



Physiologie

Speichelsekretion



<http://www.uni-wuerzburg.de/fachschaftmedizin>
Email: fachschaftmedizin@mail.uni-wuerzburg.de

©Michael Zeller, März 1999

Alle Angaben ohne Gewähr



Provided by Fachschaft Medizin 2000 • Julius-Maximilians-Universität • Würzburg

Speichelsekretion

1) Aufgabe des Speichels

Der Speichel der Mundhöhle wird von vielen kleinen, weitverteilten Speicheldrüsen, *Glandulae salivariae minores*, der Wangenschleimhaut und der Zunge gebildet, um das *Cavum oris* feucht zu halten. Neben diesen kleinen Speicheldrüsen gibt es beim Menschen drei große paarige Speicheldrüsen, nämlich die *Glandula parotis*, die *Glandula submandibularis* und die *Glandula sublingualis*. Während die erste rein serös ist, nimmt bei den beiden anderen der mucöse Anteil bekanntlich stark zu, so daß man bei der *Glandula sublingualis* nur noch vereinzelte von-Ebnersche-Halbmonde findet.

Speichel hält zum einen die Mundhöhle feucht, was nicht nur die Wangenschleimhaut schlüpfriger und demnach zum Schlucken der Nahrung geeignet macht, sondern auch den Sprechakt erleichtert. Ohne Speichel wäre die Geschmacksentwicklung der Nahrung nicht möglich und durch seinen mucösen Charakter wird das Schlucken eingespeichelter Nahrungsbrocken erleichtert. Speichel besitzt auch eine reinigende Wirkung und durch seinen Gehalt an Lysozym, sekretorischem Ig A und Rhodanidionen eine antibakterielle und antivirale Wirkung. Speichel ist aber auch essentiell für die Gesundheit der Zähne, die ohne ihn leicht kariös werden.

Eine wichtige Aufgabe des Speichels ist die Vorverdauung der aufgenommenen Nahrung während des Kauens. Durch die vorwiegend durch die *Parotis* sezernierte α -Amylase wird die Verdauung der Stärke durch Spaltung glycosidischer Bindungen eingeleitet. Es entstehen Oligosaccharide aus 6-7 Glucoseeinheiten.

Summary:

- Befeuchtung der Mundhöhle: a) Schlucken; b) Sprechen
- Schmecken
- Schlüpfrigmachen der Nahrungsbrocken $\Rightarrow$ Schlucken
- Reinigung (antibakteriell/-viral): a) Lysozym; b) sekretorisches Ig A; c) Rhodanidionen
- Zahnerhaltung: antikariös
- Stärke-Vorverdauung durch α -Amylase

2) Zusammensetzung des Speichels

Speichel besteht zu 99% aus Wasser und Elektrolyten und besitzt bei Ruhesekretion einen pH von 5,5 – 6,5, ist also leicht sauer. Als Ruhesekretion bezeichnet man die Menge an Speichel, die nüchtern ohne Stimulus abgegeben wird. Beim Menschen beträgt diese ca. 1 ml/min, kann aber durch mechanische, thermische, chemische, olfaktorische oder psychische Reize auf bis zu 10 ml/min gesteigert werden; man spricht von stimuliertem Speichel. Somit ergibt sich ein durchschnittlicher Tageswert an sezerniertem Speichel von 0,5 – 1,5 l/d.

Dabei entfällt auf die *Glandula parotis* in Ruhe ein Anteil von 25%, bzw. 34% nach Stimulation, auf die *Glandula submandibularis* ein Anteil von 70% bzw. 63% und auf die *Glandula sublingualis* ein Anteil von 5% bzw. 3% (vgl. Tabelle 1).

Tabelle 1

	Parotis	Submandibularis	Sublingualis
Ruhesekretion	25%	70%	5%
Stimulierte Sekretion	34%	63%	3%

