certmedica International GmbH

Obstruktive Schlafapnoe: Standardbehandlung und Verwendung künstlichen Speichels in einer Beobachtungsstudie

Belcaro G[1], Cornelli U[2]*, Cacchio M[3] und Feragalli B[4]

certmedica International GmbH

Obstruktive Schlafapnoe: Standardbehandlung und Verwendung künstlichen Speichels in einer Beobachtungsstudie

Belcaro G[1], Cornelli U[2*], Cacchio M[3] und Feragalli B[4]

[1] Irvine3 Labs, Universität Chieti, Pescara, Italien
[2] Loyola University Medical School, Chicago
[3] Physiologisches Institut, Universität Chieti, Italien
[4] Radiologisches Institut, Universität Chieti, Italien

Abstract

Hintergrund:

Durch die Benetzbarkeit der Mundhöhle wird die Symptomatik der obstruktiven Schlafapnoe (OSA) reduziert.

Ziel:

Änderung der OSA-Symptomatik bei Erwachsenen durch Verwendung künstlichen Speichels (KS).

Methodik:

Offene Beobachtungsstudie an 60 männlichen Probanden mit einer leichten OSA-Form. Die Patienten hielten eine Standardbehandlung (SB) ein, die hauptsächlich aus einer Diät und körperlicher Betätigung bestand, und konnten frei zwischen 2,5 g künstlichen Speichels als Gel (SB+KS) oder einem Wassergel (SB+WG) wählen, die jeweils über eine Dauer von 4 Wochen zweimal täglich anzuwenden waren. Vor der Behandlung war eine einwöchige Run-in-Phase erforderlich, um die Probanden und ihre Mitbewohner in der Beurteilung von nächtlicher Xerostomie und Schnarchen (Hauptvariablen) sowie anderen OSA-Symptomen (Einschlafen am Tage, Übermüdung, Aufwachen mit Atempause, Keuchen/Nach-Luft-Schnappen, OSA-Gesamtscore) mittels Ordinalskalen zu instruieren.

Ergebnisse:

SB+KS führte zur Abnahme von nächtlicher Xerostomie und Schnarchen sowie des OSA-Gesamtscores um 80, 63 bzw. 60 %, während unter SB+WG die Abnahme auf 8, 39 bzw. 11 % beschränkt war ($p < 0,05$ für jeden der Parameter). In beiden Gruppen kam es zu einer minimalen Änderung des Körpergewichts.

Schlussfolgerung:

Bei Patienten mit leichter OSA reduziert SB+KS viele Symptome, besonders nächtliche Xerostomie und Schnarchen sowie den OSA-Gesamtscore.

Schlüsselworte:

Standardbehandlung, obstruktive Schlafapnoe, Xerostomie, Schnarchen, OSA-Symptomatik, künstlicher Speichel, Aldiamed®

Einleitung

Obstruktive Schlafapnoe (OSA) ist nach ICD-9-CM mit 780-53 codiert und gehört zu den schlafbezogenen Atmungsstörungen; diese bilden im Wesentlichen ein Krankheitskontinuum, das vom primärem Schnarchen auf der einen Seite bis hin zur obstruktiven Schlafapnoe (OSA) reicht [1, 2, 3]. OSA ist ein Syndrom, das hauptsächlich auf einer Instabilität der Atmungssteuerung mit daraus resultierender Abnahme der dilatatorischen Muskulatur der oberen Atemwege sowie der Neigung des Patienten beruht, infolge steigender CO_2-Konzentrationen im Blut aus dem Schlaf aufzuwachen; die tatsächlichen pathophysiologischen Gründe für diese Veränderungen sind jedoch nicht gut definiert [2].

Innerhalb der OSA-Symptomatik sind Xerostomie – nach Aufwachen aus dem Schlaf – und Schnarchen regelmäßig vorhanden. Xerostomie ist eine Folge des Schnarchens, welches als eigentlicher Auslöser anzusehen ist.

Schnarchen ist gekennzeichnet durch laute Atmungsgeräusche aus den oberen Luftwegen und entsteht während des Schlafs im Nasenrachenraum. Habituelles Schnarchen ist ein häufiges und früh auftretendes OSA-Symptom, das durch Flattern von weichem Nasopharynxgewebe – insbesondere dem weichen Gaumen – hervorgerufen wird und von miteinander wechselwirkenden Faktoren abhängt, die mit der Muskelrelaxation im Zusammenhang stehen. Wenn es den Dilatatoren

des Rachenraums nicht gelingt, die Atemwege in Reaktion auf den inspirationsbedingten negativen Intraluminaldruck offenzuhalten, verengen sich die oberen Atemwege, was zu einer Erhöhung der Atemluftgeschwindigkeit führt. Der vergrößerte Luftstrom verändert den Intraluminaldruck und verstärkt so das Flattern und Schnarchen, wie es häufig bei übergewichtigen Personen vorkommen kann – bei ihnen lagert sich Fett innerhalb der Zunge ab, wodurch die Funktion des M. genioglossus beeinträchtigt werden könnte [4].

Nach verschiedenen Autoren kann Schnarchen von 57 % bei Männern und 40 % bei Frauen [2, 5] bis hinunter zu 33 % in der allgemeinen Bevölkerung reichen [6]; bei diesen Personen sollte mit dem Vorliegen von OSA gerechnet und diese durch eine polysomnographische Untersuchung festgestellt werden.

Eine der versuchsweise eingesetzten OSA-Therapien kann eine Standardbehandlung (SB) in Form körperlicher Aktivität und einer konsequent durchgeführten kalorienarmen Diät sein. Man hat festgestellt, dass körperliche Betätigung bei OSA [7] entweder als solche oder in Verbindung mit einer reduzierten Kalorienaufnahme [8] wirksam war, auch ohne dass Continuous Positive Air Pressure (CPAP) [9] erforderlich gewesen wäre. Eine Verringerung des Körpergewichts kann ebenfalls zu einer Besserung der OSA-Symptomatik führen, obwohl es sehr schwierig ist, eine langfristige Diätcompliance bei den Patienten zu erreichen.

SB basiert auf einem Diätprogramm, das den Patienten nicht auferlegt wird und mit ihnen frei diskutiert und vereinbart wird.

