

ABSTRACT

Denne artikel giver et kort overblik over spytkirtlernes anatomiske opbygning, reguleringen af spytssekretionen og selve spytdannelsen samt spyttets betydning for opretholdelse af sunde orale forhold og orofaciale funktioner. Spytkirtlerne inddeles i de store parrede spytkirtler, glandulae (gll.) parotideae, submandibulares og sublinguales, og de talrige små spytkirtler, som ligger submukøst i mundslimhinden. Spytkirtlerne er opbygget af sekretoriske endestykker (acini) med tilhørende udførselsgange. Spytkirtler, der består af serøse acini, danner et vandigt sekret, mens spytkirtler, der består af mukøse acini, danner et tyktflydende, viskøst sekret. Spytkirtler med både serøse og mukøse acini danner et blandet sekret, hvis konsistens afhænger af bl.a. mucinindholdet. Spytssekretionen reguleres af det autonome nervesystem via reflekser, der igangsættes ved især tygning og smagsansning, men også via impulser fra overordnede centre i hjernen. Spytdannelsen igangsættes ved binding af neurotransmittersubstanter til receptorer på spytkirtelcellernes overflademembran. Gastrointestinale hormoner kan også påvirke spytdannelsen. Det primære spyt dannes af acinuscellerne og modificeres i udførselsgangen. Det betyder, at det endelige spyt, der secernerer til mundhulen, er hypotont i forhold til plasma. Spyttets væsentligste funktion er at beskytte tænder og slimhinder, men det har også betydning for den initiale fordøjelse, smagsopfattelsen, tygning, desuden dannelse af fødebolus og synkning samt fremmer evnen til at tale.

EMNEORD

Saliva secretion | salivary glands | acinar cells | gastrointestinal hormones | oral clearance | antimicrobial defense



Korrespondanceansvarlig førsteforfatter:

HÜLYA CEVIK-ARAS

hulya.cevik-aras@sund.ku.dk

Spytkirtlernes struktur og spyttets funktioner

HÜLYA CEVIK-ARAS, lektor, tandlæge, ph.d., Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

SARAH KAMOUNAH, tandlæge, ph.d., gæsteforsker, Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

ANNE MARIE LYNGE PEDERSEN, professor, tandlæge, ph.d., Sektion for Oral Biologi og Immunpatologi/Oral Medicin og Patologi, Odontologisk Institut, Det Sundhedsvidenskabelige Fakultet, Københavns Universitet

Accepteret til publikation den 8. maj 2025

[Online før print]

DENNE **OVERSIGTSARTIKEL** er en gennemgang af spytkirtlernes normale struktur og funktion samt spyttets funktioner. Den bygger både på veldokumenteret viden fra lærebøger og på den nyeste forskning. Den nyeste litteratur er udvalgt fra databasen PubMed primært ved anvendelsen af søgeordene: Salivary gland, saliva, innervation og secretion.

DE STORE OG SMÅ SPYTKIRTLERS ANATOMISKE STRUKTUR

De humane spytkirtler klassificeres makroskopisk som enten store eller små. De store spytkirtler er parrede og omfatter gll. parotideae, gll. submandibulares og gll. sublinguales. De hundredvis af små spytkirtler findes submukøst i hele mundhulen, bortset fra fastbundne gingiva og forreste del af den hårde gane (sv.t. rugae). De er navngivet efter deres placering: gll. labiales, gll. buccales, gll. palatinae, gll. retromolares og gll. linguales. De lingvale spytkirtler opdeles yderligere i en anterior og en posterior del, hvor den posteriore del også er kendt som de von Ebnerske kirtler (1). I 2020 blev der ved hjælp af positronemissionstomografi (PET-scanning) påvist spytkirtel-lignende strukturer, kaldet tubariekirtler, i den bageste del af nasopharynx nær torus tubarius (åbningen til det eustakiske rør) (2). Tubariekirtlerne består histomorfologisk af mukøse acinusceller, myoepiteliale celler og duktusceller, men intet sekretrørsepitel, og ligner således de små palatinale spytkirtler

(2). Tubariekirtlernes funktion og deres bidrag til den samlede spytproduktion er endnu ikke fuldt afklaret. Deres anatomiske placering antyder, at de bidrager til befugtning af nasopharynx og den øvre del af svælget, hvilket understøtter synkning og tale (2). Ved strålebehandling pga. kræft i hoved-hals-regionen eller hjernemetastaser kan disse kirtler beskadiges, hvilket kan resultere i synkebesvær og forværring af xerostomi (2).

De store spytkirtler er i modsætning til de små spytkirtler omsluttet af en bindevævs kapsel, der strækker sig ind i spytkirtlen med bindevævssepta, som deler spytkirtelvævet ind i mindre enheder, kaldet lobuli. Disse bindevævssepta indeholder større blodkar, lymfekar og nerver, som forsyner spytkirtelvævet (Fig. 1).

Den mindste sekretoriske enhed i spytkirtlerne kaldes et sekretorisk endestykke eller acinus (flertal: acini). Histologisk består et acinus af acinusceller, der er centreret omkring et lumen. Dette lumen er forbundet til et forgrenet system af udførselsgange, som spyttet løber igennem for til sidst at nå ud i mundhulen.

Spytkirtlerne klassificeres også på baggrund af de acini, som de er opbygget af, og dermed deres sekretionsprodukt. Acinusceller kan være serøse eller mukøse (Fig. 1). De serøse acinusceller er polygonale, har basalt placerede kerner, et rigt endoplasmatisk reticulum og talrige sekretoriske granula, der indeholder proteiner, herunder enzymerne amylase og lipase. Mukøse acinusceller har basalt placerede flade kerner og sekretoriske granula, der indeholder mukopolysakkarider (muciner). Nogle spytkirtler indeholder både serøse og mukøse acini og kaldes derfor for blandede kirtler (1). På almindeligt formalinfikserede og rutinefarvede vævssnit (hæmatoxylin-eosin) kan mukøse acini fremstå som halvmåneformede strukturer (benævnt von Ebnerske halvmåner) på serøse acini. Dette er dog ikke en egentlig celletype, men et artefakt forårsaget af konventionel histologisk fiksering (3). Glandula parotidea er udelukkende opbygget af serøse acini, og den producerer et vandigt spyt, der indeholder proteiner, bl.a. enzymer, men ikke muciner. Glandula submandibularis er en blandet, men overvejende serøs kirtel, mens glandula sublingualis er en overvejende mukøs kirtel (4). De blandede kirtler danner et mere viskøst sekret og viskoelasticiteten er afhængig af typen og indholdet af mucin.

