

Abstract

## Spytkirtlernes normale struktur og funktion

Makroskopisk inddeles spytkirtlerne efter deres størrelse, hvor glandulae (gll.) parotidae, gll. submandibulares og gll. sublinguales er de store parrede spytkirtler, mens de små spytkirtler er lokaliserede submukøst i kinder, læber og ganen. Mikroskopisk er spytkirtlerne opbygget af sekretoriske endestykker (acini) med tilhørende udførselsgange. Celletyperne i acinus er afgørende for karakteren af spytkirtlens sekret og betegner således kirtlerne som serøse, mukøse eller blandede. Sekretet er henholdsvis vandigt eller viskøst, bl.a. afhængigt af indholdet af muciner. Spytsekretionen reguleres af det autonome nervesystem via reflekser, der primært udløses ved tygning og smagssansning, men også overordnede centre i hjernen og den mentale tilstand har betydning. Den primære spytdannelse initieres ved binding af neurotransmittersubstanser til receptorer på cellerne i acinus. Det primære spyt secernerer til lumen og modificeres på vej gennem udførselsgangen, således at det endelige spyt er hypotont i forhold til plasma. Spyt er essentielt for opretholdelsen af sunde orale forhold. Spytet medvirker til clearance af føde rester og mikroorganismer, bidrager til dannelse af en beskyttende og smørende overflade på tænder og mundslimhinde, har en betydelig antimikrobiel funktion, indeholder komponenter, der forebygger demineralisering af tandoverfladen, ligesom spyt medvirker til at vedligeholde et neutralt pH i mundhulen. Endelig har spyttet betydning for tygning, synkning, dannelse af fødebolus, tale, den initiale fordøjelse og smagsopfattelsen.

**Emneord:**  
Salivary glands;  
saliva;  
salivary proteins;  
salivation;  
salivary ducts

# Spytkirtlernes normale struktur og funktion

Anja Weirsøe Dynesen, adjunkt, ph.d., cand.odont. et scient. i human ernæring, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Siri Beier Jensen, adjunkt, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Anne Marie Lyng Pedersen, lektor, ph.d., tandlæge, Fagområdet Oral Medicin, Klinisk Oral Fysiologi, Oral Patologi & Anatomi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Nærværende artikel er en gennemgang af spytkirtlernes normale struktur og funktion. Gennemgangen, der har karakter af en kort oversigtsartikel, er baseret på velkendt viden tidligere beskrevet i adskillige lærebøger samt nyere viden primært om spyttets sammensætning og funktion. Den nyeste litteratur er udvalgt fra databasen PubMed primært ved anvendelsen af søgeordene: Saliva and salivary composition.

### Spytkirtlernes struktur

De humane spytkirtler opdeles i de små spytkirtler og de store parrede spytkirtler. De små spytkirtler er lokaliseret submukøst på indersiden af læber og kinder, i tungen og i ganen og er navngivet efter deres lokalisation, dvs. glandulae (gll.) labiales, gll. buccales, gll. palatinae, gll. molares, gll. linguales (også kaldet de von Ebnerske kirtler). De store parrede spytkirtler er benævnt gll. parotidae, gll. submandibulares og gll. sublinguales (1).

Spytkirtlerne er sammensat af sekretoriske endestykker (acini) med tilhørende afsnit af udførselsgange (Fig. 1). De sekretoriske endestykker er opbygget af et lag af polariserede celler lokaliseret omkring ét lumen, der fører ud til et forgrenet system af udførselsgange. I de store parrede spytkirtler er kirtlepitelet (parenkymet) omgivet af en bindevævskapsel, hvorfra der strækker sig bindevævssepta ind i kirtlen, som derved opdeles i mindre enheder kaldet lobi og lobuli. Blod- og lymfekar samt nerver følger disse septa og afgiver grene ind i spytkirtelvævet. De sekretoriske endestykker og dele af udførselsgangen, dvs. indskudsstykke, sekretør og noget af den ekskretoriske udførselsgang, ligger intralobulært, mens den resterende del af den ekskretoriske udførselsgang samt den store udførselsgang ligger ekstralobulært. De små spytkirtler er ikke omgivet af bindevævskapsler (2).

Spytkirtlerne klassificeres ud fra sekretionsproduktets ka-

Spytkirtler og spyt

Spytkirtel	Acinære celletyper	Spyt
<i>De store parrede spytkirtler</i>		
Gll. parotideae	Serøse	Vandigt, rigt på amylase
Gll. submandibulares	Blandet, primært serøse	Viskøst, rigt på muciner
Gll. sublinguales	Blandet, primært mukøse	Viskøst, rigt på muciner
<i>De små spytkirtler</i>		
Labiale	Blandet, primært mukøse	Rigt på muciner
Bukkale	Blandet, primært mukøse	Rigt på muciner
Molare	Blandet, primært mukøse	Rigt på muciner
Lingvale	Serøse	Vandigt, rigt på lipase
Palatinale	Mukøse	Viskøst, rigt på muciner

**Tabel 1.** Karakteristik af spytkirtlerne og deres specifikke spyt.

**Table 1.** Characteristics of the salivary glands and their specific saliva.

rakter og beskrives således som serøse, mukøse eller blandede kirtler (Tabel 1). De sekretoriske endestykker i den serøse kirtel

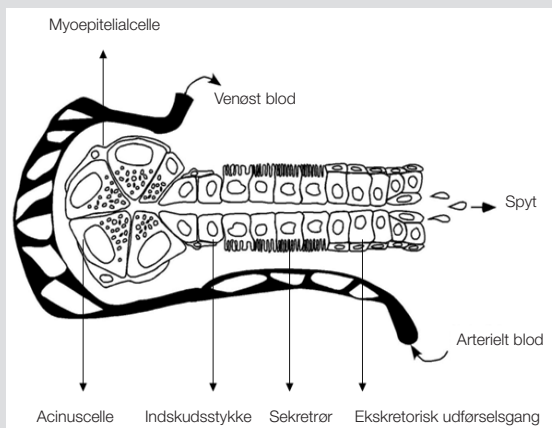
består af serøse acinusceller med basalt placerede cellekerner, store mængder endoplasmatisk reticulum i cytoplasma samt sekretionsgranula med proteiner (bl.a. amylase). De serøse acinusceller danner et tyndtflydende vandigt sekret. I den mukøse kirtel består de sekretoriske endestykker af mukøse acinusceller med afladede kerner lokaliseret helt basalt, mindre mængder endoplasmatisk reticulum i cytoplasma samt sekretionsgranula med mukopolysakkarider og glykoproteiner (bl.a. mucin). De mukøse acinusceller danner et tyktflydende og viskøst sekret. De sekretoriske endestykker i den blandede kirtel indeholder både mukøse og serøse celler. Endestykket består primært af mukøse celler, mens de serøse celler er afladede og danner halvmåneformede strukturer (benævnt von Ebnerske halvmåner) omkring endestykket (2,3).

