

Spytkirtelfunktion hos patienter med primært Sjögrens syndrom

Anne Marie Pedersen

Sjögrens syndrom er en udbredt bindevævslidelse der kan medføre væsentlige komplikationer for de patienter som rammes af sygdommen. Det er især tåre- og spytkirtlernes funktion der påvirkes, resulterende i meget generende og ofte invaliderende orale og okulære symptomer. Årsagen til sygdommen kendes endnu ikke, men som ved andre bindevævslidelser antages immunologiske faktorer at spille en betydelig rolle i patogenesen. Der foreligger i dag omfattende viden om de kliniske og immunpatologiske aspekter af sygdommen, men der er ikke tidligere udført undersøgelser af spytkirtlernes funktion på cellulært niveau.

Nærværende artikel er en gennemgang og diskussion af de diagnostiske kriterier, sygdomsbilledet samt mulige sygdomsmekanismer ved primært Sjögrens syndrom. Desuden beskrives ikke tidligere undersøgte funktionsforhold i spytkirtlerne fra patienter med Sjögrens syndrom og fra raske kontrolpersoner.

Artiklen er baseret på en af forfatteren indleveret ph.d.-afhandling.

Sjögrens syndrom klassificeres i dag som en kronisk inflammatorisk reumatisk sygdom, karakteriseret ved progredierende lymfocytær infiltration af eksokrine kirtler. Det er hovedsageligt tåre- og spytkirtler som er sæde for de inflammatoriske infiltrater, og nedsat tåre- og spyttsekretion anses for at være relateret til den inflammatoriske kirtelstrukturens destruktion, resulterende i kardinalsymptomerne tørre øjne (keratoconjunctivitis sicca) og tør mund (xerostomi) (1).

Den reducerede og forringede spyttsekretion resulterer i en række orale gener, ligesom dispositionen for oral candidiasis og dental caries øges. Ud over de dominerende symptomer fra de inflammatoriske eksokrine kirtler optræder en bred variation af symptomer fra ikke-eksokrine strukturer, bl.a. myoarthralgier og kronisk træthed (2).

Sjögrens syndrom inddeles i en primær og sekundær form. Betegnelsen primært Sjögrens syndrom defineres som den samtidige forekomst af keratoconjunctivitis sicca og xerostomi, mens sekundært Sjögrens syndrom er karakteriseret ved at patienten opfylder internationalt accepterede kriterier for en anden systemisk bindevævssygdom (hyppigst reumatoid arthritis) samtidig med tilstedeværelsen af keratoconjunctivitis sicca og/eller xerostomi (3).

Den egentlige prævalens af primært Sjögrens syndrom i Danmark kendes ikke, men if. en svensk epidemiologisk undersøgelse af en befolkningsgruppe på 705 tilfældigt udvalgte personer i alderen 52-72 år forekommer primært Sjögrens syndrom (diagnosticeret efter de såkaldte Københavnerkriterier) med en prævalens på 2,7% (4). Det betyder at primært Sjögrens syndrom i lighed med reumatoid arthritis er en af de hyppigst forekommende bindevævssygdomme (5). Ved primært Sjögrens syndrom afficeres kvinder ca. ni gange hyppigere end mænd, og symptomerne debuterer oftest i 40-50-årsalderen (6). Sygdommens ætiologi er ukendt, men som ved andre sygdomme med autoimmun baggrund antages hormonale, virale, genetiske, stressrelaterede og dermed neuroendokrinologiske faktorer at spille en rolle i patogenesen (7).

Der findes i dag ingen kausal behandling af primært Sjögrens syndrom, hvilket skal tilskrives det begrænsede kendskab til ætiologi og patogenese. Tidlig diagnostik er dog afgørende for at kunne iværksætte forebyggende foranstaltninger og derved mindske følgerne af reduceret tåre- og spyttsekretion.

Diagnostik af primært Sjögrens syndrom

Der er endnu ikke opnået international konsensus vedr. standardiserede klassifikationskriterier for Sjögrens syndrom. Dette beror hovedsageligt på uenighed om hvilken betydning de enkelte subjektive og objektive sygdomsmanifestationer samt serologiske fund skal tillægges. Aktuelt anvendes fire diagnostiske kriteriesæt ved forskellige internationale

Tabel 1. Oversigt over Københavnerkriterierne og de europæiske præliminære kriterier, der anvendes til diagnostik af Sjögrens syndrom. Modificeret og oversat efter de i parentes anførte referencer.

	Københavnerkriterierne (3)	Præliminære europæiske kriterier (11)
Subjektive orale symptomer		<p>*Der kræves mindst ét positivt svar på følgende tre spørgsmål:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Har De haft daglig fornemmelse af mundtørhed i mere end tre måneder? 2. Har De som voksen haft tilbagevendende/vedvarende spytkirtelhævelse? 3. Drikker De ofte væske for bedre at kunne synke maden?
Subjektive okulære symptomer		<p>*Der kræves mindst ét positivt svar på følgende tre spørgsmål:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Har De haft vedvarende gener med tørre øjne i mere end tre måneder? 2. Har De haft tilbagevendende fornemmelse af sand/grus i øjnene? 3. Anvender De kunstig tårevæske mere end tre gange om ugen?
Undersøgelse af den orale komponent	<p>Mindst to af følgende test skal være abnorme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Ustimuleret helspytsekretion ($\leq 1,5$ ml/15 min.) 2. Spytkirtelscintigrafi (abnorm hvis optagelse el. spontan sekretion el. sekretion efter citronsyrestimulation er reduceret) 3. Læbebiopsi med <i>focus score</i> > 1 	<p>*Positivt resultat af mindst én af følgende undersøgelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Spytkirtelscintigrafi 2. Gl. parotidea-sialografi 3. Ustimuleret helspytsekretion ($\leq 1,5$ ml/15 min.) <p>*Som særskilt kriterium: Læbebiopsi med <i>focus score</i> ≥ 1</p>
Undersøgelse af den okulære komponent	<p>Mindst to af følgende test skal være abnorme:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schirmer-1-test (≤ 10 mm/5 min.) 2. BUT (≤ 10 sek.) 3. van Bijsterveld score (≥ 4 point på 0-9 pointskala). Testen er en semikvantitering efter Rose-bengal-farvning 	<p>*Positivt resultat af mindst én af følgende undersøgelser:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Schirmer-1-test (≤ 5 mm/5 min.) 2. Rose-bengal-score (≥ 4 if. van Bijstervelds scoringssystem)
Undersøgelse for serum-autoantistoffer		<p>*Fund af mindst ét af følgende serum-autoantistoffer:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Anti-SS-A el. -SS-B 2. ANA 3. RF

If. de præliminære europæiske kriterier kan diagnosen stilles ved tilstedeværelse af fire ud af de seks kriterier (*). Eksklusionskriterier gældende for de præliminære europæiske kriterier: eksisterende lymfom, aids, sarkoidose eller »graft-versus-host disease«.