Udførselsgangsystemet i de store spytkirtler er opdelt i indskudsstykker, sekretrør og ekskretoriske udførselsgange (Fig. 1). Indskudsstykket er involveret i dannelsen og transporten af primærspyt til udførselsgangsystemet og fungerer samtidig som en stamcelle-niche. Denne stamcellefunktion er afgørende for opretholdelsen af normal spytkirtelfunktion og har central betydning, især ved regeneration efter fx strålebehandling og ved tumorudvikling (5). Visse såvel benigne som maligne spytkirteltumorer udgår fra celler i indskudsstykket, bl.a. det kanalikulære adenom og det polymorfe adenokarcinom. Benigne tumorer som pleomorfe adenomer stammer typisk fra disse celler, mens maligne tumorer som mucoepidermoide karcinomer og adenocystiske karcinomer har oprindelse i indskudsstykket (6). Skader på spytkirtlerne, som ved strålebehandling eller autoimmune sygdomme, herunder Sjögrens sygdom, kan føre til

betydelig reduktion i både spytkvalitet og -mængde. Dette kan resultere i en række orale komplikationer, herunder xerostomi, øget risiko for caries, oral candidose, erosion og tandslid (7). Stamceller rummer et stort potentiale for behandling af spytkirteldysfunktioner, idet fortsat forskning kan udnytte deres terapeutiske egenskaber og dermed give nyt håb for patienter med disse lidelser i fremtiden.

Cellerne i sekretrøret er kendetegnet ved et højt indhold af mitokondrier, som bidrager til den meget energikrævende proces, der finder sted i sekretrøret. I sekretrøret modificeres primærspytet således ved reabsorption af natrium og klorid og sekretion af kalium og bikarbonat. Da duktuscellerne er relativt vandimpermeable, resorberes vandet i primærspytet ikke. Det betyder, at det endelige spyt, der secernerer til mundhulen, er hypotont i forhold til plasma (4). De små spytkirtler har korte udførselsgange, der munder direkte ud i mundslimhinden. Disse udførselsgange er typisk uforgrenede og mangler det komplekse udførselsgangsystem, som er karakteristisk for de store spytkirtler (8).

De myoepitelliale celler omgiver acini og indskudsstykket i både store og små spytkirtler. De er stjerneformede celler med lange cytoplasmaudløbere og har kontraktile egenskaber. Det vil sige, at de responderer på autonom nervestimulation ved kontraktion, hvilket fremmer spyttets passage, men samtidigt bidrager til at opretholde cellulære strukturer ved de trykændringer, der udløses ved stimulation af acinuscellen ved dannelsen af primært spyt (9).

REGULERING AF SPYTSEKRETIONEN

Spytsekretionen kontrolleres primært af det autonome nervesystem og således både af det parasympatiske og sympatiske nervesystem. De ubetingede og betingede reflekser, der aktiverer og regulerer spytsekretionen, indeholder en afferent sensorisk del og en efferent sensorisk del (Fig 2). Ubetingede reflekser udløses ved tygning via aktivering af mekanoreceptorer i parodontalligamentet og ved smagssansning via aktivering af kemoreceptorer i smagsløg på tungen, epiglottis og svælget. De afferente sensoriske stimuli formidles videre til "salivationscentret" (som er kerneområder for parasympatisk aktivering af spytsekretionen, *nuclei salivatorii inferiores et superiores*) i medulla oblongata via nervus (n.) trigeminus og for smagssansning via n. facialis (*chorda tympani*), n. glossopharyngeus og n. vagus. Ubetingede reflekser kan også udløses ved aktivering af proprioceptorer fx i tyggemusklene og nociceptorer i mundslimhinden. Desuden kan kvalme, opkastning og gastritis aktivere strækreceptorer i ventriklen og via n. vagus, der formidler de afferente sensoriske signaler, føre til aktivering af spytkirtlerne og dermed øget spytsekretion (10).

De betingede reflekser er tillærte, som demonstreret i Pavlovs klassiske eksperiment med hunde, og kan udløses ved lugte-, syns- og lydindtryk samt tanker om mad. Betydningen af disse betingede reflekser er dog vanskelig at dokumentere for mennesker. Ud over at modtage impulser via reflekser modtager "salivationscentret" (*nuclei salivatorii inferiores et superiores*) også impulser fra overordnede centre i hjernen, bl.a. hypothalamus og det limbiske system, som enten hæmmer eller ►

