

## ANATOMISCHE, HISTOLOGISCHE EN IMMUNOLOGISCHE ASPECTEN VAN DE TONSILLEN BIJ HET SCHAAP IN HET KADER VAN DE BSE-PROBLEMATIEK

G. Cocquyt<sup>1</sup>, A. Gabriel<sup>2</sup>, W. Van den Broeck

<sup>1</sup> Vakgroep Morfologie, Faculteit Diergeneeskunde, Universiteit Gent, Salisburylaan 133, B-9820 Merelbeke, België

<sup>2</sup> Département de Morphologie et Pathologie, Faculté de Médecine Vétérinaire, Université de Liège, Boulevard de Colonster 20, 4000 Liège, Belgique

griet.cocquyt@rug.ac.be

### SAMENVATTING

Gezien het mogelijke risico op BSE-infectie worden sinds 1 april 2002 in de Europese Gemeenschap ook schapen en geiten getest op het voorkomen van BSE (TSE). Omdat experimenteel is aangetoond dat bij deze dieren het BSE-agens zich ook accumuleert in de tonsillen, worden deze als risicomateriaal aanzien. Dit artikel geeft een beknopt overzicht van de anatomische lokalisatie en histologische structuur van de tonsillen bij kleine herkauwers. Anatomisch gezien kunnen 6 tonsillen onderscheiden worden, waarvan er drie zich bevinden in de orofarynx (tonsilla palatina, tonsilla lingualis, tonsilla veli palatini), twee in de nasofarynx (tonsilla pharyngea en tonsilla tubaria) en één in de laryngofarynx (tonsilla paraepiglottica). Bij een aantal tonsillen vertoont het bovenliggende keelwandepitheel een aantal invaginaties (cryptenamandels), terwijl dat epitheel ter hoogte van de overige tonsillen geen instulpingen bevat. Enkele immunologische aspecten van de tonsillen worden beknopt besproken.

### INLEIDING

Overdraagbare spongiforme encefalopathieën (TSE) omvatten een groep van progressieve fatale neurologische aandoeningen, zoals boviene spongiforme encefalopathie (BSE), scrapie en de ziekte van Creutzfeldt-Jakob. Deze aandoeningen worden gekenmerkt door een vacuolisatie in de neuronen en een accumulatie van een ziektespecifieke isovorm (PrP<sup>Sc</sup>) van het lichaamseigen prionproteïne (PrP<sup>C</sup>). PrP<sup>C</sup> is een sialoglycoproteïne met een ongekennde functie die tot expressie gebracht wordt aan het celoppervlak en dat een abnormale tertiaire structuur (PrP<sup>Sc</sup>) kan aannemen (Jeffrey *et al.*, 2001). Het is dit PrP<sup>Sc</sup> dat ve-

rantwoordelijk is voor de spongiforme encefalopathie. Deze conversie van PrP<sup>C</sup> naar PrP<sup>Sc</sup> gebeurt voornamelijk in zenuwweefsel, maar kan ook plaatsvinden buiten het centrale zenuwstelsel, zoals in lymfoïd weefsel (Fournier *et al.*, 2001). BSE en het mogelijke risico voor de volksgezondheid zijn de laatste jaren vaak in de actualiteit gekomen en hebben geleid tot strenge controles van geslachte runderen. Op die manier hoopt men het gezondheidsrisico te verminderen.

Vrij recent werd echter de hypothese geopperd dat het BSE-agens ook schapen kan infecteren, waardoor deze laatste ook een mogelijke bron van infectie kunnen vormen (Foster *et al.*, 2001). Experimentele studies bij geïnoculeerde genetisch gevoelige schapen hebben bovendien aangetoond dat PrP<sup>Sc</sup> aanwezig is in bijna alle lymfoïde weefsels: sterke immunohistochemische aankleuring van het PrP<sup>Sc</sup> in tonsillen en in de retrofaryngeale lymfeknopen, matige aankleuring in ileo-caecale en mesenteriale lymfeknopen en zwakke aankleuring in uier-, prefemorale (liesplooi-), bronchiale en mediastinale lymfeknopen (Foster *et al.*, 2001). Aangenomen dat het BSE-agens werkelijk verspreid is binnen de schapenpopulatie en gebaseerd op de veronderstelling dat in 1990 tussen 10 en 1500 schapen in het Verenigd Koninkrijk geïnfecteerd waren met het BSE-agens, berekenden Kao en medewerkers (2002) dat op dit ogenblik jaarlijks ongeveer 20 klinische gevallen van BSE bij schapen voorkomen. Ferguson en medewerkers (2002), die rekening houden met de mogelijkheid van horizontale transmissie, voorspellen dat tijdens de komende 80 jaar in het slechtste geval 50 tot 50.000 mensen zullen overlijden als gevolg van boviene BSE en dat deze bovengrens zelfs kan verhoogd worden tot 150.000 doden indien ook ovine BSE in rekening wordt gebracht. Zulke cijfers stemmen natuurlijk tot nadenken en hebben ertoe ge-

leid dat sinds 1 april 2002 het BSE-onderzoek in de EG uitgebreid is tot schapen en geiten (European Commission, 2001; 2002). Zo moeten in België op jaarbasis 3750 adulte dieren die geslacht worden voor menselijke consumptie, bemonsterd worden, evenals 450 gestorven of gedode adulte dieren. Daarbij worden de tonsillen aanzien als hoog risicomateriaal, aangezien bij een mogelijke BSE-infectie deze weefsels grote hoeveelheden PrP<sup>Sc</sup> bevatten. Bijgevolg is het noodzakelijk de lokalisatie en structuur van deze tonsillen te kennen.

