til spyttkjertlene. Duktale celler vil her

absorbere en del av natriumkloridet, og sekreere bikarbonat. Vann følger ikke natriumkloridet, og væsken som strømmer ut av kjertlene er derfor hypotonisk (6).

Neural regulering av spyttkjertler

Spyttkjertlene reguleres neuralt i refleksbuer, av både det parasympatiske og sympatiske nervesystemet som tilhører det autonome nervesystemet. Det er hovedsakelig det parasympatiske nervesystemet som kontrollerer den fysiologiske salivasekresjon (7). Refleksbuen består av en afferent komponent, et spyttcenter og til slutt en efferent del. Den efferente delen av banen fører til aktivering av spyttkjertelceller (8). Den afferente leder sensoriske nervesignaler om å øke salivering. Sekresjon av saliva fra de store spyttkjertlene aktiveres av forskjellige smaksstoffer som binder seg til reseptorer på smaksløkene på bakerst på tungen, eller av stimuli til mekanoreseptorer i periodontale ligamenter eller i bløtvevet (9). For de små spyttkjertlene er det også sett at salivasekresjonen kan øke som respons på bevegelse og taktil stimulering (9, 10).

Når nerveendene stimuleres av smak eller tygging, sendes signaler via efferente nervebaner, i det parasympatiske nervesystemet. Disse kalles hjernenerve nummer VII og IX, også kjent som ansiktsnerven og tunge-svelgnerven. Mekanoreseptorer i bløtvev sender også signal etter mekanisk stimuli, som tygging, via hjernenerve nummer V (9). Disse nervene danner synapser med postganglionære nevroner i ulike ganglia nær spyttkjertlene. Parasympatiske nerveender innnerverer flere celletyper i spyttkjertlene, blant annet acinus-celler, duktale celler og myoepiteliale celler. Det sympatiske nervesystemet innnerverer spyttkjertlene direkte via preganglionære nerver i de thorakale segmenter T1-T3. Disse danner synapser i den superiore cervikale ganglion med postganglionære nevroner som ender i nærhet eller i spyttkjertlene. Nervene stimulerer spyttkjertlene til å friggi acetylkolin, noradrenalin, substans P og VIP (vasoaktivt intestinalt peptid). Disse hormonene øker sekresjon av amylase, samt saliva (7).

Myoepiteliale celler er stjerneformede celler som ligger mellom basal lamina og acinus- og duktale celler (11). Disse cellene har likhetstrekk med både epitel- og glatte muskelceller. Når spyttkjertlene er stimulert til å sekreere spytt, kontraherer disse cellene. Dette gir et økt trykk innad i utførselsgangen til spyttkjertlene, og vil hjelpe flyten av saliva. Det har tidligere vært trodd at det

er sympatisk innervasjon av disse cellene som fører til sammentrekning, men nyere forskning viser at det er hovedsakelig parasymptatisk innervasjon som styrer den motoriske reguleringen (11).

Diagnostiske kriterier for hyposalivasjon

Både kvalitativ og kvantitativ salivasekresjon kan måles hos pasienter, og er et godt diagnostisk verktøy for å bekrefte hyposalivasjon. Det diagnostiske verktøyet kalles sialometri, hvor saliva måles i stimulert og ustimulert produksjon. Sekresjonshastigheten måles ved at pasienten spytter i et målebeger, over en gitt tid. Deretter deles volum på antall minutter. Verdiene for produksjonen kan sees i tabell 1.

Tabell 1: Tabell over ulike målekriterier for salivasekresjon. Måles i ml/min. (1)

	Hyposalivasjon	Lav sekresjon	Normalverdi
Ustimulert	<0,1 ml/min	0,1-0,25 ml/min	>0,3 ml/min
Stimulert	<0,7 ml/min	0,7-1,0 ml/min	>2 ml/min

Videre kan bufferkapasiteten i saliva vurderes. Dersom en pasient har redusert bufferkapasitet, vil evnen til å nøytralisere pH-verdien i munnen svekkes. Dette kan være med på å øke risiko for karies eller syreskader (1).

Hyposalivasjon

Dysfunksjon av spyttkjertler kan både gi redusert spyttkvalitet eller spyttproduksjon. Det er flere årsaker som kan føre til dette. Forekomsten av hyposalivasjon er ca. 23% på verdensbasis (12). Noen av de vanligste årsakene er polyfarmasi, som vil si bruk av mange legemidler samtidig, eller bruk av enkelte medikamenter som blodtrykksenkende medikamenter og antihistaminer. Andre grunner kan være høye stråledoser brukt til strålebehandling av kreft i hode-hals-området. Det kan også være systemiske sykdommer som Sjögrens syndrom og Diabetes mellitus som påvirker spyttkjertlenes aktivitet og funksjon.

Sjøgrens syndrom

Sjøgrens syndrom er en kronisk autoimmun sykdom som rammer de eksokrine kjertlene, særlig spytt og tårekjertler (13, 14). Sykdommen kjennetegnes av en kronisk inflammasjon med lymfocytinfiltrasjon som fører til destruksjon av kjertelvevet (14, 15). Dette medfører nedsatt spytt-og tåreproduksjon (16). Sjøgrens syndrom deles inn i en primær og sekundær form, hvor den sekundære formen kan opptre sammen med andre bindevevssykdommer, slik som revmatoid artritt, systemisk sklerose og systemisk lupus erythematosus (13). Noen typiske symptomer som forekommer ved dysfunksjon i tåre -og spyttproduksjonen er hyposalivasjon, tørre øyne, tale og svelgevansker, og endring i smaksopplevelse (13). Reduksjon i salivmengden tørker ut munnslimhinnen og kan føre til økt kariesaktivitet som skyldes redusert bufferkapasitet og oral clearance (13). Hyposalivasjon gir også økt risiko for erosjonsskader (17). Hovedrollen til spyttkjertlene er å produsere og sekreere saliva, her spiller akvaporiner (AQP) en viktig rolle. Det er transmembrane proteiner som sørger for vanntransport over cellemembranen (6). Akvaporin 5 spiller en viktig rolle i vanntransporten i spyttkjertelen (18). Hos pasienter med Sjøgrens syndrom vil en ødeleggelse av spyttkjertlene grunnet autoantistoffer også kunne påvirke funksjonen til AQP5, dette vil kunne resultere i redusert vannsekresjon og gi munntørrhet som følge (19).

Diagnosen for Sjøgrens syndrom settes på bakgrunn av symptomer og kliniske undersøkelser. Nedsatt tåreproduksjon påvises ved hjelp av Schirmer I-test, og nedsatt spyttproduksjon måles ved hjelp av spyttprøver (sialometri). Disse kliniske undersøkelsene er lite spesifikke og brukes derfor ikke alene til å stille diagnose (15). I tillegg til kliniske tester tas det blodprøver for å påvise tilstedeværelsen av antinukleære antistoffer av typen anti-SSA (Ro) og anti-SSB (La), men disse antistoffene kan også påvises ved andre systemiske bindevevssykdommer. Det tas derfor også spyttkjertelbiopsier fra leppen for å påvise destruksjon og inflammasjon av spyttkjertler (15).

Behandlingen går ut på å lindre symptomer som munntørrhet og tørre øyne. Pasientene kan benytte ulike salivasubstitutter for å lette følelsen av munntørrhet, men dette gir kun en kortvarig lindring av symptomene (13).

Tørrøyne

Tørrøyne (DED) er en kronisk tilstand, som kan gi ulike symptomer slik som ubehag, betennelse og synsforstyrrelser. Behandlingene som brukes i dag er symptomlindringene, men de gjenoppretter ikke tårefunksjonen (20). Med de nye behandlingene kan man stimulere tårefunksjonen enten ved bruk av legemidler eller ved hjelp av mekanisk stimulering av øyeområdet. Dette kan gjøres ved vibrasjon, massasje og termoterapi. TENS har tidligere blitt brukt innen ulike felt for medisin slik som fysioterapi og smertebehandling, men det er ikke blitt gjort noen studier på TENS i behandling av tørre øyne.

Det er ingen behandling per dags dato for DED som har evnen til å direkte stimulere celler eller kjertler til å øke tåreproduksjonen. Ved hjelp av nervestimulering kan man direkte aktivere perifere nervebaner for å regulere/bedre symptomer (20). Nervestimulering i behandlingen av DED er basert på forestillingen om at aktivering av NLR (nasolakrimal refleks) kan føre til en oppregulering av tåresystemet. Nervestimulering har blitt brukt på en rekke medisinske bruksområder godkjent av FDA ifølge studien for å behandle ulike tilstander slik som epilepsi, slag, revmatoid artritt, inkontinens og bevegelsesforstyrrelser for å nevne noen.

Andre vanlige årsaker til munntørrhet

Medisinske tilstander

Diabetes Mellitus er en kronisk sykdom som er karakterisert ved vedvarende forhøyet blodglukose (21). Xerostomi kan være et symptom på diabetes, men også en bivirkning fra legemidlene som benyttes i behandlingen av sykdommen. Munntørrhet og diabetes har vært koblet med neuropatiske symptomer forbundet som skyldes diabetes (22). Forhøyet blodsukker kan være en av flere årsaker til munntørrhet hos diabetikere.

Strålebehandling i hode hals-regionen

Ved strålebehandling mot hode-hals regionen blir spyttkjertlene som oftest også bestrålt, og som en konsekvens av dette kan pasientene utvikle stråleindusert xerostomi (23). Risiko for destruksjon

av kjertelvev i parotis har vært sett ved stråledoser fra 20-40 Gy. Som et resultat av dette vil saliva kvalitet og kvantitet kunne bli betraktelig redusert (24).

Medikamenter

Den vanligste årsaken til munntørrhet er medikamenter. Det er i dag oppdaget over 500 preparater som kan ha munntørrhet som en mulig bivirkning. Blodtrykksenkende, antidepressiva, diuretika og antihistaminer er eksempler på noen få legemidler som kan føre til munntørrhet (25, 26).

Behandling av munntørrhet

Noen av de vanligste symptomlindrende behandlingene som brukes i dag er saliva-substitutter. (27). De etterligner salivas utseende og viskositet, men mangler de enzymatiske, antibakterielle og antivirale egenskapene. De finnes som skyllemidler, spray og gel. Tyggegummi og pastiller kan også brukes for å øke saliva sekresjonen, men disse har sine utfordringer med tanke på pasienter med manglende tyggekraft.