centre: Københavnerkriterierne (3), de californiske (8), de græske (9) og de japanske kriterier (10). Anvendelse af forskellige diagnostiske kriteriesæt har vanskeliggjort afgrænsning af Sjögrens syndrom. De eksisterende diagnostiske kriterier er endvidere karakteriseret ved varierende specificitet, men i særdeleshed ringe sensitivitet. Det betyder at mange patienter formentlig unddrager sig diagnostik, og at den formodede prævalens derfor er underestimeret (11). På baggrund af ovenstående er der ved et europæisk samarbejde udarbejdet en række europæiske præliminære diagnostiske kriterier som for tiden anvendes ved flere europæiske centre, herunder i Danmark (11). De test der indgår i dette diagnostiske kriteriesæt, er vurderet til at have såvel høj sensitivitet som høj specificitet ved diagnostik af både primært og sekundært Sjögrens syndrom (11). Kritikken af de europæiske præliminære kriterier har været rettet mod sammensætningen af diagnostiske enkeltkriterier, der vil kunne medføre diagnosticering af primært Sjögrens syndrom hos patienter uden serologiske og histopatologiske tegn på autoimmun aktivitet. Dette vil resultere i en meget heterogen gruppe patienter med forskellig ætiologisk baggrund under samme diagnose (12,13). Forskellene mellem Københavnerkriterierne og de præliminære europæiske kriterier fremgår af Tabel 1.

Da der endnu ikke er beskrevet sygdomsspecifikke kliniske og laboratoriemæssige fund beror diagnostik af primært Sjögrens syndrom i dag på en kombination af arbitrært fastsatte grænseværdier for graden af hypofunktion af tåre- og spytkirtler samt graden af inflammation i læbespytkirtelvæv (3) (Tabel 1).

Diagnostik af den okulære komponent

Keratoconjunctivitis sicca er en særlig form for tørt øje der omfatter kvantitative og kvalitative ændringer af tåresekretionen samt karakteristiske forandringer i det korneale og konjunktivale epitel (14). Diagnosen stilles af en øjenlæge på baggrund af udfaldet af en række øjentest. Således bestemmes tåresekretionsmængden ved hjælp af Schirmer-I-test og tårefilmens stabilitet ved måling af den såkaldte *break-up time* (BUT). Ved Rose-bengal-testen anvendes farvestoffet Rose-bengal, som binder sig til døde og beskadigede epitelceller. Herved kan skader på cornea forenelig med keratitis punctata eller filamentosa påvises. Derudover vurderes de subjektive okulære symptomer i de europæiske præliminære kriterier (11) (Tabel 1).

Diagnostik af den orale komponent

Spytkirtelaffektionen bedømmes ud fra en række objektive undersøgelser som omfatter billeddiagnostik (sialografi) til vurdering af de store spytkirtlers morfologiske struktur og

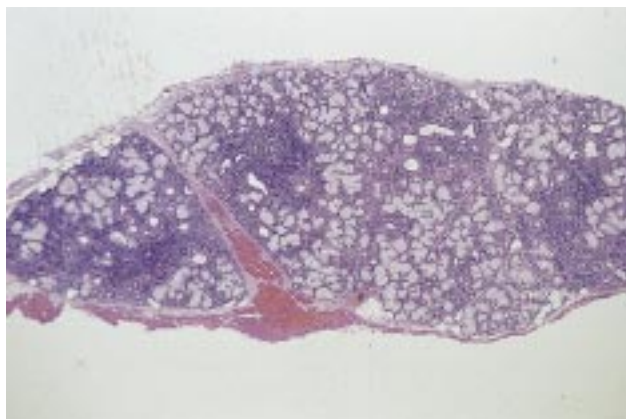


Fig. 1. Hæmatoksylin-eosin-farvet vævssnit af læbespytkirtel fra patient med primært Sjögrens syndrom der viser flere tette lymfocytære infiltrater (foci). Original forstørrelse x11.

Fig. 1. Hematoxylin and eosin stained labial salivary gland tissue from a patient with primary Sjögren's syndrome showing several lymphocytic infiltrations (foci). Original magnification x11.

klinisk fysiologiske metoder (sialometri og scintigrafi) til vurdering af de store spytkirtlers funktion. Derudover tages en biopsi af de små spytkirtler på indersiden af underlæben mhp. vurdering af graden af lymfocytær infiltration (Fig. 1) vha. et såkaldt *focus score-system* (15-17). Systemet, der omfatter en skala fra 0-12, angiver antallet af betændelsesinfiltrater indeholdende ≥ 50 lymfocytter/ 4 mm^2 spytkirtelvæv. If. Københavnerkriterierne er *focus score* på $> 1/4 \text{ mm}^2$ arbitrært sat foreneligt med Sjögrens syndrom (Tabel 1). I de europæiske præliminære kriterier er vurderingen af spytkirtelaffektionen tillige omfattet af subjektive symptomer på mundtørhed og varigheden heraf (Tabel 1).

Den serologiske komponent

I de europæiske diagnostiske kriterier benyttes forekomsten af serumantistoffer som et selvstændigt kriterium (Tabel 1). Det drejer sig om vævsuspecifikke autoantistoffer rettet mod IgG (reumafaktorer, RF) og mod cellekernebestanddele (antinukleære antistoffer, ANA). De to vigtigste ANA-typer for primært Sjögrens syndrom kaldes anti-SS-A- og anti-SS-B-antistoffer (18,19).

Kliniske manifestationer

De kliniske manifestationer inddeles i eksokrine og non-eksokrine sygdomsmanifestationer. Ved eksokrine manifestationer forstås symptomer fra eksokrine kirtler og tilhørende slimhinder/hud, mens de non-eksokrine manifestationer er uden relation til eksokrine kirtler.

Eksokrine manifestationer

Ved primært Sjögrens syndrom kan alle eksokrine kirtler i kroppen rammes, men kardinalsymptomerne stammer fra tåre- og spytkirtlerne. Den nedsatte tåreproduktion medfører ofte en række subjektive klager fra øjnene i form af tørhedsfølelse, sand- og grusfølelse, svie og brænden, lysskyhed, læsetræthed, trådtrækkende sekret og/eller intolerance over for makeup, blæst samt tobaksrøg (20).

Hyposalivation udløser ofte følelse af mundtørhed og resulterer i en lang række symptomer fra mundhulen samt i øget disposition for orale sygdomme. Mange patienter har besvær med at tygge, synke (21) og tale og må ofte indtage rigelig væske imellem og specielt i relation til måltiderne. Desuden klager en del patienter over ændret smagsoplevelse (22). Undertiden ses fissurer og ulcerationer på læberne, specielt i mundvigene, på tungen og mundslimhinden i øvrigt (23) (Fig. 1).