### ANATOMISCHE LOKALISATIE

De tonsillen (tonsillae), ook wel amandels (amygdala) genoemd, bestaan uit een opeenstapeling van lymfocyten die meestal geconcentreerd zijn in lymfocellen, en zijn aanwezig in de mucosa van orofarynx, nasofarynx en laryngofarynx. Zij maken deel uit van het geïntegreerd faryngeaal mucosaal immuunsysteem (Ogra, 2000). Anatomisch gezien vormen zij als het ware een ring van lymfoïd weefsel rond de farynx, voor het eerst beschreven door Waldeyer (1884) en ook wel "Ring van Waldeyer" genoemd. Deze lokalisatie impliceert dat de tonsillen een zeer belangrijke functie vervullen als secundaire lymfoïde organen bij de immunologische afweer tegen antigenen die het lichaam binnendringen via orale of nasale weg (Brandtzaeg, 1984; Bernstein *et al.*, 1999).

Volgens Barone (1976) en Nickel en medewerkers (1973) kunnen de tonsillen in drie groepen onderverdeeld worden naargelang hun plaats: orofaryngeale, nasofaryngeale en laryngofaryngeale tonsillen (Tabel 1,

Fig. 1). De belangrijkste groep bevindt zich in de orofarynx en bestaat uit de tonsilla palatina, de tonsilla lingualis en de tonsilla veli palatini. De **tonsilla palatina** is beiderzijds aanwezig in de laterale wand van de orofarynx, gesitueerd tussen de arcus palatoglossus en de arcus palatofaryngeus. Hieruit blijkt dat de naam in feite verkeerd gekozen is, daar de tonsil niet behoort tot het zachte gehemelte (palatum molle of velum palatinum). Bij de kleine herkauwers bevat deze tonsil 3 tot 6 tonsillaire follikels met spleetvormige fossulae (zie verder) (Fig. 2). De **tonsilla lingualis** is bij de meeste diersoorten een duidelijke tonsil die dorsaal in de tongbasis gelegen is. Bij het schaap en de geit is deze tonsil echter gereduceerd tot enkele kleine lymfocellen (Fig. 3). De **tonsilla veli palatini** bevindt zich in de ventrale zijde van het zachte gehemelte en bestaat bij de kleine herkauwers eveneens uit een klein aantal lymfocellen (Fig. 3). Een tweede groep tonsillen wordt teruggevonden in de nasofarynx. De grootste van deze tonsillen is de **tonsilla pharyngea** die bij herkauwers bestaat uit een onregelmatig verheven amandel zonder crypten (zie verder) in het caudale einde van het septum pharyngeum (Fig. 4). De tweede tonsil in de nasofarynx is de **tonsilla tubaria**, die zich nabij de opening van de tuba auditiva bevindt. Deze tonsil is bij kleine herkauwers aanwezig als een vlakke amandel zonder crypten (Fig. 5), maar is afwezig bij grote herkauwers. In de laryngofarynx is slechts één tonsil gelegen, namelijk de **tonsilla paraepiglottica**. Deze tonsil is beiderzijds aanwezig aan de basis van de epiglottis en bestaat bij het schaap en de geit uit een klein aantal tonsillaire follikels (Fig. 3). Zij is afwezig bij de grote herkauwers.

**Tabel 1. Overzicht van de Latijnse en Nederlandse benaming van de verschillende tonsillen bij het schaap met de overeenkomstige histologische structuur.**

| Latijnse benaming                     | Nederlandse benaming            | Structuur              |
|---------------------------------------|---------------------------------|------------------------|
| <b><i>Pars oralis pharyngis</i></b>   |                                 |                        |
| tonsilla palatina                     | gehemelteamandel                | cryptenamandel         |
| tonsilla lingualis                    | tongamandel                     | enkele lymfocellen     |
| tonsilla veli palatini                | amandel van het zacht gehemelte | enkele lymfocellen     |
| <b><i>Pars nasalis pharyngis</i></b>  |                                 |                        |
| tonsilla pharyngea                    | keelamandel                     | amandel zonder crypten |
| tonsilla tubaria                      | -                               | amandel zonder crypten |
| <b><i>Pars laryngea pharyngis</i></b> |                                 |                        |
| tonsilla paraepiglottica              | -                               | cryptenamandel         |

## HISTOLOGISCHE STRUCTUUR EN FUNCTIONELE MORFOLOGIE

### Lymfefollikels

Faryngeaal lymfoïd weefsel bestaat uit een compacte stapeling van lymfoïde cellen in de propria-submucosa van de keelwand. Deze accumulaties kunnen de vorm aannemen van diffuse, niet-georganiseerde infiltraties van lymfocyten die verschijnen en opnieuw kunnen verdwijnen. Daarnaast kunnen ze ook voorkomen als één permanente groep van lymfocyten, een lymfefollikel (*nodulus lymphaticus*) genaamd, of als een aggregatie van dergelijke follikels. Follikels kunnen voorkomen als primaire of secundaire permanente lymfefollikels. Primaire lymfefollikels bevatten rustende niet-geactiveerde B-lymfocyten die vervat zitten in een compact netwerk van celuitlepers, meestal afkomstig van folliculaire dendrietcellen. Dit zijn cellen van ongekende oorsprong die voorkomen in lymfefollikels en die met hun lange vertakte celuitlepers antigeen-antilichaamcomplexen vasthouden. Wanneer de B-cellen geactiveerd worden, beginnen ze te delen waarbij hun celvolume toeneemt. Deze geactiveerde B-cellen bevinden zich in het centrum van de follikel en worden dan ook centroblasten genoemd. Enkele dagen na activering worden deze centroblasten zichtbaar waardoor het centrum lichter kleurt, het zogenaamde germinale centrum (Fig. 6).