Det sekretoriske endestykke er forbundet til sekretørret via indkudsstykket. Indkudsstykket består af énlaget kubisk epitel, der antages at være stamceller for acinære og duktalet celletyper samt at deltage i dannelsen af primærspytet (2).

Sekretørret (også benævnt spytrørret) er opbygget af et énlaget cylinderepitel, der basalt fremstår med dybe indfoldninger af plasmamembranen og mange mitokondrier. Tilstedeværelsen af de mange mitokondrier er tegn på, at der er en udtalt energiomsætning i disse celler. Det er således også sekretørret, der varetager størstedelen af den modifikation af primærspytet (bl.a. reabsorption af elektrolytter), som finder sted, inden spytet udskilles via den ekskretoriske og dernæst den store udførselsgang til mundhulen (2,3).

Uden på cellerne i det sekretoriske endestykke og indkudsstykket ses myoepiteliale celler, der er flade, stjerneformede celler med lange cytoplasmadløbere med kontraktile egenskaber. Disse celler ligger som et netværk omkring kirtelvævet og bidrager ved kontraktion til at lede det dannede spyt ud i udførselsgangssystemet (4).

Spytkirtlernes histologiske opbygning

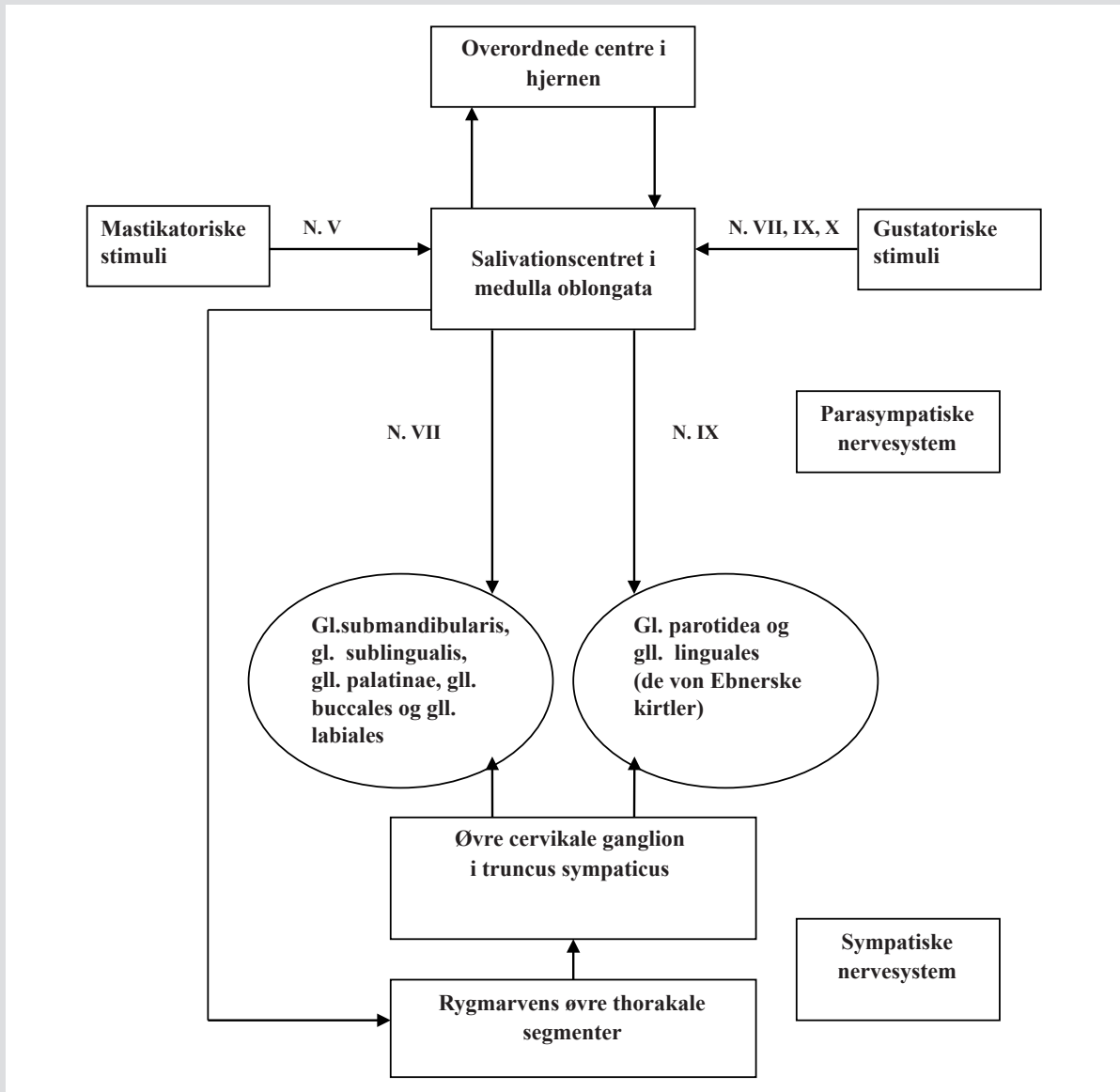


**Fig. 1.** Figuren er en skematisk illustration af et sekretorisk endestykke med tilhørende udførselsgang. Spytkirtlernes udførselsgangssystem er forgrenet og danner således afløb for flere sekretoriske endestykker. Denne illustration er således en forsimplet illustration af en stor spytkirtel og dens blodforsyning. Blodet løber den modsatte retning af spytet.

**Fig. 1.** The figure illustrates a schematic drawing of a secretory end-piece and duct system of a major salivary gland. The duct system of the salivary glands is branched and thus it serves several secretory units, however this illustration is a simplified drawing of a major gland and its blood supply. The blood flows in the opposite direction of the saliva flow.



Stimulation af spytsekretion



**Fig. 2.** Spytsekretionen er reguleret af det autonome nervesystem via reflekser. De ubetingede reflekser aktiveres via stimulation af mekanoreceptorer (tygning) og kemoreceptorer (smag) i mundhulen. Impulserne fra disse receptorer føres med n. trigeminus (N.V), n. facialis (N.VII), n. glossopharyngeus (N.IX) og i begrænset omfang via n. vagus (N.X) til salivationscenteret i medulla oblongata. De betingede reflekser aktiveres via synet, lyde og tanken om mad. I salivationscenteret, der også modtager impulser fra overordnede centre i hjernen, integreres de afferente signaler og rettes mod den efferente del af reflexen, der består af parasympatiske (n. facialis og n. glossopharyngeus) og sympatiske sekretoriske nervetråde, der igangsætter stimulationen af spytsekretionen.