Auf diese Weise scheint die Einschränkung der Nahrungsaufnahme (-10 % der täglichen Kalorienmenge) zusammen mit der Erhöhung der körperlichen Aktivität (9 MET-h/Woche) auf lange Sicht tragbar zu sein, da innerhalb eines Jahres eine durchschnittliche monatliche Reduktion des Körpergewichts von etwa 0,6 kg/Monat (8 kg/Jahr) erzielt werden konnte.

Neben Diät und körperlicher Aktivität wird unter SB auch eine verbesserte Mundhygiene empfohlen. Der letztgenannte Aspekt, insbesondere die Befeuchtung der Mundhöhle, führte überraschenderweise zu einer Begrenzung der OSA-Symptomatik bei Kindern [11].

Künstlicher Speichel (KS; aldiamed® Mundgel) mit dem Inhaltsstoff Aloe vera erwies sich in vitro als sehr wirksam hinsichtlich der Benetzung von dem Mundgewebe ähnlichen Materialien und des Verbleibens auf ihnen [12] wie auch bezüglich der Aktivität gegen Candida albicans [13]. Bei dem Produkt handelt es sich um ein häufig verwendetes Medizinprodukt.

Die vorliegende Untersuchung war eine offene Beobachtungsstudie an Erwachsenen mit einer leichten Form der OSA, welche eine SB in Verbindung mit künstlichem Speichel (KS) oder einem Wassergel durchführten (WG). Ziel der Untersuchung war der Vergleich von KS und WG nach 4-wöchiger Beobachtungsdauer. Die begrenzte Dauer wurde zur Minimierung des Effekts der – während der SB erwarteten und bekanntermaßen zur Besserung der OSA-Symptomatik führenden – Gewichtsreduktion gewählt.

Material und Methoden

Es handelte sich um eine monozentrische Studie. Sie wurde im Einklang mit UNI EN ISO 14155:2012 und der STROBE-Checkliste [Strobe-Erklärung Version 4 entsprechend der Veröffentlichung im Okt./Nov. 2007] gemäß den Richtlinien der Erklärung von Helsinki entworfen und umgesetzt.

Die Untersuchung bildete eine ergänzende Beobachtungsstudie zu SB, in der künstlicher Speichel (aldiamed®) und ein Wassergel (Resource® orange taste) über eine Zeitdauer von 4 Wochen verabreicht wurden.

Die Auswertung umfasste 60 Männer im Alter von 35 bis 55 Jahren, die wegen asymptomatischer Gefäßkrankheiten im Rahmen eines Bevölkerungsscreenings beobachtet wurden.

Die Beobachtungsstudie wurde zwischen September und Dezember 2017 durchgeführt.

Einschlusskriterien

Probanden im OSA-Anfangsstadium [1-3] mit Schnarchen und nächtlicher Xerostomie, durch die der Wunsch zu trinken ausgelöst wurde. Diese Probanden zeigten eine leichte Symptomatik und wurden innerhalb von maximal 6 Monaten vor der Studie mittels einer polysomnographischen Untersuchung getestet, um auszuschließen, dass eine schwere OSA-Form vorlag. Als Zulassungskriterium

wurde die Schwere der OSA mittels Ordinalskalen bestimmt, und nur Patienten mit Scores ≤3 (Tabelle 1) wurden in die Studie aufgenommen.

Vertrautheit der Patienten mit dem Food Intake Questionnaire [10] war notwendigerweise gegeben, da sie sich im Screeningprogramm für asymptomatische Gefäßkrankheiten [14] befanden, in dem zur Feststellung der Nahrungsaufnahme ein „Food Intake Assessment"-Fragebogen verwendet wurde und die Patienten eine SB einhielten.

Die Teilnahme eines mit dem Patienten zusammenarbeitenden Partners gehörte zu den Einschlusskriterien.

Ausschlusskriterien

Patienten, bei denen der Score eines der OSA-Symptome >3 war, wurden ausgeschlossen.

Signifikante Septumdeviationen, Schnupfen, Mikrognathie oder Retrognathie, Tonsillenvergrößerung, BMI >35 kg/m², Anwendung von Medikamenten oder Ergänzungsmitteln zur Gewichtskontrolle, chronische Krankheiten, Krebs jeder Art, Alkoholismus, Drogenabhängigkeit, Einnahme von Schlafmitteln, Anxiolytika und Antipsychotika.

Zeitplan

Der Zeitplan enthielt folgende drei Abschnitte:

Run-in (eine Woche mit täglicher Bestimmung der Messwerte), Baseline (eine Woche mit Bestimmung der Messwerte am letzten Tag der Woche); 4-wöchige Behandlung (Bestimmung der Messwerte am letzten Tag der letzten Behandlungswoche).

Variablen

Die Primärvariablen waren nächtliche Xerostomie und Schnarchen.

Xerostomie im Besonderen war der Angelpunkt der gesamten Untersuchung, da sie zur Bestimmung der Stichprobengröße (siehe weiter unten) diente. Die Xerostomiemessung erfolgte mittels Ja/Nein-Dichotomie, was als äußerst strenges Kriterium galt – viel strenger als die einfache Abnahme der Manifestationshäufigkeit während der Nacht.

Wegen seiner direkten Beziehung zur Xerostomie galt Schnarchen ebenfalls als Primärvariable.

Die weiteren Variablen (Sekundärvariablen) entsprachen der Diagnose einer leichten OSA; es handelte sich um folgende Parameter: Tagesschläfrigkeit (durch den Partner bestimmt); Einschlafen am Tag (durch den Partner bestimmt); Übermüdung (durch den Patienten bestimmt); Aufwachen mit Atempause (durch den Patienten und den Partner bestimmt); Keuchen oder Erstickungsanfall (durch den Partner bestimmt); OSA-Gesamtscore; Körpergewicht; BMI. Alle OSA-Symptome wurden mittels Ordinalskalen als Scores bestimmt.

Der OSA-Gesamtscore entsprach der Summe der einzelnen Symptomscores.

Schnarchen war die einzige Variable, die über 7-Tage-Perioden hinweg täglich gemessen wurde. Alle anderen Variablen wurden nur während der Run-in-Phase an 7 Tagen bestimmt, während die Bestimmung an Baseline und nach 4 Wochen Behandlung lediglich am letzten Tag der Woche erfolgte.