Papilatrosi og erytem på dorsum linguae samt erytem på andre områder af mundslimhinden er ofte et tegn på oral candidiasis. Ca. 1/3 af patienterne udvikler en kronisk erytematøs candidiasis, som formentlig er årsag til symptomer som brænden og svien samt intolerance over for syrlige og krydrede fødeemner (24). Cariesfrekvensen er høj, og carieslæsionerne er hyppigt lokaliseret til atypiske steder som cervikalt og incisalt (22) (Fig. 2). Derimod er der ikke påvist øget disposition for parodontal sygdom (25).

Omkring 20-30% af patienterne angiver at have haft unilaterale hævelse af gl. parotidea, og 10-20% har hævelse af gl. parotidea og 5% af gl. submandibularis på undersøgelsestidspunktet (2,26). Den kroniske spytkirtelhævelse skyldes ofte

lymfocytær infiltration og proliferation, der i nogle tilfælde udvikler sig til pseudolymfom eller egentligt malignt lymfom. Omdannelsen fra benign til malign lymfocytær proliferation antages at finde sted i de lymfocytære infiltrater i tåre- og spytkirtler, indre organer og dertil relaterede regionale lymfeknuder og betragtes således som en eksokrin manifestation (27). Patienter med primært Sjögrens syndrom har en øget relativ risiko for udvikling af malignt lymfom, anslået til 44 gange større i forhold til en alders- og kønsmatched befolkning (28). Det skal dog nævnes at patienter med primært Sjögrens syndrom kun udgør en mindre del af de patienter som henvender sig med hævelse af gll. parotideae. Årsagerne til spytkirtelhævelse kan være mange, fx bulimi, viral/bakteriel infektion eller hiv-associeret kirtelinfektion, hvor symptom-billedet ved sidstnævnte på flere måder minder om primært Sjögrens syndrom (29).

Desuden optræder der tørhed af næse og svælg samt tør hoste (30). Huden kan være tør og kløende, antagelig pga. reduceret svedsekretion. Hos kvindelige patienter kan der forekomme vaginal tørhed (31). Derudover forekommer en lang række sygdomsmanifestationer som ikke giver sig udtryk ved kliniske tørhedssymptomer. Fra det gastrointestinale system skal her nævnes atrofisk gastritis, pancreatitis, primær biliær cirrose samt kronisk hepatitis (30). I nyrerne kan ses interstitiel peritubulær lymfocytinfiltration og tubulær atrofi. Klinisk kan denne sygdomsproces afspejle sig bl.a. ved renal tubulær acidose (7).

Non-eksokrine manifestationer

Langt de hyppigste non-eksokrine symptomer er myoarthralgier, en udtalt kronisk træthed med øget søvnbehov, intermitterende febrilia samt hæmatologiske cytopenier (anæmi, leukocytopeni og trombocytopeni) (2). De patogenetiske mekanismer bag disse sygdomsmanifestationer er ukendte, ligesom der ikke er påvist histopatologiske forandringer relateret til disse manifestationer.

Autoimmun thyroiditis er ligeledes relativt hyppigt forekommende, idet ca. 20% af patienterne antages at lide heraf (32). Ud over tør hud udvikler patienterne ofte varierende hudmanifestationer som purpura, noduli og erytem, som antages at være betinget af kutane vaskulære læsioner (vasculitis) (2). Raynauds fænomen optræder hos ca. 20% af patienterne (33), men det er fortsat uafklaret om tilstanden skyldes vaskulær inflammation eller nervøs dysregulation. Endvidere kan der ses pleuritis, peritonitis og pericarditis med et mildt klinisk forløb samt en række manifestationer fra det perifere og centrale nervesystem, som menes betinget af vaskulær inflammation (vasculitis) (33). Der er tillige meddelt om signifikant øget forekomst af neuropsykiatriske symptomer (ho- ▶



Fig. 2. Udtalt fissurering af tungen hos 75-årig kvinde med primært Sjögrens syndrom.

Fig. 2. Deep fissures in the tongue of a 75-year-old woman with primary Sjögren's syndrome.

vedsagelig depression) hos patienter med primært Sjögrens syndrom i forhold til raske og til patienter med andre kroniske sygdomme (34). Endelig skal det nævnes at der ofte ses medikamentel (hyppigst penicillin-) allergi (5).

De dominerende symptomer er øjen- og mundtørhed, myoarthralgier og træthed, som ikke blot påvirker individets personlige oplevelse af livskvalitet og almenbefindende i negativ retning, men også kan føre til tab af job og ultimativt til social isolation. Endvidere følger ofte betydelige udgifter til medicin og tandbehandling (35).

Ætiologiske og patogenetiske mekanismer

Genetiske faktorer

Antagelsen af en genetisk prædisposition til primært Sjögrens syndrom er baseret på en signifikant hyppigere forekomst af visse vævstypeantigener (HLA-DR2, HLA-DR3 og HLA-DRw52) (36). Desuden er der påvist familiær ophobning af primært Sjögrens syndrom (36). Kendskabet til de genetiske faktorerers indflydelse på udviklingen og forløbet af primært Sjögrens syndrom er dog fortsat begrænset.

Kønshormonale faktorer

Den skæve kønsfordeling ved sygdommen (90% af patienterne er kvinder) samt sygdomsdebut i relation til klimakteriet har givet anledning til at tillægge kønshormonerne ætiopatogenetisk betydning. Forsøg på behandling af kvindelige patienter med androgener har dog ikke haft nogen effekt på de kliniske symptomer (31), ligesom der ikke er påvist sammenhæng mellem forløbet af primært Sjögrens syndrom og klimakteriet. Sygdommen kan desuden forekomme hos børn og unge, om end det er sjældent beskrevet. De kønshormonale faktorerers betydning for initiering og vedligeholdelse af primært Sjögrens syndrom er endnu uafklarede.

Virale faktorer

Interessen for en viral ætiologisk mekanisme har specielt været rettet mod cytomegalovirus, Epstein-Barr-virus, humane herpesvirus samt retrovirus (18). Det har dog endnu ikke været muligt at afgøre hvorvidt fund af disse vira i spytkirtelvæv hos visse patienter med primært Sjögrens syndrom, skal tolkes som primær ætiologisk faktor eller om viral infektion skal opfattes som en konsekvens af immunologisk dysregulation hos disse patienter.

Immunologiske faktorer

Antagelsen af Sjögrens syndrom som værende en autoimmun sygdom med fejl i immunsystemets regulation er baseret på undersøgelser af humane læbespytkirtler samt på serologiske studier.



Fig. 3. Talrige cervikale cariesangreb udviklet som følge af hyposalivation hos 57-årig kvinde med primært Sjögrens syndrom.

Fig. 3. Several cervical carious lesions as a result of hyposalivation in a 57-year-old woman with primary Sjögren's syndrome.

