

Salivationens reglering

Jörgen Ekström

■ ■ ■ Till skillnad från många andra digestionskörtlar styrs salivkörtlarnas omedelbara funktioner av nervösa mekanismer, detta kanske med tanke på födans korta tid i munhålan. En mängd olika reflexer, framför allt utlösta från munhålan, initierar sekretionen. Centrala nervsystemet förstärker respektive hämmar reflexbågen. Både sympatikus och parasympatikus utlöser sekretion, och tillsammans är de synergister. Parasympatisk aktivitet mångfaldigar dessutom körtelns blodflöde. Sekretion av vätska och protein är en aktiv process. Proteiner secernerar via olika vägar. Acinus primärsaliv modifieras i gångarna. Gångcellerna innehåller en mängd biologiskt aktiva substanser. Dessutom når lumen av sekretoriskt immunglobulin A och, under vissa omständigheter, glukos. Salivutflödet befrämjas av de myoepiteliala cellernas kontraktion. Körtelcellerna är försedda med samma receptorer som övriga organ som styrs av det autonoma nervsystemet. Vid sidan om den klassiska kolinerga och adrenerga transmissionen finns också peptiderga och nitrerga transmissionsmekanismer. Autonoma nervsystemet utövar också en långsiktig reglering av körtlarna, bland annat av betydelse för deras storlek och därmed prestanda. Det faktum att salivkörtlarna är effektorer i ett generellt nervöst reglersystem gör dem till måltavlor för en mängd läkemedel.

Nyckelord: reflektorisk sekretion, autonoma nerver och receptorer, blodflöde, vätske- och proteinsekretion, myoepitelial kontraktion, immunglobulin A, farmakologisk intervention.

Författare

Jörgen Ekström, professor, med dr. Avdelningen för farmakologi, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Göteborgs universitet, Göteborg.

Salivsekretionen är en aktiv, energikrävande process. En liten spontan sekretion, oberoende av yttre påverkan, ses hos alla djurslag. Den körteltyp som står för den spontana sekretionen varierar. Hos människa är det de små körtlarna, spridda i munhålets epitel. Salivsekretion utöver den spontana, från vilosekretion till maximalsekretion, är utlöst av impulser i det autonoma nervsystemet som svar på stimuli framför allt från munhålan. Hormoner orsakar inte någon sekretion från salivkörtlarna, detta i motsats till många andra körtlar i digestionskanalen. Långsiktiga hormonella förändringar, som vid graviditet och menopaus, ökar respektive sänker emellertid salivkörtlarnas sekretionsprestanda och påverkar salivens sammansättning.

Historik

De stora salivkörtlarna är klassiska neurobiologiska modellorgan. Fysiologins pionjärer använde sig ofta av salivkörtlarna i sina djurförsök. Körtlarnas ytliga läge med möjlighet att tämligen lätt kanylera utförsången, avleda blodflödet och framprepamera nerverna gjorde dem till utmärkta studieobjekt, inte minst i en tid då anaestesi var bristfällig.

År 1850 visade Carl Ludwig att särskilda nerver med sekretorisk effekt existerade. Vid elektrisk stimulering av den parasympatiska körtelnerven utöstes en riklig salivation. Han såg senare att sympatisk nervstimulering också orsakade salivsekretion, om än i betydligt mindre grad. Claude Bernard fann att parasympatisk nervaktivitet ökade körtelns blodgenomflöde dramatiskt och därmed var de kärldilaterande nerverna upptäckta. Rudolf Heidenhain gjorde det märkliga fyndet att den parasympatiskt utlösta salivsekretionen uteblev i närvaro av atropin medan blodflödesökningen kvarstod. Vi finner här den första rapporten om ett parasympatiskt nervutlöst svar som ej blockeras med atropin; det skulle senare bli ett viktigt fynd i diskussionen om mekanismer för överföring av nervimpulsen till effektororganen och ge upphov till mycket experimenterande (och mången kontrovers) ända in i våra dagar. Under denna period visas också salivkörtlarnas myoepiteliala celler stå under nervöst inflytande, och deras kontraktion öka trycket i gångsystemet.

John Newport Langley beskrev pilokarpinets sekretoriska effekt på salivkörtlar, studerade därpå efter den nervösa regleringen av körtlarnas sekretion och blodflöde, och fann bland annat att samtidig stimulering av körtelns kraniala och sympatiska nerver gav förstärkta sekretoriska svar. Hans mångåriga farmakologiska analyser av de nervutlösta körtelsvaren ledde vidare till studier av andra visceral organ, och innan århundradet var till

ända hade han myntat begreppet autonoma nervsystemet och indelat det i det sympatiska (torakolumbala) nervsystemet och det parasympatiska (kranio-sakrala) nervsystemet. Bernard hade droppat vinäger på försöksdjurets tunga och funnit en reflexmässigt utlöst salivsekretion och blodflödesökning. Ivan Petrovitch Pavlov övertog intresset för reflexstudier och framhöll att salivsekretionen både vad beträffande volym och komposition anpassade sig på ett till synes ändamålsenligt sätt till olika afferenta stimuli. Salivsekretionen kom därefter att spela en avgörande roll i hans välkända hundförsök över förvärvade (betingade) reflexer.

