

Zeitschrift: Bulletin der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften = Bulletin de l'Académie suisse des sciences médicales = Bollettino dell' Accademia svizzera delle scienze mediche

Herausgeber: Schweizerische Akademie der Medizinischen Wissenschaften

Band: 33 (1977)

Artikel: Hepatitis B : neue diagnostische Möglichkeiten

Autor: Bianchi, L. / Gudat, F.

DOI: <https://doi.org/10.5169/seals-308117>

Nutzungsbedingungen

Die ETH-Bibliothek ist die Anbieterin der digitalisierten Zeitschriften auf E-Periodica. Sie besitzt keine Urheberrechte an den Zeitschriften und ist nicht verantwortlich für deren Inhalte. Die Rechte liegen in der Regel bei den Herausgebern beziehungsweise den externen Rechteinhabern. Das Veröffentlichen von Bildern in Print- und Online-Publikationen sowie auf Social Media-Kanälen oder Webseiten ist nur mit vorheriger Genehmigung der Rechteinhaber erlaubt. [Mehr erfahren](#)

Conditions d'utilisation

L'ETH Library est le fournisseur des revues numérisées. Elle ne détient aucun droit d'auteur sur les revues et n'est pas responsable de leur contenu. En règle générale, les droits sont détenus par les éditeurs ou les détenteurs de droits externes. La reproduction d'images dans des publications imprimées ou en ligne ainsi que sur des canaux de médias sociaux ou des sites web n'est autorisée qu'avec l'accord préalable des détenteurs des droits. [En savoir plus](#)

Terms of use

The ETH Library is the provider of the digitised journals. It does not own any copyrights to the journals and is not responsible for their content. The rights usually lie with the publishers or the external rights holders. Publishing images in print and online publications, as well as on social media channels or websites, is only permitted with the prior consent of the rights holders. [Find out more](#)

Download PDF: 30.01.2026

ETH-Bibliothek Zürich, E-Periodica, <https://www.e-periodica.ch>

Institut für Pathologie der Universität Basel

HEPATITIS B: NEUE DIAGNOSTISCHE MOEGLICHKEITEN^{1,2}

L. BIANCHI und F. GUDAT

Zusammenfassung

Bei der Hepatitis B ergeben sich durch den Nachweis der Virusantigen-Komponenten in Lebergewebe und Blut neue diagnostische und prognostische Aussagen. Bei akuten und chronischen Verlaufsformen der Infektion lassen sich grundsätzlich vier Viruskomponenten-Muster unterscheiden: 1) Ein Eliminationstyp bei klassischer akuter Virushepatitis mit limitiertem Verlauf, der trotz Seropositivität keine Viruskomponenten im Lebergewebe aufweist; 2) Ein HBc-Prädominanz-Typ bei immunsupprimierten Patienten, bei denen im Blut analog zum HBcAg-Nachweis im Gewebe infektiöse Dane-Partikel persistierend nachgewiesen werden bei klinisch und histologisch fehlender oder nur geringgradiger nicht-aggressiver Entzündung (unspezifisch reaktive oder chronisch persistierende Hepatitis) und entsprechend symptomlosem Verlauf. 3) Der HBs-Prädominanz-Typ zeigt ebenfalls eine chronische nicht-aggressive Hepatitis (unspezifisch reaktiv, chronisch persistierend), HBcAg im Gewebe und Dane-Partikel im Blut fehlen, so dass diese HBsAg-Träger nicht oder nur gering infektiös sein dürften. 4) Der HBcTs-Typ ist charakterisiert durch einen fokalen Befall der Leberzellen mit beiden Viruskomponenten, HBcAg und HBsAg, assoziiert mit aggressiver Entzündung, wie chronisch aggressive Hepatitis oder "Hippie"-Hepatitis, beides ansteckende Formen.

- Beim Hepatom zeichnen sich neue aetiologische Einblicke ab.

Summary

In hepatitis B, the demonstration of the virus antigens has provided new insights into diagnosis and prognosis of the disease. Acute and chronic forms of the infection are characterized by four distinct expression patterns of viral antigens: 1) The elimination type occurs

¹ Nach einem Vortrag, gehalten an der Jahresversammlung der Schweizerischen Akademie der Medizinischen Wissenschaften, Neuchâtel, 5./6.11.1976.

² Mit Unterstützung durch den Schweizerischen Nationalfonds (Projekt Nr. 6.1640.75).

in classic acute viral hepatitis with limited course. Despite seropositivity viral antigens in liver tissue are lacking. 2) In the HBc-predominance type of immuno-suppressed patients a marked expression of HBcAg in liver tissue is accompanied by the presence of infectious Dane particles in blood. Histology reveals non-aggressive hepatitis, such as chronic persistent or nonspecific reactive hepatitis in a symptomfree patient. 3) The HBs-predominance type again is associated with non-aggressive hepatitis (chronic persistent, nonspecific reactive) but HBcAg in tissue and Dane particles in blood are missing. These HBsAg carriers therefore represent patients of low or no infectivity at all. 4) In the HBc+ type a focal expression of both viral components, HBcAg and HBsAg, is accompanied by the appearance of Dane particles in blood and aggressive hepatitis, such as chronic aggressive or "Hippie" hepatitis, both forms of high infectivity. - In hepatoma the demonstration of viral components offers new etiologic criteria.

Die Infektion mit dem Hepatitisvirus B ist in Blut und Lebergewebe sowohl serologisch als auch morphologisch fassbar:

Viruskomponenten im Blut

Das im Blut nachweisbare Dane-Partikel (10), wahrscheinlich das komplette infektiöse Viron (2, 10, 13, 14, 31), besteht aus mindestens 2 serologisch und morphologisch unterscheidbaren Komponenten (Abb. 1): 1. dem zentralen Core-Antigen (HBcAg; 2, 24) und 2. der äusseren Hülle, dem Surface-Antigen (HBsAg; 2, 24), auch Träger der Subtypen (26).

HBsAg erscheint außerdem als Ueberschussmaterial im Blut in Form von sphärischen, 20 nm Partikeln und tubulären Formationen.

Beide Viruskomponenten, sowohl HBcAg als auch HBsAg, lassen sich auch im Lebergewebe nachweisen (22, 28).

Viruskomponenten auf hepatozellulärer Ebene

In der Leber wird HBcAg hauptsächlich - wenn auch nicht ausschliesslich - im Hepatozytenkern gefunden (Abb. 2; 16, 20). Elektronenoptisches Korrelat sind 24 - 27 nm messende

Abb. 1. Immunagglutiniertes Blut eines Patienten mit chronisch aggressiver Hepatitis. Dane-Partikel (D) mit zentralem Core (HBcAg) und Hülle aus HBsAg. Ueberschüssiges HBsAg in Form von 20 nm sphärischen Partikeln und Tubuli.

Abb. 2. Spezifische Immunfluoreszenz für HBcAg. Beachte Positivität der Leberzellkerne. Leberbiopsie eines immunsupprimierten Patienten (Nierentransplantation) mit chronischer nicht-aggressiver Entzündung.