Histopatologiske og immunologiske spytkirtelkarakteristika – Betændelsesreaktionen i læbespytkirtelvævet betegnes kronisk fokal sialoadenitis og er karakteriseret ved fokale, inflammatoriske infiltrater organiseret omkring udførselsgangene (Fig. 3). Infiltraterne, der hovedsageligt består af lymfocytter og enkelte plasmaceller, ses ofte beliggende tæt op ad normalt udseende acini (16). I de mere fremskredne stadier af sygdommen ses ofte betydelige degenerative forandringer af spytkirtelvævet, hvor de lymfocytære infiltrater synes at erstatte det acinære parenkym (15-17). I ductus-epitelet kan der forekomme varierende grader af hyperplasi og metaplasi (16). Andre mere uspecifikke histologiske forandringer er fibrose, fedtdegeneration samt de såkaldte »myoepiteliale celleøer« (16). Disse »celleøer« antages i dag at være derivet fra prolifererende ductus-epitel, og ikke som tidligere antaget fra myoepiteliale celler (82).

B-lymfocytterne udgør kun 20-30% af det cellulære betændelsesinfiltrat, men karakteristisk for Sjögrens syndrom er den polyklonale B-celle-aktivering resulterende i hypergammaglobulinæmi, dvs. forekomst af cirkulerende immunkomplekser og autoantistoffer der menes at stamme fra immunglobulinproduktion i de inflammatoriske foci i kirtlerne (1). T-lymfocytterne udgør hovedparten af infiltratet og består overvejende af T-hjælper-typen, hvorimod de resterende er af T-suppressor-typen (1). Kun de færreste T-lymfocytter findes i et aktiveret stadie, hvorfor der formentlig ikke finder T-lymfocytproliferation sted lokalt i kirtlerne (38). Årsagen til den glandulære T-lymfocytinfiltration ved Sjögrens syndrom menes derimod at være en abnorm celletiltrækning af T-lymfocytter fra blodet, kaldet *homing* (18). Der er endnu ikke påvist

specifikke cellemedierede eller humorale mekanismer bag parenkymdestruktionen. Det formodes at T-lymfocytterne har betydning for den lokale B-lymfocythyperaktivitet, subsidiært parenkymskaden (18). Det er ligeledes en mulighed at T-lymfocytterne og kirtlepitelcellerne via deres evne til at producere cytokiner har betydning for parenkymskaden (18).

Serologiske fund – Hos en stor del af patienterne med primært Sjögrens syndrom kan påvises hypergammaglobulinæmi med øget forekomst af cirkulerende antistoffer og immunkomplekser (19). De vævsuspecifikke autoantistoffer anti-SS-A og anti-SS-B samt IgM-RF er de hyppigst forekommende og af særlig diagnostisk relevans (19). Autoantistoffernes patogenetiske betydning for kirtelparenkymdestruktionen er fortsat uafklaret, ligesom der endnu ikke er påvist organspecifikke antistoffer.

Neuroendokrinologiske aspekter

Spytkirtelfunktionen står under autonom kontrol og reguleres af både det parasympatiske og det sympatiske nervesystem. Ved aktivering af det autonome nervesystem udløses en frigivelse af neurotransmittere og -peptider, som binder sig til specifikke receptorer placeret på spytkirtlernes sekretoriske endestykker (acini) og på cellerne i udførselsgangene. Neurotransmittere med størst fysiologisk betydning for spytksekretionen er acetylkolin og noradrenalin, der frigøres fra henholdsvis parasympatiske og sympatiske nerveender. Desuden påvirkes spytksekretionen af en lang række neuropeptider, hvoraf substans P og *vasoactive intestinal peptide* (VIP), som frigives fra de perifere autonome nerveender omkring spytkirtlerne, er de vigtigste (39).

Stimulation af spytkirtlerne udløser en række intracellulære signalerings- og transportmekanismer (herunder forøgelse af den intracellulære, frie calciumkoncentration), som resulterer i udskillelse af et isotont primærsekret fra acinuscellerne med proteiner (mucin og amylase) og plasmaligende elektrolytsammensætning. Ved passage gennem udførselsgangsystemet modificeres primærsekretet ved reabsorption af natrium og klorid, en vis sekretion af kalium og bikarbonat samt proteiner, hvorefter det nu hypotone sekret secernerer til mundhulen (40).

Nervøs dysregulation af spytkirtlerne – Der foreligger i dag omfattende viden om kliniske, histopatologiske og immunpatologiske aspekter ved primært Sjögrens syndrom, men mekanismerne bag den reducerede tåre- og spytkirtelfunktion er fortsat uafklarede. Den reducerede spytksekretion er hidtil blevet betragtet som et resultat af den progredierende lymfocytmedierede acinære atrofi og parenkymdegeneration,

hvor forandringer i læbespytkirtlerne er antaget at afspejle analoge forandringer i de store spytkirtler (17,18). Det er imidlertid vist at de lymfocytære infiltrater optræder i gl. parotidea på et tidligere tidspunkt end i læbespytkirtlerne (41). Dette understøttes af et followupstudie hvor flere patienter med Sjögrens syndrom initialt viste sig at have negativ læbebiopsi, men hvor der ved fornyet biopsi få år senere påvises fokale lymfocytære infiltrater (42). Desuden er der fundet ringe sammenhæng mellem spytksekretionsmængden målt fra de store spytkirtler og antallet af inflammatoriske infiltrater i læbespytkirtelvævet, idet reduktionen af spytksekretionsmængden synes større end hvad graden af lymfocytær infiltration i læbespytkirtlerne kan forklare (43). I dag foreligger der endvidere sekventielle studier af læbespytkirtelbiopsier fra patienter med både primært og sekundært Sjögrens syndrom som viser en signifikant stigning i *focus score* over tid, men ikke en tilsvarende reduktion i den stimulerede helspytksekretion (44).

Fund af fokale lymfocytære infiltrater i læbespytkirtelvæv er ikke specifikt for Sjögrens syndrom, men kan ses ved andre sygdomme som myastenia gravis, aids, hos knoglemarvsrecipienter samt ved mange bindevævssygdomme, og ofte uden at dette har funktionelle konsekvenser i form af nedsat spytksekretion (45). Desuden kan lymfocytære infiltrater forekomme i læbespytkirtelvæv hos raske personer.

De modstridende undersøgelsesresultater kan tilskrives variationer i valg af diagnostiske kriterier, selektion af patientmateriale, kriterier til vurdering af *focus score* og metoder til monitorering af spytkirtelfunktionen. En anden oplagt forklaring er at der ikke er nogen sammenhæng mellem de histopatologiske forandringer i spytkirtlerne og den reducerede spytksekretion, men at spytkirtelhypofunktionen er betinget af en defekt i den nervøse regulation af spytkirtlerne og muligvis i koblingen mellem stimulus og sekretion fra acinus-cellerne.