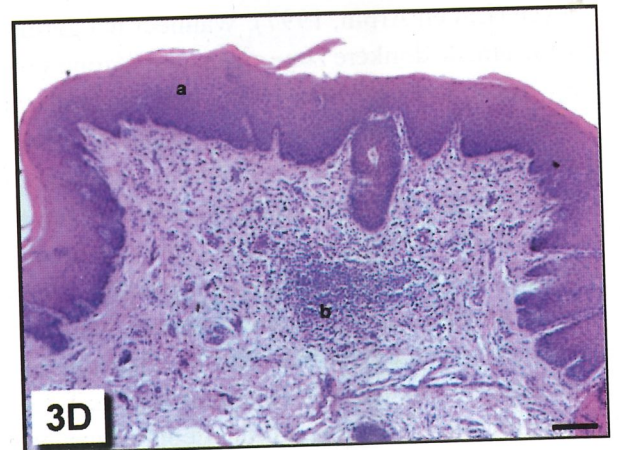
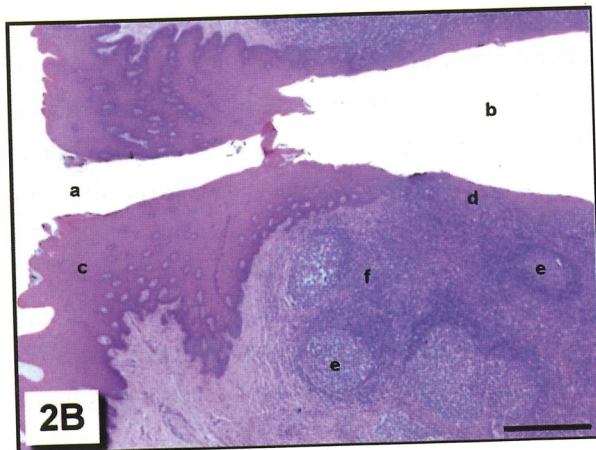
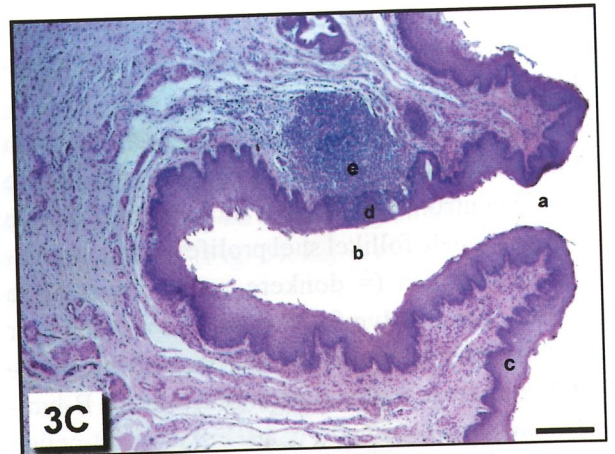
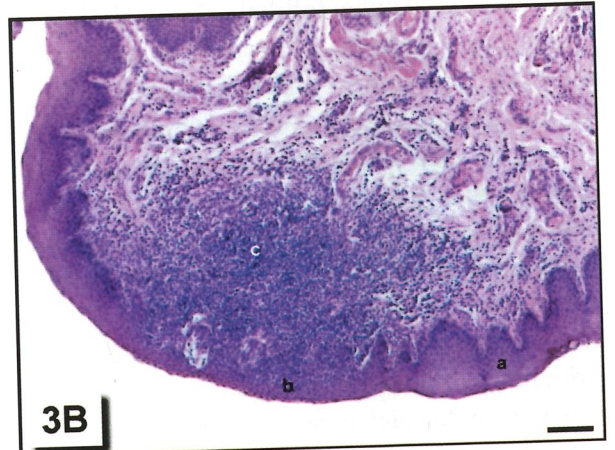
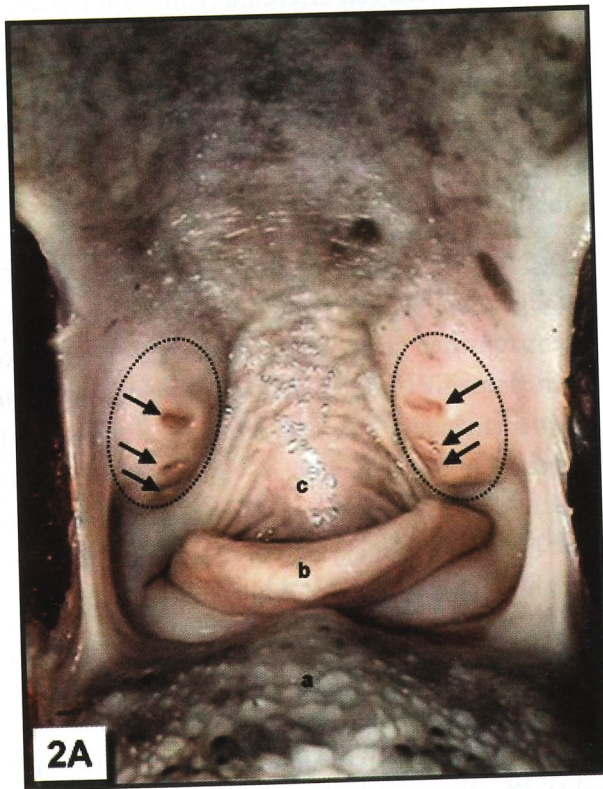
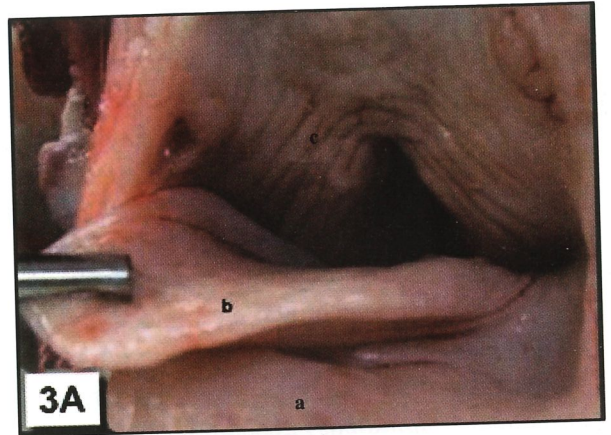
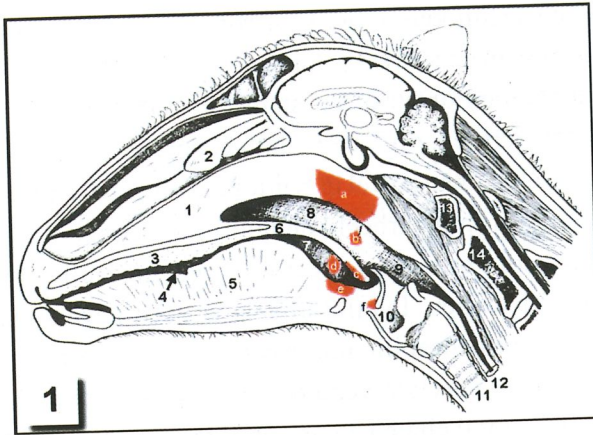
Na verloop van tijd zullen de ontstane centroblasten weer kleiner worden (= centrocyten) en het volledige germinale centrum bevolken, waardoor enkel aan de basale kant van de follikel snel prolifererende centroblasten overblijven (= donkere zone). De overige niet-geactiveerde B-lymfocyten worden volledig naar de periferie gedrukt en vormen een donkere mantelzone. In de germinale centra kunnen geactiveerde B-lymfocyten ook apoptose ondergaan. Enkel die B-cellen die adhereren aan de folliculaire dendrietcellen blijven leven (Liu en Arpin, 1997). Wanneer het germinaal centrum, de donkere zone en de mantelzone aanwezig zijn, spreekt men van een secundaire lymfefollikel (Fig. 6). Rondom de follikels (zowel primaire als secundaire) bevindt zich het extra- of para-folliculaire weefsel. Dit laatste bestaat voornamelijk uit helper T-lymfocyten (CD4<sup>+</sup>) en cytotoxische T-lymfocyten (CD8<sup>+</sup>). Algemeen kan gesteld worden dat er ter hoogte van het nasofaryngeale lymfoïde weefsel van het schaap meer B- dan T-cellen voorkomen en meer helper T-cellen dan cytotoxische T-cellen, wat indicatief is voor een inductieplaats van een mucosale immuunrespons (Stanley *et al.*, 2001).