Noen pasienter opplever en betydelig bedring ved å behandle andre underliggende symptomer. Pasienter med mildere symptomer kan oppnå symptomlindring ved å øke væskeinntaket (28). Det anbefales også å redusere alkohol -og koffeininntaket da det dehydrerer orale slimhinner. Topikale midler som smøres på overflaten av munnslimhinnen er også et alternativ, men gir ofte en korttidslindring av symptomene. Hos pasienter med destruksjon av spyttkjertlene, vil ulike former for lokal og systemisk behandling være nødvendig for å indusere sekresjon fra gjenværende kjertelvev. De to vanligste medisinene som brukes er pilokarpin og cevimelin, begge er muskarin reseptor agonister som virker ved å øke sekresjonen fra de eksokrine kjertlene. Bruken av disse innebærer også en del bivirkninger slik som hodepine, vannlating og svetting for å nevne noen.

Elektrostimulering er et mulig behandlingsalternativ for xerostomi. Det går ut på å øke salivaproduksjon ved hjelp av elektriske pulseringer (28). Det er to måter det er vanligst å gjøre det på, og dette inkluderer apparaturer som intraorale skinner med en elektronisk krets på lingval- eller bukkal-siden av skinnen. En annen form for elektrostimulering er TENS, som er en forkortelse av transkutan elektrisk nerverestimulering. Her er det elektroder som plasseres ekstraoralt, og gjennom huden stimuleres nervefibre som deretter kan stimulere spyttkjertler til å

produsere mer saliva. Når TENS-elektrodene plasseres over parotis, kan apparatet mulig stimulere den efferente delen av auriculotemporale nerven. Dette kan gi økt salivasekresjon fra gl. parotis.

Den intraorale skinnen vil hovedsakelig stimulere tungenerven. Elektrostimulering av tungenerven kan igjen stimulere spyttkjertlene, slik at salivaproduksjonen øker. Dette forklares ved at de elektriske impulser etterlikner nervesignaler, og kan ha en innvirkning både på sekretoriske celler og rundt liggende strukturer som blodårer og annet vev som også kan gi økt spyttsekresjon. Nerveimpulser er viktig for å opprettholde aktivitet i spyttkjertler, og uten dette vil kjertelvev kunne atrofiere (7).

Problemstillingen for denne masteroppgaven blir dermed: Kan elektrostimulering være en ny behandlingsmetode for pasienter med redusert spyttsekresjon? Kan det gi langvarige resultater?

Materiale og metode

For å finne relevante artikler til resultatdelen av denne oppgaven har vi brukt PubMed, Oria og Google Scholar. Artikkelsøket ble gjennomført fra mars 2021 til og med mars 2023.

I PubMed og Google Scholar ble det gjort generelle søk på følgende ord:

- Electrostimulation xerostomia
- Electrostimulation hyposalivation
- Electrostimulation Sjögrens syndrome
- Stimulation salivary secretion
- Electroacupuncture salivary secretion
- Acupuncture xerostomia
- Acupuncture salivary secretion
- Acupuncture electrostimulation
- Acupuncture Sjögrens syndrome
- Manual acupuncture hyposalivation
- Electrostimulation tear production
- Electrostimulation dry eyes

I tillegg til dette ble det gjort søk på Pubmed hvor det ble filtrert for artikler publisert i en tidsperiode, med alle søkeord nevnt over. Kriteriene var at studien skulle være publisert fra 2003 til og med 2023. Dette ble gjort for å se på nyere studier innenfor dette forskningsfeltet. Artikkene ble valgt ut basert på relevans i sammendrag og tittel. For å innhente informasjon for introduksjon og bakgrunn samt diskusjonsdelen, har vi brukt diverse fagartikler og fagbøker. Alle artikkene som

er brukt i resultatdelen er publisert i fagfelleverderte tidsskrifter, dette ble undersøkt i kanalregisteret.

Resultater

Ekstraoral elektrostimulering av gl. parotis:

En av de eldste studiene vi har inkludert i denne litteraturoppgaven er en studie publisert i 2005 gjort av en forskningsgruppe ved Naval postgraduate dental school, i Maryland USA (29). Dette var en pilotstudie, hvor hensikten var å evaluere effekten av et TENS—apparat for å stimulere spyttsekresjon fra parotis hos voksne friske pasienter. Studien inkluderte 22 friske voksne, 17 menn og 5 kvinner i aldersspennet 19-53 år. Inklusjonskriteriene for deltagere i denne studien var at det skulle være fravær av tidligere eller nåværende spyttkjertelpatologi. Andre eksklusjonskriterier var pasienter under 18 år, pasienter med pacemakere, autoimmune sykdommer, graviditet og medisiner som har xerostomi som oppgitt i bivirkning. (større enn 1% oppført i Physician's Desk Reference). Deltagerne ble i forkant av forsøket bedt om å unngå å bruke tyggegummi, røyke eller utføre munnhygiene minst 1 time før oppmøte.

TENS-enheten som ble brukt kalles «AdvanTeq 2000», og innstillingene var satt til 50 Hz i pulsfrekvens, og pulsvarigheten var satt til 250 ms. Elektrodene var plassert ekstraoralt på huden, over parotiskjertlene. For å måle spyttsekresjon, ble en spyttoppsamlingskopp plassert bilateralt over utførselskanalene for gl. parotis. Ustimulert og TENS-stimulert spytt ble samlet i 5 minutter separat, i forhåndsveide hetteglass. Alle utvalgte forsøkspersoner fullførte protokollen, og fungerte som sine egne kontroller.

Enhver økning i spyttproduksjon ble sett som et positivt funn. Gjennom statistiske målinger ble det vist at det var en signifikant økning i spyttproduksjon etter TENS-stimulering. 15 av 22 forsøkspersoner viste økt spyttproduksjon via TENS-stimulering. Det ble også sett etter forskjeller med hensyn til kjønn og alder. Menn stimulerte mer saliva med TENS-apparatet enn kvinner. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de ulike aldersgruppene. Syv av deltagerne hadde ingen salivproduksjon i ustimulert sekresjon, og fem av disse hadde ingen sekresjon selv med TENS-stimulering.

Den neste studien vi har inkludert i oppgaven, er utført ved Department of Oral Medicine and Radiology, Oxford Dental College and Hospital, som er en del av Rajiv Gandhi University of Health Sciences i India (30). Her har de sett på effektiviteten av elektrostimulering for økt spyttproduksjon hos pasienter med diabetes type 2. Studien ble utført ved at pasienter med påvist diabetes mellitus ble kontrollert ved å måle mengden glykosylert hemoglobin (HbA1c) for å kunne kategorisere pasientene med kontrollert eller ukontrollert diabetes. HbA1c under 7% er definert som kontrollert diabetes, og over 8% som ukontrollert.

Alle pasientene i studien brukte en form for behandling mot diabetes, enten ved kostholdsendringer, hypoglykemiske medikamenter, insulin eller en kombinasjon av dette. For å vurdere pasientens oppfattelse av xerostomi ble det stilt en rekke spørsmål; 1) Er mengden spytt i munnen for mye, for lite, eller legger du merke til det i det hele tatt? 2) Har du problemer med å svelge? 3) Føles munnen din tørr når du spiser? Og 4) Inntar du væske for å hjelpe med å svelge mat?

Før pasientene møtte til time for å måle salivasekresjon, ble de bedt om å unngå å spise, drikke, tygge tyggegummi, røyke eller å pusse tenner eller bruke munnskyllvann, minst en time før oppmøte. Deltagerne satt oppreist og komfortabelt, med hodet bøyd fremover. Saliva ble samlet ved at deltagerne spyttet med lite kraft i en kopp, i 10 minutter. Dette ble gjort først for ustimulert saliva, og deretter for saliva stimulert med TENS-elektroder. Disse var plassert på huden over gl. parotis. Innstillingen på apparatet var satt til 50 Hz i pulseringsrate. Intensiteten ble gradvis økt til den maksimale komfortable intensitet. Dette ble gjort i en kontinuerlig modus med konstant stimulering, og deretter i en seriemodus – hvor det sendes høyfrekvente pulseringer.

Ved evaluering av resultatene, ble deltagerne delt inn etter kjønn, varighet av diabetes-sykdom og type diabetes (kontrollert eller ukontrollert). Det var 30 menn og 10 kvinner som deltok i studien, og gjennomsnittsalderen var 48,15 år. 13 av deltagerne hadde kontrollert diabetes, og 27 ukontrollert. Følelsen av xerostomi var rapportert hos 68% av deltagerne. Hyposalivasjon var registret hos 27%, mens 24% hadde både xerostomi og hyposalivasjon. Etter TENS-stimulering i kontinuerlig modus, ble det sett en signifikant økning i spyttproduksjon. Det ble også sett en signifikant reduksjon av spyttproduksjon sammenlignet med ustimulert sekresjon med seriemodus

med TENS-stimulering. Den gjennomsnittlige sekresjonen ble målt til 0,02418 mL/min ustimulert, og 0,04946 mL/min. Økningen etter TENS-stimulering varierte fra -1,86 mL/min til 8,75 mL/min.

Når det gjelder sammenheng mellom kjønn og hyposalivasjon/xerostomi så var forskjellene ikke statistisk signifikante. Hos 6 av 10 kvinnelige deltagere var det rapportert xerostomi. 21 av 30 menn hadde xerostomi. Med hyposalivasjon var det 5 av 10 kvinner som hadde dette, sammenlignet med 10 av 30 menn. Totalt ble det sett en objektiv økning i stimulert saliva i 36 pasienter totalt, hvor 8 var kvinner, og 28 menn. Det ble også sett en objektiv reduksjon av saliva hos 4 deltagere.

Intraoral elektrostimulering

I 2011 ble det publisert en studie som så på langtidseffekten for å øke salivasekresjon, med hjelp av et intraoralt elektrostimulerende apparat (31). Studien ble utført ved flere medisinske institutter fra 13 forskjellige land. Deltagere av studien var pasienter med xerostomi som skyldes Sjögrens syndrom eller andre sykdommer som ga xerostomi. Eksklusjonskriterier var følgende: deltagere under 18 år, pasienter med påvist infeksjonssykdom som HIV eller hepatitt C, pasienter med alvorlige sykdommer bortsett fra «transplantat-versus-vert» sykdom, pasienter som brukte antikoagulantia, hadde pacemaker, var gravide, hadde depresjon, og pasienter med diverse orale lesjoner inkludert maligne forandringer, dårlig munnhygiene og med anatomiske avvik som ville gjøre det vanskelig å bruke apparatet. Også pasienter med allergi mot materialet i det elektrostimulerende apparatet ble ekskludert. Pasienter som bruker medikamenter for å øke salivasekresjonen ble bedt om å unngå å ta disse i minst 7 dager før start, og under de to første månedene av studien.