Spytkirtlernes opbygning

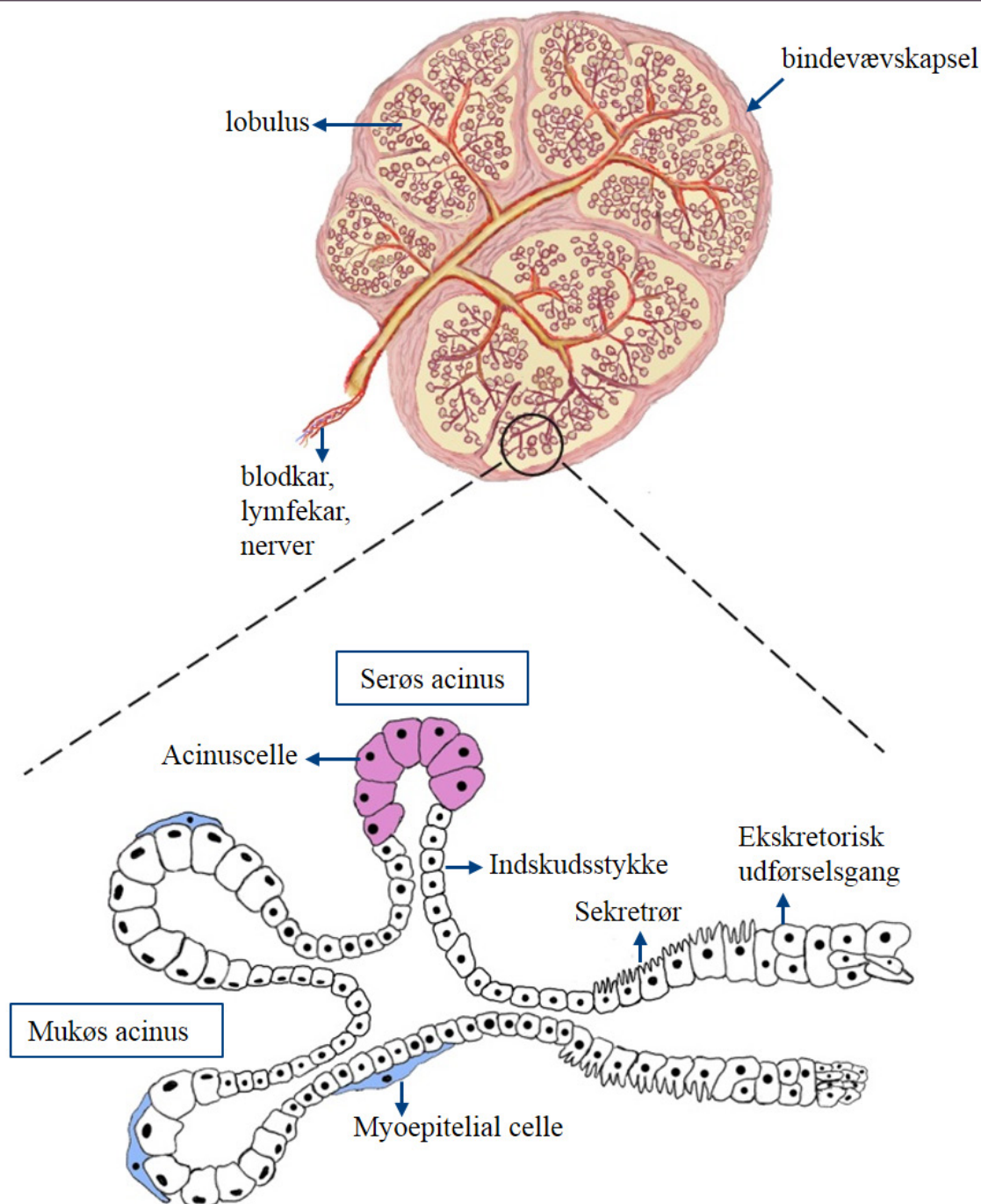


Fig. 1. Skematisk illustration af en stor spytkirtel, gl. submandibularis (øverste billede) samt et forstørret udsnit af kirtelvævet (nederste billede), der viser blandede sekretoriske endestykker (acini) bestående af hhv. serøse (lyserøde) og mukøse (hvide) acinusceller. De store spytkirtler er omgivet af en bindevævs-kapsel, som strækker sig ind i kirtlen og opdeler den i mindre enheder kaldet lobuli. I bindevævet ses store blodkar, lymfekar og nerver. Et acinus er opbygget af acinusceller centreret omkring et lumen, som står i forbindelse med udførselsgangsystemet, dvs. indskudsstykke, sekretrør og ekskretorisk udførselsgang, hvorigennem spytet transporteres til mundhulen. De stjerneformede myoepiteliale celler (blå) omgiver acinus og indskudsstykket.

Fig. 1. The figure shows a schematic illustration of a major salivary gland, submandibular gland (upper image), and a magnified section of the glandular tissue (lower image) demonstrating mixed acini, consisting of both serous (pink) and mucous (white) acinar cells. The gland is enclosed by a connective tissue capsule, which extends into the gland to divide it into smaller units called lobules. The connective tissue comprises larger blood vessels, lymphatic vessels, and nerves that supply the gland. An acinus is formed by acinar cells arranged around a central lumen, which connects to a series of ducts; intercalated ducts, striated ducts, and excretory ducts through which saliva is transported to the oral cavity. The star-shaped myoepithelial cells (blue) are located around the acinus and intercalated duct.

fremmer spytsekretionen. Nervøsitet, angst og depression kan således hæmme spytsekretionen, mens opstemthed og mani kan have den modsatte effekt (11,12).

De efferente sekretoriske signaler sendes via parasympatiske og sympatiske nerver videre til spytkirtlerne. De præganglionære parasympatiske nervefibre danner synapser i ganglier nær spytkirtlerne (Fig 2). Parasympatiske, sekretoriske, nervefibre løber fra nucleus salivatorius inferior via n. glossopharyngeus (9. hjernenerve) til ganglion oticum, hvor der sker en omkobling, og herefter løber de via n. auriculotemporalis videre til gl. parotidea. Parasympatiske, sekretoriske nervefibre fra nucleus salivatorius superior løber via n. facialis (7. hjernenerve), videre gennem chorda tympani og derefter via n. lingualis til ganglion submandibulare, hvor de omkobles. De postganglionære parasympatiske nervefibre aktiverer både gl. submandibularis og gl. sublingualis (12,13). Præganglionære sympatiske nervefibre udspringer fra de øvre thorakale segmenter af rygmarven og forløber via korte nervefibre til det øvre cervikale ganglion cervicale i den sympatiske grænsestræng (truncus sympaticus), hvor de danner synapser. Dernæst følger de lange postganglionære sympatiske nervefibre blodkarrene (dvs. arteria (a.)

klinisk relevans

Det er vigtigt for tandlæger at have kendskab til spytkirtlernes normale struktur og funktion samt spyttets rolle i at opretholde en sund mund. Dette kendskab er nødvendigt for at kunne forstå afvigelser, herunder spytkirteldysfunktion, som kan opstå ved sygdom eller som følge af forskellige former for behandling. Det er også vigtigt i forbindelse med vurdering af, om patienten skal henvises til videre udredning og i forbindelse med behandling og forebyggelse.

carotis externa, a. facialis, a. lingualis, a. submentalialis og a. sublingualis) ud til spytkirtlerne (12,13) (Fig. 2).

Spytsekretionen igangsættes ved aktivering af muskarine kolinerge og adrenerge ($\alpha 1$ - og $\beta 1$ -) receptorer på acinuscellernes overflade (Fig. 3). Det parasympatiske og sympatiske nervesystem arbejder i synergi i relation til aktivering af spytkirtelcellerne og deler intracellulære signalveje (dannelse ►