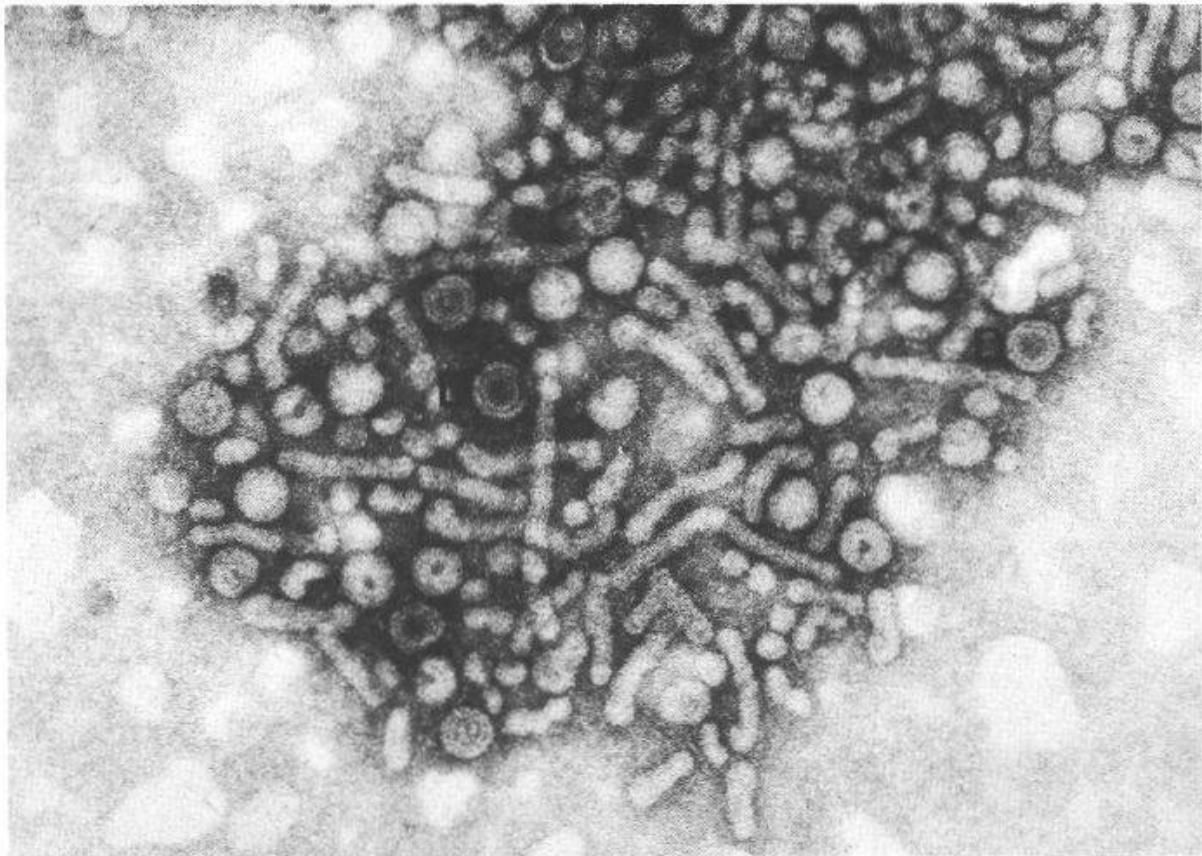


Abb. 1

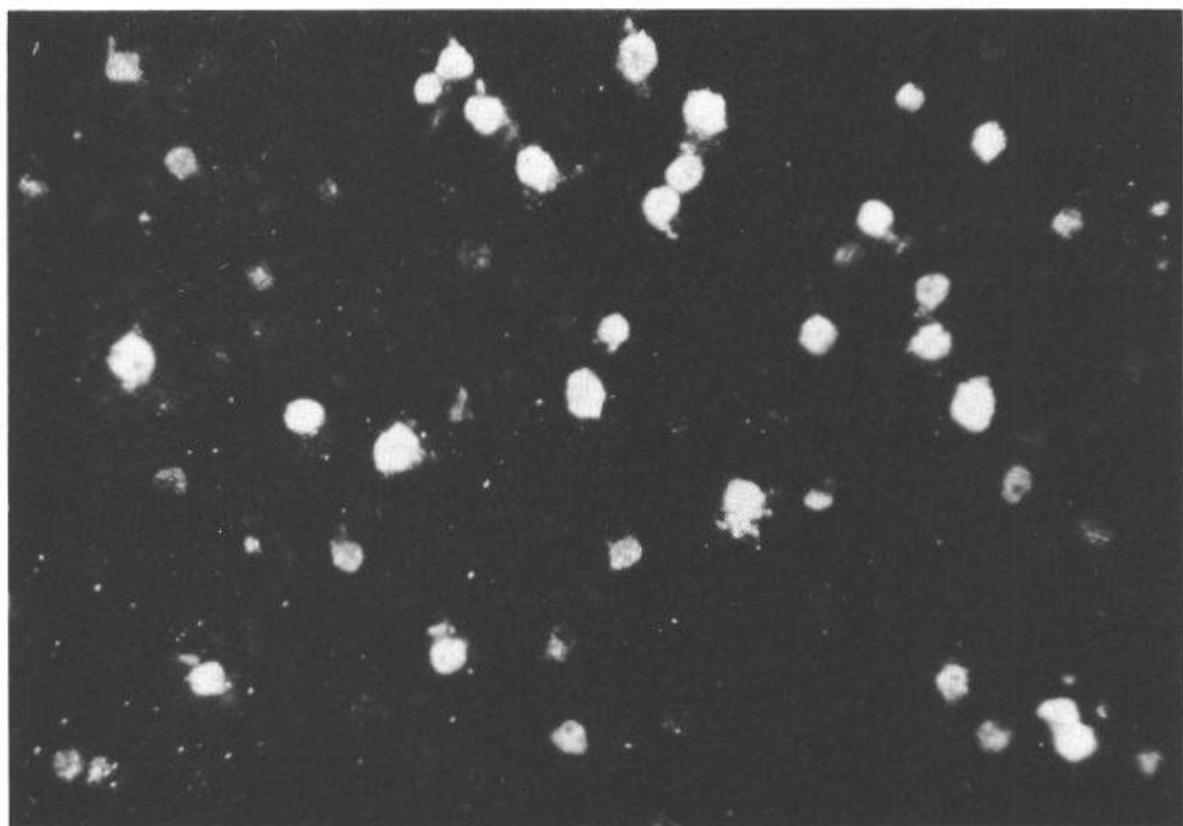


Abb. 2

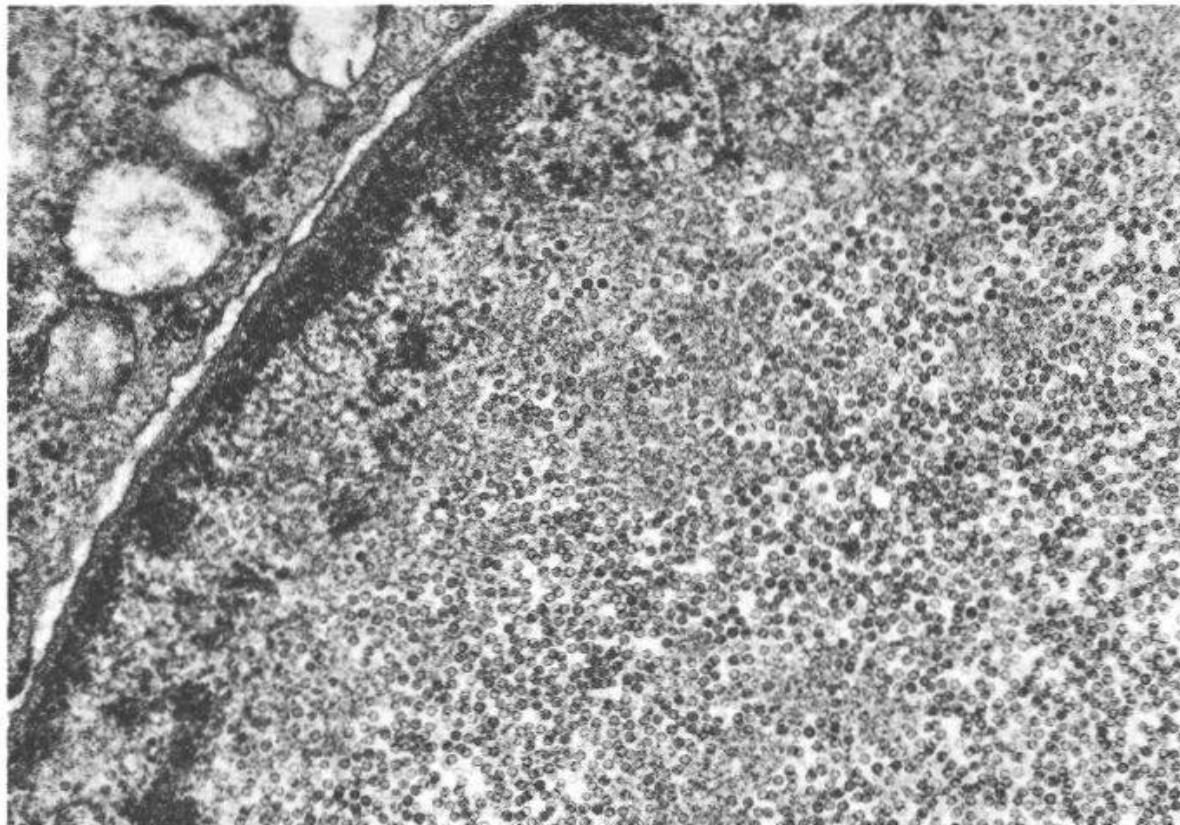


Abb. 3. Ausschnitt eines Leberzellkerns mit massenhaft nicht eingehüllten HBcAg-Partikeln (mittlerer Durchmesser 24 nm).

intranukleäre, nicht eingehüllte Core-Partikel (Abb. 3; 16, 22, 25, 28). Exzessiver Core-Befall der Leberzellkerne verrät sich schon lichtoptisch bei Haemalaun-Eosin-Färbung durch eosinophile, feinkörnige Einschlüsse, was als "Sandkerne" beschrieben worden ist (Abb. 4; 6).

Demgegenüber wird HBsAg immunfluoreszenzoptisch ausschliesslich im Leberzellzytoplasma angetroffen (Abb. 5; 12, 16, 21). Elektronenoptisch zeigt sich HBsAg in Form von Filamenten innerhalb eines stark proliferierten glatten endoplasmatischen Retikulum (Abb. 6; 16, 22, 33). Konventionell-lichtoptisch stellt sich HBsAg bei Orcein-Färbung (32) braun dar (Abb. 7), während es mit Aldehyd-Thionin (34) dunkelblaue Zonen ergibt (Abb. 8). Auch

Abb. 4. Leberbiopsie bei nierentransplantierte Patientin mit chronisch persistierender Hepatitis. Eosinophile feinkörnige intranukleäre Zone (= Sandkerne), hervorgerufen durch Überschüssiges HBcAg (►). HE.