Kleine hoeveelheden dendrietcellen zijn aanwezig rond de follikels, terwijl macrofagen verspreid liggen over heel de follikel (Stanley *et al.*, 2001). Deze dendrietcellen ontstaan uit stamcellen aanwezig in het beenmerg en zijn goede antigeenpresenterende cellen. Zij komen zowel in lymfoïde als in niet-lymfoïde weefsels (bijvoorbeeld de huid) voor en mogen niet verward worden met de eerder vernoemde folliculaire dendrietcellen. Lymfefollikels worden gevoed door talrijke bloedcapillairen en het extrafolliculaire weefsel bevat speciale venules met een hoog endotheel (hoogendotheliale venules of *high endothelial venules*) (Nave *et al.*, 2001). Deze hoogendotheliale venules vervullen een belangrijke functie bij de migratie van B- en T-cellen vanuit de bloedbaan naar de tonsillen. Een netwerk van efferente lymfecapillairen omgeeft de follikel en is verantwoordelijk voor de afvoer van cellen en vocht naar de meest nabijgelegen regionale lymfeknoop. Afferente lymfevaten ontbreken.

### Tonsillen

Aggregaten van lymfefollikels vormen een zelfstandig functionerend lymfoïd orgaan, en worden in de farynx tonsillen genoemd. Er bestaan twee typen tonsillen, namelijk tonsillen met één of meerdere crypten (*cryptenamandels*) en tonsillen zonder crypten. Het faryngeale oppervlak van een cryptenamandel vertoont verscheidene invaginaties (*cryptae tonsillares*) waardoor het contactoppervlak vergroot wordt. Zo wordt de epitheliale oppervlakte van de tonsilla palatina bij de mens geschat op 295 cm<sup>2</sup>, terwijl het oppervlak van de orofarynx slechts 45 cm<sup>2</sup> bedraagt (Perry en Whyte, 1998). Elke crypte is omgeven door een aantal lymfefollikels en vormt op die manier een tonsillaire follikel (*folliculus tonsillaris*). Meestal monden de crypten rechtstreeks in de farynx uit door middel van openingen (*fossulae*) die zichtbaar zijn vanuit de keelholte. Een uitzondering hierop vormt de tonsilla palatina van het rund, waarbij de verschillende crypten uitmonden in een *sinus tonsillaris*, die op haar beurt uitmondt in de farynx. Bij niet-cryptenamandels ligt het lymfoïde weefsel onder een vlak epitheel, zonder de vorming van invaginaties. Alle amandels zijn omgeven door een dun kapsel van bindweefsel en in de buurt liggen meestal muceuze of seromuceuze klieren (*glandulae pharyngeae*) die in de keelwand ingebed zijn.







**Fig. 1.** Mediaal aanzicht van een overlangse doorsnede door de kop van een schaap met (a) tonsilla pharyngea, (b) tonsilla tubaria, (c) tonsilla veli palatini, (d) tonsilla palatina, (e) tonsilla lingualis, (f) tonsilla paraepiglottica, (1) neusseptum, (2) neusholte, (3) hard gehemelte, (4) mondholte, (5) tong, (6) zacht gehemelte, (7) orofarynx, (8) nasofarynx, (9) laryngofarynx, (10) larynx, (11) trachea, (12) slokdarm, (13) atlas en (14) axis.

**Fig. 2A.** Rostraal aanzicht van de opengesperde orofarynx van een schaap met (a) tongbasis, (b) epiglottis, (c) zacht gehemelte; de positie van de tonsilla palatina (omlijnd) is macroscopisch duidelijk zichtbaar alsook drie fossulae (pijlen).