**Fig. 2.** The salivary secretion is attributed to autonomic nervous control and is regulated by reflexes. The unconditioned reflexes are activated by stimulation of mechanoreceptors (chewing) and chemoreceptors (taste) in the oral cavity. The impulses from these receptors are carried to the salivation centre in the medulla oblongata via the trigeminal nerve (N.V), facial nerve (N.VII), glossopharyngeal nerve (N.IX) and to a limited degree via the vagal nerve (N.X). The conditioned reflexes are activated by the sight, sound and thought of food. In the salivation centre, which also receives impulses from higher centres of the brain, the afferent signals are integrated and directed to the efferent part of the reflex comprising parasympathetic (the facial and glossopharyngeal nerves) and sympathetic secretory nerves that initiate neural stimulation of the salivary glands.

## Dannelsen af spyt

### Innervation

Sekretionen af spyt reguleres af det autonome nervesystem og er således under indflydelse af både det parasympatiske og det sympatiske nervesystem. Dannelsen af spyttet sker via reflekser, der indeholder en afferent sensorisk del og en efferent sekretorisk del (Fig. 2).

Den afferente del af reflexen igangsætter spytksekretionen ved hjælp af ubetingede eller betingede reflekser. De ubetingede reflekser udløses ved tygning via nervus (n.) trigeminus og smagsansning via n. facialis (chorda tympani), n. glossopharyngeus og n. vagus. Den tyggestimulerede reflex aktiveres primært af mekanoreceptorer i parodontalligamenter, men også proprioceptive impulser fra tyggemusklene samt smerteimpulser fra mundhulen antages at bidrage til denne reflex. Den smagsstimulerede reflex udløses via kemoreceptorer i smagsløg på tungen, strubelåget og i pharynx. Desuden vil der i forbindelse med kvalme og opkastning være en påvirkning af strækreceptorer i ventriklen, der via n. vagus stimulerer spytksekretionen.

De betingede reflekser er tillærte og udgår fra overordnede centre i hjernen. Således kan spytksekretionen igangsættes ved lugten, synet og tanken om mad samt ved lyde, der forbindes med mad, jf. Pavlovs klassiske eksperiment med hunde. Endvidere kan den mentale tilstand påvirke impulser udgående fra hypothalamus og det limbiske system og dermed virke enten inhiberende eller faciliterende på spytksekretionen. Angst, depression og nervøsitet kan således reducere spytksekretionen, mens opstemthed og mani kan have den modsatte effekt (2,3,5).

Både ubevidste og bevidste afferente impulser ender i det centrale salivationscenter (nuclei salivatorii inferiores et superiores) i medulla oblongata. Her formidles de afferente signaler videre til efferente parasympatiske eller sympatiske nerver, der stimulerer spytkirtlerne til dannelse af sekret (3,5) (Fig. 2).

Den efferente del af reflexen går via parasympatiske eller sympatiske nerver til spytkirtelvævet. De lange præganglionære parasympatiske nervetråde danner synapse i ganglier tæt på spytkirtlerne. Således løber de sekretoriske tråde fra nucleus salivatorius inferior via n. glossopharyngeus til ganglion oticum, hvor de omkobles og løber videre via n. auriculotemporalis til gll. parotidea. Fra nucleus salivatorius superior løber de sekretoriske tråde via n. facialis (chorda tympani) og dernæst n. lingualis til ganglion submandibularis, hvor de omkobles, og de postganglionære nervefibre løber derfra direkte til hhv. gll. submandibulares og gll. sublinguales (Fig. 2).

Den sympatiske innervation udgår fra rygmargens øvre thorakale segmenter via korte præganglionære nervetråde, der omkobles i ganglion cervicalis superior i den sympatiske grænsstreng (truncus sympathicus). De lange postganglionære nervefibre følger blodkarrene, dvs. arteria (a.) carotis ext., a. facialis, a. lingualis, a. submentalis, a. sublingualis, ud til spytkirtlerne (1,5).

Impulsoverførsel mellem nervefibrene og spytkirtelcellerne foregår via frigivelse af forskellige neurotransmittersubstan-

### KLINISK RELEVANS

Det kræver et detaljeret kendskab til de normale sekretionsmekanismer at udrede årsagerne til ændringer i spyttets sekretionshastighed eller sammensætning. Dysfunktion kan nemlig skyldes afvigelser både i den overordnede centrale kontrol og i de lokale, perifere reguleringsmekanismer. Med hensyn til den sekretoriske funktion er det tilsvarende relevant på cellulært niveau at kunne lokalisere de funktioner, der kan være kompromitteret pga. sygdom og/eller bivirkninger som følge af medicinindtagelse.