Alle Angaben ohne Gewähr

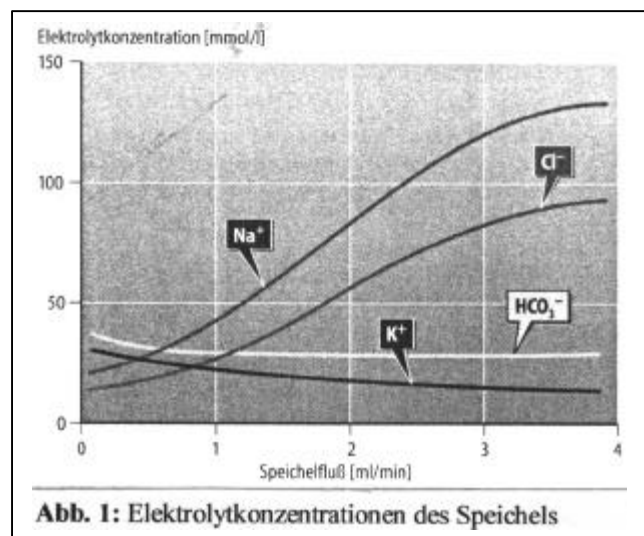
Neben Wasser und Elektrolyten enthält der Speichel auch viele Makromoleküle. Neben den Sialomuzinen der mucösen Speicheldrüsen finden sich Plasmaproteine, sowie Proteine von Leukozyten, Epithelzellen und Bakterien. Wichtig ist auch das antibakterielle Enzym Lysozym, das Komponenten der Bakterienwand (Muraminsäure) spalten kann. Es wird wie das ebenfalls bakterizide Laktoferrin, das durch Bindung von für das Bakterienwachstum erforderliches Eisen wirkt, von Azinus- und Schaltstückzellen exozytiert.

Ein weiteres Enzym des Speichels ist die schon erwähnte α -Amylase, die glycosidische Bindungen der Stärke spezifisch spaltet. Dabei ist zu beachten, daß sie ihr Wirkungsoptimum in einem pH-Bereich von 6,7 – 6,9 erreicht, ein pH-Wert, der bei Ruhesekretion unterschritten und erst bei stimulierter Sekretion erreicht wird. Amylase wird also sinnvollerweise erst dann wirksam, wenn alle Zeichen auf Nahrungsaufnahme stehen.

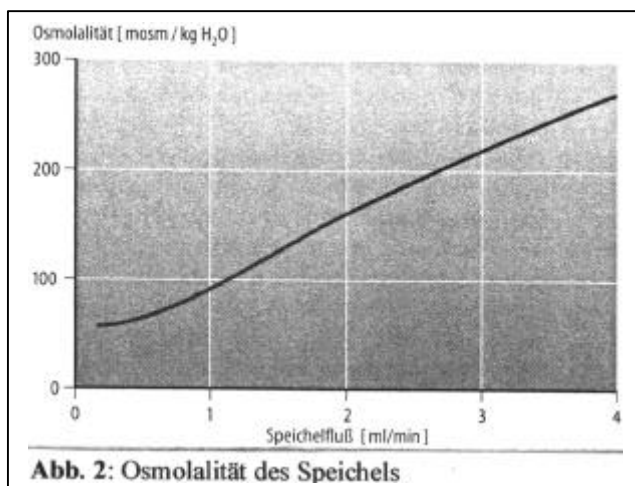
Neben diesen Enzymen finden sich aber auch Antikörper der Ig A-Klasse im Speichel. Sie werden von den Epithelien der Gangsysteme gebildet und durch Transzytose in den Speichel abgegeben. Dort besitzen sie die Aufgabe der ersten Immunabwehr, die an der zur Außenwelt geöffneten Mundhöhle besonders wichtig ist.

Im Speichel finden sich auch Wachstumsfaktoren, beim Menschen besonders der epidermale Wachstumsfaktor (EGF). Dieser sorgt für einen schnellen Wundverschluß bei Verletzungen der Mundschleimhaut, ist aber auch für die wundheilende Funktion des Speichels (Wundlecken) verantwortlich.

Die wichtigsten Elektrolyte des Speichels sind Na^+ , K^+ , Cl^- und HCO_3^- . Ihre Konzentrationen liegen bei Ruhesekretion in einem Bereich von 20 – 40 mmol/l, ändern sich aber mit der Sekretionsrate stark:



So steigen die Na^+ - und Cl^- -Konzentrationen an, während die K^+ - und HCO_3^- -Konzentrationen leicht abfallen (vgl. Abb. 1). Bei stimulierter Speichelsekretion steigt demnach der pH-Wert auf 7,7, wird also leicht alkalisch, und die Osmolalität steigt ebenso durch die erhöhten Na^+ - und Cl^- -Konzentrationen (vgl. Abb. 2). Dieser Sachverhalt ist erst richtig zu verstehen, wenn man die Sekretionsmechanismen und die dabei eine Rolle spielenden Transportvorgänge kennt.