Abb. 5. Spezifische Immunfluoreszenz für HBsAg. Reine intrazytoplasmatische Expression von HBsAg. Kerne ausgespart. Leberbiopsie bei "gesundem" HBsAg-Träger mit chronischer nicht-aggressiver Entzündung.

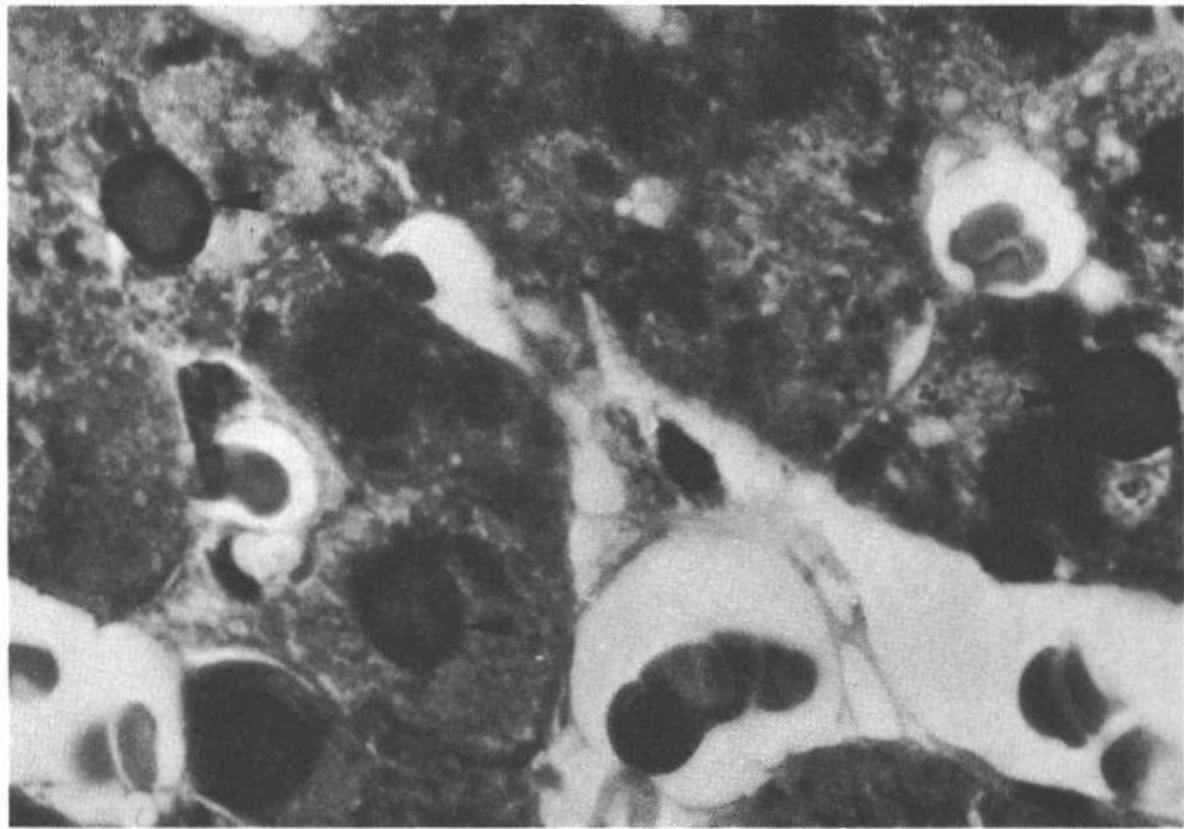


Abb. 4

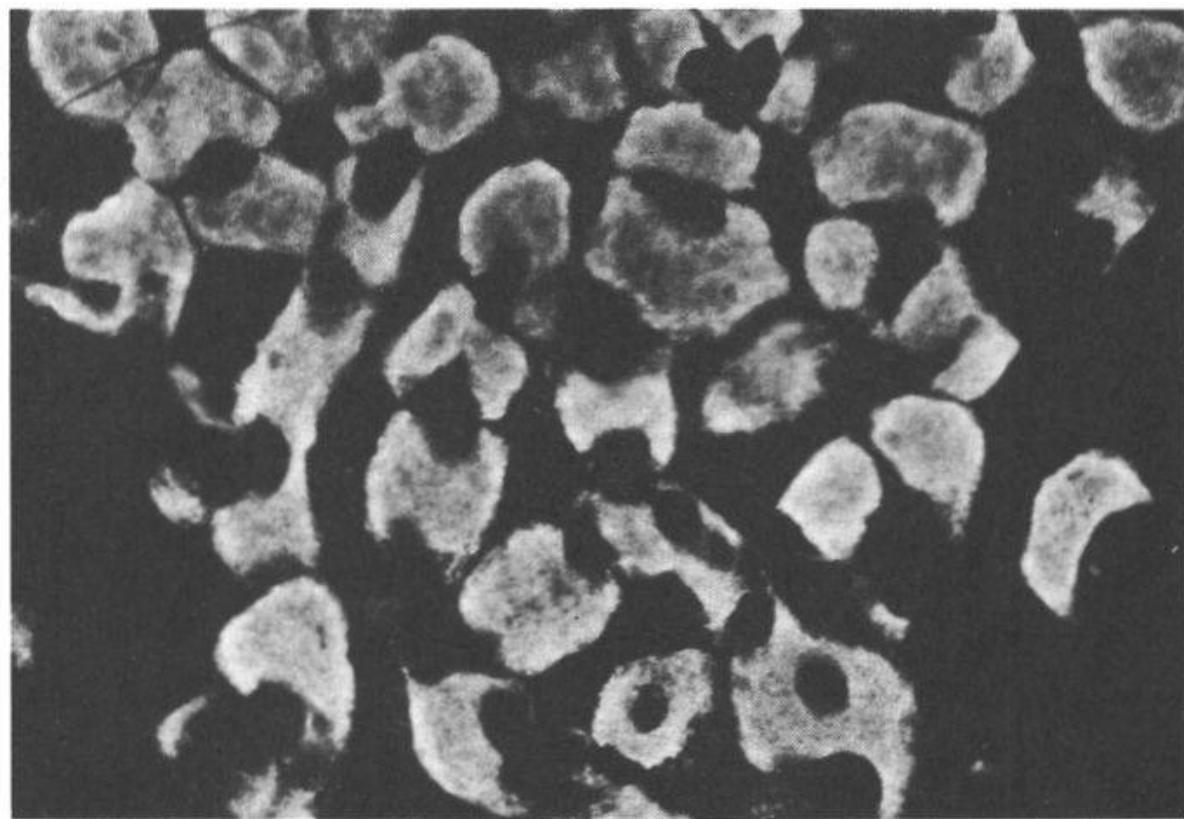


Abb. 5

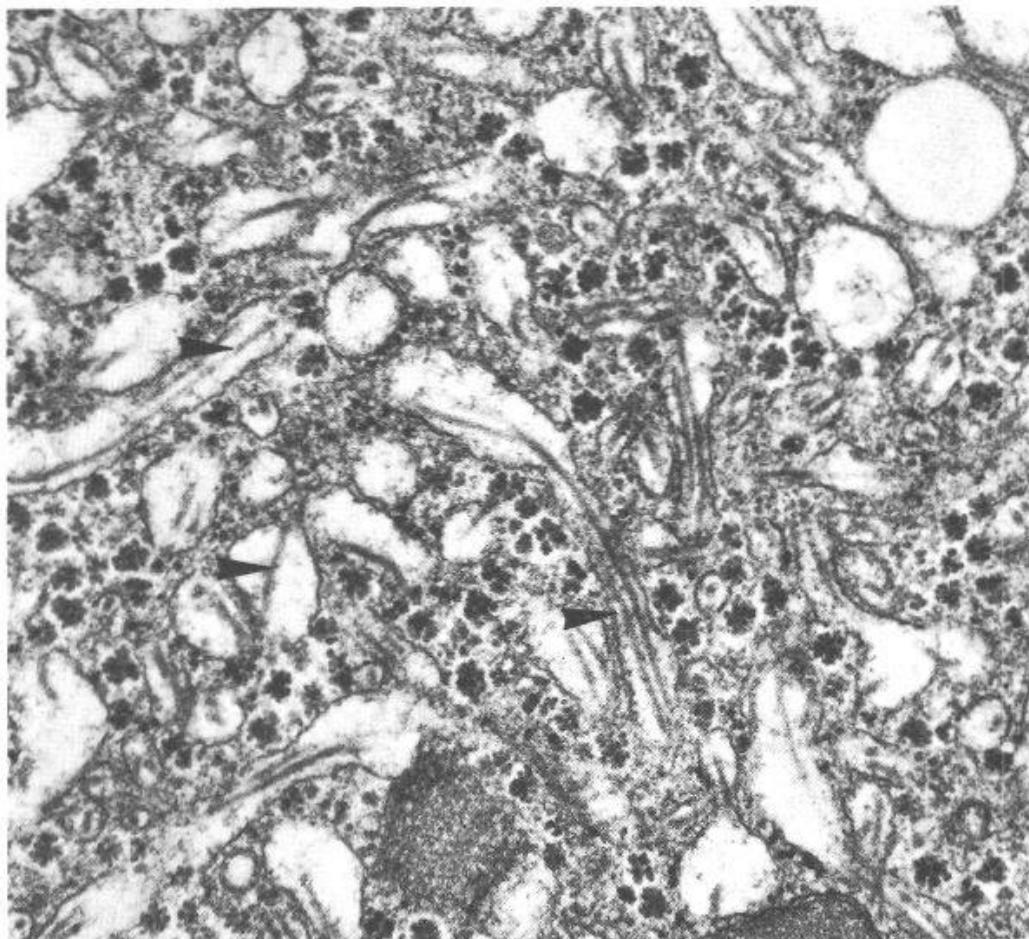


Abb. 6. Intrazytoplasmatisches HBsAg in Form von Filamenten in stark proliferiertem, zum Teil vesikulärem glattem endoplasmatischem Retikulum (►).