Apparatet som ble brukt var en skinne som var individuelt tilpasset til hver deltager. Det ble tatt et avtrykk av deltagernes underkjeve, hvor en skinne i plast ble fremstilt. Denne plastskinne hadde en mikroprosessor innebygd i visdomstansområdet, hvor elektrodene direkte stimulerte slimhinnen i nærhet av lingval-nerven. Denne styres ved hjelp av en fjernkontroll som deltagerne selv kontrollerte. Den elektriske strømmen hadde lav intensitet, slik at pasientene ikke følte noe.

Studien var randomisert, og det ble brukt et «sham»-apparat, som kun ga mekanisk stimulering, ikke elektrisk.

Studiedesignet var et prospektivt randomisert crossover-studie, delt inn i to faser. Den første fasen gikk ut på å undersøke om elektrostimulering hadde en additiv effekt til mekanisk stimulering oppnådd av fremmedlegemes-effekten til det elektrostimulerende apparatet. I den andre fasen ble det sett på langtidseffekten til apparatet, basert på deltagerens opplevelse av xerostomi. I begge fasene ble deltagerne bedt om å bruke apparatet maks én gang per time, men så mange ganger de hadde lyst til i løpet av dagen. I den første fasen ble apparatet brukt 10 minutter om gangen, enten i «sham»-modus, eller i elektrostimulerende modus. Sekvensen med disse to modusene ble fordelt tilfeldig til hver pasient, og randomiseringen var styrt av Microsoft Excel. Randomiseringen var ikke blokkert eller stratifisert. Pasientene visste ikke hva slags type stimulering de fikk, om det kun var mekanisk eller også elektrostimulerende.

Den andre fasen var en såkalt «open label phase». Det var kun aktive apparater som ble brukt. Deltagerne ble randomisert til å bruke apparatet enten 1, 5 eller 10 minutter av gangen. Dette varte i 3 måneder. Deltagerne ble fulgt opp i 5 måneder etter bruk av apparatet. Dette ble gjort for å kunne sammenligne resultat fra tidligere lignende studier.

Totalt 114 pasienter ble utvalgt til å delta i studien. Av disse var det 96 som fullførte første fase, og 79 pasienter fullførte andre fase. Aldersspennet for deltagerne var fra 19-78 år. 81% av deltagerne var kvinner. Til analysering av resultatdelen ble deltagerne delt inn etter pasienter med xerostomi som skyldes Sjögrens syndrom, og den andre gruppen var xerostomi av andre årsaker, som i dette studien var stråleterapi mot hode-hals, diverse medikamenter som kan gi munntørrehet, GvHD (chronic graft versus host disease) og andre idiopatiske grunner. Oppfølging etter start av studien ble gjort først etter en måned, deretter i slutten av andre måned, i begynnelsen av fase to (tre måneder etter oppstart), og deretter etter femte måned. Til hver oppfølgingstime de stilt en rekke spørsmål, salivasekresjon ble samlet og målt, og det ble gjort en sikkerhetsjekk. Det ble skilt mellom primærutfall som var alvorlighetsgrad av xerostomi, og sekundærutfall som var pasientsentrerte. Dette målt av et tidligere validert spørreskjema.

Det ble stilt fem spørsmål som ble svart ved hjelp av VAS-skala, «visuell-analog-skala». Spørsmålene ble stilt for å evaluere alvorlighetsgrad av munntørrhet, oralt ubehag, livskvalitet, talevansker og svelgevansker. Det ble også stilt spørsmål for å undersøke hvor ofte munnen føles tørr, og søvnevansker i forbindelse med munntørrhet. Salivasekresjon ble målt i hvile og tyggestimulert, og det var helsaliva som ble målt. Dette ble alltid gjort tidlig på dagen, og pasientene ble bedt om å unngå å ha noe i munnen i minst 90 minutter før målinger. Salivasekresjon ble målt ved at deltagerne spyttet i et beger i fem minutter, mens de unngikk å svelge. For å stimulere salivasekresjon tygget pasientene på en parafinbit, og spyttet ble samlet i et separat beger. Volum av saliva ble målt gravimetrisk.

Resultatene av studien viste at ved baseline, så hadde gruppen med SS og gruppen med andre årsaker til xerostomi et relativt likt utfall til oppfatningen av xerostomi. Men det ble sett at talevansker og svelgevansker var hyppigere registrert hos gruppen med SS. Pasienter som hadde gjennomgått stråling mod hode-hals hadde en mer redusert salivasekresjon i forhold til de andre gruppene, og pasienter med GvHD hadde høyere frekvens av slimhinneforandringer i forhold til de andre gruppene. Daglig kumulativ lengde på bruk av apparatet var 40 minutter i fase en, og 21 minutter i fase to. I fase en, viste det seg at effektiviteten til det aktive apparatet var signifikant større enn for «sham»-apparatet når det gjaldt primære utfallsmål, spesielt for alvorlighetsgrad av xerostomi. Også for noen sekundære utfallsmål ga det elektrostimulerende apparatet signifikant bedre resultater, som for eksempel ved tørrhetsfrekvens, økt livskvalitet og svelgevansker. Men objektive resultater, altså målt salivasekresjon, viste ikke statistisk signifikant forskjell mellom aktiv og sham-stimulering, verken ustimulert eller stimulert.

I andre fase av studien viste alle parametere en forbedring med elektrostimulering – fra baseline til slutten av andre fase, bortsett fra livskvalitet, svelgevansker og stimulert salivasekresjon. Alvorlighetsgraden av munntørrhet, oralt ubehag, talevansker, søvnevansker og hvilende salivasekresjon visste forbedring ved bruk av det elektrostimulerende apparatet. Det ble sett forbedring i alvorlighetsgrad av munntørrhet i 70% av deltagerne, og 63% av deltagerne viste økt ustimulert salivasekresjon. Ni av deltagerne startet studien uten noe hvilende salivasekresjon. I syv av disse kunne sekrrert saliva måles i slutten av andre fase. Alvorlighetsgrad av munntørrhet var også bedret hos disse.

Studien gjorde også en vurdering av sikkerheten ved bruk av det elektrostimulerende apparatet. Det var ingen endring i vitale tegn hos noen av deltagerne. I 34 av totalt 246 oppfølgingsbesøk ble det registrert slimhinneforandringer. I fire av disse var det lichenoid forandringer, men alle disse deltagerne hadde GvHD, og slike forandringer er sett på som relativt vanlige hos pasienter med denne sykdommen. Disse forandringene var allerede registrert før studien startet, og var vedvarende til slutt av studien. De andre slimhinneforandringene som ble funnet var mildere, og viste bedring hos 27% av deltagerne ved tilpasning av skinnen.

Et annet studie publisert i 2012 ser på effektiviteten og sikkerheten til et intraoralt elektrostimulerende apparat og ble utført av forskningsgruppen ved University of Zagreb, University of Brazil, McGill University i Canada og Università di Palermo i Italia (32). Dette studien bygger videre på studien av Strietzel et al. beskrevet ovenfor, og hensikten med studien var å fortsette 6 ekstra måneder med samme elektrostimulerende intraorale apparat, altså totalt i 11 måneder etter studiestart. Det var også ment å finne ut om effekten varierte med hensyn på lengden av hver elektrostimulering, enten 1, 5 eller 10 minutter.

Det elektrostimulerende apparatet som ble brukt heter «GenNarino», og er som i det forrige studien, en individualisert skinne med elektronisk krets og innebygd batteri. Elektrodene kontakter slimhinnen i visdomstann-område, som er i nærheten av lingual-nerven og vil derfor stimulere denne. Dette videre studien var en åpen studie, og det var ingen kontrollgruppe. Det var en programvare som valgte om pasienten skulle bruke den aktive elektrostimuleringen i enten 1, 5 eller 10 minutter om gangen, og deltagerne ble bedt om å bruke apparatet maks en gang i timen, men så mange ganger de ønsket i løpet av en dag. Deltagerne som ble valgt ut i studien var den samme pasientgruppen som i Strietzel et al sitt initiale studie. Evalueringskriteriene for utfall av studien var de samme som tidligere; primærutfall vurderte alvorlighetsgraden av xerostomi basert på fem ulike spørsmål, og dette ble besvart ved hjelp av VAS-skalaen. Sekundære utfall ble målt med sekresjon av halsaliva, både stimulert og ustimulert. Det ble også stilt sikkerhetsspørsmål relatert til behandlingen.

Totalt var det 54 deltagere som fulgte studien til slutt (etter 11 måneder). Etter 11 måneder viste det at stimulert hel-saliva sekresjon var høyere enn hos de som stoppet behandling/droppet ut av studien tidligere. I henhold til de ulike behandlingstidene (1, 5 eller 10 minutter med aktiv simulering) var det ingen signifikant forskjell på effektiviteten til apparatet. For de primære utfallvariablene var resultatet signifikant høyere for alle de fem spørsmålene, utenom spørsmålet om livskvalitet. Studien konkluderte med at elektrostimulering var effektivt og trygt for å redusere symptomer på munntørrehet over en lengre periode.

I 2013 ble det publisert en klinisk studie som tok for seg effektiviteten og sikkerheten til et elektrostimulerende apparat på pasienter med kronisk og systemisk GvHD (33). Studien bygger videre på studien til Strietzel et al, da de også inkluderte en pasientgruppe med GvHD. I denne studien ble nye subjekter inkludert, hvor slimhinnen hos deltagerne ble evaluert og det ble gjort spyttkjertel-vurdering. Som de to andre studiene beskrevet ovenfor, ble den samme intraorale elektro-stimulerende skinnen brukt (GenNarino). I studien var det inkludert seks pasienter med kronisk GvHD. Studien var «sham»-kontrollert, cross-over randomisert og dobbeltblindt. Inklusjonskriterier for deltagerne var at det skulle ha gjennomgått allogent hematopoetisk stamcelletransplantasjon, hadde kronisk GvHD og xerostomi. Eksklusjonskriterier var samme som det initielle studien av Strietzel et al. I tillegg til disse ble også pasienter som gikk på bisfosfonater før eller under forsøket ekskludert. Dette var fordi det var uvisst om elektrostimulering kunne gi osteonekrose av kjevebeinet.

Deltagerne ble evaluert tre ganger. Da ble det gjort en klinisk undersøkelse, deltagerne måtte svare på en rekke spørsmål og det ble innhentet sikkerhetsmessig informasjon. I den kliniske undersøkelsen ble alvorlighetsgraden av GvHD og slimhinnen evaluert, og det ble vurdert om orale manifestasjoner hadde sammenheng med om den var i kontakt med ulike deler av den elektrostimulerende skinnen, eller forandringene var uavhengig av dette. Det ble også utført sialometri. Ustimulert sekresjon ble målt i fem minutter, og for stimulert sekresjon tygget deltagerne først på parafilm i 10 minutter, og saliva ble samlet i de siste fem minuttene. Her ble også volumet av produsert spytt ble vurdert gravimetrisk. Alle deltagerne ble bedt om å fylle ut et spørreskjema med samme spørsmål som i tidligere studie, og svarene ble rapportert med bruk av VAS. Sikkerhetsmessige målinger som ble gjort var vitale tegn, endringer i generell helse og

ubehag som følge av bruk av skinnen. Studien ble gjort som en kasus-analyse, grunnet få antall deltagere.