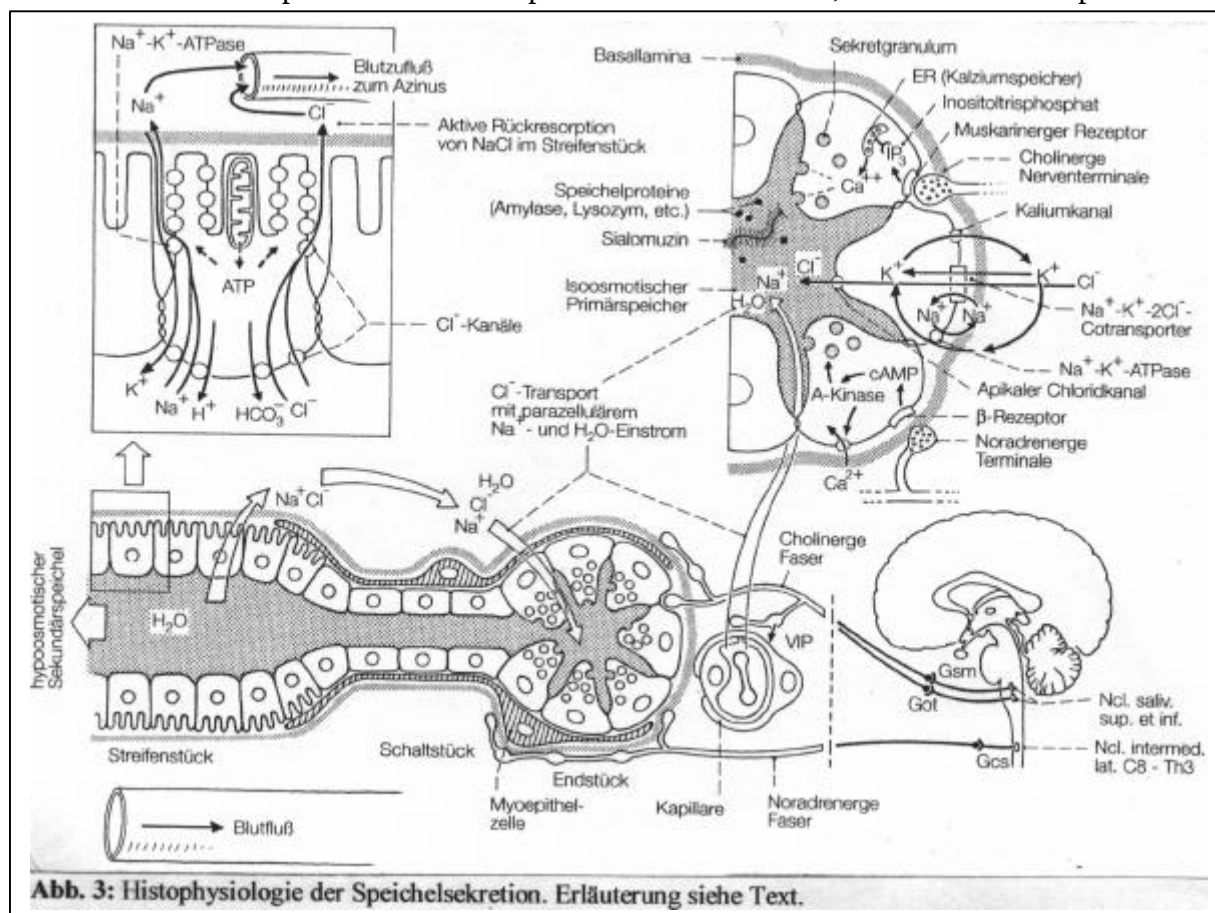
- Summary:**
- 99% Wasser,
 - Elektrolyte: Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- ;
 - c(Ruhe): 20 – 40 mmol/l,
 - c(Stimulation): bis 140 mmol/l
 - Sekretionsrate von 1 ml/min bis 10 ml/min; gesamt: 0,5 – 1,5 l/d
 - pH (Ruhe): 5,5 – 6,5; pH (Stimulation): 7,7
 - Tabelle 1
 - Sialomuzine, Plasmaproteine
 - Enzyme: Lysozym, Laktoferrin, α -Amylase

Alle Angaben ohne Gewähr

- Ig A; EGF

3) Sekretionsmechanismen

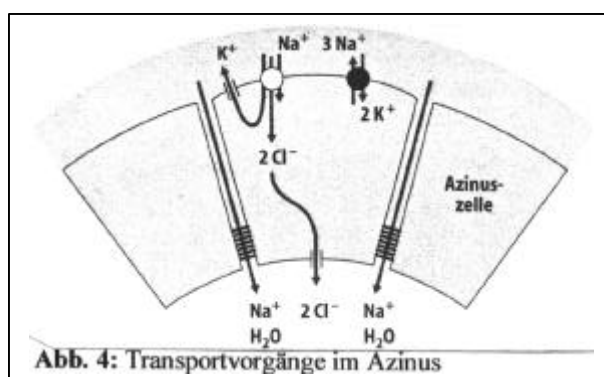
Speicheldrüsen sind exokrine Drüsen mit azinösen bzw. tubulo-azinösen Endstücken. Die Zellen der Azini produzieren ein primäres Drüsensekret, das dem Blutplasma



isoosmotisch ist. Der Primärspeichel ist also plasmaisoton. Dies geschieht auf folgende Weise (vgl. Abb. 3):