Reflexstimulering

Vilosekretionen domineras av de små körtlarna och underhålls av reflexer utlösta på grund av torra munslemhinnor och tungans rörelser över slemhinnorna. Sekretet är till övervägande delen muköst och bildar en film över de orala strukturerna. Åtandet orsakar ett rikligt ”vattnigt” salivflöde från parotis- och submandibulariskörtlarna som svar på aktivering av ett stort antal sensoriska receptorer.

Den smakulösta reflexen svarar för den livligaste sekretionen, och citronsyra är ett välkänt stimulus för att åstadkomma maximala sekretoriska vätskesvar. Den tuggutlösta sekretionsreflexen beror framför allt på sträckningar i parodontalligamentens så kallade mekanoreceptorer men också på belastning av den gingivala mukosans mekanoreceptorer, det sistnämnda illustrerat av det faktum att tuggning även leder till salivsekretion hos tandlösa patienter försedda med proteser. En genuint luktutlöst reflex får submandibulariskörteln att secernera som svar på vålluktande matdofter. Parotiskörteln reagerar däremot inte. Båda körtlarna secernerar emellertid som svar på stickande luktförnimmelser, orsakade av exempelvis syror. Här är det retningen av trigeminala ”irritant”-receptorer i näslemhinnan, skilda från luktreceptorerna, som initierar reflexen. Ibland upplever vi födan eller drycken som alltför varm, och stimuleringen av temperaturreceptorerna blir också en länk till ökad salivation. Aktivering av orala smärtreceptorer bidrar till salivationen, exempelvis vid aftösa sår eller retning av pulpan. Stundom aktiveras esofageala salivationsreflexer: vid sväljningssvårigheter, som alkalasi, då mat blir stående i esofagus och tänjer väggen; och vid gastro-esofageal syrareflux i kombination med esofagit. Ökad salivation är också en del av kräkreflexen. Det rikliga salivflödet som föregår själva kräkningen skyddar munhålan och esofagus från det sura maginnehållet som är i antågande. Trots

uttrycket ”det vattnas i munnen” så saknas faktiskt belegg för uppfattningen att åsyn av mat och tanke på mat ökar salivflödet; snarare är det så att man blir mer medveten om den saliv som finns i munhålan. Betingade reflexer är sannolikt av ringa eller ingen betydelse för vår salivation. Det är visserligen möjligt att etablera betingade salivationsreflexer hos människa i laboratoriemiljö men det sekretoriska svaret är litet och det reflexmässiga beteendet flyktigt.

Centrala nervsystemet – förstärkning och hämning

Det sensoriska inflödet når salivationscentrum i hjärnstammen varifrån de parasympatiska och sympatiska sekretoriska signalerna utgår. Salivationscentrum påverkas från subkortikala och kortikala regioner. Signaler från hypotalamus förstärker salivationsreflexen under måltiden medan sömn och feber hämmar utflödet av de sekretoriska impulserna. Ett annat exempel på central hämning av det sekretoriska impulsutflödet är muntorrheten vid rädsla och nervositet, vilket förtjänar en särskild kommentar.

En allmänt förekommande missuppfattning, mer än hundra år gammal, är den att reduktionen av salivflödet vid den emotionella stressen orsakas av sympatiska nerver med hämmande effekt på de sekretoriska cellerna; några inhibitoriska nerver

existerar emellertid inte. Missförståndet härrör från en experimentell situation där en stark elektrisk stimulering av den sympatiska nerven inte bara aktiverade de sympatiska sekretoriska nervtrådarna utan också de sympatiska vasikulära nervtrådarna och som följd av kärlkonstriktion, reduktion av körtelns blodgenomflöde. Till skillnad från de kärldilaterande parasympatiska nerverna utgår de kärlkonstringerande sympatiska nerverna inte ifrån salivationscentrum utan ifrån vasomotorcentrum och är en del av kroppens blodtrycksreglerande system. Endast under extrema förhållanden, som vid blodförluster, kan de tänkas hämma den parasympatiskt inducerade blodflödesökningen så till den grad att salivflödet påverkas.