**2B.** histologisch beeld van de tonsilla palatina met (a) fossula, (b) crypta, (c) meerlagig licht verhoord plavei-epitheel van de keelwand, (d) epitheel met intraepitheliale lymfocyten, (e) secundaire lymfepitheel, en (f) extra- of parafolliculair weefsel (maatstrep = 400 µm).

**Fig. 3A.** Rostraal aanzicht van de opengesperde orofarynx van een schaap met (a) tongbasis, (b) epiglottis, (c) zacht gehemelte; de tonsilla lingualis, tonsilla veli palatini en tonsilla paraepiglottica zijn macroscopisch niet zichtbaar.

**3B.** histologisch beeld van de tonsilla veli palatini met (a) meerlagig licht verhoord plavei-epitheel, (b) epitheel met intraepitheliale lymfocyten, en (c) primaire lymfepitheel in de propriasubmucosa van het zachte gehemelte; maatstrep = 100 µm.

**3C.** histologisch beeld van de tonsilla paraepiglottica met (a) fossula, (b) crypta, (c) meerlagig licht verhoord plavei-epitheel, (d) epitheel met intraepitheliale lymfocyten, en (e) primaire lymfepitheel; maatstrep = 200 µm.

**3D.** histologisch beeld van de tonsilla lingualis met (a) meerlagig verhoord plavei-epitheel en (b) kleine primaire lymfepitheel (maatstrep = 100 µm).

### Tonsillair epitheel

Het normale epitheel van de nasofarynx is een pseudo-tweelagig tot meerlagig trilharenepitheel, en dat van de orofarynx een meerlagig onverhoord tot licht verhoord plavei-epitheel. Ter hoogte van de tonsillen is het epitheel echter aangepast en gedifferentieerd tot een follikelgeassocieerd epitheel. Dit epitheeltype werd uitvoerig bestudeerd door Chen en medewerkers (1991) ter hoogte van de tonsilla pharyngea van het schaap. Het bestaat voornamelijk uit cellen met variërende hoogte en zonder trilharen. De meeste van deze cellen bezitten wel microvilli of kleine plooien (microfolds) op hun celoppervlak. Deze cellen vertonen gelijkenissen met de M-cellen die aangetroffen worden ter hoogte van de Peyerse platen in de dunne darm en die verantwoordelijk geacht worden voor de antigeenopname en het antigeentransport vanuit het darmlumen. Bovendien is bij het schaap experimenteel aangetoond dat het epitheel van zowel de tonsilla palatina als van de tonsilla pharyngea in staat is om partikels of bacteriën op te nemen (Chen *et al.*, 1989). Gelijkaardige functies worden vervuld door de M-cellen ter hoogte van de Peyerse platen. Het tonsillair epitheel is vaak geïnfilteerd door lymfocyten. Deze intraepitheliale lymfocyten kunnen teruggevonden worden in de gehele respiratoire mucosa, maar hoge concentraties zijn aanwezig in het epitheel boven de tonsillen (Chen *et al.*, 1989). Een exacte typering van deze cellen bij het schaap ontbreekt, maar bij de mens is aangetoond dat ongeveer

50% of meer van deze intraepitheliale lymfocyten B-cellen is (Perry en Whyte, 1998). Bovendien is de meerderheid van deze B-cellen geheugencellen met een sterke antigeenpresenterende capaciteit (Liu *et al.*, 1995). Een kleiner percentage van de tonsillaire intraepitheliale lymfocyten is T-lymfocyten waarbij het aantal CD4<sup>+</sup> T-cellen het aantal CD8<sup>+</sup> T-cellen overtreft. Deze CD4<sup>+</sup> T-lymfocyten liggen meestal in groepjes rond B-lymfocyten (Graeme-Cook *et al.*, 1993). Een andere merkwaardige vaststelling is dat het tonsillair epitheel van de tonsilla palatina en de tonsilla pharyngea bij de mens een netwerk van intraepitheliale bloedvaten bevat die boogvormig verlopen en reeds in het epitheel hoogendotheliale venules vormen (Perry en Whyte, 1998).

### Immunologische aspecten

Aangezien een gedetailleerde beschrijving van de immunologie van de tonsillen buiten het domein van dit artikel valt, zal hier enkel een aantal basismechanismen besproken worden. Bovendien werden de meeste functionele studies omtrent het immunologisch belang van de tonsillen uitgevoerd bij conventionele laboratoriumdieren (Kuper *et al.*, 1992) en is de kennis in verband met de werking van de tonsillen bij kleine herkauwers gering. Voor een meer gedetailleerde beschrijving wordt verwezen naar enkele overzichtsartikels (Kuper *et al.*, 1992; Perry en Whyte, 1998; Nave *et al.*, 2001). Algemeen wordt aangenomen dat de interactie tussen de antigenen en het fa-



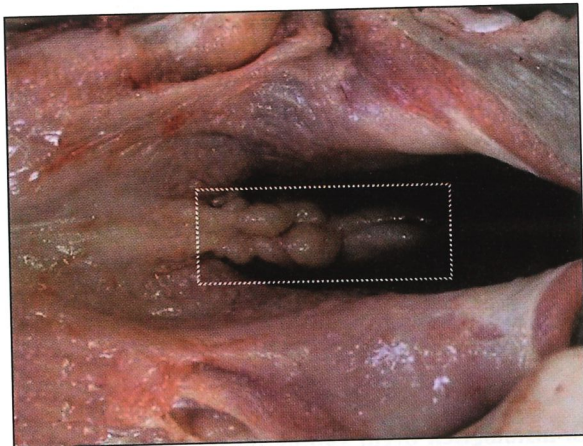


Fig. 4A. Ventraal aanzicht van de nasofarynx van een schaap via de choanen na het verwijderen van het zachte gehemelte; de uitpuiling van de tonsilla pharyngea is macroscopisch duidelijk zichtbaar (kader).