Tabelle 1. *Ordinalskalen; Angaben zum Score für einige OSA-Variablen*

Score	Symptome			
	Einschlafen während des Tages/Tagesschläfrigkeit	Übermüdung	Aufwachen mit Atempause	Keuchen oder Erstickungsanfall
0	Nein	Nein	Nein	Nein
0,5	1 Mal	Nur gelegentlich als Gefühl	1 Episode in der Nacht	1 Episode in der Nacht
1	Bis zu 2 Mal/Tag	Minimal, keine Notwendigkeit zum Ausruhen	Bis zu 2 Episoden [in der Nacht]	Bis zu 2 Episoden [in der Nacht oder am Tag]
1,5	3 – 4 Mal/Tag	1 Ruhepause/Tag	Bis zu 3 Episoden [tageszeitunabhängig]	Bis zu 3 Episoden [tageszeitunabhängig]
2	5 – 6 Mal/Tag	2 Ruhepausen/Tag	4 – 5 Episoden [tageszeitunabhängig]	4 – 5 Episoden [tageszeitunabhängig]
2,5	7 – 8 Mal/Tag	3 – 4 Ruhepausen/Tag	6 – 7 Episoden [tageszeitunabhängig]	6 – 7 Episoden [tageszeitunabhängig]
3	9 – 10 Mal/Tag	5 – 6 Ruhepausen/Tag	8 – 9 Episoden [tageszeitunabhängig]	8 – 9 Episoden [tageszeitunabhängig]
3,5	11 – 12 Mal/Tag	6 – 8 Ruhepausen/Tag	10 – 12 Episoden [tageszeitunabhängig]	10 – 12 Episoden [tageszeitunabhängig]
4	>12 Mal/Tag	>12 Ruhepausen/Tag [mit Schwierigkeiten bei täglichen Aktivitäten]	>12 Episoden [tageszeitunabhängig]	>12 Episoden [tageszeitunabhängig]

Ordinalskala Schnarchen

Schnarchen war der am häufigsten erhobene Parameter, da es an 21 Tagen gemessen wurde: täglich während der 7-tägigen Run-in-Phase, 7 Tage in der Baseline-Auswertung und schließlich 7 Tage in Woche 4.

Schnarchen wurde durch den Partner nach der folgenden, auf den Schwerekriterien gemäß der American Academy of Sleep Medicine [14] beruhenden Ordinalskala bestimmt:

- Gelegentlich: manchmal (max. 2 Mal wöchentlich) und nur im Liegen auftretendes Schnarchen.
- Leicht: Schnarchen nicht jede Nacht (max. 5 Mal wöchentlich) und nur im Liegen auftretend
- Mäßig: Schnarchen jede Nacht auftretend, manchmal mit Störung anderer, und gewöhnlich durch Änderung der Schlafposition zu beseitigen
- Schwer: Schnarchen jede Nacht auftretend, mit Störung anderer, und nicht durch Änderung der Schlafposition änderbar. Partner muss wegen der Schnarchlautstärke eventuell in anderem Zimmer schlafen.

Andere OSA-Variablen

Die folgenden OSA-Symptome bzw. Parameter wurden bestimmt: Einschlafen während des Tages, Übermüdung, Aufwachen mit Atempause, Keuchen/Erstickungsanfall, Gesamtscore. Sie wurden am Tage und/oder in der Nacht durch den Probanden und/oder den Partner auf einer Ordinalskala von 0 bis 4 bestimmt. Vier Variablen wurden wie in Tabelle 1 angegeben gemessen; der OSA-Gesamtscore war die Summe der Symptomeinzelscores.

Run-in-Phase

Die Run-in-Phase dauerte 7 Tage mit täglicher Bestimmung der OSA-Symptomatik. Der Run-in galt als Trainingsphase, in der die Patienten und die Partner sich mit den Ordinalskalen vertraut machen sollten. Die Untersucher erklärten den Teilnehmern genau, wie die Skalen auszufüllen waren. Falls für eins der Symptome keine korrekte Messung vorlag, wurde der Patient nicht aufgenommen oder die Aufnahme wurde verschoben, bis korrekte Messungen erfolgt waren. Für jedes Symptom wurden Werte bis zu 3 willkürlich als leicht betrachtet. Lag der Score für eins der Symptome >3, wurde der betreffende Patient nicht aufgenommen (Tabelle 1).

Standardbehandlung (SB)

Die Einzelheiten der OSA-Standardbehandlung zeigt die folgende Tabelle 2.

Ein wichtiger Punkt war das Verfahren zur Feststellung der Nahrungsaufnahme mittels FIA (Food Intake Assessment = Bestimmung der Nahrungsaufnahme). Der FIA-Fragebogen enthielt 25 verschiedenartige Nahrungsmittelkategorien auf der Grundlage der 250 meistverwendeten italienischen Nahrungsmittel [10]. Die Teilnehmer erhielten gewisse Empfehlungen, wonach sie die Nahrung mit weniger Nudeln und einer größeren Menge an Gemüse oder Hülsenfrüchten zubereiten sowie mehr Eier und stattdessen weniger Käse und verarbeitete Fleischwaren essen sollten. Darüber hinaus sollten sie die 850-kcal-Portion einer Pizza (durch Abschneiden des Rands) verkleinern, die Menge an Pommes frites reduzieren und Spirituosen durch Getränke mit geringerem Alkoholgehalt (z. B. Marsala, Myrtenlikör, Zitronenlikör) ersetzen.

Den Probanden wurde empfohlen, ihre körperliche Aktivität durch rasches Gehen in Abschnitten von jeweils 20 Minuten um etwa 9 MET-h pro Woche zu steigern.

Mundhygiene wurde als sehr wichtig angesehen, um die Benetzbarkeit der Mundhöhle und indirekt die Leistung der Mundhöhlenmuskulatur zu erhöhen.

Alle Probanden benutzten ein (vom Zentrum zur Verfügung gestelltes) Standardkissen, und Bettgegebenheiten und Schlafpositionen wurden gemeinsam mit den Probanden überprüft.