Autonoma nerver

Läroböckerna i anatomi har sedan länge lärt ut de sympatiska och parasympatiska nervernas vägar till salivkörtlarna. Emellertid visar bland annat denerationsförsök att de verkliga förhållandena inte alltid är lika entydiga. Vid sidan om ”huvudvägen” finns uppenbarligen ”reservvägar”. De kan bli särskilt betydelsefulla om ”huvudvägen” skadas.

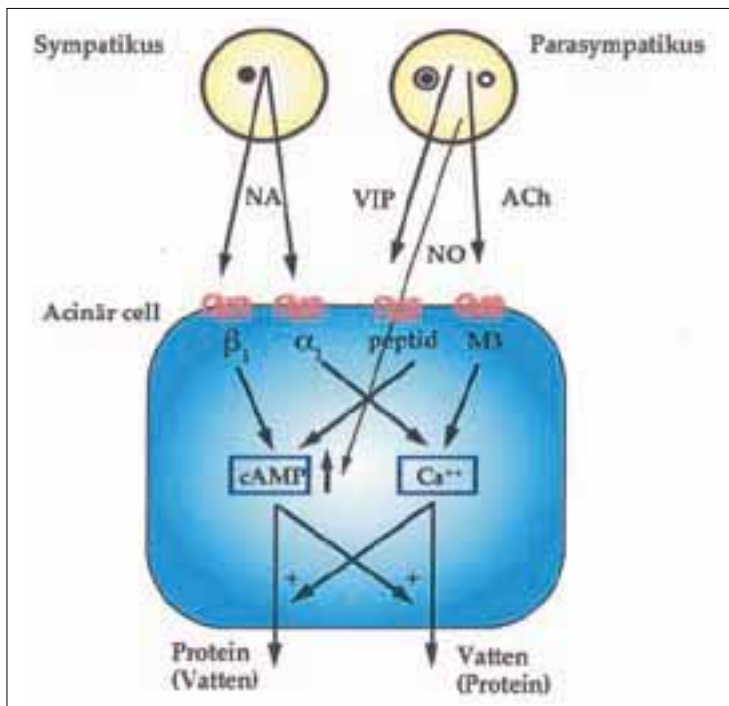
Parasympatiska nerver når såväl stora som små salivkörtlars parenkym. Den sympatiska innervationen varierar. Hos homo har de små körtlarnas parenkym ingen eller endast ringa sympatisk nervförsörjning. Salivkörtlarnas kärl är däremot rikligt innerverade av sympatiska nerver medan den parasympatiska innervationen är sparsammare.

Vi är vana vid att skildra effekterna av parasympatikus och sympatikus som varandras motsatser, och exemplen är många. Undantaget tycks utgöras av salivsekretionen, här samverkar de två systemen (fig 1).

Nya nervösa reglermekanismer

I början av 1980-talet revolutioneras synen på det autonoma nervsystemet. Det visar sig att de parasympatiska och sympatiska nerverna inte bara bombarderar sina effektororgan med transmittorer-na acetylkolin respektive noradrenalin utan också med ett antal så kallade co-transmittorer, flertalet av peptidnatur, så kallade neuropeptider. Dessa co-transmittorer har egeneffekter i varierande grad, ibland med lång duration, och de förstärker den klassiska ”huvudtransmittorns” verkan (fig 1).

En parasympatiskt nervutlöst effekt som slås ut av atropin tolkas som kolinerg och medieras av acetylkolin. Den tidigare omnämnda parasympatiskt inducerade ”atropinresistenta” kärldilata-tionen i salivkörtlarna tycks nu ha fått sin förklaring i frisättningen av co-transmittorn vasoaktiv intestinal peptid (VIP). VIP:s kärldilaterande effekt har



Figur 1. Autonom innervation av den acinära cellen med interagerande intracellulära aktiveringsvägar. Observera att den sympatiska innervationen är sparsam i människans små körtlar.

nyligen visat sig vara beroende av bildningen av kvävemonoxid (NO). Överaskande nog är NO ytterligare en parasympatisk transmittor. Som transmittor betraktad skiljer sig NO från övriga transmittorer: NO bildas vid behov, då nervimpulsen når nervändan, diffunderar genom nervcellmembranet ut i synapsen, därefter genom effektorcellens membran för att aktivera enzymet som bildar cykliskt guanosinmonofosfat (cGMP).