Nyere immunhistokemiske undersøgelser af læbespytkirtelvæv fra raske personer antyder at kirtelvævet er rigt innervet, og VIP er det hyppigst forekommende og mest jævnt fordelte neuropeptid (46). Desuden viser samme undersøgelser at der i spytkirtelvævet fra patienter med Sjögrens syndrom helt synes at mangle peptidholdige vesikler i nerveenderne (og VIP-receptorer på acini) svarende til centrale områder af de store lymfocytinfiltrater. Disse områder er præget af udtalt acinær atrofi. Derimod ses peptidholdige vesikler i nerveenderne samt VIP-receptorer på acini i periferien af de store infiltrater samt i de små infiltrater. De ovennævnte fund tyder på at lokal mangel på sekretoriske og trofiske stimuli fra neuropeptider bidrager til acinær atrofi og inflammation i spytkirtelvævet (46).

I læbespytkirtelbiopsier er der desuden fundet tilsyneladende ►

dende morfologisk intakte sekretoriske endestykker (acini) og udførselsgange i periferien af de lymfocytære infiltrater, endskønt disse patienter har betydeligt nedsat spytksekretion (20). Der er hidtil ikke foretaget cellefysiologiske undersøgelser af spytkirtelvæv fra patienter med primært Sjögrens syndrom. Det er derfor fortsat uafklaret, hvorvidt det sekretoriske spytkirtlepitel og de lokale blodkar er nervøst dysreguleret eller om en defekt i den neurogene og cellulære kommunikation er af primær patogenetisk og ætiologisk relevans for de karakteristiske sygdomsmanifestationer.

Spytkirtelfunktionen påvirkes desuden af impulser udgående fra overordnede centre i hjernen, og det er velkendt at angst og depression i sig selv kan medføre reduceret spytksekretion og dermed xerostomi (47). Det er foreslået at angst og depression kan være årsag til ubalance i frigivelsen af neuropeptider og dermed inducere ændringer i både spytksekretionsmængden og spytets sammensætning. Depressioner er netop fundet hyppigt forekommende hos patienter med Sjögrens syndrom (34).

Ph.d.-projektet

Det kendskab man i dag har til de mekanismer som finder sted i forbindelse med dannelse af primærsekret fra acinuscellen under normale fysiologiske omstændigheder, beror hovedsageligt på dyreforsøg. Der foreligger meget få undersøgelser som belyser spytksekretionsmekanismerne i såvel de store som de små humane spytkirtler. Desuden er der ikke tidligere gennemført detaljerede undersøgelser af spytkirtelfunktionen på cellulært niveau hos patienter med sygdomme som primært Sjögrens syndrom. Ligeledes er kendskabet til forekomst og fordeling af neurotransmittere/-peptider i humant spytkirtelvæv under normale og patologiske forhold meget begrænset. Hensigten med nærværende forskningsprojekt var således at øge forståelsen af den neurogene aktivering og cellulære regulation af spytksekretionsmekanismen hos mennesket under normale og under patologiske forhold som primært Sjögrens syndrom. Dette blev gjort ved at karakterisere forekomsten og fordelingen af visse neurotransmittere og -peptider (bl.a. VIP og substans P) i læbespytkirtler fra raske kontrolpersoner og patienter med primært Sjögrens syndrom vha. immunhistokemiske metoder. Desuden udførtes cellefysiologiske in vitro-forsøg på levende spytkirtelceller isoleret fra læbespytkirtler fra raske personer og patienter med primært Sjögrens syndrom. Den intracellulære signalering, induceret af neurotransmitter- og peptidaktivering af specifikke receptorer på kirtelcellernes plasmamembraner, blev karakteriseret ved måling af stimulationsinducerede ændringer i den intracellulære frie calciumkoncentration ($[Ca^{2+}]_i$). Derudover blev patienterne karakteriseret såvel kli-

nisk som paraklinisk ved registrering af subjektive og objektive symptomer på eksokrin sygdom samt histopatologiske, sialometriske og serologiske fund, og disse blev relateret til fund i en rask kontrolgruppe.

Ikke overraskende viste det sig at patienter med primært Sjögrens syndrom havde en høj frekvens af mundtørhedsgener. Alle patienter havde meget ringe produktion af ustimuleret helspyt, og der blev påvist sammenhæng mellem graden af mundtørhedsfølelse og mængden af secereret (ustimuleret) helspyt. Således havde patienter med mest udtalte mundtørhedsgener laveste eller ingen produktion af ustimuleret helspyt. De gennemsnitlige stimulerede helspytksekretionshastigheder og stimulerede parotis-spytksekretionshastigheder var ligeledes reducerede. Et andet væsentligt fund var at stigende alder hos raske umedicinerede personer ikke medførte reduktion i spytksekretionen. Patienterne havde et gennemsnitligt højere DMFS-indeks end de raske kontrolpersoner. Desuden blev det vist at patienter med de laveste ustimulerede spytksekretionshastigheder havde størst antal DMFS. Patienterne havde ikke højere forekomst af parodontal sygdom end de raske ældre kontrolpersoner.

Kun 44% af patienterne havde mere end ét lymfocytært infiltrat i læbespytkirtelvævet. Til gengæld fandtes der sammenhæng mellem antallet af lymfocytære infiltrater og graden af reduktion i spytksekretionsmængden. Serumautoantistoffer forekom hos 50% af patienterne, og forekomst af disse var forbundet med forekomst af lymfocytære infiltrater i læbespytkirtelvævet. Ud over symptomer på oral eksokrin sygdom viste patienterne tillige symptomer på okulær eksokrin sygdom. De orale og okulære eksokrine symptomer var dominerende efterfulgt af non-eksokrine symptomer som træthed og myoartralgi.

Mht. karakterisering af innervationsmønstret i læbespytkirtelvævet hos patienter med primært Sjögrens syndrom observeredes ingen peptidholdige nervefibre i centrale områder af fokale lymfocytære infiltrater, men udelukkende i periferien af disse områder (Fig. 4). Områderne var tillige præget af acinær atrofi og fibrose, hvilket antyder at en nervøs dysregulation kan være årsag til acinær atrofi, inflammatoriske reaktioner i kirtelvævet og ultimativt degeneration af kirtelparenkymet. I de morfologiske »sunde« områder af læbespytkirtelvævet var forekomst og lokalisation af de undersøgte neuropeptider (bl.a. VIP og substans P) i øvrigt som hos de raske kontrolpersoner.