Tabelle 2. *OSA-Standardbehandlung, Variablen, Maße und Zusatzinformationen*

Variable	Maß	Zusatzinformationen
Nahrungsaufnahme	FIA (Food Intake Assessment = Bestimmung der Nahrungs-aufnahme [Fragebogen]) [9]	25 Nahrungsmittelkategorien, Häufigkeit während der Woche
Kalorienaufnahme	-10 %/Tag [9]	7-Tage-Fragebogen; keine drastische Ernährungsänderung
Nahrungseinschränkung	Kein Kaffee, keine Sodagetränke	Kein Essen innerhalb von zwei Stunden vor dem Zubettgehen
Körperliche Aktivität	9 MET-h/Woche [9]	Täglich 1 Stunde rasches Gehen in drei Abschnitten von je 20 Minuten
Schlafzeit	-	Die Tageszeit ist irrelevant, solange es sich jeweils um dieselbe Zeit am Tag und Abend handelt
Schlafposition	-	Rückenlage ist möglichst zu vermeiden
Flüssigkeitsaufnahme	2 l/Tag	Der Zeitpunkt der Flüssigkeits-aufnahme ist irrelevant
Mundhygiene		Verwendung von Zahnpasta und benetzenden Produkten zweimal täglich
Kissen	Standard	Vom Zentrum zur Verfügung gestellt

Untersuchte Produkte

Zusammen mit SB wurden den Probanden zwei Vergleichsprodukte vorgeschlagen: ein KS-Gel (aldiamed®) oder WG (Resource® orange taste), jeweils zweimal täglich – um 14.00 h und vor dem Zubettgehen – in einer Menge von 2,5 g/Dosis (etwa ein Teelöffel) anzuwenden und mit dem Finger oder durch Rollen des Gels mit der Zunge im Mund zu verteilen. Nach sorgfältiger Instruktion und Prüfung entschieden sich die Probanden für eines der beiden Produkte. Bei den meisten war die Wahl hauptsächlich vom Geschmack bestimmt. Jeder Proband erhielt das zu verwendende Produkt in einer für 4 Wochen ausreichenden Menge (drei Packungen KS-Gel und vier Packungen WG). Die Produkte sollten bei 4°C gelagert werden.

Compliance

Die Compliance wurde durch Bestimmung des Unterschieds des Gesamtgewichts der KS-Tuben bzw. WG-Plastikbehälter zu Beginn und der Restmengen nach der vierwöchigen Behandlung ermittelt. Die SB-Compliance wurde nicht bestimmt.

Weitere Angaben

Nebenwirkungen wurden per SMS mitgeteilt, und alle Ergebnisse der Auswertung wurden ebenfalls per Handy übermittelt. Die Erfassungsformulare wurden vom Patienten/Partner ausgefüllt und von dem Untersucher geprüft, der die Art der Behandlung (KS oder WG) nicht kannte.

Statistische Auswertung

Stichprobengröße:

Die Stichprobengröße wurde auf der Grundlage des Parameters Xerostomie errechnet, welcher gewöhnlich in 100 % der Fälle vorliegt. Als Hypothese wurde angenommen, dass KS die Symptome in >50 % der Fälle reduzieren könnte. Unter Berücksichtigung eines Werts von $1-\beta = 90$ und $\alpha = 0{,}05$ ist eine Zahl von 20 Fällen pro Gruppe ausreichend, um eine unterschiedliche Aktivität der Produkte festzustellen.

Da die Compliance nicht a priori bekannt war, wurde entschieden, die Zahl der Teilnehmer um 30 % zu erhöhen. Insgesamt wurden 30 Fälle pro Gruppe aufgenommen, was eine Gesamtzahl von 60 Probanden ergab.

Auswertung der Daten:

Jede Variable wurde als solche (z. B. Alter, Körpergewicht) oder unter Verwendung von Scores (Ordinalskalen, siehe unten) und der Häufigkeit berechnet. Für die OSA-Scores wurden Mittelwerte und Standardabweichung berechnet. Die Werte vor und nach der Behandlung wurden mittels t-Test (unabhängige Stichproben) oder dem Tukey-Test (abhängige Variablen) verglichen. Häufigkeiten wurden mit dem χ^2-Test mit Yates-Korrektur oder – im Fall geringer Häufigkeiten (zwischen 0 und 5) – mit dem exakten Test nach Fisher untersucht.

Die Gesamtscores der beiden Gruppen wurden mit dem t-Test für unabhängige Stichproben untersucht.

Verblindung:

Nur einer der Untersucher kannte die Behandlung; er war nicht mit der Prüfung der Erfassungsformulare befasst. Der Statistiker hatte keine Kenntnis der Behandlungen und erhielt die Daten in einer Excel-Datei, in der die Behandlungen nur als A und B gekennzeichnet waren.

Ergebnisse

75 Probanden wurden interviewt und 60 in die Beobachtungsstudie aufgenommen. 15 Personen wurden ausgeschlossen, weil die Angaben im Run-in-Fragebogen nicht verlässlich waren. Die letztgenannten Personen oder ihre Partner fanden die Untersuchung zu komplex (14 Paare) bzw. wurden wegen eines BMI von >35 kg/m² ausgeschlossen (1 Proband) (s. Abb. 1). 58 Probanden beendeten die 4-wöchige Beobachtungsperiode. Klagen über die Therapien gab es nicht. Zwei Probanden aus der SB+WG-Gruppe erschienen aus arbeitsbedingten Problemen nicht zur Endauswertung (Abb. 1).

Die Compliance war hervorragend, denn die Menge an verbrauchtem Gel war in beiden Behandlungsgruppen fast identisch mit dem theoretischen Wert.

Die allgemeinen Merkmale der Patienten sind in Tabelle 3 wiedergegeben und zeigten keinen signifikanten Unterschied zwischen den beiden Gruppen ($p > 0{,}05$). Der Anteil von Patienten mit Übergewicht (BMI >25 kg/m²/<35 kg/m²) war in beiden Gruppen fast gleich (Tabelle 3). Die Schnarchscores sind in Tabelle 4 aufgeführt.

Die beiden Gruppen waren zum Baselinezeitpunkt vergleichbar (χ^2 mit Yates-Korrektur oder exakter Test nach Fisher $p > 0{,}05$). Ebenso waren nach 4-wöchiger Behandlung die Rückgänge der Schnarchscores ähnlich ($p < 0{,}05$). Bei Berücksichtigung der Gesamtzahl der gebesserten Patienten erwies sich jedoch die Behandlung mit SB+KS als signifikant effektiver ($p < 0{,}05$) und führte zu einer Reduktion des Schnarchscores in etwa 63 % der Fälle, verglichen mit 39 % in der SB+WG-Gruppe.