Cholinerge Fasern des Parasympathikus wirken sekretionsstimulierend. Sie enden an Acinuszellen mit muskarinergen Rezeptoren (vgl. neuromuskuläre Endplatte). Diese lösen durch die Aktivierung eines G-Proteins die Synthese des second messenger Inositoltriphosphat (IP_3) aus (Acetylcholin $\rightarrow$ muskarinerge Rezeptor $\rightarrow$ G-Protein $\rightarrow$ Phospholipase C $\rightarrow$ $PIP_2 \Rightarrow IP_3$). IP_3 öffnet nun am glatten endoplasmatischen Retikulum Ca^{2+} -Kanäle, so daß die Ca^{2+} -Konzentration im Zytoplasma zunimmt. Dies führt zur Verschmelzung sekretorischer Vesikel des Golgi-Apparats mit der Plasmamembran und damit zur Exozytose der protein- und zuckerhaltigen Sekrete des Speichels.

Diese Sialomuzine und Speichelproteine sind nun allerdings recht zäh und müssen hydratisiert werden. Dazu wird ein elektrochemischer Gradient durch die Azinuszellen aufgebaut, der einen parazellulären Wassernachstrom erzeugt: In der basolateralen Membran der Azinuszellen befindet sich ein $Na^+-K^+-2Cl^-$ -Cotransporter, durch den Cl^- gegen einen elektrochemischen Gradienten in die Zellen aufgenommen wird und diese anschließend durch einen luminalen Cl^- -



Alle Angaben ohne Gewähr

Kanal wieder passiv verläßt (vgl. Abb. 4). Das Na^+ wird durch die basolateral gelegene $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ wieder aus der Zelle entfernt, K^+ verläßt sie durch ubiquitäre K^+ -Kanäle. Im Lumen befindet sich nun viel Cl^- , das einen elektrochemischen Gradienten hin zum Interstitium darstellt. Da die *Zonulae occludentes* der Azinuszellen allerdings nicht sonderlich dicht sind, erfolgt parazellulär ein Ausgleich durch nachströmendes Na^+ und Wasser (vgl. Abb. 4).

Das NaCl und das Wasser entstammen dem Blut der die Azini umgebenden Kapillaren. Diese werden durch das vasointestinale Polypeptid (VIP), ein Cotransmitter der cholinergen Fasern, erweitert und permeabel gemacht. Wichtig zu erwähnen ist hierbei, daß diesem Kapillarnetzwerk ein Netz um die Ausführungsgänge bzw. Streifenstücke vorgeschaltet ist, so daß praktisch ein „Salzrecycling“ stattfindet.

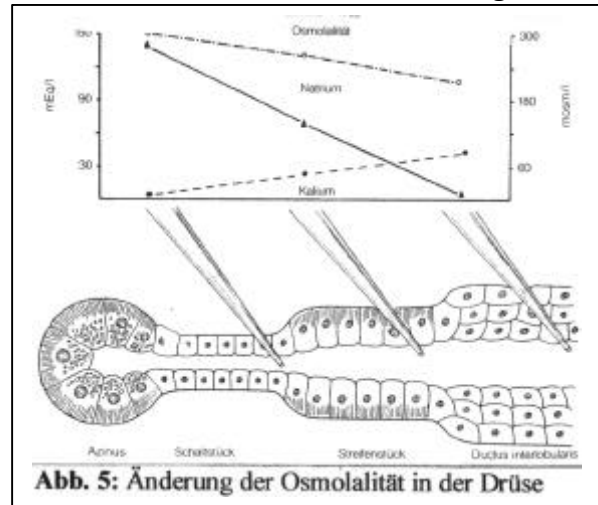


Abb. 5: Änderung der Osmolalität in der Drüse

Denn der so plasmatisotone und flüssig gemachte Primärspichel fließt zwar fast unverändert durch die Schaltstücke der Speicheldrüsen, wird aber in den Streifenstücken

stark modifiziert, so daß seine Osmolalität deutlich sinkt (vgl. Abb. 5). Die Epithelzellen des Streifenstücks sind durch massive undurchlässige *Zonulae occludentes* miteinander verbunden und weisen basal tiefe Einfaltungen der Plasmamembran auf. In diesen Einfaltungen sitzen viele Mitochondrien, die die Energie für die in der durch die Einstülpungen massiv vergrößerten Plasmamembran gelegene $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ liefern. Die daraus resultierende basale Streifung ist schon im Lichtmikroskop gut zu erkennen. Mit Hilfe von Antikörpern kann man