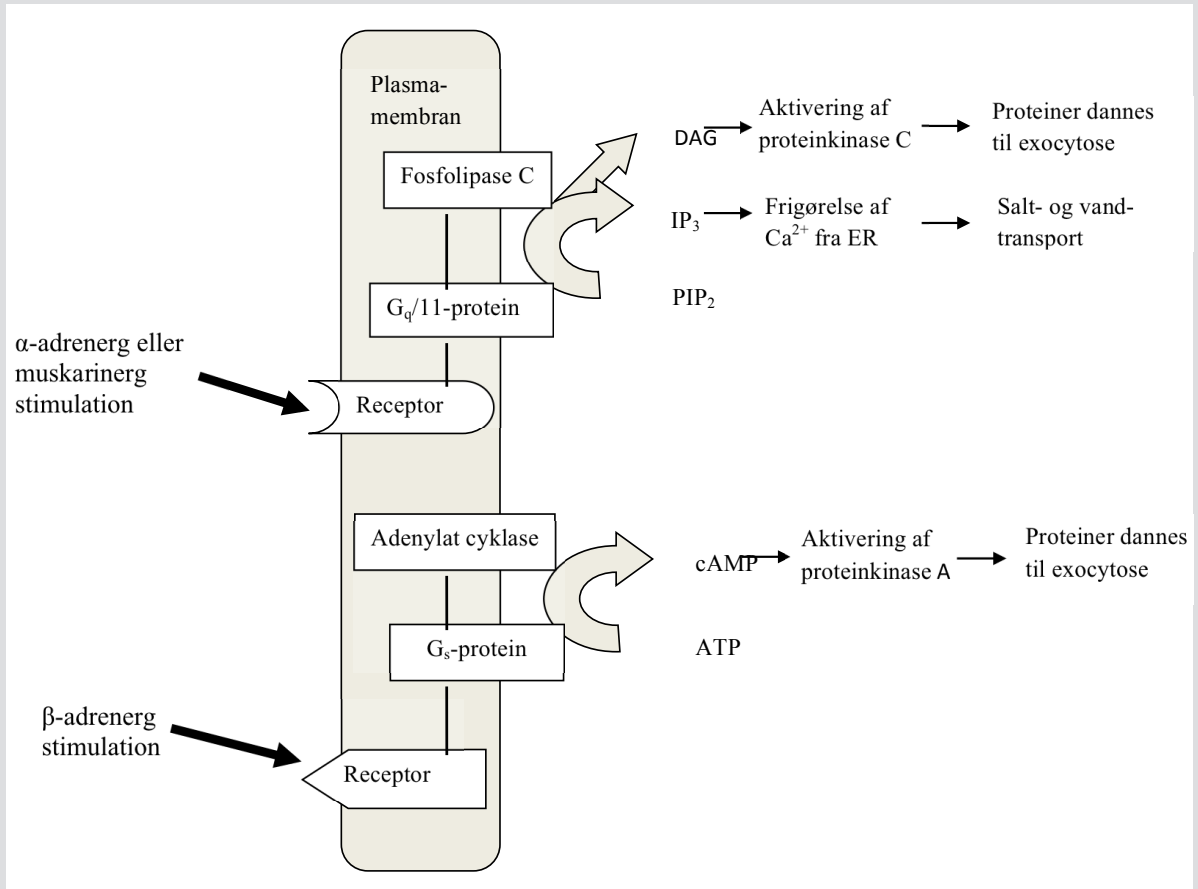
ser. Fra de parasympatiske postganglionære neuroner frigives acetylkolin, der aktiverer de muskarinerge receptorer på acinus- og ductuscellernes plasmamembraner, mens der fra de sympatiske postganglionære neuroner frigives noradrenalin, der aktiverer  $\alpha$ - og  $\beta$ -adrenerge receptorer på spytkirtelcellernes plasmamembraner. Overordnet giver den parasympatiske stimulation en høj sekretionshastighed af et vandigt sekret, mens den sympatiske stimulation resulterer i et mere viskøst sekret pga. det høje indhold af muciner. Dannelsen af primærspyt sker via forskellige signalveje, og en central mekanisme for igangsættelse af sekretionen er en øgning af den frie intracellulære calciumkoncentration ( $[Ca^{2+}]_i$ ). Afhængigt af hvilken receptor der aktiveres, sker dannelsen af primærsekretet via forskellige signalveje (Fig. 3). Desuden har også varigheden og intensiteten af stimulus betydning for den hastighed, hvormed spyttet dannes (3).

### Primærspyt

Som nævnt initieres dannelsen af primærspyt ved, at transmittersubstans binder sig til specifikke receptorer på acinuscellernes basolaterale plasmamembraner, hvorved syntese af inositolfosfatmetabolitter igangsættes. Dette resulterer i dannelsen af den intracellulære budbringer inositol 1,4,5-trifosfat ( $IP_3$ ) (Fig. 3). Den  $IP_3$ -medierede stigning i den intracellulære calciumkoncentration aktiverer kloridkanaler luminalt og kaliumkanaler basolateralt i plasmamembranen. Ved åbning af disse calciumaktiverede kanaler sker der et tab af kalium til interstitiet og klorid til lumen. Da begge ioner tabes samtidigt, medfører dette ikke ændringer af membranpotentialer. Det cellulære tab af klorid til acinuslumen resulterer i et lumen-negativt transepiteltiale, der driver en paracellulær transport af natrium gennem de kationselektive *tight junctions* til lumen. Denne bevægelse af ioner antages ved osmose at drive en trans- og paracellulær transport af vand til lumen, hvorved cellen skrumper. Resultatet er dannelsen af et primærspyt med plasmalignende koncentrationer af natrium og klorid (3,6,7).

Efter det stimulusaktiverede tab af kalium, klorid og vand

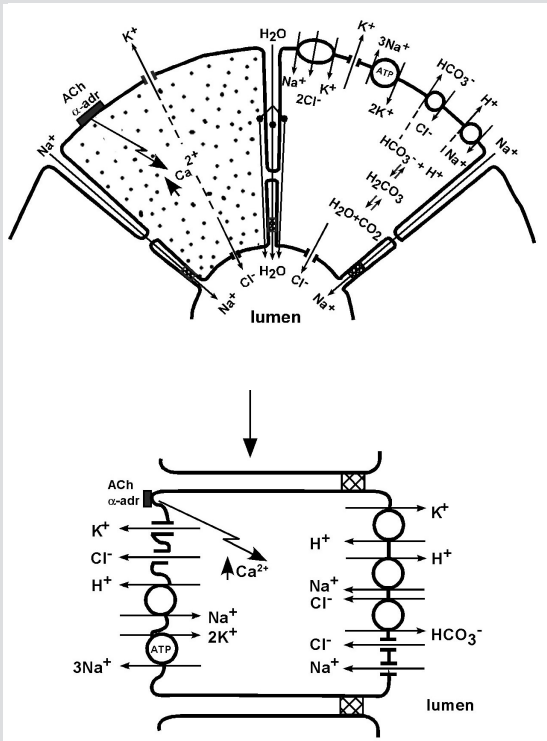
Stimulation af acinuscellen



**Fig. 3.** Figuren illustrerer receptorer på acinuscellens plasmamembran og de primære signalveje ved stimulation af spytsekretionen. Acetylcholin binder til de muskarinerge receptorer og noradrenalin til de  $\alpha_1$ -adrenerge receptorer, der begge er såkaldte G protein-koblede receptorer af typen  $G_q/11$ . Denne binding aktiverer fosfolipase C, der spalter fosfatidylinositol 4,5-bisfosfat ( $PIP_2$ ) til 1,2,5-trifosfat ( $IP_3$ ) og diacylglycerol (DAG). Den intracellulære sekundære messenger  $IP_3$  medfører frigørelse af calcium fra depoter i det endoplasmatiske reticulum (ER), og salt- og vandtransporten igangsættes. Desuden aktiverer DAG proteinkinase C, der igangsætter en kaskade af intracellulære reaktioner, som fører til frigørelse af proteiner via exocytose. Den  $\beta$ -adrenerge stimulation, der også er G protein-koblet, aktiverer enzymet adenylylcyklase, der medfører dannelsen af cyklisk AMP ud fra ATP. Den intracellulære cykliske AMP aktiverer via proteinkinase A en kaskade-reaktion og resulterer også i frigørelsen af proteiner ved exocytose. Proteinkinase A aktiverer også i nogen grad frigivelsen af calciumioner fra det endoplasmatiske reticulum og kan dermed også igangsætte en vis salt- og vandsekretion. Foruden acetylcholin og noradrenalin aktiveres eller moduleres spytsekretionen desuden af en lang række neuropeptider bl.a. vasoaktiv intestinal polypeptid (VIP), neuropeptid Y og substans P samt adenosintrifosfat (ATP) og nitrogen oxid (NO).