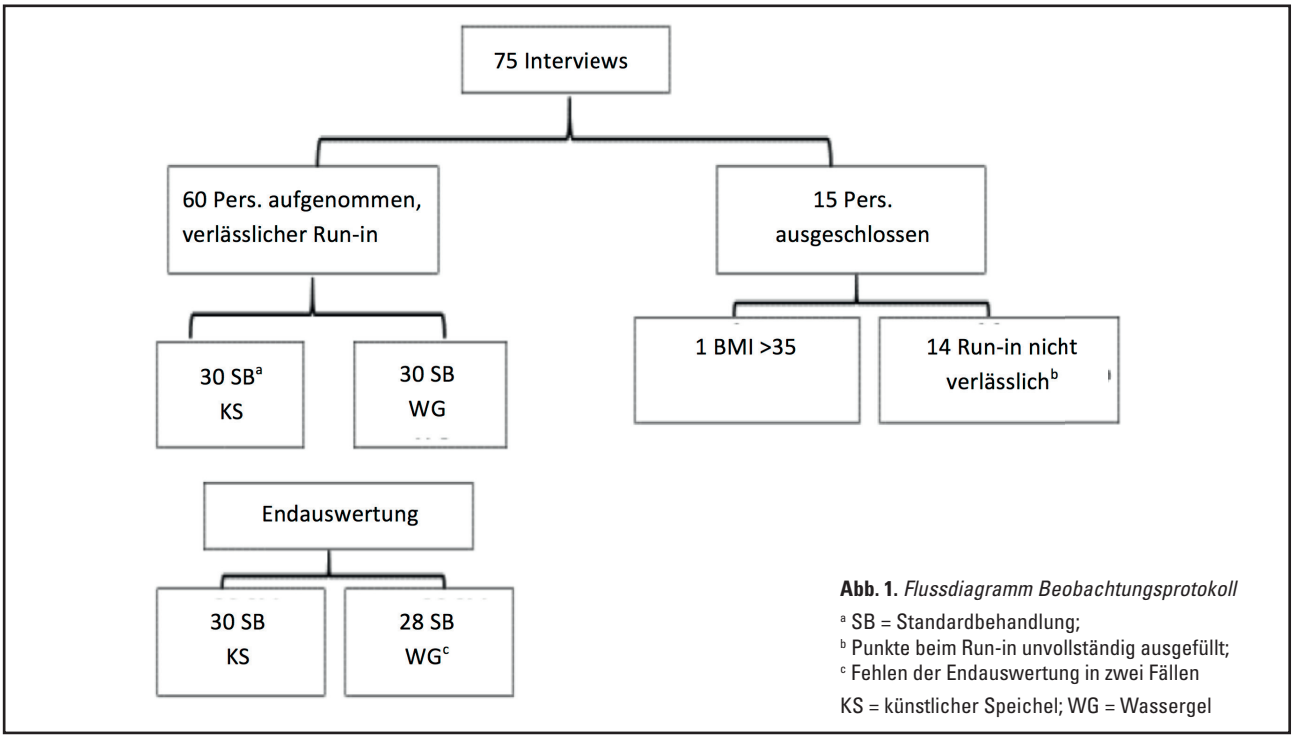

Abb. 1. *Flussdiagramm Beobachtungsprotokoll*

[a] SB = Standardbehandlung;
[b] Punkte beim Run-in unvollständig ausgefüllt;
[c] Fehlen der Endauswertung in zwei Fällen

KS = künstlicher Speichel; WG = Wassergel

Tabelle 3. *Allgemeine Merkmale der Probanden: Mittelwert ± SD oder Häufigkeit*

Variablen	SB+KS	SB+WG	t-Test	χ^2	p
Alter	47,8 ± 4,19	46,5 ± 3,47	0,22	-	>0,05
Fälle	30	28		-	
BMI >25/<30	22	20		0,0174	>0,05
BMI >30/<35	8	8		0,0286	>0,05

Bezüglich der übrigen OSA-Symptome sind die Angaben mit Patientenzahlen, relativen Scores und Gesamtscores in Tabelle 5 zusammengefasst.

Was den Gesamtscore betrifft, waren die Werte in den beiden Gruppen recht ähnlich (t-Test p >0,05). Nach 4-wöchiger Behandlung fielen die Unterschiede zwischen den beiden Gruppen definitiv zugunsten von SB+KS (t-Test p <0,05) aus, wo eine Reduktion von -60 % gegenüber Baseline zu beobachten war.

In ähnlicher Weise waren zum Baselinezeitpunkt auch die Häufigkeiten der einzelnen Scorewerte nicht signifikant verschieden (X^2a = 0,0022; p <0,05), während nach der Behandlung die Tendenz zu den niedrigsten Scores unter SB+KS (X^2b = 85,282; p <0,001) viel konsistenter war und so die beim Gesamtscore gesehenen Ergebnisse bestätigte.

Nächtliche Xerostomie war in 20 von 25 Fällen vermindert, während sich in der SB+WG-Gruppe eine Reduktion in 2 von 24 Fällen fand (exakter Test nach Fisher p <0,0001).

Die Änderungen des Körpergewichts waren in beiden Gruppen ähnlich und trotz des nur minimalen Unterschieds gegenüber Baseline (weniger als 1 kg) statistisch signifikant (Tukey-Test p <0,01) (Tabelle 5).

Nächtliche Xerostomie kam in beiden Gruppen zum Baselinezeitpunkt ähnlich häufig vor (p >0,05, χ^2 mit Yates-Korrektur); nach 4-wöchiger Behandlung lag der Wert in der SB+WG-Gruppe weiterhin etwa auf dem Baselineniveau, während er in der SB+KS-Gruppe drastisch gesunken war (Fisher-Test p <0,0001).

Für alle Symptome wurde auf der Grundlage der Mittelwerte oder Häufigkeiten die prozentuale Abnahme nach 4-wöchiger Behandlung im Vergleich zum Baselinewert bestimmt. Diese Daten finden sich in Tabelle 6.

In der SB+WG-Gruppe waren die prozentualen Reduktionen auf Keuchen/Erstickungsanfall und Übermüdung (-28 % bzw. -13 %) beschränkt, da die mittlere Abnahme für die übrigen OSA-Symptome kein konsistentes Bild ergab (die Reduktion des Gesamtscores betrug nur -11 %).