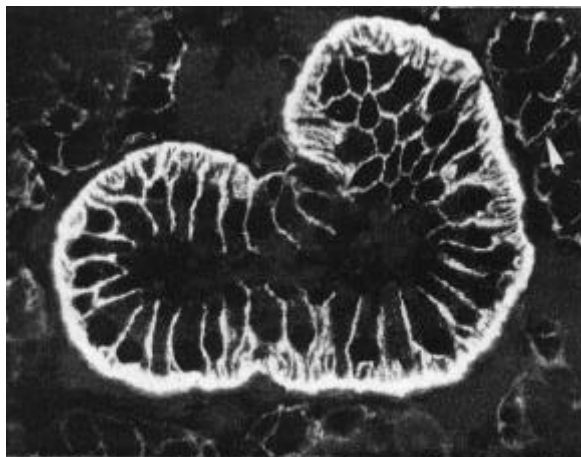


Abb. 6: Immunhistochemische Darstellung der $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$

die $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ sehr schön darstellen (Abb 6).

Die Physiologie der NaCl -Rückresorption aus dem Primärspichel sieht folgendermaßen aus (vgl. Abb. 7): Über einen Na^+-H^+ -Antiporter wird Na^+ in die Zelle geschafft. Die basolateral gelegene $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ befördert 3 Na^+ aus der Zelle heraus und 2 K^+ in die Zelle hinein. Die somit ansteigende Konzentration an K^+ treibt über einen K^+-H^+ -Antiporter die Aufnahme von Protonen in die Zelle an, die ihrerseits wieder als Energiequelle für den Na^+-H^+ -Antiporter dienen. Dem Na^+ strömt das Cl^- nach, das über einen Antiporter HCO_3^- ins Lumen schafft. Das Cl^- seinerseits verläßt die Zelle durch basolateral gelegene Cl^- -Kanäle.

Die treibende Kraft des ganzen Vorgangs entstammt also der $\text{Na}^+-\text{K}^+-\text{ATPase}$ und damit der Energie der Mitochondrien, die daher in den basalen Einstülpungen so massiv auftreten.

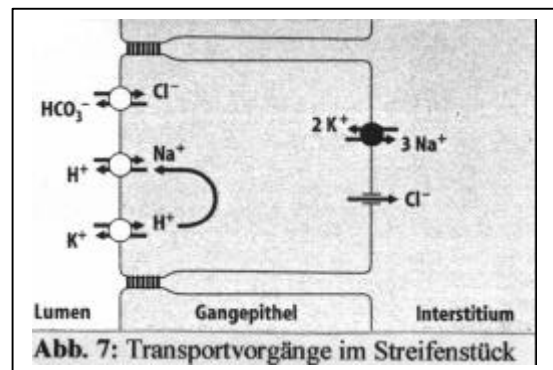


Abb. 7: Transportvorgänge im Streifenstück

Da das Wasser im Lumen verbleibt, da es die dichten *Zonulae occludentes* nicht passieren kann, wird der Sekundärspeichel hypoton und damit hypoosmotisch.

Somit ist nun auch verständlich, warum Speichel bei erhöhter Sekretion hypertoner ist als bei Ruhesekretion: Bei einer vermehrten Durchflußrate ist die Verweildauer des Speichels in den Streifenstücken deutlich kürzer, an der Transportkinetik ändert sich allerdings nichts. Es ist auch möglich, daß die Transportleistung der Antiporter erschöpft ist und deshalb kein Salz dem Speichel mehr entzogen werden kann.

Summary:

- Primärspeichel ist plasmaisoton, Sekundärspeichel hypoton
- Parasympathikus → Acetylcholin → muskarinerger Rezeptor → G-Protein → Proteinkinase C → $\text{PIP}_2 \Rightarrow \text{IP}_3 \rightarrow \text{Ca}^{2+}$ aus gER → Vesikelfusion → Protein-/Polysaccharid-Exozytose
- Azinuszelle: basal $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - 2\text{Cl}^-$ -Cotransporter, bzw. $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$; apikal Cl^- -Kanal; $\Rightarrow \text{Cl}^-$ ins Lumen und parazellulär Nachstrom von Na^+ und H_2O
- Streifenstück: NaCl -Entzug aus Primärspeichel durch apikalen $\text{Na}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter, $\text{K}^+ - \text{H}^+$ -Antiporter und $\text{Cl}^- - \text{HCO}_3^-$ -Antiporter, bzw. basale $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$ und Cl^- -Kanäle. Kein Wassernachstrom durch dichte *Zonulae occludentes*. Energie aus $\text{Na}^+ - \text{K}^+ - \text{ATPase}$, also Mitochondrien, daher massive basale Streifung.

4) Neuronale Steuerung der Speichelsekretion

Wie oben schon angedeutet, ist der Parasympathikus für eine Erhöhung der Speichelsekretion verantwortlich. Dies geschieht zum einen durch den oben beschriebenen IP_3 -Mechanismus als auch durch durch VIP induzierte Erweiterung der Kapillaren rund um die Azini.