Eftersom uppfattningen genom åren varit att parasympatiskt utlöst salivation blockeras fullständigt med små doser atropin så har det, vad avser de sekretoriska cellerna, inte funnits någon anledning att leta efter andra parasympatiska transmissionsmekanismer vid sidan om den kolinerga. Tvärtemot den gängse åsikten visar det sig emellertid vid studiet av andra djurslag än de klassiska, hund och katt, att atropin inte blockerar hela den parasympatiskt utlösta salivationen och i linje med detta utlöser neuropeptider, injicerade i blodbanan, salivation i dessa djurslag. De nya regleringsvägarna kan också visas delta i reflexaktiveringen av körtlarna som svar på tugg- och smakstimuli. Även i de körtlar där det parasympatiska salivflödet helt hämmades av atropin finner man att neuropeptider är verksamma. Här frisätter de proteiner, och i frånvaro av atropin förstärker de acetylkolinets effekt. Parasympatiska VIP-innehållande nerver innerverar inte bara kärlen utan även de sekretoriska cellerna. VIP frisätter rikligt med proteiner, som i vissa djurslag åtföljs av ett sparsamt salivflöde. Hos homo når parasympatiska VIP-innehållande nerver både de stora och små körtlarnas acinära celler.

NO tycks också vara av betydelse för sekretionen. I närvaro av en hämmare för det NO-bildande enzymet, NO syntas, reduceras såväl det parasympatiska salivflödet som proteinfrisättningen. Det är möjligt att inte bara NO-frisättning från den parasympatiska nerven utan också NO-bildning i körtelvävnaden är av betydelse för det sekretoriska svaret. *In vitro*-studier visar att det sekretoriska VIP-svaret till viss del reduceras vid hämning av NO syntas. Kontinuerlig NO-bildning i de sekretoriska cellerna skulle kunna tänkas hålla det sekretoriska maskineriet i beredskap och erbjuda en bakgrundsaktivitet mot vilken de olika transmittorer verkar.

Acinära celler

Cirka 90 procent av körteln består av acinära celler. Vid maximal aktivering har de, inom några minuter, secernerat en vätskevolym motsvarande körtelns hela vikt. Händelseförloppet, byggt på den intracellulära budbäraren kalcium, är i stora drag följande. Vid körtelstimuleringen frisätts kal-

ciumjoner från intracellulära depåer och dessutom strömmar kalciumjoner in i cellen. Den ökade kalciumjonkoncentrationen i cytoplasman öppnar kanaler för kaliumjoner som strömmar ut från cellens basolaterala delar och för kloridjoner som lämnar cellens apikala del för att hamna i lumen. Kloridjoner i acinära lumen drar till sig ett likvärdigt antal natriumjoner, som från interstitiet når lumen via passage mellan de acinära cellerna. Den ökade koncentrationen i lumen av kloridjoner och natriumjoner utövar osmotisk dragningskraft på vatten, som från interstitiet når lumen paracellulärt och möjligen också genom passage tvärsigenom cellen.

Acetylkolin aktiverar den intracellulära kalciumvägen via muskarinerga receptorer av främst undergruppen M3 och noradrenalin via adrenerga receptorer av alfa-1-typ (fig 1). Dessa receptorer är inte unika för salivkörtlarna, exempelvis förmedlar M3-receptorerna i urinblåsan blåstömning och alfa-1-receptorerna i urinrör och kärlsammandragning.

I vissa djurslag, men ej hos homo, aktiverar neuropeptiden substans P den intracellulära kalciumvägen, via särskilda receptorer, och orsakar en synnerligen riklig salivation. Om än vätskesvaret brukar betonas vid aktivering av den intracellulära kalciumvägen måste det framhållas att under dessa förhållanden frisätts också protein.

Den klassiska bilden av proteinsekretion i salivkörtlar är att de nysyntetiserade proteinerna lagras i stora granulae, varifrån de sedan frisätts till lumen via exocytos (den så kallade regulatoriska sekretionsvägen). På senare tid har det visat sig att körtlarna också frisätter stora mängder protein utan att proteinerna först upplagrats i granulae. Så snart proteinerna lämnar Golgiapparaten transporteras de i små vesiklar direkt till lumen och frisätts (den så kallade konsekutiva sekretionsvägen). De alternativa rutterna möjliggör varierande proteinkompositioner. Intressant nog visar sig redan låggradig sympatisk stimulering frisätta proteiner från granulae-depåerna, medan en låggradig parasympatisk stimulering aktiverar den konsekutiva sekretionsvägen. Det krävs en höggradig parasympatisk stimulering för att också aktivera den regulatoriska vägen.

Granulae-exocytosen är beroende av den intracellulära budbäraren cykliskt adenosinmonofosfat (cAMP). cAMP mobiliseras av noradrenalin via beta-1-adrenerga receptorer, som också finns i hjärtat och orsakar takykardi, och av VIP via särskilda VIP-erga receptorer (fig 1). En möjlig verkningsmekanism för NO är att via cGMP hämma nedbrytningen av cAMP. Separat aktivering av cAMP leder till en liten vätskesekretion med en högre proteinkoncentration än den som ses vid

mobilisering av kalcium. Intressant nog så förstärker de bägge budbärarna, cAMP och kalcium, varandras effekter både vad avser vätskesekretionen och proteinsekretionen.