Regulering af spytsekretionen

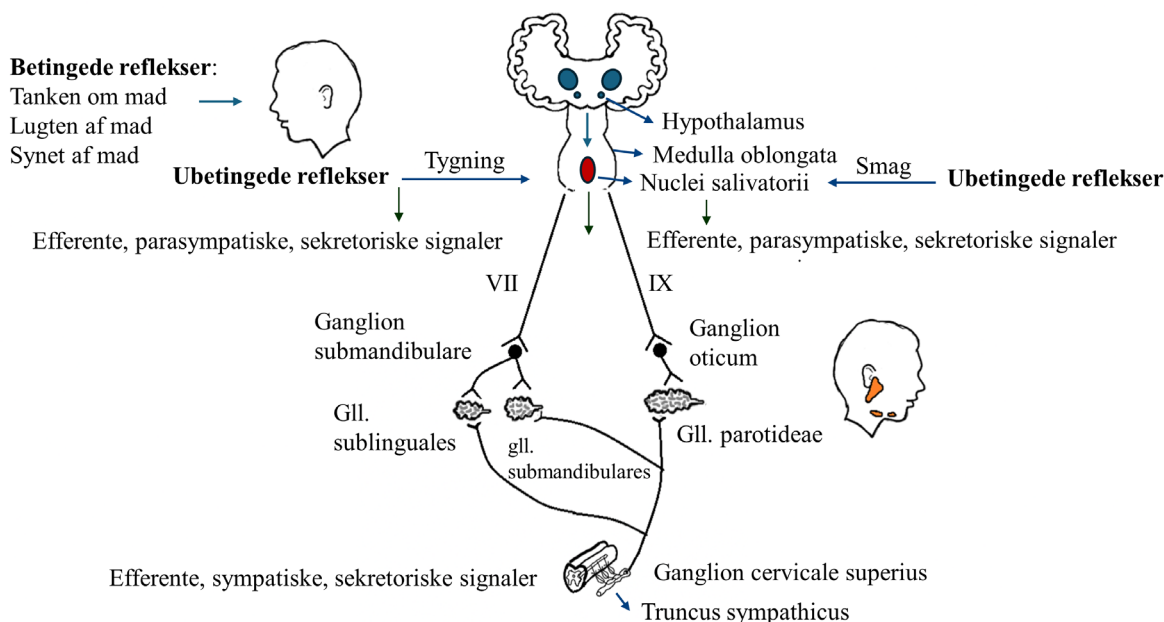


Fig. 2. Skematisk illustration af den autonome regulering af spytsekretion. Afferente sensoriske signaler, herunder ubetingede reflekser (tygning, smag) og betingede reflekser (lugt, syn og tanke om mad), integreres i nuclei salivatorii i medulla oblongata. Parasympatiske efferente sekretoriske signaler udgår fra nucleus salivatorius superior og løber via n. facialis (VII) til ganglion submandibulare, hvor de omkobles, før de innervierer gll. submandibulares og gll. sublinguales. Signaler fra nucleus salivatorius inferior løber via n. glossopharyngeus (IX) til ganglion oticum og herfra videre til gll. parotidea. Sympatiske efferente signaler til spytkirtlerne udgår fra de øvre thorakale segmenter af medulla spinalis og omkobles i ganglion cervicale superius i truncus sympathicus.

Fig. 2. Schematic illustration of the autonomic regulation of salivary secretion. Afferent sensory signals, including unconditioned reflexes (mastication, taste) and conditioned reflexes (smell, sight, and thought of food), are integrated in the salivatory nuclei of the medulla oblongata. Parasympathetic efferent secretory signals arise from the superior salivatory nucleus and travel via the facial nerve (VII) to the submandibular ganglion, where they synapse before innervating the submandibular and sublingual glands. Signals from the inferior salivatory nucleus travel via the glossopharyngeal nerve (IX) to the otic ganglion, and from there innervate the parotid gland. Sympathetic efferent secretory signals to the salivary glands originate from the upper thoracic spinal cord and synapse in the superior cervical ganglion of the sympathetic trunk.

af cyklisk adenosin 3',5'-monofosfat (cAMP) og aktivering af proteinkinase A samt dannelse af inositol 1,4,5-trifosfat (IP₃) og frigivelse af intracellulært calcium) samt nitrogenoxid (NO) (11-14). De postganglionære parasympatiske nervefibre frigiver acetylcholin, som aktiverer muskarine kolinerge receptorer (hovedsageligt M₃-receptorer) og vasoaktivt intestinalt peptid (VIP), som binder sig til VIP-receptorer. Det medfører udskillelse af spyt med et højt vand- og proteinindhold (dog ikke glykoproteiner). De postganglionære sympatiske nervefibre frigiver noradrenalin, som aktiverer henholdsvis α_1 - og β_1 -adrenerge receptorer, hvilket fører til udskillelse af et mere sparsomt spyt med et højt protein og glykoproteinindhold (Fig. 3). Blokering af én receptortype forstyrrer ikke blot dens direkte respons, men også den synergistiske effekt af de øvrige. Spytksekretionen kan også igangsættes og forstærkes ved aktivering af såkaldte

non-adrenerge, non-kolinerge neuropeptider (fx VIP, NO, calcitonin gen-relateret peptid (CGRP) og substans P) (14, 15). Disse neuropeptider kan interagere synergistisk med hinanden og med neurotransmittere (acetylcholin og noradrenalin) (14,15).

DANNELSE AF PRIMÆRT SPYT

Binding af acetylcholin til muskarine receptorer og noradrenalin til adrenerge receptorer udløser aktivering af cellemembranernes inositolfosfatmetabolisme (Fig. 3). Det fører til dannelse af de intracellulære budbringere (IP₃) og diacylglycerol (DAG). IP₃ udløser frigivelse af calcium (Ca²⁺) fra intracellulære calciumdepoter. Det resulterer i en markant stigning i den intracellulære Ca²⁺ koncentration, som fører til samtidig åbning af calciumafhængige kalium (K⁺)- og klorid (Cl⁻)-kanaler, hvilket medfører transport af K⁺ ud af cellen til interstitiet og transport