Resultatet viste at lichenoid forandringer var den vanligste formen for slimhinneforandring. Det ble funnet i alle deltagere, ved alle besøk. Etter dette var erytem av slimhinnen den vanligste forandringen, og ble registrert i 57 % av besøkene hos tre pasienter. Andre forandringer som ble sett var ulcerasjoner. De fleste orale manifestasjoner viste ingen klar sammenheng med områder som skinnen berørte i munnen. Angående sikkerhetsparametrene, kommenterte ingen av pasientene smerter eller annet ubehag i forbindelse med det elektrostimulerende apparatet. To pasienter ble alvorlig syke under studien, men dette hadde ikke sammenheng med apparatet. Studien konkluderte dermed med at denne type elektrostimulerende behandling er trygg hos pasientgruppen.

Effektiviteten til apparatet ga positive resultater, og dette ble vurdert ved at salivasekresjonen økte hos fire pasienter, og alle pasientene på bakgrunn av spørreskjemaene rapporterte forbedring av munntørrehet, generelt ubehag og svelgevansker. Deltagerne viste noe ulik økning i salivasekresjon. For deltager én, økte ustimulert sekresjon med 40% og stimulert sekresjon sank med 33%, sammenlignet med baseline. For den andre deltageren økte ustimulert sekresjon med 717%, og stimulert sekresjon med 737%. For deltager nummer tre økte ustimulert sekresjon med 60%, og simulert med 35%. Men etter behandling med «sham»-stimulering, sank stimulert sekresjon med 32%. Deltager nummer fire fikk økt sin sekresjon med 8% og 83% for ustimulert og stimulert sekresjon, etter aktiv behandling. Siste deltager hvor det ble målt salivasekresjon hadde en forbedring på 889% for ustimulert sekresjon, men for stimulert ble det en reduksjon på 57%, sammenlignet med baseline.

Det ble ikke sett økning i livskvalitet og talevansker. Det ble også konkludert med at pasientutvalget i studien var for lite til å bevise statistisk signifikans, men at funnene heller støtter resultater og positive funn fra tidligere forsøk gjort med dette intraorale apparatet.

Hensikten med det siste studien av elektrostimulering av lingualnerven var å vurdere om slik nevralt aktivering kan ha potensial til å indusere regenerering av skadede spyttkjertler (34). Studien bygger videre på Striezel et al sitt studie, med en annen hypotese/vinkling. I dette studien ble det

gjort en vurdering av tre forskjellige pasienter, som ved oppstart (baseline) hadde 0 salivasekresjon.

Utførelsen av dette studien var det samme som ved det initielle studien. De utvalgte deltagerne var tre pasienter av studiepopulasjonen fra hovedstudien, som fikk økt sin sekretoriske kapasitet over totalt 11 måneder (32). I denne studien gikk de nærmere inn på de tre deltagerne, da de viste potensial til re-aktivering av inaktive spyttkjertler. De tre pasientene hadde ulike diagnostiske bakgrunner som kan gi redusert salivasekresjon. Diagnosene var primært og sekundært Sjögrens syndrom og stråling mot hode-hals-området, som alle er diagnoser som kan føre til destruksjon av spyttkjertel-parenkym.

Resultatet av studien viste generelt at det var sett en forbedring i alvorlighetsgraden for 2 av 3 deltager, og var stabil for én deltager. Målt salivasekresjon både tyggestimulert og ustimulert økte fra 0 ved baseline til å kunne samles og måles både ved stimulert og ustimulert sekresjon - etter én måned med aktiv bruk av det intraorale elektrostimulerings-apparatet. Sekresjonen ble målt i mikroliter/minutt. For deltager én var sekresjonen økt med 14 µl/min og 58 µl/min i ustimulert og stimulert sekresjon etter 11 måneder. For deltager nummer to økte sekresjonen med 200 µl/min og 400 µl/min ustimulert og stimulert sekresjon og siste deltager hadde en økning på 2 µl/min i ustimulert sekresjon, og 4 µl/min i stimulert salivasekresjon.

Etter at saliva kunne samles for første gang, var det ingen av deltagerne som gikk tilbake til null etter å ha brukt den elektrostimulerende modusen. Studien konkluderte med at den elektrostimulerende komponenten trolig fører til aktivering av salivasjonsrefleksens, som igjen øker aktiviteten til ulike spyttkjertler. En teori er også at apparatet direkte stimulerer efferente parasympatiske nervefibrene til submandibulære og sublinguale kjertler.

Elektrostimulering av tårekjertler

I perioden desember 2012 til september 2014 utførte øyeklinikken ved universitet i Verona en prospektiv pilotstudie hvor de ønsket å undersøke hvor trygt og effektivt transkutant elektrisk stimulering var i behandling av pasienter med symptomer og kliniske tegn på tørre øyne (35). 27 pasienter med symptomer på tørre øyne fikk utført behandling med transkutan elektrostimulering med elektroder. Det ble påført elektrisk stimuli ved hjelp av selvklebende elektroder som ble plassert i det periorbitale området til begge øyne. Stimuleringsøktene ble delt i to sekvensielle faser, i den første fasen fikk deltakerne påført to elektroder nær hvert øye, et under nedre øyelokk og et ved temporalis, hvor hver av elektrodene ble stimulert i 60 sekunder. Denne syklusen ble gjentatt 4 ganger, med en total stimuleringsfase som varte i 16 minutter. I den andre fasen ble det brukt et håndstykke periorbitalt på begge øyne som ble flyttet på av en operatør i 3 minutter med 1 minutt pause. Den andre stimuleringsfasen varte i 6 minutter.

Alle deltakere fikk utført 12 økter med stimulering fordelt på 2 måneder. Den første måneden var de inne for behandling to ganger i uka og deretter en gang i uken påfølgende måned. Valg av antall økter og nominell effekt var basert på tidligere erfaringer som viste at 80 mJ/cm²/s var effektivt nok til å indusere sekresjon uten å påføre ubehag, og at en gjentakelse av behandlingen den første måneden virket tilstrekkelig for å indusere effekten. For å opprettholde effekten ble behandlingen gjentatt hver uke i den påfølgende måneden. Alle deltakere ble evaluert ved baseline, i slutten av behandlingsperioden og etter 6 og 12 måneder etter endt behandling. Følgende ble vurdert: OSDI-score (ocular surface disease index), TBUT (hornhinnefarging med fluoresceinfargestoff (Oxford-graderingssystem) og Schirmer I-test.

I løpet av behandlingsperioden ble det daglig skrevet en dagbok. Her registrerte deltakerne type og hyppighet for bruk av tåreerstatning, hvilke legemidler de brukte (systemiske) eller andre øyedråper som ble brukt mot tørre øyne eller mot andre tilstander enn tørre øyne. Sikkerheten av behandlingen ble vurdert før og etter hver behandlingsøkt og 1 uke etter avsluttet behandling. Før behandlingsstart ble den generelle helsetilstanden undersøkt, samt mulige bivirkninger og øyeplager fra forrige behandlingsøkt.

Pasientsleksjonen i studien var voksne med diagnosen DED (tørre øyne, dry-eyes disease) i begge øyne. Disse pasientene brukte øyedråper regelmessig, hadde okklusjon av øyelokkene, schirmer

test på <10mm/15min og OSDI >12. Deltakere som brukte antiinflammatoriske øyedråper, antibiotika eller hadde glaukom (grønn stær) ble ekskludert fra studien. De samlet også inn pasientenes medisinske historikk for å vurdere eventuelle risikofaktorer for DED.

Resultatet av studien viste en reduksjon i tåreerstatningsbruken både ved endt behandling og ved oppfølgingskontroller. OSDI-score ble opprettholdt etter endt behandling ved 6-og 12 måneders kontroll. TBUT-verdier viste en forbedring ved slutten av behandlingen i høyre øye og ved 12 måneders kontroll i venstre øye. Korneal fluoresceinfarging viste signifikante endringer i begge øyne fra baseline ved alle evalueringer uten at det var statistiske forskjeller mellom behandlingsslutt og senere oppfølginger. Schirmer-test-skårene viste en signifikant forbedring etter endt behandling i venstre øye og i begge øyne ved 12 måneders kontroll. Alle observasjoner ble analysert på et eller begge øyne. Det ble ikke registrert noen alvorlige bivirkninger knyttet til behandlingen utenom to pasienter som rapporterte forbigående erytem i huden ved første behandlingsøkt.

Studien konkluderte med at behandlingen viste både en subjektiv og objektiv forbedring i DE uten bivirkninger og hadde et potensiale til å øke behandlingsmulighetene for pasienter med tørre øyne.

Codet Vision-instituttet i Tujijana, BC, Mexico utførte et prospektiv, ikke randomisert studie i 2016 hvor de evaluerte sikkerheten og effektiviteten til intranasal elektrisk stimulering hos pasienter med DED, (20). Målet med studien var å vurdere effekt av intranasal elektrisk stimulering for å øke tåreproduksjon i behandlingen av symptomer på DED.

Studieutvalget bestod av personer diagnostisert med DED i henhold til kriteriene i 2007 rapporten for DEWS (Dry Eye Workshop). Målet var 40 pasienter. Deltakerne gikk gjennom to undersøkelser for å kvalifiseres til påmelding. Inklusjonskriteriene var menn eller kvinner på 18 år eller eldre som hadde en Schirmer testverdi på mindre eller lik 15mm/5 min (ustimulert) samt en stimulert verdi (med nasal stimulering med bomullspinne) på 10 mm/ 5min høyere enn ustimulert verdi. OSDI score på 13 eller mer (normal blunke og lukke funksjon og synsskarphet (VA) på 20/200 eller bedre på begge øyne ved screeningstidspunkt. Okulær overflatefarging var ikke inkludert i studien.