**Fig. 3.** The figure illustrates the membrane receptors of the acinar cell and primary signaling pathways in stimulation of salivary secretion. The neurotransmitter, acetylcholine (ACh) binds to muscarinic cholinergic receptors and noradrenaline (NA) binds to  $\alpha_1$ -adrenergic receptors in the salivary gland cell membranes. Both receptors are G protein-coupled receptors of the  $G_q/11$  type. Binding activates phospholipase C-mediated hydrolysis of phosphatidylinositol 4,5-bisphosphate ( $PIP_2$ ) to 1,2,5-triphosphate ( $IP_3$ ) and diacylglycerol (DAG). The intracellular second messenger  $IP_3$  binds to the endoplasmic reticulum (ER) and induces release of calcium from stores within the ER, which activates electrolyte- and water transport. Additionally, the DAG activates protein kinase C, which induces a cascade of intracellular reactions resulting in exocytosis of protein-containing granules. The  $\beta$ -adrenergic stimulation that is also G-protein coupled activates the enzyme, adenylyl cyclase and cyclic AMP is made from ATP. The intracellular cyclic AMP activates via protein kinase A a cascade reaction also resulting in exocytosis of protein-containing granules. Protein kinase A is also involved in activation of calcium release from ER and thus initiates the electrolyte- and water secretion. Besides Ach and NA the salivary secretion is activated or modulated by several other neuropeptides including vasoactive intestinal polypeptide (VIP), neuropeptide Y, substance P, adenosintriphosphate (ATP) and nitrogen oxid (NO).

Cellulær ion- og vandtransport



**Fig. 4.** To acinusceller illustrerer i kombination de mekanismer, der aktiveres i en enkelt acinuscelle. Den øverste venstre acinuscelle viser det  $Ca^{2+}$ -aktiverede tab af  $K^+$  og  $Cl^-$ , der sker umiddelbart efter stimulation, mens den øverste højre acinuscelle illustrerer de transportmekanismer, der er involveret i reetableringen af den præstimulatoriske iongradient over plasmamembranen. Sekretrørsellen nederst illustrerer de transportmekanismer, der er involveret i modifikationen af det primære spyt. Se teksten for nærmere beskrivelse.

**Fig. 4.** Two acinar cells illustrate in combination the mechanisms that are activated in a single acinar cell. The upper left acinar cell illustrates the  $Ca^{2+}$ -activated loss of  $K^+$  and  $Cl^-$  that occurs initially on stimulation, whereas the upper right acinar cell illustrates the transporters involved in the re-establishment of the prestimulatory ion gradients across the plasma membrane. The striated duct cell below illustrates transporters involved in modification of the primary saliva. For further details see the text.

genoprettes de præstimulatoriske ionkoncentrationer i cellen via en række forskellige transportmekanismer. Således øges den intracellulære koncentration af natrium primært ved influks af natrium via aktiveringen af et koblet transportsystem, der udveksler ekstracellulært natrium ( $Na^+$ ) med intracellulært hydrogen ( $H^+$ ). Dette transportsystem er ansvarligt for en stor del af den natriumoptagelse, der sker efter stimulationen, samtidig med

at det styrer den intracellulære pH-regulering. Den øgede natriumkoncentration stimulerer desuden  $Na^+/K^+$ -pumpen, der aktivt pumper  $Na^+$  ud af cellen og optager  $K^+$  under forbrug af energi i form af ATP. Den præstimulatoriske kloridkoncentration genetableres ved influks af klorid via  $Cl^-/HCO_3^-$ -udveksling og/eller via  $Na^+/K^+/2Cl^-$  co-transportssystemet (Fig. 4).

Når stimulus fjernes, vender  $[Ca^{2+}]_i$  tilbage til det præstimulatoriske niveau, og dernæst genoprettes den intracellulære koncentration af hhv.  $Na^+$ ,  $K^+$  og  $Cl^-$  via aktivering af  $Na^+/K^+$ -pumpen. Via osmose trækkes der nu vand ind i cellen, der svulmer op til sin oprindelige størrelse og igen bliver klar til at udskille primærtspyt ved fornyet stimulation (3,6,7).

**Modifikation af primærtspytet i udførselsgangsystemet**

Udførselsgangens celler kontrolleres, som i de sekretoriske endestykker, af det parasympatiske og det sympatiske nervesystem. Desuden er udførselsgangssystemet under indflydelse af det antidiuretiske hormon og mineralokortikoidet aldosteron. Transportvejene, der ses i det sekretoriske endestykke, minder om transportvejene i udførselsgangen. Der sker dog, til forskel fra i det sekretoriske endestykke, en væsentlig reabsorption af elektrolytter i udførselsgangssystemet. Den primære reabsorption af  $Na^+$  og  $Cl^-$  finder sted i sekretrøret. Eftersom vandpermeabiliteten i udførselsgangens epitel er lav i modsætning til epitelet i det sekretoriske endestykke, er slutproduktet – det spyt, der secernerer til mundhulen – hypotont til plasma og har således en lavere koncentration af  $Na^+$  og  $Cl^-$  end det primære spyt.

Den ATP-krævende aktivitet i  $Na^+/K^+$ -pumpen i den basolaterale membran i sekretrøret trækker  $Na^+$  ud af cellen til interstitiet og skaber dermed en indadgående  $Na^+$ -gradient, der er den primære drivkraft for reabsorptionen af natrium fra lumen til ductuscellerne. Denne reabsorption antages at foregå via hhv.  $Na^+$ -kanaler og ved et  $Na^+/H^+$ -udvekslingssystem. Reabsorptionen af natrium balanceres primært af reabsorption af klorid via  $Cl^-$ -kanaler og  $Cl^-/HCO_3^-$ -udvekslingssystemet. Yderligere sker der en vis sekretion af  $K^+$  til spytet i udførselsgangen. Disse udgør de væsentligste modifikationer, der sker af det primære spyt, før det bliver til det sekret, der secernerer til mundhulen (3,7). Den endelige ionkomposition af spytet er desuden væsentlig afhængig af spytets sekretionshastighed (3).

Under spytsekretionen udskilles desuden  $HCO_3^-$  til lumen via  $Cl^-/HCO_3^-$ -udvekslingssystemet. Koncentrationen af  $HCO_3^-$ , der er størst ved høje spytsekretionshastigheder, er essentiel for spytets bufferevne (3).