in alltäglichen Färbungen, wie z.B. Chromotrop-Anilinblau oder mit Haemalaun-Eosin (Abb. 9) ist HBsAg ohne weiteres erkennbar: Die geschwollenen Leberzellen fallen durch ein milchiges Zytoplasma auf, was ihnen die Bezeichnung "Milchglaszellen" (18) eingetragen hat. In der Spezifität erreicht die Immunperoxidase-Reaktion (Abb. 10), die ebenfalls an Paraffinschnitten durchgeführt werden kann (23), beinahe die Treffsicherheit der Immunfluoreszenz.

Bei gewissen Formen der Hepatitis B erscheint HBsAg nicht nur intrazytoplasmatisch, sondern zusätzlich auf Höhe der Zellmembran, als sog. "membranöses HBsAg" (15, 30).

Viruskomponenten auf Gewebsebene

Die immunfluoreszenz- und elektronenmikroskopische Untersuchung von Blut und Lebergewebe bei akuten und chronischen Hepatitis B-Infektionen ergab – in Korrelation mit dem histologischen Entzündungstyp – grundsätzlich vier Reaktionsmuster (Abb. 11; 4, 5, 7, 16):

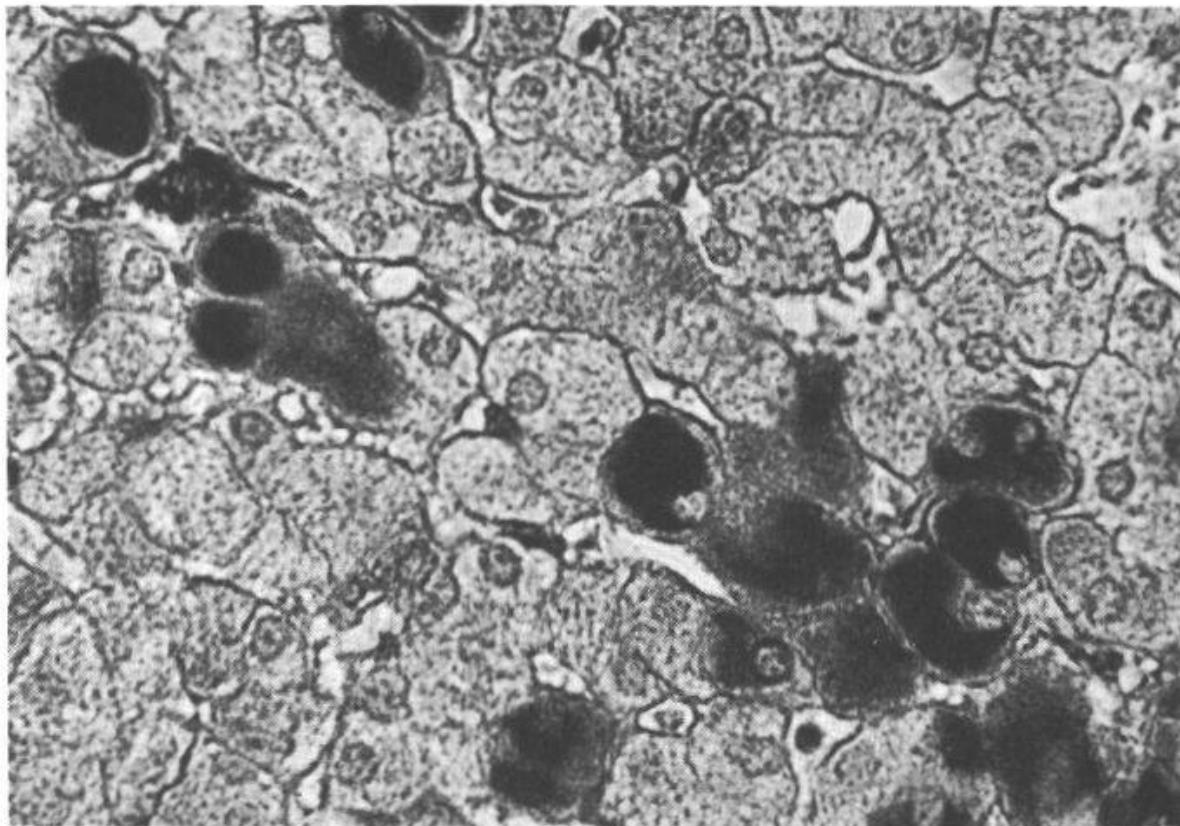


Abb. 7. Intrazytoplasmatisches HBsAg in Leberbiopsie an Paraffinschnitt. Orcein.

1. Bei klassischer akuter, limitierter Virushepatitis finden sich auf dem Höhepunkt der Erkrankung trotz Seropositivität keine Viruskomponenten im Lebergewebe (mit Ausnahme von sehr wenig HBcAg in seltenen Fällen) (Abb. 11). Im präklinischen, pränekrotischen Stadium der Infektion allerdings lassen sich Viruskomponenten im Lebergewebe mit wechselnder Expression darstellen (3, 11).

Diese häufigste Reaktion auf die Infektion deuten wir als normergische ELIMINATIONS-Entzündung: Virusbefallene Leberzellen werden bei effizienter Immunantwort mittels Einzelzellnekrosen beseitigt. Dies widerspiegelt sich klinisch und histologisch in akuter, ikterischer, limitierter Virushepatitis. Von einer normergischen Eliminationsentzündung zu sprechen ist berechtigt: Serokonversion tritt ein.

2. Demgegenüber antworten effektiv immunsupprimierte Nieren-Transplantat-Empfänger (7) oder Knochenmarktransplantierte auf die Infektion mit einer klinisch stummen, nicht-aggressiven Entzündung (histologisch chronisch persistierende oder unspezifisch reaktive Hepatitis) mit fehlenden oder nur angedeuteten blutchemischen oder elektronenmikroskopischen Anzeichen für einen Leberzellenschaden (Abb. 11). Jedoch sind 60 - 100 % der Leberzellkerne mit HBcAg und 5 - 20 % der Hepatozyten mit HBsAg befallen.

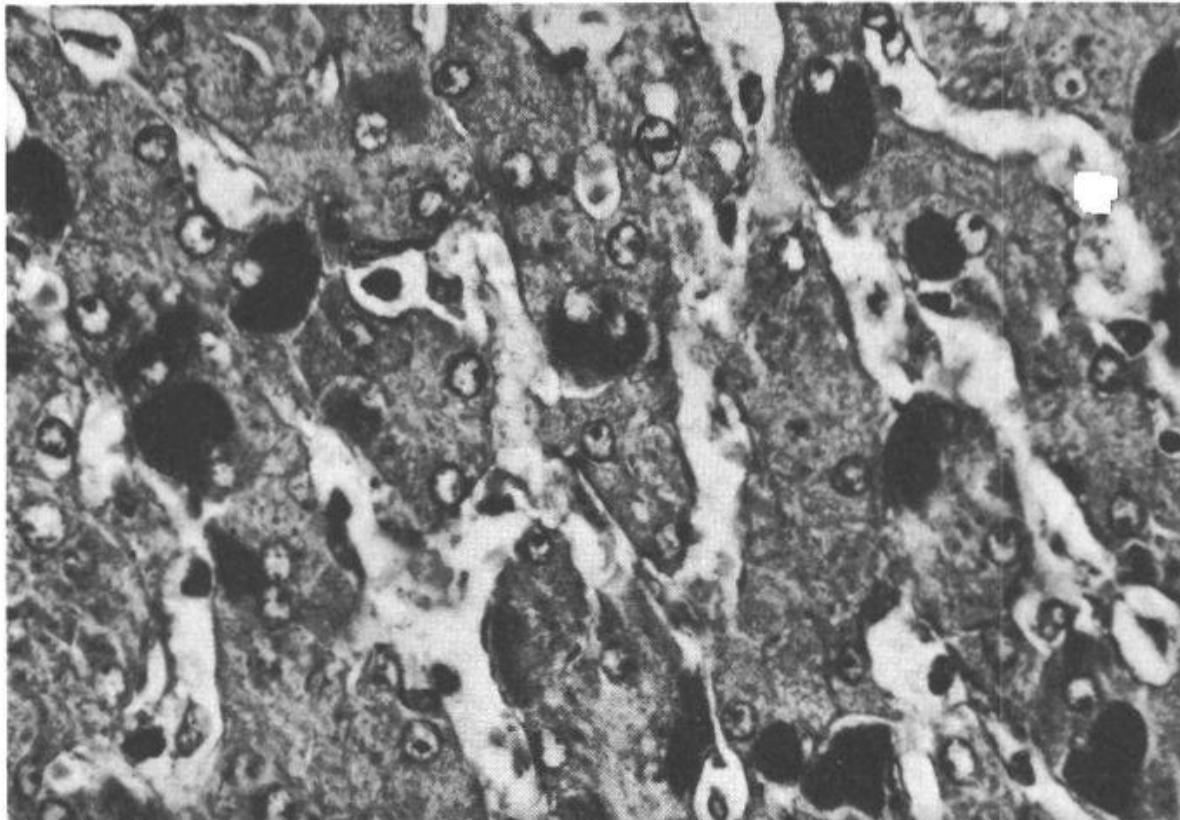


Abb. 8. Intrazytoplasmatisches HBsAg in Leberbiopsie an Paraffinschnitt. Aldehyd-Thionin.