I forbindelse med de cellefysiologiske forsøg med måling af $[Ca^{2+}]_i$ viste det sig meget overraskende at spytkirtelceller isoleret fra i øvrigt atrofisk læbespytkirtelvæv fra patienter med primært Sjögrens syndrom var i stand til at udløse lige så kraftig stigning i $[Ca^{2+}]_i$ efter stimulation med forskellige ago-

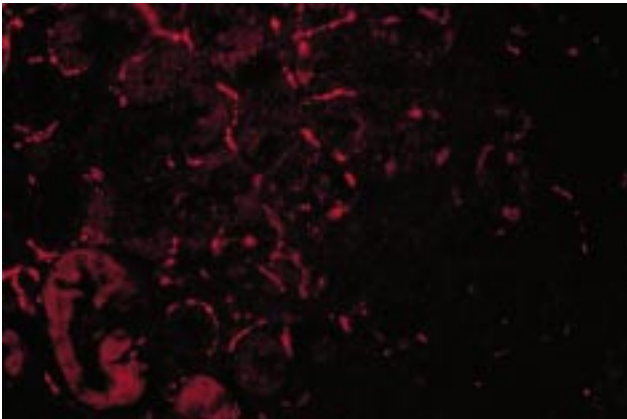


Fig. 4. Immunohistologisk billede af læbespytkirtelvæv fra patient med primært Sjögrens syndrom farvet med antistof mod PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide) (røde fibre). Immunreaktive PACAP-holdige nervefibre observeredes rigt fordelt i spytkirtelvævet og i tæt relation til acini. Derimod var området med lymfocytært infiltrat uden PACAP-holdige nervefibre (mørke område i højre nederste del af billedet).

Fig. 4. Immunohistological picture of labial salivary gland tissue from a patient with primary Sjögren's syndrome stained by anti-PACAP antibody (pituitary adenylate cyclase activating peptide) (red fibres). Immunoreactive nerve fibres containing PACAP were frequently observed in the salivary gland tissue and in close proximity to acini. However, nerve fibres were absent in the center of the lymphocytic infiltration (dark area in the right lower part of the picture).

nister (bl.a. acetylcholin og noradrenalin) som celler fra raske kontrolpersoner (Fig. 5). Dette var paradoksalt, eftersom spytkirtelvæv fra disse patienter in vivo ikke secernerer spyt eller secernerer en meget ringe mængde spyt. Undersøgelserne bekræfter tilstedeværelsen af muskarine kolinerge, α - og β -adrenerge, substans P-, VIP- og PACAP (pituitary adenylate cyclase activating peptide)-peptiderge samt purinerge receptorer på de undersøgte acinus-cellers plasmamembraner hos såvel patienter som raske kontrolpersoner. Hos flere af patienterne med primært Sjögrens syndrom observeredes endog kraftigere stigninger i $[Ca^{2+}]_i$ efter stimulation med acetylcholin end hos de raske kontrolpersoner. Dette kan være udtryk for kompensatorisk øget ekspresion af (kolinerge) receptorer på acinus-cellerne eller for øget sensitivitet for den pågældende neurotransmitter. Desuden undersøgte ductus-celler fra patienter med primært Sjögrens syndrom, hvilket bekræftede tilstedeværelsen af substans P-peptiderge, α - og β -adrenerge og i mindre udstrækning muskarine kolinerge receptorer.

Ovennævnte fund antyder at der in vivo kan være tale om en defekt i den autonome neurogene kontrol af spytsekretionen hos patienter med primært Sjögrens syndrom.

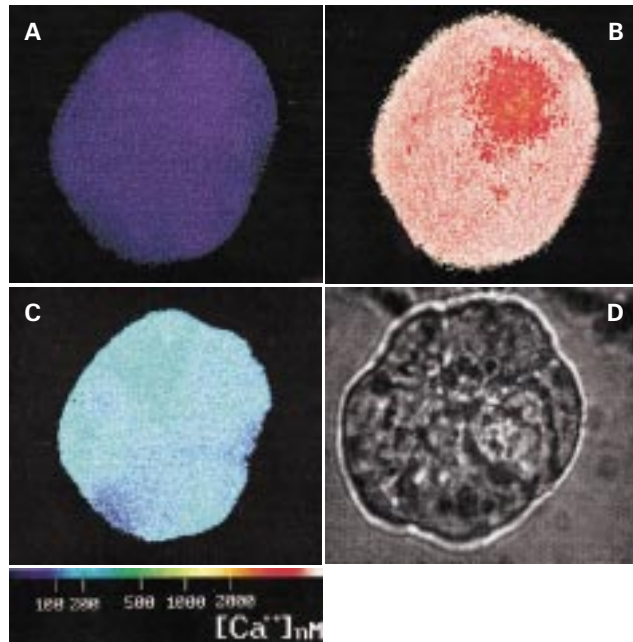


Fig. 5. Farveprint af videooptagelse, der viser stimuleringsforsøg med den muskarine kolinerge agonist acetylcholin udført på et sekretorisk endestykke (acinus), enzymatisk isoleret fra spytkirtelvæv fra en rask kontrolperson. Det her viste forsøg er analogt til forsøg udført på spytkirtelceller fra patienter med primært Sjögrens syndrom. A: Det sekretoriske endestykke under ustimerede forhold, illustreret med den blåviolette farve som indikerer lave koncentrationer af intracellulært frit calcium ($[Ca^{2+}]_i$) ≈ 75 nM. B: Resultatet af maksimal stimulation med acetylcholin. Denne udløste en kraftig og transient stigning i $[Ca^{2+}]_i$, < 1 sek. efter tilsætning af agonisten, indikeret ved den rødlige farve (≈ 2000 nM). Den maksimale $[Ca^{2+}]_i$ opretholdtes i ca. 10-15 sek., hvorefter $[Ca^{2+}]_i$ langsomt faldt mod præstimulatorisk niveau. C: Tilsætning af antagonist atropin efter stimulation med acetylcholin medførte en accelereret tilbageregulering af $[Ca^{2+}]_i$, til næsten præstimulatorisk niveau illustreret med den blålige farve. D: Lysmikroskopisk billede af det sekretoriske endestykke efter forsøget, der ses bestående af fem acinus-celler centreret omkring et lumen.

Fig. 5. Colourprint of a video recording showing changes in $[Ca^{2+}]_i$ following stimulation with the muscarinic cholinergic agonist acetylcholine in a secretory endpiece (acinus) isolated from labial salivary gland tissue from a healthy individual. This experiment is analogous to experiments performed on acini isolated from patients with primary Sjögren's syndrome. A: The unstimulated state of the secretory endpiece illustrated by the violet colour indicating low concentrations of intracellular calcium ($[Ca^{2+}]_i$) ≈ 75 nM. B: Maximum stimulation with acetylcholine resulted in a steep and transient rise in $[Ca^{2+}]_i$, $< one second$ after addition of the agonist indicated by the reddish colour (≈ 2000 nM). The peak value of $[Ca^{2+}]_i$ lasted for 10-15 seconds, whereafter the acini started to recover $[Ca^{2+}]_i$ towards the prestimulatory level. C: Subsequent addition of the antagonist atropine after stimulation with acetylcholine was followed by a fast decline in $[Ca^{2+}]_i$ towards almost prestimulatory level illustrated by the bluish colour. D: Light microscopic picture of the secretory endpiece after the experiment consisting of five acinar cells polarized around lumen.