Eksklusjonskriteriene for forsøkspersonene var graviditet eller planlagt graviditet ved studiestart, anamnese eller tilstedeværelse av systemisk sykdom. Deltakere som hadde øyebetennelse eller nasalinfeksjon som ikke var assosiert med DED 3 måneder før første screening, og de med hypersensitivitet mot testmaterialet ble også ekskludert. Personer som brukte systemiske medisiner 30 dager før første screening som kunne påvirke DED fikk tillatelse til å bruke legemidlene forutsatt av at det ikke var endringer i bruken av disse eller at det ble tatt i bruk nye medisiner. Eksempler på slike systemiske medisiner var antihistaminer, betablokkere, steroider, topiske ciklosporiner og trisykliske antidepressiva. Det var heller ikke tillatt med andre eksperimentelle medikamenter eller enheter de første 90 dagene før screeningen eller under studien. Deltakere som ble utvalgt, ble nødt til å avslutte bruken av øyedråper og fikk tildelt reseptfrie tåresubstitutter som de kunne benytte ved DED symptomer.

Testenheten besto av en batteridrevet håndholdt nervestimulerende kilde som var strømkontrollert, og ble brukt til å stimulere sensoriske nevroner i nesehulen for å øke tåreproduksjonen ved hjelp av svak elektrisk stimuli. Den ble koblet til ledninger som ble satt inn i nesen for å komme i kontakt med fremre neselimhinne. Pasienten kunne selv velge stimuleringsnivået med en konstant styrke. Deltakerne ble instruert i bruken av testenheten som de fikk med seg hjem, og denne skulle brukes 4 ganger daglig eller oftere ved behov. Behandlingen ble evaluert på dag 7, 14, 30, 60, 90 og 180. Her evaluerte de ustimulert tåreproduksjon, og andre objektive mål på DED ble målt før nasal stimulering i klinikken ved hvert besøk/oppfølging. I etterkant målte de stimulert tåreproduksjon ved hvert besøk.

Etter hvert oppfølgingsbesøk vurderte man tåreproduksjonen basert på Schirmer-testresultatene. Testen ble utført under lokalbedøvelse, først uten stimulering og deretter med stimulering. Forskjellen mellom stimulert og ustimulert tåreproduksjon var studiens primære effektendepunkt. Andre effekt-endepunkter inkluderte okulær overflatefarging, TBUT og deltakernes vurdering av DED-symptomer. Alvorlighetsgraden av DED ble vurdert ved å fylle ut et spørreskjema for OSDI, det bestod av 12 spørsmål. Screeningsresultatene ble deretter vurdert av tre hornhinnespesialister. Pasientene brukte dagbok til å registrere data om sine daglige symptomer.

Ved oppfølgingsbesøkene så man en statistisk signifikant forskjell i stimulerede og ustimulerede Schirmervedier for begge øyne, hvor stimulert verdi var signifikant høyere enn ustimulert

($P < 0.001$) Ustimulerte og stimulerte verdier ved baseline: 9.4 ± 1.3 og 22.4 ± 1.9 (138.3% økning) høyre øye, og 10.5 ± 1.1 og 22.5 ± 1.8 (114.3% økning) i venstre øye. De stimulerte verdiene viste en stabilisering ved dag 180 (12.7 ± 1.7 og 19.9 ± 2.0 (56.7% økning) i høyre øye og 13.2 ± 1.6 og 20.5 ± 2.0 (55.3% økning) i venstre øye. Man så også at tåreproduksjonen vedvarte med kronisk stimulering. Noen sekundære effektendepunkter viste signifikante forbedringer, men ikke alle. De fleste forsøkspersonene viste ingen eller liten endring i synsskarphet. Det ble heller ikke registrert noen alvorlige bivirkninger knyttet til studien.

Studien konkluderte med at naso-lakrimal nevrostimulering er trygt og effektivt for å øke tåreproduksjonen og redusere symptomer på tørre øyne hos pasienter med DED. Mange pasienter opplevde en bedring i symptomer.

En studie utført på dyr publisert i 2017 ser på hvordan et kronisk implantat kan brukes til å stimulere fremre etmoidale nerve til å øke tåresekresjonen i behandling av tørre øyne (36). En nervestimulering ble implantert unilateralt på 13 New Zealand-kaniner under neseslimhinnen nær fremre etmoide nerve. De målte tårevolum, osmolaritet, lipid- og proteininnhold. Tårevolumet ble målt med Schirmer-test etter stimulering med 2.3-2.8 mA med en pulsvarighet på 50 Hz i 3 min. Stimuleringen begynte 4 dager etter implantasjon og innsamling av tårevolum og tåreprøver ble utført én til to ganger daglig i 2 til 3 uker. I gjennomsnitt mottok dyrene totalt 10 stimuleringer.

Studien viste at stimulering av den fremre ethmoide nerven med en frekvens på mellom 30 og 90 Hz gav en signifikant økning i tårevolumet. Tåresekresjonen returnerte til baseline 7 minutter etter stimulering. Man så også en økning i osmolaritet, lipid- og proteininnhold. Studien konkluderer med at elektrisk stimulering av den fremre ethmoide nerven ved hjelp intranasal nervestimulering kan gi økt tåresekresjon med økt konsentrasjon av protein og lipid hos pasienter som lider av tørre øyne grunnet vann-og lipidmangel.

Manuell akupunktur:

I 2008 ble det publisert en studie som undersøkte hvordan akupunktur påvirket objektive og subjektive symptomer hos pasienter med stråleindusert xerostomi (37).

Tolv pasienter med stråleindusert xerostomi (minimum dose >38 Gy og bestrålingsvolum av parotiskjertel>50) ble tilfeldig fordelt i to grupper (ekte og sham akupunktur). Dette var pasienter som hadde blitt behandlet for hode-hals-kreft. Eksklusjonskriteriene for studien var pasienter med behandlingstrengende inflammatorisk sykdom eller de med fjerne metastaser, samt de med ECOG (eastern cooperative oncology group) på >2.

Deltakerne fikk utført akupunkturbehandling to ganger ukentlig (20 min per behandling) i 6 uker (singel blind setting). Effekten ble evaluert ved å måle salivasekresjonen både stimulert og ustimulert. Målingene ble foretatt ved start, 3 og 6 uker etter akupunktur. Ustimulert saliva ble målt etter minst 1 time uten inntak av mat og drikke. Stimulert spyttsekresjon ble målt (ved påføring av 2% sitronsyre på tungen) i 1 min, 5 ganger. De brukte akupunkturpunktene St6, LI4, St36 og Sp6, disse er brukt mye innen koreansk orientalsk medisin. Studien valgte disse punktene basert på meridian-teorien.

Effekten av akupunkturbehandlingen ble vurdert gjennom objektive målinger av spyttsekresjon og subjektiv vurdering av symptomene ved hjelp av et spørreskjema bestående av 4 spørsmål. Begge gruppene viste en liten økning i salivasekresjonen, både stimulert og ustimulert, men uten noen signifikante forskjeller mellom de to gruppene. De som hadde fått ekte akupunktur hadde en signifikant økning i ustimulert saliva ved uke 6 sammenlignet med studiestart. Det var dessuten RA (real acupuncture) gruppen som viste en økning i salivasekresjon etter stimulering, men forskjellene mellom gruppene var ikke signifikante. De subjektive symptomene av xerostomi ble signifikant forbedret hos deltakere i RA-gruppen etter 6 uker, men det var likevel ikke signifikante forskjeller mellom dem og sham-gruppen. Studien konkluderer med at en økning i ustimulert saliva hos RA kan vise seg å bedre livskvaliteten hos pasienter med xerostomi.

I en studie publisert i 2011 ble det undersøkt om akupunktur kunne redusere stråleindusert xerostomi hos 24 utvalgte pasienter med hode-hals-kreft(38). Deltakerne var 8 kvinner og 16 menn, i aldersspennet 44-82 år. Alle hadde påvist diagnosen hode-hals-kreft, plateepitelkarsinom.

Pasientene fikk enten primær eller post-operativ ekstern stråleterapi, med doser på over 5000 cGy. Strålefeltet inkluderte 50% eller mer av de største spyttkjertlene. Pasienter som fikk cellegift samtidig, ble også inkludert.

De 24 deltagerne ble fordelt på to grupper, det var en forebyggende akupunkturgruppe, og en kontrollgruppe som ikke fikk aktiv behandling. Alle pasientene ble undersøkt for tidligere behandling med radioterapi, kjemoterapi og eventuelle planlagte kirurgiske inngrep. Alle pasientene fikk 33-35 økter med radioterapi med en dose på 180-200 cGy, 5 dager i uken.

For å vurdere responsen på behandlingen og for å evaluere spyttkjertelfunksjon og oppfatningen av xerostomi ble det brukt spørreskjema for å vurdere subjektive funn og det ble samlet innsamlet saliva for å vurdere objektive funnene. Målingene ble foretatt på samme tidspunkt for begge gruppene. Innsamling av saliva ble gjort ved hvile og ved stimulering. En modifisert VAS spørreskjema ble brukt for å evaluere de subjektive funnene av xerostomi.

Studien viste ingen signifikante forskjeller i de ulike parameterne alder, kjønn, radioterapi, kjemoterapi eller kirurgi. Etter stråleterapi så viste alle pasientene i mer eller mindre grad en svekkelse i spyttkjertelfunksjonen. Resultatene for målt salivasekresjon hos den forebyggende gruppen viste en høyere gjennomsnittsverdi for stimulert og ustimulert saliva. Gjennomsnittsverdien for VAS spørreskjema viste en reduksjon i xerostomi-relaterte symptomer sammenlignet med kontrollgruppen. Andre øvrige funn som ble observert var bedring i søvn, reduksjon i brennende og smertefull opplevelse. Akupunktur ble godt tolerert av alle pasientene og det ble ikke registrert noen alvorlige bivirkninger. Studien konkluderer med at de funnene som ble gjort viser at akupunktur kan være et behandlingsalternativ for pasienter med hode-hals kreft som gjennomgår radioterapi.

Elektrostimulert akupunktur

I en studie utført i Canada ble 46 pasienter som tidligere var tidligere behandlet for hode- og halskreft med radikal stråleterapi hvor blant annet parotis var bestrålt, og hadde symptomer av xerostomi valgt ut (39). Hensikten med studien var å undersøke om ALTENS (acupuncture-like electrical nerve stimulation) kunne øke spyttproduksjonen hos denne pasientgruppen.

Inklusjonskriteriene var at alle deltagerne måtte ha vært kreftfrie 4 måneder etter avsluttet behandling. Ved undersøkelse hadde noen av pasientene gjenværende salivasekresjon. Eksklusjonskriteriene for deltagelse i studien var bruk av medikamenter som kan gi xerostomi, uregulert hjerte-kar-sykdom og pasienter som bruker pacemaker. Dersom pasientene brukte medikamentet pilokarpin for behandling av xerostomi, måtte de ha unngått å ta medikamentet i mer enn én måned før studien begynte.