Interessanterweise ist dieser CORE-PRAEDOMINANZ-TYP inzwischen auch bei nicht exogen immunsupprimierten Patienten und ohne aufdeckbaren endogenen Immundefekt dokumentiert. Er findet sich auch besonders bei vertikaler Transmission des Hepatitisvirus B von der Mutter auf das Neugeborene (8).

Diese 100%ige Toleranz von HBcAg ohne Zellschaden zeigt, dass das Hepatitisvirus B an sich nicht oder nur gering zytopathogen sein kann. Je intensiver die therapeutische Immunsuppression, desto ausgedehnter der Core-Befall und desto geringer die Manifestation der Hepatitis.

Entsprechend dem HBcAg-Nachweis im Gewebe erscheinen im Blut Dane-Partikel (Abb. 1; 9). Da die Infektiosität dieser Dane-Partikel nach dem heutigen Wissen kaum mehr in Frage zu stellen ist, dürften Patienten von diesem Core-Typ hoch ansteckend sein.

3. Bei einer zweiten Variante der chronischen, nicht-aggressiven Entzündung (histologisch chronisch persistierende oder unspezifisch reaktive Hepatitis oder gar völlig fehlende Entzündung (= Carrier)) dominiert im Gewebe HBsAg. HBcAg fehlt ganz oder ist in ganz vereinzelten Fällen minimal exprimiert, weshalb auch von einem "Core-Mangel-Typ" gesprochen werden kann. Auch bei diesem SURFACE-TYP ist ein Leberzellschaden biochemisch oder elektronenmikroskopisch nicht fassbar oder nur angedeutet.

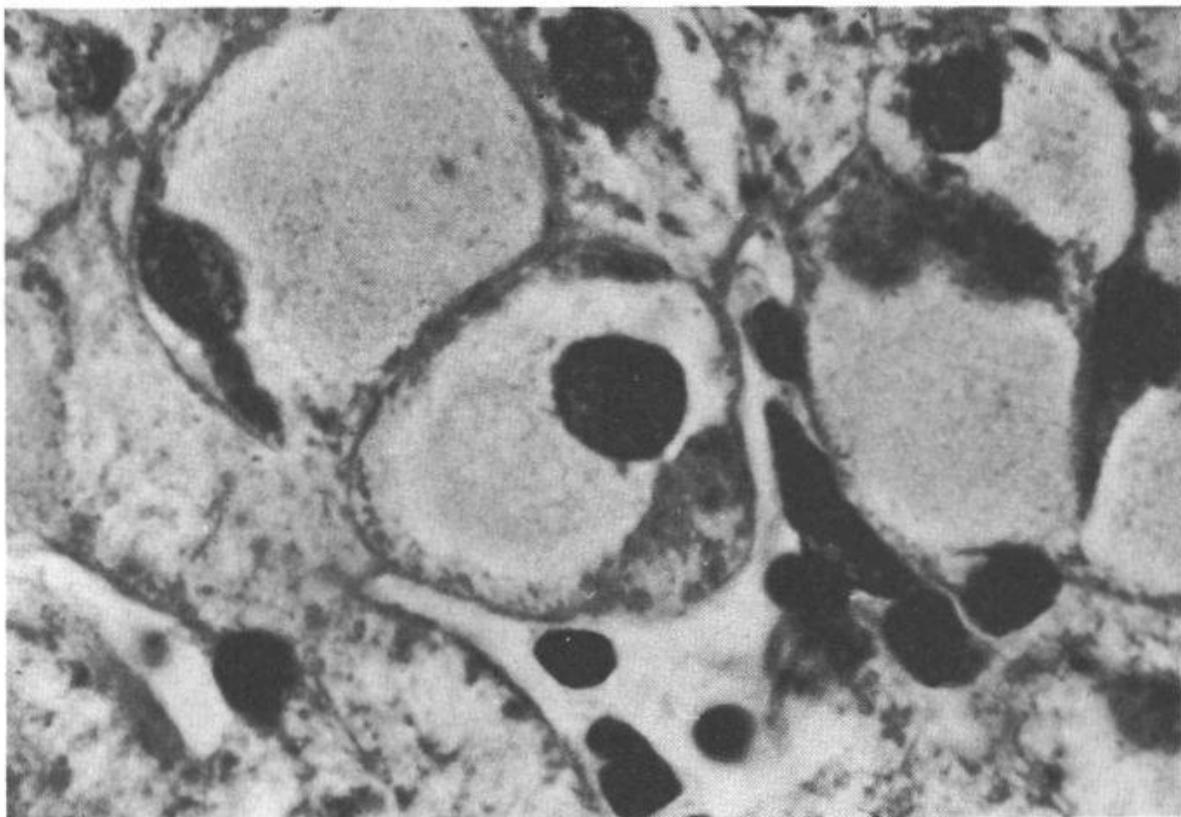


Abb. 9. Intrazytoplasmatisches HBsAg in Leberbiopsie an Paraffinschnitt. Beachte milchglasartigen Aspekt des Leberzellzytoplasma. HE.

In Übereinstimmung mit der fehlenden HBcAg-Synthese im Gewebe finden sich im Blut keine Dane-Partikel (9). Der Patient vom Surface-Typ dürfte somit nicht oder nur sehr gering infektiös sein.

Die Interpretation der Biologie des Surface-Typs ist nicht einfach. Eine spezifische Toleranz von HBsAg bei fast effizienter Antwort gegen HBcAg bietet sich als Erklärungsmöglichkeit an (Diskussion s. 17).

4. Aggressive Hepatitiden, wie die chronisch aggressive Hepatitis oder gewisse Formen der akuten Virushepatitis bei intravenösem Drogenabusus (sog. "Hippie"-Hepatitis) sind stets verbunden mit einer fokalen Expression beider Komponenten - mit HBcAg bis zu 70 % und HBsAg bis zu 30 %.

Die fassbare HBcAg-Synthese im Gewebe ist wiederum begleitet von nachweisbaren Dane-Partikeln im Blut, so dass aggressive Hepatitiden grundsätzlich als infektiös zu betrachten sind.

Das Ausmass des Core-Befalles im Gewebe verhält sich entgegengesetzt zur Aggressivität der Hepatitis. Dieses Verhalten kann wohl am besten verstanden werden unter der Annahme einer fein graduierten, partiellen Immuninsuffizienz: Es können zwar einige,