Andererseits zeigten unter der Kombination SB+KS alle Symptome eine günstige Veränderung. Abgesehen vom Körpergewicht, reichten die prozentualen Veränderungen von -46 % (Übermüdung) bis zu -80 % (nächtliche Xerostomie) und entsprachen einer Veränderung des Gesamtscores von -60 %.

Diskussion

Diese Studie weist einige Einschränkungen auf, die für eine Beobachtungsstudie typisch sind, z. B. das Fehlen einer Placebobehandlung und der Verblindung.

Die Placebogruppe wurde durch die Verwendung von WG ersetzt, während die einzige anstelle der Verblindung getroffene Maßnahme darin bestand, die Untersucher, die die Fälle auswerteten, nicht über die Art der Behandlung in Kenntnis zu setzen. Die vom Patienten-Partner-Paar ausgefüllten Erfassungsformulare waren nur mit Behandlung A bzw. B gekennzeichnet. Darüber hinaus wurde zur Minimierung jeder Voreingenommenheit die erwartete Reduktion der Hauptsymptome auf 50 % der Fälle festgelegt. Das Erfordernis, einen Partner des Patienten zu haben, stellte eine weitere Einschränkung dar, da nur solche Personen in die Beobachtungsstudie eingeschlossen werden konnten, welche die Symptome gemäß den Ordinalskalen einordnen konnten. Dieser Aspekt hatte die Wirkung eines Diskriminanzkriteriums, da in rund 20 % der Fälle (der Patienten-Partner-Paare) die Bewertungsvorgaben nicht korrekt befolgt wurden.

Tabelle 4. *Schnarchscore vor und nach 4-wöchiger Behandlung: Fallzahlen und χ^2-Werte [3]*

Schnarchscore	SB+KS		SB+WG		χ^2	
	Baseline	4 Wochen	Baseline	4 Wochen	Baseline SB+KS vs. SB+WG	4 Wochen SB+KS vs. SB+WG
Gelegentlich	4	1	5	1	0,4543[a]	0,5085[a]
Leicht	7	2	3	2	0,1787[a]	0,6675[a]
Mäßig	8	3	8	5	0,0174[b]; p >0,05	0,3138[a]
Schwer	11	5	12	9	0,0454[b]; p >0,05	1,1434[b]; p >0,05
Gesamt	30	11	28	17		
Anzahl Besserungen		19 [63 %]		11 [39 %]	4,386[b]; p <0,05	
Anzahl Verschlechterungen		0		0		

Tabelle 5. *OSA-Symptome: Matrix der Scorewerte, Gesamtscore, nächtliche Xerostomie, Körpergewicht (Mittelwert ± SD) zum Baselinezeitpunkt und nach 4-wöchiger Behandlung*

Symptome	SB+KS, Baseline-Scores							Gesamtscore	SB+KS, Scores nach 4 Wo.							Gesamtscore
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0		0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	
Tagesschläfrigkeit					21	9				5	19	6				
Einschlafen während des Tages			24	3	3			9,8 ± 0,84	3	27						3,9[ab] ± 0,39
Übermüdung					16	6	8				15	15				
Aufwachen mit Atempause					2	23	5		2	23	5					
Keuchen oder Erstickungsanfall			1	22	7					20	10					
Gesamt	0	0	25	25	49	38	13	X²a	5	75	49	21	0	0	0	X²b
Nächtliche Xerostomie	25/30								5/30[c]							
Körpergewicht (kg)	82,4 ± 7,76								81,8 ± 7,52[a]							
	SB+WG, Baseline-Scores							Gesamtscore	SB+WG, Scores nach 4 Wo.							Gesamtscore
	0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0		0	0,5	1,0	1,5	2,0	2,5	3,0	
Tagesschläfrigkeit				1	17	10						1	15	12		
Einschlafen während des Tages			11	17				9,6 ± 0,51			18	10				8,5[a] ± 0,50
Übermüdung					14	14					1	1	25	1		
Aufwachen mit Atempause					5	22	1						19	9		
Keuchen oder Erstickungsanfall			4	23	1					1	25	2				
Gesamt	0	0	15	41	37	46	1	X²a	0	1	44	14	59	22	0	X²b
Nächtliche Xerostomie	24/28								22/28							
Körpergewicht (kg)	83,0 ± 7,26								82,3 ± 6,34[a]							

[a] Tukey-Test; p <0,01 vs. Baseline; [b] t-Test p <0,01 SB+KS vs. SB+WG; [c] SB+KS vs. SB+WG, exakter Test nach Fisher = <0,0001; X²a χ^2 = 0,0022 p >0,05; X²b χ^2 85,282 p <0,001

Tabelle 6. *Mittelwert und Bereich der OSA-Variablen; Verbesserung jeder Variablen nach 4-wöchiger Behandlung*

Symptome	SB+KS			SB+WG		
	Baseline	4 Wochen	R %[a]	Baseline	4 Wochen	R %[a]
Tagesschläfrigkeit	2,2 [2,0-2,5]	1,0 [0,5-1,5]	55	2,2 [1,5-2,5]	2,2 [1,5-2,5]	0
Einschlafen während des Tages	1,2 [1,0-1,5]	0,4 [0,0-0,5]	66	1,3 [1,0-1,5]	1,2 [1,0-1,5]	8
Übermüdung	2,4 [2,0-3,0]	1,3 [1,0-1,5]	46	2,3 [2,0-2,5]	2,0 [1,5-2,5]	13
Aufwachen mit Atempause	2,6 [2,0-3,0]	0,6 [0,0-1,0]	77	2,4 [2,0-3,0]	2,2 [2,0-2,5]	8
Keuchen oder Erstickungsanfall	1,6 [1,0-2,0]	0,7 [0,5-1,0]	55	1,4 [1,0-2,0]	1,0 [0,5-1,5]	28
Gesamt	9,8 ± 0,84	3,9 ± 0,39	60	9,6 ± 0,51	8,5 ± 0,50	11
Nächtliche Xerostomie	25/30	5/30	80	24/28	22/28	8
Körpergewicht (kg)	82,4 ± 7,76	81,8 ± 7,52[b]	0,7	83,0 ± 7,26	82,3 ± 6,34[b]	0,9

[a] R % = prozentuale Abnahme der mittleren Baselinewerte [b] Tukey-Test; p <0,01 vs. Baseline

Allerdings gehören die in dieser Studie analysierten Fälle zu einer Langzeitstudie über Gefäßkrankheiten an über 800 Patienten, deren Beobachtung schon viele Jahre andauert. Daher sind sie allen Untersuchern gut bekannt und gelten als sehr zuverlässig bezüglich der Angabe von Symptomen.