**Spyttets funktion og sammensætning**

Spytkirtlerne danner tilsammen den blandede væske (helspyt), der findes i mundhulen. De tre store parrede spytkirtler står for 90 % af den totale mængde helspyt, mens den resterende spyt mængde secernerer fra de små spytkirtler. Raske personer producerer mellem 0,5 til 1,5 liter spyt i døgnet. Gll. parotidea og gll. submandibulæres bidrager med den største del af spytpro-



### Funktioner og komponenter

Funktion	Komponent i spyt
<b>Beskyttelse af tænder samt slimhinde i mundhule, pharynx og oesophagus</b>	
Mekanisk rensning af tænder og slimhinde	Vand
Smørende effekt på tænder og slimhinde	Vand, muciner
Holde slimhinden intakt og fugtig	Vand, muciner, salte, epidermal growth factor, fibroblast growth factor, nerve growth factor
Forebygge demineralisering af tandsubstans	Proline-rige proteiner, statheriner, cystatiner, histatiner, calcium, fosfat
Bufferkapacitet	Bikarbonat, fosfat, protein
<b>Antimikrobielle faktorer</b>	
Antibakterielle funktioner	Amylase, cystatiner, histatiner, muciner, peroxidase, lysozym, laktoferrin, calprotectin, immunoglobuliner og chromogranin A
Antimykotiske funktioner	Histatiner, immunoglobuliner, chromogranin A og laktoferrin
Antivirale funktioner	Cystatiner, muciner, immunoglobuliner og laktoferrin
<b>Fordøjelse</b>	
Dannelse af fødebolus	Vand, muciner
Facilitere tygning og synkning	Vand, muciner
Initial fordøjelse	$\alpha$ -amylase, lipase, ribonukleaser, proteaser, vand og muciner
Opløsning af smagsstoffer	Gustin (kulsyre anhydrase), zink ( $Zn^{2+}$ ), vand
Facilitere tale	Vand, muciner

**Tabel 2.** Spytets funktioner og ansvarlige komponenter.

**Table 2.** Functions of saliva related to salivary components.

duktionen, mens gll. sublinguales kun bidrager med en mindre del. I hvile, dvs. under såkaldte ustimerede forhold, men også ved smagsstimulation er det primært gll. submandibulæres, som bidrager til spyttproduktionen. Ved tygge-stimulation udskilles størsteparten af spytet fra gll. parotideae (3).

De små spytkirtler står for ca. 70 % af den samlede sekretion af organiske bestanddele til spytet.

Spyttet, der består af ca. 99 % vand og ca. 1 % tørstof, har en række beskyttende effekter i forhold til tænder og mundslimhinde og har desuden betydning for orofaryngeale funktioner ved tygning, synkning og tale. Endelig har spytet en betydning for smagsopfattelsen og den initiale fordøjelse (Tabel 2).

#### Oral clearance

En af spytets vigtigste funktioner er knyttet til dets vandindhold. Det er således vandet i spytet, der mekanisk renser tænder og slimhinder samt fortynder og bortskyllet de potentielt skadelige substanser (sukker/syre), der måtte være til stede i mundhulen. Denne fortynding og bortskylning benævnes oral clearance og er afhængig af spyttsekretionshastighed og synkefrekvens, således at jo højere spyttsekretionshastighed og hyppigere synkefrekvens, des hurtigere clearance (8). Hvis spytets sekretionshastighed og dermed den orale clearance er reduceret, vil eliminationen af fødeemner, herunder syrer, være forlænget resulterende i et

mere surt miljø i den dentale plak, hvilket fremmer forholdene for både syreproducerende og syretolerende bakteriearter og øger risikoen for udvikling af caries (9). Også i forbindelse med udvikling af dental erosion er spytets evne til at eliminere syre fra mundhulen væsentlig, idet clearancehastigheden er afgørende for, hvor hurtigt det orale miljø igen er overmættet med hensyn til hydroxylapatit (10). Det er vist, at den orale clearancehastighed bliver markant forlænget, når den ustimerede spyttsekretionshastighed er  $\leq 0,2$  ml/min (3).

#### Spytets bufferkapacitet

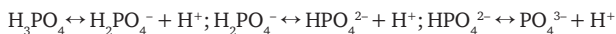
En anden vigtig funktion af spytet er dets evne til at modstå ændringer i pH, hvilket skyldes spytets bufferkapacitet. Ved hjælp af bufferkapaciteten opretholdes den pH-værdi, der under normale omstændigheder er mest hensigtsmæssig for tænder og slimhinder. Bufferkapaciteten bestemmes i laboratoriet ved titrering. Spytets pH hos raske personer varierer mellem 6,0-7,5. Dog er pH-værdien stærkt afhængig af spyttsekretionshastigheden, således at de mest basiske pH-værdier måles ved høje spyttsekretionshastigheder. Når pH-værdien i spyt falder til under 5,5-5,0, taler man om "den kritiske pH-værdi", hvor opløsning af de hårde tandvæv kan finde sted. Det er imidlertid vigtigt at understrege, at den kritiske pH ikke er en konstant værdi. Den varierer hos den enkelte person på en sådan måde, at jo mere calcium og fosfat

der er til stede i opløsningen, desto lavere bliver den pH, hvor tandsubstansen går i opløsning, dvs. den kritiske pH (11).

De tre vigtigste buffersystemer i spyt omfatter bikarbonat-, fosfat- og proteinbuffersystemet. Bikarbonat-buffersystemet har følgende ligevægt i mundhulen:



Bikarbonat-buffersystemet bidrager med den største andel til den samlede bufferkapacitet i spyt ved pK-værdien for kultsyre, der ligger omkring pH 6. Ved pH 6 er bikarbonat-buffersystemet således ansvarligt for ca. 50 % af den samlede bufferkapacitet i ustimuleret spyt, mens bikarbonat-systemet er ansvarligt for 90 % eller mere af den samlede bufferkapacitet ved høje spytsekretionshastigheder. Denne forskel skyldes, at variationer i bikarbonat-koncentrationen hænger nøje sammen med spytsekretionshastigheden. Fosfat-buffersystemet har følgende ligevægt i mundhulen:



Fosfat-buffersystemet spænder over næsten hele pH-skalaen. Inden for spyttets normale pH-område vil fosfat-buffersystemet hovedsageligt forekomme som dihydrogenfosfat- og monohydrogenfosfat-ioner, og systemet vil derfor have størst bufferkapacitet ved pH-værdier omkring 6,8 (sv.t. pK-værdien for dihydrogenfosfat i spytet). Fosfat-buffersystemet bidrager med omkring 50 % af bufferkapaciteten i ustimuleret spyt. Ved en øget spytsekretionshastighed falder fosfatkoncentrationen, og der sker en markant stigning i bikarbonat-koncentrationen, hvilket betyder, at i stimuleret spyt bidrager fosfat-buffersystemet minimalt til den samlede bufferkapacitet.