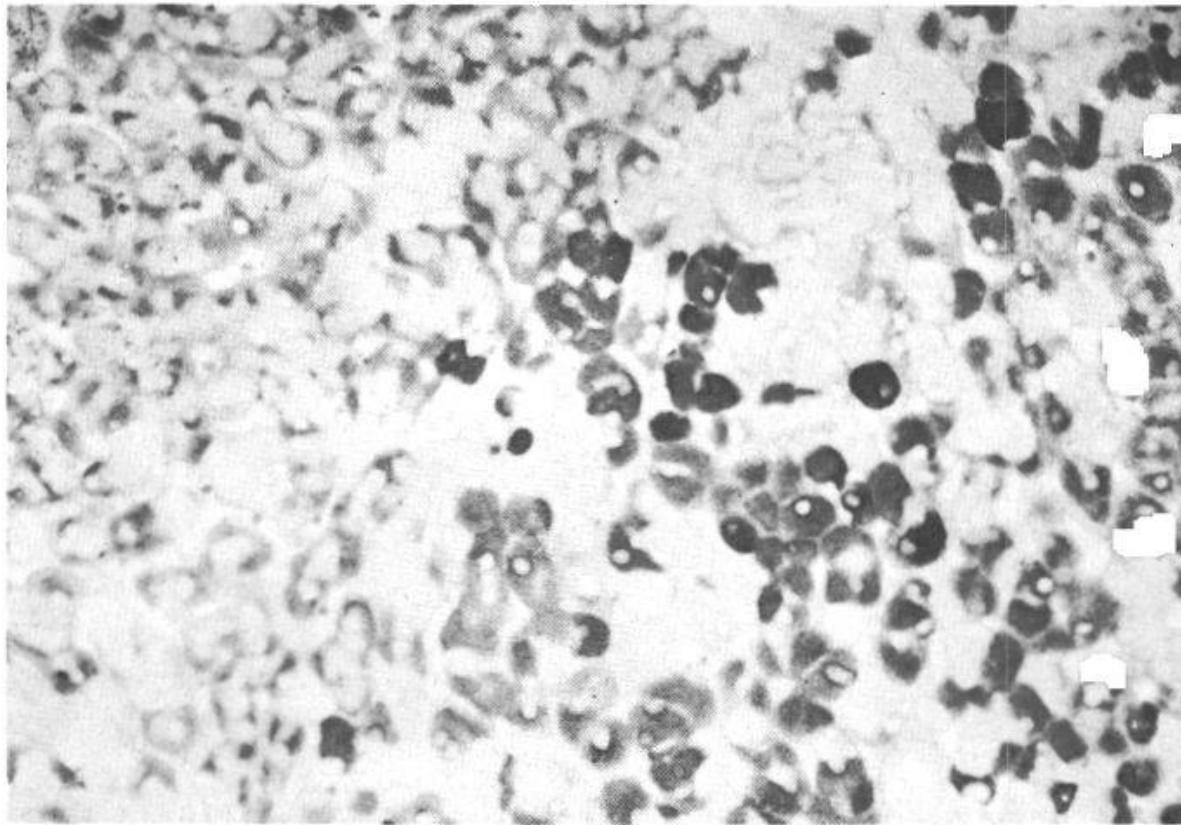


Abb. 10. Intrazytoplasmatisches HBsAg in Leberbiopsie an Paraffinschnitt. Spezifischer Nachweis von HBsAg am Paraffinschnitt mit der Immunperoxidasereaktion.

aber nicht alle virusbefallenen Zellen ausgeschaltet werden. Dies kann die Chronizität, möglicherweise auch die Aggressivität der Entzündung erklären.

Abb. 12 und Abb. 13 zeigen das erweiterte Konzept der chronischen Hepatitis B-Infektion aufgrund der Viruskomponenten-Befunde in Blut und Gewebe sowie den Zusammenhang zwischen Grad der Immunkompetenz, Entzündungsform, Core-Expression und Infektiosität.

Abb. 14 vermittelt eine Zusammenfassung unter Berücksichtigung von histologischem Entzündungstyp, Viruskomponentenmuster in Gewebe und Blut und Immunantwort. Danach verhält sich das im Lebergewebe darstellbare HBcAg indirekt proportional zur Effizienz der spezifischen Immunantwort gegenüber dem Hepatitisvirus B (Rechteck in Bildmitte Abb. 14). Je stärker die Immunantwort, desto weniger HBcAg wird im Lebergewebe vorgefunden und umgekehrt. So scheint nach unseren Erfahrungen an insgesamt über 700 ausgewerteten Leberbiopsien denn auch das Ausmass von darstellbarem HBcAg im Gewebe den sensibelsten Gradmesser für die spezifische Immunantwort zu ergeben - das Ausmass von HBcAg scheint also den Grad der Eliminationsinsuffizienz am besten widerzuspiegeln. Danach lassen sich zunächst zwei Extremsituationen festhalten:

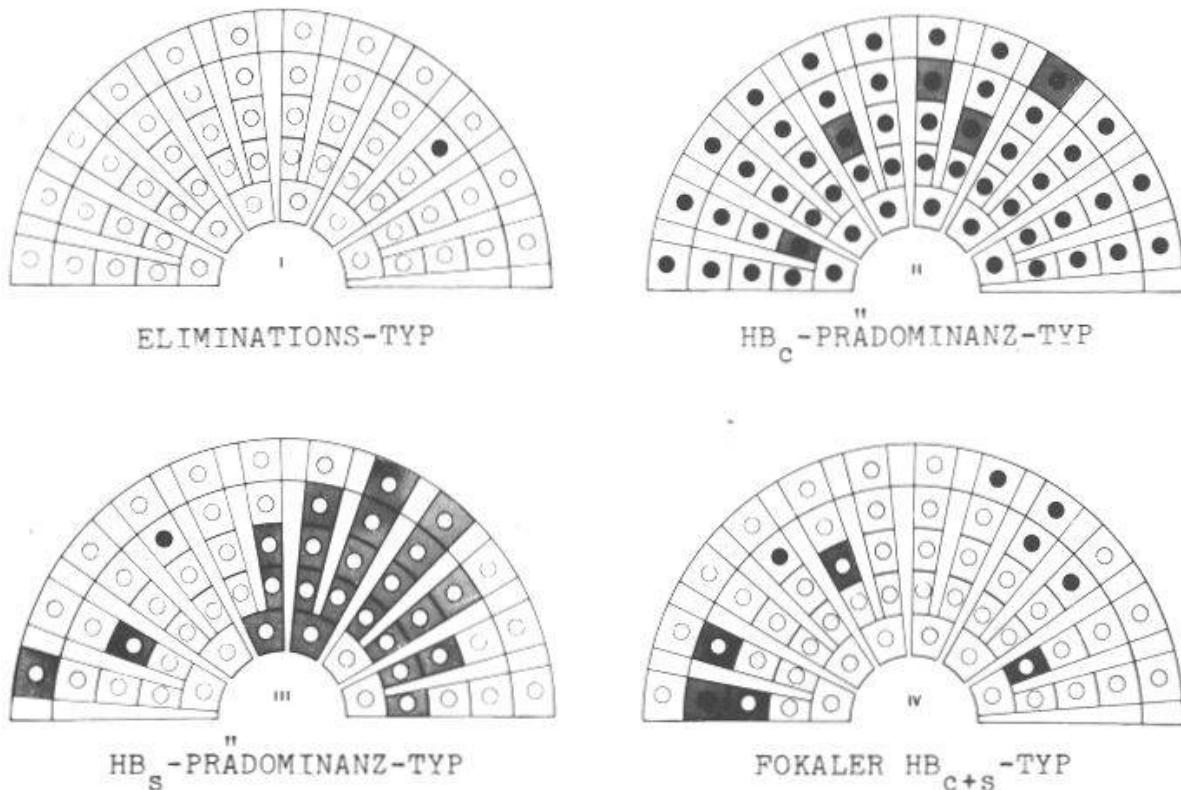


Abb. 11. Hepatitis B-Antigen-Expressionsmuster im Leberläppchen bei Hepatitisvirus B-Infektion.



= nukleäres HBcAg



= zytoplasmatisches HBsAg

I = Eliminations-Typ: Keine Viruskomponenten (oder nur sehr wenig HBcAg) auf dem Höhepunkt der Erkrankung. Histologie: Klassische akute Virushepatitis.

II = HBc-Prädominanz-Typ: Nukleäres HBcAg in 60 - 100 %, zytoplasmatisches HBsAg in bis zu 20 % der Leberzellen. Histologie: Chronische nicht-aggressive Entzündung.

III = HBs-Prädominanz-Typ: HBsAg in bis zu 80 % der Leberzellen, kein nachweisbares nukleäres HBcAg (oder nur vereinzelt). Histologie: Chronische nicht-aggressive Entzündung.

IV = HBc+s-Typ: Fokale Expression beider Viruskomponenten: HBcAg in bis zu 70 %, HBsAg in 0 - 30 %. Histologie: Aggressive Entzündung.

1. NORMERGIE, die häufigste Reaktion auf die Infektion, hat zur Folge: Elimination virusbefallener Zellen mittels Einzelzellnekrosen, mit negativem Viruskomponenten-Nachweis im Gewebe auf dem Höhepunkt der Erkrankung trotz Seropositivität, resultierend in histologisch und klinisch klassischer akuter Virushepatitis. Serokonversion tritt ein; die Patienten sind nur vorübergehend infektiös; der Krankheitsverlauf ist limitiert.
2. Das andere Extrem: TOLERANZ bei effektiver (z.B. exogen therapeutischer) Immunsuppression zieht nach sich eine persistierende, klinisch stumme, histologisch chronische, nicht-aggressive Entzündung mit 60 - 100%iger Expression von Viruskomponenten, vor

1. A K U T E H E P A T I T I S

- 1.1. Klassische lobuläre Hepatitis → Eliminations-Typ
- 1.2. Lobuläre Hepatitis mit
konfluierenden Nekrosen
(subakut-nekrotisierende H.)
- 1.3. Lobuläre Hepatitis mit
Periportalhepatitis
(= "Hippie"-Hepatitis)

→ Eliminations-Typ

→ HB_{c+s}-Typ→ HB_{c+s}-Typ2. C H R O N I S C H E H E P A T I T I S

- 2.1. Keine Entzündung oder
unspezifisch reaktive Hepatitis
("Träger")
- 2.2. Chronisch persistierende
Hepatitis
- 2.3. Chronisch aggressive
Hepatitis

→ HB_c-Prädominanz-Typ→ HB_s-Prädominanz-Typ→ HB_c-Prädominanz-Typ→ HB_s-Prädominanz-Typ→ HB_{c+s}-Typ

Abb. 12. Klassifizierung der Hepatitis B.

allem von HBcAg ohne Zellschaden. Dabei keine Möglichkeit zur Serokonversion; keine Antikörperbildung gegen HBsAg und in der Regel auch nicht gegen HBcAg. Entsprechend der persistierenden HBcAg-Expression im Gewebe erscheinen Dane-Partikel im Blut; die Patienten sind persistierend infektiös.