Positiva intracellulära interaktionsmöjligheter finns således vid sympatisk samtidig stimulering av alfa-1- och beta-1-receptorena, vid parasympatisk samtidig stimulering av muskarinerga och VIP-erga receptorer samt vid samtidig sympatisk och parasympatisk stimulering av alfa-1- och VIP-erga receptorer respektive av beta-1- och muskarinerga receptorer (fig 1). Till skillnad från den parasympatiska nervutlösta sekretionen med rikligt flöde och låg proteinkoncentration karakteriseras den sympatiska nervutlösta sekretionen av ett ringa flöde med hög proteinkoncentration. Under fysiologiska förhållanden är det sannolikt att den sympatiska nerven stimulerar de acinära cellerna mot en parasympatisk bakgrundsaktivitet.

Gångceller

Gångcellerna är inte att ses som enkla vattenledningsrör vars enda uppgift är att dirigera salivflödet ut i munhålan. Den primära saliven från acinus modifieras under gångpassagen. Natriumjoner tas aktivt upp från lumen, medan kaliumjoner, dock inte i ekvivalenta mängder, transporteras ut i lumen. Eftersom gångsystemet från lumensidan är så gott som impermeabelt för vatten så blir den så kallade sekundärsaliven hypoton. Hormonet aldosteron befrämjar upptaget av natrium över epitelet, och binjurebarksinsufficiens, som Addisons sjukdom, ökar salivens natriumkoncentration. Gångcellerna producerar en mängd biologiskt aktiva substanser exempelvis tillväxtbefrämjande faktorer, som EGF (epidermal growth factor) och enzymer som kallikrein och renin. Särskilt sympatisk nervstimulering, engagerande alfa-1-adrenerga receptorer, frisätter gångcellernas sekretoriska produkter till lumen. EGF i saliven är av betydelse för sår läkningen i munhålan, esofagus och magsäcken. Den fysiologiska rollen för kallikrein och renin liksom för många andra substanser i saliven är emellertid oklar. Om de först skall sväljas ned och därefter tas upp i magtarmkanalen och distribueras via blodet uppnås oftast alltför låga koncentrationer för att de skall bli effektiva. En annan möjlighet för substanserna att nå cirkulationen är att de liksom hormoner direkt avges från gångcellerna till blodet.

Blodburna substanser kan också nå lumen. Saliven är oftast glukosfri. Vid högt sympatikuspådrag som vid fysisk ansträngning eller kyla dyker emellertid glukos upp i saliven. Glukosen når gånglumen via porer som öppnats mellan gångcellerna.

Immunglobulin A

Cirka 95 procent av salivens immunglobulin A bildas i salivkörtlarna. Sekretoriskt immunglobulin A:s (sIgA) färd till lumen är en fascinerande historia. Salivkörtlarnas plasmaceller producerar och frisätter sIgA. Antalet plasmaceller är särskilt rikligt intill gångcellerna men de finns också i närheten av acinära celler. Immunglobulinet fångas upp av ett särskilt transportsystem. sIgA tas upp genom endocytos från gångcellers och acinära cellers basolaterala delar, transporteras i vesiklar till cellernas apikala del och frisätts direkt till lumen; ingen upplagring i granulae har påvisats. I lumen klyvs bindningen mellan transportören ("sekretorisk komponent") och immunglobulinet. sIgA frisätts både från stora och små salivkörtlar. Nyligen har, i djurförsök, både parasympatisk och sympatisk nervstimulering visats öka sekretionen av sIgA. Troligtvis påverkar nervaktiviteten immunglobulinets transporthastighet tvärsigenom epitelcellerna. Huruvida körtelns plasmaceller står under nervöst inflytande är okänt.

Myoepiteliala celler

Myoepiteliala celler har ett korglikt utseende och omsluter med sina utskott både acinus och gångsystem. Cellernas kontraktion ökar det initiala salivflödet och är av särskild betydelse vid en trögflytande, mucinrik salivsekretion (fig 2). Vid hinder för flödet, som vid salivkörtelsten, kan ett ökat lumnalt tryck övervinna flödesmotståndet. Till skillnad från bröstkörtlarnas mer välkända myoepiteliala celler styrs salivkörtlarnas myoepiteliala celler inte av hormoner (som oxytocin) utan av nerver. Både sympatisk och parasympatisk aktivitet kontraherar de myoepiteliala cellerna och inom någon sekund ses en tryckökning. Sympatikus verkar över alfa-1-receptorn medan parasympatikus verkar över muskarinreceptorn.