Protein-buffersystemet består af flere forskellige proteiner. Disse kan fungere som buffere, når pH er over eller under deres isoelektriske punkt. I spyt er deres bidrag til bufferkapaciteten mest udtalt ved pH-værdier under 5 (3,12).

#### *Spyttets organiske sammensætning og funktion*

Spyttets organiske indhold består primært af proteiner, der også medvirker til at give spytet vigtige funktioner i forhold til opretholdelsen af et sundt oralt helbred (Tabel 2). Spyttets proteom er i de seneste år blevet kortlagt og tæller mere end 2.200 proteiner (13), hvoraf nogle kun findes i sporbare mængder. Funktionen er derfor langt fra velkendt for dem alle. De mest velundersøgte spytproteiner omfatter prolinrige proteiner (PRP), amylaser, muciner, cystatiner, histatiner, immunoglobuliner, peroxidaser, laktoferrin og lysozymer.

*Pelliklen* – Det er vist, at ca. 130 af spyttets proteiner indgår i dannelsen af pelliklen (14), som danner et beskyttende lag på tændernes overflade og på den måde medvirker til at reducere demineralisering af tandsubstans (15). Pelliklens sammensætning varierer, men består bl.a. af PRP, cystatiner, muciner, laktoferrin, lysozym og amylase. Forskelle i pelliklens proteinsammensætning har bl.a. betydning for den initiale kolonisation af bakterier til tandoverfladen og dermed risikoen for udvikling af caries (15). Tilsvarende antages sammensætningen og tykkelsen af pelliklen

at have betydning for udvikling af dental erosion, således synes en »tyk« pellikel at være mere beskyttende end en »tynd« (16).

*Muciner* – Muciner er den samlede betegnelse for de høj- og lavmolekylære glykoproteiner, hhv. MG1 og MG2, som findes i spyt. MG1, der hovedsageligt secernerer fra gll. sublinguales, gll. submandibulares og de små submukøse spytkirtler, smører mundslimhinderne og giver spytet dets karakteristiske viskositet (17), mens MG2, der secernerer fra de serøse celler i de seromukøse kirtler (18,19), binder sig til en lang række af de orale bakterier (20). Det er desuden vist, at både MG1 og MG2 er involveret i beskyttelse mod virus (21).

#### *Initialfordøjelse*

Spyttet indeholder  $\alpha$ -amylase og bidrager dermed til fordøjelsen af stivelse, der således begynder i mundhulen og fortsætter i tarmen ved hjælp af  $\alpha$ -amylase fra pancreas (22). Desuden indeholder spytet lipase, der medvirker til den initiale fordøjelse af triglycerider (23). Denne initiale fordøjelse af hhv. stivelse og triglycerider, der anses for at være af mindre betydning hos raske personer, antages at være af en vis betydning hos præmature børn og personer med pancreas-dysfunktion og dermed nedsat/manglende amylase- og lipaseaktivitet (24,25).

#### *Antimikrobielle faktorer*

Flere af spyttets organiske komponenter har antimikrobielle egenskaber (Tabel 2). Det dominerende immunoglobulin i spyt er sekretorisk IgA, der produceres i plasmaceller og derefter modificeres og secernerer af spytkirtlernes acinus- og ductusceller (3). Sekretorisk IgA virker på flere måder, fx hæmmes kolonisationen af bakterier af sekretorisk IgA, ligesom immunoglobulinet i synergi med mucinerne hæmmer bakterievæksten ved agglutination. Mucinerne agglutinerende effekt medvirker desuden til, at et stort antal bakterier agglutinerer og synkes med spytet (26).

*Lysozym* – er et enzym i spytet, der nedbryder polysakkarider i cellevæggene på flere bakterietyper og dermed virker antibakterielt (27). Enzymet peroxidase igangsætter oxidation af tiocyanat ( $\text{SCN}^-$ ) til hypotiocyanat ( $\text{SCNO}^-$ ), der blokerer essentielle metaboliske processer i bakterierne og dermed reducerer bakterievæksten (28,29). Laktoferrin binder jern og hæmmer derved bakterievækst, idet jern er essentielt for aktiviteten af bakterielle enzymer (30). Foruden denne jern-bindende funktion har laktoferrin antibakterielle, antivirale og antimykotiske egenskaber (31,32).

*Cystatin* – er et protein, der hæmmer bl.a. bakterielle cysteinproteaser og dermed beskytter den orale slimhinde mod nedbrydning via disse enzymer (33). Histatin er et positivt ladet peptid med både en antibakteriel og en antimykotisk effekt. Histatinerne introducerer porer i cellevægge via reaktion med negativt ladede komponenter (34,35) og har ydermere evne til at penetrere cellevæggene og ødelægge essentielle intracellulære strukturer (36,37).

*Vækstfaktorer* – fra ductuscellerne produceres og secernerer,





bl.a. vækstfaktoren *epidermal growth factor* (EGF), der har betydning for sårheling i mundhulen og beskyttelse af slimhinden i oesophagus, mens *nerve growth factor* bl.a. har betydning for udviklingen af de sympatiske nerver (3).

Af ovenstående fremgår, at spytet spiller en væsentlig rolle for opretholdelsen af sunde oral forhold.

### Abstract (English)

#### *The normal structure and functions of the salivary glands*

Salivary glands are characterised by size, where glandulae (gll.) parotideae, gll. submandibulares and gll. sublinguales are the major paired salivary glands and the minor salivary glands are localized in submucosa of the buccae, tongue, and palate. Histologically the salivary glands consist of acinar cells and a duct system. The nature of the acinar cells determines the character of the salivary secretion and accordingly describes the salivary glands as serous, mucous, or mixed. The secretion is watery or viscous depending on the content of mucins. Salivary secretion is regulated by the autonomous nerves via reflexes primarily initiated by chewing and gustatory taste; but also higher centres in the brain and mental condition play a part. Secretion of the primary saliva is initiated by binding of neurotransmitters to receptors on the acinar cells. The primary saliva is secreted to the lumen and modified continuously throughout the duct system resulting in the final saliva that is hypotonic compared to plasma. Saliva is essential for the maintenance of oral health. Saliva is responsible for clearance of food debris and microorganisms, taking part in the formation of a protecting and lubricating layer on teeth and the oral mucosa, having antimicrobial functions, and containing components that prevent demineralization of the tooth surface; also, saliva helps maintaining of a neutral pH in the oral cavity. Finally, saliva is important for chewing, swallowing, forming of food bolus, initial digestion, facilitation of speech, and gustatory taste.