Dennoch bedeutet die Notwendigkeit der Anwendung von Ordinalskalen, Scores oder dichotomen Variablen wegen des relativen Mangels an Präzision/Sensitivität der nicht validierten Maße nach wie vor eine Einschränkung. Darüber hinaus ist die differentielle Wirksamkeit einer Behandlung für ein gegebenes Symptom mit Vorsicht aufzufassen, da sie auf eine „Auffächerung" zwischen Symptom und Skala zurückgehen könnte.

Trotz all dieser Einschränkungen waren die aus dieser Studie ableitbaren Erkenntnisse recht interessant.

Die erste Beobachtung betrifft die in der SB+WG-Gruppe gesehene Verbesserung. Dieses Ergebnis war aufgrund der Steigerung der körperlichen Aktivität und der reduzierten Kalorienzufuhr erwartet worden. Die Wirkung körperlicher Aktivität auf OSA ist bereits bei minimalen Veränderungen des Körpergewichts beschrieben worden [7] und könnte sich bei Erreichen einer konsistenteren Reduktion des Körpergewichts noch verstärken [16].

In anderer Hinsicht zeigte die SB als solche eine gewisse Wirkung, obwohl die Behandlungsdauer relativ kurz war. Wie jedoch bereits erwähnt, wurde die kurze Dauer der SB-Behandlung absichtlich gewählt, damit sich die KS-Aktivität manifestieren konnte, welcher diese Untersuchung eigentlich galt.

Wenn man die Hauptvariablen betrachtet, war die Reduktion der Xerostomie in der SB+KS-Gruppe stärker als in der SB+WG-Gruppe (-80 % vs. -8 %) und wies damit den größten Unterschied zwischen den Behandlungen auf. Dieses Ergebnis ist gut nachvollziehbar, da eine Menge von 2,5 ml WG nicht in der Lage ist, den Rachen die ganze Nacht lang feucht zu halten, wohingegen der KS seine Wirkung weit länger entfaltet.

Hinsichtlich des Schnarchens ließ sich feststellen, dass die Reduktion in der SB+KS-Gruppe viel konsistenter als in der SB+WG-Gruppe war (-63 % vs. -36 %), woran sich zeigt, dass die Anwendung des KS einen wirklichen Nutzen hat.

Bezüglich der übrigen, als Gesamtscore angegebenen OSA-Symptome war der durchschnittliche Unterschied zwischen den beiden Gruppen bei Baseline minimal (9,8 für SB+KS und 9,6 für SB+WG), doch war der Unterschied zwischen den beiden Behandlungen nach 4 Wochen äußerst groß geworden (3,9 für SB+KS und 8,5 für SB+WG).

Obwohl es sich lediglich um Hilfsvariablen handelt, lassen sich aus ihren Veränderungen in der SB+KS-Gruppe möglicherweise einige Erkenntnisse ableiten. Zunächst traten all diese Symptome bei

jedem der Patienten auf, und es kam in 50 % der Fälle zu der erwarteten Reduktion; dies heißt, dass die Stichprobengröße auch für diese Variablen geeignet war.

Wenn man jedes Symptom gesondert betrachtet, zeigten sich ebenfalls recht konsistente Unterschiede, da die Rückgänge in der SB+WG-Gruppe zwischen 0 % (Tagesschläfrigkeit) und -28 % (Keuchen und Erstickungsanfall) lagen, während unter SB+KS Reduktionen zwischen -46 % (Übermüdung) und -77 % (Aufwachen mit Atempause) beobachtet wurden. Im Allgemeinen war die Abnahme der Symptomatik in der SB+KS-Gruppe sehr konsistent und lag nahe bei oder über -50 %. Dieser Aspekt weist auf die Wirkung von KS auch bei den Sekundärsymptomen hin. Besonders interessant war das Symptom Einschlafen während des Tages, für das in der SB+KS-Gruppe eine Reduktion von -66 % erreicht wurde, verglichen mit nur -8 % unter SB+WG.

Aus einer allgemeinen Betrachtung der Ergebnisse ergibt sich die Hypothese, dass KS einen erholsameren und gleichmäßigeren Schlaf ermöglicht, weil Xerostomie und Schnarchen abnehmen und infolgedessen auch die anderen OSA-Symptome wie Übermüdung und Einschlafen am folgenden Tag sich bessern.

Durch diese Ergebnisse eröffnet sich eine geänderte Sicht auf OSA, wird doch die Bedeutung der Beziehung zwischen den lokalen Bedingungen in der Mundhöhle und dem die Dilatatoren der oberen Atemwege steuernden zentralen Atmungssystem unterstrichen. Letzten Endes scheint es, als könnte die Bedingung der oralen Benetzbarkeit einen Einfluss auf die für OSA charakteristische Abnahme der Sauerstoffsättigung haben.

Die Daten der vorliegenden Studie stellen eine Bestätigung dessen dar, was bei Kindern mit Down-Syndrom und OSA beschreiben wurde [10], dass sie nämlich in klinischer Hinsicht von einer besseren oralen Benetzbarkeit und Hygiene profitieren.

Künstlicher Speichel zeigt stets nur lokale Aktivität, und theoretisch kann die günstige Veränderung bei den OSA-Symptomen allein vom benetzenden, zumindest einige Stunden nach Applikation anhaltenden Effekt im Mund bestimmt werden. Dieser lokale Effekt könnte dazu führen, dass sich im Rachen eine adäquate Elastizität einstellt, so dass das durch Steifheit des weichen Gewebes ausgelöste Flattern reduziert wird. Der Teufelskreis aus Steifheit des weichen Gewebes und luftstrombedingtem Druckanstieg scheint durch KS unterbrochen zu werden, so dass es zu einer Verminderung des Schnarchens und (in der Folge) der Xerostomie sowie gleichzeitig fast aller anderen OSA-Symptome kommt.

KS könnte in dem Gesamtbild eine Rolle spielen, weil seine rheologischen und biologischen Eigenschaften (Viskosität und filmbildende Benetzungsfähigkeit) sehr ähnlich denen menschlichen Speichels sind und nach Applikation für viele Stunden aufrechterhalten werden können [17].