Fremtidsperspektiver

På trods af intens forskning i Sjögrens syndrom de seneste år er det endnu ikke lykkedes at klarlægge den egentlige årsag til sygdommen, herunder den nedsatte tåre- og spytproduktion. Nærværende forskningsprojekt har som noget nyt kombineret kliniske undersøgelser af spytkirtelen med morfologiske og funktionelle in vitro-studier af læbespytkirtler fra patienter med primært Sjögrens syndrom og raske kontrolpersoner. Derved er der opnået ny viden om innervationsmønstret og fysiologiske aspekter bag spytkirtelmekanismene i de små læbespytkirtler. Imidlertid er nye undersøgelser nødvendige for at afklare hvorfor spytkirtelcellerne hos patienter med primært Sjögrens syndrom in vivo ikke er i stand til at secernere spyt. Tildeling af Ingeborg og Leo Dannins Legat for Videnskabelig Forskning har givet forfatteren økonomisk mulighed for at fortsætte undersøgelserne af en mulig defekt i den neurogene regulation af spytkirtlerne. De immunhistokemiske undersøgelser tænkes således udvidet til at omfatte karakterisering af ekspresionen og lokaliseringen af de forskellige neurotransmittere og -peptiders receptorer. ■

Ph.d.-projektet er gennemført på Afdeling for Bidfunktionslære og Oral Fysiologi og Afdeling for Oral Patologi & Medicin, Odontologisk Institut, Københavns Universitet. Vejlederne har været lektor, dr.odont. *Birgitte Nauntofte*, professor, dr.odont. *Jesper Reibel* og afdelingsstandlæge, lic.odont. *Jens Jørgen Thorn*.

Dansk Tandlægeforenings Forskningsfond og Dansk Tandlægeforenings Fond til støtte for videnskabelige og praktiske undersøgelser inden for tandlægekunsten (F.U.T.), Colgates Forskningsfond, Direktør Ib Henriksens Fond samt det Sundhedsvidenskabelige Forskningsråd takkes for velvillig økonomisk støtte til projektet.

English summary

Function of salivary glands in patients with primary Sjögren's syndrome

Primary Sjögren's syndrome is a common inflammatory connective tissue disorder with unknown etiology characterized by focal lymphocytic infiltrations of the exocrine glands, especially lacrimal and salivary glands. The typical clinical features are dryness of the eyes and the mouth. The diagnostic criteria, the disease manifestations and the possible pathogenetic mechanism of primary Sjögren's syndrome are discussed. Furthermore, results of recent investigations are described. We have combined studies of secretion by human salivary glands in vivo, and studies of the innervation pattern and functional studies on isolated human labial glands in vitro. The data have shown that the labial salivary glands are richly innervated, but in extensive inflammatory areas as seen in salivary glands from patients with Sjögren's syndrome, nerve fibres were only found in the peripheral parts of such infiltrations. Surpri-

singly, the functional studies of the labial salivary gland cells showed that cells from patients with primary Sjögren's syndrome responded similarly (in some cases even more pronounced) to stimulation with different agonist as did cells from healthy individuals. Further investigations are needed to discover why the salivary gland cells from patients with Sjögren's syndrome do not secrete saliva in vivo. Especially studies concerning the expression and localization of receptors on human labial salivary gland cells must be carried out.

Litteratur

1. Moutsopoulos HM, Talal N. Immunological abnormalities in Sjögren's syndrome. In: Talal N, Moutsopoulos HM, Kassan SS, editors. Sjögren's syndrome. Clinical and immunological aspects. Heidelberg: Springer; 1987. p. 258-65.
2. Fox RI, Howell FV, Bone RC, Michelson P. Primary Sjögren's syndrome: clinical and immunopathological features. *Semin Arthritis Rheum* 1984; 14: 77-103.
3. Manthorpe R, Oxholm P, Prause JU, Schiødt M. The Copenhagen criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 19-21.
4. Jacobsson LTH, Axéll TE, Hansen BU, Henricsson VJ, Larsson Å, Lieberkind K, et al. Dry eyes or mouth – An epidemiological study in Swedish adults, with special reference to primary Sjögren's syndrome. *J Autoimmun* 1989; 2: 521-7.
5. Manthorpe R, Frost-Larsen K, Isager H, Prause JU. Sjögren's syndrome. A review with emphasis on immunological features. *Allergy* 1981; 36: 139-53.
6. Shearn MA. Sjögren's syndrome. *Med Clin North Am* 1987; 61: 271-82.
7. Talal N. Recent developments in the immunology of Sjögren's syndrome (autoimmune exocrinopathy). *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 76-82.
8. Fox RI, Robinson CA, Curd J, Michelson P, Bone R, Howell FV. First International Symposium on Sjögren's syndrome: suggested criteria for classification. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 28-30.
9. Skopouli FN, Drossos AA, Papaioannou T, Moutsopoulos HM. Preliminary diagnostic criteria for Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 22-5.
10. Homma M, Tojo T, Akizuki M, Yagamata H. Criteria for Sjögren's syndrome in Japan. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 26-7.
11. Vitali C, Bombardieri S, Moutsopoulos HM, Balestrieri G, Benicivelli W, Bernstein RM, et al. Preliminary criteria for the classification of the Sjögren's syndrome. Results of the prospective concerted action supported by the European Community. *Arthritis Rheum* 1993; 36: 340-7.
12. Manthorpe R, Jacobsson LTH. Sjögren's syndrome. *Baillière's Clinical Rheumatology* 1995; 9: 483-96.
13. Fox RI. Vth International Symposium on Sjögren's syndrome. Clinical aspects and therapy. *Clin Rheumatol* 1995; 14 (Suppl 1): 17-9.
14. Holly FJ. Dry eyes and the Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 201-5.