### Litteratur

- Matthiessen ME, Krogsgaard MR, Poulsen K et al. Human anatomy Hoved, & hals. 2nd ed. København: FADL's Forlag, 2006;106-9.
- Ferguson DB. Oral bioscience. 1st ed. Edinburg: Churchill Livingstone, 1999;117-22.
- Bardow A, Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, eds. Clinical oral physiology. Copenhagen: Quintessence Publishing, 2004;17-51.
- Garrett JR, Emmelin N. Activities of salivary myoepithelial cells: a review. Med Biol 1979; 57:1-28.
- Lavelle CLB. Saliva. In: Lavelle CLB, editor. Applied oral physiology. 2nd ed. London: Wright, 1988;128-40.
- Nauntofte B. Regulation of electrolyte and fluid secretion in salivary acinar cells. Am J Physiol 1992;263:G823-37.
- Novak I. Cellular mechanisms of salivary gland secretion. In: Gilles R, ed. Advances in comparative and environmental physiology. Berlin: Springer Verlag, 1993;1-43.

- Lagerlöf F, Oliveby A, Ekstrand J. Physiological factors influencing salivary clearance of sugar and fluoride. J Dent Res 1987;66:430-5.
- Hofer E, Jensen SB, Pedersen AML, Bardow A, Nauntofte B. Oral microflora in patients with salivary gland hypofunction. Oral Biosci Med 2004;1:93-108.
- Bashir E, Lagerlöf F. Effect of citric acid clearance on the saturation with respect to hydroxyapatite in saliva. Caries Res 1996;30:213-7.
- Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? J Can Dent Assoc 2003;69:722-4.
- Bardow A, Moe D, Nyvad B et al. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO<sub>2</sub>. Arch Oral Biol 2000;45:1-12.
- Loo JA, Yan W, Ramachandran P et al. Comparative human salivary and plasma proteomes. J Dent Res 2010;89:1016-23.
- Siqueira WL, Zhang W, Helmerhorst EJ et al. Identification of protein components in in vivo human acquired enamel pellicle using LC-ESI-MS/MS. J Proteome Res 2007;6:2152-60.
- Lendenmann U, Grogan J, Oppenheim FG. Saliva and dental pellicle – a review. Adv Dent Res 2000;14:22-8.
- Amaechi BT, Higham SM, Edgar WM et al. Thickness of acquired salivary pellicle as a determinant of the sites of dental erosion. J Dent Res 1999;78:1821-8.
- Amerongen AV, Bolscher JG, Veerman EC. Salivary mucins: protective functions in relation to their diversity. Glycobiology 1995;5:733-40.
- Veerman EC, Bolscher JG, Appelmeik BJ et al. A monoclonal antibody directed against high M(r) salivary mucins recognizes the SO<sub>3</sub>-Gal beta 1-3GlcNAc moiety of sulfo-Lewis(a): a histochemical survey of human and rat tissue. Glycobiology 1997;7:37-43.
- Veerman EC, van den Keijbus PA, Nazmi K et al. Distinct localization of MUC5B glycoforms in the human salivary glands. Glycobiology 2003;13:363-6.
- Liu B, Rayment SA, Gyurko C et al. The recombinant N-terminal region of human salivary mucin MG2 (MUC7) contains a binding domain for oral streptococci and exhibits candidacidal activity. Biochem J 2000;345 Pt 3:557-64.
- Bergey EJ, Cho MI, Blumberg BM et al. Interaction of HIV-1 and human salivary mucins. J Acquir Immune Defic Syndr 1994;7:995-1002.
- Robyt JF, French D. The action pattern of porcine pancreatic alpha-amylase in relationship to the substrate binding site of the enzyme. J Biol Chem 1970;245:3917-27.
- Hamosh M, Burns WA. Lipolytic activity of human lingual glands (Ebner). Lab Invest 1977;37:603-8.
- Alpers DH. Digestion and absorption of carbohydrates and proteins. In: Johnson LR, Christensen JC, Jackson MJ et al., eds. Physiology of the gastrointestinal tract. New York: Raven Press, 1986;469-87.
- Smith LJ, Kaminsky S, D'Souza SW. Neonatal fat digestion and lingual lipase. Acta Paediatr Scand 1986;75:913-8.
- Amerongen AV, Veerman EC, Visink A. Saliva: Properties and functions. In: Wong DT, editor. Salivary diagnostics. 1st ed. Ames, Iowa: Wiley-Blackwell, 2008;27-36.
- Wang YB, Germaine GR. Effects of pH, potassium, magnesium, and bacterial growth phase on lysozyme inhibition of glucose fermentation by Streptococcus mutans 10449. J Dent Res 1993;72:907-11.
- Edgerton M, Koshlukova SE. Salivary histatin 5 and its similarities to the other antimicrobial proteins in human saliva. Adv Dent Res 2000;14:16-21.
- Lenander-Lumikari M, Tenovuo J, Mikola H. Effects of a lactoperoxidase system-containing toothpaste on levels of hypothiocyanite and bacteria in saliva. Caries Res 1993;27:285-91.
- Amerongen AV, Veerman EC. Saliva – the defender of the oral cavity. Oral Dis 2002;8:12-22.
- Nikawa H, Samaranayake LP, Tenovuo J et al. The fungicidal effect of human lactoferrin on Candida albicans and Candida krusei. Arch Oral Biol 1993;38:1057-63.
- Soukka T, Tenovuo J, Lenander-Lumikari M. Fungicidal effect of human lactoferrin against Candida albicans. FEMS Microbiol Lett 1992;69:223-8.
- Blankenvedder MF, Henskens YM, van't Hof W et al. Inhibition of the growth and cysteine proteinase activity of Porphyromonas gingivalis by human salivary cystatin S and chicken cystatin. Biol Chem 1996;377:847-50.
- Ruissen AL, Groenink J, Helmerhorst EJ et al. Effects of histatin 5 and derived peptides on Candida albicans. Biochem J 2001;356:361-8.
- Ruissen AL, Groenink J, Krijtenberg P et al. Internalisation and degradation of histatin 5 by Candida albicans. Biol Chem 2003;384:183-90.
- Helmerhorst EJ, Breeuwer P, van't Hof W et al. The cellular target of histatin 5 on Candida albicans is the energized mitochondrion. J Biol Chem 1999;274:7286-91.
- Helmerhorst EJ, van't Hof W, Breeuwer P et al. Characterization of histatin 5 with respect to amphipathicity, hydrophobicity, and effects on cell and mitochondrial membrane integrity excludes a candidacidal mechanism of pore formation. J Biol Chem 2001;276:5643-9.