Blodfödet

Salivsekretionen ställer stora krav på blodets transport av syre, näringsämnen, elektrolyter och vatten till körtlarna – utan blodflöde ingen salivation. Salivkörtlarna och hjärtat tillhör kroppens kapillärtätaste vävnader. Vid sekretion dilaterar körtelns arterioli så att både kapillärblodflödet och kapillärblodtrycket ökar. Den maximala blodflödesökningen är 10–20-faldig. Om hänsyn tas till vävnadsstorleken överstiger blodflödet i körtlarna både det i njurar och hjärta. Blodflödet till körtlarna överträffar 10-faldigt den mängd saliv som samtidigt secernerar. Som tidigare nämnts är det den parasympatiska VIP-erga transmissionen som utlöser kärl dilatationen.

Vattnet från blodet till lumen skall passera tre barriärer: kapillärväggen, körtelns interstitium och de acinära cellerna. Medan transporten av vatten från blodet till interstitiet är en passiv ultrafiltration till följd av perfusionstrycket så är passagen av de två följande barriärerna en aktiv process. Ett högt perfusionstryck och ett rikligt blodflöde gör att vattenflödet till interstitiet är i takt med sekretionen. Under sådana förhållanden förblir interstitiets osmotiska tryck lågt. Om flödet in till interstitiet inte håller jämna steg med sekretionen kommer interstitiets osmotiska tryck snart nå nivåer som överstiger elektrolyternas osmotiska dragningskraft i lumen. Följden blir att salivflödet reduceras, för att slutligen upphöra.

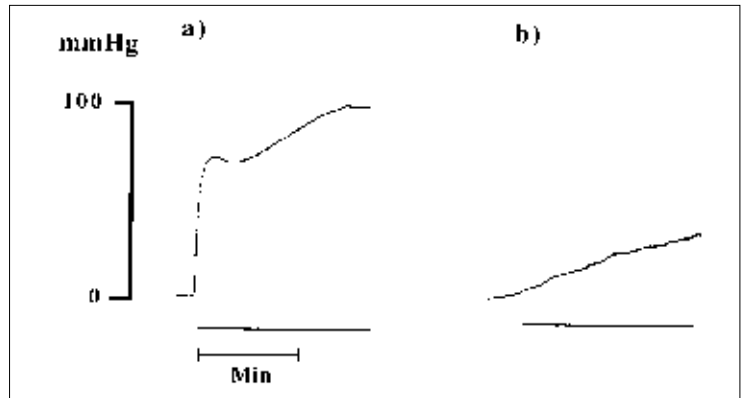
Under sekretionen ökar lymfflödet från körteln. Djurförsök visar att ett periglandulärt ödem, utan samtidig intraglandulär vattenansamling, utvecklas när djuren äter. Ett antal neuropeptider (substans P, neurokinin A och kalcitonin gen-relaterad peptid; CGRP) som bland annat finns lokaliserade till kärlinnervationen ökar kärlens permeabilitet för stora molekyler som albumin. Samma peptider finns kring de humana salivkörtlarnas kärl. Det är möjligt att dessa neuropeptider bidrar till den i litteraturen rapporterade svullnaden över parotisregionen, med eller utan samtidig smärta, i samband med måltid.

Sensoriska nerver i salivkörtlar

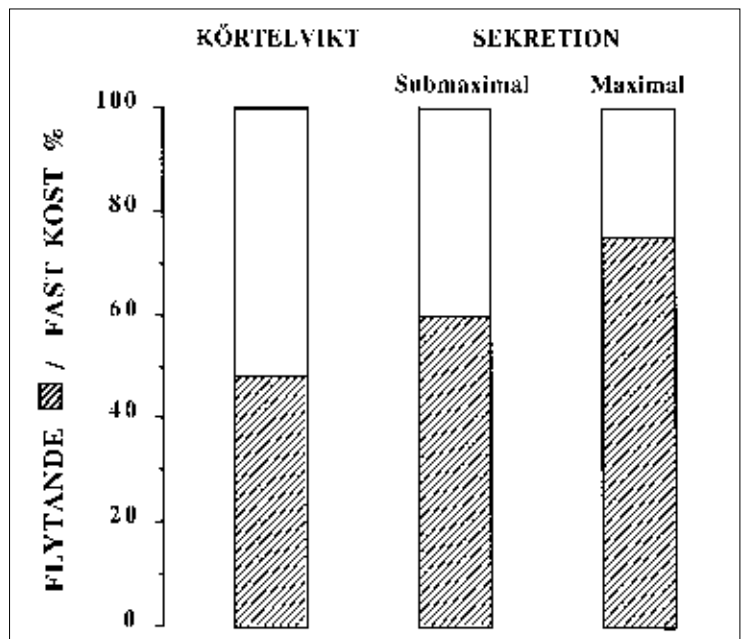
Smärta vid salivkörtelstenar är ett välkänt tillstånd. Vi vet emellertid förvånansvärt lite om körtlarnas sensoriska nervförsörjning. Nerver som samtidigt innehåller neuropeptiderna substans P och CGRP räknas vanligtvis som sensoriska. Vi finner sådana nerver kring kärl och gångar. Intressant nog ökar körtelns innehåll av dessa peptider efter det att det övre sympatiska halsgangliet avlägsnats. Observationer som kanske kan kombineras med kliniska rapporter om parotissmärta efter sympatektomi.