Eine solche Erhöhung der Speichelsekretion kann durch mechanische, thermische und chemische Reize an den Nervenendigungen der Mundschleimhaut ausgelöst werden, kann aber auch von olfaktorischen Reizen und psychischen Stimuli herrühren. Dieser Einfluß der Psyche ist jedermann bekannt („Es läuft einem das Wasser im Mund zusammen.“) und gehört zur kephalen Phase der Verdauung. Hierbei wird zentralnervös die Sekretion als Antwort auf Anblick, Geruch oder Vorstellung einer Speise ausgelöst und über den *Nervus vagus* cholinerg an die Speicheldrüsen weitergeleitet.

Entsteht bei parasympathischer Erregung ein eher dünnflüssiges Sekret, bewirkt eine Erregung des Sympathikus die Sekretion muzinreichen Speichels vor allem aus der *Glandula submandibularis*. Dieses Sekret ist glykoproteinreich und enthält verhältnismäßig viel K^+ und HCO_3^- . Jedermann kennt das Gefühl des trockenen und klebrigen Mundes in Stressituationen.

Sympathische Nervenfasern gelangen auch in engen Kontakt zu Myoepithelzellen (vgl. Abb. 3), die sie zur Kontraktion stimulieren und dadurch das Auspressen der Azini und damit den initialen Speichelfluß fördern.

Diese Myoepithelzellen entstammen dem Ektoderm und sind sternförmig verzweigte Zellen, die zwischen Azinuszellen und deren Basallamina

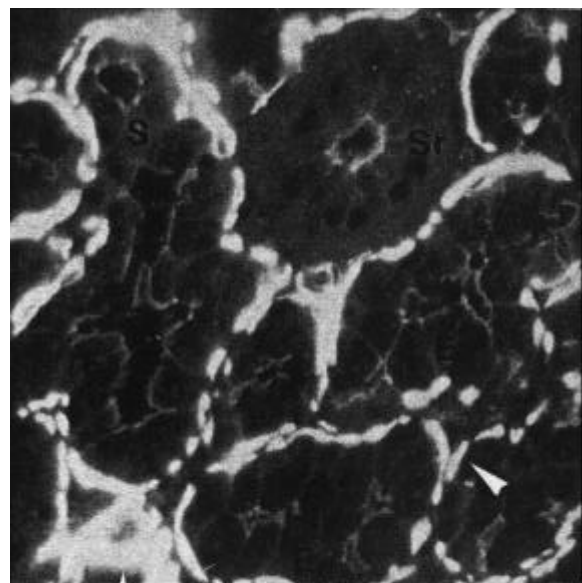


Abb. 8: Immunhistochemische Darstellung des Myosins der Myoepithelzellen

liegen. Sie entsprechen Glattmuskelzellen und besitzen deren typische Proteine, die sich mit Hilfe von Antikörpern darstellen lassen (vgl. Abb. 8). Ein jeder kennt das Gefühl des sich Zusammenziehens der Speicheldrüsen beim Beißen in einen sauren Apfel. Es beruht wohl auf der Kontraktion der Myoepithelzellen.

Summary:

- Parasympathikus (Vagus) steigert Sekretion (IP_3 /VIP) $\Rightarrow$ dünnflüssiger Speichel
- mechanische, thermische, chemische Reize, olfaktorische und psychischen Stimuli (kephale Phase)
- Sympathikus (Grenzstrang) $\Rightarrow$ muzinreicher Speichel; Kontraktion der Myoepithelzellen

5) Quellen

- a) A. Benninghoff, Anatomie – Band 1, 15. Auflage 1994, Urban & Schwarzenberg München – Wien – Baltimore
- b) Robert F. Schmidt, Gerhard Thews, Physiologie des Menschen, 26. Auflage 1995, Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York
- c) L. C. Junqueira, J. Carneiro, T. H. Schiebler, Histologie, 4. Auflage 1996, Springer-Verlag Berlin – Heidelberg – New York
- d) Bruce Alberts, Dennis Bray et al., Molecular Biology of the Cell, 3rd edition 1994, Garland Publishing, New York & London

Abbildungen aus a), Seiten 784 (12.2-5, 12.2-6), 785 (12.2-7), b), Seite 815 (38-5, 38-6) und c), Seite 519 (21.6).