Spytdannelsen

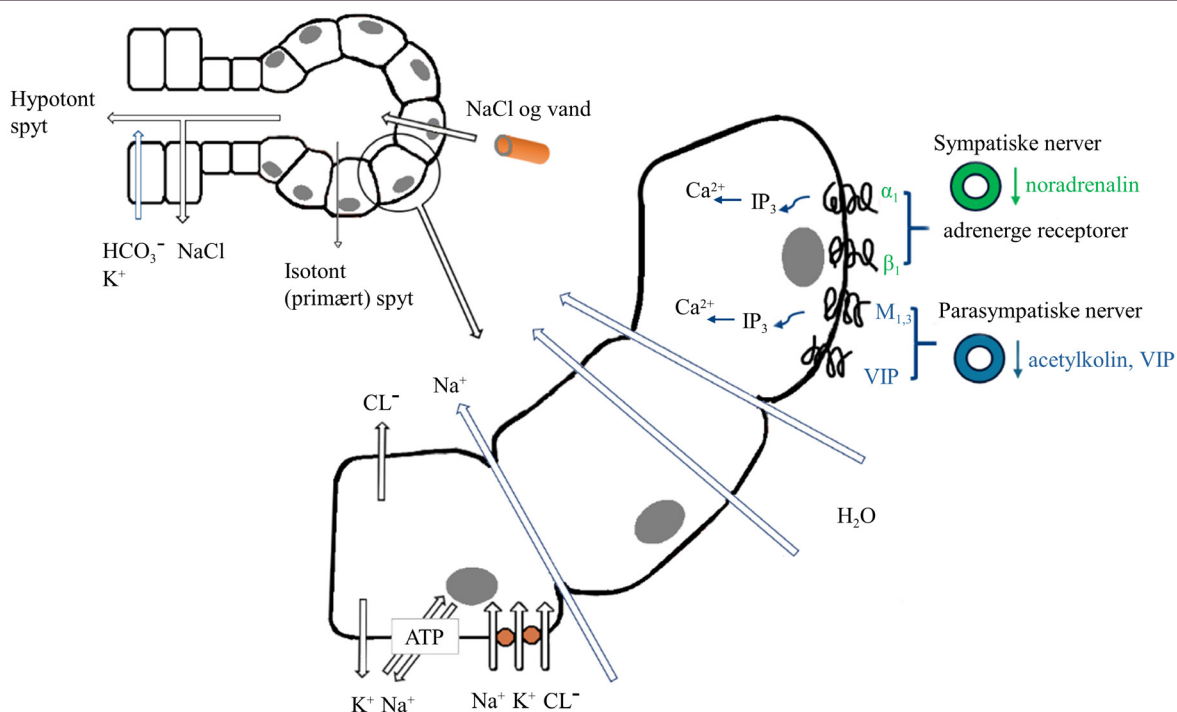


Fig. 3. Schematisk illustration af den intracellulære signalvej involveret i dannelsen af primært spyt (højre) og den efterfølgende modifikation til hypotont spyt (venstre). Ved aktivering af det parasympatiske nervesystem frigives acetylcholin (og samtidigt VIP, vasoaktivt intestinalt peptid), som binder sig til muskarine kolinerge receptorer, og ved aktivering af det sympatiske nervesystem noradrenalin, som binder sig til adrenerge receptorer (α_1 og β_1) på acinuscellernes plasmamembran. Dette medfører aktivering af inositol-1,4,5-trisphosphat (IP₃), som resulterer i en stigning i den intracellulære Ca²⁺-koncentration. Det forhøjede Ca²⁺-niveau aktiverer calcium-afhængige K⁺- og Cl⁻-kanaler, hvilket udløser transport af K⁺ til interstitiet og Cl⁻ ind i lumen. Tabet af Cl⁻ skaber et lumen-negativt transepiteltiale, som driver en paracellulær transport af Na⁺ ind i lumen. Vand følger NaCl ved osmose gennem aquaporiner og *tight junctions* og derved dannes et primært spyt, som er isotont med plasma, dvs. med høj saltkoncentration. Under passagen gennem udførselsgangsystemet (venstre) reabsorberes Na⁺ og Cl⁻, men ikke vand, i sekretorrene, mens en vis mængde K⁺ og HCO₃⁻ secernerer, hvilket betyder, at det endelige spyt, der kommer ud i munden, er hypotont ift. plasma.

Fig. 3. Schematic illustration of the intracellular signaling pathway involved in the formation of primary saliva (right) and its subsequent modification into hypotonic saliva (left). Upon activation of the parasympathetic nervous system, acetylcholine (and simultaneously VIP, vasoactive intestinal peptide) is released and binds to muscarinic cholinergic receptors. Activation of the sympathetic nervous system releases noradrenaline, which binds to adrenergic receptors (α_1 and β_1) on the plasma membrane of acinar cells. This leads to the activation of inositol-1,4,5-trisphosphate (IP₃), resulting in an increase in intracellular Ca²⁺ concentration. The elevated Ca²⁺ level activates calcium-dependent K⁺ and Cl⁻ channels, triggering the transport of K⁺ into the interstitium and Cl⁻ into the lumen. The loss of Cl⁻ creates a lumen-negative transepithelial potential, which drives the paracellular transport of Na⁺ into the lumen. Water follows the NaCl by osmosis through aquaporins and tight junctions, thereby forming a primary saliva that is isotonic with plasma, i.e., with high salt concentration. During its passage through the ductal system, Na⁺ and Cl⁻ are reabsorbed in the secretory ducts, while water is not. Simultaneously, a portion of K⁺ and HCO₃⁻ is secreted, resulting in the final saliva released into the oral cavity being hypotonic relative to plasma.

af Cl^- ind i lumen på acinus. Tabet af Cl^- til lumen skaber et negativt transepitelt potentiale, som driver den paracellulære transport af natrium (Na^+) ind i lumen. Vand følger salt (NaCl) via osmose og bevæger sig gennem vandkanaler (aquaporiner) samt tætte celleforbindelser (*tight junctions*) ind i lumen. Det primære spyt er isotont i forhold til plasma og med elektrolytniveauer sv.t. dem, der ses i plasma. Efter stimulation genoprettes den intracellulære natriumkoncentration via aktivering af et koblet transportsystem, som udveksler ekstracellulært Na^+ med intracellulært hydrogen (H^+). Denne Na^+/H^+ -exchanger varetager hovedparten af den natriumoptagelse, der finder sted efter stimulation, og regulerer samtidigt den intracellulære pH. Den øgede natriumkoncentration stimulerer Na^+/K^+ -pumpen, som ved en energikrævende (ATP) proces aktivt pumper Na^+ ud af cellen og K^+ ind i cellen. Den præstimulatoriske, intracellulære kloridkoncentration genoprettes via $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -udveksling og/eller via $\text{Na}^+/\text{K}^+/2\text{Cl}^-$ co-transportsystemet, hvorved klorid transporteres ind i cellen. Endelig udvider cellen sig til oprindelig størrelse, når vand trænger ind i cellen via osmose, og cellen er klar til fornyet stimulation (3,9,10).

Ved aktivering af de adrenerge receptorer sker der også en syntese, proteinfornyelse og udskillelse af proteiner ved exocytose fra acinuscellen til primærspytet. Diacylglycerol (DAG) aktiverer således proteinkinase C, der igangsætter en kaskade af intracellulære reaktioner, som fører til frigørelse af proteiner via exocytose. Den β -adrenerge stimulation aktiverer enzymet adenylatcyklase, der medfører dannelsen af cyklisk AMP ud fra ATP. Den intracellulære cAMP aktiverer via proteinkinase A en kaskadereaktion, der også fører til udskillelse af proteiner ved exocytose (16,17).

Det er vist, at gastrointestinale hormoner som cholecystokin (CCK), gastrin og melatonin kan udløse proteinsekretion, men ikke vandsekretion, fra spytkirtler hos rotter (18,19) og mennesker (20,21). De store spytkirtler udtrykker CCK A- og B-receptorer og melatoninreceptorer (MT1 og MT2). I gl. parotidea er CCK A-receptorer hovedsageligt lokaliseret i acinuscellerne, mens type B-receptorer primært findes i epitelet i udførselsgangene, og melatonin 2-receptorer er mere jævnt fordelt (20,21). Niveauerne af CCK, gastrin og melatonin i blodet stiger ved fødeindtagelse, og via binding til receptorer på acinuscellerne udløser de proteinsekretion og -syntese (22,23).

MODIFICERING AF DET PRIMÆRE SPYT

Cellerne i udførselsgangen kontrolleres ligesom acinuscellerne af det parasympatiske og sympatiske nervesystem. Ductuscellerne er også under indflydelse af det antidiuretiske hormon aldosteron, som er et mineralokortikoid. I sekretoriet modificeres det primære spyt, idet der her sker en betragtelig reabsorption af Na^+ og Cl^- og en vis sekretion af K^+ og HCO_3^- . I modsætning til acinuscellerne er ductuscellerne relativt vandimpermeable, og derfor sker der ikke en reabsorption af vand. Det spyt, der secernerer til mundhulen, er således hypotont i forhold til plasma (16) (Fig. 3).