Trotz der Kritik bezüglich nichtverschreibungspflichtiger Therapien für Schnarchen oder OSA [18] zeigt die vorliegende Studie, dass bei einem einfachen KS eine gewisse Aktivität feststellbar ist.

Jedoch sollten die Ergebnisse, dass KS zu einer Verbesserung von OSA führen kann, genauer untersucht werden, und zur Klärung von Aktivität und Wirkmechanismus von KS sind weitere Studien mittels Polysomnographie erforderlich.

Schlussfolgerungen

Die Verwendung von SB+KS-Gel erwies sich als wirksam bei der Linderung von OSA-Symptomen. Es wurde festgestellt, dass Xerostomie, Schnarchen und Aufwachen mit Atempause die am besten ansprechenden Symptome sind; Keuchen und Erstickungsanfälle, Übermüdung und Schlafen am Tage wurden ebenfalls signifikant reduziert.

Diese Ergebnisse deuten darauf hin, dass die Aufrechterhaltung der Benetzbarkeit des weichen Mundgewebes die Elastizität des Rachens verbessern kann, wodurch ein erholsamerer und gleichmäßigerer Schlaf mit günstigen Auswirkungen auf die OSA-Symptomatik am Tage und in der Nacht möglich ist.

Danksagungen

Finanzierung

Für diese Beobachtungsstudie wurden keine Finanzmittel erbeten oder gegeben. Certmedica International GmbH, Magnolienweg 17, 63741 Aschaffenburg, Deutschland stellte KS (aldiamed® mouth

gel) kostenfrei zur Verfügung, während das Wassergel von den Untersuchern gestellt wurde. Die Patienten wurden für die Teilnahme an der Studie nicht bezahlt und erhielten die Behandlung kostenlos.

Ethikkommission

Obwohl für diese Beobachtungsstudie keine offizielle Zustimmung einer Ethikkommission nötig war, wurde sie der IAPSS (International Agency for Pharma -Standard Supplement- PE Italien) vorgelegt und von dieser genehmigt.

Anteile der Autoren

UC und GB waren für das Studiendesign verantwortlich; CM, GB und FB führten die Studie durch; UC und GB waren verantwortlich für die Analyse der Studiendaten; UC und GB verfassten den Text.

Hinweis der Autoren: Alle Autoren genehmigten den Text.

Interessenkonflikte

Keine

Übersetzung von:

Belcaro G., Cornelli U., Feragalli B.

(2018) Obstructive Sleep apnea: standard management and the use of artifical saliva in a registry study.

Gen Med Open 2:1

DOI: 10.15761/GMO.1000122

Literaturverzeichnis

1. The international Classification of sleep disorders, revised (2001) Am Acad Sleep Med 17.
2. Jordan AS, McSharry DG, Malhora A (2014) Adult obstructive sleep apnea. Lancet 383: 736-747.
3. Young T, Palta M, Dempsey J, Skatrud J, Weber S et al. (1993) The occurrence of sleep-disorders breating among middle-aged adults. NEJM 328: 1230-1235.
4. Chi L, Comyn FL, Mitra N, Reilly MP, Wan F, et al. (2011) Identification of craniofacial risk factors for obstructive sleep apnoea using three dimensional MRI. Eur Resp J 38: 348-358.
5. Lugaresi E, Cirignotta F, Montagna P (1989) Snoring: Pathogenic, clinical, and therapeutic aspects. In: Kryger MH, Roth T, Dement WC, eds. Principles and practice of sleep medicine. Philadelphia: WB Saunders 494–500.
6. Young T, Peppard PE, Gottlieb DJ (2002) Epidemiology of obstructive sleep apnea: a population health perspective. Am J Respir Crit Care Med 165: 1217-1239.
7. Iftikar IH, Kilne CE, Youngstedt SD (2014) Effect of exercise training on sleep apnea: a meta-analysis. Lung 192: 175-184.
8. Schecther A. Obstructive sleep apnea and energy balance regulation: a systematic review. Sleep Med Rev 2017; 34:59-69.
9. Araghi MH, Chen YF, Jagielski A, Choudhury S, Banerjee D, et al. (2013) Effectiveness of lifestyle intervention on obstructive sleep apnea (OSA): systematic review and metaanalysis. Sleep 36: 1563-1562.
10. Cornelli U, Belcaro G, Recchi M, D'Orazio N (2017) Long term treatment of overweight and obesity with polyglucosamine (PG L112): randomized study compared with placebo in subjects after caloric restriction. Curr Dev Nutr 1: e000919.
11. Sato K, Shirakawa T, Niikuni N, Sakata H, Asanuma S (2010) Effects of oral care in Down syndrome children with obstructive sleep apnea. J Oral Sci 53: 145-147.
12. Engelhart K, Popescu A, Bemhardt J (2016) Using mid infrared technology as new method for the determination of the dwell time of salivary substitutes on three dimensional gingiva models. BMC Ear, Nose, Throat Disorders 16: 6.
13. Hahnel S1, Ettl T, Gosau M, Rosentritt M, Handel G, et al. (2010) Influence of saliva substitutes films on the initial adhesion of Candida albicans to dental substrata prior and after artificial ageing. Arch Oral Biol 55: 391-396.
14. Belcaro G, Ippolito E, Dugall M, Hosoi M, Cornelli U, et al. (2015) Pycnogenol®and Centella asiatica in the mannagemet of asymptomatic atherosclerosis progression. Int Angiol 34: 150-157.
15. The international Classification of sleep disorders, revised (2001) Am Acad Sleep Med pag 195-196.
16. St-Onge MP, Shecther A (2014) Sleep disturbances, body weight fat distribution, food intake and/or energy expenditure: pathophysiological aspects. Horm Mol Biol Clin Invest 17 : 29-37.
17. Giovani AM, Croci AT, Oliveira CR, Filippi RZ, Santos LA, et al. (2006) Comparative study of cryopreserved bone and tissue preserved in a 98% glycerol solution. Clinics (Sao Paulo) 61: 565-570.
18. Meoli AL, Rosen CL, Kristo D, Kohrman M, Gooneratne N, et al. (2003) Nonprescription treatments of snoring or obstructive sleep apnea: an evaluation of products with limited scientific evidence. Sleep 26: 619-624.