Michael Zeller, Praktikum der Physiologie, März 1999

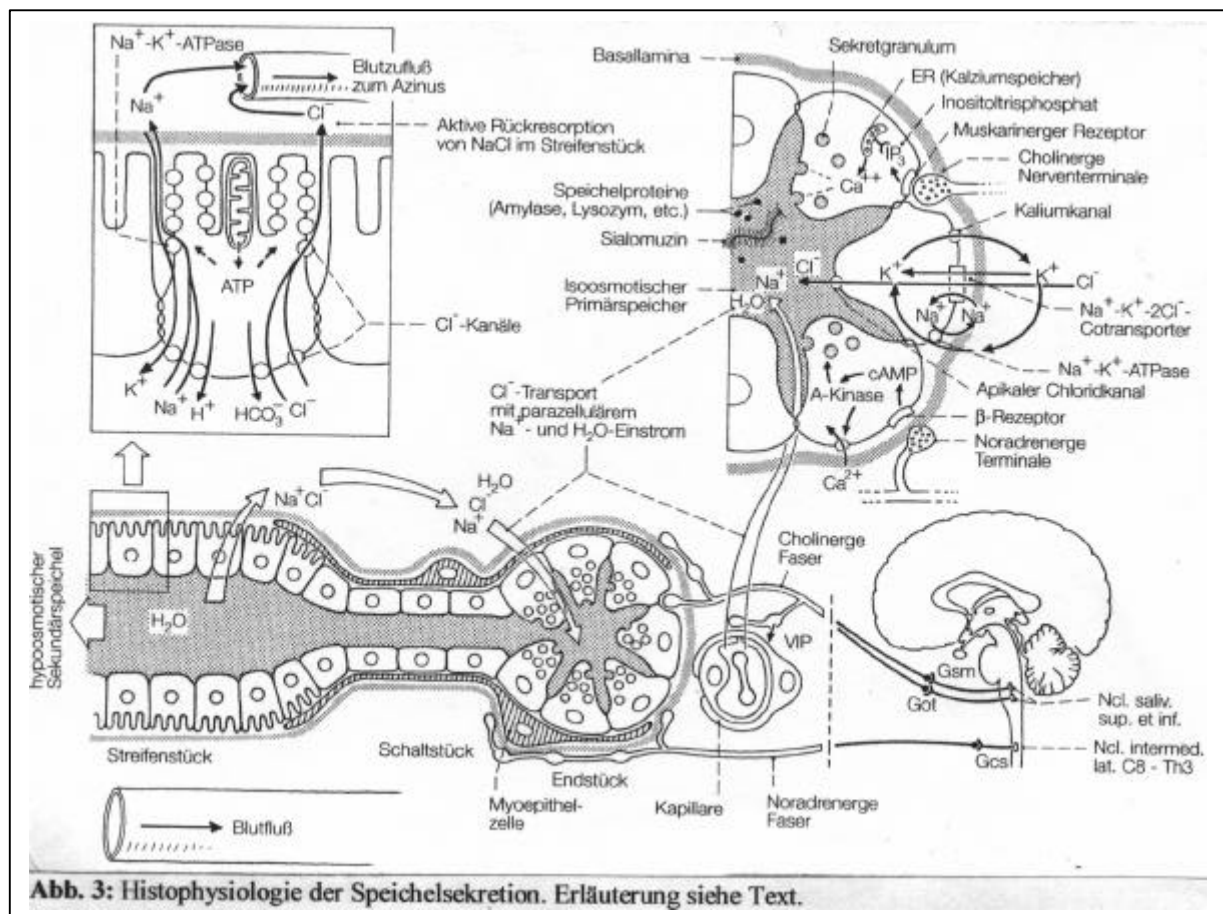
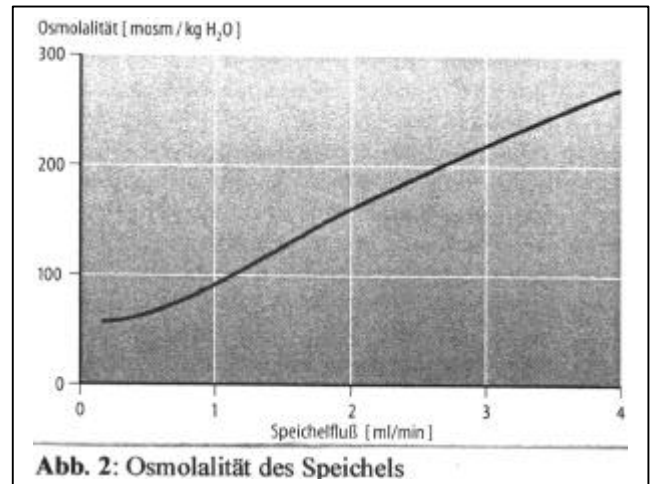
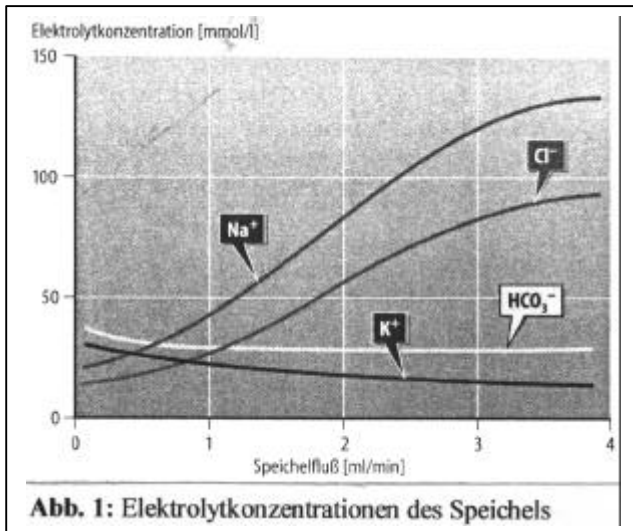
Alle Angaben ohne Gewähr