Na^+/K^+ -pumpen i den basolaterale membran på cellerne i sekretoriet transporterer Na^+ aktivt ud i interstitiet, hvilket driver Na^+ -reabsorptionen fra lumen via Na^+ -kanaler (ENaC) og Na^+/H^+ -udvekslingssystemet.

Dette balanceres af Cl^- -reabsorption gennem Cl^- -kanaler og $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ -udveksling, mens en vis mængde K^+ secernerer til lumen. Spytets elektrolytsammensætning afhænger af den hastighed, hvorved spytet dannes. Ved lave spytsekretionshastigheder som under hvile reabsorberes der mere natrium og klorid end ved stimulerede, høje spytsekretionshastigheder. Bikarbonatkoncentrationen og dermed pH øges også i takt med, at spytsekretionshastigheden øges (12).

HELSPYT

Helspyt er en blanding af sekret fra både de store og små spytkirtler samt mikroorganismer, afstødte orale epitelceller, madrester, gingivalvæske, blodceller og plasmaproteiner. De tre store, parrede spytkirtler bidrager med ca. 90 % af den samlede spytproduktion, mens de resterende ca. 10 % kommer fra de små spytkirtler. De små spytkirtler producerer en betydelig del af de proteiner, der findes i helspyt, især de lubrikerende spytproteiner. Raske personer har en gennemsnitlig daglig spytproduktion på 600 ml. Gll. submandibulære bidrager mest til spyt mængden under hvile og ved smagsstimulation, mens gll. parotidea bidrager mest ved tyggestimulation. Spyt består af 99 % vand og 1 % tørstof (organiske og uorganiske komponenter) og spiller en afgørende rolle i at beskytte tænder og mundslimhinden og har betydning for den initiale fordøjelse, tygning, synkning, smagsperception og tale (24).

De små spytkirtler bidrager med ca. 10 % af den samlede spyt mængde, men de spiller en væsentlig rolle i produktionen af mucin, som udgør omkring 70 % af de spytproteiner, der findes i helspyt.

SPYTTETS SAMMENSÆTNING OG FUNKTIONER

Der er indtil nu identificeret over 2.500 forskellige proteiner i helspyt ved hjælp af proteomanalyser (25). De 200 mest almindelige proteiner og peptider fra de store spytkirtler omfatter sure og basiske prolinrige proteiner (PRPs), α -amylase, muciner, cystatiner, histatiner, statherin og værtsforsvarspeptider. De resterende proteiner stammer fra de små kirtler og gingivalvæske, fx α -defensiner og bestanddele fra slimhindeekssudater (26). Proteinerne har forskellige egenskaber, og en del udviser multifunktionalitet, og de fleste virker i samspil (24,27) (Tabel 1).

Spyttets bufferkapacitet

Spyt spiller en central rolle i opretholdelsen af fysiologiske pH-værdier i mundhulen ved hjælp af dets bufferkapacitet og evne til at holde miljøet omkring tænderne overmættet med hensyn til calcium og fosfat. Spytets bufferkapacitet udgøres af bikarbonat-, fosfat- og proteinbuffersystemerne, som er essentielle for at opretholde tændernes integritet (28). Bikarbonatbuffersystemet bidrager mest til spytets samlede bufferkapacitet. Under ustimulerede forhold, hvor spytets pH er ca. 6, er bikarbonat ansvarligt for ca. 50 % af bufferkapaciteten, mens det er ansvarligt for ca. 90 % ved stimulerede og høje spytsekretionshastigheder. Da bikarbonatindholdet og pH varierer med spytsekretionshastigheden, kan spytets pH variere i normalområdet 6,0-7,5 (28). ▶

Spyttets funktioner

Rensende og lubrikerende	Vand, mukopolysakkarider (muciner) og glykosylerede prolinrige proteiner
Opretholde calcium-fosfat homøostase	Statheriner, cystatiner, histatiner, prolinrige proteiner
Bufferevne	Bikarbonat, fosfat, spytpoteiner og kulsyreanhydrase
Pellikeldannelse	Prolinrige proteiner, cystatiner, muciner, statheriner, histatiner og α -amylase
Antimikrobiel (antibakteriel, -viral og -fungal) funktion	Immunoglobuliner (IgA), defensiner, peroxidaser, lysozym, laktoferrin, muciner, prolinrige proteiner, histatiner og cystatiner
Sårheling	Epithelial, endothelial og nerve growth factors og secretory leukocyte protease inhibitor (SLPI)
Initial fordøjelse	Vand, muciner, α-amylase og lipase
Smagsperception	Vand, gustin, zink, bikarbonat, basiske prolinrige proteiner

Tabel 1. Spyttets funktioner og de relaterede komponenter.

Table 1. Functions of saliva and related salivary components.

Fosfatbuffersystemet bidrager med ca. 50 % til bufferkapaciteten i ustimuleret spyt og mest effektivt ved pH omkring 6,8. Når spytskretionshastigheden øges, falder fosfatkoncentrationen, mens bikarbonatkoncentrationen stiger markant, hvilket resulterer i et reduceret bidrag fra fosfatbuffersystemet i stimuleret spyt (28).

Proteinbuffersystemet bestående af bl.a. muciner, statheriner og prolinrige proteiner yder det største bidrag til bufferkapaciteten ved pH under 5. Proteiners bufferkapacitet afgøres af amin (NH_3)- og carboxyl (COOH)-grupperes evne til at afgive eller optage hydrogenioner, hvilket afhænger af den omgivende pH i forhold til deres isoelektriske punkt. Denne dynamiske regulering hjælper med at stabilisere udsving i pH og opretholde oral homøostase (28). Når pH falder under 5,5 også kaldet den "kritiske pH", kan der opstå demineralisering af tandemaljen. Den kritiske pH varierer dog, idet et overmættet miljø omkring tænderne med calciumfosfatsalte kan forhindre eller begrænse udfældningen af hydroxyapatit (29).