Trofisk reglering av salivkörtlar

Nervsystemet har inte bara akuta effekter på körtlarna, som sekretion, utan utövar också en långsiktig "trofisk" reglering. De autonoma nerverna stimulerar till syntes av de sekretoriska proteinerna, och positiva interaktioner noteras, exempelvis mellan acetylkolin och VIP. Berövas körtlarna sin parasympatiska nervförsörjning atrofierar de kraftigt, en atrofi som delvis förhindras med VIP-tillförsel. Djurförsök visar på vikten av tuggning. Inom någon veckas tid har en ändring av kosten, från fast till flytande konsistens, halverat parotiskörtelns storlek och också markant reducerat sa-



Figur 2. Gångtrycket i körteln, registrerat i ett slutet system, som svar på sympatisk nervstimulering. a) Initial myoeptelial kontraktion följt av sekretion. b) Myoeptelial kontraktion utslagen med alfa-1-adrenerg blockerare; den beta-1-medierade sekretionen kvarstår (modifierat efter Emmelin och Gjørstrup, *J Physiol* 1973; 230: 185–98).



Figur 3. Från tuggrik till flytande föda. Parotiskörteln förlorar cirka 50 procent i vikt; det submaximala salivflödet reduceras med cirka 40 procent; och det maximala flödet med cirka 25 procent (modifierat efter Ekström och Templeton. *Acta Phys Scand* 1977; 101: 329–35).

livflödet, förändringar som beror på sänkt parasympatisk reflexaktivering (fig 3). Fynden tycks upprepas i homo. Flytande kost reducerade parotissalivens flöde med en tredjedel. Efter sympatisk denivering ses oftast ingen effekt på körtelstorleken. Trots frånvaro av atrofi leder en långvarig förlust av den sympatiska innervationen till reducerat salivflöde vid höggradig parasympatisk stimulering.

I djurförsök har visats att den betaadrenerga stimuleraren isoprenalin orsakar en flerfaldig kör-

telförstoring, som emellertid inte avspeglas i ökad salivation; snarare reduceras denna. I den äldre litteraturen finns rapporter om körtelförstoring vid astmabehandling med isoprenalin. Djurförsök visar också att blockad av de betaadrenerga receptorerna reducerar körtelstorleken. Den betaadrenerga vikeffekten medieras via beta-1-receptortypen.

Receptorer för androgener, östrogener, progesteron, tyroxin och glukokortikoider finns i salivkörtlarna. Hormoner har ett långsiktigt inflytande på körtlarna. Hypofysektomi följs av en kraftig körtelatrofi med sänkt cellmetabolism och salivflöde.

Farmakologiska aspekter

För att förstå varför läkemedel så lätt stör salivkörtlarnas funktioner måste man påminna sig om att körtlarna är delar av ett större system, nämligen det autonoma nervsystemet. Körtlarna är försedda med samma receptortyper som kroppens övriga autonoma innerverade organ. Sjukdomspanoramata inom autonoma nervsystemets domäner innefattar bland annat hjärtarytmier, angina pectoris, hypertoni, astma, ulcus, diarré, kolik och urininkontinens. Vill man med autonoma receptorblockerare behandla en störning i ett organ eller organsystem så kommer man samtidigt även att blockera salivkörtlarnas receptorer. Härtill kommer att många läkemedel avsedda för centrala nervsystemet som neuroleptika, antidepressiva och antiparkinsonmedel blockerar körtlarnas receptorer. Antikolinergika liksom alfa-1- och beta-1-adrenerga antagonister är uppenbara potentiella hot. Det är också viktigt att minnas att sympatikus och parasympatikus förstärker varandras sekretoriska effekter. Faller en aktiveringsväg bort förloras inte bara vad den i sig åstadkom utan också den potentieringsmöjlighet som den erbjuder. Det är också uppenbart att förutsättningar för volymreduktioner och kompositionsstörningar föreligger vid läkemedelsintag som reducerar transmitterfrisättningen eller producerar falska, mindre aktiva transmittorer.