Deltagerne ble randomisert i tre forskjellige grupper: gruppe A, B og C. Disse gruppene ble behandlet med et apparat kalt Codetron. Dette er en type TENS-apparat, og ved bruk av dette på akupunktur-punkter hvor det er vist å kunne stimulere til økt spyttsekresjon kan det potensielt føre til økt sekresjon hos pasienter med hyposalivasjon. Akupunkturpunkter som var valgt ut for denne studien var valgt etter de «meridiane prinsippene», som stammer fra tradisjonell kinesisk medisin. De samme akupunkturpunktene var brukt i tidligere xerostomi-studier, og hadde vist positive resultater(40). Punktene var følgende: Gruppe A: Sp6, St36, LI4 for aktiv modus, gruppe B hadde Sp6, St36, P6 som aktive elektroder, mens gruppe C hadde Sp6, St5 og 6, P6 som sine aktive punkter. Alle gruppene hadde CV24 som likegyldig (kontroll) punkt. Stimuleringen ble gitt to ganger per uke i seks uker. Hvert akupunkturpunkt ble stimulert tilfeldig i 10 sekunder hver. Hver behandlingstime varte totalt i 20 minutter. Dette ble gjort i seks uker, deretter en pause på to uker, også en siste runde med behandling på seks uker.

Av 46 deltagere fullførte 37 personer hele studien. Alle fullførte oppfølgingstiden 6 måneder etter endt behandling. Resultatene for studien ble målt med fem xerostomi spørsmål besvart ved hjelp av VAS-skalaen. I tillegg ble det tatt målinger av stimulert og ustimulert salivasekresjon. Ved stimulerede målinger ble det brukt sitronsyre for å stimulere spyttkjertlene. Deltagerne spyttet i et

beger i 5 minutter for ustimulert og stimulert helsaliva, og volumet ble veid. 1 g saliva tilsvarte 1mL saliva. Forbedring i livskvalitet ble målt ved hjelp av «Hode og Nakke Radioterapi» spørreskjema. Alle disse målingene ble gjort ved baseline, 6, 8 og 12 uker etter start, og 3, 6 og 12 måneder etter behandlingen.

Resultatene viste at xerostomi-symptomene viste en signifikant forbedring. Deltagerne opplevde forbedring både i tunge-tørrhet, tale, svelging og generell oral komfort. Før behandling var gjennomsnittlig målt salivasekresjon 0,26 mL for ustimulert med standardavvik 0,28, fra 0-1.29. For den stimulerede sekresjonen var det målt 1,07 mL med standardavvik 0.78, fra 0.09-3.49. Etter tre måneder med behandling hadde den gjennomsnittlige stimulerede og ustimulerede sekresjonen økt med 0.1-0.36 mL (ustimulert) og 0.26-1.33 mL (stimulert). Etter 6 måneder med behandling viste ustimulert sekresjon en gjennomsnittlig økning på 0.37 mL, og 1.61 mL for stimulert. For 3 og 6 måneder oppfølging ble det målt økning som var statistisk signifikant sammenlignet med målinger før behandling. Økningen i saliva sekresjon var statistisk signifikant høyere for stimulert enn ustimulert sekresjon ved 6 måneder kontroll. For gruppe A, B og C var det ingen stor forskjell i økning av saliva sekresjon. Gruppe A viste størst forbedring i gjennomsnittlig VAS-skala i alle xerostomi-symptomer.

Samme forskningsgruppe har senere gjort en studie hvor hensikten var å sammenligne effekten til ALTENS med pilokarpin, for å lindre xerostomi-symptomer hos pasienter med strålingsindusert xerostomi (41). Dette var en randomisert studie, hvor 148 pasienter ble valgt ut. Deltagerne ble stratifisert basert på tidligere bruk av pilokarpin, og tid etter stråleterapi og/eller cellegiftbehandling. I hvert utvalg ble deltagerne randomisert 1:1 om de fikk behandling med ALTENS eller pilokarpin.

ALTENS-behandlingen gikk ut på at bilaterale akupunkturpunkter (SP6, ST36 og L4) ble stimulert. Disse var de «uvanlige» punktene, mens CV24 ble brukt som et kjent stimuleringspunkt. Stimuleringen varte i 10 sekunder for hvert akupunkturpunkt, utenom punkt CV24 som ble stimulert gjennom hele behandlingsforløpet. Codetron ble brukt for å randomisere hvilke elektroder som var aktive. Dette var for å unngå at hjernen tilvente seg stimuleringen. Behandlingen gikk over 12 uker, med totalt 24 ALTENS behandlinger som varte i 20 minutter

hver, to ganger per uke. For gruppen som fikk pilokarpin-behandling ble de gitt 5 mg peroral tre ganger daglig, i totalt 12 uker. Deltagerne stoppet å ta medikamentet etter dette. Dersom pasientene viste intoleranse for legemiddelet, ble dosen modifisert til en tolerabel dose.

Resultater ble registrert ved baseline, 4, 6, 9 og 15 måneder etter start. Deltagerne fylte ut en valideringskala (XeQOLS) med 15 elementer og 4 domener. Dette var fysisk fungering, smerte/ubehag, personlig/psykologisk fungering og sosial fungering. Skalaen gikk fra 0-4, hvor høyeste verdi var høyere plage av xerostomi. Positivt utfall basert på denne skalaen var deltagere som hadde minst 20% økning fra baseline til slutt. Halsaliva ble målt ved hjelp av vekt, hvor 1g tilsvarer 1 ml. Ustimulert og stimulert saliva ble samlet separat i 5 minutter. For stimulert saliva ble det brukt 2% sitronsyre.

Kun 96 av deltagerne gjennomførte studien. 93% av deltagerne i ALTENS-gruppen fullførte, mens 73% i pilokarpin-gruppen fullførte. Det var ingen statistisk signifikant forskjell mellom de to gruppene ved siste registrering. For alle oppfølgingstidspunktene var ALTENS-gruppen konsekvens forbedret, men dette var ikke av statistisk signifikans. Det var heller ingen statistisk signifikant forskjell mellom produsert halsaliva, selv om det var tendens til forbedring i XeQOLS-skalaen i ALTENS-gruppen. Ut ifra denne studien kunne det ikke konkluderes med at effektiviteten til ALTENS er høyere enn medisinerer med pilokarpin for å redusere stråleinduserte xerostomi-symptomer.

Diskusjon

I denne delen av masteroppgaven skal vi se på de ulike resultatene fra studiene, og drøfte om de svarer på problemstillingen vår: kan elektrostimulering øke salivasekresjon hos munntørre pasienter? Vi skal også se om effekten er langvarig, og hva slags potensial dette kan ha for videre forskning og behandlingsmetoder.

Elektrostimulering og spyttsekresjon

De nyere studiene vi har inkludert viser at elektrostimulering har gitt bedring i både subjektive og objektive målinger av både hyposalivasjon og xerostomi. Ved ekstraoral elektrostimulering viste studiene økt salivasekresjon, både i hvile og stimulert saliva hos friske pasienter og diabetikere (29, 30). Ved hjelp av det intraorale elektrostimuleringsapparatet ble det også registrert bedring av produsert helsaliva hos en større andel av deltagerne (31-34). Studiet til Strietzel et al hadde en varighet på opptil 11 måneder, og konkluderte med at et lengre behandlingsforløp ga bedring i produksjon av saliva (31). Det ble også sett at noen få deltagere med null sekresjon i baseline, hadde noe målbar saliva ved endt behandling (31, 34).

Det ble sett en kvantitativ økning i produsert saliva hos flere av deltagerne, både med ekstraoral og intraoral stimulering. I Strietzel et al sin studie, var det hovedsakelig en økning i ustimulert sekresjon, mens Hargitai et al og Dyasnoor et al så en økning i stimulert salivasekresjon. Dette kan forklares ved at det ble stimulert i nærhet av parotis, som er ansvarlig for over halvparten av stimulert spyttsekresjon (1). Dette kan være grunnen til at den største økningen er sett her. I studiene med den intraorale skinnen var hensikten å stimulere i nærheten av tungenerven. Fibre fra denne nerven innerverer den sublinguale spyttkjertelen og den submandibulære kjertelen, som hovedsakelig produserer hvilende saliva. Reduksjon i den stimulerede salivasekresjonen er assosiert med fibrose av spyttkjertelvev, spesielt hos pasienter med Sjögrens syndrom (42). Reduksjon av ustimulert salivasekresjon er ikke like sterkt assosiert med spyttkjertelatrofi og varighet av xerostomi. Reduksjon i stimulert salivasekresjon kan gi ubehag ved spising og gjør svelging vanskeligere.

Ved å påføre stimuli i nærhet av spyttkjertler i form av elektriske impulser, er det tenkt at dette kan etterligne nerveimpulser. Spyttkjertlene vil da kunne respondere ved å øke sekresjon, da det aktiverer en refleks som setter i gang salivaproduksjon og sekresjon. Det er også tenkt at elektrostimulering kan øke blodtilførselen til spyttkjertlene som kan gi økt aktivitet og derav økt spyttproduksjon. Det kan også bidra med å stimulere musklene omkring spyttkjertlene og de myoepiteliale cellene som er bidrar med å frigjøre spytt. Dette gjøres ved å øke kontraksjonen i musklene eller cellene som omgir disse kjertlene.

For målinger av xerostomi, ble det i de fleste studiene brukt ulike spørreskjemaer for å vurdere blant annet livskvalitet, xerostomi og hyposalivasjon som to forskjellige målinger. De er ikke alltid avhengige av hverandre (43). En pasient som opplever xerostomi har ikke alltid redusert spyttsekresjon. Det kan være flere årsaker til xerostomi, for eksempel dehydrering eller andre sensoriske forstyrrelser. Dette kommer av at xerostomi heller er en subjektiv følelse, mens hyposalivasjon er et objektivt funn.

Ved å tilføre en høy nok frekvens ved elektrostimulering, kan stimuli oppleves som smertefullt (29). Salivarefleksen kan aktiveres ved smertefullt stimuli, men det er også trodd at hjernen oppfatter det som smertefullt, kan noen preganglionære parasympatetiske nervefibre hemmes, som resulterer i lavere salivasekresjon. To av deltagerne i studien i Hargitai et al opplevde redusert sekresjon etter behandling med TENS. Dette kan vær en teori som forklarer dette. Ingen av studiene inkludert i denne masteroppgaven hadde som hensikt å undersøke hvilken frekvens som gå økt sekresjon og ikke. Om denne teorien stemmer, så kan det være et bias for resultatene til studiene.