Oral clearance

En af spyttets vigtigste funktioner er at rense tænder og mundslimhinden. Oral clearance er udtryk for spyttets evne til at fortynde og bortskylle føderester, mikroorganismer og syrer fra mundhulen. Denne proces er afhængig af spytskretionshastigheden og synkefrekvensen. Den orale clearance er mest effektiv ved høje spytskretionshastigheder, hvor synkefrekvensen også er øget (30). Ved nedsat spytskretion tager

elimineringen af føderester, mikroorganismer og syrer længere tid, hvilket øger risikoen for at udvikle caries og tanderosion. Spytskretionshastigheden og dermed den orale clearance er også afgørende for opretholdelsen af et hydroxyapatit-overmættet miljø omkring tænderne (31). Den orale clearance forringes markant ved ustimuleret spytskretionshastighed på $\leq 0,2$ ml/min. Hos raske personer elimineres ca. 90 % af de Gram-negative bakterier fra mundhulen ved hjælp af normal spytskretion og oral clearance, som er en tidsafhængig proces (32). Spytskretionshastigheden spiller en central rolle for, hvor hurtigt og effektivt bakterier elimineres (32). Personer med nedsat spytskretion som følge af medicin eller autoimmune sygdomme som Sjögrens sygdom har ofte forringet oral clearance (31). Desuden er nedsat oral clearance hos ældre ofte forbundet med en ubalance i den orale mikrobiota og lungeinfektioner (33,34).

Spytproteiner og pellikeldannelse

Flere spytpoteiner indgår i dannelsen af den beskyttende film, der lægger sig på tændernes overflade og på mundslimhinden. I tandpelliklen indgår bl.a. prolinrige proteiner, statherin, histatiner, cystatiner, muciner og α -amylase. Den mukosale pellikel består primært af spytmuciner (MUC5B og MUC7), membran-associerede epitelmuciner (MUC1), sekretorisk IgA, cystatiner, α -amylase og kulsyreanhydrase IV. Muciner virker ikke blot lubrikerende, men kan også hindre mikrobiel adhæsion og invasion ved at binde mikroorganismer, der efterfølgende synkes sammen med muciner (27).

Antimikrobielle faktorer

Helspyt indeholder to hovedtyper af immunoglobuliner: sekretorisk IgA og IgG. IgA dannes af plasmaceller omkring spytkirtelvævet og transporteres til spytkirtelcellerne, som danner en sekretorisk komponent, der bindes til plasma IgA. Immunoglobulinet kaldes nu for sekretorisk IgA og udskilles til spyttet. Sekretorisk IgA hæmmer mikrobiel vækst og kolonisering ved agglutination (i synergi med muciner) og spiller en rolle i den mukosale immunitet. IgG stammer primært fra blodet, der kommer ind i spyttet via gingivalvæsken. Cystatin er et protein, der hæmmer bakterielle proteaser og beskytter mundslimhinden mod nedbrydning af bakterielle enzymer. Histatin er et positivt ladet peptid, som har både antibakterielle og antifungale egenskaber (24,27). Lysozym er et antibakterielt enzym, der nedbryder peptidoglykanlaget i Gram-positive bakteriers cellevæg. Det hæmmer bakterier ved agglutination og interaktion med andre antimikrobielle komponenter som laktoferrin og immunoglobuliner. Peroxidaser i spyt, herunder laktoperoxidase, katalyserer iltningen af thiocyanat (SCN^-) til hypothiocyanit (OSCN^-), som virker bakteriostatisk ved at hæmme bakteriers stofskifteprocesser. Peroxidasesystemet i spyt spiller en afgørende rolle i opretholdelsen af en balanceret oral mikrobiota (24,27).

Vækstfaktorer i spyt

Spyt indeholder en række vækstfaktorer, herunder *epidermal growth factor* (EGF), *vascular endothelial growth factor* (VEGF) og *nerve growth factor* (NGF), som produceres i ductusepitelet

og udskilles til spyttet i udførselsgangen. EGF er vigtig for sårheling i munden, epitelcellernes proliferation og fornyelse af tungepapillerne, mens NGF er væsentlig for udviklingen af bl.a. sympatiske nerver (24,35).

SPYTET OG DEN INITIALE FORDØJELSE

Fra de serøse acinusceller i gl. parotidea og de små lingvale spytkirtler udskilles henholdsvis α -amylase og lipase. Alfa-amylase bidrager til den initiale fordøjelse ved at nedbryde stivelse til maltose i mundhulen (25). Det er aktivt ved en pH over 6 og inaktiveres i ventriklen. Lipase nedbryder triglycerider til lipider og frie fedtsyrer. Den initiale nedbrydning af stivelse og triglycerider fremmer smagsperceptionen af sødt

og fedt. Spyttet fungerer desuden som et opløsningsmiddel for smagssubstanser til mindre molekyler, der kan diffundere til smagsreceptorer i smagsløg, som hovedsagelig findes i tungepapillerne (36). Fordøjelsen af stivelse og fedt i mundhulen kan have betydning for patienter med cystisk fibrose og eksokrin pancreasinsufficiens og dermed manglende pancreasamylase- og lipaseaktivitet (37). Spyttets indhold af bikarbonat-ioner reducerer koncentrationen af frie hydrogenioner, hvilket påvirker den sure smagsperception, mens prolinrige proteiner kan påvirke den bitre smagsperception (38).♦

TAK

Tolga Aras takkes for hjælp for udarbejdelse af figurerne.

ABSTRACT (ENGLISH)

THE STRUCTURE OF THE SALIVARY GLANDS AND THE FUNCTIONS OF SALIVA

This article provides a brief overview of the anatomical structure of the salivary glands, the regulation of saliva secretion, and the process of saliva formation, as well as the importance of saliva in maintaining healthy oral conditions and orofacial functions. The salivary glands are divided into the major paired salivary glands; the parotid, submandibular, and sublingual glands, and the numerous minor salivary glands located submucosally in the oral mucosa. The salivary glands are composed of secretory end pieces (acini) with associated ducts. Salivary glands consisting of serous acini produce a watery secretion, whereas those made up of mucous acini produce a thick, viscous secretion. Glands containing both serous and mucous acini

produce a mixed secretion, the consistency of which depends in part on the mucin content. Saliva secretion is regulated by the autonomic nervous system via reflexes that are primarily triggered by chewing and taste perception, but also by impulses from higher brain centers. Saliva formation is initiated by the binding of neurotransmitter substances to receptors on the surface membrane of salivary gland cells. Gastrointestinal hormones can also influence saliva production. The primary saliva is formed by the acinar cells and modified in the ducts. This means that the final saliva secreted into the oral cavity is hypotonic compared to plasma. The main function of saliva is to protect the teeth and mucous membranes, but it also plays a role in the initial digestion, taste perception, chewing, formation of the food bolus, swallowing, and facilitates the ability to speak.