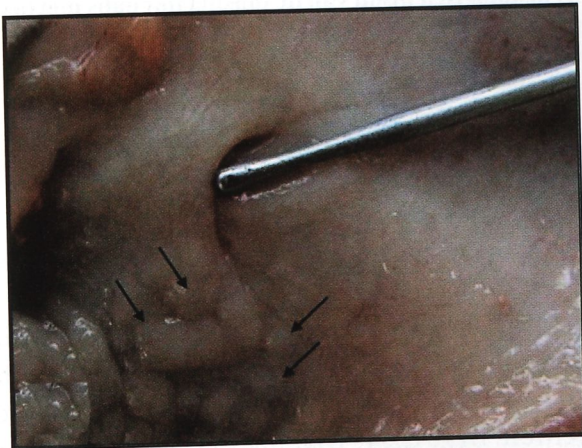


Fig. 5A. Mediaal aanzicht van de geopende nasofarynx van het schaap; het ostium faryngeum van de tuba auditiva is duidelijk zichtbaar (aangeduid met sonde); de talrijke knobbelvormige verdikkingen nabij de opening van de tuba auditiva vormen de tonsilla tubaria.

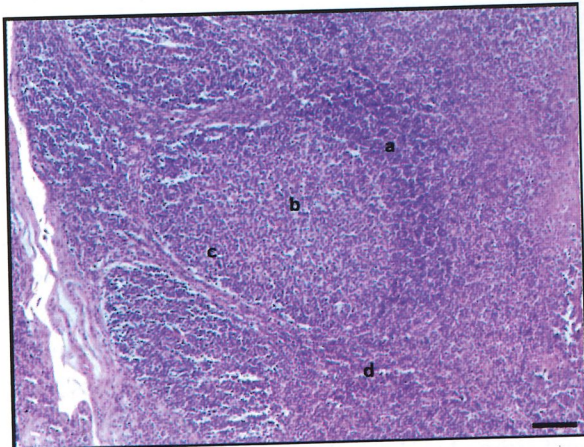
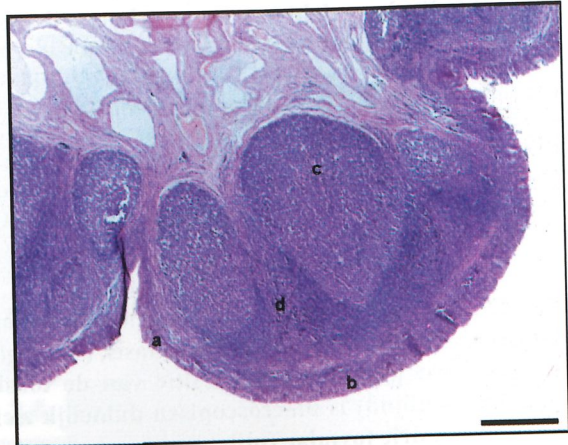
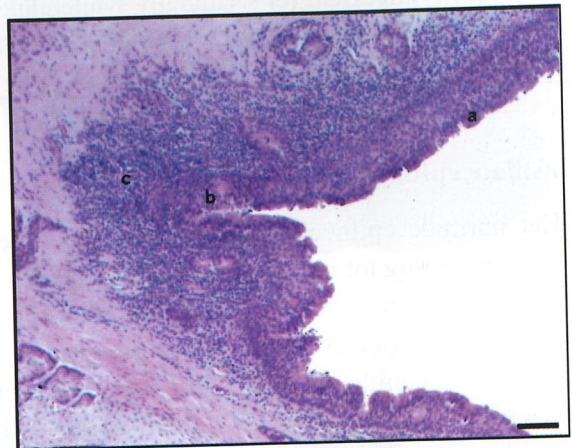


Fig. 6. Histologisch beeld van een secundaire follikel uit de tonsilla pharyngea van een schaap, met (a) donkere zone met centroblasten, (b) germinaal centrum met centrocyten, (c) mantelzone met niet-geactiveerde B-lymfocyten, en (d) extra- of para-folliculaire weefsel (maatstreef = 100 µm).



4B. histologisch beeld van de tonsilla pharyngea met (a) pseudo-meerlagig trilharenepitheel, (b) follikelgeassocieerd epitheel met intraepitheliale lymfocyten, (c) secundaire lymfefollikels, en (d) extra- of para-folliculaire weefsel (maatstreef = 400 µm).



5B. histologisch beeld van de tonsilla tubaria met (a) pseudo-meerlagig trilharenepitheel, (b) epitheel met intraepitheliale lymfocyten en (c) concentraties van lymfocyten (maatstreef = 100 µm).

ryngeaal lymfoid systeem bepaald wordt door de aard van het antigeen, de dosis en frequentie van de antigenopname en de integriteit van het epitheel. Opgeloste antigenen zouden gemakkelijk in het epitheel penetreren waarbij ze in contact komen met de intraepitheliale lymfocyten. Deze lymfocyten vormen een eerste afweermecanisme en kunnen eventueel een snelle secundaire immunrespons opwekken. Wanneer de antigenen echter doorheen het epitheel gedrongen zijn, kunnen ze opgenomen worden door subepitheliale dendrietcellen. Gebeurt dit op een zekere afstand van de tonsillen, dan worden deze antigenen, in vrije vorm of opgenomen door dendrietcellen, via de lymfe vervoerd naar de drainerende regionale lymfeknopen (Kuper *et al.*, 1992). Daar zal dan de immunrespons geïnduceerd worden, waarna geacti-



veerde T- en B-lymfocyten kunnen terugkeren naar de faryngeale mucosa om de lokale mucosale immuniteit te garanderen. Tegelijk wordt ook een systemische immuunrespons opgebouwd, waarbij waarschijnlijk de milt betrokken is.