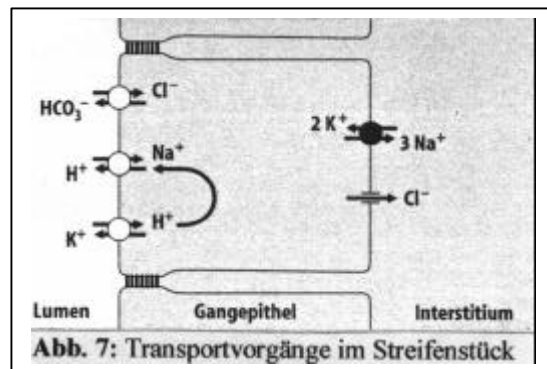
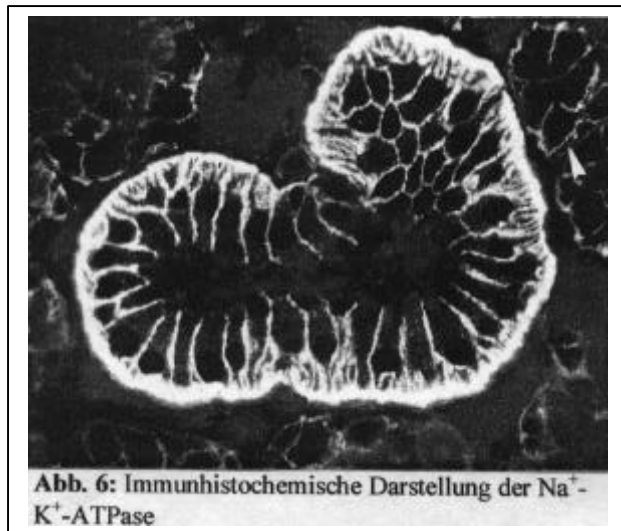
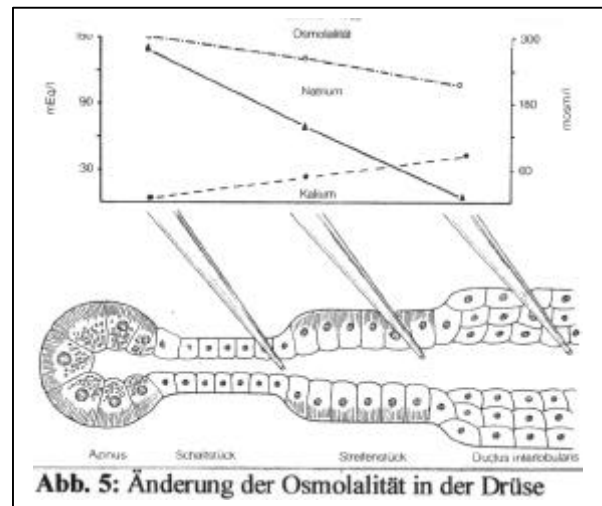
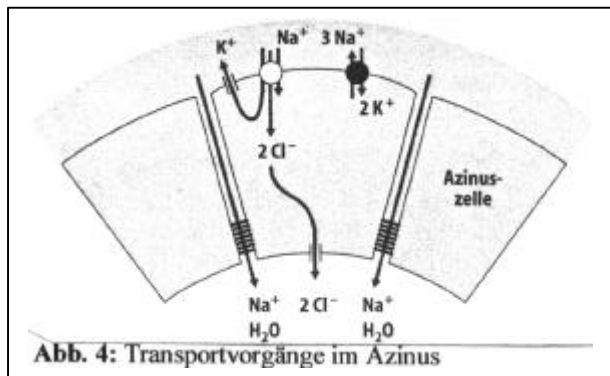
Speichelsekretion

Tabelle 1

	Parotis	Submandibularis	Sublingualis
Ruhesekretion	25%	70%	5%
Stimulierte Sekretion	34%	63%	3%



Alle Angaben ohne Gewähr



Alle Angaben ohne Gewähr