15. Greenspan JS, Daniels TE, Talal N, Sylvester RA. The histopathology of Sjögren's syndrome in labial salivary gland biopsies. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1974; 37: 217-29.
 16. Daniels TE. Labial salivary gland biopsy in Sjögren's syndrome. Assessment and a diagnostic criterion in 362 suspected cases. *Arthritis Rheum* 1984; 27: 147-56.
 17. Daniels TE. Salivary histopathology in diagnosis of Sjögren's syndrome. *Scand J Rheumatol* 1986; 61 (Suppl): 36-43.
 18. Fox RI, Kang Ho Il. Pathogenesis of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 517-38.
 19. Oxholm P. Primary Sjögren's syndrome – clinical and laboratory markers of disease activity. *Semin Arthritis Rheum* 1992; 22: 114-26.
 20. Prause JU, Oxholm P, Schiødt M. Sjögrens syndrom: oftalmologiske aspekter. *Tandlægebladet* 1992; 96: 438-41.
 21. Rhodus NL, Colby S, Moller K, Bereuter J. Quantitative assessment of dysphagia in patients with primary and secondary Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1995; 79: 305-10.
 22. Daniels TE, Silverman S Jr, Michalski JP, Greenspan JS, Sylvester RA, Talal N. The oral component of Sjögren's syndrome. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1975; 39: 875-85.
 23. Bertram U. Xerostomi. Clinical aspects, pathology and pathogenesis (thesis). *Acta Odontol Scand* 1967; 25 (Suppl 49).
 24. Hernandez YL, Daniels TE. Oral candidiasis in Sjögren's syndrome: prevalence, clinical correlations and treatment. *Oral Surg Oral Med Oral Pathol* 1989; 68: 324-9.
 25. Tseng CC, Wolff LF, Rhodus N, Aeppli DM. The periodontal status of patients with Sjögren's syndrome. *J Clin Periodontol* 1990; 17: 329-30.
 26. Bloch KJ, Buchanan WW, Wohl MJ, Bunim JJ. Sjögren's syndrome: a clinical, pathological and serological study of sixty-two cases. *Medicine* 1965; 44: 187-231.
 27. Oxholm P, Asmussen K. Primary Sjögren's syndrome: the challenge for classification of disease manifestations. *J Int Med* 1996; 239: 467-74.
 28. Kassan SS, Thomas TL, Moutsopoulos HM, Robert H, Kimberly RP, Budman DR, et al. Increased risk of lymphoma in sicca syndrome. *Ann Intern Med* 1978; 89: 888-92.
 29. Schiødt M, Greenspan D, Daniels TE, Nelson J, Leggott PJ, Wara DW, et al. Parotid gland enlargement and xerostomia associated with labial sialoadenitis in HIV-infected patients. *J Autoimmun* 1989; 2: 415-25.
 30. Constantopoulos SH, Tsainos EV, Moutsopoulos HM. Pulmonary and gastrointestinal manifestations of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 18: 617-35.
 31. Lehrer S, Bogursky E, Yemini E, Kase NG, Birkenfeld A. Gynecological manifestations of Sjögren's syndrome. *Am J Obstet Gynecol* 1994; 170: 835-7.
 32. Hansen BU, Ericsson UB, Henricsson V, Larsson Å, Manthorpe R, Warfvinge G. Autoimmune thyroiditis and primary Sjögren's syndrome: clinical and laboratory evidence of the coexistence of the two diseases. *Clin Exp Rheumatol* 1991; 9: 137-41.
 33. Alexander EL. Neurological disease in Sjögren's syndrome: Inflammatory vasculopathy affecting central/peripheral nervous system and muscle. *Rheum Dis Clin North Am* 1993; 19: 869-908.
 34. Utset TO, Golden M, Siberry G, Kiri N, Crum RM, Petri M. Depressive symptoms in patients with systemic lupus erythematosus: association with central nervous system lupus and Sjögren's syndrome. *J Rheumatol* 1994; 21: 2039-45.
 35. Bjerrum K, Prause JU. Primary Sjögren's syndrome: a subjective description of the disease. *Clin Exp Rheumatol* 1990; 8: 283-8.
 36. Reveille JD, Arnett FC. The immunogenetics of Sjögren's syndrome. *Rheum Dis Clin North Am* 1992; 3: 539-50.
 37. Yoshihara T, Morita M, Ishii T. Ultrastructure and three dimensional imaging of epimyoepithelial islands in benign lymphoepithelial lesions. *Euro Arch Oto-Rhino-Laryngology* 1995; 252: 106-11.
 38. Segerberg-Konttinen M, Bergroth V, Jungell P, Malmström M, Nordström D, Sane J, et al. T-lymfocyte activation state in minor salivary glands of patients with Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1987; 6: 649-53.
 39. Pedersen AM, Thorn JJ, Reibel J, Nauntofte B. Spytkirtlernes sekretionsmekanismer. *Tandlægebladet* 1994; 8: 371-8.
 40. Thaysen JH, Thorn NA, Schwartz IL. Excretion of sodium, potassium, chloride and carbon dioxide. *Am J Physiol* 1954; 178: 155-9.
 41. Marx RE, Hartmann KS, Rethmann KV. A prospective study comparing incisional labial to incisional parotid biopsies in detection and confirmation of sarcoidosis, Sjögren's syndromesialosis and lymphoma. *J Rheumatol* 1988; 15: 621-9.
 42. Leroy JP, Pennec YL, Soulier C, Berthelot JM, Letoux G, Youinou P. Follow-up study of labial salivary gland lesions in primary Sjögren's syndrome. *Ann Rheum Dis* 1992; 51: 777-80.
 43. Atkinson JC, Travis WD, Slocum L, Ebbs WL, Fox PC. Serum anti-SS-B/La and IgA rheumatoid factor are markers of salivary gland disease activity in primary Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 35: 1368-72.
 44. Jonsson R, Kroneld U, Bäckman K, Magnusson B, Tarkowski A. Progression of sialadenitis in Sjögren's syndrome. *Br J Rheumatol* 1993; 32: 578-81.
 45. Lindahl G. Studies on the immunohistopathology of the lip salivary glands in connective tissue diseases (thesis). Huddinge: Kongl. Carolinska Medico Chirurgiska Institutet; 1988. p. 1-36.
 46. Konttinen YT, Hukkanen M, Kempinen P, Segerberg M, Sorsa T, Malmström M, et al. Peptide-containing nerves in labial salivary glands in Sjögren's syndrome. *Arthritis Rheum* 1992; 7: 815-20.
 47. Bolwig TG, Rafaelsen OJ. Salivation in affective disorders. *Psychol Med* 1972; 2: 232-8.
- Forsvaret af ph.d.-afhandlingen »Funktionsdefekt i spytkirtler hos patienter med primært Sjögrens syndrom« finder sted på Panuminstituttet, København (nærmere opslag følger). Opponent er professor, dr.med. *Jan U. Prause*, Øjenafdelingen, Rigshospitalet, overtandlæge, dr.odont. *Morten Schiødt*, Afdeling for Tand-, Mund- og Kæbekirurgi, Københavns Amts Sygehus i Glostrup, og overlæge, dr.med. *Troels Mørk Hansen*, Rheumatologisk Afdeling, Københavns Amts Sygehus i Herlev. Forsvaret indbefatter et foredrag på 45 minutter. Foredraget vil blive holdt på dansk. Alle er velkomne.

Forfatter

Anne Marie Pedersen, tandlæge

Afdeling for Bidfunktionslære og Oral Fysiologi samt Afdeling for Oral Patologi og Medicin, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet