

## De eksterne organer – anatomi, histologi og fysiologi

### Mundens spytkirtler:

- Glandula parotidea:

Glandula parotidea er en forgrenet, serøs kirtel.

På overfladen findes en bindevævs kapsel, hvorfra der udgår bindevævssepta, der deler kirtlen op i mindre lobuli. Endestykkerne er alveolære, serøse med snæver lysning.

Cellerne har rund, central kerne; i cytoplasmaet ses sekretgranula. Grænserne mellem cellerne er utydelige. Basal basofili. Uden for de secernerende celler findes et lag af myoepiteliale celler, hvis funktion er at medvirke til udtømmning af sekret fra endestykker og udførselsgange. Gangsystemet starter med indskudsstykker med lavt kubisk epitel, der er intralobulare og fortsætter i de ligeledes intralobulare spytrør, der har et kraftigt eosinofilt cylindrisk epitel. Fra spytrørene når sekretet over i større interlobulare udførselsgange. Disse har først enlaget cylinderepithel, der overgår i pseudolagdelt epitel for til slut at blive flerlaget. Hovedudførselsgangen via ductus parotideus (Stenoni) udmunder i vestibulum oris på papilla parotidea ud for 2. overmundsmolar (kindtanden).

Den kan angribes ved fåresyge (inflammation).

De sympatiske postganglionære nervefibre kommer fra ganglion cervicale superius (truncus sympathicus). Ved sympatisk stimulation bliver spytproduktionen sparsom og tyktflydende. De parasympatiske postganglionære nervefibre kommer fra n. glossopharyngeus gennem n. petrosus minor der afbrydes i ganglion oticum og føres til kirtlen via n. auricolotemporalis.

N. facialis ligger lateralt for v. retromandibularis og a. carotis externa (deler sig til a. facialis og a. temporalis superficialis) i gl. parotidea. Ud for midten af bagkanten af ramus mandibulae deler nerven sig i plexus parotideus.

- Glandula submandibularis:

Er en blandet muko-serøs kirtel med overvejende serøse celler. Mere grovlobuleret end gl. parotidea. Nedadtil kontakt med gl. parotidea's forkant. Den er dækket af platysma og krydses af v. facialis og ramus marginalis mandibulare.

Hovedudførselsgangen, ductus submandibularis (Whartoni) løber fremad i spalten mellem m. mylohyoideus og m. hyoglossus og videre fremad på medialsiden af gl. sublingualis og åbner sig på spidsen af caruncula sublingualis i mundhulens bund nær tungebandet.

Bindevævs kapslen er veludviklet, derivet fra lamina superficialis fasciae cervicalis.

Blodforsyningen kommer fra a. facialis, mens veneafløb fra v. facialis. De parasympatiske nervetråde kommer fra n. facialis løber frem i chorda tympani til n. lingualis og afbrydes i ganglion submandibulare, hvorefter de innerverer kirtlen. De sympatiske tråde til kirtlen stammer fra det sympatiske plexus omkring a. facialis.

- **Glandula sublingualis:**

Er en blandet muko-serøs kirtel med overvejende mukøse celler. De få serøse celler danner hovedsageligt halvmåner, von Ebnerske celler.

Bindevævskapslen er ringe udviklet og lægger frit.

Den ligger i regio sublingualis hvor den danner en fremhævelse, plica sublingualis. Der findes ca. 10-12 udførselsgange, ductus sublinguales, der åbner sig på plica sublingualis, med hver sin åbning. En særlig stor udførselsgang, ductus sublingualis major (Bartholini), munder på caruncula sublingualis sammen med ductus submandibularis, evt. fælles med denne.

Den forsynes af a. sublingualis fra a. lingualis. De sekretoriske tråde forløber i n. sublingualis der stammer fra n. facialis og har samme forløb som gl. submandibularis.

*De 3 store spytkirtler er alle ektodermalt deriveret. De vokser ud fra de steder, hvor udførselsgange senere udmunder.*

- Bugspytkirtlen, Pancreas:

Den vejer ca. 80-100 g og er ca. 15-20 cm lang.

Den ligger retroperitonealt i det transpyloriske plan

Den har en taplignende fremspring, processus uncinatus, adskilt fra corpus via incisura pancreatis. Under føtalforløbet danner det ventrale anlæg processus uncinatus og den inferiore del af caput pancreatis. Resten af kirtlen er deriveret fra det dorsale anlæg.

Der er 2 udførselsgange: ductus pancreaticus (wirsungi) gennemløber hele kirtlen fra cauda til caput og munder på papilla duodeni major i pars descendens duodeni sammen med ductus choledochus (stammer fra det ventrale anlæg). Ductus pancreaticus accessorius (santorini) munder ud i papilla duodeni minor (stammer oprindeligt fra det dorsale anlæg).

Processus uncinatus skyder sig posteriort bag a. og v. mesenterica superior under deres passage bag pancreas ind i tyndtarmens kros. Til højre har bagsiden relation til v. cava inferior og karrene til højre nyre. Collum ligger foran v. portae og bag ved pylorus. A. pancreaticoduodenalis superior fra a. gastroduodenalis (fra a. hepatica communis fra truncus coeliacus) løber ned mellem duodenum og

caput pancreatis. A. pancreaticoduodenalis inferior fra a. mesenterica superior løber til højre og opad mellem caput og duodenum og anastomoserer til sidst med a. pancreaticoduodenalis superior. Rami pancreatici fra a. splenica løber langs overkanten af pancreas.

Innervation er fra plexus coeliacus og plexus mesentericus superior og parasympatiske grene fra n. vagus.

Pancreas består af en endokrin og en eksokrin del.

Den endokrine del producerer flere hormoner, hvor de vigtigste er insulin og glykagon.

Den eksokrine del indeholder acinare celler og producerer ca. 1.5 liter enzymrige væske og secernerer bl.a. basisk fordøjelsesvæske med indhold af  $\text{HCO}_3^-$  fra de centroacinare celler i gangsystemet undtagen udførselsgangen, som udtømmes i duodenum gennem ductus pancreaticus til papilla duodeni major.

Reguleringen af den eksokrine sekretion er primært hormonal, der formidles af sekretin (secerneret til blodbanen fra de S-celler i duodenum ved tilværelse af sur chymus, hvor den påvirker de centroacinare celler til at producere store mængder  $\text{HCO}_3^-$ ) og cholecystokinin (secerneret fra de I-celler i duodenum ved forekomsten af chymus i lumen med indhold af protein, syre og fedt, hvor den påvirker de acinare celler til at producere enzymer).

Sekretin receptorer aktiverer adenylyl cyklase, der danner cAMP, der aktiverer protein kinase C der fosforylerer CFTR  $\text{Cl}^-$ -kanaler i de apikale membran og basolaterale  $\text{Na}/\text{HCO}_3^-$  cotransport, der leder til sekretion af  $\text{HCO}_3^-$ .

Acetylcholin virker ved at stimulere fosfolipase C der frigør DAG der stimulerer protein kinase C og  $\text{IP}_3$  der frigør Calcium.

Alfa-cellerne danner glykagon. Glykogen findes som leverglykogen (80-100 g) og muskelglykogen (400-500 g). Glukagon virker katabolt. Glukagon er relevant i forbindelse med faste og proteinrige måltider. Den øger glykogenolyse, glykoneogenese og  $\beta$ -oxidation og danner ketonstoffer i leveren, der bliver udskilt i blodbanen. Glukoseproduktion og ketogenese startes ved at glykagon binder sig til en receptor på leveren, der stimulerer adenylyl cyklase og via cAMP fremmer øget fosforylaseaktivitet. Dette medfører nedbrydning af glykogen til glukose, som herefter afgives til blodet. cAMP stimulerer også lipolyse.

Insulin er et lille protein molekyle, der består af 2 polypeptidkæder, A-kæden og B-kæden, som er forbundet ved 2 disulfidbindinger. Insulin syntetiseres af B-cellerne i form af præ-pro-insulin, som består af en enkelt polypeptidkæde. Herefter afspaltes en ledersekvens og senere en C-peptid, hvor den bliver til aktiv insulin. Omdannelsen sker i golgi.

Insulin bliver frigjort ved øget blodglukose. Det medfører et fald i frigørelsen af adrenalin og glykagon. Insulin fremmer optagelsen af glukose især i muskler og fedtvæv og hæmmer glykogenolyse. Insulin øger lagring af kulhydrat, protein og fedt. Insulin sænker plasma  $[K^+]$ . Insulin fremmer hypertrofi af celler og stimulerer vækst, dvs. virker anabolt. Insulin har 4 effekter på leveren:

- 1) transkription af glukokinase i leveren (i muskler og fedtceller = hexokinase),
- 2) at aktivere glykogen syntase,
- 3) at hæmmer glykogen fosforylase,
- 4) hæmning af glukose-6-fosfatase. Den aktiverer derfor også fosfofruktokinase og pyruvate kinase.

Insulin hæmmer glukoneogenase ved at hæmme aktiviteten af fosfoenolpyruvate carboxykinase, fruktose-1,6-bisfosfatase og som nævnt glukose-6-fosfatase.

Den øger samtidigt aktiviteten af acetyl CoA carboxylase og fedtsyre syntase (dvs. hæmmer  $\beta$ -oxidation). Til fedtdepoterne metaboliserer den glucose til  $\alpha$ -glycerol fosfat som bliver brugt til at danne triglycerider. Disse bliver transporteret af chylomikronerne og VLDL.

Postsynaptisk sympatiske neuroner frigør noradrenalin, som stimulerer mere end  $\beta$ -cellerne, derfor sympatiske stimulation fra plexus coeliacus hæmmer insulin sekretion, hvorimod parasympatisk stimulation fra n. vagus, som frigør acetylcholin, øger insulin sekretion.

Pancreas amylase nedbryder hurtigt de resterende mængder stivelse til maltose, maltotriose og dextrin. Derefter nedbrydes disse oligosakkarider af oligo-saccharaser i tarmens børstesøm i duodenum og jejunum.

Pancreaslipase hydroliserer triacylglyceroler til glycerol og fedtsyrer, mens cholesterolesterase spalter cholesterolestere. Den producerer også fosfolipase A2 der fordøjer fosfolipider til frie fedtsyrer og lysofosfolipid.

Pancreas proteaserne (Trypsin, chymotrypsin, carboxypeptidase, elastase) er det vigtigste element i proteinfordøjelsen (pepsinogen fordøjer ca. 15 % af proteinerne). Disse secernerer som proenzym for at undgå selvdigestion af pancreas og aktiveres af enteropeptidase der secernerer af duodenal og jejunal mucosaen. Når trypsin er aktiveret, aktiverer den de andre på lignende måde. Herved reduceres proteinerne til en blanding af aminosyrer og oligopeptider. I børstesømmen findes yderligere peptidaser der spalter peptider til aminosyrer.

- Milt, splen:

Den måler 4 x 8 x 12 hhv. tykkelse, bredde og længde.

Inskudt i blodbanen og tilhører det lymfatiske system og kan opfattes som blodets regionale lymfeknude med en filterfunktion over for bakterier, andre mikroorganismer og hændende blodlegemer.

Lokaliseret under venstre diaphragmakuppel med relation først og fremmest til ventriklen og venstre nyre. Blodet filtreres i milten. Makrofagerne i pulpa er således i stand til at fjerne bakterier fra blodet ved fagocytose, og bakteræmi, der er en livstruende komplikation ved visse infektioner, der optræder hyppigere efter splenektomi, specielt hvis denne foretages i barnealderen.

Erythrocytter, der er på det sidste af deres livsløb eller er beskadigede, tilbageholdes i miltstrengene og fagocyteres af makrofagerne. I disse fraspaltes jernet og bundet til plasmaproteinet transferrin transporteres tilbage til knoglemarven, hvor det genbruges i nye erythrocytter. En del af jernet oplagres i makrofagerne i form af ferritin eller hæmosiderin hvor det er let tilgængeligt for transport til knoglemarven, når der er behov for dette. Hæm-delen nedbrydes af makrofagerne til biliverdin og videre til bilirubin, der bundet til plasmaalbumin transporteres til leveren. I levercellerne omdannes det til bilirubinglukuronid i endoplasmatiske reticulum, hvorefter den udskilles med galden til tarmen.

Milten modtager arterielt blod med a. splenica, der løber ind i hilum, der bagefter deler sig i flere rami splenicæ, der forgrener sig i trabeklerne i form af trabekelarterier. Disse fortsætter over i den hvide pulpa og betegnes nu centralarterier. Inden de forlader hvide pulpa i marginalzonen deler de sig i penicilli enten for eller efter at være trådt over i den røde pulpa, hvor blodet når over i miltsinusoiderne, adskilt af miltstrengene. De tommer sig i pulpavener, der går over i trabeklerne som trabekelvener. Disse dannes ved hilum v. splenica, der forlader milten.

- Leveren, hepar:

Udviklet fra epitelet i den primitive endodermale tarmkanalen på grænsen mellem for- og mellemtarm, hvor udførselsgang er. Den måler 8 x 16 x 24 (tykkelse, højde og brede).

Overfladen beklædt med peritoneum undtagen et mindre trekantet område på leverens fascies diaphragmatica, benævnt area nuda og er sammenvokset med diaphragmas underside. Peritonealbeklædningen på leveren tilhører store sæk undtagen på lobus caudatus som tilhører lille sæk. Lig. falciforme hepatis er en seglformet peritonealfold, som forbinder forreste bugvæg og fascie diaphragmatica lidt til højre for midtlinien. Opadtil ved impressio cardiaca deles de to blade og fortsætter som lig. coronarium hepatis.

Leveren er omgivet af en tynd kapsel, Glissons kapsel. Der er 4 dele: lobus hepatica dxt, lobus hepatica sin, lobus caudatus og lobus quadratus. Lobus caudatus ligger bag porta hepatis og mellem sulcus vena cava og fissura lig. venosi; fortil og til højre fortsætter lobus caudatus direkte i højre leverlap via processus caudatus, da sulcus vena cava ikke når helt frem. Lobus quadratus foran porta hepatis og afgrænses af fissura lig. teretis og fossa vesicae biliaris. Lig. teretis er den

oblitererede ductus venosus, der i føtallivet fører det meste af blodet fra v. umbilicalis uden om leveren til vena cava inferior.

De to blade af lig. hepatoduodenale er hæftet til porta hepatis; indeholder v. portae, a. hepatica propria og ductus hepaticus communis.

Den strukturelle enhed er den klassiske leverlobulus, en 6-sidet prisme med en centralvene i centrum og i hjørnerne ses Glissonske triader. Den afgrænses af det interlobulare bindevæv. Leveracinus er leverens mindste funktionelle enhed, den består af den mængde leverparenchym som er mellem 2 centralvener og har en terminal forgrening af a. hepatica, v. porta og galdegangssystemet, terminal ductulus som akse. I en acinus vil cellerne nærmest akse modtage blod der er mere iltmættet og rigt på næringsstoffer (zone I) end cellerne mere perifert (zone III), det vil sige tæt ved centralvenen, hvilket afspejler sig i regenerationszonen.

I zone I foregår der oxidativ metabolisme med  $\beta$ -oxidation, aminosyre metabolisme, ureagenese, gluconeogenese, kolesterol syntese og dannelse af galden. I zone III foregår der syntese af glykogen af glucose, glykolyse, liponeogenese, ketogenese, xenobiotisk metabolisme og afgiftning af lægemidler og giftige stoffer.

Leverceller er adskilt fra sinusoider af en væskefyldt spalte det perisinusoidale rum eller Disse's rum.

Parasympatiske og sympatiske nervetråde fra n. vagus og plexus coeliacus omspindes som plexus hepaticus. Porta hepatis indeholder bagtil vena portae fra de tilførende kar og fortil ligger a. hepatica propria (25 % af blodforsyning) til venstre og ductus hepaticus communis til højre. Vena porta deler sig i en højre og venstre gren, den videre forgrening svarer til grenene fra galdegange og a. hepatica og ligger i Glisson'ske triader. De fine grene løber mellem lobuli som vv. interlobulares, der ender i leverens sinusoider. De fraførende kar begynder som vv. centrales i leverlobuli, hvorfra blodet efterhånden samler sig i større grene, vv. hepaticae. Desuden findes flere små lymfeknuder, lymfekar og mange nerver. Forskel på v. portae- og v. hepatica-grene er at vv. hepaticae ikke er omgivet af bindevævsskeder, ikke ledsaget af arterier og galdegange.

Leveren sørger for at holde blodsukkerkoncentrationen tilnærmelsesvis konstant. Omsætningen i leveren afhænger af glucosekoncentration i blodet og dermed det relative forholdet mellem insulin og glucagon. Når glucosekoncentrationen i blodet er høj stiger insulin og glycolysen aktiveres. Derved kanaliseres både Fruktose-6-fosfat og 3-fosfat-glyceraldehyd via glycolysen til pyruvat. Når glucosekoncentrationen er lav stiger koncentrationen af glucagon i blodet og både Fruktose-6-fosfat og 3-fosfat-glyceraldehyd omdannes til Glucose-6-fosfat i leveren og fedtceller.

Primær-galden produceres af hepatocytter. Galdesyrer ekstraheres af hepatocytterne fra porta-blodet i sinusoiderne med faciliterende og Na-koblede sekundært-aktive transportører f.eks. NTCP i den hepatocyt-plasmamembran og secernerer aktivt over den lumenale membran med ATP-afhængige transportører (ABC-transportører) ind i galdekapillarer.

MEOS (mikrosomalt ethanol oxiderende system) er en del af et stort enzymkompleks, cytokrom P-450, som fjerner fremmede stoffer fra organismen.

Størsteparten af metabolitterne konjugeres med glukuronsyre eller sulfat. En mindre del skyldes oxidation via leverens cytokrom P450-system til en toksisk metabolit, der imidlertid inaktiveres ved konjugering med glutathion. Ved forgiftning mættes glukuroniderings- og sulfateringsvejene, og mængden af toksisk metabolit øges. Når leverens glutathionindhold er udtomt, reagerer den toksiske metabolit med levercellernes funktionelle proteiner, hvilket kan føre til levernekrose og svigt.

Afgiftning i leveren: fase 1 er kataboliske reaktioner som f.eks. oxidation, deaminering og hydrolyse. Fase 2 er konjugeringsreaktioner som f.eks. konjugering med glucuronsyre eller sulfat.

Alkohol øger fedtoptagelse i leveren og dermed udvikles leveren til fedtlever

I fasteperioder producerer leveren glukose til andre organer, f.eks. hjernen. Ved alkohols omsætning nedsættes leverens glukoseproduktion således at indtagelse af alkohol på fastende hjerte kan føre til lavt blodsukker.

Leveren fjerner normalt den mælkesyre, som dannes under muskelarbejde og ved visse sygdomme, hvor der er utilstrækkelig blodforsyning til organerne. Under alkoholindtagelse kan leveren ikke fjerne mælkesyren, og der er derfor risiko for at udvikle mælkesyreforgiftning. I svære tilfælde kan dette medføre på grund af syreforgiftning.

- Galdeblæren og galdevejene:

Ductus cysticus danner ved sammenløb med ductus hepaticus communis ned i omentum minus tæt under porta hepatis, ductus choleduchus som udmunder på papilla duodeni major.

Galdeblæren, vesica biliaris, er en tynd pæreformet sæk og er et reservoir hvor galden opkoncentreres og tilsættes slim. Den er bundet op til fossa vesicae biliaris på leverens underflade.

Ductus cysticus begynder ved collum vesicae biliaris og har et S-formet forløb bagud.

Man kan dele ductus choledochus i 4 dele:

- 1) pars supraduodenalis
- 2) pars retroduodenalis
- 3) pars pancreaticus
- 4) pars intramuralis.

Blodforsyning foregår ved a. cystica fra a. hepatica propria og afløb sker i v. cystica. Nerverne kommer fra plexua hepatica og omfatter både parasympatiske tråde og n. vagus og sympatiske tråde.

Galden dannes i levercellen. Galdevejene begynder som de intralobulære galdekanaler (canalicula biliferi), der via Hering-kanaler og bagefter terminale ductuli forbindes med de interlobulære, intrahepatiske galdegange, der forløber i den Glissons'ske triade. Epithelet er først kubisk men senere vokser til cylindrisk. Disse løber sammen under dannelse af stadig større gange, der til sidst forlader leveren som de ekstrahepatiske galdegange, dvs. højre og venstre ductus hepaticus, der løber sammen i ductus hepaticus communis. Denne forener sig med ductus cysticus fra galdeblæren under dannelse af ductus choledochus, der udmunder i duodenum på papilla duodeni major.

I galdeudførselsgangene tilsættes primærgalden et vandigt og isotont Na-HCO<sub>3</sub>-holdigt sekret således at galdevolumet udgør mellem 250 og 1500 ml pr. døgn. Det bikarbonat-holdige sekret produceres ved udveksling af H/Na i den basolaterale membran og HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>/Cl<sup>-</sup>-udveksling koblet til en Cl-kanal i den luminal cellemembran ved at øge cAMP. Processen er kraftigt reguleret af sekretin. Somatostatin har den modsatte effekt.

Bilirubin dannes i det retikuloendotheliale system fra hæmoglobinnedbrydning, hvor der først dannes biliverdin. Den reduceres til ukonjugeret bilirubin, som sammen med albumin i blodet optages i leveren og konjugeres med glukuronsyre (vandoploseligt) i ER, udskilles via galden i tarmen. Ved bakteriel påvirkning dannes en række farveløse urobilinogener; tarmvæggen er impermeabel for konjugeret bilirubin, men permeabel for urobilinogen, som resorberes og udskilles i urinen; urobilinogen oxideres til det farvede urobilin i urin som henstår. Hvis urobilinogenen bliver i tarmene, bliver den omdannet til stercobilin, der giver fæces den brune farve. Ved stase i galdevejene vil koncentrationen af såvel konjugeret som ikke konjugeret bilirubin stige i blodbanen og udskilles med nyrene.

Galde består af galdesyre, fosfolipider, protein, kolesterol, bilirubin-diglukuronid og lecithin.

Når chymus når terminal ileum er lipiderne reabsorberet. Galdesyrene bliver optaget i børstesøm i såvel konjugeret som ukonjugeret form ved passiv diffusion. Kun 5 % af galdesyrene slipper ud i colon. Her dekonjugerer bakterier til frie galdesyre der optages ved Na-afhængig transportør homolog med NTCP. Derved går kun en meget lille del til spilde og udskilles i fæces.

Galdesyrene/saltene transporteres tilbage med blodet og cleares af hepatocytten, hvorved et nyt kredsløb genopstår. Typisk cirkulerer galdesyrene 3-16 gange om dagen alt efter fødeindtagelse