Opgeloste antigenen die doorheen het epitheel in de nabijheid van de tonsillen penetreren, zullen opgenomen worden door dendrietcellen die rondom de follikels liggen en die lokaal in de tonsil een immuunrespons zullen induceren. Dendrietcellen en geactiveerde B- en T-cellen zullen de tonsil verlaten en via de lymfe de drainerende regionale lymfeknopen passeren om vervolgens via de bloedbaan te recirculeren en terecht te komen in de faryngeale mucosa. Op die manier wordt voornamelijk een lokale mucosale immuunrespons opgewekt. Antigenen in partikelvorm kunnen in de meeste gevallen op een specifieke manier uit de keel verwijderd worden via het mucociliair systeem. Wanneer dergelijke antigenen toch adhereren aan het follikelgeassocieerd epitheel kunnen zij, wellicht door de vermoedelijke M-cellen, opgenomen en getransporteerd worden naar de onderliggende tonsillen om daar geïncubeerd te worden door dendrietcellen. Deze zullen dan een mucosale immuunrespons induceren, zoals beschreven bij de opgeloste antigenen. Een belangrijk aspect bij deze lokale mucosale immuniteit is de productie en secretie van IgA, hoewel ook belangrijke hoeveelheden IgG- en IgM-secreterende plasmacellen aanwezig zijn (Korsrud en Brandtzaeg, 1980). In de dunne darm is een zogenaamde "secretorische component" van groot belang bij het transport van dit IgA naar het lumen toe. Deze secretorische component is een membraanmolecule op de epitheelcellen van de dunne darm die na binding met de J-keten van dimeer IgA, het transcellulair transport van IgA toelaat. Deze component wordt echter niet tot expressie gebracht in het epitheel van de tonsilla palatina (Brandtzaeg, 1987). Waarschijnlijk is de secretorische component wel aanwezig ter hoogte van de muceuze en seromuceuze klieren van de keelwand en wordt IgA samen met het kliersecret uitgescheiden (Perry en Whyte, 1998).

De recirculatie van lymfocyten speelt een belangrijke rol in de lokale immuunrespons. Studies bij de rat hebben aangetoond dat de recirculatie van lymfocyten vanuit de nasofaryngeale lymfoïde weefsels, die leidt tot een terugvloeï naar deze weefsels en ook naar de cervicale en mesenteriale lymfeknopen, meer uitgesproken is dan de recirculatie van lymfocyten die vanuit de Peyerse platen in de darm terugvloeïen naar de Peyerse platen (Koornstra *et al.*, 1991). Zoals

reeds vermeld, zijn bij deze circulatie van lymfocyten de hoogendotheliale venules betrokken. Studies hebben aangetoond dat lymfocyten continu uit de bloedbaan treden ter hoogte van de tonsillen via de hoogendotheliale venules, om vervolgens terug te keren in de bloedcirculatie via de lymfe (Westermann *et al.*, 1996). Bij dit "komen en gaan" zou het lymfocyten-subtype (CD4<sup>+</sup> of CD8<sup>+</sup>) geen rol spelen (Zidan *et al.*, 2000). Wat wel een zeer belangrijke rol speelt, is de aanwezigheid van cytokinen en chemokinen en van bepaalde adhesiemoleculen op de lymfocyten en endotheelcellen (bijvoorbeeld selectinen) (Schaerli *et al.*, 2000).

Zoals al vermeld, werden de meeste van deze functionele studies uitgevoerd op ratten. De gegevens omtrent de functionaliteit van de tonsillen bij kleine herkauwers zijn schaars, maar gebaseerd op de overeenkomsten in morfologische structuur van de tonsillen, het follikelgeassocieerd epitheel en de hoogendotheliale venules, kan gesteld worden dat het werkingsmechanisme vermoedelijk op een gelijkaardige manier verloopt.

## CONCLUSIE

In dit artikel werd bondig de huidige kennis omtrent de tonsillen bij het schaap beschreven. Alhoewel de anatomische lokalisatie en histologische structuur redelijk goed bestudeerd en gekend zijn, zijn er nog maar weinig gegevens beschikbaar over het werkingsmechanisme van de tonsillen bij het schaap. In het kader van de BSE-problematiek, waarbij aanzienlijke hoeveelheden PrP<sup>Sc</sup> worden teruggevonden in de tonsillen van BSE-geïnfekteerde schapen, waardoor deze tonsillen aanzien worden als risicomateriaal, is een diepgaande studie omtrent het immunologisch werkingsmechanisme van deze tonsillen zeker aangewezen. Bij het schaap is het immers zeker niet uitgesloten dat oraal opgenomen PrP<sup>Sc</sup> kunnen accumuleren ter hoogte van de tonsillen, aangezien de tonsilla pharyngea bij het schaap, net zoals bij andere diersoorten, bedekt is door een follikelgeassocieerd epitheel met vermoedelijke M-cellen die waarschijnlijk antigenen kunnen opnemen en transporteren. Ook opgeloste antigenen zouden, zoals bij ratten werd aangetoond, kunnen penetreren doorheen het epitheel tot in de tonsillen. Het is echter nog niet duidelijk waarom de accumulatie van PrP<sup>Sc</sup> in de tonsillen bij het rund veel minder optreedt. Een diepgaande studie over de immunologische aspecten van de tonsillen bij herkauwers zou hier enige klaarheid kunnen in brengen.

## DANKWOORD

De auteurs wensen Dhr. B. De Pauw en Mevr. L. Standaert te bedanken voor de technische hulp.