3. Gemessen an der Menge darstellbaren HBcAgs im Gewebe betrachten wir die zweite Form der chronischen nicht-aggressiven Hepatitis vom HBsAg-Typ (mit fehlender Dane-Partikel- und Core-Expression) als den relativ am besten immunologisch kontrollierten chronischen Typ. Er ist deshalb in Abb. 14 am meisten links aufgetragen, denn er scheint nur eine gegen HBsAg gerichtete TOLERANZ, nicht aber gegen HBcAg, aufzuweisen. Hinweise darauf ergeben sich aus der praktisch fehlenden anti-HBs-Bildung bei dauernder anti-HBc-Synthese bei solchen chronischen HBsAg-Trägern. Das Dane-Partikel-freie Blut dieser Patienten dürfte nicht oder höchstens gering infektiös sein.

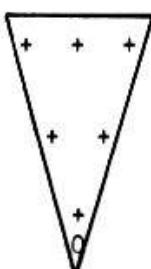
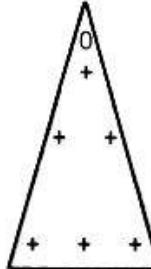
RELATIVE IMMUN- KOMPETENZ	ENTZÜNDUNG	CORE- Expression im Gewebe	DANE- Partikel im Blut	INFEKTIOSI- TAET
	nicht-aggressiv		0 - (+)	0 - gering
	aggressiv			
	nicht-aggressiv		++	h o c h

Abb. 13. Zusammenhang zwischen Grad der IMMUN-KOMPETENZ, ENTZUENDUNGSFORM, CORE-EXPRESSION und INFEKTIOSITAET

4. Mit ihrer mittleren fokalen HBcAg-Synthese und der zwar insuffizienten, aber maximal aktivierten Entzündung und klinischen Symptomatologie kommt die chronisch aggressive Hepatitis zwischen die beiden Varianten der nicht-aggressiven persistierenden Entzündung (also zwischen gut kontrolliertem HBs-Typ und global insuffizientem HBc-Typ) zu stehen.

Die Vorstellung geht dahin, dass bei der chronisch aggressiven Hepatitis dauernde Eliminationsversuche zwar einige infizierte Zellen auszuschalten vermögen, eine völlige Elimination jedoch nicht zustande kommt. So ergab auch die Auswertung: Die aktiveren Formen der chronisch aggressiven Hepatitis (Aktivitätsgrad B) zeigen in der Regel weniger HBcAg im Gewebe als die wenig aktive Form (Aktivitätsgrad A). Bricht nun die Immunantwort zusammen oder wird massiv immunsuppressiv behandelt, finden wir Uebergänge in den nicht-aggressiven Entzündungstyp mit klinischer Besserung (chronisch persistierende Hepatitis), aber mit einer HBcAg-Expression, die sich in ihrem Ausmass dem HBc-Prädominanz-Typ nähert.

Bei chronisch aggressiver Hepatitis vermag also eine Serokonversion nicht einzutreten. Entsprechend der nachweisbaren Core-Expression im Gewebe finden sich auch Dane-Partikel im Blut, so dass aggressive Hepatitiden grundsätzlich als hoch infektiös anzusehen sind.

Verlaufsbiopsien mit histologischen Uebergängen von einem Typ in einen anderen lehren, dass diese vier Reaktionsmuster nicht als starre, scharf abgesetzte Blöcke aufzufassen sind, sondern vielmehr als ein kontinuierliches Spektrum mit fliessenden Uebergängen zwischen besonders charakteristischen Expressionsmustern (Abb. 11), abhängig von einer spezifischen, fein graduierten Immunantwort.

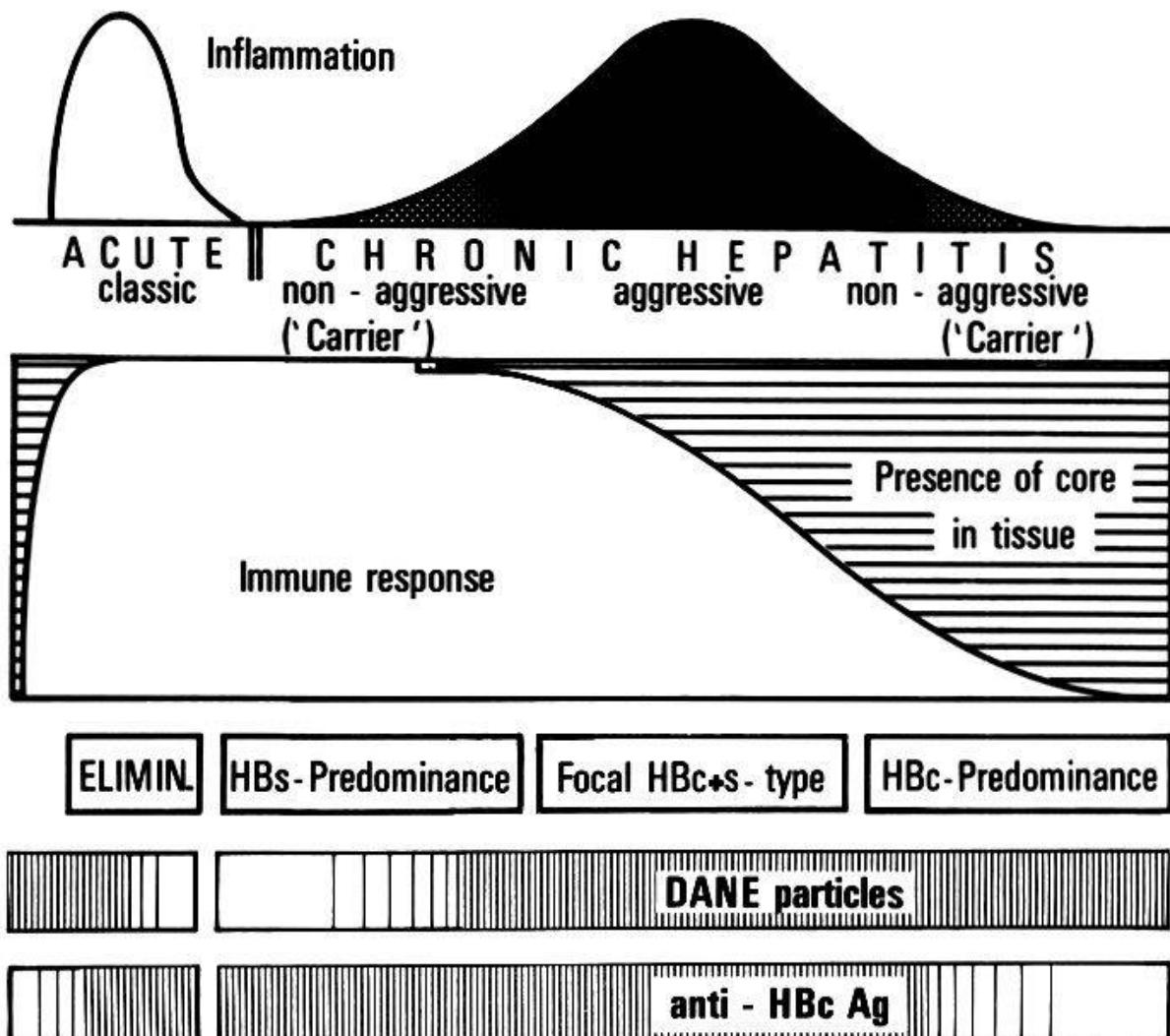


Abb. 14. Konzept der Beziehungen zwischen Entzündungsreaktion (Ordinate), Immunantwort, Viruskomponenten-Expression im Gewebe, Dane-Partikelbildung und anti-HBcAg (Abszisse) im Blut. Acute classic = Akute klassische limitierte Virushepatitis. Non-aggressive hepatitis = Chronische unspezifisch reaktive oder chronisch persistierende Hepatitis. "Carrier" = Virusexpression in Gewebe und Blut ohne Entzündung in der Leber oder mit unspezifisch reaktiver Hepatitis (= HBsAg-Träger). Aggressive hepatitis = chronisch aggressive und "Hippie"-Hepatitis.

Der Nachweis der beiden Viruskomponenten im Blut (29) und Gewebe (1, 19, 27) hat ferner eine enge und spezifische Assoziation zwischen dem Hepatitisvirus B und dem hepatozellulären Karzinom ergeben und zwar betrifft dies hepatzelluläre Karzinome mit oder ohne Zirrhose.