LITTERATUR

1. Jensen AB, Pedersen AM, Nauntofte B. Saliva. In: Miles TS, Nauntofte B, Svensson P, eds. *Clinical Oral Physiology*. Copenhagen: Quintessence Publishing Co Ltd., 2004;17-51.
2. Pringle S, Bikker FJ, Vogel W et al. Immunohistological profiling confirms salivary gland-like nature of the tubarial glands and suggests closest resemblance to the palatal salivary glands. *Radiother Oncol* 2023;187:109845.
3. Yamashina S, Tamaki H, Katsumata O. The serous demilune of rat sublingual gland is an artificial structure produced by conventional fixation. *Arch Histol Cytol* 1999;62:347-54.
4. Hand AR, Pathmanathan D, Field RB. Morphological features of the minor salivary glands. *Arch Oral Biol* 1999;44 Suppl 1:S3-10.
5. Pringle S, Van Os R, Coppes RP. Concise review: adult salivary gland stem cells and a potential therapy for xerostomia. *Stem Cells* 2013;31:613-9.
6. Swid MA, Li L, Drahnak EM et al. Updated salivary gland immunohistochemistry: a review. *Arch Pathol Lab Med* 2023;147:1383-9.
7. Jensen SB, Dynesen AW, Pedersen AML. Xerostomi og nedsat spytssekretion: demografiske aspekter og årsager. *Tandlægebladet* 2011;115:366-73.
8. Ogawa Y. Immunocytochemistry of myoepithelial cells in the salivary glands. *Prog Histochem Cytochem* 2003;38:343-426.
9. Sarosiek J, Rourk RM, Piascik R et al. The effect of esophageal mechanical and chemical stimuli on salivary mucin secretion in healthy individuals. *Am J Med Sci* 1994;308:23-31.
10. Emmelin N. Nervous control of mammalian salivary glands. *Philos Trans R Soc Lond B Biol Sci* 1981;296:27-35.
11. Garrett JR, Ekstrom J, Anderson LC. Glandular mechanisms of salivary secretion. *S. Karger AG* 1998;226-8.
12. Matsuo R, Morimoto T, Kang Y. Neural activity of the superior salivatory nucleus in rats. *Eur J Morphol* 1998;36 Suppl:203-7.
13. Pedersen AM, Dissing S, Fahrenkrug J et al. Innervation pattern and Ca^{2+} signalling in labial salivary glands of healthy individuals and patients with primary Sjögren's syndrome (pSS). *J Oral Pathol Med* 2000;29:97-109.
14. Pedersen AML, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary secretion in health and disease. *J Oral Rehabil* 2018;45:730-46.
15. Ekström J, Asztély A, Tobin G. Parasympathetic non-adrenergic, non-cholinergic mechanisms in salivary glands and their role in

- reflex secretion. *Eur J Morphol* 1998;36 Suppl:208-12.
16. Novak I. Cellular mechanisms of salivary gland secretion. *Advanced Comparative and Environmental Physiology*. Berlin, Heidelberg: Springer Berlin Heidelberg, 1993;15:1-43.
17. Proctor GB. Secretory protein synthesis and constitutive (vesicular) secretion by salivary glands. In: Garrett JR, Ekström J, Anderson LC, eds. *Glandular Mechanisms of Salivary Secretion*. S.Karger AG, 1998;10:73-88.
18. Aras HC, Ekström J. Cholecystokinin- and gastrin-induced protein and amylase secretion from the parotid gland of the anaesthetized rat. *Regul Pept* 2006;134:89-96.
19. Aras HC, Ekström J. Melatonin-evoked in vivo secretion of protein and amylase from the parotid gland of the anaesthetized rat. *J Pineal Res* 2008;45:413-21.
20. Isola M, Ekström J, Diana M et al. Subcellular distribution of melatonin receptors in human parotid glands. *J Anat* 2013;223:519-24.
21. Loy F, Diana M, Isola R et al. Morphological evidence that pentagastrin regulates secretion in the human parotid gland. *J Anat* 2012;220:447-53.
22. Aras HC, Ekström J. Pentagastrin-induced protein synthesis in the parotid gland of the anaesthetized rat, and its dependence on CCK-A and -B receptors and nitric oxide generation. *Exp Physiol* 2006;91:673-9.
23. Aras HC, Godoy T, Ekstrom J. Melatonin-induced protein synthesis in the rat parotid gland. *J Physiol Pharmacol* 2011;62:95-9.
24. Dawes C, Pedersen AML, Villa A et al. The functions of human saliva: a review sponsored by the World Workshop on Oral Medicine VI. *Arch Oral Biol* 2015;60:863-74.
25. Bandhakavi S, Stone MD, Onsongo G et al. A dynamic range compression and three-dimensional peptide fractionation analysis platform expands proteome coverage and the diagnostic potential of whole saliva. *J Proteome Res* 2009;8:5590-600.
26. Siqueira WL, Salih E, Wan DL et al. Proteome of human minor salivary gland secretion. *J Dent Res* 2008;87:445-50.
27. Lyng Pedersen AM, Belström D. The role of natural salivary defences in maintaining a healthy oral microbiota. *J Dent* 2019;80 Suppl 1:S3-12.
28. Bardow A, Moe D, Nyvad B et al. The buffer capacity and buffer systems of human whole saliva measured without loss of CO₂. *Arch Oral Biol* 2000;45:1-12.
29. Dawes C. What is the critical pH and why does a tooth dissolve in acid? *J Can Dent Assoc* 2003;69:722-4.
30. Lagerlöf F, Oliveby A, Ekstrand J. Physiological factors influencing salivary clearance of sugar and fluoride. *J Dent Res* 1987;66:430-5.
31. Bashir E, Lagerlöf F. Effect of citric acid clearance on the saturation with respect to hydroxyapatite in saliva. *Caries Res* 1996;30:213-7.
32. Laforce FM, Hopkins J, Trow R et al. Human oral defenses against gram-negative rods. *Am Rev Respir Dis* 1976;114:929-35.
33. Ayars GH, Altman LC, Fretwell MD. Effect of decreased salivation and pH on the adherence of *Klebsiella* species to human buccal epithelial cells. *Infect Immun* 1982;38:179-82.
34. Palmer LB, Albulak K, Fields S et al. Oral clearance and pathogenic oropharyngeal colonization in the elderly. *Am J Respir Crit Care Med* 2001;164:464-8.
35. Taichman NS, Cruchley AT, Fletcher LM et al. Vascular endothelial growth factor in normal human salivary glands and saliva: a possible role in the maintenance of mucosal homeostasis. *Lab Invest* 1998;78:869-75.
36. Hamosh M, Burns WA. Lipolytic activity of human lingual glands (Ebner). *Lab Invest* 1977;37:603-8.
37. Fredrikzon B, Hernell O, Bläckberg L. Lingual lipase. Its role in lipid digestion in infants with low birthweight and/or pancreatic insufficiency. *Acta Paediatr Scand Supp* 1982;296:75-80.
38. Pedersen A, Sørensen CE, Proctor GB et al. Salivary functions in mastication, taste and textural perception, swallowing and initial digestion. *Oral Dis* 2018;24:1399-1416.