## LITERATUUR

- Barone R. (1976). Pharynx et Oesophage. In: Barone R. (editor). *Anatomie Comparée des Mammifères Domestiques*, Tome Troisième: *Splanchnologie*, Laboratoire d'anatomie - Ecole nationale Vétérinaire, Lyon, 245-290.
- Bernstein J.M., Gorfien J., Brandtzaeg P. (1999). The immunobiology of the tonsils and adenoids. In: Ogra P.L. (editor) *Mucosal Immunology*, Academic Press, San Diego, 1339-1362.
- Brandtzaeg P. (1984). Immune functions of human nasal mucosa and tonsils in health and disease. In: Bienstock J. (editor). *Immunology of the Lung and the Upper Respiratory Tract*, McGraw-Hill, New York, 28-95.
- Brandtzaeg P. (1987). Immune functions and immunopathology of palatine and nasopharyngeal tonsils. In: Bernstein J.M. and Ogra P.L. (editors). *Immunology of the Ear*, Raven Press, New York, 63-106.
- Chen W., Alley M.R., Manktelow B.W. (1989). Respiratory tract-associated lymphoid tissue in conventionally raised sheep. *Journal of Comparative Pathology* 101, 327-340.
- Chen W., Alley M.R., Manktelow B.W., Hopcroft D., Bennett R. (1991). The potential role of the ovine pharyngeal tonsil in respiratory tract immunity: a scanning and transmission electron microscopy study of its epithelium. *Journal of Comparative Pathology* 104, 47-56.
- European Commission (2001). Commission Regulation (EC) no 1248/2001 of June 2001.
- European Commission (2002). Extension of TSE tests in sheep and goats. Press release IP/02/255 of 14 February 2002.
- Ferguson N.M., Ghani A.C., Donnelly C.A., Hagens A.T.J., Anderson R.M. (2002). Estimating the human health risk from possible BSE infection of the British sheep flock. *Nature* 415, 420-424.
- Foster J.D., Parnham D.W., Hunter N., Bruce M. (2001). Distribution of the prion protein in sheep terminally affected with BSE following experimental oral transmission. *The Journal of General Virology* 82, 2319-2326.
- Fournier J.G. (2001). Nonneuronal cellular prion protein. *International Review of Cytology* 208, 121-160.
- Graeme-Cook F., Bhan A.K., Harris N.L. (1993). Immunohistochemical characterization of intraepithelial and subepithelial mononuclear cells of the upper airways. *The American Journal of Pathology*, 1416-1422.
- Jeffrey M., Martin S., Gonzalez L., Ryder S.J., Bellworthy S.J., Jackman R. (2001). Differential diagnosis of infections with the bovine spongiform encephalopathy (BSE) and scrapie agents in sheep. *Journal of Comparative Pathology* 125, 271-284.
- Kao R.R., Gravenor M.B., Baylis M., Bostock C.J., Chihota C.M., Evans J.C., Goldmann W., Smith A.J., McLean A.R. (2002). The potential size and duration of an epidemic of bovine spongiform encephalopathy in British sheep. *Science* 295, 332-335.
- Koornstra P.J., de Jong F.I., Vlek L.F., Marres E.H., Breda Vriesman P.J. (1991). The Waldeyer ring equivalent in the rat. A model for analysis of oronasopharyngeal immune responses. *Acta Otolaryngologica* 111, 591-599.
- Korsrud F.R. en Brandtzaeg P. (1980). Immune systems of human nasopharyngeal and palatine tonsils: histomorphometry of lymphoid components and quantification of immunoglobulin-producing cells in health and disease. *Clinical and Experimental Immunology* 39, 361-370.
- Kuper C.F., Koornstra P.J., Hameleers D.M., Biewenga J., Spit B.J., Duijvestijn A.M., Breda Vriesman P.J., Smits T. (1992). The role of nasopharyngeal lymphoid tissue. *Immunology Today* 13, 219-224.
- Liu Y.J. en Arpin C. (1997). Germinal center development. *Immunological Reviews* 156, 111-126.
- Liu Y.J., Barthelemy C., de Bouteiller O., Arpin C., Durand I., Banchereau J. (1995). Memory B cells from human tonsils colonize mucosal epithelium and directly present antigen to T cells by rapid up-regulation of B7-1 and B7-2. *Immunity* 2, 239-248.
- Nave H., Gebert A., Pabst R. (2001). Morphology and immunology of the human palatine tonsil. *Anatomy and Embryology* (Berlin) 204, 367-373.
- Nickel R., Schummer A., Seiferle E. (1973). Digestive System - Mouth and Pharynx. In: Nickel R., Schummer A. and Seiferle E. (editors) *The Anatomy of the Domestic Animals - The Viscera of the Domestic Animals*, Verlag Paul Parey, Berlin - Hamburg, 52-65.
- Ogra P.L. (2000). Mucosal immune response in the ear, nose and throat. *Pediatric Infectious Disease* 19, S4-S8.
- Perry M. en Whyte A. (1998). Immunology of the tonsils. *Immunology Today* 19, 414-421.
- Schaerli P., Willmann K., Lang A.B., Lipp M., Loetscher P., Moser B. (2000). CXC chemokine receptor 5 expression defines follicular homing T cells with B cell helper function. *The Journal of Experimental Medicine* 192, 1553-1562.
- Stanley A.C., Huntley J.F., Jeffrey M., Buxton D. (2001). Characterization of ovine nasal-associated lymphoid tissue and identification of M cells in the overlying follicle-associated epithelium. *Journal of Comparative Pathology* 125, 262-270.
- von Waldeyer-Hartz W. (1884). Ueber den lymphatischen Apparat des Pharynx. *Deutsche Medizinische Wochenschrift* (Berlin) 10, 313.
- Westermann J., Walter S., Nagahori Y., Heerwagen C., Miyasaka M., Pabst R. (1996). Blood leucocyte subsets of the rat: expression of adhesion molecules and localization within high endothelial venules. *Scandinavian Journal of Immunology* 43, 297-303.
- Zidan M., Jecker P., Pabst R. (2000). Differences in lymphocyte subsets in the wall of high endothelial venules and the lymphatics of human palatine tonsils. *Scandinavian Journal of Immunology* 51, 372-376.