Die Analyse der Hepatitisvirus B-Komponentenmuster im Lebergewebe und Blut lässt somit genauere Aussagen zu Diagnose, Prognose, Therapieeffekt und Infektiosität zu. Sie wirft auch neues Licht auf die Problematik des Leberzellkarzinoms. Sie vermittelt weiterhin indirekte Einblicke in die Immunitätslage des Wirtes: Die spezifische Immunitätslage dürfte

entscheiden, ob eine Hepatitisvirus B-Infektion akut und limitiert oder chronisch verläuft. Eine spezifische Immunschwäche oder ein Immundefekt zieht Chronizität nach sich. Dabei dürfte der Grad der Immunschwäche bestimmen, ob die chronische Infektion aggressiv oder nicht-aggressiv verläuft. Die Analyse der Viruskomponentenmuster hat weiterhin Einblick verschafft in die Bedeutung des histologischen Entzündungstyps mit der entsprechenden Klinik und unser Verständnis dafür verbessert.

1. Akeyama, T., Kamada, T., and Ooka, T.: The distribution patterns of hepatitis B antigen in the liver by immunofluorescence. Ref. V Congreso mundial de Gastroenterología, Mexico-City, October 1974.
2. Almeida, J.D., Rubenstein, D., and Stott, E.J.: New antigen-antibody system in Australia-antigen-positive hepatitis. Lancet 1971/II: 1225.
3. Arnold, W., Meyer zum Büschenfelde, K.H., Hess, G., und Knolle, J.: The diagnostic significance of intrahepato-cellular hepatitis-B-surface-antigen (HBsAg), hepatitis-B-core-antigen (HBcAg) and IgG for the classification of inflammatory liver disease. Klin. Wschr. 53: 1069, 1975.
4. Bianchi, L., und Gudat, F.: Core- und Hüllenantigen des Dane-Partikels im Lebergewebe - Beziehungen zu den Verlaufsformen der Hepatitis B. Leber Magen Darm 5: 180, 1975.
5. Bianchi, L., und Gudat, F.: Histologische Charakteristika und Nachweis von Hepatitis-B-Antigen-Komponenten im Lebergewebe bei akuter und chronischer Virushepatitis. Immunität und Infektion 3: 159, 1975.
6. Bianchi, L., und Gudat, F.: Sanded nuclei in hepatitis B. Eosinophilic inclusions in liver cell nuclei due to excess in hepatitis B core antigen formation. Lab. Invest. 35: 1, 1976.
7. Bianchi, L., Gudat, F. und Sonnabend, W.: Hepatitis B: Core- und Surface-Antigen im Lebergewebe und Verlaufsformen der Hepatitis B. In: Neumayr, A. (Ed.): Aktuelle Probleme der klinischen Hepatologie. Witzstrock, Baden-Baden 1975; p. 290.
8. Bianchi, L., Gudat, F., und Sonnabend, W.: Vertical transmission of hepatitis B. A study of 14 mother/infant pairs. (In Vorbereitung)
9. Bianchi, L., Gudat, F., und Schmid, M.: Semiquantitative correlations between appearance of hepatitis B antigen components in liver and blood in various forms of hepatitis B. In: Preisig, R., Bircher, J., und Paumgartner, G. (Eds.): The Liver. Quantitative aspects of structure and function. Editio Cantor, Aulendorf 1976; p. 99.
10. Dane, D.S., Cameron, C.H., und Briggs, M.: Virus-like particles in serum of patients with Australia-antigen-associated hepatitis. Lancet 1970/I: 695.
11. Edington, T.S., und Chisari, F.V.: Immunological aspects of hepatitis B virus infection. Amer. J. med. Sci. 270: 213, 1975.
12. Gerber, M.A., Hadziyannis, S., Vernace, S., Vissoulis, C.: Incidence and nature of cytoplasmic hepatitis B antigen in hepatocytes. Lab. Invest. 32: 251, 1975.
13. Gerin, J.L.: The Dane particle in type B hepatitis. In: Greenwalt, T.J., und Jamieson, G.A. (Eds.): Transmissible disease and blood transfusion. Grune and Stratton, New York 1975; p. 125.
14. Gerin, J.L., Ford, E.C., und Purcell, R.H.: Biochemical characterization of Australia antigen. Amer. J. Path. 81: 651, 1975.
15. Gudat, F., und Bianchi, L.: HBsAg: A target antigen on the liver cell? In: Popper, H., Bianchi, L., und Reutter, W. (Eds.): Membrane alterations as basis of liver injury. MTP Press, Lancaster 1977 (im Druck).

16. Gudat, F., Bianchi, L., Sonnabend, W., Thiel, G., Aenishaenslin, W., and Stalder, G. A.: Pattern of core and surface expression in liver tissue reflects state of specific immune response in hepatitis B. *Lab. Invest.* 32: 1, 1975.
17. Gudat, F., Bianchi, L., Stalder, G.A., und Schmid, M.: Klassifizierung und Infektiosität der chronischen Hepatitis B, definiert durch Dane-Partikel im Blut und Virus-Komponenten in der Leber. *Schweiz. med. Wschr.* 106: 812, 1976.
18. Hadziyannis, S., Gerber, M.A., Vissoulis, H., and Popper, H.: Cytoplasmic hepatitis B antigen in "ground-glass" hepatocytes of carriers. *Arch. Path.* 96: 327, 1973.
19. Hadziyannis, S.J., Giustozi, A., Moussouros, A., and Merikas, G.: Hepatitis-B core and coat antigens in the liver in primary liver cell carcinoma. Ref. VI Meet. IASL, Acapulco 1974.
20. Hadziyannis, S., Moussouros, A., Giustozi, A., and Almeida, J.: Immunofluorescence study of the "core" antigen in the liver. *Digestion* 8: 66, 1973 (Abstr.).
21. Hadziyannis, S., Vissoulis, C., Moussouros, A., and Afroudakis, A.: Cytoplasmic localisation of Australia antigen in the liver. *Lancet* 1972/I: 976.
22. Huang, S.: Hepatitis-associated antigen hepatitis. An electron microscopic study of virus-like particles in liver cells. *Amer. J. Path.* 64: 483, 1971.
23. Huang, S.N.: Immunohistochemical demonstration of hepatitis B core and surface antigen in paraffin sections. *Lab. Invest.* 33: 88, 1975.
24. Huang, S., and Groh, V.: A study on antibodies produced with liver tissue containing Australia antigen and virus-like particles. *Lab. Invest.* 29: 743, 1973.
25. Huang, S., Groh, V., Beaudoin, J.G., Dauphinee, W.D., Guttmann, R.D., Morehouse, D.D., Aronoff, A., and Gault, H.: A study of the relationship of virus-like particles and Australia antigen in liver. *Human Path.* 5: 209, 1974.
26. Le Bouvier, G.L.: The heterogeneity of Australia antigen. *J. infect. Dis.* 123: 671, 1971.
27. Ludwig, Ch.: Primäres Leberkarzinom und Australia-Antigen. Inaugural-Dissertation, Universität Basel 1975.
28. Nowoslawski, A., Brzosko, W.J., Madalinski, K., and Krawczynski, K.: Cellular localisation of Australia antigen in the liver of patients with lymphoproliferative disorders. *Lancet* 1970/I: 494.
29. Prince, A.M., Szmuness, W., Michon, J., Demaille, J., Diebolt, G., Linhard, J., Quenum, C., and Sankale, M.: a case/control study of the association between primary liver cancer and hepatitis B infection in Senegal. *Int. J. Cancer* 16: 396, 1975.
30. Ray, M.B., Desmet, V.J., Bradburne, A.F., Desmyter, J., Fevery, J., and De Groot, J.: Differential distribution of hepatitis B surface antigen and hepatitis B core antigen in the liver of hepatitis B patients. *Gastroenterology* 71: 462, 1976.
31. Robinson, W.S.: A human hepatitis B virus candidate. In: Robinson, W.S., and Fox, C.F. (Eds.): *Mechanisms of virus disease. ICN-UCLA Symposia on Molecular and Cellular Biology*, Vol. I, Benjamin, London 1974; p. 225.
32. Shikata, T., Uzawa, T., Yoshiwara, N., Akatsuka, T., and Yamazaki, S.: Staining methods of Australia antigen in paraffin section. *Jap. J. exp. Med.* 44: 25, 1974.
33. Stein, O., Fainaru, M., and Stein, Y.: Virus-like particles in cytoplasm of livers of Au-antigen carriers. *Lancet* 1971/II: 90.
34. Vogel, H.M., Henning, H., Lüders, C.J., v. Braun, H.H., and Tripatzis, I.: Lichtoptischer Nachweis von HB-Ag im Leberbiopsiat? *Z. Gastroent.* 12: 257, 1974.

Adresse der Autoren: Prof. Dr. L. Bianchi und PD Dr. F. Gudat, Institut für Pathologie der Universität, Schönbeinstrasse 40, CH-4056 Basel (Schweiz)