I noen av studiene (31, 34) er det sett økning fra 0 i baseline, til målbar sekrrert saliva på senere punkter i studien etter behandling var startet. Dette ble sett i grupper hvor det er antatt at spyttkjertlene har atrofiert pga. ulike patologiske tilstander som for eksempel Sjögrens Syndrom (34). Teorien er at aktiv elektrostimulering av spyttkjertelen resulterer i økt neural og muskulær aktivitet samt blodtilførsel, som til sammen fører til regenerering av kjertelvev. De positive funnene hos de tre deltagerne tyder på at teorien kan stemme. Dette kan sammenlignes med

muskler som atrofiere ved redusert aktivitet, og at det blir hypertrofi av muskelvev ved økt aktivitet.

Studiene er gjort over et tidsperspektiv på maks 11 måneder, så om den økte spyttsekresjonen er vedvarende er vanskelig å bestemme. For å fastslå om dette er en behandlingsmetode som kan gi varige forbedringer, er det nødt til å gjøres studier som strekker seg over en lenger periode. Det kan også tenkes at fremtidig forskning kan bygge videre på hvordan elektrostimulering kan brukes som en langsiktig behandling for hyposalivasjon. Det kan også være nyttig å forske videre på hvordan dette kan kombineres med andre behandlingsformer for å forbedre spyttproduksjonen ytterligere.

Transkutan elektrostimulering for tåresekresjon

Elektrostimulering for tåreproduksjon viste økt tåresekresjon hos flere pasienter som deltok i studiene. Periorbitalt transkutan elektrostimulering viste signifikant effekt både på objektive og subjektive mål hos pasienter med tørreøyne (35). Nasolakrimal stimulering induerte sekresjon som ga okulær komfort som varte i flere timer etter indusering (20). Det samme så man på elektrostimulering av fremre etmoidale nerve som også gav økt tåresekresjon (36). Transkutan elektrostimulering er en ikke-invasiv behandlingsmetode som kan utføres utenfor klinikken av pasienten selv. Intranasal elektrostimulering kan oppleves som smertefull/ubehagelig for noen pasienter. Studiene vi har sett på har hatt en oppfølgingstid på opptil 12 måneder, men det er vanskelig å se om det er en vedvarende effekt. Det er dessuten viktig å understreke at elektrostimulering ikke vil være like effektivt for alle pasientgrupper. I studiene som er blitt gjort har det vært strenge eksklusjonskriter så vi vet ikke hvordan effekten er på andre pasienter med andre underliggende sykdommer.

Mekanismen bak hvordan stimulering med høy frekvens gir positive resultater er fremdeles ukjent, men man tror at det stimulerer ved å regenerere vevet eller ved å øke metabolismen (35). Elektrostimulering av tårekjertler kan gi oss en indikasjon på hvordan elektrostimulering kan påvirke spyttkjertlene. Begge kjertlene er eksokrine kjertler som produserer væske. Ved å

stimulere disse kjertlene med elektrostimulering kan vi øke produksjonen av væske. Studiene vi har inkludert i oppgaven viser positive resultater for elektrostimulering for tåreproduksjon, noe som kan tyde på at elektrostimulering kan benyttes, om ikke alene, men i kombinasjon med annen behandling for å lindre symptomer på munntørrhet. Den ene studien som har blitt inkludert i denne oppgaven så på elektrostimulering av fremre etmodiale nerve hvor forsøket ble gjort på dyr (36). Det kan være vanskelig å trekke konklusjon om effekten på mennesker da det er biologiske og genetiske forskjeller som skiller funksjon hos mennesker og dyr.

Hos pasienter med Sjögrens syndrom ses redusert tåre- og spytt-sekresjon ofte samtidig (44). Tåre- og spyttkjertler har en lik morfologi, og man kan se AQP5 i membranen i begge eksokrine kjertler. Dette er et transportprotein som er ansvarlig for væskeflyt i kjertlene. Ved Sjögrens Syndrom er AQP5 ofte redusert i mengde, grunnet inflammatorisk infiltrasjon av kjertelvev (19). Kjertlene blir mindre i størrelse, og funksjonen reduseres. Ved å se at elektrostimulering av tårekjertler gir økt sekresjon, kan man tro at det samme prinsippet vil gjelde for spyttkjertler grunnet deres morfologiske likhet.

Akupunktur og salivasekresjon

Studiene vi har sett på viser at akupunktur muligens kan brukes i behandling av hyposalivasjon ved å stimulere visse akupunkturpunkter som er antatt å øke salivasekresjonen og dermed redusere symptomer på munntørrhet (37-39, 41). Det er midlertidig uklart hvordan akupunktur fungerer, og den foreslåtte mekanismen bak denne behandlingsmetoden er ikke vitenskapelig forankret. Det er dessuten viktig å understreke at det ikke er erstatning for annen medisinsk behandling, men kan brukes som et supplement til andre behandlingsmetoder.

Studiene gjort på manuell akupunktur viste en økning i ustimulert salivasekresjon hos gruppen med RA men forskjellen mellom gruppene var ikke signifikante (37). Disse viste også en forbedring i livskvalitet. Manuell akupunktur viste også en bedring i xerostomi symptomer (38). I studiene hvor elektrostimulert akupunktur ble brukt, så man en større økning i stimulert sekresjon (39). Studien som sammenlignet effekten av ALTENS og pilokarpin viste ingen signifikant forskjell i produsert saliva, men i gruppen med ALTENS behandling merket en bedring i

xerostomisymptomer (41). Disse tyder på at akupunktur kan være en aktuell behandling for xerostomi pasienter.

Akupunktur kan gi bivirkninger etter behandling i form av smerter, blåmerker eller infeksjoner. Det er dessuten tidskrevende, og det kan ta opptil flere behandlinger før man oppnår forbedringer i symptomene. Det er fremdeles litt skepsis til denne behandlingsformen i forskningssammenheng (45). I noen av studiene inkludert i vår oppgave, er det brukt «sham-akupunktur», også kjent som narrakupunktur som kontroll (37). Det er sett at narrakupunktur gir en viss virkning, så å bruke det som kontroll for ekte akupunktur, kan derfor gi feilaktige resultater (46).

Akupunktur brukes i andre medisinske felt som symptomlindrende behandling av blant annet migrene, rygg smerter, tensjonshodepine, og sykdommer som rammer nervesystemet. I behandling av nervesystemsykdommer har akupunktur vist å kunne forbedre celleproliferasjon og celle differensiering. Selv om det er blitt utført noen studier på akupunktur og signaltransduksjon er det få publikasjoner om dette emnet (47). For å kunne minimere placeboeffekten av akupunkturbehandling er det nødvendig med flere kontrollerte kliniske studier som inkluderer randomisering og blinding for å komme redusere skjevheter i akupunkturbehandling (46).

Behandlingsmetodenes potensiale i den virkelige verden

Studiene vi har sett på viser en bedring i xerostomisymptomer, men oppfølgingstiden er begrenset til å si noe om langvarig resultat. Effekten er forbigående slik som ved andre behandlingsmetoder (substitutter) selv om studiene viser at målingene opprettholdes i tidsperioden i studiene. Det kreves mer forskning for å fastslå noe sikkert, men slik det er i dag er det et alternativ som kan benyttes, og gjerne i kombinasjon med andre behandlingsmetoder.

Hvor brukervennlig disse metodene er i den virkelige verden kan diskuteres. Elektrostimulering med intranasale elektroder eller intraorale plastskinner kan være mindre brukervennlige i hverdagen. Det vil for eksempel være vanskelig å gå med en plastskinne når man skal spise, og det er spesielt ved inntak av mat at økt salivasekresjon kan gi en stor bedring for pasientene. Om pasienten kan gå gjennom en kortere behandlingsseanse med elektrostimulerende apparater for å

øke aktiviteten til spyttkjertlene, kan dette være en mulig behandlingsform. Ut ifra resultatene til studiene vi har inkludert her, vil dette vil kunne øke aktiviteten som vil kunne føre til regenerering og celleproliferasjon av kjertelvev, men det er mulig at dette er en livslang behandlingsform – spesielt om pasienten har en kronisk sykdom som konstant destruerer spyttkjertlene. Med tanke på at resultatene vi har sett i disse studiene peker mot økt livskvalitet, bør behandlingsmetodene med elektrostimulering absolutt vurderes som aktuelle. Dette er selvfølgelig noe både pasientene og behandlere må vurdere opp mot hvor alvorlig symptomene på munntørrehet er.

Videre forskning

Det forskes på genterapi som et fremtidig behandlingsalternativ mot munntørrehet, det baserer seg på å sende gener inn i genomet til salivakjertelcellene (28). Her kan det være lurt å bruke gener som koder for akvaporiner og muskarinreseptorer da disse spiller en viktig rolle i produksjon av saliva. Dette kan være en behandlingsmetode for radioindusert hyposalivasjon i fremtiden. En annen behandlingsmetode kan være intraglandulær administrering av botox før strålebehandling. Det er tenkt at dette kan hjelpe med at nervestimulering reduseres og senker salivaproduksjon, som vil redusere spyttkjertelcellenes sensitivitet til strålebehandling. Denne teknikken er fremdeles under etableringsfasen, og genterapi er en relativ ny teknologi hvor det fremdeles er mye som må undersøkes før det kan brukes som en trygg behandlingsmetode.

Sialoendoskopi er et diagnostiseringsverktøy hvor de tre store spyttkjertlene undersøkes og behandles for en rekke spyttkjertellidelser (48). Det er tenkt at irrigering og dilatasjon av utførselsutgangene av spyttkjertlene kan øke både stimulert og ustimulert salivasekresjon. Dette vil kunne føre til utrensing av vevsrester i kjertelgangene, som igjen vil gi økt sekresjon. Det er også tenkt at cellene stimuleres til reparasjon av destruert kjertelvev. Dette er et behandlingsalternativ som fortsatt utprøves, men studier har vist lovende resultater så langt.

Konklusjon

Elektrostimulering kan være en effektiv behandlingsmetode for å øke spyttproduksjonen og for å lindre symptomer. Flere studier viser at elektrostimulering kan øke spyttproduksjonen og forbedre pasientens livskvalitet. Selv om mekanismen bak elektrostimulering ikke er fullt forstått, viser forskning at denne behandlingsmetoden kan ha positive effekter på saliva-produksjonen. Videre forskning vil være nødvendig for å kunne forstå mekanismen bak dette og for å optimalisere behandlingsmetoden for pasientene med hyposalivasjon.

Det er dessuten verdt å merke seg at selv om det finnes mange mulige behandlingsmetoder for munntørrehet, er det vel så viktig med god og jevnlig oppfølging hos tannlegen. Det anbefales også at disse pasientene følges opp gjennom et godt tverrfaglig samarbeid for å kartlegge og forebygge for munntørrehet.