Läkemedelseffekter på de myoepiteliala cellerna är föga beaktade. Bortfall av de myoepiteliala inducerade tryckstegringarna vid muskarinerg respektive alfa-1-adrenerg receptorblockad bidrar sannolikt till ett reducerat salivflöde, åtminstone initialt och särskilt vad avser det mukösa sekretet. Reduktion i salivkörtlars blodflöde måste också vägas in som möjligt bidrag till sänkt sekretion. Salivkörtlarnas arterioli är försedda med alfa-1-adrenerga receptorer vilka förmedlar vasokonstriktion. Läkemedel som verkar genom aktivering av de alfa-1-adrenerga receptorerna är således

även de potentiella hot mot salivationen.

Läkemedelsanvändningen ökar med stigande ålder. Det är också då som "fysiologiska åldersförändringar" kan göra sig påmind, och reducera salivationen; tugg- och smakreflexerna nedsätts till följd av ändrade kostvanor och förlust av smakreceptorer, blodflödet reduceras till följd av ateroskleros och hormonnivåerna sjunker.

Avslutning

Kunskaper om salivkörtlarnas sekretionsmekanismer och överordnade styrmekanismer är av stor vikt för munhälsan. Saliven har en mångfald digestiva och protektiva funktioner, och är dessutom av betydelse för talet. Körtlarna är effektorer i autonoma nervsystemet och deras receptorer utsätts för en mängd blockerande läkemedel. Salivkörteldysfunktioner medför ett stort kroniskt lidande. Benämningarna spott och spottkörtlar bör utgå. De är förrådiska och förleder den oinvidge till att bagatellisera salivens uppgifter, och till att tro att saliven är något man lika gärna "spottar" ut.

English summary

Regulation of salivation

Jörgen Ekström

Tandläkartidningen 2000; 92 (13): 36–43

Salivary glands are classical neurobiological model organs, much used by the experimental pioneers in physiology. The secretory elements of the salivary glands are innervated by the autonomic nervous system. Apart from a spontaneous secretion, in man from the minor glands, secretion is driven by nervous activity. In response to eating, the salivary glands, particularly the parotid and submandibular glands, are reflexly thrown into a state of high activity by stimulation of various receptors such as mechanoreceptors, gustatory receptors, olfactory receptors and nociceptors. The secretory reflex arch is either strengthened or attenuated by the central nervous system, the dry mouth feeling associated with emotional stress illustrating the latter phenomenon. Both divisions of the autonomic system act synergistically to cause secretion, while parasympathetic nervous activity also provides the glands with a dramatic increase in blood flow so as to allow water to be actively transported into the acinar lumina. Proteins are secreted by both the regulated and the constitutive pathways. The primary saliva of the acinar cells is modified through its passage in the ductule system, for instance secretory immunoglobulin A is added. The acinar and ductule cells are embraced by myoepithelial cells. The myoepithelial contraction helps

to expel the saliva, which might be of particular importance for the mucus-secreting glands. The parasympathetic "atropine-resistant" vasodilatation in salivary glands is a wellknown phenomenon, nowadays attributed to the transmitter vasoactive intestinal peptide (VIP). Less well known is the fact that the secretory cells are subjected not only to adrenergic and cholinergic transmissions but also to peptidergic and nitrergic transmissions. In man VIP is also of importance here. Since salivary glands are effectors of the autonomic nervous system, they are also, as side-effects, exposed to a number of receptor blocking agents given to treat various visceral dysfunctions. In addition, a number of drugs influencing the central nervous system also block the autonomic receptors.

Key words: Reflex secretion, autonomic nerves and receptors, blood flow, fluid and protein secretion, myoepithelial contraction, immunoglobulin A, pharmacological intervention.

Referenser

För referenser och vidare läsning hänvisas till:

1. The salivary system. Sreebny LM, editor. Boca Raton: CRC Press Inc, 1988; 1–233.
2. Glandular mechanisms of salivary secretion. In: Frontiers of Oral Biology. Garrett JR, Ekström J, Andersson LC, editors. Basel: Karger, 1998; 10: 1–226.
3. Neural mechanisms of salivary gland secretion. In: Frontiers of Oral Biology. Garrett JR, Ekström J, Andersson LC, editors. Basel: Karger, 1999; 11: 1–236.

Författaren önskar tacka Medicinska Forskningsrådet för dess mångåriga stöd till studier över salivkörtlars nervösa reglermekanismer (projekt nr 05927).

Adress: Jörgen Ekström, Avdelning för farmakologi, Institutionen för fysiologi och farmakologi, Göteborgs universitet, Box 431, 405 30 Göteborg.