Avsluttende ord

Håper at masteroppgaven vår vil bidra til å øke forståelsen av elektrostimulering som en behandlingsform for hyposalivasjon. Elektrostimulering kan være lovende alternativ for pasienter med munntørrehet, og videre forskning vil være nødvendig for å optimalisere denne behandlingsmetoden.

Referanser

1. Malin V. Jonsson TRR, Nicolas Delaleu og Mihaela C. Marthinussen. Diagnostikk av munntørrhet og bruk av saliva som diagnostisk verktøy. *Norske tannlegeforen Tid* 2011;121(14):908-13.
2. Løkken P, Birkeland JM. [Drugs and mouth dryness]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2005;125(5):581-2.
3. Beale T, Madani G. Anatomy of the Salivary Glands. *Seminars in Ultrasound, CT and MRI*. 2006;27(6):436-9.
4. Silvers AR, Som PM. Salivary glands. *Radiol Clin North Am*. 1998;36(5):941-66, vi.
5. Sand O SØ, Haug E. . *Menneskets fysiologi*. 2nd edition ed: Gyldendal Akademisk 2014.
6. D'Agostino C, Elkashty OA, Chivasso C, Perret J, Tran SD, Delporte C. Insight into Salivary Gland Aquaporins. *Cells*. 2020;9(6).
7. Bruce M. Koeppen BAS. *Bernie & Lewy Physiology*. 6th ed: Mosby, Inc., an affiliate of Elsevier Inc.; 2010.
8. A. M. L. Pedersen CES, G. B. Proctor, G. H. Carpenter, J. Ekström. Salivary secretion in health and disease. *Journal of Oral Rehabilitation* 2018;45:730-46.
9. Proctor GB. The physiology of salivary secretion. *Periodontol* 2000. 2016;70(1):11-25.
10. Speirs RL. Secretion of saliva by human lip mucous glands and parotid glands in response to gustatory stimuli and chewing. *Arch Oral Biol*. 1984;29(11):945-8.
11. Emmelin N, Garrett JR, Ohlin P. Neural control of salivary myoepithelial cells. *J Physiol*. 1968;196(2):381-96.
12. Agostini BA, Cericato GO, Silveira ERD, Nascimento GG, Costa FDS, Thomson WM, et al. How Common is Dry Mouth? Systematic Review and Meta-Regression Analysis of Prevalence Estimates. *Braz Dent J*. 2018;29(6):606-18.
13. Talal N, Quinn JH, Daniels TE. The clinical effects of electrostimulation on salivary function of Sjögren's syndrome patients. A placebo controlled study. *Rheumatol Int*. 1992;12(2):43-5.
14. Jonsson R, Brokstad KA, Jonsson MV, Delaleu N, Skarstein K. Current concepts on Sjögren's syndrome - classification criteria and biomarkers. *Eur J Oral Sci*. 2018;126 Suppl 1(Suppl Suppl 1):37-48.
15. Baer AN, Walitt B. Sjögren Syndrome and Other Causes of Sicca in Older Adults. *Clin Geriatr Med*. 2017;33(1):87-103.
16. Vitali C, Palombi G, Cataleta P. Treating Sjögren's Syndrome: Insights for the Clinician. *Ther Adv Musculoskelet Dis*. 2010;2(3):155-66.
17. Järvinen VK, Rytömaa, II, Heinonen OP. Risk factors in dental erosion. *J Dent Res*. 1991;70(6):942-7.
18. Forslund T, Iversen BM. [Water channels of the cell--aquaporins]. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2000;120(18):2129-34.
19. Chivasso C, D'Agostino C, Parisi D, Soyfoo MS, Delporte C. Involvement of aquaporin 5 in Sjögren's syndrome. *Autoimmunity Reviews*. 2023;22(3):103268.

20. Friedman NJ, Butron K, Robledo N, Loudin J, Baba SN, Chayet A. A nonrandomized, open-label study to evaluate the effect of nasal stimulation on tear production in subjects with dry eye disease. *Clinical Ophthalmology*. 2016;10:795-804.
21. Molania T, Alimohammadi M, Akha O, Mousavi J, Razvini R, Salehi M. The effect of xerostomia and hyposalivation on the quality of life of patients with type II diabetes mellitus. *Electron Physician*. 2017;9(11):5814-9.
22. Moore PA, Guggenheimer J, Etzel KR, Weyant RJ, Orchard T. Type 1 diabetes mellitus, xerostomia, and salivary flow rates. *Oral Surgery, Oral Medicine, Oral Pathology, Oral Radiology, and Endodontology*. 2001;92(3):281-91.
23. Cheng SC, Wu VW, Kwong DL, Ying MT. Assessment of post-radiotherapy salivary glands. *Br J Radiol*. 2011;84(1001):393-402.
24. Redman RS. On approaches to the functional restoration of salivary glands damaged by radiation therapy for head and neck cancer, with a review of related aspects of salivary gland morphology and development. *Biotech Histochem*. 2008;83(3-4):103-30.
25. Nederfors T. Xerostomia and hyposalivation. *Adv Dent Res*. 2000;14:48-56.
26. Scully C. Drug effects on salivary glands: dry mouth. *Oral Dis*. 2003;9(4):165-76.
27. Kvalheim SF, Marthinussen IMC, Berg E, Strand GV. Dry mouth in the seriously ill and dying. *Tidsskr Nor Laegeforen*. 2022;142(3).
28. Tulek A, Mulic A, Hogset M, Utheim TP, Sehic A. Therapeutic Strategies for Dry Mouth Management with Emphasis on Electrostimulation as a Treatment Option. *Int J Dent*. 2021;2021:6043488.
29. Hargitai IA, Sherman RG, Strother JM. The effects of electrostimulation on parotid saliva flow: a pilot study. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol Endod*. 2005;99(3):316-20.
30. Dyasnoor S, Kamath S, Khader NFA. Effectiveness of Electrostimulation on Whole Salivary Flow Among Patients with Type 2 Diabetes Mellitus. *Perm J*. 2017;21:15-164.
31. Strietzel FP, Lafaurie GI, Mendoza GR, Alajbeg I, Pejda S, Vuletić L, et al. Efficacy and safety of an intraoral electrostimulation device for xerostomia relief: a multicenter, randomized trial. *Arthritis Rheum*. 2011;63(1):180-90.
32. Alajbeg I, Falcão DP, Tran SD, Martín-Granizo R, Lafaurie GI, Matranga D, et al. Intraoral electrostimulator for xerostomia relief: a long-term, multicenter, open-label, uncontrolled, clinical trial. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol Oral Radiol*. 2012;113(6):773-81.
33. Zadik Y, Zeevi I, Luboshitz-Shon N, Dakwar N, Wolff A, Shapira MY, et al. Safety and efficacy of an intra-oral electrostimulator for the relief of dry mouth in patients with chronic graft versus host disease: Case series. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2014;19(3):e212-9.
34. Wolff A, Koray M, Campisi G, Strietzel FP, Lafaurie GI, Beiski BZ, et al. Electrostimulation of the lingual nerve by an intraoral device may lead to salivary gland regeneration: A case series study. *Med Oral Patol Oral Cir Bucal*. 2018;23(5):e552-e9.
35. Pedrotti E, Bosello F, Fasolo A, Frigo AC, Marchesoni I, Ruggeri A, et al. Transcutaneous periorbital electrical stimulation in the treatment of dry eye. *Br J Ophthalmol*. 2017;101(6):814-9.
36. Brinton M, Kossler AL, Patel ZM, Loudin J, Franke M, Ta CN, et al. Enhanced Tearing by Electrical Stimulation of the Anterior Ethmoid Nerve. *Invest Ophthalmol Vis Sci*. 2017;58(4):2341-8.

37. Cho JH, Chung WK, Kang W, Choi SM, Cho CK, Son CG. Manual acupuncture improved quality of life in cancer patients with radiation-induced xerostomia. *J Altern Complement Med.* 2008;14(5):523-6.
38. Braga FP, Lemos Junior CA, Alves FA, Migliari DA. Acupuncture for the prevention of radiation-induced xerostomia in patients with head and neck cancer. *Braz Oral Res.* 2011;25(2):180-5.
39. Wong RK, Jones GW, Sagar SM, Babjak AF, Whelan T. A Phase I-II study in the use of acupuncture-like transcutaneous nerve stimulation in the treatment of radiation-induced xerostomia in head-and-neck cancer patients treated with radical radiotherapy. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2003;57(2):472-80.
40. Blom M, Dawidson I, Angmar-Månsson B. The effect of acupuncture on salivary flow rates in patients with xerostomia. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol.* 1992;73(3):293-8.
41. Wong RK, Deshmukh S, Wyatt G, Sagar S, Singh AK, Sultanem K, et al. Acupuncture-Like Transcutaneous Electrical Nerve Stimulation Versus Pilocarpine in Treating Radiation-Induced Xerostomia: Results of RTOG 0537 Phase 3 Study. *Int J Radiat Oncol Biol Phys.* 2015;92(2):220-7.
42. Bookman AAM, Shen H, Cook RJ, Bailey D, McComb RJ, Rutka JA, et al. Whole stimulated salivary flow: Correlation with the pathology of inflammation and damage in minor salivary gland biopsy specimens from patients with primary Sjögren's syndrome but not patients with sicca. *Arthritis & Rheumatism.* 2011;63(7):2014-20.
43. Hoseini A, Mirzapour A, Bijani A, Shirzad A. Salivary flow rate and xerostomia in patients with type I and II diabetes mellitus. *Electron Physician.* 2017;9(9):5244-9.
44. Soyfoo MS, Chivasso C, Perret J, Delporte C. Involvement of Aquaporins in the Pathogenesis, Diagnosis and Treatment of Sjögren's Syndrome. *Int J Mol Sci.* 2018;19(11).
45. Norheim AJ, Heyerdahl O, Lystad N, Alræk T. [Does acupuncture work?]. *Tidsskr Nor Laegeforen.* 2017;137(22).
46. Deng S, Zhao X, Du R, He SI, Wen Y, Huang L, et al. Is acupuncture no more than a placebo? Extensive discussion required about possible bias. *Exp Ther Med.* 2015;10(4):1247-52.
47. Lai HC, Chang QY, Hsieh CL. Signal Transduction Pathways of Acupuncture for Treating Some Nervous System Diseases. *Evid Based Complement Alternat Med.* 2019;2019:2909632.
48. Karagozolu KH, Vissink A, Forouzanfar T, de Visscher J, Maarse F, Brand HS, et al. Sialendoscopy increases saliva secretion and reduces xerostomia up to 60 weeks in Sjögren's syndrome patients: a randomized controlled study. *Rheumatology (Oxford).* 2021;60(3):1353-63.